

Effetti deleteri della stimolazione apicale del ventricolo destro. Dobbiamo modificare la tecnica standard di impianto di pacemaker?

Carlo Pignalberi, Renato Pietro Ricci, Massimo Santini

Dipartimento di Cardiologia, A.O. San Filippo Neri, Roma

Key words:

Cardiac resynchronization therapy; Pacemaker.

Up to now the apical right ventricle one is the best pacemaker implantation. As a matter of fact this site is easily reachable by catheter and dislocations are few. Nevertheless evidence from the literature demonstrates dyssynchrony in myocardial contraction pattern, diastolic dysfunction and mismatch in perfusion and innervation. For this reason alternative sites of stimulation have been tested. One of these is represented by the right ventricular outflow tract. Some studies have compared this site to the apical one, showing a better cardiac index in the former; moreover QRS was narrower and fewer perfusional defects have been found. On the contrary, other studies did not show any significant differences between these two sites of stimulation. In order to obtain cardiac resynchronization, biventricular pacing, has been introduced, consisting in the contemporary stimulation of the lateral wall of both ventricles from a cardiac vein, originating from the coronary sinus. It has been proposed a bifocal stimulation, in which we introduce one catheter into the apex and another one in the right ventricular outflow tract: in this case QRS complex is narrower but cardiac output is not increased. A newer pacing technique is represented by direct His bundle stimulation. We can obtain a narrow QRS complex, like the physiological one. So we might solve problems related to intraventricular dyssynchrony.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (10): 635-648)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 16 marzo 2005; nuova stesura il 21 luglio 2005; accettato il 21 luglio 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Carlo Pignalberi

Dipartimento
di Cardiologia
A.O. San Filippo Neri
Via G. Martinotti, 20
00135 Roma
E-mail:
c.pignalberi@libero.it

Introduzione

Lo scopo originario degli stimolatori cardiaci impiantabili era quello di prevenire la sincope e la morte, dovuta a prolungati periodi di asistolia, durante attacchi di Morgagni-Adams-Stokes e durante blocchi cardiaci completi¹. Negli anni successivi, sono stati sviluppati dispositivi sempre più complessi capaci di mantenere la fisiologica sequenza di attivazione atrioventricolare e di fornire una migliore risposta cronotropa durante esercizio. I pacemaker con funzionamento basato sull'attività atriale (AAI, VDD o DDD), infatti, confrontati con la stimolazione ventricolare isolata, migliorano la funzione emodinamica, riducono l'incidenza di sindrome da pacemaker, di fibrillazione atriale e di insufficienza cardiaca, nei pazienti con malattia del nodo del seno^{2,3}. Inoltre, la funzione "rate responsive" migliora la capacità funzionale e la durata dell'esercizio nei pazienti con incompetenza cronotropa⁴. Con l'elevato livello di affidabilità e di efficacia dei pacemaker permanenti, al momento disponibili, l'interesse della ricerca si è oggi focalizzato sull'ottimizzazione dello stato

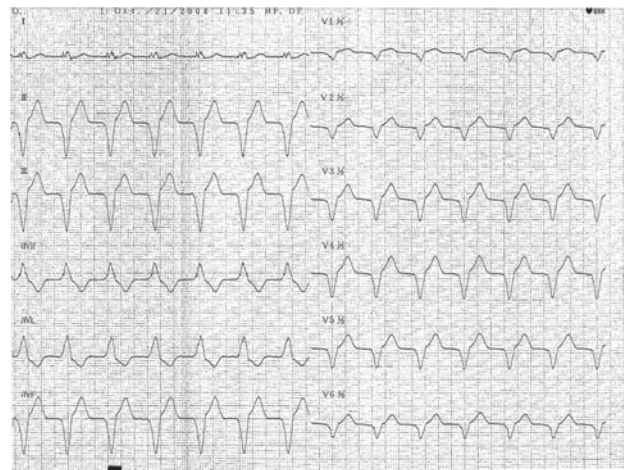
emodinamico e funzionale dei pazienti sottoposti a stimolazione permanente. In quelli con normale funzione ventricolare e conduzione atrioventricolare integra, i parametri emodinamici risultano peggiorati con la stimolazione ventricolare, anche se atrioguidata, rispetto all'attivazione ventricolare attraverso la via di conduzione nativa^{5,6}. Al contrario, una continua stimolazione ventricolare destra ha provocato un miglioramento emodinamico in altri gruppi di pazienti, anche in assenza di bradicardia sintomatica: per esempio, in caso di cardiomiopia ipertrofica ed ostruzione del tratto di efflusso, la stimolazione apicale destra si è dimostrata capace di ridurre il grado di ostruzione e migliorare conseguentemente la capacità funzionale^{7,8}. Tale effetto risulta probabilmente correlato con l'alterata sequenza di attivazione ventricolare che provoca un ritardo del movimento settale, ecocardiograficamente conosciuto come movimento paradossale del setto interventricolare⁹. Un dato molto interessante è scaturito dal confronto tra la stimolazione in ventricolo destro apicale (RVA) e nel tratto di efflusso ventricolare destro (RVOT) in questa categoria di pazienti: la stimolazione in

RVOT produceva benefici significativamente inferiori rispetto a quella in RVA. Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa ed insufficienza cardiaca l'effetto della stimolazione in RVA risulta più controversa. Esistono evidenze^{10,11} che suggeriscono un miglioramento della capacità funzionale con la stimolazione atrio-guidata in RVA, tuttavia, studi successivi^{12,13} non hanno confermato i dati precedenti. La spiegazione di ciò può essere innanzitutto correlata al fatto che solo specifici sottogruppi, come quelli con insufficienza mitralica diastolica¹⁴ o con importante ritardo della conduzione atrioventricolare¹⁵ possono beneficiare della stimolazione in RVA; inoltre, risulta evidente che la contrazione incoordinata legata alla stimolazione in questo sito viene controbilanciata dall'ottimizzazione del ritardo atrioventricolare e per ovviare a tale incoordinazione è stata proposta una stimolazione in RVOT. Tutte le suddette informazioni fanno emergere due importanti osservazioni: la sede di stimolazione svolge un ruolo importante sulla funzionalità del ventricolo sinistro e differenti patologie cardiache possono avvantaggiarsi della stimolazione artificiale da diverse regioni del ventricolo destro per un beneficio massimale.

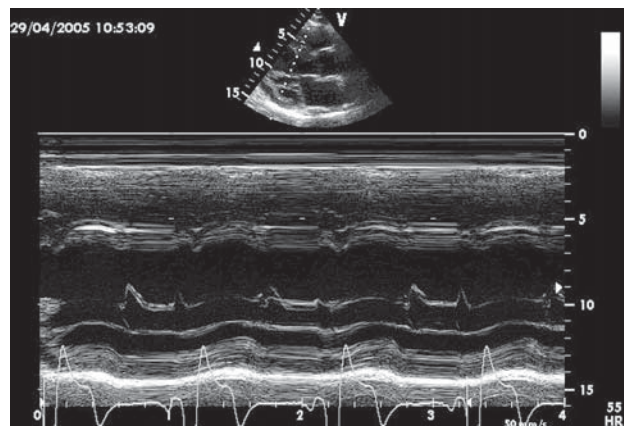
Stimolazione in ventricolo destro apicale

In pazienti con blocco di branca sinistro completo è stata ben documentata la presenza di difetti di perfusione durante scintigrafia miocardica da sforzo, nonostante la presenza di un albero coronarico normale^{16,17}. Tale reperto, presente in più del 46% dei casi¹⁸ in sede settale, rappresenta un'ischemia miocardica funzionale. Studi clinici e sperimentali^{19,20} hanno dimostrato che il flusso ematico regionale era ridotto nel setto, in presenza di blocco di branca sinistro. Questa ischemia funzionale risulta probabilmente collegata con la contrazione settale asincrona associata con l'anormale attivazione ventricolare in caso di blocco di branca sinistro. Inoltre, l'alterazione della sequenza di attivazione elettrica può portare all'asimmetria dello spessore della parete ventricolare sinistra²¹ con anomalie del movimento settale sino a produrre una disfunzione globale del ventricolo sinistro^{17,22}.

Effetti emodinamici della stimolazione in ventricolo destro apicale. La stimolazione apicale del ventricolo destro normalmente produce un pattern elettrocardiografico di blocco di branca sinistro con alterazioni della depolarizzazione e della contrazione miocardica (Fig. 1). Pertanto, alterazioni funzionali del miocardio simili a quelle osservate durante blocco di branca sinistro possono essere presenti in caso di stimolazione in RVA. Nel 1925 Wiggers²³ osservò che, durante battiti cardiaci generati da una stimolazione artificiale epicardica, l'ampiezza dell'onda di pressione del ventricolo sinistro si riduceva, mentre la durata della contrazione isovolumetrica e l'eiezione sistolica



A



B

Figura 1. A: tracciato elettrocardiografico con stimolazione in ventricolo destro apicale e morfologia del complesso QRS a tipo blocco di branca sinistro con negatività delle derivazioni periferiche inferiori (DII, DIII, aVF); B: immagine ecocardiografica monodimensionale del ventricolo sinistro durante stimolazione in apice, che documenta asincronismo di contrazione tra setto interventricolare e parete posteriore.

risultavano allungati. Egli attribuì questi risultati a "differenze nella sequenza di eccitazione" che "possono inficiare l'efficacia della contrazione dell'intero ventricolo". Dopo queste pionieristiche osservazioni, molti ricercatori hanno documentato una globale diminuzione della funzionalità del ventricolo sinistro durante stimolazione in RVA in modelli animali e sull'uomo, secondaria all'attivazione e conseguentemente alla contrazione desincronizzata durante stimolazione in RVA. Gilmore et al.²⁴ hanno documentato per primi, nel 1963, che la stimolazione ventricolare destra causava una diminuzione del precarico del ventricolo sinistro in un modello animale: essi hanno osservato uno spostamento in basso e a destra della relazione non lineare tra la pressione telediastolica del ventricolo sinistro e la gittata pulsatoria. Gli autori hanno dedotto che la riduzione della sincronità di contrazione del ventricolo doveva almeno in parte essere responsabile delle disfunzioni descritte; hanno comunque sottoli-

neato l'importanza della perdita della fisiologica sincronicità atrioventricolare del loro modello. Studi successivi hanno sostanzialmente confermato i dati precedenti. L'attivazione elettrica asincrona porta a regionali cambiamenti del carico meccanico, con un precarico inferiore nelle regioni attivate precocemente, rispetto a quelle attivate tardivamente. Così, nelle zone ad attivazione precoce, il rapido accorciamento sistolico è seguito da un accorciamento fortemente ridotto nella parte finale della sistole; al contrario, nelle regioni attivate tardivamente, un precoce pre-stretch sistolico è seguito da un pronunciato accorciamento sistolico. Questi cambiamenti funzionali portano alla lunga ad una redistribuzione della massa cardiaca con un assottigliamento delle regioni precocemente stimulate ed un ispessimento di quelle attivate tardivamente^{21,25}. Sono stati eseguiti vari studi che hanno dimostrato che le regioni del ventricolo sinistro stimulate precocemente presentano delle anomalie di perfusione^{26,27}. In pazienti senza patologia coronarica e con stimolazione in RVA, l'analisi mediante scintigrafia al tallio-201 ha mostrato difetti di perfusione nelle regioni infero-posteriori ed apicali. In questi studi tali difetti di perfusione durante stimolazione erano correlati con la presenza di onde T invertite in sede infero-laterale. Tali osservazioni suggeriscono che le anomalie delle onde T poststimolazione possono essere segno di ischemia miocardica sul sito di stimolazione²⁸. Un ulteriore aspetto dell'influenza della stimolazione artificiale in RVA risulta correlato con il consumo ventricolare di ossigeno. In studi su cuori isolati^{29,30} e sull'uomo³¹, sono stati evidenziati effetti contrastanti: ridotta efficienza ventricolare²⁹ o assenza di effetto^{30,31}. Boerth e Covell²⁹ studiarono gli effetti della stimolazione in RVA su cuori a contrazione isovolumetrica in cani a torace aperto durante bypass cardiopolmonare per valutare l'influenza della stimolazione in RVA sulla relazione tra funzionalità ventricolare sinistra e consumo di ossigeno. Attraverso la comparazione tra stimolazione atriale e ventricolare, osservarono che la stimolazione in RVA produceva una diminuzione della pressione di picco del ventricolo sinistro, una diminuzione dello stress di picco di parete e una diminuzione del massimo dP/dt, nonostante assenza di cambiamenti significativi della contrattilità. L'ultimo aspetto che risente della stimolazione in RVA riguarda variazioni dell'innervazione adrenergica. Tali osservazioni, rilevate principalmente mediante studi scintigrafici, non possono al momento essere attribuite a cause anatomiche o funzionali o ad entrambe. Una denervazione simpatica dopo stimolazione permanente in RVA non può essere sicuramente la causa dei difetti di uptake della meta-iodio-benzil-guanidina con iodio¹²³; sembra invece più ragionevole supporre che essa sia correlata con meccanismi funzionali e, in particolare, con un'aumentata attività simpatica nelle regioni interessate dal fenomeno, che provoca un'aumentata competizione tra meta-iodio-benzil-guanidina con iodio¹²³ e

noradrenalina per l'uptake delle terminazioni nervose. Tale aumentata attività simpatica potrebbe causare una costrizione microvascolare e così spiegare i difetti di perfusione osservati e la riduzione del flusso coronarico nelle regioni stimulate precocemente³². Questa ipotesi è inoltre supportata dall'osservazione che la stimolazione in RVA su modelli animali produce un aumento della noradrenalina tissutale, indicante un chiaro incremento dell'attività adrenergica³³⁻³⁵.

Evidenze cliniche dell'effetto della stimolazione in ventricolo destro apicale. Negli ultimi anni sono stati pubblicati degli importanti trial randomizzati che hanno documentato, dal punto di vista strettamente clinico, l'effetto negativo della stimolazione artificiale in ventricolo destro apicale. Nielsen et al.³⁶ hanno arruolato 225 pazienti consecutivi affetti da malattia del nodo del seno e normale conduzione atrioventricolare; essi sono stati quindi randomizzati a ricevere un dispositivo monocamerale con stimolazione artificiale in atrio o in ventricolo. Ad un follow-up medio di 5.5 ± 2.4 anni è stato osservato come la stimolazione ventricolare fosse associata con una maggiore incidenza di insufficienza cardiaca congestizia e con maggiore consumo di diuretici; inoltre è stata apprezzata una riduzione dell'accorciamento frazionale del ventricolo sinistro ed un'aumentata dilatazione dell'atrio sinistro, rispetto ai pazienti stimolati soltanto in atrio. Ad un follow-up più lungo, > 8 anni, gli stessi autori² hanno osservato come il benefico effetto della stimolazione atriale si sia mantenuta sostanzialmente invariata nel tempo: la stimolazione isolata atriale risulta infatti associata con una sopravvivenza significativamente più alta, con una minore incidenza di fibrillazione atriale, con minore complicanze tromboemboliche, con minore insufficienza cardiaca e con un più basso rischio di blocco atrioventricolare. Gli autori dello studio CTOPP (Canadian Trial of Physiologic Pacing)³⁷ hanno anch'essi valutato la presunta superiorità di una stimolazione fisiologica, realizzata con stimolazione atriale o bicamerale, sulla stimolazione monocamerale in ventricolo destro considerata non fisiologica. 1474 pazienti affetti da bradicardia sintomatica sono stati impiantati con un pacemaker monocamerale ventricolare e 1094, con le medesime caratteristiche, con una stimolazione fisiologica monocamerale atriale o bicamerale. Dopo un follow-up medio di circa 3 anni, l'incidenza di stroke e la mortalità per cause cardiopolmonari non hanno mostrato differenze significative tra i due gruppi; il tasso di fibrillazione atriale annuale invece era significativamente inferiore nei pazienti trattati con stimolazione fisiologica ($p < 0.05$), anche se tale effetto benefico non si manifestava prima dei 2 anni dall'impianto; infine la mortalità totale e le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca erano tendenzialmente inferiori nei pazienti con stimolazione fisiologica, senza però raggiungere la significatività statistica. Gli autori concludono osser-

vando come la stimolazione atriale o bicamerale sia superiore alla ventricolare isolata, tuttavia il beneficio risulta decisamente modesto. Nello studio MOST (Mode Selection Trial) Lamas et al.³⁸ hanno confrontato, in una popolazione di 2010 pazienti affetti da malattia del nodo del seno, l'effetto della stimolazione monocamerale ventricolare e quella sincrona bicamerale (996 e 1014 individui, rispettivamente). I soggetti arruolati sono stati seguiti per un follow-up di 33.1 mesi e sono stati osservati i seguenti risultati: l'incidenza di mortalità totale e di stroke non fatale non differiva significativamente tra i due gruppi; nei pazienti con stimolazione bicamerale il rischio di fibrillazione atriale risultava inferiore, così come la progressione dell'insufficienza cardiaca; infine, la qualità della vita risultava modestamente migliorata rispetto ai pazienti trattati con stimolazione ventricolare isolata. Un'interpretazione dei dati di questo studio, che ha confermato la superiorità della stimolazione fisiologica su quella ventricolare isolata, ma senza ottenere dei risultati fortemente significativi, è stata successivamente data per mezzo di una sottoanalisi dei 1339 pazienti dello studio MOST che presentavano prima dell'impianto una durata del complesso QRS < 120 ms³⁹. In questa popolazione la percentuale di stimolazione ventricolare era del 90% nei pazienti con pacemaker DDDR e del 58% in quelli con pacemaker VVIR. Le analisi statistiche hanno dimostrato che tale parametro rappresentava un importante predittore di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Inoltre, il rischio di fibrillazione atriale aumentava linearmente con la percentuale di stimolazione ventricolare dallo 0 all'85% in entrambi i gruppi. Gli autori quindi concludevano che la desincronizzazione ventricolare dovuta alla stimolazione in ventricolo fosse il determinante del maggior rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e di insorgenza di fibrillazione atriale, anche quando veniva preservata la sincronizzazione atrioventricolare. L'ultima grande evidenza clinica dell'influenza della stimolazione ventricolare sulla funzionalità cardiaca viene dallo studio DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator)⁴⁰. Questo studio randomizzato ha arruolato 506 pazienti con indicazione all'impianto di un defibrillatore, senza necessità di stimolazione artificiale antibradicardica, con l'obiettivo di confrontare l'efficacia della stimolazione bicamerale con quella ventricolare isolata. I pazienti, in terapia farmacologica massimale, sono stati tutti impiantati con un defibrillatore bicamerale e sono stati successivamente randomizzati ad essere programmati in VVI a 40 b/min (n = 256) ed in DDDR a 70 b/min (n = 250). Al follow-up ad 1 anno, l'endpoint combinato costituito dalla mortalità e dall'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca mostrava una superiorità della programmazione in VVI rispetto a quella in DDDR; l'analisi delle singole componenti dell'endpoint confermavano l'andamento generale.

Stimolazione in tratto di efflusso ventricolare destro

L'alternativa più naturale al posizionamento dell'elettrodo in RVA è consistita, sin dagli anni '80, nel ricercare un punto di stimolazione in RVOT. Le applicazioni tecniche ed uno studio sistematico di tale alternativa si sono però sviluppate, con studi numericamente limitati, soltanto dalla prima metà degli anni '90. La tecnica di impianto consiste nell'introdurre un catetere a fissazione attiva attraverso il ventricolo destro sino alla valvola polmonare e successivamente ritrarlo sino a raggiungere l'altezza desiderata. Successivamente lo stiletto diritto viene sostituito con uno curvo in modo da indirizzare la punta del catetere verso il setto. La migliore posizione è valutata mediante la posizione anatomica del catetere alla fluoroscopia ed in base all'asse elettrico verticale del complesso QRS elettroindotto e all'adeguatezza dei parametri elettrici misurati, dopo aver ancorato la vite alla superficie endocardica (Fig. 2).

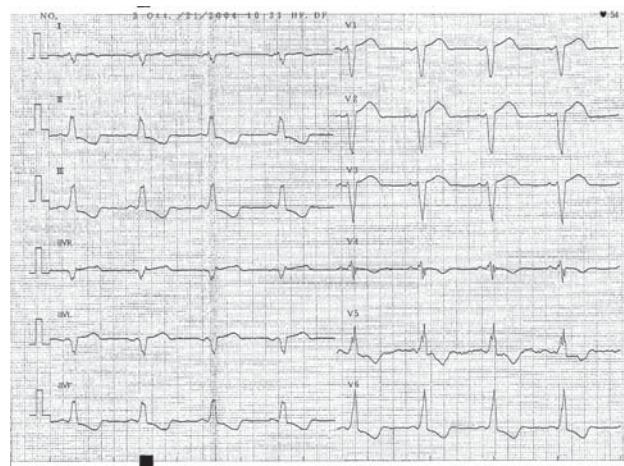


Figura 2. Tracciato elettrocardiografico con stimolazione dal tratto di efflusso ventricolare destro e morfologia del complesso QRS a tipo blocco di branca sinistra con positività delle derivazioni periferiche inferiori (DII, DIII, aVF).

Identificazione anatomica e tipizzazione elettrocardiografica. Dall'esame della letteratura⁴¹⁻⁴⁵ e soprattutto dalla dettagliata revisione dei singoli pazienti, si può notare una notevole difformità tra i termini utilizzati per indicare la sede di stimolazione e la porzione anatomica interessata; tutto ciò produce una notevole variazione dei risultati e conseguentemente una scarsa attendibilità degli eventuali confronti tra i vari studi e talvolta tra i pazienti arruolati nello stesso studio. I termini "setto", "tratto di efflusso del ventricolo destro" e "setto all'efflusso" sono stati tutti utilizzati per descrivere siti di stimolazione alternativi al RVA. Il ventricolo destro normale non è una struttura anatomicamente omogenea. Essa è divisa in tratto di afflusso postero-inferiore, corpo trabecolato e tratto di efflusso antero-superiore,

detto anche infundibulo. Il corpo ed il tratto di efflusso sono separati da un arco semicircolare di quattro strutture muscolari distinte ma interconnesse: la banda parietale, il setto infundibolare, la banda settale e la banda moderatrice. Ulteriore confusione nasce dal raggruppamento di questi muscoli in “cresta terminale” e “trabecola settomarginale” e dall’occasionale assenza della banda moderatrice. Vari autori^{41,42,46,47} hanno studiato lo stesso sito, appena sopra o sotto l’inserzione della banda moderatrice sulla parte destra del setto. Tale regione, che tipicamente include la branca destra del sistema di conduzione nativo, ha costituito la più comune alternativa al sito di stimolazione in RVA. Radiograficamente la punta del catetere appare posizionata a circa due terzi della distanza tra l’apice e la valvola polmonare, in una proiezione antero-posteriore e direzionata verso il setto, in una proiezione obliqua sinistra o laterale. La morfologia del complesso QRS risultante appare di tipo blocco di branca con asse verticale. Altri autori^{43-45,48,49} hanno inteso la stimolazione in RVOT come il posizionamento del catetere ventricolare vicino alla valvola polmonare, nell’area in cui tendono ad originare le tachicardie ventricolari automatiche da RVOT. Tale sito, nettamente sopra la cresta terminale, può permettere la stimolazione della banda settale parietale e/o distale; tuttavia, la realizzazione tecnica risulta difficile per la scarsità di tessuto muscolare in cui fissare la vite dell’elettrocattetero ed inoltre i parametri elettrici di sensibilità e soglia di stimolazione risultano la maggior parte delle volte di scarsa qualità. Infine, in rari casi, si è tentato di posizionare il catetere nella regione settale di afflusso, approssimativamente all’altezza dell’inserzione dei lembi anteriore o settale della valvola tricuspide nell’area della parte prossimale del sistema di His-Purkinje e del setto perimembranoso. Tale approccio potrebbe essere superiore a quello del setto all’altezza della banda moderatrice in quanto la stimolazione avviene alla biforcazione del fascio di His e potrebbe produrre una normale attivazione biventricolare con un complesso QRS stretto senza una configurazione a blocco di branca. Molto chiarificatrice dei vari punti di stimolazione nel RVOT è la classificazione proposta da Giudici e Karpawich⁵⁰:

- stimolazione settale all’altezza del tratto di afflusso del ventricolo destro: interessa la regione vicino all’anello tricuspide in corrispondenza dei lembi anteriore e settale della valvola e produce un complesso QRS relativamente normale per morfologia ed asse;
- stimolazione nell’infundibolo del ventricolo destro: interessa la zona prossimale della valvola polmonare o vicino alla cresta sopraventricolare e produce un QRS a tipo blocco di branca sinistro con asse verticale;
- stimolazione settale nel tratto di efflusso del ventricolo destro: è il sito più frequentemente interessato e coinvolge la banda moderatrice nella porzione media del setto del ventricolo destro, producendo un QRS a blocco di branca sinistro con asse verticale;
- stimolazione del setto apicale del ventricolo destro: ri-

guarda la zona più prossimale della banda moderatrice e produce un complesso QRS solitamente senza asse verticale.

Evidenze sperimentali: favorevoli e sfavorevoli. Lo studio di Barin et al.⁴¹ può essere considerato come uno dei primi nella valutazione della stimolazione in RVOT. Gli autori hanno randomizzato 33 pazienti tra stimolazione in RVA e RVOT al fine di valutare la possibilità di stimolare un altro sito quando la stimolazione in RVA non fosse disponibile per problemi anatomici o elettrici. Sono state trovate soglie, sensibilità ed ampiezze in RVOT simili a quelle in RVA sia in acuto che in cronico, senza alcuna complicanza; gli autori hanno perciò concluso che tale tipo di impianto risultava fattibile e sicuro. Tale studio è importante perché costituisce la base dalla quale si è partiti per effettuare valutazioni più sofisticate di questo tipo di impianto. Gli studi successivi^{42,44,45,51-64} sulla stimolazione in RVOT hanno prodotto dei risultati contrastanti (Tab. I). Ciò può essere spiegato da molti fattori: innanzitutto l’arruolamento di differenti categorie di pazienti, l’uso di una stimolazione talvolta monocamerale e talvolta bicamerale, la diversa durata dell’intervallo atrioventricolare ed infine, ma forse più rilevante, il diverso posizionamento anatomico del catetere stimolante.

Uno dei primi contributi alla messe di lavori che hanno dimostrato la superiorità della stimolazione in RVOT rispetto a quella in RVA è stato quello di Karpawich et al.⁴⁶ che, in un primo studio, hanno osservato, su modelli animali stimolati in RVA, l’innalzamento delle pressioni in atrio destro ed in arteria polmonare, delle alterazioni nella funzione sinusale, un prolungamento dei periodi refrattari ventricolari e varie alterazioni istologiche consistenti in un disarrangiamento delle miofibrille, calcificazioni distrofiche, prominenza subendocardica delle cellule di Purkinje ed alterazioni mitocondriali. Successivamente, sempre su modelli animali stimolati però in regione settale, hanno valutato l’attivazione ventricolare ed i pattern di contrazione usando elettrogrammi intracardiaci e immagini scintigrafiche⁴⁷. Dopo 4 mesi di osservazione gli autori hanno osservato un’attivazione biventricolare e dei pattern di contrazione pressoché normali; in più l’esame istopatologico ha mostrato una normale morfologia cellulare. Schwaab et al.^{42,43}, in due studi sull’uomo, hanno valutato la stimolazione in RVA e RVOT scegliendo la sede settale in cui veniva rilevato il complesso QRS di durata minore. In entrambe gli studi, in circa due terzi dei pazienti durante stimolazione in RVOT, si osservava una significativa riduzione del complesso QRS, mentre nei restanti non si osservavano differenze o si aveva un allungamento della durata del complesso QRS. Lo studio scintigrafico e la valutazione della frazione di eiezione hanno mostrato una correlazione positiva tra i cambiamenti della durata del complesso QRS e l’atti-

Tabella I. Effetti emodinamici della stimolazione in tratto di efflusso ventricolare destro (RVOT) comparati a quelli in ventricolo destro apicale (RVA).

Autori	N. pazienti	Parametri	Risultati
Schwaab et al. ⁴² , 1999	14	EF[N]	+
Barold et al. ⁴⁴ , 1969	52	CO[T]	±
Buckingham et al. ⁴⁵ , 1997	11	CO[E]	±
Cowell et al. ⁵¹ , 1994	15	CO[T]	+
Giudici et al. ⁵² , 1997	89	CO[E]	+
Karpawich e Mital ⁵³ , 1997	22	LVEDP	+
De Cock et al. ⁵⁴ , 1998	17	CO[E]	+
Saxon et al. ⁵⁵ , 1998	11	FAC[E]	+
Mera et al. ⁵⁶ , 1999	12	EF[N]	+
Kolettis et al. ⁵⁷ , 2000	20	CO[E]	+
Benchimol e Liggett ⁵⁸ , 1966	6	CO[T]	±
Gold et al. ⁵⁹ , 1997	3	CO[T]	±
Blanc et al. ⁶⁰ , 1997	14	PCWP	±
Buckingham et al. ⁶¹ , 1998	14	CO[T]	±
Buckingham et al. ⁶² , 1999	37	CO[T]	±
Victor et al. ⁶³ , 1999	16	CO[T]	±
Raichlen et al. ⁶⁴ , 1984	18	CO[T]	-

CO = gittata cardiaca; E = ecocardiogramma; EF = frazione di eiezione; FAC = accorciamento frazionale; LVEDP = pressione telediastolica ventricolare sinistra; N = scintigrafia miocardica; PCWP = pressione polmonare di incuneamento; T = termodiluizione. + = effetto positivo del RVOT; ± = assenza di differenze significative tra RVOT e RVA; - = effetto negativo del RVOT.

vazione ventricolare ed una correlazione negativa con la frazione di eiezione.

A fianco di queste evidenze della superiorità in termini emodinamici della stimolazione in RVOT rispetto a quella in RVA, ci sono varie altre esperienze in cui tali differenze non sono state osservate. Dopo un'iniziale evidenza risalente a circa cinque decenni fa⁴⁴, dati più consistenti sono stati prodotti da Buckingham et al.⁴⁵ in varie esperienze successive. Sono stati valutati 11 pazienti⁴⁵ sottoposti a studio elettrofisiologico elettivo mediante ecocardiogramma per la valutazione della gittata cardiaca durante stimolazione atriale o bicamerale in RVA, RVOT o contemporanea in entrambi i siti. La durata del complesso QRS non differiva in maniera significativa durante stimolazione isolata in RVA o in RVOT ed il valore di gittata cardiaca restava sostanzialmente invariato. Gli autori notavano soltanto un trend in favore della stimolazione in RVOT. In un altro studio⁴⁸ sono stati arruolati 14 pazienti con alterata funzione contrattile del ventricolo sinistro giudicata mediante frazione di eiezione < 40%. Come nel precedente, gli autori hanno osservato soltanto un trend migliorativo del parametro ecocardiografico dP/dt mediante stimolazione in RVOT rispetto a RVA. Infine, in una popolazione più consistente di 37 pazienti, nell'immediato periodo postchirurgico con elettrodi epicardici posizionati in tre diversi siti (RVOT, regioni parasettali del ventricolo destro e sinistro), è stata valutata la gittata cardiaca in stimolazione sincrona atrioventricolare nei singoli siti e nelle varie combinazioni, senza osservare alcuna differenza significativa, sebbene la pressione arteriosa media tendeva a incrementare ed il complesso QRS ad accorciarsi, durante stimolazione simultanea in due o tre siti⁴⁹.

Stimolazione in corrispondenza del fascio di His-Purkinje

Molti autori hanno riconosciuto come strettamente correlati la durata del complesso QRS stimolato e gli effetti emodinamici sfavorevoli sul ventricolo destro. Già nel 1925 Wiggers²³ suppose una correlazione tra la durata del QRS ottenuto attraverso la stimolazione in vari siti più o meno distanti dal sistema di conduzione nativo e l'efficacia della contrazione; successivamente, le mappe elettrofisiologiche ottenute sui cani da Lister et al.⁶⁵ hanno supportato quell'idea. Questa correlazione vista su modelli animali, però, è stata dimostrata sull'uomo solo recentemente. In uno studio di Schwaab et al.⁴², già citato precedentemente, la durata del complesso QRS era il criterio per l'individuazione del sito ottimale di stimolazione in ventricolo destro. Usando tale approccio, è possibile dimostrare che la riduzione della durata del complesso QRS sia linearmente correlata con l'omogeneizzazione della contrazione e con un miglioramento dei parametri di funzionalità del ventricolo sinistro, primo fra tutti la frazione di eiezione ($r = 0.709$, $p = 0.004$). Inoltre, questi risultati sono stati confermati da Mera et al.⁵⁶ che hanno osservato una significativa correlazione tra i cambiamenti relativi nella durata del QRS stimolato e la frazione di eiezione ($r = 0.089$, $p < 0.01$). Alla luce di ciò la durata del complesso QRS sembra essere un utile marker dell'efficienza del ventricolo sinistro, facilmente ottenibile durante impianti di pacemaker di routine.

Un complesso QRS slargato suggerisce che il pattern di attivazione ventricolare sinistro differisca dal normale; infatti è stato supposto che quanto maggiore sia la quantità di miocardio attivato attraverso la con-

duzione elettrica intramuscolare, escludendo il sistema di conduzione fisiologico, tanto più largo risulti il complesso QRS ottenuto da questa depolarizzazione^{30,65}. Una consistente evidenza a favore di tale ipotesi nasce dall'osservazione, sia durante studi animali^{47,66-68} che sull'uomo^{51,69,70}, che la stimolazione diretta della zona di miocardio in corrispondenza del fascio di His-Purkinje produce un complesso QRS sostanzialmente stretto, comparabile a quello del ritmo intrinseco. Abbiamo già citato una prima esperienza di Karpawich et al.⁴⁷ in cui su modelli animali la stimolazione del setto produceva dei complessi QRS di durata inferiore a quelli ottenuti dopo posizionamento in RVA; inoltre elettrogrammi intracardiaci mostravano un'attivazione biventricolare ed un pattern di contrazione quasi normale. Successivamente lo stesso autore ha condotto uno studio, sempre su animali, in cui direttamente si realizzava la stimolazione del fascio di His-Purkinje dopo toracotomia inserendo l'elettrodo attraverso l'auricola destra ed effettuando un mappaggio della regione settale limitrofa alla valvola tricuspide, sino ad ottenere una stimolazione con QRS stretto⁶⁷. Gli autori hanno ottenuto dei parametri di stimolazione apprezzabili e stabili, dimostrando la fattibilità dell'approccio endocardico alla stimolazione dell'His. La stimolazione del sistema di conduzione nativo è stata anche ottenuta in un recentissimo lavoro⁷¹, su cani anestetizzati e a torace aperto, per mezzo di un catetere a barbe collocato in setto ventricolare sinistro attraverso la puntura del setto interventricolare dal versante destro. Gli autori hanno osservato che la stimolazione da sinistra causava una modesta depressione della funzione diastolica e sistolica, mentre la stimolazione in RVA provocava una grave compromissione dell'attività ventricolare sinistra. Una prima esperienza sull'uomo è stata effettuata da Cowell et al.⁵¹. Gli autori hanno randomizzato 15 pazienti con insufficienza cardiaca a stimolazione sequenziale atrioventricolare con catetere ventricolare impiantato in RVA o in regione settale ed hanno usato una durata variabile dell'intervallo atrioventricolare (50, 100, 150 ms). La stimolazione VDD in RVA non produceva un significativo incremento della portata cardiaca (da 4.1 ± 0.75 a 4.45 ± 0.74 l/min), mentre la stimolazione in regione settale produceva un maggiore incremento (sino a 4.86 ± 0.79 l/min). Più recentemente Deshmukh et al.⁷² hanno proposto un nuovo approccio per la stimolazione permanente del fascio di His-Purkinje. Diciotto pazienti con storia di fibrillazione atriale cronica, cardiomiopatia dilatativa e normale pattern di attivazione ventricolare sinistro (QRS ≤ 120 ms) sono stati arruolati per essere sottoposti a stimolazione del fascio di His. In 14 è stato possibile eseguire tale stimolazione mediante un catetere da elettrofisiologia, mentre soltanto in 12 è stato possibile impiantare con successo un catetere a vite retrattile definitivo. Gli autori hanno osservato dei miglioramenti ecocardiografici della funzionalità cardiaca, consistenti in diminuzione del diametro telediastolico (da 59 ± 8 a 52 ± 6 mm,

$p < 0.01$) e telesistolico (da 51 ± 10 a 43 ± 8 mm, $p < 0.01$) del ventricolo sinistro, in un incremento della frazione di eiezione (da 20 ± 9 a $31 \pm 11\%$, $p < 0.01$) ed in diminuzione del rapporto cardiotoracico (da 0.61 ± 0.06 a 0.57 ± 0.07 , $p < 0.01$). Tali risultati positivi, comunque, come sottolineato dagli autori stessi, potevano essere parzialmente ascritti alla risoluzione di una forma di tachicardiomiopatia dovuta alla fibrillazione atriale ad elevata risposta e trattata con successo con l'ablazione del nodo atrioventricolare. In una successiva esperienza su una più ampia popolazione con cardiomiopatia, frazione di eiezione depressa, fibrillazione atriale persistente e normale durata del complesso QRS, gli stessi autori hanno realizzato una stimolazione permanente del fascio di His in 39 dei 54 pazienti arruolati⁷³. In 12 pazienti è stato anche impiantato un elettrodo in ventricolo destro apicale e su di essi è stato eseguito un test cardiopolmonare. Dopo un follow-up medio di 42 mesi, i 29 pazienti ancora in vita avevano mostrato un incremento della frazione di eiezione da 0.23 ± 0.11 a 0.33 ± 0.15 e della classe funzionale NYHA da 3.5 a 2.2. Anche il valore del dp/dt risultava significativamente incrementato, mentre il test cardiopolmonare mostrava un tempo di esercizio più lungo ed una soglia anaerobica più tardiva nella stimolazione hissiana, rispetto a quella in ventricolo destro apicale. Tra le esperienze italiane ricordiamo uno studio di Padeletti et al.⁷⁴ su una piccola casistica di 5 pazienti in cui è stato osservato il miglioramento della contrattilità e delle performance emodinamiche con stimolazione hissiana, rispetto alla stimolazione classica in ventricolo destro apicale. Successivamente Occhetta et al.⁷⁵⁻⁷⁸, in numerosi report, hanno ampiamente documentato la fattibilità, la sicurezza e l'affidabilità a lungo termine della stimolazione diretta in corrispondenza del fascio di His. In una nostra preliminare esperienza su 9 pazienti sottoposti a stimolazione permanente per malattia del nodo del seno, abbiamo valutato la fattibilità della procedura utilizzando un nuovo catetere di ridotte dimensioni (4F di spessore), senza mandrino interno e con vite fissa esposta, posizionabile mediante un introduttore *steerable* ideato per raggiungere dei siti di stimolazione alternativi (Sistema Select Secure, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA). Dopo aver posizionato un catetere da elettrofisiologia con accesso dalla vena femorale destra sull'anello tricuspide, in modo da registrare il fascio di His e stimolare il ventricolo ottenendo un QRS simile a quello spontaneo, abbiamo raggiunto il punto stabilito in tutti i 9 casi ponendo la punta del catetere da elettrofisiologia come target anatomico (Fig. 3). In tutti i casi abbiamo ottenuto una stimolazione stabile del ventricolo con complesso QRS di durata ≤ 120 ms (Fig. 4). In un caso la soglia di stimolazione era persistentemente > 4 V e 0.5 ms, perciò si è deciso di modificare la posizione definitiva optando per il RVOT; nei casi restanti si è osservato un incremento dei valori soglia all'impianto (1.9 ± 0.4 V a 0.5 ms), probabilmente correlati alla fibrosità del setto di afflus-

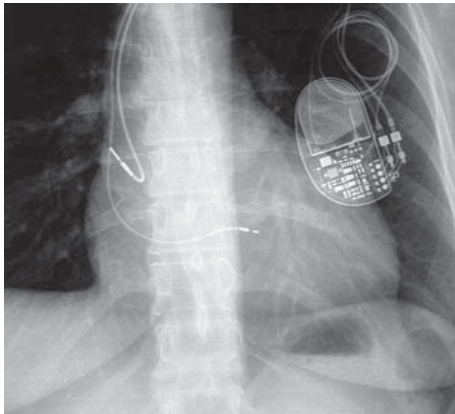


Figura 3. Radiografia del torace in posizione antero-posteriore. Si osservano i due cateteri posizionati in auricola destra ed in tratto di afflusso ventricolare destro.

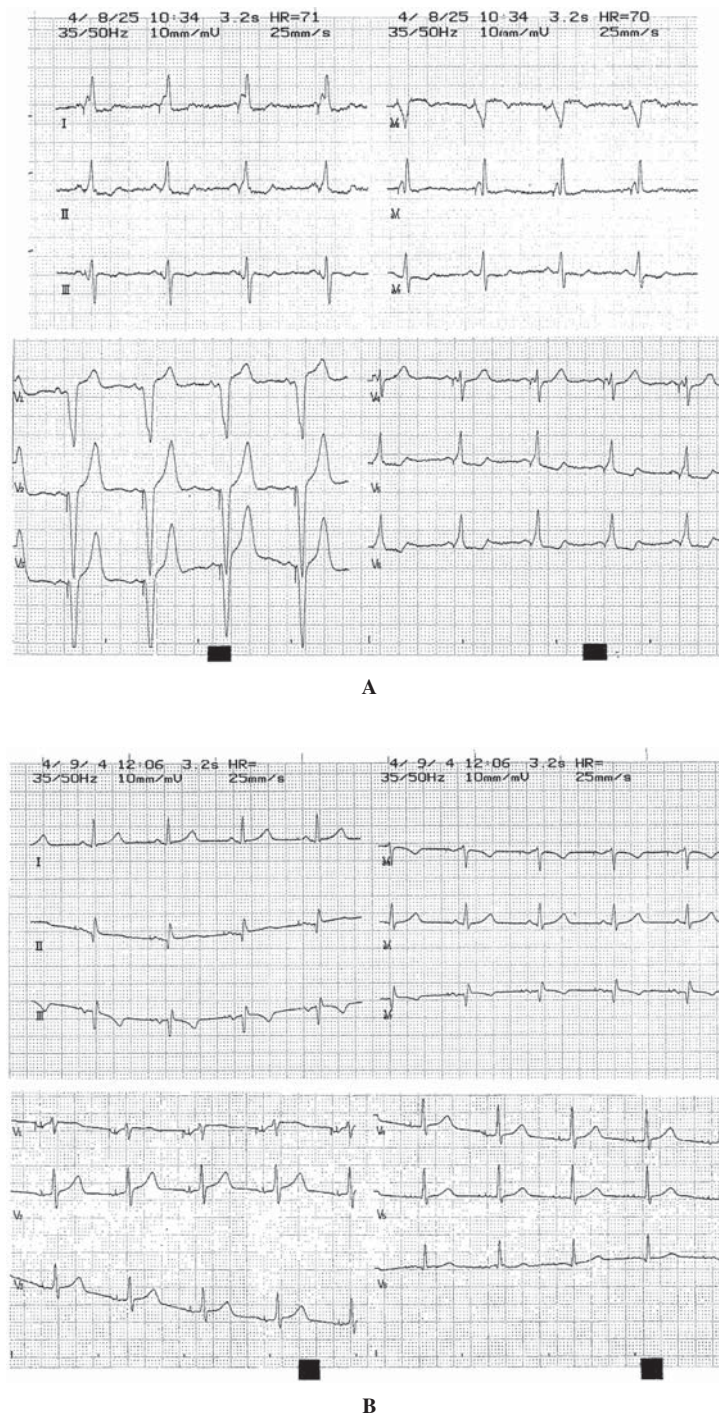
so. La possibilità di poter eseguire una stimolazione permanente direttamente sul sistema di conduzione nativo è stata pertanto vista come una possibile soluzione al problema della desincronizzazione intraventricolare, correlata alla stimolazione tradizionale in RVA. È necessario tuttavia sottolineare che tale sito di stimolazione risulta difficilmente raggiungibile con le tecniche attualmente disponibili^{66,72} e può essere comunque non efficace nei pazienti con problemi di conduzione infra-atriali.

Stimolazione multisito ventricolare destra

La stimolazione biventricolare. Al fine di ottenere un'attivazione simultanea di entrambi i ventricoli, simile alla stimolazione di tutte le cellule del miocardio attraverso il sistema di conduzione nativo, è stata introdotta la stimolazione del ventricolo sinistro, attraverso una vena cardiaca, contemporaneamente a quella del ventricolo destro (pacing biventricolare). Tale tipo di stimolazione trova la sua indicazione nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca e con una desincronizzata attivazione ventricolare, che usualmente si esprime elettrocardiograficamente in un blocco di branca sinistro completo^{79,80}. Alcuni studi osservazionali⁸¹⁻⁸³ e trial randomizzati^{84,85} hanno ampiamente dimostrato la presenza di un significativo beneficio in questa popolazione di pazienti. Tale effetto benefico si concretizza principalmente in una riduzione della dispnea, dell'esauribilità muscolare, della ritenzione di liquidi ed in generale in un miglioramento della qualità della vita legato ad una riduzione stabile della classe funzionale NYHA, aumento della tolleranza all'esercizio fisico ed in una riduzione delle ospedalizzazioni e della durata delle stesse. Tali brillanti risultati, tuttavia, non si manifestano in tutti i pazienti impiantati, ma in circa il 30% di questi non si evidenziano delle variazioni significative delle condizioni cliniche rispetto al preimpianto. Pertanto l'identificazione dei "non responders" rap-

presenta la principale sfida per un miglioramento significativo della metodica. Un complesso QRS molto slargato associato ad una contrattilità molto depressa sono stati identificati essere dei forti predittori di buona risposta⁸⁶, mentre i risultati sono ancora contraddittori riguardo al grado di riduzione della durata del complesso QRS durante stimolazione⁸⁷; infine, un aspetto molto promettente consiste nell'identificazione del miglior punto di stimolazione del ventricolo sinistro. Questo risulta al momento fortemente legato all'anatomia dell'albero venoso del singolo paziente, alla sede della desincronizzazione ed alla disponibilità di materiali sempre più adatti a percorrere le vene cardiache. L'ultimo aspetto investigato riguardo la terapia di resincronizzazione ventricolare consiste nella sua capacità di ridurre la mortalità totale. A tale riguardo, è stata valutata la possibilità di associare la stimolazione biventricolare ad un defibrillatore impiantabile. Per far luce su tale aspetto sono stati sviluppati due recenti trial: il COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure)⁸⁸ ed il CARE-HF (Cardiac Resynchronization-Heart Failure)⁸⁹. I pazienti arruolati nello studio COMPANION sono stati divisi in tre gruppi di trattamento: 1) in terapia farmacologica ottimale isolata, 2) in associazione con terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca semplice mediante pacemaker, 3) in resincronizzazione con possibilità di terapie elettriche antitachicardiche mediante defibrillatore. I risultati dello studio hanno mostrato una significativa riduzione della mortalità in combinazione con le ospedalizzazioni nei bracci trattati anche con terapia elettrica, con o senza possibilità di defibrillazione, rispetto ai pazienti trattati con terapia farmacologica isolata. Nel braccio trattato con impianto di defibrillatore, inoltre, si osservava una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause. Nello studio CARE-HF i pazienti sono stati divisi in due gruppi di trattamento: 1) terapia medica da sola o 2) in associazione con trattamento elettrico di resincronizzazione cardiaca mediante pacemaker. I risultati dello studio hanno documentato una significativa riduzione del rischio associato di mortalità per tutte le cause e di ospedalizzazione per evento cardiovascolare maggiore nel gruppo trattato con resincronizzazione cardiaca; inoltre in questo stesso gruppo si osservava anche una riduzione della mortalità per tutte le cause, rispetto ai pazienti trattati soltanto con terapia farmacologica. In conclusione, questo studio dimostra che la resincronizzazione cardiaca, in associazione con la terapia farmacologica, migliora i sintomi e la qualità della vita, oltre a ridurre le complicanze ed il rischio di morte.

La stimolazione bifocale destra. Nell'ambito della stimolazione multisito, è stato proposto un nuovo schema consistente nel posizionamento di due cateteri in ventricolo destro apicale ed in RVOT (pacing bifocale), al fine di ottenere una parziale resincronizzazione del miocardio ventricolare con una significativa riduzione



A

B

Figura 4. Tracciato elettrocardiografico con stimolazione dal tratto di afflusso ventricolare destro. A: impulso erogato in regione para-hissiana con propagazione dello stimolo in parte attraverso la via di conduzione nativa ed in parte attraverso il miocardio con morfologia del complesso QRS simile a quello spontaneo, con minimo ritardo della conduzione intraventricolare; B: impulso erogato in corrispondenza della via di conduzione nativa senza interessamento di tessuto miocardico con morfologia del complesso QRS uguale a quello spontaneo.

della durata del complesso QRS ed un miglioramento della funzione contrattile cardiaca. Gli studi con questa particolare configurazione di stimolazione, però, hanno arruolato un numero limitato di pazienti o consistono addirittura in casi aneddotici, con risultati non sempre univoci. Un primo studio sull'uomo dei parametri elettrici ed emodinamici durante stimolazione contemporanea in due siti del ventricolo destro è stato condotto

da Buckingham et al.⁴⁵ su 11 pazienti avviati a studio elettrofisiologico in elezione. I pazienti erano valutati mediante ecocardiogramma durante stimolazione in atrio, RVA, RVOT e contemporanea in questi due ultimi siti. Gli autori hanno osservato che la gittata cardiaca non mostrava differenze significative nei vari schemi di stimolazione, mentre la durata del complesso QRS era significativamente ridotta durante stimolazio-

ne in atrio e nei due siti ventricolari contemporaneamente, rispetto alla stimolazione isolata in ciascuno di essi. Un importante impulso a questa tecnica di stimolazione è stato dato da Pachon et al.^{90,91} in due successive esperienze. In una prima limitata esperienza su 5 pazienti con cardiomiopatia dilatativa severa e fibrillazione atriale con blocco atrioventricolare, sottoposti ad impianto di pacemaker definitivo con due cateteri posizionati in RVA e RVOT, si è ottenuto il diverso tipo di stimolazione mediante una diversa programmazione del dispositivo (convenzionale in AAI, settale alta in VVI e bifocale in DDT)⁹⁰. Gli autori, mediante valutazione ecocardiografica, hanno osservato un consistente miglioramento della frazione di eiezione, della gittata cardiaca, della durata del complesso QRS, del rigurgito mitralico e delle dimensioni dell'atrio sinistro. Successivamente, gli stessi autori hanno ampliato la casistica arruolando 39 pazienti con cardiomiopatia dilatativa ed indicazione ad impianto di pacemaker definitivo per blocco completo, con (22 casi) o senza fibrillazione atriale⁹¹. Il posizionamento e la configurazione di stimolazione sono rimasti gli stessi dello studio precedente. Anche in questo caso, gli autori hanno osservato durante stimolazione bifocale, sia un incremento della frazione di eiezione (0.124%), della gittata cardiaca (19.5%) e della velocità di riempimento ventricolare (31.0%), che una riduzione del rigurgito mitralico (32.3%), della durata del complesso QRS (24.5%), delle dimensioni dell'atrio sinistro (11.9%) e del rapporto E/A (19.3%); in più, la qualità della vita mostrava un consistente miglioramento (50.4%). Infine, riportiamo la nostra esperienza in cui abbiamo sottoposto a stimolazione bifocale 14 pazienti in ritmo sinusale con indicazione standard a stimolazione definitiva, affetti da insufficienza cardiaca e ritardo della conduzione intra-ventricolare (durata del QRS 161.5 ± 17)⁹². In tutti i pa-

zienti è stata attuata la configurazione bifocale destra precedentemente descritta ed è stato inoltre posizionato un catetere in auricola destra per la stimolazione atriale (Fig. 5); è stato impiantato un pacemaker o un defibrillatore tricanale per stimolazione biventricolare. Al follow-up di 6.5 ± 4.2 mesi abbiamo osservato, rispetto al periodo preimpianto, un significativo decremento della classe funzionale NYHA (da 3.4 ± 0.5 a 2.3 ± 0.8), un incremento della qualità della vita valutata mediante il questionario Minnesota (da 53.7 a 27.9) ed infine un accorciamento della durata del complesso QRS (da 161.5 ± 17 a 128.2 ± 22.3), in assenza di complicanze elettriche e chirurgiche precoci o tardive (Fig. 6).

Conclusioni

La stimolazione cardiaca permanente è oggi una tecnica sicura ed affidabile, le cui indicazioni si vanno

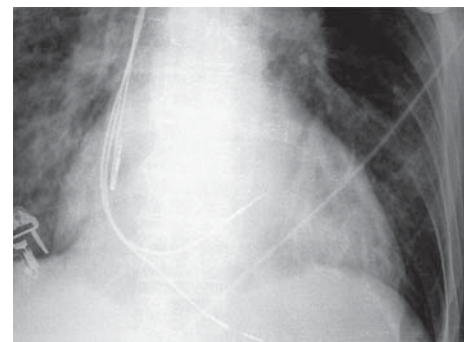


Figura 5. Radiografia del torace in posizione antero-posteriore. Si osservano i tre cateteri posizionati in auricola destra, in ventricolo destro apicale ed in tratto di efflusso ventricolare destro.

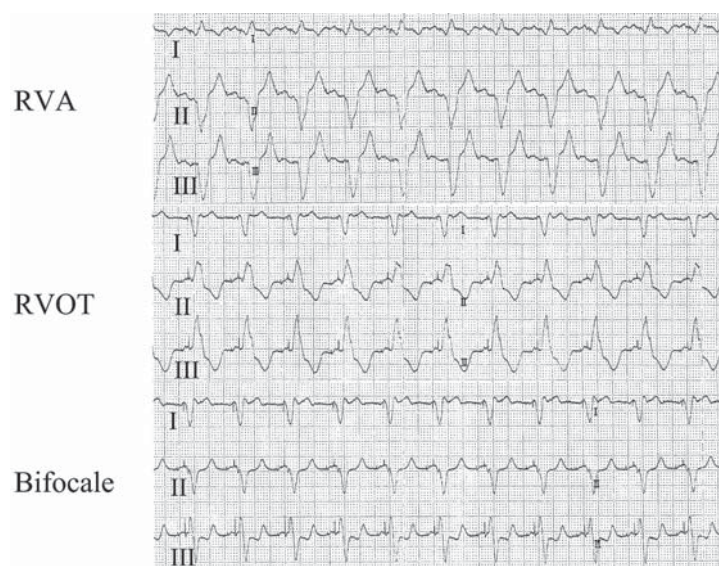


Figura 6. Tracciato elettrocardiografico con stimolazione in ventricolo destro apicale (RVA), in tratto di efflusso (RVOT) e simultanea in questi due siti (bifocale).

progressivamente ampliando, anche grazie alla versatilità dei dispositivi che consentono una personalizzazione della programmazione in base alla patologia del singolo paziente. Visto poi il progressivo allungamento dell'età media, si è conseguentemente dilatato il periodo medio di vita con il pacemaker. Gli effetti emodinamici della stimolazione artificiale, quindi, hanno assunto progressivamente un peso maggiore nell'economia della funzionalità cardiaca. Pertanto, accertato che la stimolazione tradizionale in RVA porti alla lunga ad una serie di alterazioni anatomico-patologiche del tessuto miocardico, appare evidente che, almeno nei soggetti più giovani con un'aspettativa di vita più lunga, dobbiamo cercare il tipo di stimolazione artificiale più fisiologica possibile. La stimolazione in RVOT ha dato dei risultati contraddittori, anche se sicuramente non peggiori di quella in RVA. La prospettiva più nuova consiste oggi nella stimolazione permanente in zona para-hissiana, in modo da far seguire il più possibile all'impulso la via nativa di depolarizzazione. Al momento la tecnica deve essere ancora sviluppata ed i risultati sono ancora provvisori, principalmente per la limitata numerosità dei pazienti arruolati e per la brevità dei follow-up. Sarà necessario pertanto un miglioramento della tecnologia e la pianificazione di studi su ampie popolazioni per poter far sì che nuovi siti di stimolazione in ventricolo destro entrino nella routine dei laboratori di cardiostimolazione.

Riassunto

Storicamente, la sede di impianto ideale per i cateteri per la stimolazione artificiale in ventricolo è quella apicale, per la facilità di posizionamento ed il basso tasso di dislocazioni. Tuttavia, molte evidenze sperimentali hanno dimostrato che la stimolazione in questo sito crea un asincrono pattern di contrazione, una disfunzione diastolica ed un mismatch di perfusione ed innervazione. Una valida alternativa è rappresentata dal tratto di efflusso ventricolare destro, dove è stato evidenziato, in alcuni studi, un incremento dell'indice cardiaco, con un complesso QRS di durata inferiore e minori difetti di perfusione, mentre in altri non sono state osservate significative differenze tra la stimolazione apicale e quella in tratto di efflusso ventricolare destro. Per ottenere un'ottimale resincronizzazione ventricolare è stata proposta con successo la stimolazione biventricolare, consistente nello stimolare contemporaneamente il ventricolo destro e la parete laterale del ventricolo sinistro dal versante epicardico per mezzo di un catetere inserito in una vena cardiaca tributaria del seno coronarico. È stata successivamente proposta una stimolazione di tipo bifocale, con un catetere in apice ed uno in tratto di efflusso ventricolare destro: in questo caso la durata del QRS appare notevolmente ridotta, ma la gittata cardiaca non sembra migliorare rispetto alle stimolazioni in sito singolo. Una soluzione innovativa può

essere quella di ottenere una stimolazione direttamente sul fascio di His, così da ottenere un complesso QRS sovrapponibile a quello normale ed evitare le alterazioni elettriche ed emodinamiche osservate nei singoli tipi di stimolazione.

Parole chiave: Pacemaker; Resincronizzazione cardiaca.

Bibliografia

1. Furman S, Schwedel JB. An intracardiac pacemaker for Stokes-Adams seizures. *N Engl J Med* 1959; 261: 943-8.
2. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210-6.
3. Lamas GA, Orav J, Stambler BS, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual chamber pacing. *N Engl J Med* 1998; 338: 1097-104.
4. Sulke N, Chambers J, Dritsas A, Sowton E. A randomized double-blind crossover comparison of four rate-responsive pacing modes. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 696-706.
5. Rosenqvist M, Isaaq K, Botvinick EH, et al. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. *Am J Cardiol* 1991; 67: 148-56.
6. Leclercq C, Gras D, Le Helloco A, Nicol L, Mabo P, Daubert C. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J* 1995; 129: 1133-41.
7. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, Panza JA, Tripodi D, McAreavey D. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 2731-42.
8. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 435-41.
9. Jeanrenaud X, Vogt P, Goy JJ, et al. Value of physiological cardiac stimulation in the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Schweiz Med Wochenschr* 1992; 122: 593-6.
10. Hochleitner M, Hortnagl H, Ng CK, Hortnagl H, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 198-202.
11. Auricchio A, Sommariva L, Salo RW, Scafuri A, Chiariello L. Improvement of cardiac function in patients with severe congestive heart failure and coronary artery disease by dual chamber pacing with shortened AV delay. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 2034-43.
12. Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML. Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 967-73.
13. Linde C, Gadler F, Edner M, Norlander R, Rosenqvist M, Ryden L. Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 919-23.
14. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 340: 1308-12.

15. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR, Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 281-8.
16. Flowers NC. Left bundle branch block: a continuously evolving concept. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 684-97.
17. Bramlet DA, Morris KG, Coleman RE, Albert D, Cobb FR. Effect of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function. *Circulation* 1983; 67: 1059-65.
18. Vaduganathan P, He ZX, Raghavan C, Mahmarian JJ, Verani MS. Detection of left anterior descending coronary artery stenosis in patients with left bundle branch block: exercise, adenosine or dobutamine imaging? *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 543-50.
19. Ono S, Nohara R, Kambara H, Okuda K, Kawai C. Regional myocardial perfusion and glucose metabolism in experimental left bundle branch block. *Circulation* 1992; 85: 1125-31.
20. Hirzel HO, Senn M, Nuesch K, et al. Thallium-201 scintigraphy in complete left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1984; 53: 764-9.
21. 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: 1045-53.
22. Grines CL, Bashore TM, Boudoloulas H, Olson S, Shaker P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989; 79: 845-53.
23. Wiggers CJ. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol* 1925; 73: 346-78.
24. Gilmore JP, Sarnoff SJ, Mitchell JH, Linden RJ. Synchronicity of ventricular contraction: observations comparing hemodynamic effects of atrial and ventricular pacing. *Br Heart J* 1963; 25: 299-307.
25. Van Oosterhout MF, Prinzen FW, Arts T, et al. Asynchronous electrical activation induces asymmetrical hypertrophy of the left ventricular wall. *Circulation* 1998; 98: 588-95.
26. Fu L, Imai K, Okabe A, Mashina S, Takahashi N, Kato K. A possible mechanism for pacemaker-induced T-wave changes. *Eur Heart J* 1992; 13: 1173-9.
27. 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: 225-32.
28. Tse HF, Lau CP. Long-term effect of right ventricular pacing on myocardial perfusion and function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 4: 744-9.
29. Boerth RC, Covell JW. Mechanical performance and efficiency of the left ventricle during ventricular stimulation. *Am J Physiol* 1971; 221: 1686-91.
30. Burkhoff D, Oikawa RY, Sagawa K. Influence of pacing site on canine left ventricular contraction. *Am J Physiol* 1986; 251 (Part 2): H428-H435.
31. Kyriakides ZS, Antoniadis A, Iliodromitis E, et al. Short-term effects of right atrial, right ventricular, and atrioventricular sequential pacing on myocardial oxygen consumption and cardiac efficiency in patients with coronary artery disease. *Br Heart J* 1994; 71: 536-40.
32. Amitzur G, Manor D, Pressman A, et al. Modulation of the arterial coronary blood flow by asynchronous activation with ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18 (Part 1): 697-710.
33. Nakata A, Hirota S, Tsuji H, Takazakura E. I-123 metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphy in patients with an implanted permanent pacemaker. *Jpn Heart J* 1995; 36: 583-91.
34. Simantirakis EN, Prassopoulos VK, Chrysostomakis SI, et al. Effects of asynchronous ventricular activation on myocardial adrenergic innervation in patients with permanent dual-chamber pacemakers; an I(123)-metaiodobenzylguanidine cardiac scintigraphic study. *Eur Heart J* 2001; 22: 323-32.
35. Simantirakis EN, Prassopoulos VK, Marketou ME, et al. Myocardial perfusion and adrenergic innervation in patients with RBBB and LAFB: the effect of altering the activation sequence with right ventricular apical pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 1202-7.
36. Nielsen JC, Andersen HR, Thomsen PE, et al. Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome randomized to single-chamber atrial or ventricular pacing. *Circulation* 1998; 97: 987-95.
37. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1385-91.
38. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 1854-62.
39. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al, for the Mode Selection Trial (MOST) 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: 2932-7.
40. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288: 3115-23.
41. Barin ES, Jones SM, Ward DE, et al. The right ventricular outflow tract as an alternative permanent pacing site: long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14: 3-6.
42. Schwaab B, Frohlig G, Alexander C, et al. Influence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 317-23.
43. Schwaab B, Kindermann M, Frohlig G, Berg M, Kusch O, Schieffer H. Septal lead implantation for the reduction of paced QRS duration using passive-fixation leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 28-33.
44. Barold SS, Linhart JW, Hildner FJ, Samet P. Hemodynamic comparison of endocardial pacing of outflow and inflow tracts of the right ventricle. *Am J Cardiol* 1969; 23: 697-701.
45. Buckingham TA, Candinas R, Schlapfer J, et al. Acute hemodynamic effects of atrioventricular pacing at differing sites in the right ventricle individually and simultaneously. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 909-15.
46. 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: 1077-83.
47. Karpawich P, Justice C, Chang C, Gause C, Kuhns L. Septal ventricular pacing in the immature canine heart: a new perspective. *Am Heart J* 1991; 121: 827-33.
48. Buckingham TA, Candinas R, Ritter M, et al. Effect of pacing at alternate and combined sites in the right ventricle on

- systolic and diastolic function. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 344.
49. Buckingham TA, Candinas R, Fagotto E, et al. Effect of AV sequential pacing at alternate and combined sites in the right and left ventricles on cardiac output and activation in patients post coronary bypass surgery. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 738.
 50. Giudici MC, Karpawich PP. Alternative site pacing: it's time to define terms. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 551-3.
 51. Cowell R, Morris-Thurgood J, Ilesley C, Paul V. Septal short atrioventricular delay pacing: additional hemodynamic improvements in heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 1980-3.
 52. Giudici MC, Thornburg GA, Buck DL, et al. Comparison of right ventricular outflow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. *Am J Cardiol* 1997; 79: 209-12.
 53. Karpawich PP, Mital S. Comparative left ventricular function following atrial, septal and apical single chamber heart pacing in the young. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20 (Part 1): 1983-8.
 54. De Cock CC, Meyer A, Kamp O, Visser CA. Hemodynamic benefits of right ventricular outflow tract pacing: comparison with right ventricular apex pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 536-41.
 55. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, et al. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 13-21.
 56. Mera F, DeLurgio DB, Patterson RE, Merlino JD, Wade MF, Leon AR. A comparison of ventricular function during high right ventricular septal and apical pacing after his-bundle ablation for refractory atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1234-9.
 57. Kolettis TM, Kyriakides ZS, Tsiapras D, et al. Improved left ventricular relaxation during short-term right ventricular outflow tract compared to apical pacing. *Chest* 2000; 117: 60-4.
 58. Benchimol A, Liggett MS. Cardiac hemodynamics during stimulation of the right atrium, right ventricle, and left ventricle in normal and abnormal hearts. *Circulation* 1966; 33: 933-44.
 59. Gold MR, Shorofsky SR, Metcalf MD, et al. The acute hemodynamic effects of right ventricular septal pacing in patients with congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 79: 679-81.
 60. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997; 96: 3273-7.
 61. Buckingham TA, Candinas R, Attenhofer C, et al. Systolic and diastolic function with alternate and combined site pacing in the right ventricle. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1077-84.
 62. Buckingham TA, Candinas R, Duru F, et al. Acute hemodynamic effects of alternate and combined site pacing in patients after cardiac surgery. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22 (Part 1): 887-93.
 63. Victor F, Leclercq C, Mabo P, et al. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: a prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 311-6.
 64. Raichlen JS, Campbell FW, Edie RN, et al. The effect of the site of placement of temporary epicardial pacemakers on ventricular function in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 1984; 70 (Part 2): I118-I123.
 65. Lister J, Klotz D, Jomain S, 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.
 66. Mabo P, Scherlag B, Munsif A, Otomo K, Lazzara R. A technique for stable His-bundle recording and pacing: electrophysiological and hemodynamic correlates. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 1894-901.
 67. Karpawich P, Gates J, Stokes K. Septal His-Purkinje ventricular pacing in canines: a new endocardial electrode approach. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15 (Part 2): 2011-5.
 68. Williams DO, Scherlag BJ, Hope RR, El-Sherif N, Lazzara R, Samet P. Selective versus non-selective His bundle pacing. *Cardiovasc Res* 1976; 10: 91-100.
 69. Mendoza IJ, Sung RJ, Mallon SM, Castellanos A, Myerburg RJ. Multiple intracardiac recordings in evaluation of patterns occurring during attempted His bundle pacing in man. *Am J Cardiol* 1978; 41: 1069-74.
 70. Peters RW, Scheinman MM, Raskin S, Desai J. Determination of His-Purkinje refractoriness in man with His bundle pacing. *Circulation* 1979; 60: 956-9.
 71. Peschar M, De Swart H, Koen J, et al. Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1218-26.
 72. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 2000; 101: 869-77.
 73. Deshmukh PM, Romanyshyn M. Direct His-bundle pacing: present and future. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27 (Part 2): 862-70.
 74. Padeletti L, Coltella A, Porcini MC, et al. Permanent His bundle pacing in man: a comparison with right ventricular apical pacing. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 679.
 75. Occhetta E, Bortnik M, Marenga B, et al. Permanent His bundle pacing after AV node RF ablation in chronic AF. (abstr) *Europace* 2002; 3 (Suppl A): A238.
 76. Occhetta E, Bortnik M, Francalacci G, et al. Permanent hisian pacing compared with apical right ventricular pacing after AV node RF ablation in chronic atrial fibrillation. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (Part 2): S124.
 77. Occhetta E, Bortnik M, Francalacci G, et al. Permanent hisian pacing after AV node RF ablation in chronic atrial fibrillation: preliminary results of a feasibility and efficacy study. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (Part 2): S121.
 78. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, et al. Permanent hisian vs apical right ventricular pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation. (abstr) *Heart Rhythm* 2004; 1 (Suppl 1): S23.
 79. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 1974-9.
 80. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure. Early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1748-57.
 81. Gras D, Mabo P, Tang T, et al. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc. InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21 (Part 2): 2249-55.
 82. Braunschweig F, Linde C, Gadler F, Ryden L. Reduction of hospital days by biventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 399-406.
 83. Zardini M, Tritto M, Bargiggia G, et al, on behalf of the InSync Italian Registry Investigators. The InSync Italian Registry: analysis of clinical outcome and consideration on the selection of candidates to left ventricular resynchronization. *Eur Heart J* 2000; 2 (Suppl J): J16-J22.

84. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-80.
85. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al, for the MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
86. Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation* 2000; 101: 2703-9.
87. Alonso C, Leclercq C, Victor F, et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1417-21.
88. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
89. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al, for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
90. Pachon JC, Albornoz RN, Pachon EI, et al. Right ventricular bifocal stimulation in the treatment of dilated cardiomyopathy with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73: 485-98.
91. Pachon JC, Pachon EI, Albornoz RN, et al. Ventricular endocardial right bifocal stimulation in the treatment of severe dilated cardiomyopathy heart failure with wide QRS. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24 (Part 1): 1369-76.
92. Pignalberi C, Ricci R, Russo M, et al. Feasibility, safety and effectiveness of right biventricular stimulation in patients with congestive heart failure. (abstr) *Europace* 2003; 4 (Suppl B): B34.