

Effetti a lungo termine della stimolazione bicamerale in otto pazienti portatori di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva con sintomi refrattari a terapia medica

Aldo Capezzuto, Roberto Guerra, Daniele Pontillo, Massimo Sassara, Maria Serena Savelli, Rodolfo Castellani, Enrico Vittorio Scabbia

Divisione di Cardiologia ed UTIC, Ospedale Belcolle, Viterbo

Key words:
Obstructive hypertrophic cardiomyopathy;
Dual-chamber pacing.

Background. The issue of DDD pacing as a therapeutic option for patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy is still under debate. Moreover, some authors stress the concept of the placebo effect of electrical therapy in this particular setting.

Methods. We retrospectively evaluated 8 symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy despite medical therapy, who underwent DDD pacemaker implantation as an adjunctive therapeutic strategy. All patients were evaluated with a two-dimensional/Doppler echocardiogram at baseline, shortly after the beginning of DDD pacing and at follow-up. In 3 patients dobutamine stimulation was necessary to elicit the intraventricular gradient.

Results. At follow-up (21 ± 19 months, range 1-54 months) the peak gradient declined from 86 ± 27 to 34 ± 27 mmHg (55.2%). In 4 patients the peak gradient sharply declined after pacemaker implantation with active pacing and remained stable throughout the follow-up. In 2 patients we noted a continuous reduction in the peak gradient during the follow-up, while in 2 patients it returned to baseline values after 1 year and 1 month, respectively, despite an early reduction with DDD pacing. All patients experienced symptomatic amelioration throughout the follow-up. Two patients developed angina at the end of our observation together with an increase in the peak gradient.

Conclusions. We believe that DDD pacing may be considered as a practical therapeutic option for patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy who would otherwise be regarded as candidates for surgery.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (2): 250-255)

Ricevuto il 16 settembre 1999; nuova stesura il 23 dicembre 1999; accettato il 27 dicembre 1999.

Per la corrispondenza:

Dr. Daniele Pontillo

Divisione di Cardiologia
Ospedale Belcolle
Strada Sanmartinese
01030 Viterbo
E-mail: danielepontillo@yahoo.com

Introduzione

I pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva possono presentare sintomi anche severi, nonostante una terapia medica ottimale. La soluzione terapeutica tradizionalmente adottata in questo sottogruppo di pazienti è di tipo chirurgico (miotomia-miectomia, associata o meno a sostituzione valvolare mitralica).

Nel 1975 Hassenstein et al.¹ osservavano che la stimolazione elettrica dell'apice del ventricolo sinistro riduceva il gradiente nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro, misurato in corso di cateterismo, in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva. Nel 1983 Fardiner e Gold² dimostravano che la stimolazione bicamerale era in grado di ridurre il gradiente nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro senza modificare la pressione arteriosa media (gli stessi effetti prodotti da un intervento efficace di miotomia-miectomia).

Successivamente diversi autori³⁻⁶ hanno descritto effetti emodinamici e clinici favorevoli della stimolazione DDD, valutata su casistiche più ampie e con adeguato follow-up.

Il nostro lavoro riporta una valutazione retrospettiva dei risultati clinici ed emodinamici ottenuti in 8 casi di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva con sintomi refrattari al trattamento medico trattati consecutivamente con stimolazione bicamerale permanente.

Materiali e metodi

Tra il luglio 1994 e il marzo 1999 abbiamo impiantato 8 pacemaker DDD in altrettanti pazienti portatori di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva (definita dalla presenza di ipertrofia del setto interventricolare, gradiente intraventricolare e movimento anteriore sistolico del lembo anteriore del-

la valvola mitrale), sintomatici nonostante la terapia medica. I dati clinici ed i valori emodinamici basali possono essere desunti dalla tabella I.

Sono stati impiantati 5 pacemaker THERA DR, 2 PRODIGY, 1 ELITE (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA), selezionando all'impianto un intervallo atrioventricolare abbastanza breve da assicurare una stimolazione artificiale costante, verificata con esame Holter.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a studio basale con eco color Doppler per la determinazione del gradiente di picco nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro utilizzando gli approcci apicale, parasternale destro e sopraxifoideo e prendendo in considerazione il gradiente di picco più elevato tra quelli rilevati.

I pazienti sono stati poi sottoposti a nuova determinazione del gradiente di picco intraventricolare dopo l'impianto e l'attivazione del pacemaker, prima della dimissione e dopo 1 mese, 6 mesi, 1 anno. I successivi controlli hanno avuto cadenza approssimativamente annuale. Il follow-up medio è di 21 ± 19 mesi (range 1-54 mesi).

Tutti i dati sono espressi come media \pm DS. Per le differenze tra le medie è stato applicato il test t di Student per dati appaiati. È stato considerato statisticamente significativo un valore di $p < 0.05$.

Risultati

Valutazione clinico-strumentale pre-pacing. In 3 degli 8 pazienti (casi 4, 6, 8), nei quali il gradiente basale sembrava troppo modesto per giustificare i sintomi da sforzo, è stata somministrata dobutamina (5 e 10 γ /kg/min) ottenendo in tutti e 3 i casi marcato incremento del gradiente e in 2 casi (casi 4 e 8) riproduzione dei sintomi (Tab. I).

I pazienti 4 e 6, il cui sintomo prevalente era l'angina, furono sottoposti a coronarografia che escluse la

presenza di stenosi coronariche. Una terza paziente (caso 1), che presentava angina da sforzo e a riposo, rifiutò l'angiografia coronarica.

Anche nei pazienti 2 e 7 era presente angina; nel caso 2 l'angina rappresentava un elemento secondario del quadro clinico, dominato da insufficienza cardiaca in IV classe funzionale NYHA. Non è stato eseguito un esame coronarografico in considerazione della scomparsa dell'angina in seguito al trattamento ed anche in considerazione dell'età della paziente. Nel caso 7 non abbiamo ritenuto di procedere a coronarografia in considerazione dell'assenza di fattori di rischio coronarico che ci ha portato a considerare, dal punto di vista clinico, l'angor strettamente correlato alla cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Una paziente (caso 5), oltre ai reperti ecocardiografici tipici della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, presentava una piccola membrana sottovalvolare. Giudicando che, per le sue modeste dimensioni, potesse contribuire solo in misura trascurabile all'ostruzione abbiamo proceduto comunque all'impianto di un pacemaker.

Valutazione clinico-strumentale post-pacing. La riduzione media del gradiente di picco, spontaneo o provocato (casi 4, 6, 8), rilevato dopo l'inizio della stimolazione artificiale prima della dimissione, è stata del 53.5% (da 86 ± 27 a 34 ± 27 mmHg, $p = 0.002$).

Alla fine del follow-up (21 ± 19 mesi, range 1-54 mesi) si è rilevata una riduzione media del gradiente del 55.2% ($p = 0.002$).

Inoltre, a fronte di pazienti (casi 3, 4, 5, 7) nei quali la riduzione di gradiente, rapidamente ottenuta con la stimolazione artificiale, si è mantenuta pressoché costante per tutto il periodo di osservazione, ve ne sono altri (casi 1 e 2) in cui l'ostruzione si è ulteriormente e notevolmente attenuata nel corso del follow-up e altri ancora (casi 6 e 8) che hanno manifestato la tendenza, tardiva o precoce, a una risalita del gradiente (Fig. 1).

Tabella I. Dati clinico-strumentali basali e al follow-up.

Paziente	Sesso	Età (anni)	Gradiente di base (mmHg)	Gradiente provocato (mmHg)	Sintomi	Terapia	Gradiente dopo impianto (mmHg)	Sintomi dopo impianto	Gradiente al follow-up (mmHg)
1 PV	F	71	84		Angor	Atenololo	44	No	28 (24 mesi)
2 MD	F	83	100		Angor NYHA IV	Digitale	72	NYHA II	10 (54 mesi)
3 BT	F	69	45		Sincopi NYHA III	Amiodarone	15	No	6 (40 mesi)
4 DV	F	72	15	52	Angor	Verapamil	43*	No	31 (12 mesi)*
5 TMT	F	49	83		NYHA IV	Atenololo	29	NYHA II	28 (40 mesi)*
						Diltiazem			
6 AA	M	51	17	107	Angor	Atenololo	37*	Sì	83 (32 mesi)*
						Diltiazem			
7 PL	F	60	92		Angor	Atenololo	10	No	22 (3 mesi)
8 TL	F	62	25	128	NYHA IV presincopi	Atenololo	70*	NYHA II	102 (1 mese)*

* gradiente provocato con dobutamina.

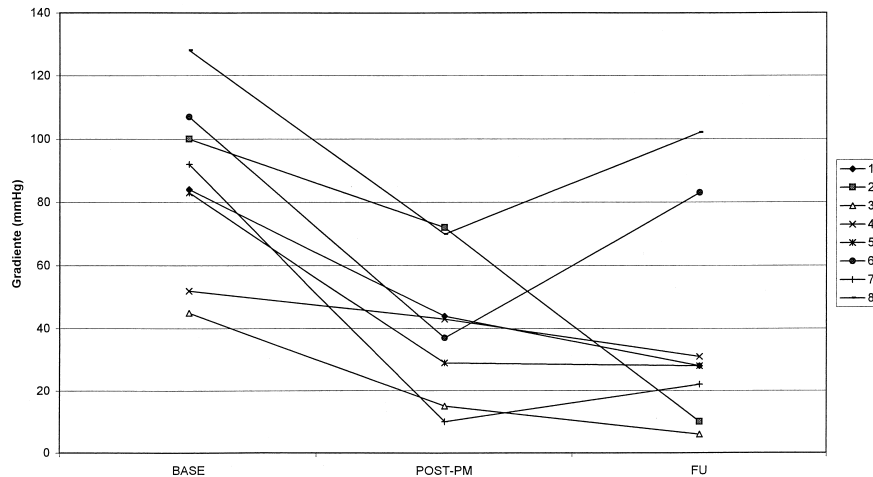


Figura 1. Variazione del gradiente durante lo studio. Si noti come nei casi 6 e 8 vi sia stato un ritorno del gradiente ai valori pre-stimolazione: questo evento si è accompagnato alla ripresa dei sintomi. FU = follow-up; PM = pacemaker.

I sintomi si sono nettamente attenuati o sono scomparsi in tutti i casi e il beneficio clinico si è mantenuto nel corso del follow-up, in parallelo con la diminuzione dell'ostruzione. Solo il paziente 6, dopo 1 anno di netta, anche se parziale, diminuzione degli episodi di angina da sforzo, ha fatto registrare un ritorno della sintomatologia a livelli di intensità e frequenza paragonabili a quelli precedenti l'elettrostimolazione. Da notare che non si è osservato un contemporaneo aumento del gradiente inducibile con stimolo farmacologico. Questo infatti, all'epoca della ricomparsa della sintomatologia, non superava i 25 mmHg, inducendo a ipotizzare l'origine microvascolare dell'angor. Solo ad un successivo controllo (32 mesi dopo l'inizio della stimolazione) il gradiente inducibile con basse dosi di dobutamina risaliva a 83 mmHg.

Nel caso 8, dopo l'inizio della stimolazione è stata osservata una rapida e totale scomparsa dei sintomi, associata a una netta attenuazione del gradiente provocato con stimolo inotropo. Tuttavia dopo 1 mese di follow-up (l'unico controllo al momento disponibile) la paziente riferiva una parziale ripresa della sintomatologia e il gradiente inducibile era risalito a valori vicini a quelli iniziali.

È degno di nota il fatto che la ricomparsa di sintomi e il recupero di gradiente siano stati osservati in 2 dei 3 casi in cui l'indicazione all'impianto del pacemaker era stata posta, oltre che per sintomi refrattari alla terapia medica, sulla base di un gradiente piuttosto elevato solo sotto stimolo inotropo.

In particolare, nel caso del paziente 6, in cui era stata registrata una ripresa della sintomatologia a distanza di 1 anno dall'impianto del pacemaker, nel corso dello studio basale il test con dobutamina, pur avendo prodotto un importante aumento del gradiente, non aveva riprodotto il sintomo. È possibile quindi che in questo caso l'indicazione alla stimolazione non sia stata corretta.

Le 3 pazienti (casi 2, 5, 8) che lamentavano dispnea (IV classe funzionale NYHA) come sintomo principa-

le ebbero tutte un netto miglioramento (II classe funzionale NYHA).

La paziente 2 giunse alla nostra osservazione con uno scompenso cardiaco conclamato (IV classe funzionale NYHA), senza una precedente diagnosi di specifica cardiopatia e con in corso una terapia a base di diuretici e digitale. Il pacemaker fu impiantato per il riscontro all'Holter di brevi episodi di blocco atrioventricolare totale parossistico. Il miglioramento fu drammatico e quasi immediato dopo l'inizio della stimolazione, anche se è corretto sottolineare che la sospensione della digitale (non sostituita con betabloccanti o calcioantagonisti) potrebbe aver contribuito al buon risultato clinico.

Discussione

L'uso dell'elettrostimolazione cardiaca bicamerale nella cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, per trattare sintomi dipendenti dalla cardiopatia e refrattari alla terapia farmacologica, ha suscitato notevole interesse.

Tuttavia la diffusione della metodica è stata molto limitata. Essa manca infatti di una definitiva validazione, essendo stata proposta sulla base di studi osservazionali o aperti e non randomizzati²⁻⁶.

A tutt'oggi sono stati effettuati solo tre studi randomizzati, in doppio cieco e cross-over.

Nishimura et al.⁷ hanno valutato gli effetti della stimolazione DDD in 19 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, alternando un periodo di stimolazione effettiva a un periodo di inattività del pacemaker. Gli autori hanno riscontrato un miglioramento della sintomatologia nel 63% dei casi, nessun miglioramento nel 31% e un peggioramento nel 5% dei casi durante le fasi di stimolazione attiva mentre nel periodo di inattività del pacemaker il 42% dei pazienti riferiva comunque un miglioramento dei sintomi ($p < 0.05$ rispet-

to alla stimolazione), come per un effetto placebo legato alla semplice presenza dello stimolatore.

Tuttavia in assenza di stimolazione il gradiente nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro si manteneva o ritornava ai livelli di base, mentre durante i periodi di attività del pacemaker il gradiente di picco subiva una riduzione media statisticamente significativa. L'effetto placebo pertanto, se esisteva, influenzava solo i sintomi (come può accadere per qualunque tipo di terapia) ma non un parametro più obiettivo come il gradiente.

Linde et al.⁸ hanno valutato 81 pazienti, arruolati nello studio PIC⁹, randomizzato, in doppio cieco e cross-over. Questo studio europeo è stato disegnato per confrontare gli effetti del pacing attivo o inattivo sull'ostruzione nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro, sulla capacità di esercizio e sulla qualità di vita in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva e sintomi refrattari al trattamento medico. Tutti i pazienti erano stati proposti per una miectomia, ma non viene specificato dagli autori l'eventuale ricorso alla procedura chirurgica durante il follow-up.

Le fasi di pacing inattivo inducevano un miglioramento dei sintomi, inferiore tuttavia a quello indotto dalla stimolazione effettiva, e una riduzione media del gradiente di picco significativa ($p = 0.04$). D'altra parte le fasi di pacing attivo determinavano un abbattimento medio del gradiente, sempre rispetto al basale, ben più significativo ($p = 0.0001$).

Gli autori concludono che la procedura di impianto di uno stimolatore artificiale comporta, di per sé, anche in assenza di effettiva stimolazione, un effetto placebo sui sintomi e sul gradiente, verosimilmente mediato da una modulazione psicogena del tono adrenergico. Ammettono tuttavia che una valutazione corretta di tale effetto è complessa e difficile da realizzare.

Condividiamo totalmente quest'ultima osservazione: variazioni di modesta entità, al limite della significatività statistica, di un parametro come il gradiente sistolico nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro, per sua stessa natura dinamico e soggetto a variazioni anche spontanee, dipendenti dal fluttuare del tono adrenergico, debbono essere valutate con particolare prudenza.

Ci sembra inoltre che il vero interesse dello studio PIC non risieda nell'aver dimostrato la possibilità di un limitato effetto placebo del pacing in questa particolare applicazione clinica. Infatti, è difficile immaginare che una qualsivoglia terapia, della quale il paziente sia a conoscenza, possa essere totalmente scevra da tale effetto.

Più importante ci pare la dimostrazione, fornita da questo studio, che l'effettiva stimolazione del ventricolo destro è chiaramente superiore al placebo nel ridurre i sintomi e, soprattutto, il gradiente.

Del resto un altro studio randomizzato, in doppio cieco e cross-over, pubblicato quasi contemporaneamente al precedente da Gadler et al.¹⁰, sembra confermare la reale efficacia del pacing nel risolvere i sintomi e ridurre il gradiente: tutti i 10 pazienti studiati erano stimolati da oltre 6 mesi con risultati clinici soddi-

sfacenti (risoluzione dei sintomi e abbattimento del gradiente). In tutti i pazienti l'inattivazione del pacing comportava ricomparsa dei sintomi e risalita del gradiente entro un termine massimo di 20 giorni. Il ripristino della stimolazione effettiva era seguito da rapido miglioramento clinico e pronta riduzione dell'ostruzione ai livelli rilevati prima della randomizzazione.

Nonostante la scarsa consistenza numerica del campione studiato il lavoro di Gadler et al.¹⁰ ci sembra particolarmente importante. Le conseguenze della sospensione e della ripresa della stimolazione sui sintomi e sul gradiente sono state univoche in tutti i pazienti e il lungo follow-up (19 ± 4 mesi) precedente la randomizzazione ad elettrostimolazione attiva DDD o inattiva elimina virtualmente la possibilità di un persistente effetto placebo. Tutto ciò conferisce una particolare consistenza ai risultati esposti.

L'esperienza del nostro centro, anche se limitata nei numeri e riesaminata retrospettivamente, sembra confermare l'efficacia della metodica nel trattamento dei sintomi refrattari alla terapia medica e nella riduzione del gradiente nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro. Infatti, 6 pazienti su 8 hanno ottenuto risultati clinici ed emodinamici soddisfacenti. Inoltre, nel corso del follow-up tali risultati non solo si sono mantenuti ma hanno manifestato la tendenza ad un ulteriore miglioramento (Fig. 1). Tale andamento è in linea con quanto precedentemente segnalato^{4,6}.

Tuttavia 2 pazienti (casi 6 e 8) manifestarono miglioramento solo transitorio anche se uno dei due ebbe ricomparsa dei sintomi molto tardivamente. È da sottolineare che entrambi questi pazienti non avevano un gradiente elevato a riposo ma lo sviluppavano solo sotto stimolo inotropo. Questa relativa imprevedibilità degli effetti a distanza della stimolazione, già segnalata in letteratura⁶, rende improponibile una valutazione preliminare, attraverso stimolazione temporanea, dell'efficacia del pacing nel singolo paziente con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva. Peraltro non è facilmente valutabile il beneficio netto indotto dalla stimolazione in questi pazienti, considerando il fatto che questa opzione terapeutica già si aggiunge all'effetto farmacologico.

Le linee guida American College of Cardiology/American Heart Association¹¹ stabiliscono un'indicazione di tipo IIb per l'impianto di pacemaker nei pazienti con sintomi refrattari alla terapia medica portatori di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva ed elevato gradiente, di base o provocato. È possibile che tale tipo di indicazione sia piuttosto restrittivo, alla luce dei dati controversi recentemente pubblicati. Tuttavia, considerata l'eterogeneità e la dinamicità che caratterizzano la cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva e la componente di soggettività dei sintomi oggetto di trattamento, non sarà facile allestire degli studi clinici definitivi sull'argomento. Potrebbe essere infatti necessario considerare solo i casi con sintomi severi ed elevato gradiente in condizioni di base¹² e tale rigida selezione limiterà il numero dei pazienti arruolabili.

Allo stato attuale delle evidenze tuttavia, di fronte ad un paziente con sintomi da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva refrattari alla terapia medica o che non tolleri la terapia farmacologica per i suoi effetti collaterali, riteniamo che sia del tutto corretto porre indicazione alla stimolazione artificiale prima di proporre una miectomia. Questo intervento, infatti, oltre che dai pesanti risvolti psicologici, è gravato da un tasso di mortalità operatoria tutt'altro che trascurabile.

Alcune considerazioni empiriche confortano tale tipo di indicazione:

- nell'eventualità di un insuccesso del pacing la soluzione chirurgica potrà essere intrapresa in un secondo tempo (è noto peraltro che un buon numero di pazienti, dopo miectomia, necessita di un pacemaker per blocchi cardiaci post-chirurgici);
- il pacemaker consente di utilizzare dosi elevate di betabloccanti e/o calcioantagonisti senza il rischio di aritmie ipocinetiche iatrogene gravi;
- la stimolazione artificiale evita i sintomi derivanti dalla bradicardia sinusale indotta dalla terapia farmacologica.

D'altra parte non sono disponibili ulteriori opzioni terapeutiche. L'ablazione settale, ottenuta attraverso l'iniezione selettiva di etanolo in un ramo settale della coronaria discendente anteriore, non rappresenta al momento un'alternativa clinica praticabile, ma solo una proposta sperimentale, proveniente fondamentalmente da due centri¹³⁻¹⁶ presso i quali in meno di 3 anni sono stati trattati più di 300 pazienti, considerati potenziali candidati alla miectomia chirurgica. Tale imponente concentrazione di casi in pochissimi centri e in un breve lasso di tempo desta qualche perplessità sul rigore delle indicazioni e della selezione dei casi, specie se si considera che due dei maggiori centri di riferimento statunitensi per la cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva hanno impiegato circa 20 anni per totalizzare un numero simile di miectomie¹². D'altra parte le conseguenze a distanza dell'infarto settale provocato con tale metodica debbono ancora essere valutate.

In conclusione, anche se al momento non disponiamo di una validazione definitiva della stimolazione artificiale nel trattamento della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva sintomatica, esiste un'esperienza cumulativa ormai piuttosto ampia e complessivamente positiva della metodica, che peraltro, diversamente dalla chirurgia e dall'alcolizzazione del setto, è virtualmente innocua. Pertanto è giustificato, a nostro avviso, annoverare il pacing tra le possibilità terapeutiche a disposizione del cardiologo clinico nel trattamento della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Riassunto

Razionale. Già dagli anni '80 è stata proposta l'elettrostimolazione sequenziale con intervallo atrioventri-

colare corto per il trattamento dei sintomi refrattari alla terapia medica ottimale nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva. La metodica ha destato dapprima grande interesse e più di recente un certo scetticismo, motivato dall'attribuzione dei benefici riscontrati con la stimolazione apicale del ventricolo destro ad un effetto placebo.

Materiali e metodi. In questo lavoro riportiamo i risultati clinici ed emodinamici di 8 casi consecutivi di cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva trattati con stimolazione sequenziale tra il luglio 1994 e il marzo 1999. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a esame ecocardiografico completo per la determinazione del gradiente di picco nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro in condizioni basali, subito dopo l'inizio della stimolazione e nel follow-up (1, 6, 12 mesi). In 3 pazienti con gradiente di picco basale troppo modesto per giustificare i sintomi da sforzo è stato eseguito test con dobutamina, ottenendo marcato incremento del gradiente di picco e in 2 casi riproduzione dei sintomi. Due dei 3 pazienti con angina furono sottoposti a coronarografia, che escluse la presenza di lesioni coronariche.

Risultati. La riduzione media del gradiente alla fine del follow-up (21 ± 19 mesi, range 1-54 mesi) è stata del 55.2% (da 86 ± 27 a 34 ± 27 mmHg). In particolare, in 4 casi la riduzione immediata del gradiente si è mantenuta costante nel tempo, in 2 casi si è rilevato un ulteriore decremento a distanza, mentre in 2 casi il gradiente è risalito ai valori basali. I sintomi si sono nettamente attenuati o scomparsi in tutti i casi, anche nel corso del follow-up. Essi si sono invece ripresentati, rispettivamente dopo 1 anno e dopo 1 mese nei 2 casi in cui si è osservata una risalita del gradiente.

Conclusioni. Anche se al momento non disponiamo di una validazione definitiva della stimolazione DDD nel trattamento della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva sintomatica e non vi sono criteri predittivi dell'efficacia a distanza di questa terapia, esiste un'esperienza cumulativa ampia e complessivamente positiva sui suoi effetti. Pertanto riteniamo che l'elettrostimolazione possa essere considerata una valida opzione terapeutica per il trattamento della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva sintomatica, soprattutto per i pazienti che altrimenti sarebbero candidati ad un intervento chirurgico di miectomia-miectomia.

Parole chiave: Cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva; Pacing bicamerale.

Bibliografia

1. Hassenstein P, Walther H, Dittrich J. Haemodynamische Veränderungen durch einfach und gekoppelte stimulation bei patienten mit obstruktiver kardiomyopathie. Verh Dtsch Ges Inn Med 1975; 81: 170-3.
2. Fardiner P, Gold RG. Beneficial effects of acute and chronic atrially triggered ventricular pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). (abstr) Pacing Clin Electrophysiol 1983; 6: A38.

3. McDonald K, Williams E, O'Keefe B. Functional assessment of patients treated with permanent dual chamber pacing as a primary treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). *Eur Heart J* 1988; 9: 893-8.
4. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM). *Lancet* 1992; 339: 1318-28.
5. Fananapazir L, Cannon RO III, Tripodi D, Panza JA. Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and β -adrenergic blocker therapy. *Circulation* 1992; 85: 2149-61.
6. 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.
7. Nishimura RA, Trusty J, Hayes DL, et al. Dual chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 435-41.
8. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Rydén L, for the PIC Study Group. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 903-7.
9. Kappenberger L, Linde C, Daubert C, et al. Pacing in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (PIC). A randomized crossover study. *Eur Heart J* 1997; 18: 1249-56.
10. Gadler F, Linde C, Rydén L. Rapid return of left ventricular outflow tract obstruction and symptoms following cessation of long-term atrioventricular synchronous pacing for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 553-7.
11. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmic devices. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1175-209.
12. Spirito P, Maron BJ. Perspectives on the role of new treatment strategies in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1071-5.
13. Seggewiss H, Faber L, Gleichmann U, et al. Acute results of catheter treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl A): 182.
14. Gietzen FH, Kuhn HJ, Leuner CJ, et al. Acute and long-term results after transcatheter ablation of septum hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl A): 82A-83A.
15. Seggewiss H, Faber L, Gleichmann D, et al. Acute results of percutaneous transluminal septal myocardial ablation (PT SMA) in 114 symptomatic patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. (abstr) *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl): 238.
16. Gietzen FH, Kuhn HJ, Leuner CJ, et al. Transcatheter ablation of septum hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: acute and long term results in the elderly. (abstr) *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl): 242.