

L'impianto di pacemaker nel bambino: una terapia o un meccanismo patogenetico per la disfunzione ventricolare?

Giovanni Fazio, Massimo Stefano Silveti, Fabrizio Drago

Struttura Semplice di Aritmologia, Dipartimento Medico Chirurgico di Cardiologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Key words:

Atrioventricular block;
Cardiac pacing; Cardiac
resynchronization
therapy; Congenital
heart defects;
Pediatric patients.

Ventricular pacing, typically initiated from a right ventricular apical electrode, inherently causes abnormal biventricular activation, decreases left ventricular function, and may cause histopathological changes. Data regarding cardiac resynchronization therapy in pediatric patients are limited. Some authors evaluated the potential of improving paced left ventricular function by a septal electrode implant site. For this reason the role of pacing is not clear in children.

In isolated congenital atrioventricular block, cardiac pacing represents a satisfactory treatment. However, recent evidence has demonstrated that a subset of patients with isolated congenital complete atrioventricular block develops dilated cardiomyopathy.

Patients with congenital heart diseases after surgery represent a unique and expanding population. Some will require pacemaker or implantable defibrillator therapy. They pose technical and management challenges not encountered in other groups receiving pacing, and the complication and reintervention rates specific to this population are not well defined. Moreover, the small patient size, structural cardiac abnormalities, and growth may complicate pediatric pacemaker management. Better knowledge of risk factors for lead failure in these patients may help improve future outcomes. In this review we analyzed many of these problems.

(G Ital Cardiol 2006; 7 (9): 612-617)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 26 aprile
2006; nuova stesura il 24
maggio 2006; accettato il
25 maggio 2006.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Fazio
Via S. Maria di Gesù, 25
90124 Palermo
E-mail:
Giovanni.fazio-aaaa
@poste.it

Il pacing quale possibile causa di dilatazione ventricolare sinistra

Se siano maggiori i benefici o gli effetti avversi del pacing apicale destro nei bambini è oggi in letteratura argomento molto dibattuto^{1,2}. Già nel 1986 Sobczyk et al.³ riportavano un caso clinico in cui l'impianto di un pacemaker VDD in un bambino affetto da blocco cardiaco congenito aveva portato nell'arco di pochi anni allo sviluppo di una cardiomiopatia dilatativa. In questo report la causa di tale evento era stata attribuita alla persistente tachicardia del paziente, al cui mantenimento aveva potuto contribuire il dispositivo impiantato. Pochissimi anni dopo un altro gruppo dimostrava come l'incremento della capacità cronotropa sotto sforzo, modificata mediante un pacemaker VVIR, in una popolazione di bambini affetti da disfunzione ventricolare sinistra e disfunzione sinusale, non migliorava la capacità lavorativa dei pazienti⁴.

Dal 1997 al 1999 Karpawich et al.^{5,6} pubblicavano una serie di studi realizzati in una popolazione pediatrica sottoposta ad impianto pacemaker. Tali autori notarono

un graduale peggioramento della funzione ventricolare nei pazienti sottoposti all'impianto di pacemaker definitivo posto in apice ventricolare destro². Tali pazienti alla biopsia presentavano un "disarray" delle fibre muscolari cardiache⁵. In una loro serie di 22 pazienti studiati con l'elettrodo temporaneo posto in vari siti, i migliori valori di performance ventricolare si notavano nei casi in cui la stimolazione era stata effettuata sul setto interventricolare basale⁶.

Nello stesso periodo, nelle linee guida per l'impianto dei pacemaker pubblicate dall'American College of Cardiology/American Heart Association⁷, non è riportato alcun riferimento agli effetti a lungo termine del pacing o alla correlazione tra pacing e disfunzione ventricolare sinistra.

Negli anni a seguire, in letteratura sono comparsi numerosi lavori sugli effetti del pacing nei pazienti affetti da blocco atrioventricolare congenito completo. Diversi gruppi hanno dimostrato una ridotta mortalità e morbilità nei pazienti sottoposti a stimolazione permanente rispetto a quelli in cui non veniva praticata⁸⁻¹⁵. L'aumentata mortalità di questi pazienti rispetto alla popolazione generale è stata imputata allo

sviluppo di cardiomiopatia dilatativa¹⁰⁻¹³. L'eziopatogenesi di quest'ultima sarebbe legata all'aumento della gittata sistolica e quindi del precarico indotto dalla bradicardia, che in fase di scompenso determina un aumento della pressione telediastolica e una riduzione della contrattilità. Secondo questo modello fisiopatologico l'interruzione della bradicardia mediante stimolazione ventricolare potrebbe modificare la storia naturale della malattia⁸⁻¹⁶.

Tuttavia, nel 2001, Udink ten Cate et al.¹⁴ hanno riportato una casistica in cui solamente l'80% dei pazienti stimolati aveva ricevuto nel lungo termine un beneficio dall'impianto del pacemaker, fosse esso mono o bicamerale. Il rimanente 8-15% dei pazienti con blocco atrioventricolare completo congenito sottoposto all'impianto di pacemaker aveva sviluppato ugualmente una cardiomiopatia dilatativa. Le ipotesi proposte per giustificare tale fenomeno erano due: la prima attribuiva la responsabilità della dilatazione alla presenza degli autoanticorpi SS-A/Ro che, stimolando una reazione autoimmune contro i miocardiociti, potrebbero favorire lo sviluppo della cardiomiopatia dilatativa; la seconda, invece, riteneva il pacing apicale destro la causa della dilatazione.

Poco dopo, altri studi, di cui uno multicentrico, confermavano l'incapacità del pacing nell'interrompere lo sviluppo della cardiomiopatia dilatativa progressiva in una paragonabile percentuale di pazienti^{12,13,15}. In particolare il rischio di cardiomiopatia veniva correlato con 1) un elevato livello di positività degli anticorpi anti-SSA/Ro, 2) l'importanza della sintomatologia (sincope, lipotimie, ecc.), 3) la persistenza della sintomatologia post-impianto, 4) l'entità della bradicardia, 5) l'età di prima diagnosi⁸⁻¹⁶. Secondo Yasuda et al.¹², addirittura, l'impianto profilattico di un pacemaker non muta affatto la storia naturale della malattia. Questo risultato è stato però smentito da tutti gli altri.

Nel 2004 il nostro gruppo ha pubblicato un lavoro sull'upgrading di pacemaker monocamerale in bicamerale, nel quale, quando l'indicazione all'upgrading è stata la disfunzione ventricolare sinistra, i risultati sono stati deludenti¹⁷. Infatti, in tutti e 3 i bambini che associavano al blocco cardiaco completo congenito una disfunzione ventricolare sinistra, l'upgrade del pacemaker monocamerale VVIR in DDD non ha cambiato il corso della malattia, confermando che non c'è modo con la stimolazione convenzionale di fermare la progressione della disfunzione ventricolare.

Sempre a conferma dei dubbi benefici della stimolazione bicamerale sulla riduzione della disfunzione ventricolare sinistra, Janousek et al.⁸ nel 2004 hanno riportato che in 2 bambini, in seguito allo sviluppo di cardiomiopatia dilatativa, lo spegnimento o la programmazione dei parametri ad una funzione "sentinella" del dispositivo impiantato aveva determinato un netto miglioramento della performance cardiaca. Questa è stata anche la nostra esperienza. Infatti, in uno dei nostri più piccoli pazienti con pacemaker bicamerale epicardico e

gravissima cardiomiopatia dilatativa con frazione di eiezione 15%, candidato già a trapianto cardiaco, abbiamo assistito alla normalizzazione della funzione cardiaca, dopo la programmazione del dispositivo ad una funzione "sentinella" (VVI 50 b/min). Tutto ciò era stato fatto per favorire il ritmo giunzionale spontaneo a QRS stretto anche se cronotropamente inadeguato.

Recentemente è stato anche riportato che l'uso di un dispositivo biventricolare in questi bambini con blocco atrioventricolare cardiaco completo e cardiomiopatia dilatativa può essere efficace¹⁸. In uno di questi report è stato segnalato un netto miglioramento della funzione ventricolare e una riduzione della dilatazione ventricolare sinistra con l'upgrading del pacemaker bicamerale a biventricolare¹⁹.

Il pacing nei pazienti con disfunzione ventricolare già manifesta

Nel 2005 Warnes²⁰ ha intitolato una sua rassegna "The adult with congenital heart disease: born to be bad?", facendo riferimento al fatto che la principale causa di disfunzione ventricolare sinistra nei bambini è rappresentata dalle cardiopatie congenite. Già nel 1982, infatti, Graham²¹ segnalava un'elevata incidenza di disfunzione ventricolare nei pazienti affetti da cardiopatia congenita. L'autore correlava lo sviluppo di quest'ultima alla durata delle alterazioni emodinamiche presenti e alla severità dell'ostruzione all'efflusso.

Circa 20 anni dopo anche Oechslin et al.²² segnalavano un pessimo outcome a lungo termine dei pazienti affetti da ventricolo destro sistemico o da cuore univentricolare: l'aumento della mortalità era dovuto in genere allo sviluppo di una cardiomiopatia dilatativa.

Nel 1998 alcuni autori²³, usando la risonanza magnetica e l'ecocardiografia tridimensionale, hanno evidenziato come la geometria e la contrattilità ventricolare dei pazienti con cardiopatia congenita siano totalmente stravolte. In particolare, relativamente alla contrattilità, è stata rilevata la presenza di un'importante desincronizzazione inter- ed intraventricolare.

Tre anni dopo²⁴, è stato dimostrato mediante ecocardiografia un importante ritardo nella contrazione delle pareti laterali di entrambi i ventricoli rispetto al setto interventricolare nel 52% di una popolazione di pazienti affetti da sindrome di Down e pregresso intervento cardiocirurgico correttivo, da cui era residuo un blocco di branca destro.

Nonostante questi dati, a tutt'oggi i lavori relativi all'uso di dispositivi resincronizzanti in questa particolare popolazione sono ancora sporadici. Il primo lavoro in letteratura è di Janousek et al.²⁵ e risale al 2001. In tale lavoro è stata descritta una serie consecutiva di 8 pazienti con ventricolo destro sistemico, sottoposti ad impianto di uno stimolatore biventricolare. La durata media del QRS era aumentata (circa 160 ms) in tutti i pazienti selezionati. In particolare, l'aumento era dovuto

in 2 casi alla presenza di blocco di branca destro postoperatorio, e nei rimanenti 6 ad un pacemaker posto in sede apicale destra. L'impianto ha apportato una riduzione della dissincronia, con miglioramento della curva pressione/volume di entrambi i ventricoli e aumento della frazione di eiezione del ventricolo sistemico di circa il 10%.

Anche Rodriguez-Cruz et al.²⁶, pur sottolineando i limiti procedurali dell'impianto di tre cateteri nei pazienti affetti da cardiopatia congenita, hanno segnalato un importante beneficio della stimolazione biventricolare.

Recentemente, uno studio multicentrico retrospettivo²⁷, realizzato raccogliendo l'esperienza accumulata da 22 centri americani ed europei, ha valutato i benefici del pacing biventricolare, mediante analisi del Doppler tessutale, in bambini che, in seguito ad una cardiopatia congenita, avevano sviluppato disfunzione ventricolare sinistra. In tale studio sono stati considerati 103 pazienti, di età media di 13 anni con un follow-up medio di 4 mesi. I risultati ottenuti hanno evidenziato un importante miglioramento della frazione di eiezione, confermando i possibili benefici a breve termine della stimolazione biventricolare in questa popolazione. Analogamente, Khairy et al.²⁸, giudicando positivo l'impatto della stimolazione biventricolare nei cardiopatici congeniti, hanno sottolineato come la dissincronia, spesso presente in questi cuori, sia una diretta conseguenza dell'intervento chirurgico correttivo. Tuttavia, sarà necessario un follow-up più lungo per verificare nel tempo la persistenza di tali benefici.

Non esistono a tutt'oggi dati riguardanti gli esiti a breve o a lungo termine di una terapia resincronizzante nella cardiomiopatia dilatativa primitiva e quella secondaria a processi miocarditici.

La procedura interventistica nel bambino

Difficoltà intrinseche e possibili soluzioni

Proceduralmente l'impianto di un pacemaker nel cuore di un bambino è molto simile all'impianto di un pacemaker in un paziente adulto^{29,30}. Durante la procedura interventistica potrebbero verificarsi, a seconda delle dimensioni del bimbo, difficoltà relative al diametro dei vasi rispetto a quello dei cateteri, al posizionamento degli stessi all'interno delle cavità cardiache molto piccole, alla realizzazione di un'apposita tasca dove posizionare il generatore³¹⁻³⁴. L'uso di cateteri sufficientemente sottili e la possibilità di impiantare gli stessi per via epicardica, con generatore impiantato in sede addominale, sono importanti soluzioni utilizzabili da chi opera in questo settore, che riducono le difficoltà dell'impianto³¹⁻³⁴. I limiti attesi per questa metodica in realtà non sono tanto da correlare all'impianto in sé, ma piuttosto al rapporto tra i cateteri stimolatori e le dimensioni del paziente.

L'organismo del bambino e dell'adolescente è destinato a crescere e la crescita staturale e l'iperattività

motoria determinano, come facilmente intuibile, un'incidenza di dislocazioni e di fratture dei cateteri molto più alta rispetto a quella di un soggetto adulto^{31,32}. I dati a nostra disposizione indicano un'incidenza di complicanze a medio e lungo termine del 21%, in gran parte dipendente dai cateteri e proporzionale al numero degli stessi. La rimozione di un elettrodo nei bambini, inoltre, si è sempre rivelata un'operazione molto complessa³⁵⁻³⁷. Infatti, l'aumentata capacità riparativa di un organismo molto giovane facilita la formazione di bruglie aderenziali, sia nella tasca di impianto che all'interno dell'albero vascolare.

Dal 1982 ad oggi nel nostro centro sono stati impiantati 387 pacemaker. Per vari motivi, in 15 casi è stato necessario ricorrere all'estrazione del catetere. Relativamente alla procedura estrattiva, eseguita sempre in centri con alta esperienza, abbiamo incontrato complicanze a lungo termine nel 13% dei casi.

Altra complicanza più frequente nei bambini rispetto agli adulti è l'incidenza di infezioni³⁵⁻³⁸. Nella nostra casistica, pur nel massimo rispetto della sterilità, l'incidenza di infezioni in sede di tasca di impianto e sul catetere si aggira intorno al 5% dei casi. È interessante notare che le infezioni nella nostra esperienza si sono verificate anche a lunga distanza (3-4 anni) dalla data dell'impianto. Una frequenza maggiore hanno anche le endocarditi su cateteri, che sono una delle indicazioni assolute all'estrazione del catetere. Su 387 pacemaker impiantati, abbiamo potuto diagnosticare tre episodi di endocardite su catetere.

In base alla nostra casistica possiamo affermare con certezza che minore è il peso del bambino, maggiore è la crescita stimata e quindi maggiore sarà il numero di complicanze attese. Di conseguenza, molti autori consigliano nei bambini l'impianto di un numero di cateteri più esiguo possibile^{2,39}. Sulla base di questi dati, l'impianto di tre elettrodi nel cuore di un bimbo in funzione di una stimolazione biventricolare potrebbe avere conseguenze di non poco peso. Il posizionamento in un elettrodo per via endocardica in seno coronarico in un bambino molto verosimilmente pregiudicherebbe la possibilità di un reimpianto per la formazione di aderenze. E quindi tale impianto potrebbe essere utile solo come "ponte" al trapianto cardiaco. In alternativa si potrebbero impiantare gli elettrodi per via epicardica, ma il posizionamento di un elettrodo epicardico in parete posteriore necessita di soluzioni chirurgiche molto invasive^{27,33}.

Possibili alternative al pacing biventricolare

Possibili alternative al pacing biventricolare nei bambini con disfunzione ventricolare potrebbero essere o quella di usare siti alternativi di stimolazione ventricolare o quella di usare nuovi algoritmi "rate-responsive"^{6,40-42}. Come già detto in precedenza, Karpawich et al.⁶ hanno riportato una casistica di 22 pazienti con cuore strutturalmente sano in cui l'elettrodo posto in ventricolo destro era stato posizionato nella regione basale

del setto interventricolare. I risultati di questo studio hanno dimostrato un miglioramento della curva pressione di riempimento/volume telediastolico.

Per quanto ancora non si abbiano risultati sul follow-up a lungo termine, e tanto meno non esistano dimostrazioni che un pacing con tali caratteristiche possa giovare in bambini con disfunzione ventricolare sinistra, la stimolazione settale rimane una delle più grandi promesse in campo di elettrofisiologia pediatrica. Tuttavia, un corretto posizionamento dell'elettrodo in tali sedi richiede un maggior investimento economico da parte delle aziende produttrici di pacemaker, al fine di produrre elettrodi più idonei. A tal riguardo, le positive esperienze di impianto nella popolazione adulta^{42,43} di elettrodi stimolatori in posizione settale per ottenere un accorciamento del QRS e un miglioramento degli indici di desincronizzazione, non sono facilmente applicabili nella popolazione pediatrica. Ciò è dovuto alla difficoltà di muovere l'elettrocattetero in ventricoli destri molto piccoli, alla facilità alla dislocazione in quella sede dopo la formazione del "loop" del catetere in atrio per impedirne la trazione con la crescita del paziente, e infine per l'impossibilità all'uso, nei pazienti più piccoli, degli introduttori "deflectable" che hanno un diametro trasverso molto ampio.

Un'altra interessante alternativa potrebbe essere l'uso di algoritmi di regolazione della frequenza cardiaca in grado di ottimizzare meglio la frequenza di stimolazione. Recentemente, Cron et al.⁴⁴ hanno dimostrato i benefici del sistema di pacing "closed-loop stimulation" (CLS), in possesso di alcuni pacemaker, nel migliorare la performance del ventricolo sinistro. Il razionale di tale algoritmo sarebbe quello di valutare lo strain delle pareti del ventricolo destro attraverso un sistema in grado di calcolare l'impedenza ventricolare tra la punta del catetere e la cassa del pacemaker. Attraverso la misura dello "strain", indiretta espressione del tono simpatico, il pacemaker è in grado di ottimizzare la frequenza di stimolazione rendendola più idonea al grado di tono simpatico.

Nella nostra esperienza, dopo aver studiato accuratamente l'efficienza del sistema CLS in una popolazione pediatrica⁴⁵, abbiamo scelto di utilizzarlo in un gruppo di 8 pazienti affetti da blocco cardiaco congenito e/o disfunzione sinusale con disfunzione ventricolare sinistra. Tutti i pazienti erano stati precedentemente sottoposti ad impianto di pacemaker definitivo: AAIR in 1 caso, VVIR in 3 casi e DDDR in 4 casi. Usando una tale strategia abbiamo osservato un miglioramento statisticamente significativo della frazione di eiezione ad un follow-up di 2 anni in tutti i pazienti tranne uno (dati non pubblicati).

Visti tali risultati, una possibilità da non escludere in futuro, se la tecnologia ci verrà incontro in tal senso, potrebbe essere quella di unire il sistema CLS con la stimolazione settale parahissiana. Tutto ciò potrebbe veramente realizzare un modello di stimolazione artificiale estremamente vicino alla normale fisiologia car-

diaca, eliminando definitivamente il problema del mancato adattamento del cuore del bambino alla stimolazione artificiale.

Conclusioni

In conclusione, l'impianto di un pacemaker nel bambino presenta numerose problematiche e complicanze. Tra queste c'è anche il fatto che la stimolazione ventricolare destra, a lungo termine, potrebbe essere responsabile dello sviluppo di cardiomiopatia dilatativa. Pochi studi fino ad ora ci aiutano a capire quale sia la migliore cosa da fare per ovviare a questo evento prognosticamente negativo. Siti o algoritmi alternativi di stimolazione, stimolazione biventricolare epicardica, con tutte le perplessità e le difficoltà tecniche, sembrano a tutt'oggi le migliori strategie. È sicuramente necessario un grande sforzo degli operatori e delle ditte produttrici di pacemaker per trovare la strategia ottimale in organismi in crescita che sono destinati, come noi tutti speriamo, ad un lungo follow-up.

Riassunto

Il pacing apicale destro di per sé determina l'attivazione asincrona dei due ventricoli, con una riduzione della funzione ventricolare sinistra, e dimostrati cambiamenti istopatologici del muscolo cardiaco. Per tale motivo l'impianto di un pacemaker in un bambino è da discutere attentamente. Nel blocco atrioventricolare congenito isolato la stimolazione cardiaca rappresenta oggi un trattamento di primo impiego. Tuttavia, recentemente, è stato dimostrato come in un sottogruppo di pazienti con blocco atrioventricolare completo congenito isolato si sviluppi una cardiomiopatia dilatativa in seguito all'impianto.

I pazienti con cardiopatie congenite dopo correzione chirurgica rappresentano una popolazione unica e in espansione. Alcuni richiederanno uno stimolatore cardiaco o un defibrillatore impiantabile, e le tecniche di impianto dovranno essere spesso codificate di caso in caso, in vista della stravolta anatomia.

L'impianto in un bimbo piccolo di un pacemaker mostra spesso numerose complicanze procedurali, direttamente relazionabili al numero di cateteri impiantati. Ancora oggi pertanto i dati relativi alla terapia cardiaca di resincronizzazione nei pazienti pediatrici sono limitati. Alcuni autori hanno valutato la possibilità di migliorare la funzione ventricolare sinistra impiantando l'elettrodo a livello del setto interventricolare basale. In questa rassegna abbiamo analizzato molti di questi problemi.

Parole chiave: Blocco atrioventricolare; Pacing cardiaco; Pazienti pediatrici; Terapia di resincronizzazione cardiaca.

Bibliografia

1. Walker F, Siu SC, Woods S, Cameron DA, Webb GD, Harris L. Long-term outcomes of cardiac pacing in adults with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1894-901.
2. Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2093-100.

3. Sobczyk WL, Kugler JD, Latson LA, Cheatham JP, Fleming WH. Sinus tachycardia-induced left ventricular dysfunction after VDD pacemaker implantation in a patient with congenital complete atrioventricular block. *Am Heart J* 1986; 112: 1102-5.
4. Buckingham TA, Woodruff RC, Pennington DG, et al. Effect of ventricular function on the exercise hemodynamics of variable rate pacing. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1269-77.
5. Karpawich PP, Rabah R, Haas JE. Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1372-7.
6. 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: 1983-8.
7. Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, et al. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and arrhythmias 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.
8. Janousek J, Tomek V, Chaloupecky V, Gebauer RA. Dilated cardiomyopathy associated with dual-chamber pacing in infants: improvement through either left ventricular cardiac resynchronization or programming the pacemaker off allowing intrinsic normal conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 470-4.
9. Grolleau R, Leclercq F, Guillaumont S, Voisin M. Congenital atrioventricular block. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1999; 92: 47-55.
10. Villain E. Congenital complete atrio-ventricular block. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2004; 97: 994-9.
11. Verdier F, Jimenez M, Chevalier JM, et al. Outcome of 30 congenital atrio-ventricular blocks. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005; 98: 513-8.
12. Yasuda K, Hayashi G, Ohuchi H, Ono Y, Yutani C, Echigo S. Dilated cardiomyopathy after pacemaker implantation in complete heart block. *Pediatr Int* 2005; 47: 121-5.
13. Popovic B, Marcon F, Lucron H, et al. Isolated congenital complete atrio-ventricular block. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2003; 96: 489-93.
14. Udink ten Cate FE, Breur JM, Cohen MI, et al. Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: early and long-term risk in children. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1129-34.
15. Eronen M. Long-term outcome of children with complete heart block diagnosed after the newborn period. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 133-7.
16. Moro E, Caprioglio F, Berton G, et al. DDD versus VVIR versus VVI mode in patients with indication to dual-chamber stimulation: a prospective, randomized, controlled, single-blind study. *Ital Heart J* 2005; 6: 728-33.
17. Silvetti MS, Drago F. Upgrade of single chamber pacemakers with transvenous leads to dual chamber pacemakers in pediatric and young adult patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 1094-8.
18. Takasugi H, Watanabe K, Ono Y, Echigo S. Improvement of left ventricular function after changing the pacing site in a child with isolated congenital complete atrioventricular block and dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 87-9.
19. van Beek E, Backx A, Singh S. Cardiac resynchronization as therapy for congestive cardiac failure in children dependent on chronic cardiac pacing. *Cardiol Young* 2006; 16: 187-9.
20. Warnes CA. The adult with congenital heart disease: born to be bad? *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1-8.
21. Graham TP Jr. Ventricular performance in adults after operation for congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982; 50: 612-20.
22. Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, Webb GD, Siu SC. Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1111-6.
23. Papavassiliou DP, Parks WJ, Hopkins KL, Fyfe DA. Three-dimensional echocardiographic measurement of right ventricular volume in children with congenital heart disease validated by magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 770-7.
24. Banks MA, Jensen J, Kugler JD. Late development of atrioventricular block after congenital heart surgery in Down syndrome. *Am J Cardiol* 2001; 88: 86-9.
25. Janousek J, Vojtovic P, Hucin B, et al. Resynchronization pacing is a useful adjunct to the management of acute heart failure after surgery for congenital heart defects. *Am J Cardiol* 2001; 88: 145-52.
26. Rodriguez-Cruz E, Karpawich PP, Lieberman RA, Tantengco MV. Biventricular pacing as alternative therapy for dilated cardiomyopathy associated with congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 235-7.
27. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2277-83.
28. Khairy P, Fournier A, Thibault B, Dubuc M, Therien J, Vobecky SJ. Cardiac resynchronization therapy in congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2005; 37: 234-8.
29. Eberhardt F, Bode F, Bonnemeier H, et al. Long term complications in single and dual chamber pacing are influenced by surgical experience and patient morbidity. *Heart* 2005; 9: 500-6.
30. Chang CC, Wu MH, Lin JL, Chen YS, Wang JK, Lue HC. Transvenous permanent pacemaker implantation in children and adolescent. *Acta Paediatr Taiwan* 2001; 42: 350-4.
31. Bostan OM, Celiker A, Karagoz T, Ozer S, Ozme S. Dual chamber cardiac pacing in children: Single chamber pacing dual chamber sensing cardiac pacemaker or dual chamber pacing and sensing cardiac pacemaker? *Pediatr Int* 2002; 44: 635-40.
32. Fortescue EB, Berul CI, Cecchin F, Walsh EP, Triedman JK, Alexander ME. Patient, procedural, and hardware factors associated with pacemaker lead failures in pediatrics and congenital heart disease. *Heart Rhythm* 2004; 1: 150-9.
33. Cohen MI, Bush DM, Vetter VL, et al. Permanent epicardial pacing in pediatric patients: seventeen years of experience and 1200 outpatient visits. *Circulation* 2001; 103: 2585-90.
34. Horenstein MS, Karpawich PP. Pacemaker syndrome in the young: do children need dual chamber as the initial pacing mode? *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 600-5.
35. Noiseux N, Khairy P, Fournier A, Vobecky SJ. Thirty years of experience with epicardial pacing in children. *Cardiol Young* 2004; 14: 512-9.
36. Kammeraad JA, Rosenthal E, Bostock J, Rogers J, Sreeram N. Endocardial pacemaker implantation in infants weighing ≤ 10 kilograms. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 1466-74.
37. Klug D, Vaksman G, Jarwe M, et al. Pacemaker lead infection in young patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 1489-93.
38. Moller M, Arnsbo P, Asklund M, et al. Quality assessment of pacemaker implantations in Denmark. *Europace* 2002; 4: 107-12.
39. Horenstein MS, Karpawich PP, Tantengco MV. Single versus dual chamber pacing in the young: noninvasive comparative evaluation of cardiac function. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 1208-11.

40. Giudici MC, Karpawich PP. Alternative site pacing: it's time to define terms. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 551-3.
41. Faris OP, Evans FJ, Dick AJ, et al. Endocardial versus epicardial electrical synchrony during LV free-wall pacing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: 1864-70.
42. 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.
43. Zanon F, Baracca E, Aggio S, et al. A feasible approach for direct his-bundle pacing using a new steerable catheter to facilitate precise lead placement. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 29-33.
44. Cron TA, Pouskoulas CD, Keller DI, et al. Rate response of a closed-loop stimulation pacing system to changing preload and afterload conditions. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 1504-10.
45. Drago F, Silveti MS, De Santis A, et al. Beat-to-beat heart rate adaptation in pediatric and late adolescent patients with closed loop rate-responsive pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 212-8.