

# Fibrillazione e flutter atriale: terapia elettrica

Renato Ricci, Carlo Pignalberi, Massimo Santini

Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Roma

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 3): 88S-93S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Renato Ricci

Via Antonio Sogliano, 84  
00164 Roma

E-mail:

rricci@micanet.net

## Introduzione

La fibrillazione e il flutter atriale rappresentano le aritmie di più frequente riscontro in clinica. La loro incidenza è in aumento in conseguenza dell'invecchiamento della popolazione generale ed è associata a peggioramento dell'aspettativa di vita<sup>1</sup> e a complicazioni cliniche severe quali ictus e insufficienza cardiaca<sup>2</sup>. Le opzioni terapeutiche sono finalizzate al controllo della frequenza cardiaca, alla cardioversione, al mantenimento del ritmo sinusale e alla prevenzione delle complicanze tromboemboliche. I farmaci antiaritmici sono stati ampiamente utilizzati nel trattamento della fibrillazione e del flutter atriale, ma la loro efficacia si è rivelata limitata e per lo più transitoria<sup>3</sup>. Inoltre, il trattamento cronico ha spesso comportato importanti effetti collaterali, inclusi effetti proaritmici a livello ventricolare<sup>4</sup>. In conseguenza di ciò, nuovi approcci terapeutici di tipo non farmacologico sono stati sviluppati e introdotti nella pratica corrente. Essi comprendono la cardioversione elettrica, esterna ed endocavitaria, la stimolazione fisiologica, l'impianto di dispositivi antitachicardici, quali i pacemaker dedicati e i defibrillatori atriali e atrioventricolari, l'ablazione del nodo atrioventricolare con impianto di pacemaker, l'ablazione istmica del flutter, l'ablazione con radiofrequenza del substrato e/o dei foci responsabili dell'aritmia, e tecniche chirurgiche di compartimentalizzazione degli atri. Tali tecniche sono state utilizzate isolatamente o in combinazione tra loro e possono essere associate alla terapia antiaritmica (terapia ibrida).

## Cardioversione elettrica

Consiste nell'erogazione di uno shock elettrico sincronizzato sull'attività cardiaca

intrinseca, di solito rappresentata dal rilievo dell'onda R sull'elettrocardiogramma. In accordo con le linee guida internazionali<sup>5</sup>, la cardioversione esterna deve essere eseguita in urgenza in caso di fibrillazione atriale parossistica ad elevata risposta ventricolare, in presenza di instabilità emodinamica, ischemia miocardica acuta o sintomi intollerabili. È raccomandata in elezione, dopo adeguata anticoagulazione, in pazienti con fibrillazione atriale persistente quando una recidiva precoce è improbabile o quando è stata instaurata una terapia antiaritmica in pazienti con precedente recidiva precoce dopo cardioversione eseguita senza trattamento antiaritmico. Può infine essere usata in alternativa al trattamento farmacologico per accelerare il ripristino del ritmo sinusale in pazienti con primo episodio di tachiaritmia. Le percentuali di successo sono molto elevate e dipendono essenzialmente dalla cardiopatia sottostante e dalla densità di corrente erogata sul miocardio atriale. La recente introduzione di dispositivi capaci di erogare shock a forma d'onda bifasica ha incrementato significativamente l'efficacia della procedura. In un recente trial randomizzato in cui sono stati arruolati 165 pazienti, l'efficacia è stata del 79% con lo shock a forma d'onda monofasica e del 94% con quello a forma d'onda bifasica<sup>6</sup>. La cardioversione endocavitaria utilizza shock a bassa energia erogati fra un elettrodo catodico a larga superficie posizionato in atrio destro e un anodo in seno coronarico o in arteria polmonare sinistra<sup>7</sup>. La tecnica ha percentuali di successo che approssimano il 100%<sup>8</sup> ed è suggerita per pazienti che non possono essere sottoposti ad anestesia generale (indispensabile per la cardioversione esterna), in quelli in cui può essere richiesta una stimolazione cardiaca per bradicardia severa o asistolia postcardioversione e in quelli resi-

stenti alla cardioversione esterna per obesità o enfisema polmonare. In ragione dei progressi legati alla cardioversione con onda bifasica, tuttavia, le indicazioni alla cardioversione endocavitaria sono andate progressivamente riducendosi negli ultimi anni.

### Stimolazione atriale

È stato dimostrato che la stimolazione atriale e bicamerale determinano una riduzione delle recidive di fibrillazione atriale in pazienti con malattia del nodo del seno, specie se confrontate con la stimolazione ventricolare<sup>9-11</sup>. L'effetto antiaritmico della stimolazione atriale sembra legato a differenti meccanismi elettrofisiologici che comprendono la prevenzione degli episodi tachicardici indotti da bradicardia, la riduzione del numero di battiti prematuri atriali che possono innescare la fibrillazione, la soppressione del fenomeno "ciclo lungo-ciclo breve", la riduzione della dispersione della velocità di conduzione e dei periodi refrattari atriali<sup>12</sup>. Il supporto antibradicardico può inoltre potenziare l'efficacia dei farmaci antiaritmici, permettendone l'uso in dosaggi ottimali e prevenendo la bradicardia indotta. L'attivazione della funzione "rate-responsive" può incrementare i benefici antiaritmici della stimolazione atriale aumentando la percentuale di pacing atriale specie in corso di esercizio<sup>13</sup>. Il mantenimento di una stimolazione atriale costante, che sopprime completamente l'attività elettrica spontanea, sembra giocare un ruolo primario nella prevenzione delle recidive di fibrillazione atriale. A tal fine sono stati sviluppati algoritmi di pacing in grado di effettuare una stimolazione atriale a frequenza variabile, modulata dalla presenza di battiti prematuri atriali o dall'emergenza del ritmo sinusale spontaneo ("consistent atrial pacing" o "atrial pacing preference")<sup>14</sup>. L'algoritmo induce un accorciamento automatico del ciclo di stimolazione in presenza di battiti spontanei fino a un valore massimo programmabile di frequenza cardiaca. In presenza di ritmo stabilmente elettroindotto, la frequenza di stimolazione viene progressivamente ridotta fino al valore minimo programmato. In esperienze preliminari relative a pazienti con sindrome bradi-tachi<sup>15</sup>, l'attivazione dell'algoritmo ha consentito rispetto alla stimolazione DDDR convenzionale un incremento della percentuale di pacing atriale oltre il 95%, una riduzione del numero di battiti prematuri atriali dell'80% e una riduzione delle recidive di fibrillazione atriale del 42% in quei pazienti in cui la stimolazione DDDR da sola non consentiva di ottenere un'elevata percentuale di pacing atriale. Altri algoritmi sono disponibili in dispositivi di recente introduzione. Tra questi l'"atrial rate stabilization" che previene il fenomeno ciclo lungo-ciclo breve prevenendo le pause postextrasistoliche<sup>16</sup> e il "post-mode switch overdrive" che induce una stimolazione atriale a frequenza elevata per alcuni minuti dopo la fine di un parossismo di tachiaritmia, nell'intento di prevenirne le

recidive precoci. L'efficacia clinica di questi nuovi dispositivi e il contributo delle loro sofisticate funzioni diagnostiche nella gestione dei pazienti con fibrillazione atriale sono attualmente in valutazione clinica.

### Stimolazione atriale multisito o in sedi non convenzionali

La stimolazione atriale multisito è stata proposta per pazienti con asincronia di attivazione elettrica intratriale e interatriale, causate da rallentata conduzione nell'atrio destro e attivazione retrograda dell'atrio sinistro, quali determinanti principali dell'insorgenza della fibrillazione atriale<sup>17,18</sup>. Obiettivi della stimolazione multisito sono il miglioramento della sequenza di attivazione, la riduzione dell'asincronia, la preeccitazione di aree potenzialmente coinvolte nei circuiti di rientro e la riduzione della dispersione dei periodi refrattari atriali. Due tecniche sono state sviluppate: la prima, proposta da Daubert et al.<sup>19</sup>, consente la stimolazione simultanea di entrambi gli atri mediante elettrodi posizionati in auricola destra e in seno coronarico medio o distale (stimolazione biatriale). In uno studio osservazionale di tipo prospettico che ha coinvolto 86 pazienti fortemente sintomatici e refrattari alla terapia farmacologica<sup>20</sup>, il 64% erano in ritmo sinusale dopo un follow-up medio di 33 mesi. Di questi, oltre la metà erano completamente esenti da recidive di tachiaritmia, mentre gli altri mostravano una sensibile riduzione delle recidive. Tali risultati non sono stati confermati da uno studio randomizzato crossover, Synchronous Batrial Pacing Therapy (SYNBIAPACE)<sup>21</sup>, in cui la stimolazione biatriale non ha dimostrato benefici antiaritmici significativi, ma solo un trend favorevole, rispetto alla stimolazione bicamerale o alla non stimolazione. La seconda tecnica, proposta da Saksena et al.<sup>22</sup>, è basata sulla stimolazione simultanea del tetto dell'atrio destro e della regione dell'ostio del seno coronarico (stimolazione doppia sede atriale destra) associata ad un'elevata frequenza di stimolazione per ottenere una costante cattura atriale. Dati preliminari<sup>23</sup> suggeriscono una superiorità della stimolazione doppio sito rispetto a quella singolo sito, ma risposte più significative ai quesiti tuttora aperti sono attese da un ampio studio randomizzato, attualmente in corso<sup>24</sup>. La stimolazione isolata del setto interatriale basso a livello del triangolo di Koch è stata proposta da Padeletti et al.<sup>25</sup>. Tale area è caratterizzata da conduzione anisotropa e la stimolazione in tale sede può prevenire l'innescamento della fibrillazione atriale attraverso il prolungamento dell'intervallo di accoppiamento dei battiti prematuri atriali e le modificazioni delle proprietà elettrofisiologiche del substrato<sup>26</sup>. Tale tecnica si è dimostrata efficace nel ridurre le recidive parossistiche di tachiaritmia<sup>25</sup> e la progressione verso la fibrillazione atriale permanente: in una popolazione di 70 pazienti, fortemente sintomatici nonostante terapia antiaritmica, seguiti in media per 50 me-

si dopo l'impianto, il 79.8% era in ritmo sinusale al termine del follow-up<sup>27</sup>. Dati preliminari di confronto, in popolazioni di pazienti con sindrome bradi-tachi, sembrano confermare la superiorità della stimolazione del setto rispetto a quella tradizionale in auricola<sup>28</sup>. La stimolazione isolata del setto interatriale alto nella regione del fascicolo di Bachmann è stata recentemente proposta da Bailin et al.<sup>29</sup>. È stata riportata una riduzione della durata dell'onda P e una riduzione della progressione verso la fibrillazione atriale permanente rispetto alla stimolazione convenzionale in auricola (25 vs 53% a distanza di 1 anno).

### Defibrillatore atriale e dispositivi antitachicardici

È stato dimostrato che la stimolazione atriale rapida erogata su tachicardia o flutter atriale è efficace nel ripristino del ritmo sinusale nel 60-90% dei pazienti<sup>30</sup>. La massima efficacia si ottiene in genere effettuando la stimolazione antitachicardica a una frequenza appena superiore a quella dell'aritmia<sup>31</sup> o associando uno o più extrastimoli<sup>32</sup>. Il pacing atriale ad alta frequenza può inoltre desincronizzare la tachicardia con successivo ripristino del ritmo sinusale. Più controversa è la possibilità di interrompere la fibrillazione atriale mediante tecniche di pacing. È stata riportata un'efficacia del 33% del burst a 50 Hz in pazienti con fibrillazione atriale indotta durante studio elettrofisiologico<sup>33</sup>, ma in nessun caso è stata documentata l'interruzione di una fibrillazione atriale persistente<sup>34</sup>. La disponibilità di tecniche di stimolazione antitachicardica affidabili e la provata efficacia dello shock endocavitario a bassa energia<sup>8</sup> hanno determinato l'introduzione in clinica di dispositivi antitachicardici con l'obiettivo primario di eseguire un trattamento precoce della fibrillazione atriale e di prevenire il rimodellamento elettrico degli atri che è considerato il principale meccanismo responsabile della persistenza dell'aritmia e delle recidive precoci<sup>35</sup>.

Un defibrillatore atriale "puro", basato su un sistema a tre elettrodi, di cui due impiantati nella parete laterale dell'atrio destro e all'interno del seno coronarico per erogare lo shock atriale a bassa energia ed un terzo elettrodo in ventricolo destro per sincronizzare lo shock sul QRS e per consentire una stimolazione ventricolare di supporto dopo l'erogazione dello shock, è stato valutato in 51 pazienti con fibrillazione atriale refrattaria alla terapia farmacologica, con ricorrenze da 1/settimana a 1/3 mesi<sup>36</sup>. L'efficacia dello shock è stata del 96%, ma nel 27% degli episodi e nel 51% dei pazienti si è verificata ricorrenza precoce dell'aritmia. In ogni caso, il follow-up a lungo termine ha dimostrato una riduzione del numero di ricorrenze della fibrillazione che richiedessero la cardioversione<sup>37</sup>. Il defibrillatore duale atrio-ventricolare unisce le caratteristiche di un defibrillatore bicamerale convenzionale alla capacità di riconoscere e trattare automaticamente gli episodi di tachicardia

atriale e fibrillazione atriale. Le terapie atriali comprendono le terapie di stimolazione antitachicardica (rampa, burst+, burst a 50 Hz) e la cardioversione a bassa energia. Sono disponibili terapie di prevenzione che associano alla stimolazione DDD alcuni algoritmi di pacing overdrive già discussi in precedenza. Per l'erogazione dello shock atriale può essere utilizzata sia una configurazione a due elettrocateri, con elettrodo bipolare in atrio destro ed elettrodo a doppio "coil" in ventricolo destro, che a tre elettrocateri, inserendo un terzo "coil" in seno coronarico. L'efficacia del defibrillatore duale nel trattare tachiaritmie atriali spontanee è stata documentata sia in pazienti sottoposti ad impianto per la presenza di tachiaritmie ventricolari maligne<sup>38-41</sup> che in quelli affetti da fibrillazione atriale refrattaria isolata<sup>42</sup>. L'esperienza del Registro Italiano del Defibrillatore Duale Medtronic 7250 (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA), relativa a 105 pazienti<sup>43</sup>, ha confermato l'efficacia delle terapie di pacing antitachicardico (71% su tachicardia atriale e 24% su fibrillazione atriale) e ha dimostrato che tale efficacia è direttamente correlata alla lunghezza del ciclo dell'aritmia. Tenuto conto che quasi la metà degli episodi si presentava all'esordio come tachicardia atriale e che nella maggior parte dei casi si osservava un'accelerazione della tachicardia nei minuti successivi, è molto verosimile che un trattamento precoce possa aumentare l'efficacia delle terapie di pacing antitachicardico e che possa prevenire la desincronizzazione in fibrillazione atriale di alcuni episodi di tachicardia che si presentano all'innesco in forma organizzata. Per quanto riguarda lo shock atriale, se da un lato ne è stata confermata l'efficacia, resta aperta la problematica della compliance del paziente e del dolore legato alla cardioversione. Nell'esperienza del Registro, la tolleranza soggettiva è stata complessivamente discreta e condizionata più dall'efficacia della terapia nell'interrompere aritmie soggettivamente mal tollerate che dalla quantità di energia erogata. In altre parole, i pazienti sembrano disponibili ad accettare un fastidio soggettivo intenso di breve durata, pur di evitare la persistenza di sintomi maggiori.

### Ablazione del nodo atrioventricolare e impianto di pacemaker

I pazienti con fibrillazione atriale parossistica, persistente o permanente, ad elevata risposta ventricolare, nei quali non sia possibile ottenere un adeguato controllo della frequenza mediante la terapia farmacologica, possono beneficiare dell'ablazione del nodo atrioventricolare con impianto di pacemaker definitivo, specie quando l'elevata frequenza è responsabile dello sviluppo di una disfunzione ventricolare sinistra, tachicardia-mediata. Una metanalisi di 21 studi pubblicati fra il 1989 e il 1998, che ha incluso 1181 pazienti, ha concluso che tale tecnica determina un miglioramento dei sintomi e della qualità di vita e una riduzione del con-

sumo di risorse sanitarie in pazienti con fibrillazione atriale refrattaria<sup>44</sup>. Nell'Ablate and Pace Trial<sup>45</sup> che ha arruolato prospetticamente 156 pazienti, la procedura ha indotto un miglioramento della qualità di vita, un'aumentata tolleranza all'esercizio e un miglioramento della funzione ventricolare sinistra in un follow-up di 1 anno. In due studi randomizzati di confronto con la terapia antiaritmica<sup>46,47</sup>, l'ablazione del nodo con impianto di pacemaker si è dimostrata superiore ai farmaci per quanto riguarda sintomi e qualità di vita sia in pazienti con fibrillazione atriale parossistica che persistente. I limiti della metodica includono la necessità di proseguire la terapia anticoagulante, la perdita del sincronismo atrioventricolare e la dipendenza dal pacemaker. Esiste inoltre un piccolo rischio di morte improvvisa legata a torsione di punta<sup>48</sup>. In uno studio recente, Ozcan et al.<sup>49</sup> hanno studiato la sopravvivenza in 350 pazienti trattati con ablazione del nodo e impianto di pacemaker. Dopo un follow-up di  $36 \pm 26$  mesi la sopravvivenza (78 decessi) è stata significativamente inferiore a quella osservata nella popolazione generale del Minnesota, ma simile a quella del gruppo di controllo con fibrillazione atriale trattato con terapia farmacologica. In assenza di cardiopatia (121 pazienti), la mortalità nel gruppo ablazione è stata simile a quella della popolazione generale.

### Ablazione del substrato e ablazione focale

I successi della compartimentalizzazione chirurgica degli atri, ottenuta con l'intervento di Maze messo a punto da Cox et al.<sup>50</sup>, hanno determinato lo sviluppo di nuove tecniche ablative finalizzate ad ottenere simili risultati mediante un approccio endocavitario. Strategie ablative limitate all'atrio destro hanno determinato fino ad ora risultati modesti<sup>51</sup>, mentre lesioni lineari in atrio sinistro si sono dimostrate più efficaci con percentuali di successo riportate del 70-80%<sup>52</sup>. Lo studio endocavitario sistematico di questi pazienti ha permesso inoltre di identificare nelle vene polmonari una sede comune di foci aritmogeni, a rapida depolarizzazione, capaci di indurre la fibrillazione atriale parossistica<sup>53,54</sup>. L'identificazione di questi foci "trigger" dell'aritmia ha indotto la messa a punto di tecniche finalizzate all'ablazione selettiva dei foci o all'isolamento elettrico dall'atrio sinistro della vena polmonare responsabile. Altre sedi di foci aritmogeni sono state identificate a livello della vena cava superiore, dell'atrio destro, dell'atrio sinistro e del seno coronarico. L'ablazione focale può eliminare o ridurre le ricorrenze di fibrillazione atriale nel 60% dei pazienti, ma il rischio di recidive a 1 anno è ancora elevato e pari al 30-50%, specie quando più di una vena polmonare è interessata. Pertanto, molti pazienti necessitano di proseguire la terapia antiaritmica dopo la procedura<sup>55</sup>. Le complicazioni non sono frequenti, ma sono potenzialmente severe e includono l'embolia sistemica, la stenosi delle vene polmonari, il versamento pe-

ricardico, il tamponamento cardiaco e la paralisi del frenico. L'ablazione istmica è più efficace della terapia antiaritmica nel trattamento del flutter atriale, riducendo le recidive dal 93 al 5% se usata come terapia di prima scelta<sup>56</sup>. In alcuni pazienti il flutter atriale può svilupparsi in corso di terapia antiaritmica per fibrillazione atriale<sup>57</sup>. Reithmann et al.<sup>58</sup> hanno trattato con ablazione istmica 10 pazienti che avevano sviluppato flutter atriale in terapia con amiodarone. Dopo un follow-up di  $8 \pm 3$  mesi le ricorrenze di fibrillazione atriale parossistica sono state del 20%, simili a quelle osservate dopo ablazione di flutter isolato (25%) e inferiori a quelle dei pazienti con fibrillazione e flutter prima della procedura (76%).

### Conclusioni

La disponibilità di nuove terapie non farmacologiche ha consentito negli ultimi anni il trattamento di un numero crescente di pazienti con fibrillazione atriale refrattaria alla terapia farmacologica. I benefici della stimolazione fisiologica nei pazienti con sindrome bradi-tachi e indicazione al pacing antibradicardico sono ormai codificati. Analogamente, lo sono le indicazioni alla procedura "ablate and pace" in caso di miocardiopatia tachicardia-mediata o di sintomi non tollerabili e impossibilità di controllare la frequenza ventricolare. Viceversa, tuttora non provati e oggetto di valutazione clinica sono da ritenere i benefici clinici del pacing in assenza di tachicardia, così come quelli della stimolazione multisito o in sedi alternative. Per quanto riguarda i pacemaker antitachicardici e il defibrillatore atriale o atrioventricolare, pur in presenza di una provata efficacia delle terapie, largamente carenti sono i dati riguardanti l'impatto sulla qualità di vita e l'analisi costo-benefici. Le procedure ablative infine, estremamente promettenti e in rapida espansione, risentono della difficoltà di un'adeguata selezione dei pazienti (legata ai multiformi aspetti dell'aritmia) e richiedono ulteriori progressi, di conoscenza e tecnologia, per migliorarne l'efficacia e aumentarne la sicurezza.

### Bibliografia

1. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-22.
2. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-8.
3. Suttorp MJ, Kingma JH, Koomen EM, van't Hof A, Tijssen JG, Lie KI. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 1993; 71: 710-3.
4. Hohnloser SH, van de Loo A, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 852-8.

5. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-923.
6. Mittal S, Ayati S, Stein KM, et al. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation: comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000; 101: 1282-7.
7. Murgatroyd FD, Slade AK, Sopher SM, Rowland E, Ward DE, Camm J. Efficacy and tolerability of transvenous low energy cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1347-53.
8. Santini M, Pandozi C, Toscano S, et al. Low energy intracardiac cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 2641-50.
9. Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H. Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988; 116: 16-22.
10. Santini M, Ricci R, Puglisi A, et al. Long-term haemodynamic and antiarrhythmic benefits of DDIR versus DDI pacing mode in sick sinus syndrome and chronotropic incompetence. *G Ital Cardiol* 1997; 27: 892-900.
11. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210-6.
12. Schoels W, Becker R. Mechanisms of pacing interventions in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9 (Suppl 8): S13-S17.
13. Bellocchi F, Spampinato A, Ricci R, et al. Antiarrhythmic benefits of dual chamber stimulation with rate-response in patients with paroxysmal atrial fibrillation and chronotropic incompetence. A prospective, multicentre study. *Europace* 1999; 1: 220-5.
14. Ricci R, Azzolini P, Puglisi A, et al. Consistent atrial pacing: can this new algorithm suppress recurrent paroxysmal atrial fibrillation? *G Ital Cardiol* 1998; 28 (Suppl 1): 115-8.
15. Ricci R, Santini M, Puglisi A, et al. Impact of consistent atrial pacing algorithm on premature atrial complexes number and paroxysmal atrial fibrillation recurrences in brady-tachy syndrome: a randomized prospective cross over study. *J Interv Card Electrophysiol* 2001; 5: 33-44.
16. Boriani G, Biffi M, Padeletti L, et al. Effects of consistent atrial pacing and atrial rate stabilization - two pacing algorithms to suppress recurrent paroxysmal atrial fibrillation in brady-tachy syndrome. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl P): P7-P15.
17. Simpson R, Foster JR, Gettes LS. Atrial excitability and conduction in patients with interatrial conduction defects. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1331-7.
18. Cohen J, Scherf D. Complete interatrial and intra-atrial block (atrial dissociation). *Am Heart J* 1965; 70: 24-34.
19. Daubert C, Mabo P, Berder V, et al. Atrial tachyarrhythmias associated with high degree interatrial conduction block. Prevention by permanent atrial resynchronization. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 4: 35-44.
20. D'Allonnes GR, Pavin D, Leclercq C, et al. Long-term effects of biatrial synchronous pacing to prevent drug-refractory atrial tachyarrhythmia: a nine-year experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1081-91.
21. Mabo P, Paul V, Jung W, et al. Biatrial synchronous pacing for atrial arrhythmia prevention: the SYNBIAPACE Study. (abstr) *Eur Heart J* 1999; 20 (Suppl): 4.
22. Saksena S, Prakash A, Hill M, et al. Prevention of recurrent atrial fibrillation with chronic dual-site right atrial pacing. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 687-94.
23. Delfaut P, Saksena S, Prakash A, Krol RB. Long-term outcome of patients with drug-refractory atrial flutter and fibrillation after single- and dual-site right atrial pacing for arrhythmia prevention. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1900-8.
24. Fitts SM, Hill MR, Mehra R, et al, for the DAPPAF Phase I Investigators. Design and implementation of the Dual Site Atrial Pacing to Prevent Atrial Fibrillation (DAPPAF) clinical trial. *J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2: 139-44.
25. Padeletti L, Porciani MC, Michelucci A, et al. Interatrial septum pacing: a new approach to prevent recurrent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 1999; 3: 35-43.
26. Papageorgiou P, Monahan K, Boyle NG, et al. Site-dependent intra-atrial conduction delay: relationship to initiation of atrial fibrillation. *Circulation* 1996; 94: 384-9.
27. Padeletti L, Pieragnoli P, Ciapetti C, et al. Prevention of paroxysmal atrial fibrillation by permanent septal atrial pacing: long-term follow-up. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl P): P2-P6.
28. Padeletti L, Pieragnoli P, Ciapetti C, et al. Randomized crossover comparison of right atrial appendage pacing versus interatrial septum pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sinus bradycardia. *Am Heart J* 2001; 142: 1047-55.
29. Bailin SJ, Adler S, Giudici M. Prevention of chronic atrial fibrillation by pacing in the region of Bachmann's bundle: results of a multicenter randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 912-7.
30. Peters RW, Shorofsky SR, Pelini M, et al. Overdrive atrial pacing for reversion of atrial flutter: comparison of postoperative with non postoperative patients. *Am Heart J* 1999; 137: 100-3.
31. Gloor HO, Fromer M, Kappenberger L. Endocardial conversion of atrial flutter. Success rate of various stimulation protocols. *Clin Prog Electrophysiol Pacing* 1986; 4: 67-75.
32. Hii JTY, Mitchell B, Duff HJ, Wyse DG, Gillis AM. Comparison of atrial overdrive pacing with and without extrastimuli for termination of atrial flutter. *Am J Cardiol* 1992; 70: 463-7.
33. Mehra R, Mongeon L. Termination of atrial tachyarrhythmias by pacing techniques. In: Santini M, ed. *Progress in clinical pacing* 1996. Armonk, NY: Futura Publishing, 1996: 491-502.
34. Paladino W, Bahu M, Knight BP, et al. Failure of single- and multisite high-frequency atrial pacing to terminate atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997; 80: 226-7.
35. Wijffels M, Kirchhoff C, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-68.
36. Wellens HJJ, Lau CP, Luderitz B, et al. Atrioverter: an implantable device for the treatment of atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98: 1651-6.
37. Tse HF, Lau CP, Yu CM, et al. Effect of the implantable atrial defibrillator on the natural history of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1200-9.
38. Adler SW, Wolpert C, Warman EN, Musley SK, Koehler JL, Euler DE, for the Worldwide Jewel AF Investigators. Efficacy of pacing therapies for treating atrial tachyarrhythmias in patients with ventricular arrhythmias receiving a dual-chamber implantable cardioverter defibrillator. *Circulation* 2001; 104: 887-92.

39. Friedman PA, Dijkman B, Warman EN, et al, for the Worldwide Jewel AF Investigators. Atrial therapies reduce atrial arrhythmia burden in defibrillator patients. *Circulation* 2001; 104: 1023-8.
40. Schoels W, Swerdlow CD, Jung W, Stein KM, Seidl KH, Haffajee CJ, for the Worldwide Jewel AF Investigators. Worldwide clinical experience with a new dual chamber implantable cardioverter defibrillator system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 521-8.
41. Ricci R, Pignalberi C, Disertori M, et al. Efficacy of a dual chamber defibrillator with atrial antitachycardia functions in treating spontaneous atrial tachyarrhythmias in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J*, in press.
42. Gold MR, Sulke N, Schwartzman DS, Mehra R, Euler DE. Clinical experience with a dual-chamber implantable cardioverter defibrillator to treat atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 1247-53.
43. Ricci R, Pignalberi C, Disertori M, et al. Antitachycardia pacing therapy to treat spontaneous atrial tachyarrhythmias: the 7250 Dual Defibrillator Italian Registry. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl P): P25-P32.
44. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000; 101: 1138-44.
45. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, et al, for the APT Investigators. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2: 121-35.
46. Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998; 98: 953-60.
47. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation. A randomized controlled study. *Circulation* 1997; 96: 2617-24.
48. Evans GT Jr, Scheinman MM, Bardy G, et al. Predictors of in-hospital mortality after DC catheter ablation of atrioventricular junction: results of a prospective, international, multicenter study. *Circulation* 1991; 84: 1924-37.
49. Ozcan C, Jahagir A, Friedman PA, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1043-51.
50. Cox JL, Ad N, Palazzo T, et al. Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 12: 15-9.
51. Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Haissaguerre M, Clementy J. Long-term follow-up after right atrial radiofrequency catheter treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 2533-8.
52. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999; 100: 1203-8.
53. Chen SA, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Ding YA, Chang MS. Radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation initiated by pulmonary vein ectopic beats. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 218-27.
54. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological endpoint for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000; 101: 1409-17.
55. Wellens HJ. Pulmonary vein ablation in atrial fibrillation: hype or hope? *Circulation* 2000; 102: 2562-4.
56. Natale A, Newby KH, Pisano E, et al. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1898-904.
57. Tai CT, Chiang CE, Lee SH, et al. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone: electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation and risk prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1180-7.
58. Reithmann C, Hoffmann E, Spitzlberger G, et al. Catheter ablation of atrial flutter due to amiodarone therapy for paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21: 565-72.