

Fibrillazione atriale: terapia farmacologica o elettrica. L'opinione del cardiologo interventista

Maurizio Gasparini, Massimo Mantica, Paola Galimberti, Stefano Simonini

U.O. di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione, Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI)

(Ital Heart J 2002; 3 (Suppl 6): 42S-46S)

© 2002 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio Gasparini

*U.O. di Elettrofisiologia
ed Elettrostimolazione
Istituto Clinico Humanitas
Via Manzoni, 56
20089 Rozzano (MI)
E-mail: maurizio.gasparini@
humanitas.it*

La prevalenza della fibrillazione atriale è in continuo e rapido aumento soprattutto in relazione all'incremento sostanziale della vita media della popolazione generale¹ ed alla crescente efficacia del trattamento di eventuali patologie organiche cardiache sottostanti.

Il continuo sviluppo delle tecniche di mappaggio ed ablazione transcateretere con radiofrequenza e le esperienze favorevoli con la stimolazione atriale definitiva non convenzionale (in sede settale, o con algoritmi di prevenzione e/o con terapia antitachicardica), potenzialmente anche associabili (cosiddetta "terapia ibrida"), consentono oggi molteplici possibilità di trattamento non farmacologico della fibrillazione atriale.

Terapia ablativa nel trattamento della fibrillazione atriale

Tra le possibili opzioni nella terapia ablativa transcateretere vanno menzionati, in senso cronistorico: 1) trattamento mirato al controllo della frequenza cardiaca mediante modulazione o ablazione del nodo atrioventricolare (AV) con impianto di pacemaker definitivo; 2) ricerca e trattamento con ablazione transcateretere di aritmie quali tachicardia reciprocante, flutter atriale o tachicardia atriale, che specie nei giovani non raramente costituiscono l'innescò misconosciuto di episodi clinici di fibrillazione atriale; 3) approccio diretto al substrato atriale con ablazione transcateretere mediante compartimentalizzazione degli atri sinistro e/o destro con estese lesioni lineari o mediante ablazione focale nelle forme di fibrillazione atriale ad origine localizzata.

L'ablazione del nodo atrioventricolare con impianto di pacemaker definitivo. Dopo oltre 15 anni, l'ablazione del nodo AV e l'impianto di pacemaker definitivo è da considerarsi una tecnica sicura e di estrema efficacia per il miglioramento della qualità di vita e della tolleranza all'esercizio fisico in pazienti con fibrillazione atriale cronica o parossistica, importante cardiopalmo e refrattarietà o intolleranza alla terapia medica²⁻⁶.

I risultati a lungo termine dell'ablazione del nodo AV ed impianto di pacemaker dimostrano molteplici vantaggi in termini di miglioramento dei sintomi, della qualità di vita, della capacità contrattile del ventricolo sinistro e della classe funzionale NYHA.

Benché benefici in tal senso siano riscontrabili nella maggior parte dei pazienti, i migliori risultati sono evidenti nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, nei quali la riduzione della frequenza cardiaca e la regolarizzazione del battito determinano più evidenti miglioramenti clinici^{3,4}. L'importanza della regolarizzazione del ciclo RR è stata ben sottolineata da Natale et al.³ che hanno dimostrato, dopo l'ablazione, un miglioramento significativo della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (da 30 ± 11 a $38.7 \pm 10.8\%$) e della classe NYHA (da 2.6 ± 0.8 a 1.6 ± 0.4) in pazienti con cardiopatia organica e fibrillazione atriale cronica a normale risposta ventricolare.

Uno studio multicentrico prospettico randomizzato pubblicato da Brignole et al.⁶ ha dimostrato come l'ablazione del nodo AV, associata ad impianto di pacemaker DDDR con "switch" automatico, abbia determinato un consistente miglioramento dei sintomi e della qualità di vita in pazienti con fibrillazione atriale parossistica, rispetto alla tradizionale terapia antiaritmica.

Dati più recenti raccolti dal nostro gruppo suggeriscono che la tecnica di ablazione del nodo AV e pacing non è solo una terapia palliativa diretta al controllo dei sintomi, ma può anche influenzare l'incidenza di fenomeni embolici in questi pazienti⁷. In uno studio multicentrico con 585 pazienti arruolati, abbiamo infatti recentemente riscontrato una bassa incidenza di embolia in pazienti con severa sintomatologia, con fibrillazione atriale refrattaria a terapia medica, trattati con ablazione del nodo AV ed impianto di pacemaker, seguiti per un follow-up a lungo termine (33.6 ± 24.2 mesi). L'incidenza di embolia in questi pazienti è stata pari all'1.04% per anno, un valore molto basso, usualmente riportato solo nei pazienti con fibrillazione atriale "lone", nonostante un'alta prevalenza di cardiopatia organica in questa popolazione (60% dei pazienti). La prevenzione dell'ingrandimento delle camere cardiache, dovuta alla regolarizzazione del ciclo RR, sembra costituire il razionale per spiegare questo dato. Nello stesso gruppo di pazienti si è documentata una bassa incidenza di morte cardiaca improvvisa (circa 1% per anno) correlabile alla presenza ed entità della cardiopatia di base più che a possibili inconvenienti tecnici collegati alla procedura da ablazione⁸, come confermato anche dal recente lavoro di Ozcan et al.⁹.

Tuttavia, l'utilizzo di una tecnica irreversibile con impianto di protesi definitiva, e l'osservazione comunque di casi di morte improvvisa in tali pazienti, nonché lo sviluppo di tecniche terapeutiche alternative, limita a tutt'oggi fortemente l'indicazione a tale procedura, riservabile a pazienti affetti da scompenso cardiaco e sottoposti ad impianto di pacemaker biventricolare, che necessitano di un controllo assoluto della frequenza cardiaca.

La modulazione del nodo atrioventricolare. Un approccio mirato a controllare la frequenza cardiaca in corso di fibrillazione atriale cronica o parossistica, basato sulla modificazione della conduzione del nodo AV mediante radiofrequenza, senza induzione di un blocco AV completo, è conosciuta come modulazione del nodo AV. Essa si basa sulla possibilità di modificare le proprietà di refrattarietà del nodo AV in modo tale da ridurre la capacità di conduzione. Tale risultato può essere ottenuto mediante ablazione con radiofrequenza della porzione posteriore del nodo AV, corrispondente alla cosiddetta "via nodale lenta", o della porzione anteriore del nodo AV, via nodale "rapida" o, nei casi refrattari, con approccio sequenziale combinato alle due sedi anatomiche. Nei pazienti in ritmo sinusale il repere elettrofisiologico del potenziale di via lenta, è un criterio importante di localizzazione di una sede di erogazione efficace, che si affianca al criterio di localizzazione anatomico-radiologico^{10,11}.

Il punto critico della procedura di modulazione è ottenere una significativa modificazione della capacità di conduzione del nodo AV senza indurre un blocco completo. Nei pazienti con fibrillazione atriale parossistica ed ablazione eseguita in ritmo sinusale l'obiettivo della procedura è ottenere un innalzamento degli indici di

refrattarietà del nodo AV, per lo più il punto Luciani-Wenckebach, fino a valori minimi variabili tra 400 e 500 ms. Nei pazienti con fibrillazione atriale cronica il rallentamento della risposta ventricolare in acuto è ovviamente l'indice dell'efficacia dell'ablazione.

Tanto più i criteri di efficacia della modulazione sono rigidi in termini di frequenza cardiaca durante fibrillazione atriale o di innalzamento del punto Luciani-Wenckebach, tanto maggiori sono i rischi di blocco AV completo accidentale. I dati più recenti riportano un'efficacia acuta della procedura che raggiunge in molte casistiche l'80%, ma con un'incidenza di blocco AV completo oscillante tra il 6 e il 12%.

In conclusione, la modulazione del nodo AV può produrre risultati soddisfacenti, correlati all'obiettivo della procedura. Tuttavia durante il follow-up alcuni pazienti, con risultato acuto soddisfacente in termini di frequenza cardiaca media, riferiscono recidiva di cardiopalmo legato alla persistente irregolarità del ciclo RR. Pertanto la modulazione del nodo AV non può essere considerata una soluzione ottimale a causa del rischio persistente di produrre blocco completo non intenzionale o per l'incompleta efficacia nel controllare i sintomi e, a tutt'oggi, con lo sviluppo delle altre tecniche ablativo sul substrato è una procedura raramente utilizzata.

Le aritmie "trigger" di fibrillazione atriale. Non è da trascurare, soprattutto nei pazienti più giovani, la possibilità che aritmie sincronizzate quali tachicardia reciproca, tachicardia atriale, flutter atriale comune, costituiscano l'innescò, spesso di breve durata e pertanto misconosciuto con i comuni test di screening clinico non invasivo, di episodi clinici di fibrillazione atriale.

Tali forme "trigger" sono presenti in almeno il 10% dei pazienti con fibrillazione atriale di età < 50 anni; l'ablazione transcateretere con radiofrequenza, curando in via definitiva la forma di innescò della fibrillazione atriale, nella grande maggioranza dei pazienti previene le recidive di fibrillazione atriale, consentendo l'interruzione di ogni trattamento antiaritmico farmacologico dopo un breve periodo, necessario per normalizzare la situazione di elevata vulnerabilità atriale residua, dovuta alle frequenti recidive degli episodi aritmici.

Un particolare gruppo è costituito dai pazienti con evidenza di "flutter atriale IC", in cui la somministrazione di farmaci antiaritmici (di classe IC o amiodarone) induca una sincronizzazione della fibrillazione atriale in flutter atriale, abitualmente sostenuto criticamente dal circuito istmico peritricuspidalico in atrio destro. In tali pazienti l'ablazione dell'istmo vena cava inferiore-anello tricuspidalico consente un ottimo controllo degli episodi tachiaritmici pur se è cruciale la prosecuzione della terapia antiaritmica per prevenire le recidive di fibrillazione atriale¹².

L'approccio diretto al substrato atriale. I primi tentativi di trattare la fibrillazione atriale con approccio non farmacologico si basarono su tecniche di tipo chirurgico

co¹³, dirette a modificare il substrato atriale dell'aritmia creando una compartimentalizzazione delle camere atriali, per impedire il perpetuarsi dei fenomeni di rientro che causano la fibrillazione stessa.

Tali interventi, descritti agli inizi degli anni '90 da Guiraudon¹⁴ o successivamente dal gruppo di Cox¹³ che propose la più efficace di tali procedure, l'intervento Maze, fino ai più recenti approcci semplificati mediante crioablazione chirurgica in atrio sinistro, hanno dimostrato la possibilità di curare l'aritmia, modificandone il substrato. Come spesso è avvenuto nello sviluppo delle tecniche elettrofisiologiche, l'invasività della procedura chirurgica, fattore limitante l'applicabilità ai soli pazienti già candidati a intervento cardiocirurgico, ha alimentato i tentativi di riprodurre con metodica transcateretere la compartimentalizzazione degli atri^{15,16}. Due casi clinici nel 1994^{15,17} proposero la fattibilità dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale: lesioni endocardiche lineari in atrio destro si dimostravano efficaci nel controllare gli episodi di fibrillazione atriale parossistica, mentre la riproduzione transcateretere della procedura biatriale Maze consentiva di trattare casi di fibrillazione atriale cronica. Nel 1996 Haissaguerre et al.¹⁶ descrivevano una complessa tecnica di ablazione della fibrillazione atriale, con approccio combinato in atrio destro e sinistro mediante lesioni lineari con radiofrequenza e possibilità di ottenere ritmo sinusale e non inducibilità di fibrillazione atriale nel 75% dei casi; alcune recidive tachiaritmiche atriali in tali pazienti mostravano aspetto da flutter atriale atipico, richiedendo in pochi casi una seconda seduta ablativa. In una serie di 34 pazienti riportata da Swartz et al.¹⁵ veniva eseguita ablazione lineare in atrio sinistro, con linee di lesione ripetute fino a provocare blocchi di conduzione intratriali estesi: tale procedura, per i lunghi tempi di esecuzione legati alle difficoltà tecniche, causava un'incidenza di complicanze significativa, tra cui due episodi embolici cerebrali e un caso di insufficienza respiratoria acuta.

L'obiettivo di una completa eliminazione della fibrillazione atriale veniva per lo più raggiunto nei pazienti più giovani, senza cardiopatia strutturale, nei quali gli episodi di fibrillazione atriale venivano spesso preceduti da una tachicardia irregolare molto veloce, "focale", ad origine usualmente dall'ostio o dalla porzione prossimale delle vene polmonari, sensibile ad ablazione mirata in tale sede anatomica. Sulla base di questa esperienza, Haissaguerre et al.¹⁸ suggerivano un'interessante ipotesi: foci di attività extrasistolica, localizzati nei pressi dell'ostio delle vene polmonari, possono costituire l'inesco degli episodi di fibrillazione atriale, e possono essere riscontrati in un'alta percentuale di pazienti; l'ablazione di tali foci, associata a compartimentalizzazione atriale, risulta fortemente predittiva di completa efficacia della procedura e di prevenzione di ricorrenze di fibrillazione atriale.

Nuove opportunità di sviluppo sono state successivamente aperte dall'avvento del mappaggio tridimensionale delle camere atriali, grazie alla possibilità di mi-

gliorare le conoscenze fisiopatologiche su questa frequente aritmia e alla maggior precisione consentita nell'esecuzione delle linee di lesione^{19,21}.

Pappone et al.^{19,21} hanno proposto la loro esperienza, con buoni risultati acuti ed a un follow-up di medio termine, in pazienti trattati con lesioni lineari mediante ablazione transcateretere con radiofrequenza, inizialmente tali da riprodurre l'intervento Maze, poi limitate all'atrio sinistro, utilizzando un sistema di "navigazione tridimensionale non fluoroscopica" con cateteri localizzabili magneticamente ed un sistema di mappaggio e navigazione non fluoroscopica (Carto, Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA). Problemi di questa metodica, solo in parte risolti, sono rappresentati dall'esposizione radiologica prolungata, dai risultati ancora controversi²² e dal rischio embolico o di stenosi delle vene polmonari²³, legato alle molteplici applicazioni di radiofrequenza in atrio sinistro, nonché dalla durata ancora limitata del follow-up.

La compartimentalizzazione dell'atrio destro. Il trattamento della fibrillazione atriale mediante lesioni lineari in atrio destro è stato proposto in pazienti senza cardiopatia organica, che presentino allo studio elettrofisiologico un grado elevato di sincronizzazione degli atriogrammi in parete atriale laterale con aspetto frazionato limitato alla regione settale²⁴. La recente applicazione di sistemi di mappaggio tridimensionale, ed in particolare l'utilizzo del sistema "non contact" (Endocardial Solution Inc., St. Paul, MN, USA) che consente registrazioni endocavitari virtuali da oltre 3000 punti e la ricostruzione della mappa di attivazione endocardica anche da un singolo battito di aritmia o di pacing atriale, ha fornito ulteriori possibilità nell'esecuzione di ablazione del substrato della fibrillazione atriale. Tale sistema consente infatti un'ottimale validazione della continuità delle lesioni lineari praticate, certificando la presenza di blocco di conduzione bidirezionale a livello della linea di lesione stessa. È infatti ben noto anche dall'esperienza nell'ablazione del flutter atriale istmico, come sia di cruciale importanza la verifica di blocco di conduzione bidirezionale in una lesione lineare, nel condizionare l'efficacia a distanza dell'ablazione stessa²⁵. La presenza di gap di conduzione può infatti non solo limitare l'efficacia dell'ablazione stessa ma risultare proaritmica. Tale valutazione è di fatto sicuramente più attendibile utilizzando le tecniche di mappaggio avanzato.

In particolare, il nostro gruppo ha presentato i dati relativi a procedura di compartimentalizzazione transcateretere dell'atrio destro con lesione lineare istmica e intercavale settale in pazienti con fibrillazione atriale "lone", utilizzando il mappaggio tridimensionale "non contact" per validare la continuità delle linee di ablazione²⁶. La nostra esperienza ha mostrato come la compartimentalizzazione dell'atrio destro, così eseguita ed associata a terapia antiaritmica in precedenza inefficace, presenti buoni risultati clinici (circa 70% di miglioramento clinico) ad un follow-up di medio termine, e bassi rischi procedurali, giustificandone l'uso come primo

approccio ablativo in pazienti selezionati con fibrillazione atriale in assenza di cardiopatia organica o di chiaro substrato focale.

L'utilizzo della stimolazione atriale definitiva nel trattamento della fibrillazione atriale

Circa il 18% dei pazienti bradicardici ha avuto episodi di fibrillazione atriale prima dell'impianto di pacemaker definitivo e, fra coloro senza una storia di fibrillazione atriale al momento dell'impianto, oltre il 50% dei pazienti con malattia del nodo del seno e oltre il 20% di quelli con blocco AV avranno episodi di fibrillazione atriale²⁷.

Dati clinici hanno dimostrato che in tali pazienti l'utilizzo di stimolazione sequenziale si associa a minor incidenza di fibrillazione atriale, di eventi embolici e di mortalità rispetto a pazienti stimolati in modalità monocamerale ventricolare^{28,29}.

Studi ulteriori, pur sempre su popolazioni limitate, hanno proposto l'efficacia di tecniche di pacing in siti non convenzionali (setto interatriale³⁰, fascio di Bachmann ovvero stimolazione biatriale) o di algoritmi di prevenzione (stabilizzazione della frequenza atriale con pacing nelle fasi postextrasistoliche) o di pacing antitachicardico (rampe/burst di stimolazione atriale automatica o sequenze manuali con burst a 50 Hz) nel tentativo di ridurre la frequenza e/o la durata delle crisi di fibrillazione atriale. Un trattamento in fase precoce dopo l'insorgere di una tachiaritmia atriale, spesso parzialmente sincronizzata all'esordio, può risultare efficace nell'interrompere l'episodio aritmico³¹.

Conclusioni

Negli ultimi anni la conoscenza e la capacità di trattamento della più comune tra le aritmie cliniche, la fibrillazione atriale, sono molto aumentate, grazie ai progressi delle tecniche elettrofisiologiche e al miglioramento tecnologico che consente mappaggi sempre più dettagliati.

Da un lato è vero che tali risultati sono limitati a popolazioni non estese o con follow-up di medio termine e che la vasta e continuamente crescente popolazione di pazienti affetti da fibrillazione atriale rende poco probabile un impatto su vasta scala di tecniche così sofisticate, sottolineando la necessità anche di strategie preventive. Tuttavia i risultati globali delle tecniche elettrofisiologiche con i diversi possibili approcci propongono tali terapie come una valida opzione nel trattamento della fibrillazione atriale, consentendo spesso una cura reale dell'aritmia, con scomparsa o riduzione delle recidive di fibrillazione al follow-up e chiari miglioramenti nella qualità di vita di questi pazienti, ed indicandole come una potente arma terapeutica da utilizzare quantomeno in sottogruppi selezionati di pazienti.

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. Sheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzales R. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA* 1982; 248: 851-5.
3. Natale A, Zimmerman L, Tomassoni G, et al. Impact on ventricular function and quality of life of transcatheter ablation of the atrioventricular junction in chronic atrial fibrillation with a normal ventricular response. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1431-3.
4. Twidale N, Sutton K, Bartlett L, et al. Effects on cardiac performance of atrioventricular node catheter ablation using radiofrequency current for drug-refractory atrial arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 1275-84.
5. Heinz G, Siostrzonek P, Kreiner G, Gossinger H. Improvement in left ventricular systolic function after successful radiofrequency His bundle ablation for drug refractory, chronic atrial fibrillation and recurrent atrial flutter. *Am J Cardiol* 1992; 69: 489-92.
6. 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.
7. Gasparini M, Mantica M, Brignole M, et al. Thromboembolism after atrioventricular node ablation and pacing: long-term follow-up. *Heart* 1999; 82: 494-8.
8. Gasparini M, Mantica M, Brignole M, et al. Long-term follow-up after atrioventricular nodal ablation and pacing: low incidence of sudden cardiac death. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23 (Part 2): 1925-9.
9. Ozcan C, Jahangir 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.
10. Williamson BD, Man KC, Daoud E, Niebauer M, Strickberger SA, Morady F. Radiofrequency catheter modification of atrioventricular conduction to control the ventricular rate during atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1994; 331: 910-7.
11. Della Bella P, Carbucicchio C, Tondo C, Riva S. Modulation of atrioventricular conduction by ablation of the "slow" atrioventricular node pathway in patients with drug-refractory atrial fibrillation or flutter. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 39-46.
12. Nabar A, Rodriguez LM, Timmermans C, van den Dool A, Smeets JL, Wellens HJ. Effect of right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation: observations in four patient groups having type I atrial flutter with or without associated atrial fibrillation. *Circulation* 1999; 99: 1441-5.
13. Cox JL, Boineau JP, Scheussler RB, et al. Successful surgical treatment of atrial fibrillation. Review and clinical update. *JAMA* 1991; 266: 1976-80.
14. Guiraudon GM, Klein GJ, Sharma AD, Yee R. Surgical alternatives for supraventricular tachycardias. In: Touboul P, Waldo AL, eds. *Atrial arrhythmias: current concepts and management*. Saint Louis, MO: Mosby Year Book, 1990: 448-500.
15. Swartz JF, Pellersels G, Silvers J. A catheter-based curative approach to atrial fibrillation in humans. (abstr) *Circulation* 1994; 90 (Part 2): I-335.
16. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 12: 1132-44.
17. Haissaguerre M, Gencel L, Fisher B, et al. Successful catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 1045-52.

18. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-66.
19. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999; 100: 1203-8.
20. Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, et al. Efficacy and safety of septal and left atrial linear ablation for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 139R-146R.
21. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, et al. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2539-44.
22. Ernst S, Schluter M, Ouyang F, et al. Modification of the substrate for maintenance of idiopathic human atrial fibrillation: efficacy of radiofrequency ablation using nonfluoroscopic catheter guidance. *Circulation* 1999; 100: 2085-92.
23. Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, et al. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98: 1769-75.
24. Gaita F, Riccardi R, Calò L, et al. Atrial mapping and radiofrequency catheter ablation in patients with idiopathic atrial fibrillation. Electrophysiological findings and ablation results. *Circulation* 1998; 97: 2136-45.
25. Schumacher B, Jung W, Lewalter T, Wolpert C, Luderitz B. Verification of linear lesions using a noncontact multielectrode array catheter versus conventional contact mapping techniques. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 791-8.
26. Gasparini M, Mantica M, Coltorti F, Galimberti P, Ceriotti C. The use of advanced mapping systems to guide right atrial linear lesions in paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl P): P41- P46.
27. Benditt DG, Mianulli M, Gorski J, Carr L, Neels K. Emergence of atrial fibrillation as a new comorbidity in pacemaker patients: a natural history study. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22 (Part 2): 809.
28. 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.
29. Santini M, Alexidou G, Ansalone G, Cacciatore G, Cini R, Turitto G. Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects and modes of permanent cardiac pacing. *Am J Cardiol* 1990; 65: 729-35.
30. 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.
31. Disertori M, Padeletti L, Santini M, et al, on behalf of the AT500 Italian Registry Investigators. Antitachycardia pacing therapies to terminate atrial tachyarrhythmias: the AT500 Italian Registry. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl P): P16-P24.