



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA

**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

**Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e  
Sanità pubblica - DSCTV**

**Direttore: *Ch.mo Prof.* Federico Rea**

**U.O.C. di Cardiologia**

**Direttore: *Ch.mo Prof.* Sabino Iliceto**

TESI DI LAUREA

La stimolazione fisiologica nel trattamento delle  
bradiaritmie e nella terapia di resincronizzazione  
cardiaca: un'esperienza monocentrica

Relatore: *Ch.mo Prof.* Federico Migliore

Correlatore: *Dott.* Leonardo Marinaccio

Laureando: Alberto Marmai  
Matricola n. 1166829

ANNO ACCADEMICO 2022/2023



# INDICE

RIASSUNTO.....	1
ABSTRACT .....	3
<b>CAPITOLO I: Introduzione</b>	
<b>I.1 Anatomia e fisiologia del sistema di conduzione cardiaco .....</b>	<b>5</b>
1.1 Nodo senatoriale (SA) .....	6
1.2 Nodo atrioventricolare (AV) e asse di conduzione atrioventricolare... 6	
1.3 Fascio di His .....	7
1.4 Branche del fascio di His .....	8
<b>I.2 Pacemaker e stimolazione classica o tradizionale (<i>Right ventricular Apical Pacing</i>, RVAP)e fisiologia del sistema di conduzione cardiaco .....</b>	<b>10</b>
2.1 Storia .....	10
2.2 Caratteristiche programmabili del pacemaker .....	11
2.3 Indicazioni all’impianto del Pacemaker .....	17
2.4 Complicanza legate all’impianto .....	19
<b>I.3 Terapia di resincronizzazione cardiaca (<i>Cardiac Resynchronization therapy</i> o CRT) .....</b>	<b>20</b>
3.1 Razionale della CRT .....	20
3.2 Stimolazione biventricolare ( <i>Biventricular Pacing</i> o BiVP) .....	20
3.3 Limiti del BiVP .....	23
3.4 Indicazioni alla CRT .....	23
<b>I.4 Stimolazione fisiologica (<i>Conduction System Pacing</i> o CSP) .....</b>	<b>28</b>
4.1 Definizione .....	28
4.2 <i>His Bundle Pacing</i> (HBP) .....	29
4.3 <i>Left Bundle Branch area Pacing</i> (LBBaP) .....	36
<b>CAPITOLO II: Scopo dello studio .....</b>	<b>43</b>
<b>CAPITOLO III. Materiali e metodi</b>	
<b>III.1 Disegno dello studio .....</b>	<b>44</b>
<b>III.2 Processo di selezione .....</b>	<b>44</b>
2.1 Premessa .....	44
2.2 Misure adottate per l’estrazione del dataset ed il trattamento dei dati in forma anonima .....	45
2.3 Selezione .....	46

<b>III.3 Tecnica di impianto .....</b>	<b>47</b>
3.1 Impianto di elettrocateretere per HBP .....	48
3.2 Impianto di elettrocateretere per LVSP .....	49
<b>III.4 Follow-up .....</b>	<b>52</b>
<b>III.5 Analisi statistica .....</b>	<b>53</b>
<b>CAPITOLO IV. Risultati</b>	
IV.1 Pazienti .....	54
IV.2 Impianto dell'elettrocateretere .....	54
IV.3 Tempo di procedura, tempo di fluoroscopia e curva di apprendimento .....	56
IV.4 Parametri dell'elettrocateretere ( <i>sensing</i> e soglia di cattura) .....	57
IV.5 Durata del QRS stimolato .....	57
IV.6 LVAT .....	57
IV.7 Parametri ecocardiografici .....	57
<b>DISCUSSIONE .....</b>	<b>59</b>
<b>CONCLUSIONI .....</b>	<b>72</b>
<b>LIMITI DELLO STUDIO .....</b>	<b>72</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>73</b>



## RIASSUNTO

**Background:** Il pacemaker tradizionale con posizionamento dell'elettrocattetero a livello dell'apice del ventricolo destro (*Right Ventricular Apical Pacing*, RVAP), rimane il pilastro per il trattamento delle bradiaritmie. È tuttavia cresciuta l'evidenza dei possibili effetti deleteri che tale sito di *pacing* provoca in termini di desincronizzazione elettrica (prolungamento del QRS per il blocco di branca sinistro indotto dalla stimolazione) e alterazione meccanica (riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro o LVEF) che a lungo termine possono esitare nella cardiomiopatia indotta da pacemaker (PICM). Con l'impiego del pacemaker biventricolare (BiVP), in grado di produrre una contrazione rapida del ventricolo sinistro e una maggior sincronia interventricolare utile nella terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), si è ottenuto un risultato certamente migliore rispetto al RVAP, tuttavia portando comunque ad un pattern di attivazione non fisiologico. Una soluzione promettente a questo problema è la stimolazione diretta del sistema di conduzione intrinseco del cuore, il cui rappresentante per eccellenza è il *pacing* a livello del fascio di His (*His Bundle Pacing*, HBP); dati i limiti tecnici del HBP (sia di procedura, sia legati al sito di *pacing*), non è possibile ottenere una stimolazione fisiologica sicura in tutti i pazienti, per cui è stato introdotto recentemente il *pacing* dell'area di branca di sinistra (*Left Bundle Branch Area Pacing*, LBBaP), caratterizzato da una tecnica di impianto più semplice e da migliori parametri elettrici dell'elettrocattetero (soglia e *sensing*). All'interno di questo gruppo si descrivono tre differenti modalità di stimolazione: LBBP (*Left bundle branch pacing*), LBFP (*Left bundle fascicular pacing*) e LVSP (*Left ventricular septal pacing*).

**Scopo dello studio:** Lo scopo dello studio è confrontare le tecniche di HBP e LVSP in termini di frequenza di successo dell'impianto, tempi di procedura e fluoroscopia, parametri elettrici dell'elettrocattetero (soglia di cattura e *sensing*) ed emodinamici in termini di recupero della LVEF.

**Materiali e metodi:** Questo è uno studio osservazionale retrospettivo che ha reclutato 51 pazienti consecutivi: 35 impiantati con HBP e 16 con LVSP; i pazienti sono stati seguiti nell'ambulatorio pacemaker a sei mesi e un anno e sono stati raccolti i dati ecocardiografici, le soglie di cattura e il *sensing*.

**Risultati:** La frequenza di successo dell'impianto dell'elettrocattetero HBP è del 68.6% (35/51) mentre per LVSP è del 100% (16/16); il tempo di procedura e di fluoroscopia sono diversi in maniera non statisticamente significativa tra i due gruppi di studio. Le soglie di cattura (risultate soddisfacenti e stabili per entrambe le tecniche) sono più alte nel gruppo HBP rispetto a LVSP sia all'impianto (1.24 vs. 0.55 V;  $p < 0.002$ ) che al *follow-up* (1.38 V vs. 0.58 V;  $p < 0.01$ ). Inoltre, si è osservato un aumento sovrapponibile della LVEF per entrambi i sistemi di *pacing* comparando i valori all'impianto e alla fine del *follow-up* (HBP: 40% vs. 46%,  $p = 0.47$ ; LVSP: 40% vs. 48%,  $p = 0.45$ ), nonostante una durata del QRS (LVSP:  $136 \pm 7$  ms; HBP:  $127 \pm 17$  ms;  $p = 0.032$ ) e un tempo di attivazione ventricolare sinistra o LVAT (LVSP:  $100 \pm 15$  ms; HBP:  $60 \pm 5$  ms;  $p < 0.035$ ) più lunghi nel gruppo LVSP.

**Conclusioni:** Il LVSP risulta migliore rispetto al HBP in termini di successo di impianto associandosi, allo stesso tempo, ad una tecnica sicura e semplice; dopo l'impianto, ottiene benefici emodinamici paragonabili al HBP nonostante una maggior desincronizzazione elettrica evidenziata da QRS e LVAT più lunghi. Inoltre, i migliori parametri elettrici di elettrocattetero (ridotte soglie di cattura e alto *sensing* dei potenziali ventricolari) permettono una maggior durata della batteria e una maggior maneggevolezza nella programmazione del pacemaker traducendosi in un *follow-up* più semplice e sicuro. Per queste ragioni, il LVSP emerge come una valida e comparabile alternativa al HBP.

## ABSTRACT

**Background:** The traditional pacemaker with right ventricular apical pacing (RVAP) lead placement remains the mainstay for the treatment of bradyarrhythmias. However, there is growing evidence of the possible deleterious effects that this pacing site can cause in terms of electrical desynchronization (QRS prolongation caused by pacing-induced left bundle branch block) and mechanical alteration (reduction of the left ventricular ejection fraction or LVEF) which in the long term can lead to pacemaker induced cardiomyopathy (PICM). With the use of the biventricular pacemaker (BiVP), capable of producing a rapid contraction of the left ventricle and a greater interventricular synchrony useful in cardiac resynchronization therapy (CRT), a certainly better result has been obtained compared to RVAP, even if it results in a non-physiological activation pattern. A promising solution to this problem is the direct stimulation of the intrinsic conduction system of the heart, whose representative *par excellence* is pacing at the level of the bundle of His (His Bundle Pacing, HBP); given the technical limitations of the HBP (both procedural-related and pacing site-related), it is not possible to obtain a safe physiological stimulation in all patients, so pacing of the left bundle branch area has recently been introduced (LBBaP), featured by a simpler implant technique and improved lead electrical parameters (threshold and sensing). Within this group, three different pacing sites are described: LBBP (Left bundle branch pacing), LBFP (Left bundle fascicular pacing), and LVSP (Left ventricular septal pacing).

**Objectives:** The aim of the study is to compare HBP and LVSP techniques in terms of implant success rate, procedure and fluoroscopy times, lead electrical parameters (capture and sensing threshold), and hemodynamics in terms of LVEF recovery.

**Materials and methods:** This is a retrospective observational study that recruited 51 consecutive patients: 35 implanted with HBP and 16 with LVSP; patients were followed up in the pacemaker outpatient clinic at six months and one year, collecting echocardiographic data, capture thresholds, and sensing.



**Results:** The mean HBP lead implant success rate is 68.6% (35/51) while that of LVSP is 100% (16/16); procedure and fluoroscopy time differed in a non-statistically significant way between the two study groups. The capture thresholds (which are satisfactory and stable for both techniques) are significantly higher in the HBP group than in the LVSP both at implant (1.24 vs. 0.55 V;  $p < 0.002$ ) and at the end of the follow-up period (1.38 V vs. 0.58 V;  $p < 0.01$ ). In addition, a similar increase in LVEF was observed for both pacing systems when comparing ejection fraction at implant and at the end of the follow-up (HBP: 40% vs. 46%,  $p = 0.47$ ; LVSP: 40% vs. 48%,  $p = 0.45$ ), despite a QRS duration (LVSP:  $136 \pm 7$  ms; HBP:  $127 \pm 17$  ms;  $p = 0.032$ ) and left ventricular activation time (LVAT) that were longer in the LVSP group (LVSP:  $100 \pm 15$  ms; HBP:  $60 \pm 5$  ms;  $p < 0.035$ ).

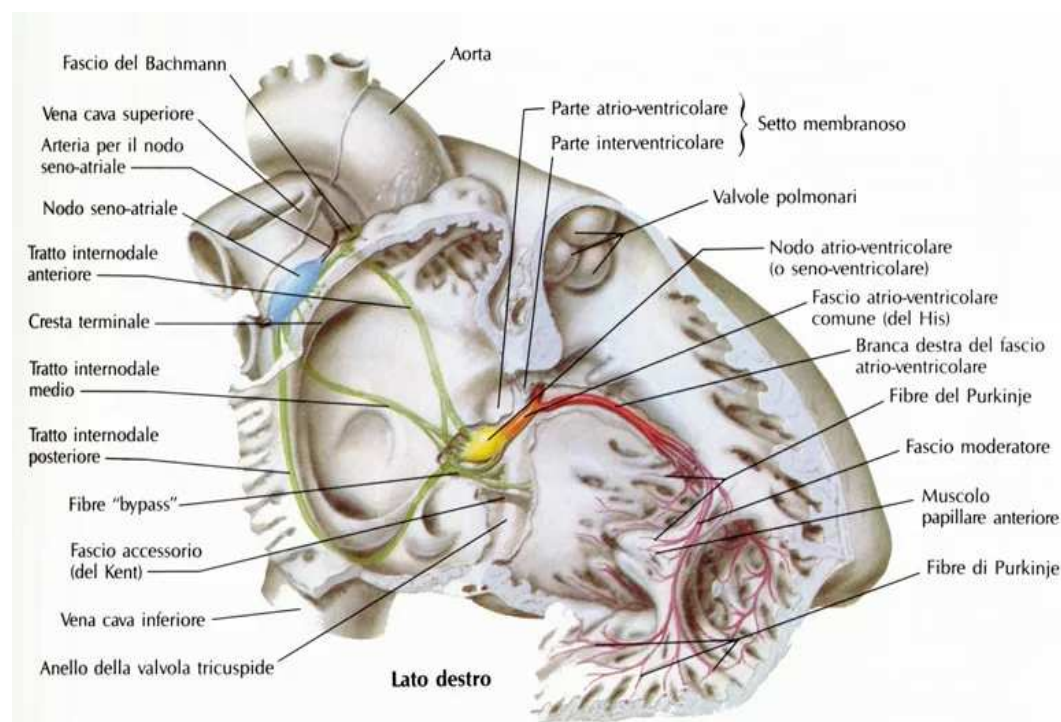
**Conclusions:** LVSP is better than HBP in terms of implantation success while being associated, at the same time, with a safe and simple technique; LVSP obtains, after the implant, hemodynamic benefits comparable to HBP despite a greater electrical desynchronization evidenced by longer QRS and LVAT. In addition, the improved electrical parameters of the lead (reduced capture thresholds and high sensing of ventricular potentials) allow for longer battery life and easier pacemaker programming, resulting in a simpler and safer follow-up. For these reasons, the LVSP emerges as a viable and comparable alternative to the HBP.

# CAPITOLO I - INTRODUZIONE

## I.1 ANATOMIA E FISILOGIA DEL SISTEMA DI CONDUZIONE CARDIACO

Nonostante l'asse di conduzione atrioventricolare sia stato descritto più di cento anni fa da Sunao Tawara, le vie anatomiche di propagazione del segnale sono state argomento di dibattito per anni.<sup>(1)</sup> Negli ultimi due decenni c'è stata una riscoperta della stimolazione fisiologica (*conduction system pacing*, CSP) ed è proprio l'esperienza clinica accumulata nell'eseguirla che ha permesso una più profonda conoscenza dell'anatomia del sistema di conduzione cardiaco.<sup>(1)</sup>

Nel cuore umano la propagazione dell'impulso elettrico avviene attraverso miociti specializzati che costituiscono il sistema di conduzione cardiaco, il quale genera e regola l'impulso elettrico favorendo una contrazione sincronizzata degli atri e dei ventricoli.<sup>(1)</sup> Il nodo senoatriale (SA) e il nodo atrioventricolare (AV) rappresentano le principali stazioni del sistema di conduzione cardiaco e un qualsiasi disturbo della conduzione a livello di quest'ultime può esitare in una dissincronia interatriale, atrioventricolare o interventricolare.<sup>(1)</sup>



**Figura 1.** Anatomia del sistema di conduzione cardiaco e le sue relazioni con le strutture circostanti. Si osserva il dettaglio dello sviluppo del sistema di conduzione cardiaco nella compagine delle camere (atrio e ventricolo) destre. (Netter Frank H, Mulrone Susan E, Myers Adam K; *Netter's Fisiologia – L'essenziale*, Sezione 3 Capitolo 8: *Panoramica sul cuore e sul sistema circolatorio*. Piccin-Nuova Libreria 2021; 101-105).

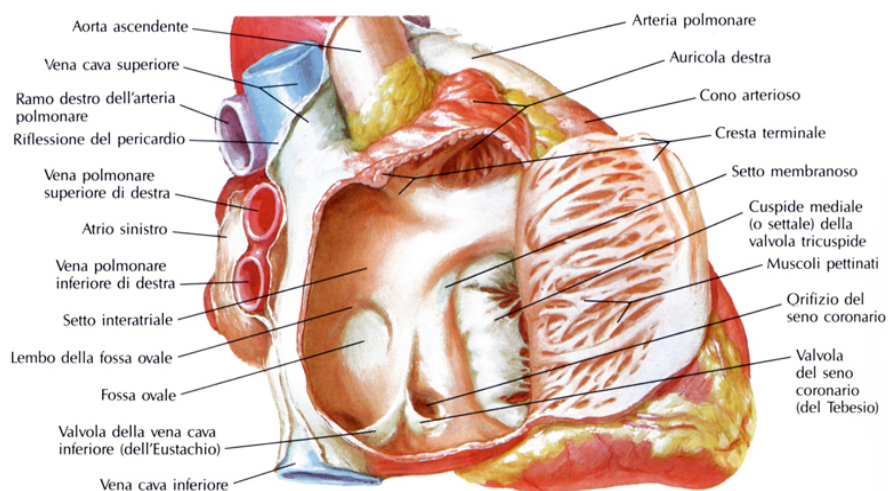
## 1.1. Nodo senoatriale (SA)

Il nodo SA è stato descritto per la prima volta da Keith e Flack nel 1907 ed è il principale pacemaker del cuore: si trova all'incrocio tra la vena cava superiore e l'atrio destro e si estende dallo spazio subepicardico fino all'endocardio.<sup>(1)</sup> Il corpo principale del nodo SA è alloggiato all'interno della regione intercavale, presentando poi diverse estensioni nodali a livello di *cresta terminalis*, solco terminale, muscoli pettinati e lungo il setto interatriale.<sup>(1)</sup> Riceve l'afflusso di sangue dall'arteria nodale del seno, che origina nel 50% dei casi dall'arteria coronaria destra e nella restante metà dall'arteria circonflessa.<sup>(1)</sup> Il nodo SA riceve anche ricchi input simpatici e parasimpatici che regolano la frequenza cardiaca.<sup>(1)</sup>

L'impulso dal nodo SA raggiunge il nodo AV attraverso i fasci intra-atriali di miocardio specializzato mentre la rapida conduzione inter-atriale è fornita principalmente dalle connessioni a livello del tetto dell'atrio sinistro (attraverso il fascio di Bachmann) e a livello del seno coronarico, portando alla contrazione bi-atriale fisiologica e sincrona.<sup>(1)</sup>

## 1.2 Nodo atrioventricolare (AV) e asse di conduzione atrioventricolare

Parlando di nodo AV, il repere anatomico fondamentale è il triangolo di Koch (ToK): i confini del ToK includono anteriormente il lembo settale della valvola tricuspide e posteriormente il tendine di Todaro.<sup>(1)</sup> Il setto membranoso (una delle due porzioni in cui si divide il setto interventricolare (SIV), l'altra è il setto muscolare) forma l'apice mentre l'orifizio del seno coronarico forma la base del triangolo.<sup>(1)</sup>



**Figura 2.** Dettaglio dell'anatomia dell'atrio destro, che è aperto "a libro" lungo la cresta terminale e visto lateralmente da destra: in particolare, l'immagine permette di apprezzare le salienze anatomiche del triangolo di Koch, repere anatomico dove si localizza il nodo AV. (Netter Frank H. *Atlante di Anatomia Umana, Sezione 4: Torace*. 6<sup>ed.</sup> Edra 2018; Tavola 224).

La posizione del nodo AV all'interno del ToK è variabile:

- in circa 3/4 dei cuori, il nodo AV è localizzato superiormente vicino all'inserzione del lembo settale della valvola tricuspide;<sup>(1)</sup>
- nel restante 1/4 dei cuori, il nodo AV è situato inferiormente vicino alla base del ToK e distante dal lembo settale della valvola tricuspide.<sup>(1)</sup>

Pertanto, anche il sito di transizione dal nodo AV al fascio penetrante di His è variabile a seconda della posizione del nodo AV all'interno del ToK.<sup>(1)</sup>

L'arteria nodale AV origina dall'arteria coronaria destra nel 90% dei casi e risale nel tessuto fibro-adiposo dello spazio piramidale inferiore/*crux* basale tra le due estensioni inferiori del nodo AV.<sup>(1)</sup> Il terzo distale del nodo AV ha un doppio apporto di sangue dall'arteria discendente anteriore e dall'arteria nodale AV.<sup>(1)</sup>

Il nodo AV similmente al nodo SA ha un'ampia innervazione autonoma.<sup>(1)</sup>

### **1.3 Fascio di His**

Nel 1893, Wilhelm His Jr. fu il primo a segnalare un filamento solitario di miocardio specializzato che forniva una connessione elettrica tra atri e ventricoli, ma non era a conoscenza delle sue estensioni atriali e ventricolari.<sup>(1)</sup>

Fu solo nel 1906 che Tawara descrisse per la prima volta l'esistenza di un percorso solitario di miocardio specializzato con cellule istologicamente distinte che conducono gli impulsi dagli atri al nodo AV, al fascio di His e alle sue estensioni ventricolari.<sup>(1)</sup> Descrisse anche l'isolamento del fascio di His e dei suoi rami da parte di tessuto fibroso.<sup>(1)</sup> A causa della mancanza di differenziazione istologica tra il nodo AV e il fascio penetrante, Tawara propose che la parte dell'asse di conduzione AV che penetra nel setto membranoso e che viene completamente racchiusa dal corpo fibroso centrale (CFB) fosse definita il fascio penetrante di His, un sottile fascicolo cilindrico che rappresenta la continuazione distale del nodo AV e che collega quest'ultimo con i rami del fascio (o branche).<sup>(1)</sup>

Nella maggior parte delle persone il fascio di His risiede all'interno della porzione membranosa del SIV;<sup>(2)</sup> la parte prossimale del fascio di His, che è circondata da tessuto connettivo fibroso piuttosto che miocardio, giace nella porzione del setto formata dall'atrio destro, al di sopra dell'*annulus* della valvola tricuspide, e

successivamente entra, lungo il suo tragitto, all'interno della porzione muscolare del SIV fino a quando non si divide nella branca destra e sinistra. <sup>(2)</sup>

Il fascio di His può essere suddiviso anatomicamente in tre porzioni:

- (a) fascio penetrante di His, che penetra nel corpo fibroso centrale (nelle vicinanze dell'anello mitralico) e decorre anteriormente e inferiormente; <sup>(1)</sup>
- (b) porzione non ramificata, che percorre un decorso variabile sulla cresta del setto ventricolare muscolare; <sup>(1)</sup>
- (c) porzione ramificata, strettamente correlata all'anello aortico, che si divide per dare i rami del fascio (o branche) sinistro e destro. <sup>(1)</sup>

Il fascio di His riceve un doppio apporto di sangue dall'arteria nodale atrioventricolare e dal primo ramo perforante settale dell'arteria discendente anteriore. <sup>(1)</sup> A differenza dei nodi SA e AV, il fascio dei sistemi His e Purkinje ha innervazione autonoma scarsa. <sup>(1)</sup>

#### **1.4 Branche del fascio di His**

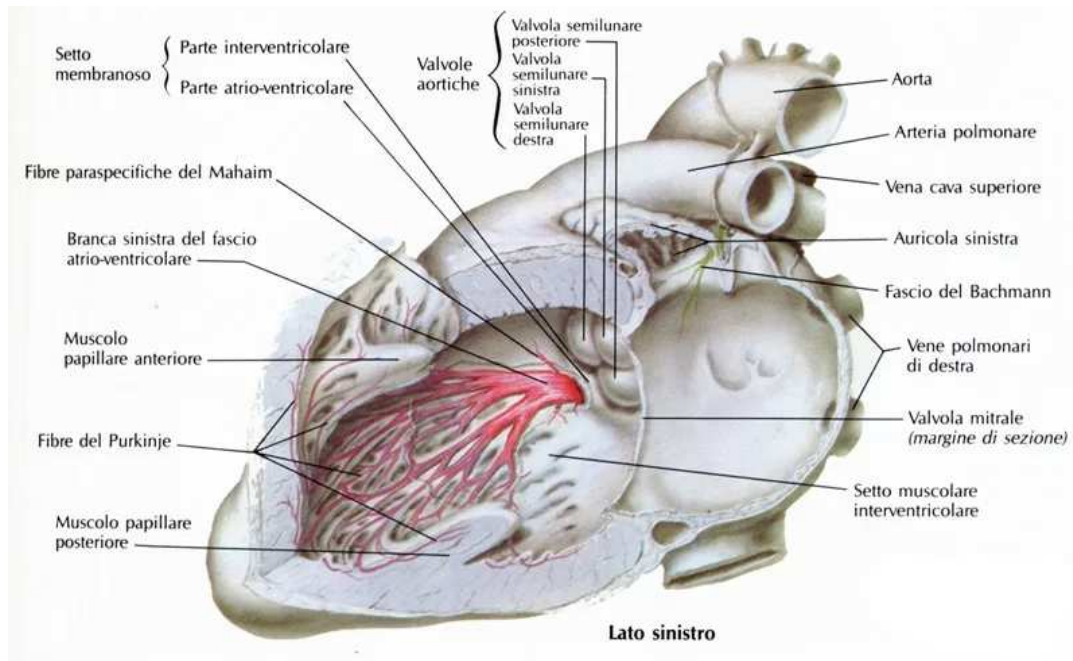
Il fascio penetrante di His passa oltre il setto membranoso e continua per una piccola distanza (1-3 mm) come porzione non ramificata lungo la cresta settale e poi si divide in due branche ramificate (porzione ramificata del fascio di His). <sup>(1)</sup>

##### **1.4.1 Branca di sinistra**

La branca di sinistra sorge sempre inferiormente al setto membranoso tra la cuspidi coronarica destra e non coronarica. <sup>(1)</sup> La branca di sinistra è una spessa fascia che prende un immediato decorso sub-endocardico sul lato sinistro del setto e tipicamente si dirama, come è stato descritto da Tawara, in uno schema trifascicolare (fascicolo settale, anteriore e posteriore): <sup>(1)</sup>

- (i) il ramo settale rifornisce elettricamente l'area medio-settale e origina più comunemente dal tronco principale, ma può anche originare dal fascicolo anteriore o posteriore o da un plesso che origina dal fascicolo anteriore e posteriore; <sup>(1)</sup>
- (ii) il fascicolo anteriore sinistro è una struttura sottile e lunga che attraversa il muscolo papillare anterolaterale; <sup>(1)</sup>
- (ii) il fascicolo posteriore sinistro è una struttura spessa, larga e corta che attraversa il muscolo papillare posteromediale. <sup>(1)</sup>

Alla base dei muscoli papillari, i fascicoli si diramano in un'estesa rete di fibre di Purkinje con ricche intercomunicazioni che riforniscono il sub-endocardio ventricolare sinistro.<sup>(1)</sup> Viene tuttavia descritta una notevole variazione nella dimensione, nel numero e nella distribuzione della branca di sinistra.<sup>(1)</sup>



**Figura 3.** Anatomia del sistema di conduzione cardiaco e le sue relazioni con le strutture circostanti. Si osserva il dettaglio dello sviluppo del sistema di conduzione cardiaco nella compagine delle camere (atrio e ventricolo) sinistre. (Netter Frank H., Mulroney Susan E., Myers Adam K.; *Netter's Fisiologia – L'essenziale, Sezione 3 Capitolo 8: Panoramica sul cuore e sul sistema circolatorio*. Piccin-Nuova Libreria 2021; 101-105).

### 1.4.3 Branca di destra

La branca di destra è una struttura sottile simile a un cordone che tipicamente presenta un breve decorso intramuscolare all'interno del SIV prima di emergere nel sub-endocardio del ventricolo destro alla base del muscolo papillare settale.<sup>(1)</sup> La branca di destra si dirige quindi in basso, attraversando il fascio moderatore e il muscolo papillare anterolaterale, diramandosi infine nelle fibre di Purkinje nella compagine del sub-endocardio ventricolare destro.<sup>(1)</sup>

## **I.2 PACEMAKER E STIMOLAZIONE CLASSICA o TRADIZIONALE (*Right ventricular Apical Pacing, RVAP*)**

### **2.1 Storia**

La stimolazione elettrica del cuore è stata utilizzata sporadicamente per tutto il XIX secolo, generando una serie di *case report* in gran parte correlati a tentativi di rianimazione.<sup>(3)</sup> L'utilizzo contemporaneo della stimolazione cardiaca è emerso solo nel XX secolo: il primo utilizzo di pacemaker in senso moderno, infatti, risale alla fine degli anni '20, quando l'anestesista australiano Mark Lidwell e il fisiologo americano Albert Hyman, lavorando in maniera indipendente, svilupparono le prime macchine pacemaker cardiache.<sup>(3)</sup> Il dottor Hyman creò il primo dispositivo per stimolare artificialmente il cuore nel 1932 e coniò il termine "pacemaker artificiale". A quel tempo, tuttavia, l'invenzione fu considerata con scetticismo e non fu ampiamente adottata.<sup>(3)</sup>

Negli anni '50 si sono verificati significativi progressi nel campo della stimolazione cardiaca: durante questo periodo, Paul Zoll ha creato un sistema completamente esterno per la stimolazione transcutanea che è ancora oggi in uso nelle emergenze.<sup>(3)</sup> Sebbene efficace, questa tecnica era limitata a causa dell'uso di tensioni elevate e della stimolazione dolorosa.<sup>(3)</sup>

Nel 1958, i medici svedesi Ake Senning e Rune Elmqvist impiantarono il primo pacemaker completamente interno, posizionando gli elettrocateri a livello epicardico e il generatore di impulsi a livello epigastrico.<sup>(3)</sup>

Durante gli anni '80, la ricerca in questo campo si è concentrata sulla creazione di pacemaker che simulassero la normale automaticità del nodo SA e la conduzione atrioventricolare; con le evoluzioni tecniche, anche le indicazioni per l'impianto di pacemaker permanenti si sono evolute.<sup>(4)</sup> I successivi miglioramenti nella tecnologia delle batterie, le dimensioni e la programmabilità dei generatori di impulsi e l'uso di componenti impiantabili per via trans-venosa hanno portato ai moderni sistemi pacemaker (tuttavia, il concetto generale e il design non sono cambiati in modo significativo in oltre 50 anni).<sup>(3)</sup>

Gli attuali pacemaker trans-venosi consistono in:

- un generatore di impulsi (*pulse generator*) che contiene la batteria e le componenti elettroniche;<sup>(4)</sup>
- gli elettrocateri che dipartono dal generatore di impulsi e contattano il miocardio sia per rilevare l'attività elettrica cardiaca spontanea (attività di *sensing*) che per fornire impulsi elettrici (attività di *pacing*).<sup>(3),(4)</sup>

Il moderno sistema pacemaker è costituito da una batteria a litio-iodio che genera un impulso elettrico: l'impulso passa poi attraverso cateteri specializzati, eccita le cellule endocardiche e produce un'onda di depolarizzazione che si propaga nel miocardio.<sup>(4)</sup>

## 2.2 Caratteristiche programmabili del pacemaker

Durante gli anni '80, furono sviluppati dei “*pacemaker programmers*” basati su microcomputer che, attraverso l'emissione di onde a radiofrequenza o campi magnetici, potevano modulare i circuiti speciali dei pacemaker e, a loro volta, regolare istantaneamente quasi tutte le sue misure funzionali.<sup>(4)</sup> Inoltre, molti programmatori possono acquisire dal pacemaker informazioni memorizzate ed elettrogrammi (EGM) in tempo reale, che possono aiutare nella valutazione del funzionamento e nella risoluzione dei problemi.<sup>(4)</sup>

Le funzioni comunemente programmabili possono essere classificate in sei gruppi principali:<sup>(4)</sup>

- i) Modalità di stimolazione (cfr. paragrafo I.2.2.1: “*Modalità di stimolazione*”);<sup>(4)</sup>
- ii) Output di stimolazione indica la quantità di energia generata dal pacemaker nel momento in cui eroga lo stimolo.<sup>(4)</sup> L'energia totale (E) viene descritta dall'equazione:<sup>(4)</sup>

$$E = I \times V \times (PW)^{(4)}$$

dove V è la differenza di potenziale, I è la corrente e PW rappresenta il *pulse width* (o durata dello stimolo).<sup>(4)</sup> V e I sono legate tra loro dalla prima legge di Ohm ( $I \times R = V$ ) dove R è la resistenza;<sup>(4)</sup>

- iii) Sensitivity indica l'ampiezza del segnale intracardiaco che viene identificato come un'attività atriale o ventricolare intrinseca;<sup>(4)</sup>



iv) Frequenza con cui si intende la funzione programmabile che misura: <sup>(4)</sup>

- la minima frequenza cardiaca tollerata prima che venga erogato lo stimolo (limite inferiore di frequenza); <sup>(4)</sup>
- per i pacemaker bicamerali programmati al *sensing* dell'attività atriale intrinseca, la frequenza massima alla quale il pacemaker segue l'attività atriale in maniera 1:1 (limite superiore di frequenza). <sup>(4)</sup>

v) Periodo refrattario si riferisce ai periodi durante i quali il generatore di impulsi non risponderà ai segnali elettrici; <sup>(4)</sup>

vi) Rate adaptation che può essere accesa o spenta: viene impostata una soglia che rappresenta il livello di attività minimo richiesto per attivare il sensore, il quale permetterà di modulare la frequenza di stimolazione (e dunque la frequenza cardiaca) cambiandola con una certa pendenza di variazione (detta *slope*). <sup>(4)</sup>

### 2.2.1 Modalità di stimolazione (o *pacing mode*)

I pacemaker sono classificati in base a codici contenenti da tre a cinque lettere seguendo un sistema proposto per la prima volta nel 1974 dalla *Inter-Society Commission for Heart Disease Resources* (e rivisto successivamente): <sup>(4)</sup>

i) la prima lettera indica la camera stimolata: A per atrio, V per ventricolo e D se la stimolazione avviene in entrambe le camere (*dual*); <sup>(4)</sup>

ii) la seconda lettera indica la camera (o le camere) in cui avviene il sensing e segue le stesse regole della camera stimolata (A, V e D); <sup>(4)</sup>

iii) la terza lettera indica il tipo di risposta del pacemaker a un segnale rilevato: <sup>(4)</sup>

- inibito (*inhibited*, I); nella maggior parte delle modalità di stimolazione bicamerale, l'*output* dell'elettrocatteter atriale/ventricolare viene inibito quando viene rilevato un segnale atriale/ventricolare intrinseco; <sup>(4)</sup>
- attivato (*triggered*, T); se, dopo che è stata prodotta una stimolazione atriale o è stata "sentita" l'attività atriale intrinseca, non viene rilevata alcuna attività ventricolare entro la fine di un intervallo atrioventricolare programmato, allora il *pulse generator* eroga la stimolazione ventricolare; <sup>(4)</sup>
- doppio (*dual*, D). <sup>(4)</sup>

iv) la quarta lettera (*rate-adaptive*, R) è utilizzata per segnalare la presenza di un sensor per l'adattamento alla frequenza (in cui le frequenze stimulate variano con

il bisogno metabolico): questi sensori possono essere incorporati in pacemaker sia monocamerale (es. AAIR e VVIR) che bicamerale (es. DDIR e DDDR).<sup>(4)</sup> Dalla metà degli anni '70, una serie di studi ha dimostrato l'importanza di aumentare in maniera appropriata la frequenza cardiaca durante l'esercizio (in genere definibile come un aumento della frequenza cardiaca > 120 battiti al minuto (bpm) o il 70% del massimo previsto per l'età); poiché fino alla metà dei pazienti che si sottopongono all'impianto di un pacemaker presenta un certo grado di disfunzione del nodo SA (che attenua la risposta della frequenza cardiaca all'esercizio), i produttori hanno iniziato a sviluppare pacemaker con sensori separati in grado di rispondere ai cambiamenti del fabbisogno metabolico.<sup>(4)</sup> I pacemaker a frequenza variabile, tuttavia, presentano diversi limiti che devono essere conosciuti, come:

- minor durata della batteria (utilizzata per i circuiti aggiuntivi richiesti per il sensore);<sup>(4)</sup>
- programmazione complessa;<sup>(4)</sup>
- i sensori disponibili in commercio possono essere associati a problemi o limitazioni riguardanti la specificità e l'affidabilità della risposta oltre che la proporzionalità di quest'ultima al carico di lavoro;<sup>(4)</sup>
- il processo di adattamento della frequenza può portare a sviluppare *angina pectoris* in pazienti con malattia coronarica a causa della tachicardia indotta dal sensore.<sup>(4)</sup>

Nonostante questi limiti, i dispositivi *rate-adaptive* possono essere molto utili e dovrebbero essere presi in considerazione nel paziente la cui frequenza cardiaca non aumenta in modo appropriato in risposta all'esercizio/all'aumento della domanda metabolica (chiunque, quindi, con incompetenza cronotropa).<sup>(4)</sup>

v) la quinta lettera può anche essere utilizzata per indicare la presenza di una funzione di stimolazione anti-tachicardica.<sup>(4)</sup>

Le modalità di stimolazione monocamerale (AOO, VOO, AAI, AAT, VVI e VVT) e i vecchi sistemi bicamerale in gran parte obsoleti (DVI e VAT) sono stati soppiantati dalle modalità di stimolazione più recenti che sono diventate ampiamente utilizzate nell'ultimo decennio (come DDD, DDI e dispositivi monocamerale e bicamerale a frequenza variabile).<sup>(4)</sup>

1ST LETTER (INDICATES THE CHAMBER PACED)	2ND LETTER (INDICATES THE CHAMBER SENSED)	3RD LETTER (INDICATES THE MODE OF RESPONSE TO SENSED BEAT)	4TH LETTER (INDICATES PROGRAMMABLE FEATURES PRESENT)	DESCRIPTION
A	A	I	—	Atrial pacing on demand; output inhibited by sensed atrial signals.
A	A	I	R	Atrial pacing on demand; output inhibited by sensed atrial signals. Atrial pacing rates can decrease and increase in response to sensor input, up to the programmed sensor-based upper limit of the rate.
V	V	I	—	Ventricular pacing on demand; output inhibited by sensed ventricular signals.
V	V	I	R	Ventricular pacing on demand; output inhibited by sensed ventricular signals. Ventricular pacing rates can decrease and increase in response to sensor input, up to the programmed sensor-based upper limit of the rate.
V	D	D	—	Paces the ventricle; senses in both the atrium and the ventricle; synchronizes with atrial activity and paces the ventricle after a pre-set atrioventricular interval up to the programmed upper limit of the rate.
D	D	I	—	Paces and senses in both the atrium and the ventricle; the only response to a sensed P or R wave is inhibition. No tracking of intrinsic atrial activity.
D	D	I	R	Paces and senses in both the atrium and the ventricle; the only response to a sensed P or R wave is inhibition. Atrial and ventricular pacing rates increase and decrease independently in response to sensor input. Atrioventricular synchrony may not be achieved.
D	D	D	—	Paces and senses in both the atrium and the ventricle; paces the ventricle in response to sensed atrial activity up to the programmed upper limit of the rate.
D	D	D	R	Atrial and ventricular pacing rates can increase and decrease in response to sensor input up to the programmed sensor-based upper limit of the rate.

\*In the designations, A denotes atrial, I inhibited, R rate-adaptive, V ventricular, and D dual.

**Figura 4.** Spiegazione della denominazione a tre e quattro lettere delle modalità di *pacing* più comunemente utilizzate. \*A: atrial; I: inhibited; R: rate-adaptive; V: ventricular; D: dual. (Kusumoto FM, Goldschlager N. *Cardiac Pacing. The New England Journal of Medicine. 1996; 334: 92*).

### 2.2.1.1 Pacemaker bicamerale: modalità DDD e sindrome da pacemaker

La modalità di funzionamento DDD è la modalità di stimolazione più versatile utilizzata oggi: <sup>(4)</sup>

i) gli eventi elettrici atriali, sia rilevati che stimolati, avviano un intervallo atrioventricolare prima di generare l'evento elettrico ventricolare in modo che la sincronia tra atri e ventricoli sia mantenuta in un'ampia gamma di frequenze del ritmo sinusale. <sup>(4)</sup> La sincronia atrioventricolare consente un riempimento efficiente del ventricolo sinistro, con un aumento fino al 20% del volume telediastolico e della gittata sistolica: a tal proposito sono numerose le evidenze che hanno dimostrato un miglioramento emodinamico (a breve e a lungo termine) più alto con la stimolazione atrioventricolare sincrona rispetto alla stimolazione ventricolare (che si traduce in migliori tassi di sopravvivenza e una ridotta incidenza di fibrillazione atriale ed eventi tromboembolici); <sup>(4)</sup>

ii) consente al sistema di stimolazione di rispondere agli aumenti della frequenza sinusale durante l'esercizio: per rendere questa funzione sicura, sono stati sviluppati parallelamente algoritmi per ridurre al minimo il problema delle frequenze ventricolari rapide indesiderate in corso di aritmie atriali (che il pacemaker potrebbe non riconoscere).<sup>(4)</sup> Ad esempio, per molti anni i pazienti con aritmie

sopraventricolari episodiche non hanno potuto trarre beneficio dalla stimolazione bicamerale; questo a causa della possibilità che il tracciamento di frequenze atriali rapide potesse portare a risposte di stimolazione ventricolare altrettanto rapide e non fisiologiche. <sup>(4)</sup>

Sono stati sviluppati algoritmi per modulare il pacemaker quando rileva una frequenza atriale che appare anomala, per esempio: <sup>(4)</sup>

- rilevare l'attività elettrica atriale immediatamente successiva alla depolarizzazione ventricolare (noto come periodo refrattario atriale post-ventricolare o PVARP): se l'attività atriale viene identificata in questo intervallo, il pacemaker diagnostica l'esistenza di un'aritmia atriale non fisiologica e passa dalla modalità DDDR alla modalità VVIR; <sup>(4)</sup>
- confrontare la frequenza basata sul sensore (implementato nel pacemaker) con la frequenza atriale spontanea rilevata: se la frequenza atriale rilevata è rapida ma il sensore indica che il paziente è a riposo, il pacemaker presuppone che il paziente sia affetto da un'aritmia atriale non fisiologica e inizia la stimolazione ventricolare a una frequenza inferiore preimpostata. <sup>(4)</sup>

iii) ha ridotto l'incidenza della sindrome da pacemaker (che si verifica in circa il 7-10% dei pazienti con ritmo sinusale che ricevono stimolazione dal ventricolo nella modalità VVI), che è la costellazione di sintomi associati alla stimolazione ventricolare, tra cui: <sup>(4)</sup>

- sincope o pre-sincope; <sup>(4)</sup>
- astenia, vertigini; <sup>(4)</sup>
- ortopnea, dispnea parossistica notturna e edema polmonare franco. <sup>(4)</sup>

Le caratteristiche fisiopatologiche di questa sindrome sono complesse, ma derivano in parte da una riduzione della gittata cardiaca e dall'ipotensione che a loro volta seguitano ad: <sup>(4)</sup>

- una perdita del contributo atriale al riempimento del ventricolo sinistro; <sup>(4)</sup>
- un aumento della pressione atriale (legato alla contrazione dell'atrio contro le valvole mitrale e tricuspide chiuse, che si verifica quando il ventricolo è stimolato e c'è dissociazione AV o gli atri sono attivati retrogradamente) con attivazione dei barocettori per lo stiramento atriale inappropriato che porta a vasodilatazione periferica riflessa. <sup>(4)</sup> I sintomi vengono eliminati da qualsiasi modalità di stimolazione che consenta il ripristino di una sincronia AV. <sup>(4)</sup>

Poiché i pacemaker bicamerali richiedono una maggiore produzione di energia rispetto ai monocamerali, hanno una batteria con emivita più breve: i pacemaker VVI funzionano per circa 10-15 anni (a seconda delle variabili programmate e del ritmo intrinseco) mentre la maggior parte dei dispositivi bicamerali ha una durata prevista di 7-10 anni.<sup>(4)</sup> Nonostante la loro durata di vita un po' ridotta, i pacemaker bicamerali in DDD forniscono importanti benefici per mantenere una sincronia AV e minimizzare l'incidenza della sindrome da pacemaker.<sup>(4)</sup>

### **2.2.1.2 Pacemaker bicamerale: modalità DDI**

Nella modalità di stimolazione DDI, il *sensing* è presente sia nell'atrio che nel ventricolo, ma l'unica risposta a un evento rilevato è l'inibizione: mancando l'attività di *trigger*, se il pacemaker rileva l'attività atriale (oltre a non erogare uno stimolo atriale) non sarà in grado di attivare il timer dell'intervallo AV (funzione *trigger* a livello dell'elettrocaterete ventricolare che si osserva nel DDD), il quale si avvia solo dopo un evento atriale stimolato.<sup>(4)</sup> Per cui la modalità DDI deve essere impostata in un paziente che abbia un nodo AV intatto poiché il pacemaker, una volta sentito il segnale atriale, inibirà l'attività ventricolare.<sup>(4)</sup>

Per cui, la sincronia AV è presente solo mentre l'atrio viene stimolato o durante il ritmo sinusale a condizione che il paziente abbia una conduzione del nodo AV conservata.<sup>(4)</sup>

### **2.2.1.3 Scelta della modalità**

Una volta presa la decisione di impiantare un pacemaker, la scelta del tipo di sistema di stimolazione dipende da:<sup>(4)</sup>

- indicazione primaria (cfr. paragrafo I.2.3: *Indicazioni all'impianto del pacemaker*): per esempio i pazienti in ritmo sinusale con malattia del nodo AV, del fascio di His o dei fascicoli devono ricevere una stimolazione che preservi la sincronia AV attraverso una modalità DDD;<sup>(4)</sup>
- reattività delle stazioni del sistema di conduzione, poiché pazienti con malattia del nodo SA, del nodo AV o della malattia fascicolare le cui frequenze cardiache non rispondono in modo appropriato all'attività fisica devono essere presi in considerazione per l'impianto di sistemi di stimolazione a frequenza variabile;<sup>(4)</sup>

- presenza di eventuali tachiaritmie parossistiche;<sup>(4)</sup>
- problemi clinici associati, stato di salute generale e livello di attività del paziente.<sup>(4)</sup>

### 2.3 Indicazioni all’impianto del pacemaker

La decisione di impiantare un pacemaker permanente è importante ed è fondamentale che la necessità di stimolazione sia chiaramente documentata.<sup>(4)</sup>

Vengono ora affrontate nei successivi paragrafi le attuali indicazioni alla stimolazione cardiaca.

#### 2.3.1 Disfunzione del nodo SA

La disfunzione del nodo SA (o nodo del seno), nota anche come "sindrome del seno malato" o “*sick sinus syndrome*” (SSS), comprende un ampio spettro di disturbi del ritmo sinusale, tra cui bradicardia sinusale, arresto sinusale, blocco senoatriale e tachicardie parossistiche (sindrome bradicardia-tachicardia);<sup>(4)</sup> in una statistica statunitense eseguita su pazienti impiantati con pacemaker permanenti, la disfunzione del nodo del seno è probabilmente l’indicazione primaria per l’impianto in oltre il 50%.<sup>(4)</sup>

Da linee guida:

- la bradicardia sintomatica documentata dovuta a SSS è considerata un’indicazione per la stimolazione di classe I e livello B;<sup>(5)</sup>
- la bradicardia documentata in un paziente sintomatico in cui non si trova una correlazione precisa tra sintomi e ritmo sinusale è considerata un’indicazione di classe IIb e livello C;<sup>(4),(5)</sup>
- la bradicardia correlata alla SSS asintomatica non pone indicazione all’impianto (classe III e livello C).<sup>(5)</sup>

#### 2.3.2 Blocco atrioventricolare

Il blocco atrioventricolare (BAV) può essere classificato come blocco cardiaco di I grado, II grado o III grado (cioè completo).<sup>(4)</sup>

Generalmente, il BAV di I grado non è considerato un’indicazione per la stimolazione, ma alcuni pazienti con grave blocco di primo grado possono diventare sintomatici a causa della tempistica non fisiologica delle risposte atriali e ventricolari.<sup>(4)</sup> Ci sono deboli evidenze che riportano come:

- un prolungamento marcato dell'intervallo PR ( $\geq 300$  ms), in particolare se persiste o si prolunga durante l'esercizio fisico, può portare a sintomi similmente alla sindrome da pacemaker; <sup>(5)</sup>
- la condizione di tali pazienti può essere migliorata se si garantisce (mediante impianto di pacemaker) una risposta ventricolare stimolata a seguito di un ritmo atriale a intervalli PR normali piuttosto che lunghi. <sup>(4),(5)</sup>

In questo caso però è essenziale correlare i sintomi con il BAV e l'indicazione all'impianto del pacemaker in questi pazienti risulta comunque essere con classe IIa e livello C. <sup>(5)</sup>

Il BAV di II grado è sotto-classificato come tipo 1 (in cui vi è un progressivo prolungamento dell'intervallo PR prima di un battito bloccato), tipo 2 (in cui non vi è tale progressivo prolungamento) o avanzato (in cui  $\geq 2$  onde P consecutive sono "bloccate", ovvero non generano un QRS a loro corrispondente).<sup>(4)</sup> Il BAV di II grado di tipo 1 di solito si verifica nel nodo AV, mentre il tipo 2 e il tipo avanzato di solito si verificano nei tessuti al di sotto del nodo. <sup>(4)</sup> Nel caso di un BAV con blocco 2:1 la distinzione tra i tipi 1 e 2 spesso non può essere fatta con certezza e la sede del blocco può trovarsi in corrispondenza o al di sotto del nodo AV. <sup>(4)</sup>

Sono indicati alla stimolazione con pacemaker (classe I, livello C) indipendentemente dai sintomi i pazienti in ritmo sinusale con: <sup>(5)</sup>

- BAV parossistico di II grado tipo 2; <sup>(5)</sup>
- BAV II grado con conduzione 2:1 ed evidenza di blocco infranodale (sulla base dei risultati dello studio elettrofisiologico o della presenza di un blocco di branca); <sup>(5)</sup>
- BAV II grado avanzato; <sup>(5)</sup>
- BAV III grado. <sup>(5)</sup>

Dovrebbero essere indicati alla stimolazione con pacemaker (classe IIa, livello C) il paziente con BAV di II grado di tipo 1: <sup>(5)</sup>

- sintomatici; <sup>(5)</sup>
- indipendentemente dai sintomi ma localizzato a livello intra- o infra-Hissiano (sulla base dei risultati dello studio elettrofisiologico). <sup>(5)</sup>

È essenziale tenere presente che un paziente con BAV secondario a cause transienti o che può essere corretto e prevenuto non ha raccomandazione al *pacing* cardiaco permanente (classe III, livello C). <sup>(5)</sup>

### 2.3.3 Altre indicazioni

Altre possibili indicazioni all'impianto di un pacemaker permanente sono il blocco fascicolare, la sincope neurocardiogenica e le cardiomiopatie. <sup>(4),(5)</sup>

### 2.4 Complicanze legate all'impianto

Le complicanze da impianto di pacemaker variano da < 1% a 6% e richiedono un tempestivo riconoscimento e gestione. <sup>(3)</sup> Possono essere suddivise in: <sup>(3)</sup>

i) Immedie correlate alla procedura e al processo di impianto e possono includere pneumotorace ed emotorace, ematoma della tasca, perforazione cardiaca e dislocazioni dell'elettrocatteter; <sup>(3)</sup>

ii) Intermedie comprendono: <sup>(3)</sup>

- Infezione del dispositivo; il generatore di impulsi si trova in uno spazio extravascolare e come ogni corpo estraneo può diventare un nido per l'infezione batterica, e gli elettrocatteteri fungono da portale di ingresso nel flusso sanguigno; <sup>(3)</sup>
- Stenosi o trombosi venosa; <sup>(3)</sup>
- Dolore o *discomfort* nella sede della tasca; <sup>(3)</sup>
- Rigurgito tricuspidalico; <sup>(3)</sup>
- *Discomfort* per la stimolazione ventricolare (raramente). <sup>(3)</sup>

iii) Tardive possono includere: <sup>(3)</sup>

- fratture dell'elettrocatteter o rotture dell'isolamento dovute a sollecitazioni meccaniche (l'elettrocatteter viene ripetutamente sottoposto al movimento delle camere cardiache e della spalla); <sup>(3)</sup>
- aumenti della soglia di stimolazione o impedenze dovute ad una crescita tissutale loco-regionale e/o infezioni del dispositivo. <sup>(3)</sup>

Il trattamento delle complicanze tardive è spesso complicato e può richiedere l'estrazione dell'elettrocatteter, che può essere tecnicamente impegnativa e comporta il rischio di perforazione venosa centrale o cardiaca, emotorace fino al decesso del paziente. <sup>(3)</sup>



## **I.3 TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA** **(*Cardiac Resynchronization therapy* o CRT)**

### **3.1 Razionale della CRT**

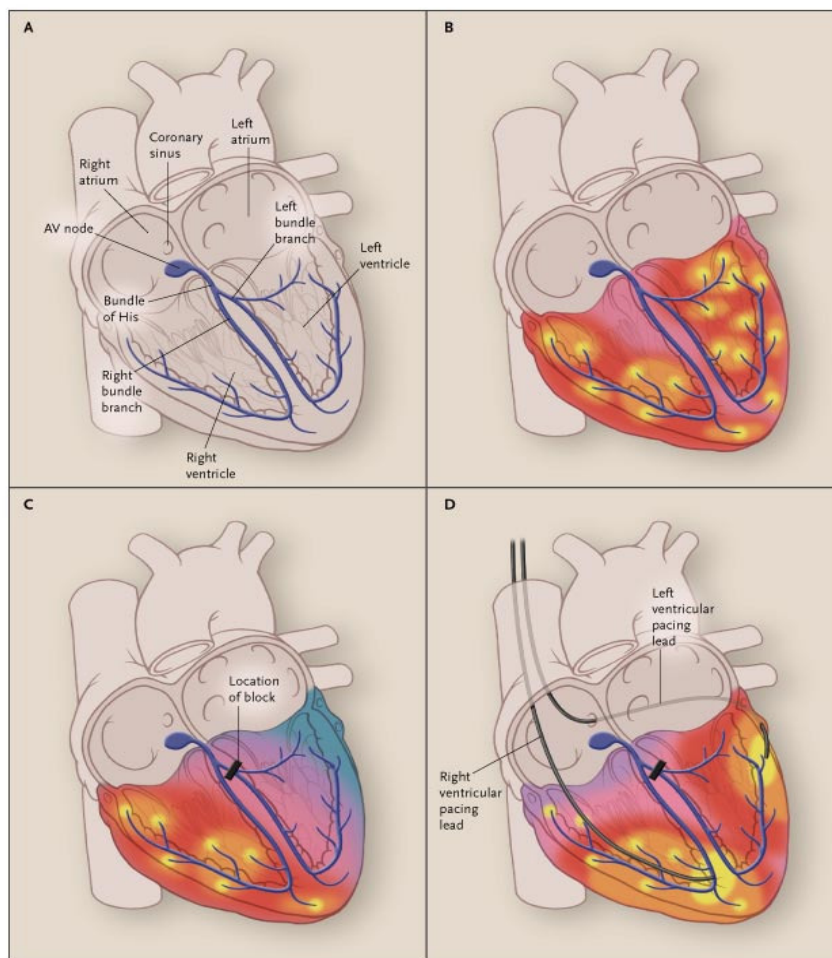
Nel 1925, Wiggers ha mostrato come stimolando la superficie del miocardio canino si avesse un prolungamento della contrazione isovolumetrica e una riduzione della contrattilità globale del ventricolo sinistro (valutata con il valore  $dP/dt$ , cioè come variazione di pressione misurata durante il periodo di contrazione isovolumetrica: il valore massimo,  $dP/dt_{max}$ , è infatti usato come indice di *performance* ventricolare).<sup>(6)</sup> Ipotizzava come tale fenomeno e il grado di “asincronia” che si poteva registrare dipendessero da quanto miocardio venisse attivato prima della stimolazione mediante le vie di conduzione fisiologiche.<sup>(6)</sup>

Negli anni '80 con la ventricolografia a radionuclidi, divenuta disponibile per studiare la funzione delle regioni di parete ventricolare, venne descritto il fenomeno secondo cui il blocco di branca sinistro riducesse il tempo di riempimento sistolico e il contributo settale all'eiezione ventricolare sinistra;<sup>(6)</sup> infine negli anni '90 si consolidò il collegamento tra la dissincronia elettrica e la funzione meccanica del ventricolo sinistro<sup>(6)</sup>: nei pazienti con blocco di branca sinistro infatti la conduzione dell'onda di depolarizzazione è alterata e lenta e procede, attraverso le correnti elettrotoniche del miocardio di lavoro, dal setto anteriore fino alle pareti inferiore e laterale del ventricolo sinistro;<sup>(6)</sup> di conseguenza, la contrazione ventricolare è dissincrona, con il SIV che si contrae prima della parete libera.<sup>(7)</sup> La contrazione dissincrona è meccanicamente inefficiente, portando a diminuzioni della frazione di eiezione ventricolare sinistra (*left ventricular ejection fraction* o LVEF) e della gittata cardiaca:<sup>(7)</sup> queste osservazioni hanno portato al concetto che la stimolazione simultanea dei ventricoli per risincronizzare la contrazione ventricolare (terapia di risincronizzazione cardiaca o CRT) potrebbe essere utile nei pazienti con insufficienza cardiaca.<sup>(7)</sup>

### **3.2 Stimolazione biventricolare (Biventricular Pacing o BiVP)**

È dagli anni '90 che è risultato subito evidente come il *pacing* del ventricolo sinistro fosse più favorevole dal punto di vista emodinamico rispetto al *pacing* del ventricolo destro, ma c'era poco interesse ad abbandonare il tradizionale sito di stimolazione.<sup>(6)</sup> Per questo motivo nacque l'idea di utilizzare, sulla scorta delle

prime descrizioni di Befeler (che ha sfruttato tale modalità di *pacing* in forma temporanea per lo studio delle aritmie) un sistema di *pacing* per la stimolazione simultanea di entrambi i ventricoli chiamato *pacing* biventricolare (*biventricular pacing* o BiVP) <sup>(6)</sup>: l'impianto di un pacemaker biventricolare richiede l'inserimento di un ulteriore catetere, aggiunto al sistema di RVAP bicamerale, in una posizione tale da poter stimolare simultaneamente la parete libera del ventricolo sinistro, che si attiva in ritardo a causa del blocco di branca sinistra. <sup>(7)</sup>



**Figura 5.** Il sistema di conduzione cardiaco è designato a iniziare la depolarizzazione dei ventricoli cardiaci estesamente e in maniera sincronizzata. Il pannello A mostra l'anatomia del sistema di conduzione, con la localizzazione del nodo atrioventricolare (AV), il fascio di His e le branche di destra e sinistra. Con una normale conduzione, i ventricoli destro e sinistro sono depolarizzati contemporaneamente, con una conseguente contrazione simultanea (pannello B, dove le aree in giallo sono i siti di precoce depolarizzazione, cioè a livello delle ramificazioni terminali del sistema di conduzione, e via via le successive regioni che si depolarizzano sono rappresentate in arancione, rosso e rosa). Nel pannello C si osserva un blocco di branca sinistra, in cui il ventricolo destro si attiva rapidamente mentre vi è un ritardo significativo della depolarizzazione della parete libera del ventricolo sinistro. In questo modo, la contrazione ventricolare sinistra risulta dissincrona: come osservato nel pannello C, i siti di depolarizzazione più precoce in giallo sono tutti a livello del ventricolo destro; le successive regioni in depolarizzazione sono mostrate in arancione, rosso, rosa, viola e blu. Con la CRT, gli elettrocateretri del pacemaker sono localizzati in modo da stimolare in maniera simultanea i ventricoli, perciò bypassando il blocco di conduzione a livello della branca di sinistra (pannello D); viene pertanto ristabilita la depolarizzazione e contrazione simultanea dei ventricoli: durante questa stimolazione, i siti di depolarizzazione precoce sono in giallo e sono vicino alla punta di entrambi gli elettrocateretri, oltre che a livello dei ramuscoli del sistema di conduzione destro. (Jarcho JA. *Biventricular Pacing*. *N Engl J Med*. 2006; 291).

Nell'approccio standard, l'elettrocatteter per la stimolazione della parete libera del ventricolo sinistro viene inserito a livello dell'orifizio del seno coronarico (nell'atrio destro) e fatto avanzare posteriormente attorno all'anello della valvola AV; <sup>(7)</sup> l'elettrocatteter viene quindi fatto passare in un ramo venoso che decorre lungo la parete libera del ventricolo sinistro. <sup>(7)</sup>

Con l'introduzione della CRT ottenuta mediante il BiVP si è assistito ad un cambiamento della terapia nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata e blocco di branca sinistro: <sup>(2)</sup> il BiVP permette sia un accorciamento della durata del QRS (migliorata sincronia elettrica) che un aumento della gittata cardiaca (come espressione della maggior sincronia meccanica interventricolare e intraventricolare). <sup>(2)</sup> È importante segnalare come la stimolazione biventricolare non ripristini il *pattern* di conduzione fisiologico ma elimini solamente il ritardo nell'attivazione elettrica della parete libera del ventricolo sinistro, motivo per cui la durata del QRS sull'elettrocardiogramma (ECG) di superficie tende a diminuire durante il BiVP, sebbene questo effetto sia variabile e non sembri correlare precisamente con il miglioramento della funzione sistolica; infatti, il fattore cruciale per ottenere un beneficio emodinamico sembra essere la sincronia meccanica piuttosto che quella elettrica. <sup>(7)</sup> Sorprendentemente, la CRT migliora la funzione ventricolare senza aumentare il consumo di energia del miocardio, in contrasto con l'effetto di agenti inotropi (come la dobutamina). <sup>(7)</sup> Inoltre, la CRT può invertire il rimodellamento ventricolare sinistro nel tempo, che è un predittore di mortalità cardiovascolare <sup>(6),(7)</sup>: in passato infatti si pensava che il rimodellamento cardiaco fosse un processo irreversibile che portasse ad alterazioni architetturali e funzionali permanenti; <sup>(8)</sup> tuttavia nelle recenti decadi, è stato possibile descrivere il processo di *reverse remodelling* che rappresenta un insieme di cambiamenti miocardici (a livello molecolare, citologico e tissutale) che tendono a riportare il cuore alla sua normale geometria e funzione dopo l'alterazione subita dai processi patologici (come un sovraccarico pressorio da ipertensione o stenosi aortica, un sovraccarico di volume oppure un danno cardiaco diretto come in corso di miocardite o infarto del miocardio) e la CRT è uno degli interventi terapeutici che lo favorisce. <sup>(8)</sup>

Come con tutti i pacemaker permanenti, la sostituzione del generatore di impulsi è regolarmente richiesta quando la batteria si esaurisce, di solito dopo quattro o sette

anni (in parte a seconda se il dispositivo include o meno un defibrillatore);<sup>(7)</sup> al contrario, gli elettrocateri del pacemaker sono generalmente permanenti, a condizione che funzionino correttamente.<sup>(7)</sup> L'estrazione dell'elettrocater (a causa di frattura, perdita di isolamento, infezione o malfunzionamento) può essere difficile, soprattutto se si è verificata fibrosi del sito di stimolazione;<sup>(7)</sup> inoltre, durante l'estrazione dell'elettrocater ventricolare sinistro vi è il rischio di lacerazione del seno coronarico.<sup>(7)</sup>

### **3.3 Limiti del BiVP**

Il dispositivo è impiantato con successo nel 90% dei tentativi; tuttavia, il problema più comune riscontrato con la CRT (di solito a causa di un'anatomia venosa coronarica sfavorevole) è l'impossibilità di impiantare con successo l'elettrocater ventricolare sinistro.<sup>(7)</sup> A limitare il numero di siti di stimolazione accettabili in alcuni pazienti vi è la vicinanza di tali siti al nervo frenico sinistro e la conseguente fastidiosa stimolazione diaframmatica durante l'erogazione dello stimolo.<sup>(7)</sup>

Oltre alle complicanze comuni al RVAP (cfr. paragrafo I.2.4: “*Complicanze legate all'impianto*”), si definiscono anche complicanze specifiche del BiVP, correlate alla diversa procedura d'impianto, ovvero:<sup>(7)</sup>

- i) Dissezione del seno coronarico (0.3-4 %);<sup>(7)</sup>
- ii) Perforazione della vena coronarica o del seno coronarico (0.8-2%) che può causare emopericardio con tamponamento (< 1%);<sup>(7)</sup>
- iii) BAV completo o asistolia;<sup>(7)</sup>
- iv) Dislocazione dell'elettrocater ventricolare sinistro, si descrive nel 10% dei casi una dislocazione dell'elettrocater sinistro post-impianto che è la causa più frequente di perdita di stimolazione ventricolare ed esacerbazione dell'insufficienza cardiaca.<sup>(7)</sup>

### **3.4 Indicazioni alla CRT**

#### **3.4.1 Insufficienza cardiaca**

La CRT è raccomandata per pazienti sintomatici con insufficienza cardiaca in ritmo sinusale e una durata del QRS  $\geq 150$  ms e con morfologia del QRS a blocco di branca sinistro con una LVEF  $\leq 35\%$  nonostante un trattamento medico ottimale per migliorare i sintomi e ridurre la morbilità e la mortalità con una

raccomandazione di classe I e livello A. <sup>(5)</sup> Gli stessi pazienti con una morfologia QRS a blocco di branca destro sono indicati con una raccomandazione di classe IIa e livello B. <sup>(5)</sup>

La CRT potrebbe essere presa in considerazione in caso di pazienti sintomatici con insufficienza cardiaca in ritmo sinusale e una durata del QRS compreso tra 130 e 149 ms e con morfologia del QRS a blocco di branca sinistro e con una LVEF  $\leq 35\%$  nonostante un trattamento medico ottimale (raccomandazione di classe IIa e livello B) per migliorare i sintomi e ridurre la morbilità e la mortalità. <sup>(5)</sup> Gli stessi pazienti con una morfologia QRS a blocco di branca destro sono indicati con una raccomandazione di classe IIb e livello B. <sup>(5)</sup>

La CRT non è raccomandata per pazienti con insufficienza cardiaca in ritmo sinusale e una durata del QRS  $< 130$  ms senza indicazione per un RVAP (classe III e livello A). <sup>(5)</sup> In particolare, i pazienti che presentano una dissincronia meccanica primaria e non secondaria ad una dissincronia elettrica (suffragata dalla breve durata del QRS) che induca una dissincronia meccanica secondariamente (quindi correggibile dalla BiVP) sperimentavano solo i danni della CRT e nessun beneficio. <sup>(6)</sup>

### **3.4.2 Fibrillazione atriale (FA)**

La CRT è raccomandata in due categorie di pazienti:

i) Pazienti con insufficienza cardiaca e FA permanente nel caso in cui abbiano una LVEF  $\leq 35\%$  in classe NYHA (*New York Heart Association*) III o IV nonostante terapia medica ottimale con un QRS  $\geq 130$  ms (infatti esistono meno dati ad oggi che vadano a dimostrare la differenziale entità di risposta nei pazienti con un particolare tipo di morfologia del QRS o una durata del QRS  $\geq 150$  ms, come invece si osserva nell'indicazione della CRT nei pazienti con insufficienza cardiaca in ritmo sinusale). <sup>(5)</sup> L'ablazione della giunzione atrioventricolare (*atrioventricular junction ablation* o *AVJ ablation*) viene eseguita solamente nei pazienti con una cattura sub-ottimale ( $< 90-95\%$ ) dovuta alla FA <sup>(5)</sup>: con l'*AVJ ablation* si accetta il fatto che il paziente diventi pacemaker dipendente <sup>(4)</sup> e questo è utile visto che l'effetto terapeutico della CRT si perde se lo stimolo viene trasmesso attraverso il sistema di conduzione nativo; <sup>(7)</sup>

ii) Pazienti con FA sintomatica e una frequenza cardiaca non controllata che sono candidati alla AVJ *ablation* (indipendentemente dalla durata del QRS) anche se con classe di evidenza diversa a seconda che vi sia un'insufficienza cardiaca a ridotta, moderata o preservata frazione di eiezione (rispettivamente classe I e livello B, classe IIa e livello C, e classe IIb e livello C).<sup>(5)</sup> Le linee guida riportano come nei pazienti con preservata frazione di eiezione sarebbe meglio considerare il RVAP (classe IIa e livello B) piuttosto che la CRT (classe IIb e livello C).<sup>(5)</sup> tuttavia nel caso in cui si impianti un pacemaker a RVAP, nonostante si raggiunga un buon controllo della frequenza cardiaca e una regolarizzazione della risposta ventricolare nonché un miglioramento dei sintomi, si avrà di contro un aumentato rischio di dissincronia indotta da pacemaker (che invece la CRT è in grado di prevenire).<sup>(4),(5)</sup>

### 3.4.3 PICM

Nelle recenti decadi il RVAP è rimasto il pilastro del *pacing* cardiaco in caso di bradicardia;<sup>(2)</sup> benché per la maggior parte dei pazienti il RVAP risulti sicuro e altamente efficiente nel ristabilire la frequenza cardiaca e migliorare i sintomi indotti dalla bradicardia, questo approccio risulta in un'attivazione ventricolare non fisiologica né dal punto di vista elettrico né dal punto di vista meccanico.<sup>(2)</sup> Nonostante molti individui riescano a tollerare un alto tasso di stimolazione (a cui ci si riferisce come *high burden RV pacing*) per diversi anni senza avere effetti avversi clinicamente rilevanti, è stato progressivamente riconosciuto come un RVAP cronico possa portare ad una compromissione della funzione del ventricolo sinistro e possa risultare in sintomi di insufficienza cardiaca, una sindrome nota come *pacing-induced cardiomyopathy* (PICM);<sup>(2)</sup> a questo si associa un aumentato rischio di:

- ospedalizzazione dovuta a scompenso cardiaco;<sup>(2)</sup>
- insorgenza di FA;<sup>(2)</sup>
- episodi di tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare.<sup>(2)</sup>

Non è nota l'esatta incidenza della PICM: si è visto come pazienti con BAV di alto grado che richiedono un RVAP > 40% sperimentassero un deterioramento della LVEF fino ad un'insufficienza cardiaca franca nel 10-26% dei casi.<sup>(2)</sup> Pertanto il potenziale impatto sulla salute pubblica ed economico della PICM è sostanziale, e sono dunque di importanza clinica le strategie per prevenirla e trattarla.<sup>(2),(9)</sup>

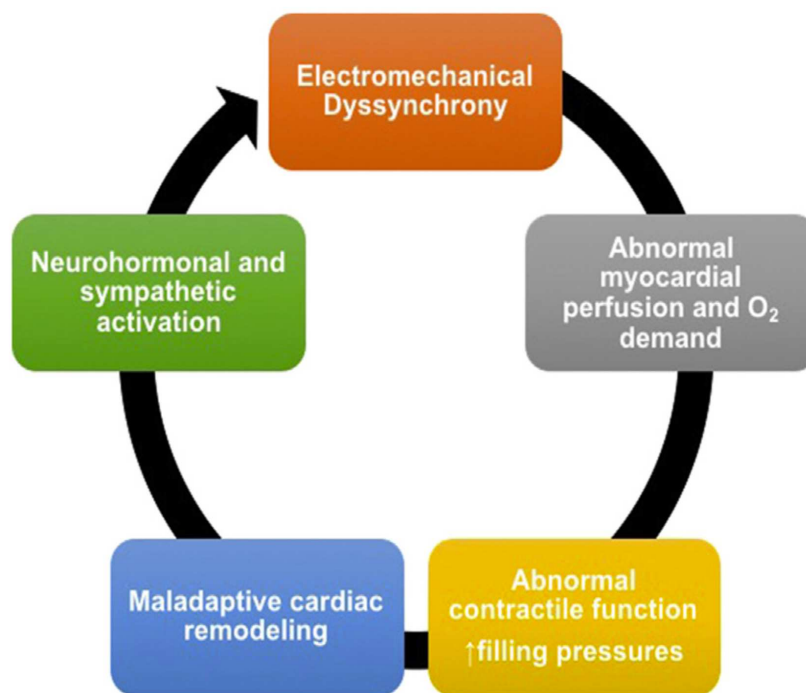
Inoltre, un problema legato alla PICM è che i fattori di rischio che ne predicono la comparsa sono in continua definizione: i dati di letteratura sono concordi nel definire come i pazienti con un'indicazione permanente al *pacing* a maggior rischio di sviluppare gli effetti deleteri del RVAP siano coloro che hanno una LVEF compresa tra 36% e 50% e con un BAV che si stima necessitare di un *pacing* ventricolare > 40% (*high burden RV pacing*).<sup>(2)</sup>

In generale, la maggior parte degli effetti dannosi del RVAP è stato attribuito all'anomala attivazione elettrica e meccanica dei ventricoli, che risulta in un'attivazione ritardata della base e della parete laterale del ventricolo sinistro.<sup>(9)</sup>

Le alterazioni del normale *pattern* di attivazione elettromeccanico provoca una ridistribuzione dello sforzo miocardico, con le regioni più vicine al sito di stimolazione che si contraggono precocemente rispetto agli altri segmenti miocardici, portando ad un lavoro miocardico inefficiente e un'alterata funzione contrattile.<sup>(9)</sup> Questi effetti possono condurre ad una riduzione della gittata cardiaca, aumentare le pressioni di riempimento e peggiorare il rigurgito mitralico, tutti fenomeni che contribuiscono ai sintomi dell'insufficienza cardiaca.<sup>(9)</sup>

La ridistribuzione del lavoro miocardico può inoltre portare ad un cambiamento del metabolismo cardiaco con anomalie regionali della perfusione miocardica anche in assenza di una malattia coronarica.<sup>(9)</sup>

La PICM tende a manifestarsi con una riduzione della LVEF durante i primissimi anni (circa 1-4 anni);<sup>(9)</sup> è essenziale identificare questa caduta della LVEF (generalmente già dopo 6-12 mesi) che rischia di passare inosservata soprattutto nei pazienti con LVEF preimpianto alte, dato che permane entro il range normale (> 50%).<sup>(9)</sup>



**Figura 6.** Meccanismi per lo sviluppo della *pacing-induced cardiomyopathy* (PICM). (Merchant F.M., Mittal S. *Pacing-Induced Cardiomyopathy. Card Electrophysiol Clin.* 2018; 10: 440).

Sono state proposte diverse strategie per prevenire lo sviluppo della PICM:<sup>(9)</sup>

i) Una prima strategia è stata quella di posizionare l'elettrocatteter del ventricolo destro in posizione settale piuttosto che nella tradizionale localizzazione apicale.<sup>(9)</sup>

Negli ultimi anni pertanto sono stati sviluppati una serie di studi per valutare la possibilità di utilizzare un sito di *pacing* alternativo al ventricolo destro: sfortunatamente, nonostante le recenti metanalisi mostrino l'evidenza di un beneficio, la maggior parte degli studi non ha condotto a risultati incoraggianti o non ambigui;<sup>(2)</sup>

ii) Dati i risultati insoddisfacenti della stimolazione settale destra, si è sviluppato un consenso generale grazie al quale si consigliava una minimizzazione del carico del RVAP mediante l'utilizzo di algoritmi pacemaker atti a massimizzare la conduzione intrinseca<sup>(2),(5)</sup>; nonostante siano efficaci, è stato difficile dimostrare un significativo miglioramento degli *outcome* clinici<sup>(5)</sup>. Questo è legato al fatto che un algoritmo per minimizzare la stimolazione del ventricolo prevede l'allungamento dell'intervallo PR che, nonostante riduca effettivamente la percentuale di *pacing*, allo stesso tempo induce un ritardo AV compromettendo la sincronizzazione tra atri e ventricoli e aumentando il rischio di BAV a frequenze atriali più alte e predisponendo a rigurgito mitralico: per questo motivo con questi algoritmi non si apprezza una differenza nel rischio di sviluppare una FA persistente o nella



frequenza di ospedalizzazione o mortalità rispetto ai pazienti in cui questi algoritmi non sono adottati; <sup>(2),(9)</sup>

iii) La terza strategia è quella di eseguire una CRT mediante BiVP fin dall'inizio.<sup>(9)</sup> Questa strategia è stata testata in due trial clinici randomizzati (BIOPACE e BLOCK-HF) che hanno ottenuto risultati opposti: rimangono ancora dubbi nell'impiantare routinariamente pacemaker biventricolari in questi pazienti, a meno che non presentino già una disfunzione ventricolare sinistra;<sup>(9)</sup>

iv) La quarta strategia (che sembra essere la più promettente) è quella di impiantare in questi pazienti un dispositivo a stimolazione fisiologica per la CRT.<sup>(9)</sup> Il vantaggio di questo approccio è quello di mantenere un pacemaker bicamerale, con l'elettrocatteter ventricolare posizionato in un sito lungo il sistema di conduzione cardiaco.<sup>(9)</sup>

Secondo le indicazioni ESC 2021, i pazienti impiantati con RVAP che abbiano poi sviluppato un'insufficienza cardiaca con LVEF  $\leq 35\%$  nonostante la terapia medica ottimale e che abbiano un  *pacing*  significativo del ventricolo destro ( $\geq 20\%$ ) dovrebbero essere considerati per l'*upgrade* a CRT (classe IIa, livello B).<sup>(5)</sup>

In conclusione, la PICM dimostra come la stimolazione tradizionale non sia scevra da rischi e abbia dei limiti intrinseci: è essenziale quindi implementare nuove tecniche di  *pacing*  che promuovano un'attivazione elettrica ventricolare più fisiologica, che possano assicurare un mantenimento della funzione contrattile grazie all'ottimizzazione della sincronizzazione AV, riducendo pertanto la dissincronia e le complicanze cliniche indotte da un'elevata stimolazione con RVAP.<sup>(2)</sup>

## **I.4 STIMOLAZIONE FISIOLOGICA (*Conduction system pacing* o CSP)**

### **4.1 Definizione**

Il  *conduction system pacing*  (CSP) è un gruppo di tecniche che prevedono l'impianto di un elettrocatteter per il  *pacing*  permanente lungo i diversi siti del sistema di conduzione cardiaco, che ad oggi sono:<sup>(10)</sup>

- Stimolazione del fascio di His (*His bundle pacing* o HBP);<sup>(10)</sup>
- Stimolazione dell'area di branca (*Left bundle branch area pacing* o LBBaP).<sup>(10)</sup>

## 4.2 His Bundle Pacing (HBP)

### 4.2.1 Introduzione

Negli ultimi anni c'è stato molto interesse per il HBP come un approccio alternativo al RVAP: infatti, con la stimolazione del sistema di conduzione cardiaco (attraverso la cattura diretta del fascio di His) si ottiene un complesso QRS stimolato identico a quello intrinseco del paziente e si mantiene una fisiologica attivazione ventricolare; <sup>(13)</sup> in questo modo, si ha il vantaggio di evitare la dissincronia elettromeccanica indotta dal RVAP, e pertanto HBP risulta essere la forma di *pacing* cardiaco più fisiologica.<sup>(11), (12)</sup>

Il HBP è stata segnalato per la prima volta negli esseri umani nel 1970 <sup>(13)</sup>: le prime ricerche in merito hanno dimostrato che tale stimolazione è fattibile ma tecnicamente difficile, specialmente per il posizionamento dell'elettrocattetero e della sua stabilità.<sup>(2)</sup> Recentemente, grazie sia ad un progresso tecnico che ad un' aumentata esperienza procedurale, è stato dimostrato come la fattibilità del HBP sia > 90% e i tempi di procedura e fluoroscopia siano simili al RVAP. <sup>(2)</sup>

Per questo il HBP è stato rapidamente adottato nella pratica clinica nei recenti anni come una modalità di *pacing* fisiologico ed è quindi una tecnica alternativa con il vantaggio di evitare la dissincronia elettrica indotta dal RVAP; inoltre sta ricevendo un rinnovato interesse per lo sviluppo di speciali strumenti per l'impianto <sup>(11), (12)</sup>, ad oggi ancora limitati e spesso inadeguati, soprattutto per pazienti con ingrandimento dell'atrio destro e/o uno spostamento dell'*annulus* tricuspidalico. <sup>(2)</sup>

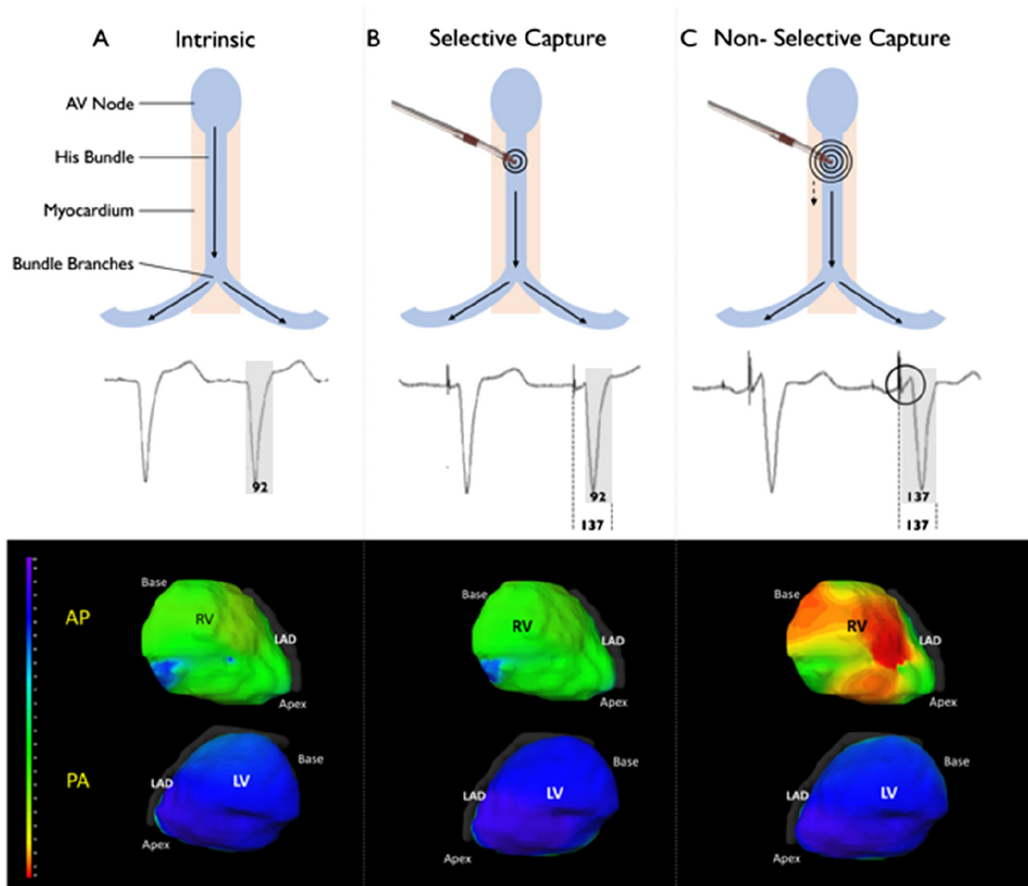
### 4.2.3 Tipi di cattura del HBP

Fino a non poco tempo fa, non erano stabilite linee guida per adottare una terminologia corretta da utilizzare a riguardo della morfologia del QRS ottenuta con il HBP. <sup>(2)</sup> Ad oggi sono stati identificati due tipi di cattura/stimolazione del fascio di His:<sup>(2)</sup>

i) Selettivo (s-HBP) Nella stimolazione selettiva, l'elettrocattetero cattura solamente il sistema His-Purkinje: questo porta a livello elettrocardiografico la presenza caratteristica di un intervallo tra l'artefatto di stimolo e il QRS equivalente all'intervallo HV (ovvero l'intervallo di tempo tra il potenziale del fascio di His e l'inizio del QRS); <sup>(2)</sup>

ii) Non selettivo (ns-HBP) In una cattura non selettiva, l'elettrocatteter stimola contemporaneamente sia il fascio di His che il miocardio ventricolare contemporaneamente, generando un'onda di fusione: l'onda *pseudo-delta*.<sup>(2)</sup> Di fatto, questa modalità di *pacing* potrebbe essere schematizzata come una stimolazione di fascio di His e setto ventricolare destro.<sup>(14)</sup>

Nonostante si pensava fosse da preferire la stimolazione selettiva, che tuttavia non è sempre possibile ottenere in tutti i pazienti, tra le due catture non si osserva una differenza significativa dal punto di vista clinico.<sup>(2)</sup>



**Figura 7.** Differenze tra HBP selettivo e non selettivo. Nell'immagine A si osserva una conduzione intrinseca e la mappa di attivazione mostra una rapida attivazione di entrambi i ventricoli (osservabile dalla colorazione omogenea); nell'immagine B è rappresentata una cattura selettiva del fascio di His (s-HBP) in cui l'attivazione ventricolare avviene solamente attraverso il sistema His-Purkinje, dando un QRS normale e una normale mappa di attivazione (sovrapponibile a quella dell'immagine A). Nell'immagine C invece si osserva una stimolazione non selettiva del fascio di His (ns-HBP): l'attivazione ventricolare avviene sia per la cattura miocardica locale (che si osserva in rosso nella mappa di attivazione, testimoniante un'attivazione precoce a livello del ventricolo destro) sia per la cattura del sistema His-Purkinje; la mappa di attivazione ventricolare sinistra è sovrapponibile a quella che si osserva nell'immagine A (conduzione intrinseca) e B (s-HBP) poiché l'attivazione del ventricolo sinistro avviene via sistema His-Purkinje. (Keen, D., Arnold, A., Shun-Shin, M. J., Howard, J. P., Sohaib, S. M. A., Moore, P., Tanner, M., Qereshi, N., Muthumala, A., Chandrasekaran, B., Foley, P., Leyva, F., Adhya, S., Falaschetti, E., Tsang, H., Vijayaraman, P., Cleland, J. G. F., Stegmann, B., Francis, D. P., and Whinnett Z. I. (2018) Rationale and design of the randomized multicentre His Optimized Pacing Evaluated for Heart Failure (HOPE-HF) trial. *ESC Heart Failure*, 5: 971).

Questa convinzione nel preferire la stimolazione selettiva nasceva dal fatto che nei pazienti con QRS basale (i.e. preimpianto) normale/ristretto, il ns-HBP introduceva un certo grado di prolungamento della durata del QRS (QRSd) rispetto al QRS intrinseco e, dall'esperienza clinica, si sa che il prolungamento della QRSd (sia esso causato per un blocco di branca o "iatrogeno" per RVAP) è associato a un peggioramento della funzione ventricolare e a una mortalità più elevata. <sup>(15)</sup>

Il ns-HBP, tuttavia, non è stato associato a esiti peggiori rispetto al s-HBP negli studi osservazionali, nonostante il prolungamento della QRSd: questo impatto clinico diverso in ns-HBP rispetto ad altre cause di QRS largo (RVAP, BiVP, blocco di branca sinistro) potrebbe essere spiegato dal fenomeno secondo il quale è la dissincronia del ventricolo sinistro a rappresentare l'effettivo *driver* per l'alterazione della funzione di pompa cardiaca e la causa dell'aumento della mortalità. <sup>(15)</sup> Poiché il HBP viene invariabilmente eseguito dal lato destro, il tessuto attivato localmente dalla stimolazione non selettiva è il miocardio ventricolare destro; <sup>(15)</sup> pertanto, il ns-HBP (producendo una pre-eccitazione dell'epicardio ventricolare destro basale e contribuendo al prolungamento della QRSd) altera solamente la sincronia del ventricolo destro mentre quella del ventricolo sinistro risulta intatta (cosa che non si osserva in corso di RVAP, BiVP e blocco di branca sinistro) grazie alla cattura del fascio di His e della branca di sinistra. <sup>(15)</sup> Il presupposto è quindi che la dissincronia ventricolare destra incida meno sull'*outcome* clinico (con alcune eccezioni) rispetto alla dissincronia ventricolare sinistra <sup>(15)</sup>; questo è il motivo per cui non è stata trovata alcuna differenza statisticamente significativa nella morte o nel ricovero per insufficienza cardiaca tra s-HBP e ns-HBP. <sup>(15)</sup>

Esclusa la possibilità teorica che ns-HBP possa essere peggiore rispetto al s-HBP, in realtà c'è da dire che esiste un vantaggio della stimolazione non selettiva: un motivo di preoccupazione per l'uso di HBP in pazienti con indicazione all'impianto di pacemaker per BAV è il rischio di progressione della malattia del sistema di conduzione e lo sviluppo di un blocco infra-Hissiano; <sup>(15)</sup> in questo contesto esiste il rischio di perdita della cattura ventricolare nel caso in cui si andasse a stimolare in maniera selettiva. <sup>(15)</sup> Sebbene questo fenomeno non sia stato osservato negli studi osservazionali eseguiti con HBP fino ad oggi, il rischio potenziale ha portato gli operatori a impiantare un elettrocattetero ventricolare destro detto di *back-up*

oppure a evitare fin dal principio il HBP.<sup>(15)</sup> In realtà, il ns-HBP consentirebbe di preservare una cattura ventricolare di emergenza in caso di avanzamento della malattia del sistema di conduzione e comparsa di blocco infra-Hissiano, diventando (funzionalmente) una cattura del solo miocardio settale ventricolare destro.<sup>(15)</sup> Sebbene ciò produca un'attivazione dissincrona, che non è prevista nel HBP, consente almeno una stimolazione continua di emergenza.<sup>(15)</sup> Il ns-HBP può quindi essere preferibile nei pazienti a rischio di sviluppare blocco infra-Hissiano.<sup>(15)</sup>

#### 4.2.4 Evidenze e indicazioni

Il HBP, rispetto alla stimolazione tradizionale/RVAP, è associato ad una riduzione degli indici di dissincronia ventricolare sinistra e insufficienza mitralica insieme ad un miglioramento della LVEF e questo ha due importanti implicazioni: la prima è che HBP è in grado di prevenire la PICM e la seconda, ancora più significativa, è che riduce la mortalità se confrontato al RVAP; questo può avere diverse spiegazioni, tra cui l'eliminazione della dissincronia ventricolare e la conseguente riduzione del rischio di insufficienza cardiaca e di ospedalizzazione.<sup>(16)</sup>

L'effetto emodinamico del HBP può essere distinto in:

- Acuto si hanno risultati variabili e in parte contrastanti tra i diversi studi, sia per il piccolo numero che per la varietà dei pazienti reclutati nei trial;<sup>(2)</sup>
- Cronico diversi sono gli studi in letteratura che riportano un miglioramento dei parametri di funzionalità cardiaca.<sup>(2)</sup>

Si possono dividere le diverse evidenze del HBP a seconda dell'indicazione del  *pacing*  stesso:

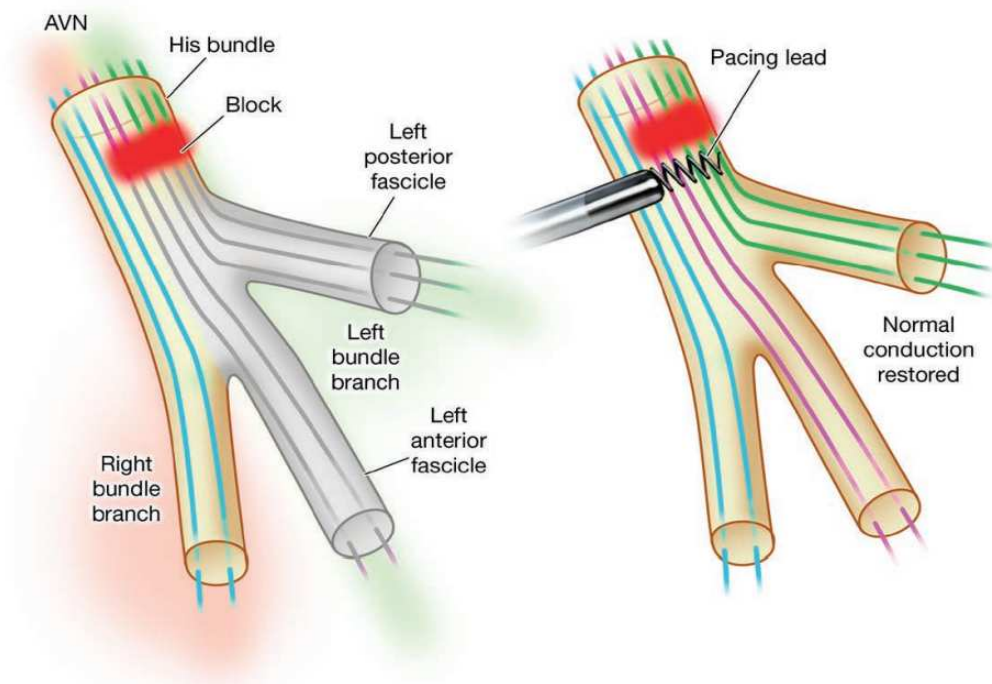
i) BAV è stato consistentemente dimostrato come il HBP sia migliore del RVAP sia in termini di parametri funzionali (come una migliore frazione di eiezione e un miglioramento del rigurgito mitralico) che in termini di *outcome* clinici (riduzione di tutte le cause di mortalità, riduzione della frequenza di *upgrade* a BiVP e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco).<sup>(14)</sup> Questa differenza è stata osservata soprattutto nei pazienti con una percentuale di  *pacing*  ventricolare > 20%;<sup>(2)</sup> invece considerando i pazienti con un  *pacing*  ventricolare ≤ 20% la differenza tra i due gruppi è praticamente assente.<sup>(17)</sup>

Per questo motivo le linee guida ESC 2021 indicano (classe IIb e livello C) il HBP come potenziale alternativa al RVAP nei pazienti con BAV e LVEF > 40% in cui è previsto un *pacing* ventricolare > 20%.<sup>(5)</sup>

ii) CRT in blocco di branca tradizionalmente la CRT è ottenuta con il BiVP ma, nonostante i buoni risultati ottenuti con questo tipo di stimolazione, circa il 30-40% dei pazienti non beneficiano di questa tecnica:<sup>(2)</sup> infatti, è innegabile come il BiVP abbia generato un paradosso scientifico visto che dovrebbe promuovere un miglioramento della sincronia ma in realtà induce una doppia dissincronia ventricolare elettro-indotta (elettropatia iatrogena) attraverso la fusione di due fronti d'onda, generati dall'attivazione non fisiologica dell'endocardio ventricolare destro (mediante il RVAP) e dall'attivazione epicardica non fisiologica della parete laterale del ventricolo sinistro (mediante l'elettrocattetero in seno coronarico).<sup>(2)</sup>

Per questo, la His-CRT (cioè la CRT ottenuta mediante impianto di un elettrocattetero che cattura il fascio di His) sta acquisendo sempre più popolarità, visto che il HBP è in grado di superare la dissincronia indotta dal blocco di branca.

La possibilità da parte della stimolazione del fascio di His di correggere un blocco di branca è spiegata dalla teoria della dissociazione longitudinale;<sup>(1)</sup> le basi teoriche furono poste nel 1971 quando James e Sherf descrissero le fondamentali differenze istologiche tra il nodo AV e il fascio di His, osservando come il citotipo prevalente nel fascio di His sia di tipo "Purkinje", con orientamento longitudinale e separato da setti collagenosi.<sup>(1)</sup> Questi dettagli anatomici hanno permesso di presupporre la teoria della dissociazione longitudinale nel fascio di His, successivamente corroborata clinicamente da Narula nel 1977: questi aveva infatti osservato come la stimolazione distale nella regione del fascio di His aboliva il blocco di branca sinistro presente nella piccola coorte di pazienti in studio, producendo complessi QRS stimolati stretti.<sup>(1)</sup>



**Figura 8.** Dissociazione longitudinale delle fibre di conduzione all'interno del fascio di His. Prossimalmente, le fibre di conduzione sono predestinate a formare i fasci della branca di sinistra (in verde e magenta) e destra (in blu). Lesioni all'interno del fascio di His possono, perciò, portare a un blocco di branca sinistro (*immagine a sinistra*). Una stimolazione distale alla lesione permette di ristabilire la normale conduzione (*immagine a destra*). AVN indica il nodo atrioventricolare (*atrioventricular node*). (Tan NY, Witt CM, Oh JK, Cha YM. *Left Bundle Branch Block: Current and Future Perspectives. Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020 Apr; 13(4): 372).

La CRT, essendo ad oggi espletata in prima linea con BiVP, chiaramente richiede un blocco di branca sinistro: questo è legato al fatto che l'elettrocatteter a livello del seno coronarico è responsabile dell'attivazione baso-laterale del ventricolo sinistro, regione che non sarebbe attivata in maniera sincrona in corso di blocco di branca sinistro.<sup>(14)</sup> Invece, nel caso in cui il paziente avesse un blocco di branca destro, l'utilizzo di un elettrocatteter RVAP nel contesto di una BiVP-CRT non migliorerebbe la sincronia del ventricolo destro e il catetere epicardico renderebbe parzialmente dissincrono il ventricolo sinistro che ha la branca intatta.<sup>(14)</sup> In questi casi sembra emergere un interessante ruolo del HBP, visto che con questa tecnica si è in grado di correggere adeguatamente tale difetto di conduzione<sup>(5)</sup> attraverso due vie:

- diretto reclutamento della branca di destra (teoria della dissociazione longitudinale);
- il ns-HBP produce una fronte d'onda alla base del ventricolo destro (cattura del miocardio locale) che incontra un altro fronte d'onda che si origina più apicalmente (attraverso un'attivazione del ventricolo destro mediante la branca di sinistra).<sup>(13),(14)</sup>

Le evidenze riportano come una His-CRT porti ad una maggior riduzione della QRSd, riduzione del LVAT (*left ventricular activation time*, altrimenti definibile come  $RWPT_{V4-V6}$ , ovvero il *R Wave Peak Time*, che rappresenta all'ECG la distanza tra l'inizio del QRS e il picco dell'onda R, misurato nelle derivazioni precordiali  $V_4$ ,  $V_5$  o  $V_6$ : questa misura permette di avere una stima della sincronia elettrica del ventricolo sinistro) e miglioramento acuto dell'emodinamica del ventricolo sinistro rispetto alla BiVP-CRT, pur con alcune incertezze in termini di miglioramento dell'*outcome* clinico.<sup>(13)</sup> Tuttavia, per avere una His-CRT di successo è essenziale che vi sia una corretta selezione dei pazienti, partendo dalla valutazione e dalla localizzazione del tipo di disordine del sistema di conduzione che li colpisce (e che allunga il QRS, indicandoli a terapia):

- fascio di His (disordine chiaramente suscettibile e correggibile con HBP), come avviene nella maggior parte dei casi;<sup>(13)</sup>
- branca di sinistra (e in questo caso potrebbero essere suscettibili a correzione con HBP);<sup>(13)</sup>
- oppure non si individua una sede e si definisce come ritardo di conduzione intramiocardico.<sup>(13)</sup>

Il BiVP ha evidenza di efficacia e sicurezza più solide ed è per questo che rimane come prima linea di trattamento.<sup>(5)</sup> In questo contesto nelle indicazioni delle linee guida si specifica che il HBP finalizzato alla CRT può essere eseguito in pazienti in cui sia impossibile l'impianto dell'elettrocattetero a livello del seno coronarico essenziale per espletare il BiVP (indicazione classe IIa livello B);<sup>(5)</sup> è necessario mettere in chiaro che le linee guida non lasciano intendere che HBP possa essere utilizzato nei pazienti non responsivi al BiVP-CRT (non c'è letteratura in grado di supportare questo utilizzo, seppur concettualmente plausibile) visto che non sono ancora chiari i motivi che sottendono la mancata risposta terapeutica, rimanendo difficile discernere se sia un problema di inadeguata resincronizzazione o di processo patologico sottostante.<sup>(14)</sup>

iii) CRT in PICM per questa patologia il HBP può ristabilire la corretta attivazione ventricolare sincronizzata mediante la stimolazione dell'asse His-Purkinje e potrebbe revertire la cardiomiopatia con un miglioramento della LVEF; (14)



iv) Ablazione del nodo AV i pazienti che vanno incontro ad una ablazione del nodo AV avranno un *burden* di pacing del 100%.<sup>(14)</sup> Nonostante la BiVP-CRT in questo contesto potrebbe avere una certa utilità, il HBP sembra essere un'opzione particolarmente attrattiva<sup>(14)</sup>: la strategia *ablate and pace* viene eseguita per una FA condotta rapidamente non responsiva alla terapia medica per il controllo della frequenza e i risultati della letteratura hanno mostrato come nel caso del HBP vi sia un miglioramento della LVEF, in particolare nei pazienti che hanno un valore ridotto già prima dell'impianto, e della classe NYHA.<sup>(14)</sup> In questi pazienti bisognerebbe considerare l'impianto di un elettrocattetero di *back-up* a livello del ventricolo destro.<sup>(5)</sup>

### **4.3 Left Bundle Branch area Pacing (LBBaP)**

#### **4.3.1 Definizione**

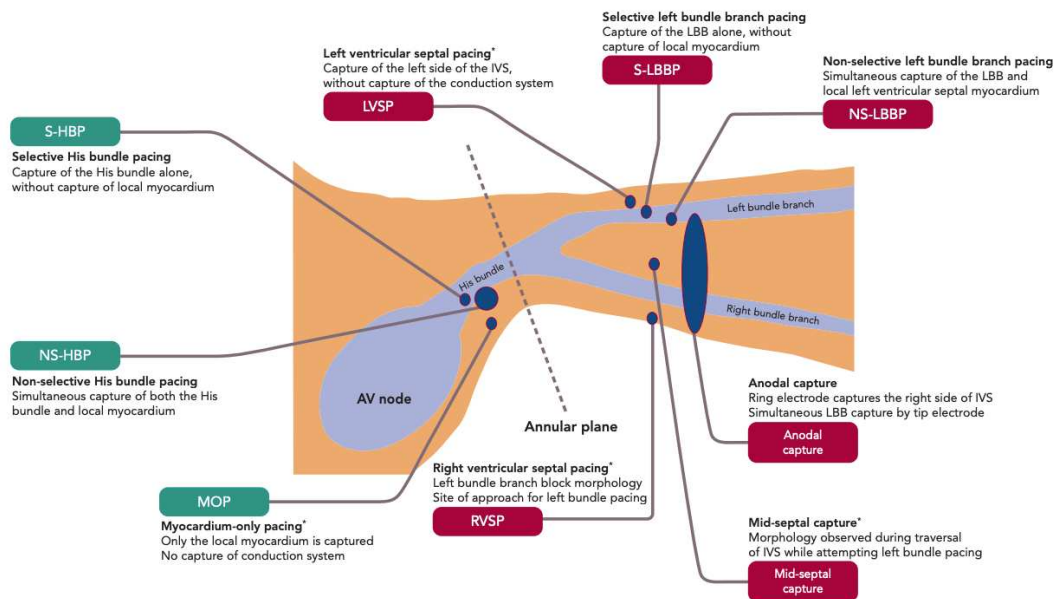
Circa il 10-20% dei pazienti al momento dell'impianto dell'elettrocattetero per HBP ha una malattia del sistema di conduzione più distale o diffusa e quindi la stimolazione Hisiana potrebbe non essere in grado di correggere un blocco di branca con una ragionevole soglia di cattura.<sup>(14)</sup>

Una soluzione a questo problema è stata ritrovata nel *pacing* dell'area di branca sinistra (*Left Bundle Branch area Pacing* o LBBaP) in cui l'elettrocattetero viene fissato profondamente nella porzione sinistra del SIV, distalmente al fascio di His, al fine di catturare elettricamente la branca sinistra.<sup>(18)</sup> "LBBaP" è in realtà un termine nato successivamente: all'inizio l'idea era quella di catturare esclusivamente la branca sinistra, configurando quello che viene chiamato *left bundle branch pacing* (o LBBP), e tale metodica è stata riportata per la prima volta nel 2017 grazie alla modifica di una tecnica descritta in letteratura un anno prima (Mafi-Rad *et al.*), che dimostrava la fattibilità per via transettale di un *pacing* permanente a livello della porzione sinistra del SIV.<sup>(13),(19)</sup> In tale studio, il LBBP è stato impiantato in un paziente con un blocco di branca sinistro che non era stato corretto da HBP; questo, quindi, ha dimostrato come fosse possibile ottenere ugualmente una stimolazione fisiologica a livello di un sito di *pacing* diverso dal fascio di His.<sup>(13),(19)</sup> In questo ambito, tuttavia, si sentiva l'esigenza di uniformare la terminologia dato che:

i) venivano descritte diverse possibili configurazioni di LBBP, ovvero la stimolazione selettiva (s-LBBP) e non selettiva (ns-LBBP) che sono classificate in

maniera analoga a HBP (e cioè fanno riferimento alla presenza o meno della cattura simultanea del miocardio peri-branca sinistra);<sup>(13)</sup>

ii) nella tecnica di LBBP veniva descritto anche un altro tipo di cattura, ovvero il *left ventricular septal pacing* (LVSP) a cui si fa riferimento quando la stimolazione della branca di sinistra si ottiene solamente in maniera indiretta (cioè viene catturata in maniera differita, mediante la trasmissione dell'onda di depolarizzazione da parte del miocardio ventricolare sinistro limitrofo stimolato).<sup>(13)</sup>



**Figura 9.** Terminologia e strutture stimulate durante il *conduction system pacing* (CSP). In blu è rappresentato il sistema di conduzione mentre il miocardio e il setto membranoso sono rappresentati in arancione. I cerchi blu rappresentano i diversi siti di *pacing*. In verde sono riportate le diverse morfologie di cattura osservate durante il tentativo di *His bundle pacing* (HBP). In rosso sono mostrate le diverse possibili morfologie di cattura osservabili durante il *Left bundle branch area pacing* (LBBaP). \* La cattura diretta del sistema di conduzione non è raggiunta (ma è probabile avvenga una ritardata penetranza dello stimolo all'interno del sistema di conduzione). IVS = *interventricular septum*; LBB = *left bundle branch*; LVSP = *left ventricular septal pacing*; MOP = *myocardium-only pacing*; ns-HBP = *non-selective His bundle pacing*; ns-LBBP = *non-selective left bundle branch pacing*; RVSP = *right ventricular septal pacing*; s-HBP = *selective His bundle pacing*; s-LBBP = *selective left bundle branch pacing*. (Arnold AD, Whinnett ZI, Vijayaraman P. His-Purkinje Conduction System Pacing: State of the Art in 2020. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2020 Nov; 9 (3): 137).

Per questo si è deciso di coniare il più generico “LBBaP” come un comune descrittore di queste nuove modalità di stimolazione fisiologica: il termine si riferisce al condiviso approccio transettale finalizzato ad ottenere la stimolazione della branca di sinistra, tuttavia non specificando se effettivamente sia ottenuta o meno la sua cattura diretta<sup>(13)</sup>, inserendo così in questo gruppo anche il LVSP.

### 4.3.2 Tipi di cattura nel LBBaP

Lo studio MELOS (*The Multicentre European Left Bundle Branch Area Pacing Outcomes Study*), che è attualmente il più grande studio multicentrico per la valutazione della tecnica di stimolazione dell'area di branca sinistra, ha ideato

alcuni criteri per riuscire a standardizzare la definizione delle diverse modalità di cattura di LBBaP, basandosi su un metodo che prevede la valutazione di due step:

**Step 1: Vi è evidenza di una diretta cattura del sistema di conduzione sinistro?**

Questo primo step permette subito di differenziare una cattura diretta della branca di sinistra o dei suoi fascicoli da una stimolazione del solo miocardio locale (LVSP) in cui non è dimostrata tale cattura. Per comprovare quindi la cattura del sistema di conduzione sinistro è necessario riscontrare uno qualsiasi dei seguenti criteri:<sup>(19)</sup>

i) Transizione diagnostica della morfologia del QRS durante la stimolazione programmata;<sup>(19)</sup>

ii) Transizione diagnostica della morfologia del QRS durante i test di soglia definita come un improvviso cambiamento della morfologia del QRS dall'iniziale ns-LBBP a s-LBBP durante la riduzione dell'*output di pacing* (in modo da non attivare anche il miocardio locale, che rendeva appunto la stimolazione non selettiva)<sup>(19),(20)</sup>, dimostrabile qualora si verifichi una qualsiasi delle seguenti condizioni:

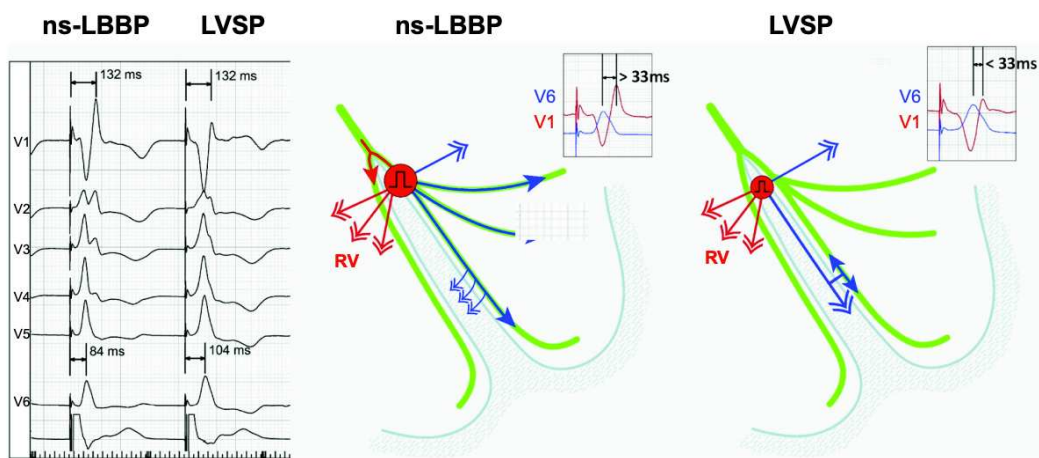
- comparsa di una linea isoelettrica dopo lo stimolo di *pacing* (che non si osserva in ns-LBBP), analogamente a ciò che si apprezzava in corso di s-HBP;<sup>(19)</sup>
- registrazione di un potenziale locale discreto all'EGM separato dall'artefatto di stimolo, identificabile come potenziale di branca. Nei pazienti senza blocco di branca sinistro con ritmo intrinseco il potenziale della branca dovrebbe essere sempre registrato dall'elettrocattetero come conferma del corretto posizionamento (con un tempo tra il potenziale discreto e quello del ventricolo di circa 20-30 ms).<sup>(19)</sup> In caso di paziente con blocco di branca sinistro, il potenziale può essere registrato solamente durante il ristabilimento della normale conduzione attraverso la branca, quindi per esempio attraverso un *pacing* del fascio di His; secondo alcuni autori si potrebbe utilizzare anche la registrazione del potenziale di His (ottenuto dopo aver stimolato la branca sinistra, mediante conduzione retrograda) o della branca sinistra distale per confermare la cattura del sistema di conduzione sinistro;<sup>(19)</sup>
- improvviso prolungamento del RWPT osservabile nella derivata precordiale V<sub>1</sub> (RWPT<sub>V1</sub>), indicante un'attivazione ritardata del ventricolo destro. Per contro, secondo altri autori il segno della cattura del sistema di conduzione sinistro è rappresentato da un improvviso restringimento del RWPT in V<sub>4</sub>-V<sub>6</sub> (altrimenti definito LVAT).<sup>(19)</sup>

ii) Intervallo di tempo tra l'artefatto di pacing e il RWPT<sub>V6</sub>:

- < 80 ms in caso di QRS stretto/blocco di branca destro isolato;<sup>(19)</sup>
- < 90 ms nei pazienti con una malattia del sistema di conduzione più avanzata.<sup>(19)</sup>

iii) Intervallo di tempo tra il potenziale della branca di sinistra e il RWPT<sub>V6</sub> è uguale all'intervallo di tempo tra lo stimolo e il RWPT<sub>V6</sub> (con un margine ≤ 10 ms);<sup>(19)</sup>

iv) Intervallo inter-picco V<sub>6</sub>-V<sub>1</sub> > 40 ms cioè la differenza tra la distanza dell'artefatto di *pacing* e il picco R in V<sub>1</sub> (RWPT<sub>V1</sub>), stimante il tempo di attivazione ventricolare destra, e quella tra l'artefatto di *pacing* e il picco R in V<sub>6</sub> (RWPT<sub>V6</sub> o LVAT).<sup>(19), (21), (22)</sup>



**Figura 10.** Illustrazione che dimostra gli effetti del ns-LBBP e la perdita di cattura del sistema di conduzione (risultando in LVSP con stimolazione del solo miocardio) a livello dell'intervallo inter-picco V<sub>6</sub>-V<sub>1</sub> durante i test di soglia. RWPT<sub>V1</sub> riflette l'attivazione del ventricolo destro, che dipende dalla conduzione trasettale e quindi non è modificata dalla cattura o meno del sistema di conduzione sinistro. RWPT<sub>V6</sub> riflette l'attivazione della parete laterale del ventricolo sinistro e non è influenzata dalla perdita della cattura del miocardio settale. Conseguentemente, si osserva un intervallo inter-picco V<sub>6</sub>-V<sub>1</sub> più lungo in corso di cattura del sistema di conduzione sinistro. (Burri H, Jastrzebski M, Cano O, Ćurila K, De Pooter J, Huang W, Israel C, Joza J, Romero J, Vernooy K, Vijayaraman P, Whinnett Z, Zanon F. EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implantation: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRs), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* (2023) Vol 25, 1226).

La stimolazione LVSP si verifica nel caso in cui non si riesce a ottenere un s-LBBP (oppure si abbia una ns-LBBP con alti *output* di *pacing*) e si definisce nel caso in cui non vengano rispettati i criteri di cattura del sistema di conduzione sinistro (in particolare, in corso di test di soglia, si osserva un prolungamento del RWPT<sub>V6</sub> > 10 ms rispetto a quello misurato durante il ns-LBBP) ma allo stesso tempo si osserva un'onda terminale R/t' in derivata precordiale V<sub>1</sub> (segno di attivazione ritardata del ventricolo destro) a seconda che presenti un'ampiezza superiore o inferiore a quella dell'onda Q che la precede.<sup>(19), (20)</sup> Quest'ultimo è un punto importante poiché il fallimento del LBBaP (*LBBaP failure*) è definito quando:

- non vengono rispettati i criteri di cattura del sistema di conduzione (in comune al LVSP); <sup>(19)</sup>
- non si osserva un'onda R/r' terminale in derivata precordiale V<sub>1</sub> (cioè assenza di attivazione ritardata del ventricolo destro, che invece si apprezza in corso di LVSP). <sup>(19),(21)</sup>

Alla luce di questo si comprende come utilizzare la morfologia del QRS (onda R/r' terminale in V<sub>1</sub>) da sola non sia un buon predittore della cattura del sistema di conduzione sinistro perché tale morfologia si osserva anche nel LVSP e infatti non rientra tra i criteri definitivi del LBBP: ciò che realmente distingue il LVSP e il LBBP è il RWPT<sub>V6</sub>/LVAT che dimostra come il *pacing* di setto sinistro provochi un aumento del tempo di attivazione della parete libera del ventricolo sinistro (prolungamento del RWPT<sub>V6</sub> > 10 ms rispetto a LBBP) se confrontato a quello che si ottiene con la cattura diretta della branca sinistra/LBBP (< 80-90 ms, a seconda dello stato di salute del sistema di conduzione del paziente). <sup>(19),(22)</sup>

## **Step 2: Localizzazione della cattura del sistema di conduzione sinistro**

Una volta confermata la cattura del sistema di conduzione sinistro, è necessario stratificare ulteriormente il tipo di stimolazione a seconda della localizzazione della stimolazione (branca sinistra prossimale o fascicoli), valutando: <sup>(19)</sup>

- intervallo di tempo tra il potenziale della branca di sinistra/fascicolo-Purkinje e il QRS; <sup>(19)</sup>
- la polarità del QRS nelle derivate II (DII) e III (DIII). <sup>(19)</sup>

Da questa valutazione possiamo ottenere quattro modalità di *pacing* differenti: <sup>(19)</sup>

i) Cattura della branca di sinistra prossimale/pre-divisionale (LBBP) è diagnosticata nel caso in cui si osservano tutti i seguenti criteri: <sup>(19)</sup>

i.i) l'intervallo di tempo tra il potenziale della branca di sinistra e il QRS è compreso tra 25-35 ms; <sup>(19)</sup>

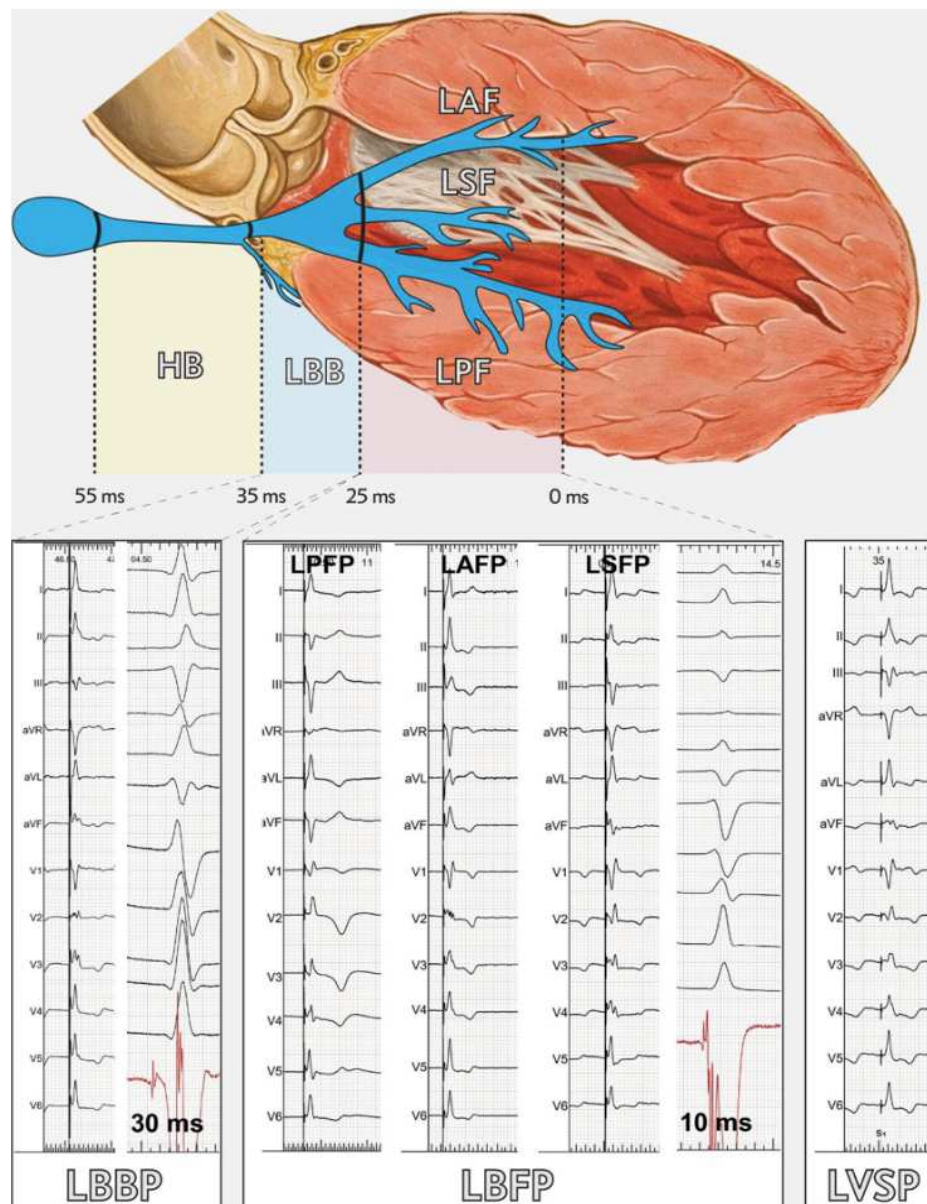
i.ii) asse del QRS intermedio o inferiore. <sup>(19)</sup>

ii) Cattura dei fascicoli della branca di sinistra (LBFP) è diagnosticata nel caso in cui si osserva un intervallo di tempo tra il potenziale del fascicolo-Purkinje e il QRS < 25 ms o in caso di assenza di un potenziale. Il LBFP può essere ulteriormente suddiviso in: <sup>(19)</sup>

ii.i) LPFP (*left posterior fascicle pacing*) in cui si osserva un asse del QRS inferiore (negativo sia in derivata II che III);<sup>(19)</sup>

ii.ii) LAFP (*left anterior fascicle pacing*) in cui si osserva un asse del QRS superiore (positiva sia in derivata II che III);<sup>(19)</sup>

ii.iii) LSFP (*left septal fascicle pacing*) in cui si osserva un asse del QRS intermedio (positivo in II e negativo in III).<sup>(19)</sup>



**Figura 11.** Esempi dei *pattern* elettrocardiografici stimolati e degli EGM intracardiaci registrati durante il LBBaP. Il LVSP viene diagnosticato quando i criteri per la cattura della branca di sinistra non sono raggiunti. (Jastrzębski M, Kielbasa G, Cano O, Curila K, Heckman L, De Pooter J, et al. Left bundle branch area pacing outcomes: the multicentre European MELOS study. *European Heart Journal*. 2022; 43(40): 4164).

Come si è potuto vedere, quindi, riferirsi a *LBBaP* non significa definire una singola modalità di *pacing* ma diversi tipi di cattura: tra questi, nello studio MELOS è stato riscontrato come i fascicoli della branca sinistra risultassero la porzione di sistema

di conduzione più frequentemente stimolata (il LBFP è stato ottenuto nel 70% dei casi). Questi dati suggeriscono che la tecnica di impianto maggiormente utilizzata per ottenere il LBBaP sia in realtà una via di mezzo tra la tecnica “distale” descritta nel 2016 da Mafi-Rad *et al.* e la tecnica “prossimale” di Huang *et al.* nel 2017. <sup>(19)</sup>

#### **4.3.2 Evidenze e indicazioni**

Il LBBP era stato concepito nel suo primo tentativo di impianto come utile in quei casi di blocco di branca sinistro non correggibile mediante HBP (per un blocco localizzato tra il fascio di His e la branca sinistra prossimale): in realtà rappresenta una tecnica di *pacing* impiantabile a chiunque indipendentemente dall’indicazione di *pacing*. <sup>(19)</sup> Bisogna tuttavia tenere conto della curva di apprendimento che è graduale (si apprezza un accorciamento progressivo del RWPT<sub>V6</sub> e della durata del QRS a mano a mano che l’operatore aumenta il numero di impianti) e di alcune complicanze specifiche descritte per la via transettale utilizzata per l’impianto (anche se nella maggior parte dei casi si tratta di complicanze minori) che verranno affrontate successivamente (cfr. *Discussione*). <sup>(13),(19)</sup>

Attualmente le raccomandazioni per l’utilizzo del LBBaP non possono essere formulate, anche se le stesse linee guida ESC 2021 riportano come il CSP (HBP e LBBaP) andrà a ricoprire un ruolo crescente nel futuro con necessità di revisionare e aggiornare le attuali raccomandazioni una volta che saranno pubblicate evidenze più solide in questo ambito in termini di efficacia e sicurezza. <sup>(5)</sup>

## **CAPITOLO II - SCOPO DELLO STUDIO**

Lo scopo dello studio è confrontare la tecnica di stimolazione di setto sinistro/profondo (LVSP) con la stimolazione di cui si possiedono le maggiori evidenze e studi in letteratura, ovvero la stimolazione del fascio di His (HBP).

In particolare, lo scopo dello studio è quello di valutare due diversi endpoint:

- Endpoint primario: non inferiorità in termini di efficacia del LVSP rispetto al HBP in termini di recupero della LVEF, durata del QRS e parametri elettrici dell'elettrocattetero (in particolare, soglia e *sensing*);
- Endpoint secondario: differenza del tempo procedurale e fluoroscopico tra le tecniche di impianto LVSP e HBP.



# CAPITOLO III - MATERIALI E METODI

## III. 1 DISEGNO DELLO STUDIO

Il seguente è uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico e ha previsto il reclutamento di una coorte di pazienti consecutivi sottoposti ad impianto permanente di pacemaker a stimolazione fisiologica (HBP, LBBP, LVSP) nel presidio ospedaliero Immacolata Concezione, Piove di Sacco (Padova) da gennaio 2020 a dicembre 2022.

Tutti i pazienti erano maggiorenni e richiedevano un impianto permanente di pacemaker per bradicardia o terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) secondo le attuali linee guida. I dati di *follow-up* sono stati raccolti a dicembre 2022.

## III. 2 PROCESSO DI SELEZIONE

### 2.1 Premessa

Il presente lavoro è stato prodotto nel rispetto della privacy e la riservatezza delle informazioni raccolte secondo il D. Lgs 30 giugno 2003, n.196 “*Codice in materia di protezione dei dati personali*” integrato con le modifiche del D. Lgs 10 agosto 2018 “*Disposizioni per l’adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del regolamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 27 aprile 2016, relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali, nonché alla libera circolazione di tali dati e che abroga direttiva 95/46/CE (regolamento generale sulla protezione dei dati)*”.

I dati personali sulla salute degli assistiti oggetto di trattamento per fini didattici sono stati esclusivamente quelli già presenti nelle cartelle cliniche e nell’ulteriore documentazione sanitaria in possesso del Titolare del trattamento e che sono stati precedentemente e lecitamente acquisiti per finalità di diagnosi, cura e prevenzione.

I dati personali sulla salute degli assistiti sono stati estratti dai propri archivi dal Titolare del trattamento e resi a disposizione del professionista sanitario per l’utilizzo a fini didattici esclusivamente a valle di un processo di anonimizzazione e di tutte le misure idonee per tutelare i diritti e le libertà degli interessati coinvolti nello studio.

In applicazione del principio di minimizzazione, sono stati trattati esclusivamente i dati indispensabili al raggiungimento delle finalità della ricerca.

Le persone fisiche che, operano sotto l'autorità del Titolare del trattamento possono trattare i dati personali solo se istruiti in tal senso dal Titolare come previsto dagli artt. 29 e 32 paragrafo 4 del Regolamento e *2-quaterdecies* del Codice privacy.

## **2.2 Misure adottate per l'estrazione del dataset ed il trattamento dei dati in forma anonima**

i) Il dataset per l'analisi è stato estratto dagli archivi Aziendali e reso a disposizione del professionista sanitario mediante un'opportuna esportazione dei dati con l'esclusione a priori di:

- dati anagrafici (nome, cognome, data/luogo di nascita, residenza/domicilio, ecc),
- identificativi diretti degli interessati (es. record\_id, CF, ecc),
- date di erogazione delle prestazioni sanitarie eseguite.

ii) In accordo con le finalità della ricerca sono state incluse le variabili genere ed età in anni compiuti ed estratte 14 variabili di natura clinica strettamente funzionali allo studio;

iv) Per 4 variabili anamnestiche di tipo continuo sono state ulteriormente applicate delle tecniche di "generalizzazione" sostituendo i parametri puntuali rilevati con opportune variabili dicotomiche (in funzione della natura/valenza della variabile stessa);

v) Il dataset è stato conservato, mettendo in atto le misure tecniche ed organizzative adeguate a garantire in modo efficace i principi di protezione dei dati, fino alla fine dell'analisi e successivamente eliminato.

### 2.3 Selezione

Sono stati reclutati in totale 51 pazienti e ogni paziente è andato incontro ad un'ecocardiografia transtoracica a riposo; di questi:

i) i pazienti con indicazione a impianto di pacemaker per bradicardia (malattia del nodo del seno, fibrillazione/flutter atriale lentamente condotto/a, BAV) venivano impiantati con RVAP o HBP in prima linea a discrezione dell'operatore. Sono stati selezionati perciò n. 6 pazienti impiantati in prima linea con HBP. In caso di fallimento della prima linea di trattamento con HBP, veniva eseguito un impianto di LVSP come tecnica di seconda linea: questo gruppo di pazienti è stato selezionato nello studio per un totale di n. 6 pazienti;

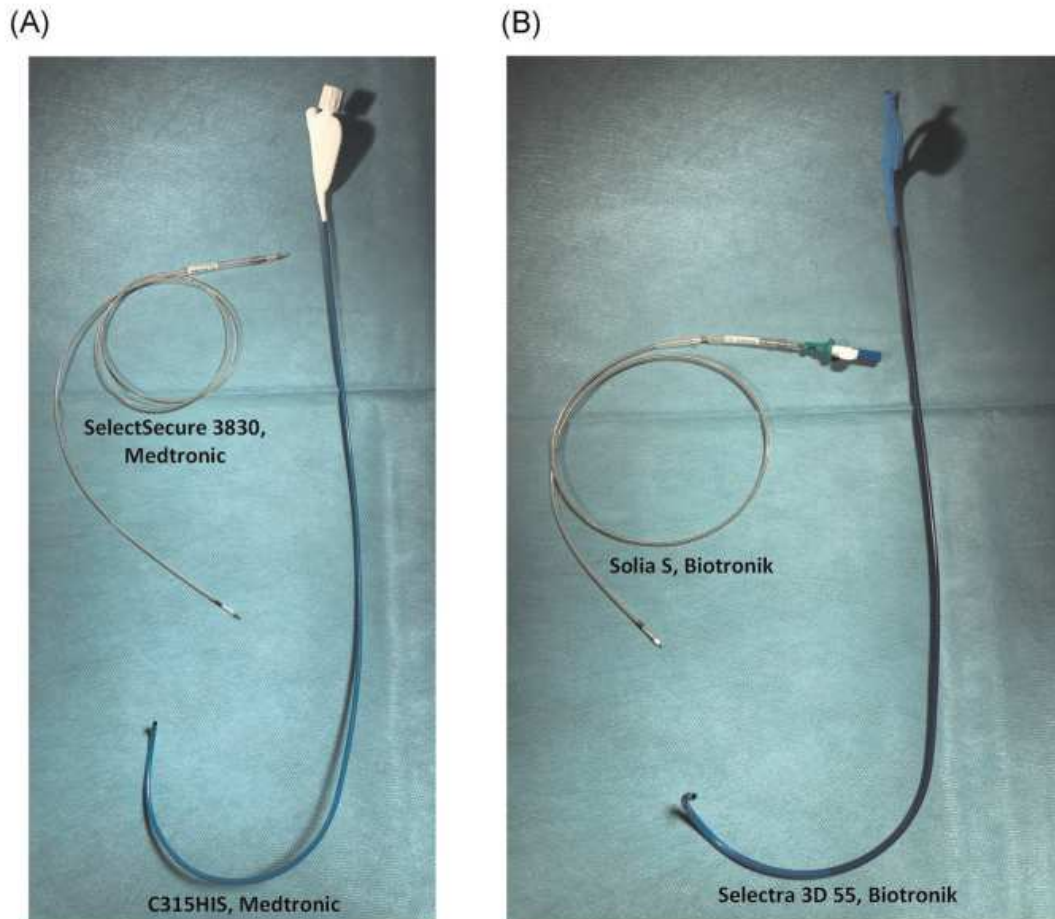
ii) i pazienti con indicazione a impianto di pacemaker per CRT erano programmati a BiVP in prima linea secondo linee guida: sono stati selezionati n. 30 pazienti con fallimento per BiVP e impiantati in seconda linea (secondo linee guida) con HBP; infine sono stati selezionati n. 10 pazienti con fallimento di BiVP e HBP e impiantati come trattamento di terza linea con LVSP.

Si sono quindi ottenuti due gruppi di studio:

- 35 pazienti andati incontro ad un impianto HBP di successo;
- 16 pazienti andati incontro ad un impianto LVSP di successo.

### III. 3 TECNICA DI IMPIANTO

In questo studio, sia il HBP che il LVSP sono stato raggiunti mediante due combinazioni di elettrocateretere e catetere di *delivery* introdotti a livello della vena succlavia/cefalica/ascellare (a seconda dell'anatomia del paziente) e avanzati verso la posizione target:



**Figura 12.** I differenti sistemi utilizzati per il His Bundle Pacing (HBP) e Left Bundle Branch area Pacing (LBBaP). (A) Elettrocateretere convenzionale *lumenless* 4,1 Fr con un design a elica fissa (SelectSecure3830, Medtronic®) e con un catetere di *delivery* a curva fissa (C315HIS, Medtronic®). (B) Elettrocateretere *stylet-driven* 5,6 Fr con elica retraibile (SoliasS, Biotronik®) posizionato con un nuovo catetere di *delivery* dedicato (Selectra3D, Biotronik®). (De Pooter J, Calle S, Timmermans F, Van Heuverswyn F. Left bundle branch area pacing using stylet-driven pacing leads with a new delivery sheath: A comparison with lumen-less leads. *J. Cardiovasc Electrophysiol.* 2021 Feb; 32(2): 441.

- i) Elettrocateretere SoliasS60 *stylet-driven* (Biotronik®) e catetere di *delivery* Selectra 3D (Biotronik®) caratterizzato da 3 differenti lunghezze (32, 39 e 42 cm) e tre diverse ampiezze per la curva primaria in accordo alla lunghezza del raggio (40-S, 55-M and 65-L);
- ii) Elettrocateretere SelectSecure 3830 *lumenless* (Medtronic®) e catetere di *delivery* C315-HIS (Medtronic®).

È stato poi utilizzato un sistema di registrazione/stimolazione multicanale per elettrofisiologia (ottenendo un tracciato EGM intracardiaco) oltre che un elettrocardiografo a 12 derivazioni per l'ECG di superficie.

### 3.1 Impianto di elettrocatteter per HBP

Dopo il fallimento dell'impianto per BiVP è stato eseguito un impianto di *rescue* con HBP. I motivi di *failure* riportati dagli operatori al momento del tentativo di impianto di BiVP erano i seguenti:

i) "Anatomia sfavorevole" descritta come:

- Assenza di ramo collaterale del seno coronarico in zona target;
- Atresia dell'ostio del seno coronarico;
- Seno coronarico valvolato.

ii) Stimolazione del nervo frenico;

iii) Cicatrice miocardica in zona target;

iv) Elevata soglia di *pacing* in zona target.

Si predispone dunque per l'impianto di HBP; i cateteri utilizzati e le vie di accesso sono descritte al paragrafo precedente (cfr. paragrafo III.3: "*Tecniche di impianto*").

Raggiunta la posizione target, l'elettrocatteter per HBP viene avanzato attraverso il lume del catetere di *delivery* e fissato: il sito ideale si riconosce all'EGM intracardiaco quando è apprezzabile il segnale di His e le componenti atriali e ventricolari opportunamente bilanciate (ovvero un segnale ventricolare di ampiezza almeno doppia o tripla rispetto al segnale atriale;  $A:V \text{ ratio} = 1:2$  o  $1:3$ )<sup>(2),(13)</sup> in modo da evitare problemi con la cattura atriale e l'*oversensing* atriale (cfr. "*Discussione*"). Per confermare l'idoneità della posizione dell'elettrocatteter per la fissazione definitiva, si valutano quindi le caratteristiche sia all'EGM che all'ECG di superficie durante la stimolazione.<sup>(2),(13)</sup> Successivamente, il catetere di *delivery* viene sfilato e rimosso e il pacemaker viene programmato in DDD.

La mappatura di *pacing* unipolare non è stata eseguita di *default* ma solamente qualora non fosse stato possibile registrare il potenziale del fascio di His all'EGM.<sup>(2),(13)</sup>

### 3.2 Impianto di elettrocateretere per LVSP

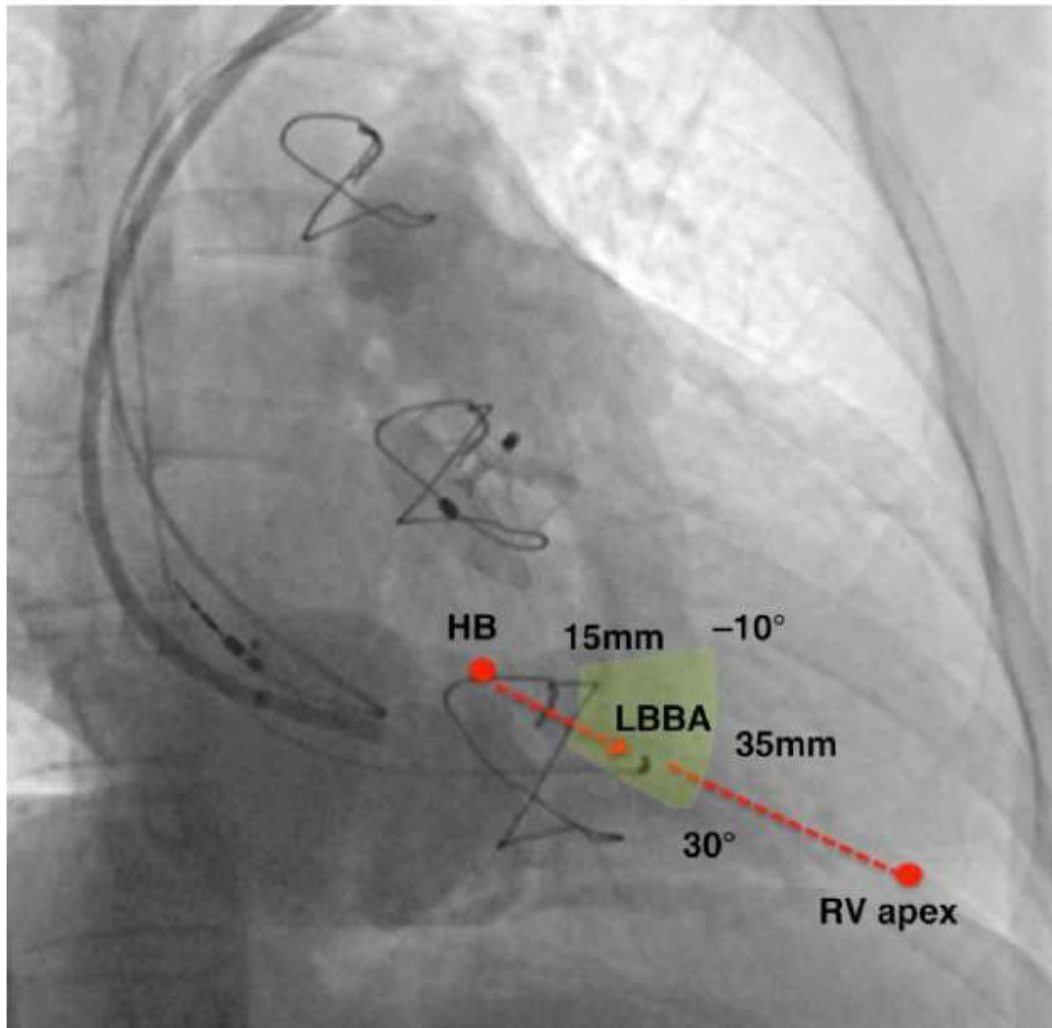
Dopo il fallimento dell'impianto per BiVP è stato tentato un impianto di *rescue* con HBP. I motivi di *failure* riportati dagli operatori al momento del tentativo di BiVP erano gli stessi citati al paragrafo precedente (cfr. paragrafo III.3.1: *Impianto di elettrocateretere per HSP*). Dopo il fallimento dell'impianto per HBP, è stato eseguito un impianto di *rescue* con LVSP. I motivi di *failure* riportati dagli operatori al momento del tentativo di impianto di HBP erano i seguenti:

- i) Incapacità di raggiungere la zona target per atriomegalia;
- ii) Alta soglia di cattura a livello della zona target;
- iii) Incapacità di correggere il blocco di branca.

Si predispose dunque per l'impianto di LVSP; è stato prima valutato a livello ecocardiografico lo spessore del SIV; successivamente, l'impianto veniva ottenuto con una tecnica suddivisa in tre fasi:

- i) Ottenere l'accesso venoso e definire il sito di stimolazione iniziale per il LBBaP.  
In prima battuta è stato posizionato un elettrocateretere di *back-up* temporaneo (raccomandato in caso di paziente con blocco di branca sinistro poiché si potrebbe provocare un BAV completo nel caso in cui, durante la procedura, si danneggi la branca di destra) attraverso un accesso a livello della vena femorale.<sup>(21),(22)</sup> Successivamente è stato avanzato verso la posizione target il catetere di *delivery* e l'elettrocateretere introdotti a livello della vena succlavia/cefalica/ascellare (a seconda dell'anatomia del paziente): non esistendo cateteri specifici per LVSP, sono stati utilizzati gli stessi per HBP (cfr. paragrafo III.3: "*Tecniche di impianto*").

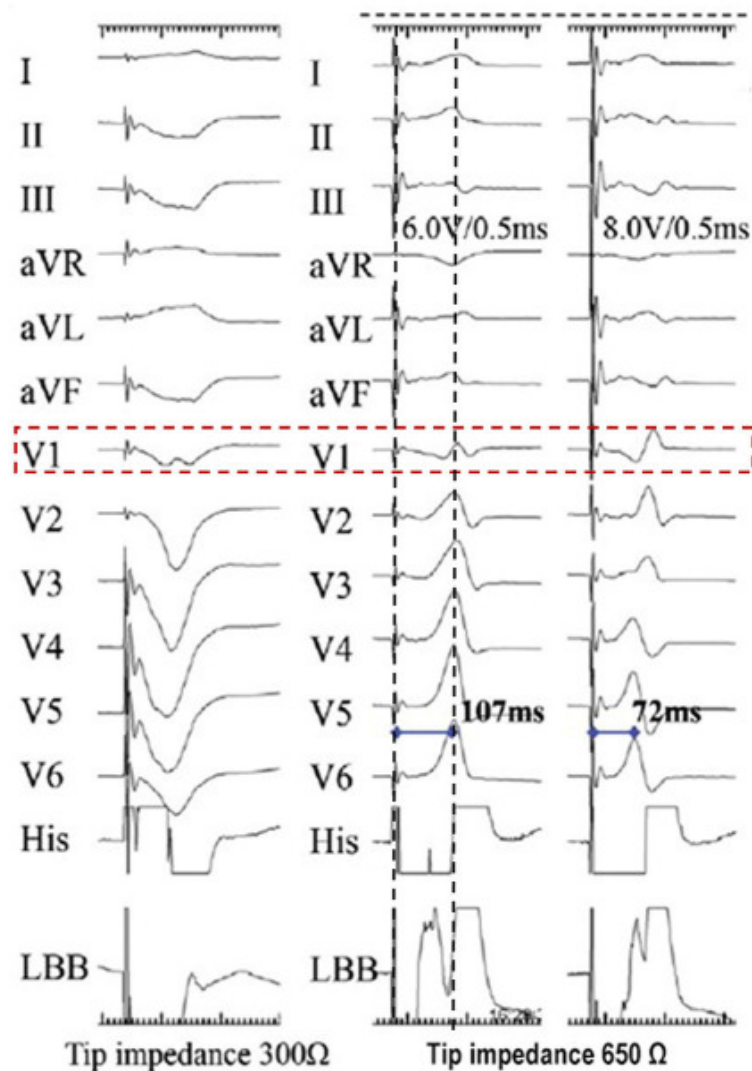
Il sito ottimale per iniziare la fissazione dell'elettrocateretere a livello della superficie destra del SIV è posizionarsi in proiezione RAO 30° (*right anterior oblique*) e tracciare una linea immaginaria che va dal fascio di His all'apice del cuore e localizzarsi con l'elettrocateretere circa 1–2 cm più distalmente.



**Figura 13.** Sito di inserimento dell'elettrocattetero per il LBBaP. In proiezione RAO 30° con l'elettrocattetero nella regione dell'area di branca; viene iniettato del contrasto delineando l'anatomia atriale e ventricolare destri e identificando i lembi della valvola tricuspide. Il vertice dell'*annulus* tricuspidalico indica approssimativamente la posizione del fascio di His. La freccia rossa indica una linea immaginaria che connette il vertice dell'*annulus* tricuspidalico/fascio di His con l'apice del ventricolo destro, che può servire come guida per il posizionamento dell'elettrocattetero a livello dell'area di branca sinistra. I siti di stimolazione di successo possono essere localizzati all'interno di un settore (indicato in giallo) situato 15-35 mm distalmente dal vertice dell'*annulus* tricuspidalico e ad un angolo tra -10° a 30°. (Burri H, Jastrzebski M, Cano O, Ćurila K, De Pooter J, Huang W, Israel C, Joza J, Romero J, Vernooy K, Vijayaraman P, Whinnett Z, Zanon F. EHRA clinical consensus statement on conduction system pacing implantation: endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Canadian Heart Rhythm Society (CHRS), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* (2023) Vol 25, 1219).

A questo livello il punto dove iniziare l'avvitamento (o *screwing*) dell'elettrocattetero è quando:

- si produce un QRS in V1 a forma di “W” con l'incisura vicino al nadir del complesso QRS stesso (necessario), come rappresentato in Figura 13;



**Figura 14.** In questa immagine si osserva nel riquadro tratteggiato in rosso, la morfologia a “W” con un’incisura (*notch*) a livello del nadir del QRS osservabile nella derivata  $V_1$  e impedenza di  $300\ \Omega$  durante la stimolazione unipolare dalla punta dell’elettrocatteter prima della fissazione (*tracciato rappresentato a sinistra nell’immagine*). Durante l’avvitamento dell’elettrocatteter 6-8 mm profondamente al setto interventricolare, l’incisura della derivata  $V_1$  si sposta in alto e verso la fine del QRS con un’impedenza di  $650\ \Omega$ . L’aumentato output di *pacing*, da  $6,0\ V @ 0,5\ ms$  (*tracciato rappresentato in mezzo nell’immagine*) a  $8,0\ V @ 0,5\ ms$  (*tracciato rappresentato a destra nell’immagine*) provoca il cambio di morfologia del QRS a tipo blocco di branca destro e un accorciamento dell’LVAT da  $107$  a  $72\ ms$  (indice di un passaggio da LVSP a LBBP). (Liu P, Wang Q, Sun H, Qin X, Zheng q. Left Bundle Branch Pacing: Current Knowledge and Futur Prospects. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Mar 23; 8 (630399); 4, pannello (C)).

- si osserva una discordanza dell’asse QRS in DII e DIII (anche se non è necessario).

ii) Introdurre l’elettrocattetero all’interno del SIV. Trovato il punto, prima di iniziare lo *screwing* dell’elettrocattetero, ci si posiziona in proiezione LAO  $30-40^\circ$  (*left anterior oblique*) per verificare la perpendicolarità del catetere di *delivery* rispetto al SIV; viene successivamente eseguita una prova di *pacing* per avere conferma della posizione del catetere e poi si programma un *output di pacing* di  $5\ V @ 1\ ms$ . A questo punto si inizia ad avvitare ruotando il corpo del catetere in senso orario



monitorando la morfologia del QRS. L'avvitamento viene interrotto non appena compare l'onda R/r' in V<sub>1</sub>, segno di una cattura preferenziale del sistema di conduzione sinistro; si procede alla misurazione di soglia e *sensing*: se si ottengono parametri soddisfacenti (*sensing* > 4 mV e soglia < 1.4 V) si procede alla misurazione del LVAT (che in questo studio è in media di 100 ± 11.5 ms). Infine, viene misurato l'intervallo inter-picco V<sub>6</sub>-V<sub>1</sub> che deve risultare < 40 ms.

L'osservazione all'ECG di superficie peri-procedurale di un'onda R/r' terminale in V<sub>1</sub> e la misurazione del LVAT > 80-90 ms sono bastevoli per confermare la cattura LVSP secondo quanto riportato nello studio MELOS. Inoltre, anche un intervallo inter-picco V<sub>6</sub>-V<sub>1</sub> < 40 ms esclude la cattura della branca di sinistra (LBBP).<sup>(13),(22)</sup>

iii) Rimozione del catetere introduttore e controllo della tensione dell'elettrocatetere viene reintrodotto progressivamente il catetere introduttore a livello dell'atrio destro e viene controllata fluoroscopicamente la curvatura e la tensione (*slack*), questo perché l'elettrocatetere non deve essere né troppo allentato né troppo rigido (per evitare rispettivamente dislocazioni o perforazioni tardive di setto).<sup>(22)</sup>

Infine, il pacemaker viene programmato in DDD.

Dopo la procedura d'impianto (nelle prime 24 ore) veniva eseguita una radiografia del torace anteroposteriore in clinostatismo per escludere la dislocazione del catetere e/o pneumotorace. Inoltre, nei pazienti impiantati con LVSP veniva eseguito un ecocardiogramma transtoracico per misurare la distanza tra la punta dell'elettrocatetere e la cavità ventricolare sinistra (con valori medi ottenuti tra 4-5 mm).

### **III. 4 FOLLOW-UP**

I pazienti venivano seguiti in ambulatorio di elettrofisiologia a 6 mesi e a 1 anno: in tale sede venivano documentate le soglie di cattura. Durante la selezione venivano tracciati gli outcome clinici per eventuali dislocazioni dell'elettrocatetere.

L'anamnesi fisiologica e patologica remota, i dati elettrocardiografici ed ecocardiografici venivano raccolti dai registri medici informatici.

### III. 5 ANALISI STATISTICA

I dati sono poi stati riassunti utilizzando frequenze e proporzioni per le variabili categoriali mentre medie  $\pm$  deviazione standard o mediane e intervalli interquartili per le variabili continue che sono distribuzione dipendenti.

Per comparare i due gruppi è stato utilizzato un test *T di Student* e ANOVA.

L'analisi dell'evoluzione dei tempi di fluoroscopia è stata modellata attraverso una funzione di regressione lineare.

L'analisi statistica è stata prodotta utilizzando SPSS (versione 25, IBM Corp., Armonk, NY, USA).

È stato considerato significativo un *p-value*  $< 0.05$ .

## CAPITOLO IV - RISULTATI

### IV. 1 PAZIENTI

Sono stati reclutati per lo studio un totale di 51 pazienti dell'ospedale di Piove di Sacco (le caratteristiche di base della coorte di studio sono riportate nella *Tabella I*): in generale, nel 69% di questi è stato impiantato il HBP mentre nel 32% LVSP.

### IV. 2 IMPIANTO DELL'ELETTROCATETERE

I motivi dell'impianto del dispositivo sono riassunti nella *Tabella II*.

Il HBP è stato tentato in 51 pazienti:

- in n. 12 pazienti in prima linea per bradicardia a discrezione dell'operatore;
- in n. 39 pazienti in seconda linea per CRT dopo fallimento BiVP.

L'impianto HBP è avvenuto con successo però in 35 pazienti (68.6%). I motivi della *failure* sono stati riportati estesamente nel capitolo III: "*Materiali e metodi*", paragrafo 3.1: "*Impianto dell'elettrocattetero per HBP*".

I 16 pazienti in cui è fallito l'impianto con HBP è stato eseguito il *rescue* con LVSP, in particolare:

- in n. 6 pazienti in seconda linea per bradicardia dopo fallimento HBP;
- in n. 10 pazienti in terza linea per CRT dopo fallimento di BiVP e HBP.

L'impianto di LVSP è avvenuto con successo in tutti e 16 i pazienti (100%).

**TABELLA II. Indicazioni all'impianto del pacemaker nelle coorti di studio**

Indicazione		HBP <sup>1</sup>	LVSP <sup>2</sup>
CRT <sup>3</sup>	CRT-P <sup>4</sup>	19/35 (54%)	8/16 (50%)
	CRT-D <sup>5</sup>	10/35 (29%)	2/16 (12.5%)
Bradiaritmia	Malattia del nodo del seno	3/35 (8.5%)	2/16 (12.5%)
	FA <sup>6</sup> /flutter atriale lentamente condotta/o	3/35 (8.5%)	3/16 (18.7%)
BAV <sup>7</sup>		0/35 (0%)	1/16 (6.3%)

<sup>1</sup> His Bundle Pacing;

<sup>2</sup> Left Ventricular Septal Pacing;

<sup>3</sup> Cardiac Resynchronization Therapy;

<sup>4</sup> Cardiac Resynchronization Therapy – Pacemaker;

<sup>5</sup> Cardiac Resynchronization Therapy – Pacemaker - Defibrillator;

<sup>6</sup> Fibrillazione atriale;

<sup>7</sup> Blocco atrioventricolare.

**Tabella I. Caratteristiche della popolazione di studio**

Caratteristica		HBP <sup>1</sup>	LVSP <sup>2</sup>
Numero		35/51 (69%)	16/51 (31%)
Maschi		27/35 (77%)	13/16 (81%)
Femmine		8/35 (23%)	3/16 (19%)
Età (anni)		76 ± 8	75 ± 8
FA <sup>3</sup> (sì/no)		13/35 (37%)	10/16 (63%)
Cardiopatìa ischemica (sì/no)		7/35 (20%)	5/16 (31%)
Classe NYHA <sup>4</sup>	I	0/35 (0%)	2/16 (12.5%)
	II	32/35 (91%)	10/16 (62.5%)
	III	3/35 (9%)	2/16 (12.5%)
	IV	0/35 (0%)	2/16 (12.5%)
Fumatore (sì/no)		6/35 (17%)	2/16 (13%)
Insufficienza renale cronica (eGFR <sup>5</sup> < 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )		8/35 (23%)	7/16 (44%)
Ipertensione (≥ 140/90 mmHg o in terapia anti-ipertensiva)		18/35 (51%)	11/16 (69%)
Diabete mellito (≥ 126 mg/dL o in terapia anti-diabetica)		7/35 (20%)	1/16 (6%)
Ipercolesterolemia (LDL-C <sup>6</sup> ≥ 115 mg/dL o in terapia ipolipemizzante)		17/35 (49%)	7/16 (44%)
Terapia medica cardiovascolare	β-bloccante (sì/no)	15/35 (43%)	9/16 (56%)
	DHPCCB <sup>7</sup> (sì/no)	3/35 (9%)	0/16 (0%)
	Anticoagulante (sì/no)	13/35 (37%)	9/16 (56%)
	Antiaggregante (sì/no)	11/35 (31%)	2/16 (13%)
	Inibitore del RAAS <sup>8</sup> (sì/no)	13/35 (36%)	6/16 (38%)
	Anti-aldosteronico (sì/no)	5/35 (14%)	4/16 (25%)
	Diuretico <sup>9</sup> (sì/no)	15/35 (43%)	9/16 (56%)
	Nitrato <sup>10</sup> (sì/no)	1/35 (43%)	0/16 (0%)
	Digossina (sì/no)	4/35 (11%)	1/16 (6%)

<sup>1</sup> His Bundle Pacing; <sup>2</sup> Left Ventricular Septal Pacing; <sup>3</sup> Fibrillazione atriale; <sup>4</sup> New York Heart Association; <sup>5</sup> estimated Glomerular Filtration Rate; <sup>6</sup> Low Density Lipoprotein - Cholesterol; <sup>7</sup> Calcio-antagonisti diidropiridinici (*Dihydropyridine calcium channel blockers*); <sup>8</sup> Inibitori del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone, tra cui ACE-inibitori e/o antagonisti del recettore dell'angiotensina II e/o sacubitril + valsartan; <sup>9</sup> Diuretico tiazidico o diuretico dell'ansa; <sup>10</sup> Isosorbide mononitrato.

### IV. 3 TEMPO DI PROCEDURA, TEMPO DI FLUOROSCOPIA E CURVA DI APPRENDIMENTO

È stato analizzato il tempo di procedura che è risultato essere diverso in maniera non statisticamente significativa tra i due diversi siti di *pacing* (HBP: 113 minuti vs. LVSP: 101; *p value* = 0.35).

Inoltre, è stato riportato anche il tempo di fluoroscopia che è risultato essere differente in maniera non statisticamente significativa (HBP:  $10 \pm 5$  minuti e LVSP:  $9 \pm 4$  minuti; *p value* = 0.25).

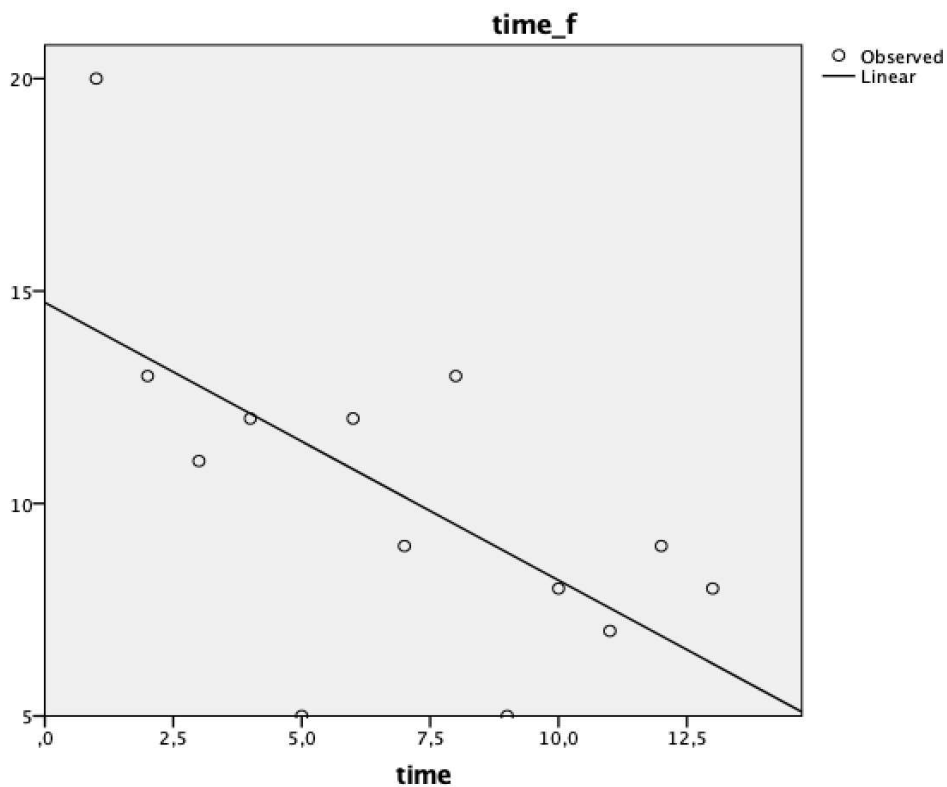
Per produrre la curva di apprendimento per LVSP è stata eseguita la regressione lineare del tempo di fluoroscopia secondo l'ordine cronologico degli interventi: è stata così ottenuta una riduzione del tempo di fluoroscopia all'aumentare dell'esperienza dell'operatore descritto da una linea con coefficiente angolare  $b1 = -0.65$  (*p value* = 0.021).

**Model Summary and Parameter Estimates**

Dependent Variable: time\_f

Equation	Model Summary					Parameter Estimates	
	R Square	F	df1	df2	Sig.	Constant	b1
Linear	,398	7,260	1	11	,021	14,731	-,654

The independent variable is time.



**Figura 15.** In figura viene rappresentata la regressione lineare dei dati osservati: sull'asse delle x la distribuzione in ordine cronologico delle procedure effettuate di LVSP; sull'asse delle y il tempo di procedura espresso in minuti.

#### **IV. 4 PARAMETRI DELL'ELETTROCATETERE (SENSING E SOGLIA DI CATTURA)**

Le soglie di cattura e il *sensing* all'impianto e alla fine del *follow-up* erano soddisfacenti e non sono state riscontrati aumenti soglia significativi in entrambe le tecniche (HBP: 1.24 V all'impianto vs. 1.38 V alla fine del *follow-up*, *p value* > 0.05; LVSP: 0.55 V all'impianto vs. 0.58 V alla fine del *follow-up*, *p value* > 0.05). Tuttavia, confrontando le catture medie all'impianto e al *follow-up*, si nota come si ottengano valori significativamente maggiori dal punto di vista e statistico e clinico di HBP rispetto a LVSP sia all'impianto (0.55 V vs 1.24V, *p value* < 0.002) che alla fine del *follow-up* (0.58 V vs 1.38 V, *p value* < 0.01).

Per quanto riguarda il *sensing*, all'impianto si è ottenuta un'ampiezza dell'onda R sentita dall'elettrocattetero più alta in maniera statisticamente significativa nel gruppo di LVSP rispetto al gruppo di HBP (LVSP:  $10.8 \pm 1.7$  mV; HBP:  $4.4 \pm 0.6$  mV; *p value* = 0.012).

#### **IV. 5 DURATA DEL QRS STIMOLATO**

Sono stati riportati i valori pre-impianto della QRSd di HBP ( $141 \pm 30$  ms) e LVSP ( $147 \pm 26$  ms). Dopo l'impianto del pacemaker, sia il LVSP che HBP hanno prodotto un miglioramento statisticamente significativo della QRSd (*p value* < 0.0001) rispetto ai valori pre-impianto. Allo stesso tempo però il LVSP ha prodotto un QRS che è più lungo rispetto a HBP (LVSP:  $136 \pm 7$  ms; HBP:  $127 \pm 17$  ms; *p value* = 0.032).

#### **IV. 6 LVAT**

Nel gruppo dei pazienti impiantati con LVSP si è ottenuto un LVAT medio di 100 ms ( $100 \pm 11.5$  ms) mentre nel gruppo di HBP il valore medio era di 60 ms ( $60 \pm 5$  ms) (*p value* < 0,035).

#### **IV. 7 PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI**

I pazienti avevano una media di LVEF pre-impianto sovrapponibile (HBP: 40%; LVSP: 40%) ed è stato osservato per entrambe le tecniche un aumento della LVEF alla fine del *follow-up* non statisticamente significativo (HBP: 40% vs 46%, *p value* = 0.47; LVSP: 40% vs 48%, *p value* = 0.45).

I risultati sono riassunti nella *Tabella III*.

**Tabella III. Risultati dello studio**

Variabile		HBP <sup>1</sup>	LVSP <sup>2</sup>	<i>p-value</i>
Percentuale di successo (%)		69 (35/51)	100 (16/16)	/
Tempi di procedura (min)		113	101	0.35
Tempi di fluoroscopia (min)		10 ± 5	9 ± 4	0.25
Durata del QRS <sup>3</sup> (ms)	Pre-impianto	141 ± 30	147 ± 26	0.047
	Alla fine del <i>follow-up</i>	127 ± 7	136 ± 7	0.032
	<i>p-value</i> pre-/post-impianto	< 0.0001	< 0.0001	/
LVAT <sup>4</sup> (ms)	Post-impianto	60 ± 5	100 ± 11.5	< 0.035
LVEF <sup>5</sup> (%)	Pre-impianto	40	40	/
	Alla fine del <i>follow-up</i>	46	48	/
	<i>p-value</i> pre-/post-impianto	0.47	0.45	/
Soglia (V)	Impianto	1.24	0.55	< 0.002
	Alla fine del <i>follow-up</i>	1.38	0.58	< 0.01
	<i>p-value</i> pre-/post-impianto	> 0.05	> 0.05	/
<i>Sensing</i> (mV)	Impianto	4.4 ± 0.6	10.8 ± 1.7	0.012

<sup>1</sup> His Bundle Pacing;

<sup>2</sup> Left Ventricular Septal Pacing;

<sup>3</sup> QRS paced (QRS stimolato);

<sup>4</sup> Left ventricular activation time;

<sup>5</sup> Left ventricular ejection fraction.

## DISCUSSIONE

Nel tentativo di prevenire la dissincronia ventricolare indotta dalla stimolazione tradizionale/RVAP (che esita, nei casi più gravi, in PICM) sono stati studiati siti di *pacing* alternativi; tra questi, il BiVP, il HBP e, più recentemente, il LBBP, nato dal tentativo di stimolare selettivamente la branca di sinistra in quei casi in cui HBP non fosse in grado di correggere il blocco di branca sinistro del paziente <sup>(21),(23)</sup>; tuttavia la miglior sequenza di attivazione che conduce alla miglior funzione di pompa ventricolare sinistra è quella che avviene durante la stimolazione fisiologica (CSP) <sup>(23)</sup>, visto che anche il BiVP induce un certo grado di dissincronia intra- e interventricolare. <sup>(2)</sup>

Il HBP è la stimolazione fisiologica per eccellenza; tuttavia, la possibilità di utilizzarlo su ampia scala è ostacolata da diversi motivi:

1) Complesse tecniche di impianto dato che il fascio di His è una struttura cilindrica discreta di circa 1-2 mm e quindi serve notevole precisione nel localizzare l'elettrocattetero. La percentuale di successo della procedura si attesta intorno al 72-92% a causa della presenza di varianti anatomiche o malattie avanzate del sistema di conduzione; inoltre, si segnala come i ridotti tassi di successo si osservino in particolar modo nella HBP-CRT; <sup>(13)</sup>

2) Tempi procedurali e fluoroscopici che sono più lunghi rispetto a quelli per un RVAP, anche se nel complesso risultano giustificati dal beneficio complessivo che si ottiene con il HBP; <sup>(14)</sup>

3) Caratteristiche elettriche dell'elettrocattetero; l'elettrocattetero impiantato nella regione del fascio di His ha delle caratteristiche molto diverse rispetto a quello impiantato a livello atriale o ventricolare:

3.1) *Sensing* l'elettrocattetero per il HBP è associato a:

- ridotto *sensing* (“*undersensing*”) ventricolare; in questa regione si ha un ridotto *sensing* dell'onda R (in genere < 5 mV <sup>(13)</sup>), in particolar modo durante un s-HBP rispetto a un ns-HBP (visto che in quest'ultimo viene contattato tessuto miocardico circostante al fascio di His), se confrontato al *sensing* ventricolare che si ottiene nell'elettrocattetero a impianto tradizionale/RVAP; <sup>(14)</sup>
- aumentato *sensing* (“*oversensing*”) atriale, che può inibire l'erogazione dello stimolo e aumentare il rischio di pause ventricolari. <sup>(5),(14)</sup>



3.2) *Presenza di soglie di cattura alte e instabili*; nel lungo termine le soglie di cattura tendono ad aumentare e questo aumento porta ad una deplezione prematura della batteria oltre che a un aumentato rischio di perdita improvvisa della stimolazione (potenzialmente letale in pazienti pacemaker-dipendenti). La soglia media per la cattura del fascio di His è di 1.4 V @ 1 ms mentre la soglia per la correzione di un blocco di branca sale a 2 V @ 1 ms; in genere l'aumento della soglia di  *pacing*  a 1 anno risulta essere > 2.5 V nel 14% dei casi, mentre nel 4% dei casi si ha un aumento della soglia tale da rendere necessaria una revisione dell'elettrocattetero stesso (intesa come riposizionamento o sostituzione).<sup>(14),(18)</sup>

I meccanismi che spiegano un aumento della soglia nel HBP rimangono poco chiari, tuttavia possono essere legati a:

- fissazione inadeguata o allentamento dell'elettrocattetero (responsabile dell'aumento acuto della soglia di  *pacing* );<sup>(14),(16),(18),(24),(25),(26)</sup>
- micro-dislocazioni (causa principale dell'aumento tardivo della soglia di  *pacing* ) molto più frequenti rispetto alle franche dislocazioni. Proprio per la ridotta presenza di tessuto eccitabile attorno al fascio di His nel corpo fibroso centrale, anche microscopiche dislocazioni possono portare ad un significativo aumento delle soglie di cattura; queste derivano probabilmente dalla prossimità anatomica tra l'ansa dell'elettrocattetero e la valvola tricuspide la quale, con i suoi movimenti di apertura-chiusura, può portare a una lenta dislocazione dell'elettrocattetero; a questo proposito, la compresenza di un rigurgito tricuspidalico potrebbe contribuire al meccanismo proposto;<sup>(14),(16),(18),(24),(25),(26)</sup>
- fibrosi locale è un altro meccanismo da non escludere in grado di portare ad aumento tardivo della soglia di cattura.<sup>(14),(16),(18),(24),(25),(26)</sup>

Queste limitazioni intrinseche associate a HBP hanno portato all'avvento del LBBaP come potenziale soluzione a questi problemi, emergendo come sito di stimolazione alternativo nello scenario CSP.<sup>(1),(18)</sup> Questa tecnica di  *pacing*  fornisce una stimolazione fisiologica preservando la sincronia elettrica del ventricolo sinistro e risultando allo stesso tempo più fattibile, vista la più ampia area di interesse e maggior predittività del sito target da raggiungere con l'elettrocattetero: questo è comprovato dai maggior tassi di successo, dai ridotti tempi di procedura e di fluoroscopia.<sup>(18)</sup> Inoltre, il LBBaP è superiore anche in termini di parametri

elettrici dell'elettrocattetero e questo si spiega per il fatto che la branca di sinistra è avvolta da tessuto miocardico (ben diverso dal tessuto fibroso elettricamente inerte che avvolge il fascio di His) garantendo dunque:

- soglie di cattura basse e stabili nel tempo; questo non significa solamente un *follow-up* più sicuro con ridotto rischio di perdita di cattura ed esacerbazione del difetto di conduzione del paziente, ma anche una maggior durata della batteria del pacemaker; <sup>(18)</sup>
- miglior *sensing* dell'onda R. <sup>(18)</sup>

Tuttavia, come HBP, anche il LBBaP presenta dei limiti e, nonostante sia una procedura più semplice, non sempre è di immediata applicabilità in tutti i pazienti. La frequenza di complicanze associate si attesta intorno al 8-12%, percentuale comunque comparabile a quella delle complicanze osservate nell'impianto di BiVP; tuttavia, la via transtettale adottata per il posizionamento dell'elettrocattetero rappresenta una sorgente di nuove complicazioni, tra cui:

1) Perforazione acuta del setto (complicanza relativamente comune, circa 4%) anche se non sono state osservate conseguenze cliniche avverse come risultato ad essa. <sup>(19)</sup> Per evitarla è essenziale una valutazione pre-procedurale dello spessore del setto (tramite ecocardiografia o risonanza magnetica cardiaca in alcune condizioni specifiche, come ad esempio in caso di fibrosi settale) oltre che un attento controllo peri-procedurale della morfologia del QRS e dell'ampiezza dell'onda R sentita dall'elettrocattetero (che scenderebbe in caso di perforazione); <sup>(19),(21),(22)</sup>

2) Perforazione tardiva del setto potenziale complicanza seria in corso di LBBaP (anche se più rara della forma acuta, si osserva in circa lo 0.1% dei casi) è dovuta ad una fissazione troppo rigida dell'elettrocattetero e richiede il riposizionamento dello stesso; <sup>(19),(21)</sup> Nonostante l'esposizione dell'elica all'interno della cavità ventricolare sinistra venga considerata (almeno teoricamente) un rischio per tromboembolismo, in letteratura non è mai stato riportato alcun ictus ischemico associato a questa complicanza; <sup>(19),(22)</sup>

3) Dislocazioni dell'elettrocattetero relativamente comuni (1.5%) con un tasso che è leggermente più alto rispetto al HBP, più basso rispetto al BiVP e comparabile al RVAP; sono legate ad un avvitemento troppo lasso dell'elettrocattetero. <sup>(19),(21)</sup> Il fatto che quest'ultimo si dislochi più frequentemente rispetto a quello per il HBP non è legato ad un problema di complessità di tecnica ma alla mancanza di

elettrocateri disegnati specificatamente per il LBBaP (inclusi sistemi di fissazione a livello del setto profondo) che in futuro saranno in grado di ridurre il tasso di dislocazione dell'elettrocater; <sup>(19),(21)</sup>

4) Coronaropatia ischemia (0.4%) e non ischemica (fistole coronariche); l'evento coronarico sembra essere causato da una diretta occlusione della porzione media delle perforanti del setto durante il posizionamento dell'elettrocater, evitabile conducendo quest'ultimo a livello settale infero-posteriore (visto che i grandi rami settali sono localizzati nel setto anteriore). <sup>(19),(21)</sup> In caso di elevazione diffusa e transiente del tratto ST bisognerebbe invece sospettare uno spasmo dell'arteria coronarica, in risposta all'irritazione meccanica o al  *pacing*; <sup>(19),(21)</sup>

5) Danneggiamento della branca di destra è suggerito evitare la fissazione dell'elettrocater a livello del SIV quando viene registrato un potenziale riconducibile alla branca di destra. <sup>(21)</sup>

Oltre alle complicanze specifiche, però, un altro limite descritto in letteratura per LBBaP è il non soddisfacente tasso di successo per l'impianto dell'elettrocater (90%); al di là della carenza di strumentazioni specifiche, che possono rendere l'impianto difficile anche per operatori esperti, l'analisi dei casi di *LBBaP failure* ha dimostrato come i fallimenti dell'impianto dell'elettrocater avvengano più frequentemente nei pazienti con: <sup>(19)</sup>

- Insufficienza cardiaca; <sup>(19)</sup>
- Aumentato diametro telediastolico del ventricolo sinistro; <sup>(19)</sup>
- QRS largo all'ECG pre-impianto. <sup>(19)</sup>

I pazienti con queste caratteristiche hanno quindi una probabilità più alta di avere un ingrandimento delle camere cardiache e fibrosi settale, che sono due delle più importanti caratteristiche dei cuori dei pazienti in cui la tecnica fallisce. Infatti, i motivi più frequenti del *failure* sono: <sup>(19)</sup>

- incapacità di penetrare profondamente al SIV; <sup>(19)</sup>
- incapacità di raggiungere l'area di target per l'ingrandimento delle camere cardiache (circa il 20%); <sup>(19)</sup>
- QRS stimolato non soddisfacente (27%); <sup>(19)</sup>
- soglie di cattura alte o instabili (< 1%). <sup>(19)</sup>

Questi fattori spiegano come mai non vi siano tassi di successo ottimali in corso di LBBaP-CRT (analogamente a quanto si osservava per HBP-CRT) e/o con un blocco di branca nativo. <sup>(19)</sup> Pertanto, oltre al miglioramento degli strumenti da utilizzare per l'impianto, sarebbe utile trovare una modalità di  *pacing*  più semplice, che non necessiti di raggiungere un'area  *target*  discreta come quella del fascio di His; oppure ancora che si svincoli dalla necessità di soddisfare i rigidi criteri per la stimolazione diretta della branca di sinistra, perché questo prevederebbe:

- posizionare l'elettrocattetero più in profondità nel SIV (con maggior rischio di complicanze sia acute che croniche);
- maggior dipendenza dall'anatomia del paziente (vista la necessità di raggiungere l'area target della branca di sinistra);
- necessità di avere una branca sinistra integra.

A tal proposito, all'interno del gruppo di stimolazioni che fa capo a "LBBaP", si descrive un altro tipo di cattura, ovvero il LVSP, a cui ci si riferisce come quella stimolazione che si ottiene durante i test di soglia eseguiti dopo aver posizionato l'elettrocattetero a livello dell'area target della branca di sinistra: essa si ottiene quando, nell'abbassamento dell' *output di pacing* , da una stimolazione non selettiva della branca di sinistra (ns-LBBP) si perde la cattura diretta della branca stessa e si ottiene la stimolazione del solo miocardio locale. Per questo motivo il LVSP viene considerato come un fallimento procedurale, dato che l'obiettivo nella tecnica di impianto di LBBP è quello di ottenere, riducendo l' *output di pacing* , una stimolazione selettiva della branca sinistra (s-LBBP). I primi studi in letteratura finalizzati a definire le peculiarità del LVSP hanno osservato come la stimolazione cardiaca a livello di tale sito di  *pacing*  mostrasse caratteristiche elettromeccaniche simili al BiVP e HBP, dovute probabilmente alla cattura indiretta/ritardata del sistema di conduzione sinistro, risultando dunque una valida alternativa a queste due tecniche, in particolar modo nell'indicazione all'impianto per CRT <sup>(13),(27)</sup>: tuttavia, l'impianto di LVSP in questi studi era ottenuto per via trans-aortica, quindi stimolando con l'elettrocattetero (introdotto retrogradamente a livello ventricolare sinistro tramite un accesso arterioso periferico) direttamente a livello sub-endocardico sinistro, e non attraverso la via classica utilizzata per l'impianto di LBBaP (ovvero la via trans-settale). Perciò, sussistendo ancora delle controversie interpretative in merito a tale stimolazione, nonostante i risultati ottenuti dagli studi,

persistono dei dubbi nel considerarla una stimolazione meritevole del titolo “fisiologica”.

Il MELOS è stato uno dei primi studi solidi in cui il LVSP (ottenuto nel 21% della totalità dei casi di LBBaP) veniva considerato come un successo di *pacing* e non come un fallimento. <sup>(19)</sup> Gli autori sostengono che il LVSP potrebbe essere annoverato entro il LBBaP come tecnica di successo per le seguenti ragioni: <sup>(19)</sup>

i) la posizione dell'elettrocattetero e della cattura sono nell'area della branca di sinistra, e questo è dimostrato dal fatto che il vero fallimento procedurale considerato nello studio MELOS è rappresentato dall'assenza dell'onda R/r' terminale in V<sub>1</sub> (come simbolo della mancanza della cattura del sistema di conduzione sinistro prima di quello destro);<sup>(19)</sup>

ii) la morfologia e la durata del QRS sono simili tra LVSP e LBBP <sup>(19)</sup>, con una sincronia elettrica intraventricolare sinistra altrettanto simile ma comunque migliore in corso di LBBP (dato dai valori ridotti di LVAT) <sup>(20)</sup>;

iii) gli studi elettrocardiografici ed emodinamici del LVSP puntualizzano una favorevole attivazione/contrazione dei ventricoli <sup>(19)</sup>, tuttavia mancano studi ecorcardiografici per la valutazione del recupero della LVEF nel medio-lungo termine.

Riuscire a dimostrare che LVSP possa essere considerata una stimolazione fisiologica a tutti gli effetti porterebbe con sé il vantaggio di accettare un'area stimolabile più ampia <sup>(19)</sup> e questo permetterebbe (almeno teoricamente) di:

i) ridurre il rischio di perforazione acuto e cronico oltre che ridurre la necessità di riposizionamento dell'elettrocattetero durante la procedura, limitando perciò i danneggiamenti del SIV. <sup>(28)</sup> Questo è più probabile nel caso in cui si adotti come posizione dell'elettrocattetero il setto medio (in questo studio, la distanza media ottenuta tra la punta dell'elettrocattetero e la cavità ventricolare sinistra è di 4-5 mm) rispetto invece alla posizione sub-endocardica sinistra in cui tipicamente viene eseguito il LBBaP (cioè ad una distanza di 1-2 mm dalla cavità ventricolare sinistra): posizionare l'elettrocattetero in posizione medio-settale significa ricercare fin da subito un LVSP (e dunque fermare l'avvitamento dell'elettrocattetero non appena si osserva un'onda R/r' terminale in V<sub>1</sub>) e non ottenere tale stimolazione come ripiego dopo un tentativo infruttuoso di LBBP (e quindi avere sì un LVSP,

ma con una posizione del catetere nell'area target della branca di sinistra, molto vicina alla cavità ventricolare, con rischi di perforazione sovrapponibili alla tecnica di LBBP). Questo potrebbe essere il motivo per cui nello studio MELOS non si è osservata una differenza statisticamente significativa delle complicanze tra LBBP, LBFP e LVSP, seppur con un *trend* abbastanza chiaro (rispettivamente 12%, 8% e 6%);<sup>(19)</sup>

ii) migliorare i tassi di successo del CSP; infatti, in caso di fallimento nel tentativo di LBBP (tecnica complessa e con percentuale di successo più bassa nelle categorie di pazienti in cui anche lo stesso HBP fallisce, ovvero in quelli che necessitano un impianto di pacemaker per CRT), non rimarrebbe alcuna stimolazione fisiologica da proporre al paziente.

Tuttavia, l'unico *caveat* rimanente è quello di comprendere se effettivamente questa stimolazione abbia delle differenze (legate al fatto che non vi sia una stimolazione diretta del sistema di conduzione) che ne pregiudichino la natura fisiologica (e che quindi non la rendano comparabile in termini di efficacia al HBP e al LBBP).

Questo studio è nato per cercare di rispondere a tale domanda, studiando la popolazione per un *follow-up* con durata di tempo minimo per osservare il recupero della LVEF mediato dal processo di *reverse remodelling* (che finora nessuno studio aveva indagato per LVSP mediante la via transettale) e intercettare eventuali alterazioni dei parametri dell'elettrocattetero (più frequenti nel primo anno di *follow-up* <sup>(14)</sup>).

### **LVSP si raggiunge mediante una tecnica sicura e più semplice rispetto al HBP**

In questo studio è stato rilevato un tasso di successo della procedura del 68% in corso di HBP, ai limiti della compatibilità con quanto descritto in letteratura (72-92%)<sup>(13)</sup>. Questo risultato va interpretato alla luce della popolazione in studio:

- la maggior parte dei pazienti falliti a HBP (e poi impiantati con LVSP) avevano indicazione per CRT (circa il 63% dei pazienti, 10/16) e, come anticipato in precedenza, la maggior parte dei tassi di insuccesso si registra proprio in corso di HBP-CRT <sup>(13)</sup>;
- la media della QRSd pre-impianto dei pazienti in cui è fallito il HBP (e che sono poi stati impiantati con LVSP) era più alta rispetto ai pazienti impiantati con

HBP di successo (rispettivamente,  $147 \pm 26$  ms vs.  $141 \pm 30$  ms; p value = 0.047) facendo presupporre che in questo gruppo di pazienti vi fossero malattie del sistema di conduzione avanzate (noto fattore predisponente la *failure* di HBP) che la stimolazione del fascio di His difficilmente era in grado di correggere se non con alte soglie di stimolazione (non sostenibili nel lungo periodo);<sup>(13)</sup>

- la maggior parte dei pazienti falliti a HBP e impiantati con LVSP erano in FA permanente (63%, 10/16) e quindi presumibilmente caratterizzati da atriomegalia che, come descritto da Marinaccio *et al.* <sup>(29)</sup>, rimane una condizione difficile da gestire in sede di procedura d'impianto per l'assenza di cateteri guida specifici.

Dall'altro lato, i 16 pazienti sottoposti a LVSP come trattamento di *rescue* dopo fallimento del HBP sono stati impiantati con successo, suggerendo quindi una maggior fattibilità di questa procedura, al netto delle difficoltà anatomiche che pregiudicavano l'impianto di un pacemaker a HBP.

Alla luce di questo, i presupposti teorici di una tecnica effettivamente più semplice rispetto a HBP (per i risultati di tale studio) e volendo anche di LBBP (per i risultati appresi dallo studio della letteratura <sup>(30)</sup>) facevano supporre anche ad un ridotto tempo di procedura e un ridotto tempo di fluoroscopia: per questa ragione sono state comparate tali variabili nei due siti di impianto (ottenendo rispettivamente: HBP: 113 minuti e LVSP: 101 minuti; HBP:  $10 \pm 5$  minuti e LVSP:  $9 \pm 4$  minuti) ma non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa, diversamente a quanto riportato in letteratura in cui si osserva come il tempo di procedura e di fluoroscopia di LBBaP siano generalmente più corti rispetto al HBP. <sup>(31)</sup> È da riportare che il tempo di procedura durante l'impianto in questo studio è risultato essere leggermente più alto rispetto a quello riportato in letteratura sia per HBP <sup>(32)</sup> che per LVSP <sup>(33)</sup>, a fronte tuttavia di un tempo di fluoroscopia sovrapponibile; questa differenza probabilmente potrebbe essere spiegata (soprattutto per LVSP) con il fatto che i pazienti selezionati per tale stimolazione risultavano avere una procedura molto più difficile visto che erano già stati esposti ad una *failure* di BiVP e HBP.

Questa ipotesi viene confermata inoltre dal fatto che il tempo di fluoroscopia (più specifico rispetto al tempo di procedura in termini di difficoltà dell'impianto) si accorciava a mano a mano che il primo operatore diventava più esperto nel gestire questi pazienti con difficoltà anatomiche. In particolare, è stato possibile descrivere una tendenza in riduzione del tempo di fluoroscopia (come mostrato nel grafico riportato nel capitolo IV: *Risultati*, paragrafo IV.3: *Tempi di procedura, tempo di fluoroscopia e curva di apprendimento*); la retta che descrive la regressione lineare dei dati ha un coefficiente angolare di - 0.65 ( $p$  value = 0.021), dimostrando come effettivamente vi sia una riduzione statisticamente significativa del tempo di fluoroscopia a mano a mano che aumentava l'esperienza dell'operatore. È stata poi comparata tale curva di apprendimento per LVSP con quella riportate in letteratura confrontandola con LBBP <sup>(19)</sup> e HBP <sup>(34)</sup> e i dati mostrano come vi sia un rapido apprendimento per il LVSP, sicuramente più rapido di HBP e almeno comparabile a LBBP. <sup>(19)</sup>

Nel presente studio nessuna delle precedenti complicanze riportate in letteratura <sup>(19)</sup> (e nei paragrafi precedenti) in merito alla tecnica transettale per il conseguimento di LBBaP è stata segnalata: questo può essere spiegato dal fatto che il LVSP, non essendo vincolato alla ricerca della cattura diretta della branca di sinistra e quindi non avendo la necessità di una localizzazione più profonda dell'elettrocattetero, sia gravato da meno complicanze rispetto a LBBP.

Pertanto, questi risultati sostengono l'ipotesi che il LVSP sia raggiunto mediante una tecnica di impianto semplice (sicuramente più semplice di HBP e tanto semplice quanto LBBP) e di rapido apprendimento oltre che, allo stesso tempo, sicura (e probabilmente la più sicura nel contesto del LBBaP <sup>(28)</sup>); queste caratteristiche hanno permesso una maggior probabilità di successo, anche in quei pazienti in cui l'impianto di HBP è fallito, concludendo per un'ottima fattibilità di LVSP, che invece non viene descritta per le altre tecniche di stimolazione fisiologica rendendole di difficile implementazione nella clinica di tutti i giorni.



### **LVSP mostra parametri elettrici dell'elettrocattetero migliori rispetto al HBP**

Le soglie di cattura ottenute sia per HBP <sup>(35)</sup> che per LVSP <sup>(19)</sup> sono risultate comparabili a quelle riportate nella letteratura: confrontando i valori all'impianto e al *follow-up*, si è potuto apprezzare come nel gruppo HBP fossero significativamente maggiori rispetto a LVSP. Inoltre, nonostante sia descritto un aumento della soglia per HBP nel 7% dei casi (in genere entro il primo anno di *follow-up*)<sup>(13)</sup> in questo studio non è stato descritto in alcun caso (in HBP le differenze all'impianto e alla fine del *follow-up* non sono statisticamente significative, seppur con un *trend* positivo in aumento, 1.24 vs 1.38 V).

L'ampiezza delle onde R sentita dall'elettrocattetero (essenziale per il corretto *setting* del *sensing*) è stata analizzata all'impianto e i valori di LVSP sono più alti rispetto a HBP in maniera statisticamente significativa ( $p = 0.012$ ): i valori per HBP ( $4.4 \pm 0.6$  mV) e LVSP ( $10.8 \pm 1.7$  mV) sono del tutto in linea con quanto riportato in letteratura. <sup>(31)</sup>

Questi parametri elettrofisiologici dell'elettrocattetero (soglia e ampiezza dell'onda R sentita) sono influenzati dalle differenti compagini anatomiche in cui si localizzano il fascio di His e la branca di sinistra, secondo quanto è stato spiegato nei paragrafi precedenti: la presenza di un tessuto elettrico inerte intorno al fascio di His e la scarsità di miocardio ventricolare in vicinanza del setto membranoso <sup>(36)</sup> rendono rispettivamente le onde R sentite dall'elettrocattetero di ampiezza più bassa (di solito 1 mV, dato che generalmente i segnali ventricolari sentiti sono intorno 2-2.5 mV o minori), con il rischio di un *undersensing* ventricolare (e dunque la possibilità che lo stimolo venga erogato durante la ripolarizzazione ventricolare, evento pro-aritmogenico). <sup>(37)</sup> Di conseguenza, la necessità di abbassare la soglia ventricolare per evitare l'*undersensing* ventricolare stesso rischia di causare un *oversensing* atriale (che in un paziente con BAV completo permanente porterebbe all'asistolia). <sup>(37)</sup>

Indubbiamente quindi è possibile osservare come il HBP porti con sé notevoli difficoltà di gestione dei parametri elettrofisiologici, visto che il margine di sicurezza tra *undersensing* e *oversensing* potrebbe risultare molto ristretto.

### **LVSP è diverso in termini elettrici al HBP ma produce effetti meccanici sovrapponibili**

Avendo a disposizione, dunque, una tecnica che possa essere semplice, di rapido apprendimento e di ottima sicurezza in termini procedurali, oltre che associata a migliori parametri elettrici dell'elettrocaterete, rimane da sondare se possa essere comparabile in termini di efficacia al HBP. In questo studio l'efficacia è stata valutata sia in termini elettrici (QRSd, fattore essenziale per valutare la sincronia elettrica cardiaca <sup>(18)</sup> e LVAT, che è invece un indice di sincronizzazione specificatamente del miocardio ventricolare sinistro) che meccanici (recupero della LVEF valutata all'ecocardiografia).

Dal punto di vista elettrico, sia il LVSP che HBP hanno prodotto un miglioramento statisticamente significativo della QRSd ( $p < 0.0001$ ) rispetto ai valori pre-impianto. Allo stesso tempo però il LVSP ha prodotto una QRSd che è più lunga rispetto al HBP (LVSP:  $136 \pm 7$  ms; HBP:  $127 \pm 17$  ms;  $p = 0.032$ ), valori che in letteratura sono più bassi per quanto riguarda LVSP <sup>(19)</sup> e comparabili in riferimento al HBP <sup>(38)</sup>.

Compatibilmente con quanto appreso dallo studio della letteratura, la durata del QRS stimolato è generalmente più lunga nel LBBaP rispetto al HBP (e spesso anche del QRS nativo <sup>(13)</sup>) e questo fenomeno è legato al diverso sito di stimolazione <sup>(18)</sup>: mentre in corso di HBP la durata del QRS stimolato è uguale rispetto alla durata del QRS intrinseco poichè lo stimolo è condotto attraverso il sistema di conduzione His-Purkinje, la cattura della branca di sinistra (che può avvenire in maniera diretta in corso di LBBP o in maniera indiretta in corso di LVSP) porta ad un'attivazione più precoce del ventricolo sinistro rispetto al destro ed è tale ritardo ad allungare la durata del QRS nativo del paziente. Nonostante questo, il LVSP proprio per la sua posizione bilanciata a livello medio-settale sembra portare ad un'attivazione elettrica sovrapponibile a HBP con una maggior sincronizzazione interventricolare rispetto a LBBP <sup>(13)</sup>: questo si deduce dal fatto che l'onda R/r' terminale in  $V_1$  dura di più in corso di LBBP rispetto a LVSP e quindi quest'ultima tecnica produce una migliore sincronia interventricolare attribuibile alla maggior sovrapposizione di attivazione del ventricolo sinistro e destro. <sup>(39)</sup>

Durante il LVSP, dunque, si osserva una sincronia inter-ventricolare e una desincronizzazione intra-ventricolare, che spiega non solo l'allungamento della QRSd rispetto al HBP ma anche la differenza di LVAT tra le due tecniche (LVSP:  $100 \pm 15$  ms, compatibile con i valori riportati in letteratura <sup>(19)</sup>; HBP:  $60 \pm 5$  ms;  $p$  value < 0.035); tuttavia è proprio l'induzione di un ritardo nell'attivazione del ventricolo sinistro che permette di sovrapporre quest'ultima alla ritardata attivazione ventricolare destra (che è una caratteristica intrinseca alla tecnica di LBBaP).<sup>(39)</sup> Quindi, il *pattern* di stimolazione inter-ventricolare è molto simile a quello prodotto durante il HBP (e volendo anche in corso di BiVP) perché i due ventricoli si attivano elettricamente in maniera sovrapponibile (e la prova di questo è il valore dell'intervallo inter-picco  $V_6-V_1 < 40$  ms, misurato durante l'impianto) ma allo stesso tempo ogni ventricolo si attiva con una latenza maggiore rispetto a quando si esegue il *pacings* del fascio di His (e questo spiega l'allungamento della durata del QRS e del LVAT nel gruppo LVSP).

Questo fece supporre che a lungo termine la ridotta sincronia intra-ventricolare avrebbe potuto incidere sulla possibilità di una corretta resincronizzazione cardiaca, dubbio che lo studio MELOS aveva sollevato in un possibile confronto tra LVSP e LBBP e per cui, in via del tutto prudenziale data la mancanza di evidenze a lungo termine, veniva suggerito di ottenere in tali pazienti una stimolazione che catturasse direttamente il sistema di conduzione sinistro (i.e. LBBP) in modo da ristabilire un'attivazione ventricolare sinistra rapida. <sup>(19)</sup>

Nonostante quanto supposto in letteratura, rispetto a HBP non si sono osservati degli effetti di tale dissincronia elettrica sul recupero della LVEF, anzi è stato descritto un miglioramento nella funzione sistolica (HBP: 40% vs 46%,  $p = 0.47$ ; LVSP 40% vs 48%,  $p = 0.45$ ): seppur i miglioramenti non fossero significativi dal punto di vista statistico, in entrambe le tecniche è possibile osservare un *trend* di miglioramento della LVEF (come di fatto ci si aspettava visto che la maggior indicazione all'impianto era per CRT) che è assolutamente comparabile tra i due gruppi di studio.

L'aumento della LVEF osservato nei pazienti impiantati con HBP è risultato minore rispetto a quella riportata in letteratura <sup>(38)</sup> mentre per quanto riguarda il

LVSP non vi sono dati riportati in letteratura confrontabili; perciò, questo studio è ad oggi il primo a fornire i risultati ecocardiografici del *follow-up* dei pazienti con tale impianto.

Il motivo per cui l'aumento della LVEF nel gruppo di HBP è risultato più piccolo se confrontato con altri studi <sup>(38)</sup> potrebbe essere lo stesso in grado di spiegare perché non è stato riscontrato un aumento significativo nemmeno comparando pre-impianto e post-impianto in entrambi i gruppi analizzati: probabilmente questi risultati sono dovuti al fatto che all'interno della popolazione di studio sono presenti pazienti che non hanno indicazione a CRT e sono caratterizzati da una media molto alta di FE che non variava con l'impianto (analogamente a quanto descritto nello studio di Quian *et al.* in cui viene stratificato il gruppo di HBP con  $LVEF \geq 50\%$  <sup>(38)</sup>): per questo motivo tali dati riducono nel complesso la significatività dei valori di aumento nel gruppo CRT (che è effettivo e anche clinicamente significativo). Non è stato eseguito uno studio del recupero della LVEF stratificando la popolazione in sottogruppi in base all'indicazione all'impianto perché il piccolo numero di pazienti avrebbe inficiato sulla significatività statistica.

Da quanto riportato è possibile definire una similarità meccanica tra HBP e LVSP nonostante dal punto di vista elettrico non siano esattamente due tecniche sovrapponibili se si considera la sincronia intra-ventricolare (visto che la stimolazione di LVSP è caratterizzata da una maggior dissincronia ventricolare sinistra, valutabile in termini di LVAT), ma lo diventano se si fa riferimento alla sincronia inter-ventricolare.

Lo studio del miglioramento della LVEF, valutato con un *follow-up* sufficientemente lungo per intercettare eventuali alterazioni della LVEF causate dall'aumentato ritardo indotto dal LVSP a livello ventricolare destro e sinistro, permette quindi di dimostrare come questa maggior dissincronia elettrica intra-ventricolare non influenzi la *performance* contrattile del cuore nel medio-lungo termine dato che non solo la LVEF del paziente non si è ridotta ma è anzi migliorata.

## CONCLUSIONI

I risultati di questo studio permettono di affermare che il LVSP sia a tutti gli effetti una stimolazione fisiologica, in grado di stimolare in maniera indiretta il sistema di conduzione sinistro producendo un *pattern* di attivazione elettromeccanico del tutto comparabile al HBP e LBBP (le piccole differenze presenti non sono clinicamente significative), potendo allo stesso tempo contare su una maggior stabilità dei parametri di  *pacing* nel medio-lungo termine se confrontato con HBP (mentre sono sovrapponibili se confrontati con quelli del LBBP). Inoltre, il LVSP è ottenuto con una tecnica più semplice rispetto a quella del LBBP e HBP, permettendo quindi non solo un più alto tasso di successo ma anche un più rapido apprendimento della tecnica; tali caratteristiche rendono il LVSP una tecnica di facile implementazione nella pratica clinica di tutti i giorni sia come valida alternativa in caso di *LBBP failure* ma anche come un ragionevole trattamento di prima linea, non appena studi più solidi confermeranno tali risultati.

## LIMITI DELLO STUDIO

In questo studio è stata inclusa una coorte di pazienti con numero limitato. Sono necessari ulteriori studi (in particolar modo con un numero di pazienti più alto e/o con randomizzazione dei trattamenti) per validare quanto è stato riscontrato, specialmente in riferimento alla curva di apprendimento e al miglioramento ecocardiografico ottenuto con LVSP.

Il LVSP è stato ottenuto utilizzando i criteri dello studio MELOS; tuttavia, le differenze tra tecniche sono piccole e potrebbe non sempre essere così chiaro distinguere LBBP/LBFP dal LVSP con i criteri disponibili ad oggi.

Inoltre, in tale studio il LVSP è stata la terza linea nei pazienti che sono andati incontro ad un fallimento dell'impianto del BiVP utilizzato come prima linea di trattamento e HBP come seconda linea di trattamento; per questa ragione, i risultati ottenuti i tempi di procedura e di fluoroscopia nonché i risultati procedurali potrebbero essere alterati.

## BIBLIOGRAFIA

1. Padala SK, Cabrera JA, Ellenbogen KA. Anatomy of the cardiac conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021; 44: 15- 25.
2. Vetta F, Marinaccio L, Vetta G. Alternative sites of ventricular pacing: His bundle pacing. *Monaldi Archives for Chest Disease*. 2020; 90(2): 1251.
3. Verma N, Knight BP. Update in Cardiac Pacing. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2019; 8(3): 228-233.
4. Kusumoto FM, Goldschlager N. Cardiac Pacing. *The New England Journal of Medicine*. 1996; 334: 89-99.
5. ESC. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2021; 00: 1-94.
6. Leyva F, Nisam S, Auricchio A. 20 Years of Cardiac Resynchronization Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 64(10): 1047-1058.
7. Jarcho JA. Biventricular Pacing. *N Engl J Med*. 2006;: 288-294.
8. Boulet J, Mehra MR. Left Ventricular Reverse Remodeling in Heart Failure: Remission to Recovery. *Structural Heart*. 2021; 5(5): 466-481.
9. Merchant FM, Mittal S. Pacing-Induced Cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin*. 2018; 10: 437–445.
10. Sharma P, Pugazhendhi V. Conduction System Pacing for Cardiac Resynchronisation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2021 Apr; 10(1): 51-58.
11. Migliore F, Dall'Aglio P, Flazone PV, Bertaglia E, Zanon F. Extraction of a very old His bundle pacing lead: A safe and effective procedure? *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021; 44: 1464– 1465.
12. Marinaccio L, Giacomelli D, Ginocchio G, Vetta F, Marchese D. Closed loop stimulation with His bundle lead placement. *J Cardiol Cases*. 2022; 26(2): 126–129.
13. Arnold AD, Whinnett ZI, Vijayaraman P. His–Purkinje Conduction System Pacing: State of the Art in 2020. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2020; 9(3): 136-145.
14. Sharma PS, Vijayaraman P, Ellenbogen KA. Permanent His bundle pacing: shaping the future of physiological ventricular pacing. *Nature Reviews Cardiology*. 2019; 17: 22-36.

15. Arnold AD, Shun-Shin MJ, Ali N, Kanagaratnam P, Francis DP, Whinnett ZI. Left ventricular activation time and pattern are preserved with both selective and nonselective His bundle pacing. *Heart Rhythm O2*. 2021; 2(5): 439-445.
16. Vijayaraman P, Naperkowski A, Subzposh FA, Abdelrahman M, Sharma PS, Oren JW, et al. Permanent His-bundle pacing: Long-term lead performance and clinical outcomes. *Heart Rhythm Society*. 2017; 12(5): 696-702.
17. Tan ESJ, Soh R, Lee JY, Boey E, Ho KH, Aguirre S, et al. Clinical Outcomes in Conduction System Pacing Compared to Right Ventricular Pacing in Bradycardia. *J Am Coll Cardiol EP*. 2022.
18. Yuan Z, Cheng L, Wu Y. Meta-Analysis Comparing Safety and Efficacy of Left Bundle Branch Area Pacing Versus His Bundle Pacing. *American Journal of Cardiology*. 2022; 164: 64 - 72.
19. Jastrzębski M, Kielbasa G, Cano O, Curila K, Heckman L, De Pooter J, et al. Left bundle branch area pacing outcomes: the multicentre European MELOS study. *European Heart Journal*. 2022; 43(40): 4161-4173.
20. Heckman LIB, Luermans JGLM, Curila K, Van Stipdonk AMW, Westra S, Smisek R, et al. Comparing Ventricular Synchrony in Left Bundle Branch and Left Ventricular Septal Pacing in Pacemaker Patients. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(4): 822.
21. Huang W, Chen X, Su L, Wu S, Xia X, Vijayaraman P. A beginner's guide to permanent left bundle branch pacing. *Heart Rhythm*. 2019; 16(12): 1791-1796.
22. Liu P, Wang Q, Sun H, Qin X, Zheng Q. Left Bundle Branch Pacing: Current Knowledge and Future Prospects. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021.
23. Heckman L, Luermans J, Salden F, Wilhelmus van Stipdonk AM, Mafi-Rad M, Prinzen F, et al. Physiology and Practicality of Left Ventricular Septal Pacing. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2021; 10(3): 165-171.
24. Crossley GH, Brinker JA, Reynolds D, Spencer W, Johnson BW, Hurd H, et al. Steroid Elution Improves the Stimulation Threshold in an Active-Fixation Atrial Permanent Pacing Lead. *Circulation*. 1995; 92: 2935-2939.
25. Vijayaraman P, Dandamudi G, Worsnick S, Ellenbogen KA. Acute His-Bundle Injury Current during Permanent His-Bundle Pacing Predicts Excellent Pacing Outcomes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015; 38(5): 540-546.
26. Sato T, Soejima K, Maeda A, Mohri T, Katsume Y, Tashiro M, et al. Safety of Distal His Bundle Pacing Via the Right Ventricle Backed Up by Adjacent Ventricular Capture. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2021; 7(4): 513-521.

27. Salden FCWM, Luermans JGLM, Westra SW, Weijs B, Engels EB, Heckman LIB, et al. Short-Term Hemodynamic and Electrophysiological Effects of Cardiac Resynchronization by Left Ventricular Septal Pacing. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 75(4): 347-359.
28. Chen K, Liu X, Hou X, Qiu Y, Lin J, Dai Y, et al. Computed tomography imaging-identified location and electrocardiographic characteristics of left bundle branch area pacing in bradycardia patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022; 33: 1244-1254.
29. Marinaccio L, Putorti F, Rocchetto E, Giacobelli D. Permanent His bundle pacing in patients with right atriomegaly: The value of different dedicated delivery sheaths. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2023; 46(4): 346-349.
30. Di Marco A, Faga V, Merce J, Dallaglio P, Rodriguez J, Anguera I. Deep septal pacing to upgrade patients with pacing-induced cardiomyopathy. *HeartRhythm Case Reports*. 2021; 8(1): 9-12.
31. Liu X, Gu M, Hua W, Hu Y, Niu Hx, Cai M, et al. Comparison of electrical characteristics and pacing parameters of pacing different parts of the His-Purkinje system in bradycardia patients. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2022; 63: 175–183.
32. Saini H, Ellenbogen KA, Koneru JN. Future Developments in His Bundle Pacing. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2018; 10(3): 543-548.
33. Shimeno K, Tamura S, Hayashi Y, Abe Y, Naruko T, Fakuda D. Achievement rate and learning curve of left bundle branch capture in left bundle branch area pacing procedure performed to demonstrate output-dependent QRS transition. *J Cardiovasc Electrophysiology*. 2022; 33: 2183-2191.
34. Lustgarten DL. His Bundle Pacing. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2018; 10(3): 491-494.
35. Zanon F, Abdelrahman M, Marcantoni L, Naperkowski A, Subzposh FA, Pastore G, et al. Long term performance and safety of His bundle pacing: A multicenter experience. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2019; 30(9): 1594-1601.
36. Sabbag A, Witt C, Friedman P. *Emerging Technologies for Heart Diseases*; 2020.
37. Israel C, Tribunyan S. His bundle pacing: troubleshooting during follow-up. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie*. 2020; 31: 183-209.
38. Qian Z, Qiu Y, Wang Y, Jiang Z, Wu H, Hou X, et al. Lead performance and clinical outcomes of patients with permanent His-Purkinje system pacing: a single-centre experience. *Europace* (2020). 2020; 22: 45-53.



39. Zhu K, Chang D, Li Q. Which Is More Likely to Achieve Cardiac Synchronization: Left Bundle Branch Pacing or Left Ventricular Septal Pacing? *Front. Cardiovasc. Med.* 2021.
40. Sarkar R, Muthiah S, Rangaswamy VV, Saggi DK, Yalagudri S, Chennapragada S, et al. His-bundle pacing versus cardiac resynchronisation therapy: Effect on ECG parameters of repolarization. *Journal of Electrocardiology.* 2022; 70: 45-49.
41. Ponnusamy SS, Vijayaraman P. How to Implant His Bundle and Left Bundle Pacing Leads: Tips and Pearls. *Card Fail Rev.* 2021; 6: 7-13.
42. Vijayaraman P, Chung MK, Dandamudi G, Upadhyay GA, Krishnan K, Crossley G, et al. His Bundle Pacing. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018; 72(8): 927-947.
43. Gao MY, Tian Y, Shi L, Wang YJ, Xie BQ, Qi J, et al. Electrocardiographic morphology during left bundle branch area pacing: Characteristics, underlying mechanisms, and clinical implications. *Pacing and Clinical Electrophysiology.* ; 43(3): 297-307.
44. Zhang J, Sheng X, Pan Y, Wang M, Fu G. Electrophysiological Insights into Three Modalities of Left Bundle Branch Area Pacing in Patients Indicated for Pacing Therapy. *International Heart Journal.* 2021; 62: 78-86.