

VPLIV FIZIOLOŠKIH DRAŽLJAJEV IN NEVROHUMORALNI ODZIVI PRI PREDDVORNOPREKATNI IN SINHRONI PREKATNI ELEKTROSTIMULACIJI SRCA

DDD AND SINGLE LEAD VDD PACING: EVOLUTION OF POSTURE, EXERCISE AND
PLASMA NATRIURETIC PEPTIDE LEVELS

David Žižek¹, Luka Lipar¹, Igor Zupan¹, Peter Rakovec¹, Tomislav Klokočevnik²

¹ Klinični oddelek za kardiologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

² Klinični oddelek za kardiovaskularno kirurgijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

Prispelo 2005-04-22, sprejeto 2005-04-28; ZDRAV VESTN 2005; 74: Suppl. I: 79-83

Ključne besede: srčni spodbujevalnik; prag zaznavanja; preddvornoprekatna usklajenost; ANP; BNP

Izvleček – Izhodišča. *Sinhrona prekatna stimulacija (VDD) je alternativa sekvenčnemu preddvornoprekatnemu (DDD) načinu spodbujanja. Zaradi različne vsaditve elektrode pri obeh sistemih lahko pride do razlik v zaznavanju preddvora glede na položaj telesa in telesne obremenitve. V primeru slabega zaznavanja v preddvoru se izgubi preddvornoprekatna usklajenost. Hemodinamske spremembe, ki ob tem nastanejo, vplivajo na plazemsko raven hormonov ANP in BNP.*

Metode. *V prospektivno raziskavo smo vključili 75 preiskovancev, ki so jim leta 2000 vsadili srčni spodbujevalnik tipa VDD ali DDD. S programatorjem smo neposredno določili prag zaznavanja v preddvoru leže, sede in po standardizirani obremenitvi in izmerili vrednosti preddvornoprekatne usklajenosti. Preiskovancem smo nato odvzeli vensko kri in določili koncentracije proANP in NT-proBNP.*

Rezultati. *Zaznavanje v preddvoru je bilo pri VDD manjše kot pri DDD ($p < 0,001$). Vendar so razlike med ležečim in sedečim položajem znotraj posameznega tipa stimulacije nepomembne ($p = 0,82$). Pri VDD je prišlo do znižanja praga zaznavanja v preddvoru po obremenitvi glede na ležeč položaj ($p < 0,05$). Pri VDD je bila preddvornoprekatna usklajenost manjša ($p < 0,001$). Razlika v koncentraciji ANP ni bila značilna ($p = 0,13$). Koncentracija BNP je bila pri tipu VDD manjša ($p < 0,05$). Koncentracija ANP in BNP ter preddvornoprekatna usklajenost sta negativno povezani ($\sigma = -0,44$, $p < 0,001$ oziroma $\sigma = -0,54$, $p < 0,001$). Koncentraciji BNP in ANP sta tesno povezani ($\sigma = 0,71$, $p < 0,001$).*

Zaključki. *Položaj telesa sicer ne vpliva na zanesljivost zaznavanja v preddvoru, vendar je zanesljivost zaznavanja v preddvoru po telesni obremenitvi pri spodbujevalnikih tipa VDD slabša kot pri tipu DDD. Manjša preddvornoprekatna usklajenost pri tipu VDD pomeni slabšo hemodinamsko učinkovitost. Ker so razlike v nevrohumoralnih odzivih med spodbujevalniki obeh tipov tesno povezane s stopnjo preddvornoprekatne usklajenosti, so le-te dober odsev hemodinamske učinkovitosti spodbujanja.*

Key words: *pacemaker; sensing threshold; atrioventricular synchrony; ANP; BNP*

Abstract – Background. *VDD pacing system is an alternative to DDD pacing system. Due to different fixation of electrodes in both systems, detected of atrial signal may vary greatly and can be influenced by posture and exercise. Inappropriate atrial sensing leads into loss of atrioventricular synchrony. Haemodynamic changes that occur have a distinctive influence on peripheral levels ANP and BNP.*

Methods. *Our prospective study encompassed seventy-five patients with implanted VDD or DDD pacing system in year 2000. Using the programmer we directly measured sensing threshold in atrium supine, sitting upright and after standardized exercise. Among measured data we evaluated AV synchrony. Blood was collected from an antecubital vein and plasma proANP and NT-proBNP levels were measured.*

Results. *Atrial sensing was significantly lower with VDD compared to DDD ($p < 0.001$). The difference between supine and sitting upright among each pacing system was not significant ($p = 0.82$). Atrial sensing was significantly lower after exercise compared to supine with VDD ($p < 0.05$). VDD AV synchrony was lower ($p < 0.001$). Difference of ANP levels was not significant ($p = 0.13$). Levels of BNP were lower with VDD ($p < 0.05$). Levels of ANP, BNP are negatively correlated to AV synchrony ($\sigma = -0.44$, $p < 0.001$ and $\sigma = -0.54$, $p < 0.001$, respectively). Levels of BNP and ANP are closely correlated ($\sigma = 0.71$, $p < 0.001$).*

Conclusions. *Posture did not have any significant effect on atrial sensing. However, in VDD pacing system atrial sensing was affected by exercise. Lower AV synchrony with VDD pacing system suggests lower haemodynamic support. Peripheral levels of natriuretic peptides were associated with AV synchrony. Therefore, haemodynamic effect can be predicted by measuring peripheral levels of either ANP or BNP.*

Uvod

Razlika med DDD in VDD načinom spodbujanja je predvsem v fiksaciji preddvorne elektrode. Pri DDD načinu, kjer govorimo o aktivni fiksaciji, se konica elektrode kot vijak zavije v endokard. Preddvorna elektroda pri VDD načinu pa ima obliko sidra, ki se prisloni na steno preddvora in ni pritrjena, temveč v njem lebdi (1).

Preddvor srca igra pomembno vlogo pri uravnavanju tekočinskega ravnovesja. V preddvoru so poleg delovnega mišičja in prevodnega sistema tudi endokrine celice, ki izločajo atrijski natriuretični peptid (ANP). Možganski natriuretični peptid (BNP) ima podobno strukturo in funkcijo, vendar se sintetizira neposredno kot odgovor na dražljaj predvsem iz prekatnih miocitov (2). Srčni spodbujevalniki vplivajo na raven ANP in BNP v plazmi. Vpliva tako način spodbujanja, frekvenca kot preddvornoprekatna usklajenost. Tako so pri srčnih spodbujevalnikih tipa DDD in AAI, ki sta hemodinamsko ugodnejša, pri istih frekvencah spodbujanja koncentracije ANP in BNP v plazmi manjše kot pri tipu VVI (3, 4).

Namen

Primerjali smo razlike v zaznavanju preddvora glede na položaj telesa in telesne obremenitve med sistemoma ter njun vpliv na preddvornoprekatno usklajenost. Želeli smo ugotoviti tudi posledične nevrohumoralne odzive.

Preiskovanci in metode dela

Preiskovanci

V pregledno študijo smo vključili 75 preiskovancev (46 VDD, 29 DDD), ki so jim leta 2000 vsadili srčni spodbujevalnik. V raziskavo je bilo vključenih 34 moških in 41 žensk, povprečna starost je bila 73,2 leta.

Vse smo seznanili z namenom in potekom raziskave, ki smo jo izvedli v skladu s Helsinško-tokijsko deklaracijo o biomedicinskih raziskavah. Komisija za medicinsko etiko Republike Slovenije je ugotovila, da je raziskava z etičnega vidika sprejemljiva (107/08/04).

Vsi preiskovanci so imeli srčni spodbujevalnik izdelovalca Vitatron (Saphir 3 pri tipu VDD in Diamond 3 pri tipu DDD).

Metode dela

Za meritve smo uporabili programator Medtronic (Medtronic inc., Minneapolis, MN), ki je namenjen za rutinske ambulantne preglede delovanja vstavljenih srčnih spodbujevalnikov.

Prag zaznavanja leže, sede in po obremenitvi

Na prsni koš smo na standardna mesta namestili pet samolepilnih elektrod in jih povezali s programatorjem. Nad ložo generatorja srčnega spodbujevalnika smo namestili ročico programatorja in v meniju »Test« neposredno izmerili prag zaznavanja v preddvoru (vrednost zobca P) s pritiskom na meni »Sensing test« in izborom »P wave amplitude«. Ob meritvi se je samodejno prenestavila frekvenca spodbujanja (na 40–50/min), tako da smo na zaslonu lahko opazovali preiskovančevo lastno delovanje srca. Vrednost zobca P smo odčitali z zaslona.

Poleg ležečega in sedečega položaja smo prag zaznavanja izmerili tudi neposredno po obremenitvi. Preiskovance smo obremenjevali na kolesu z električno zavoro pri dveh težavnostnih stopnjah. Vsaka težavnostna stopnja je trajala 3 minute. Začetno breme je bilo 25 W, naslednje pa 50 W. Med obremenitvijo smo spremljali 12-odvodni EKG, srčno frekvenco

in krvni tlak. V primeru, če preiskovanci obremenitve niso zmogli, smo jo prekinili.

Odvzem krvi in krvne preiskave

Pred odvzemom venske krvi so bili preiskovanci 12 ur tešči. Odvzem je potekal v dopoldanskem času. Kri je bila odvzeta iz kromolčne vene brez venskega zažema. Za biokemične preiskave smo odvzeli 13 ml krvi v vakuumske epruvete, ki smo jih takoj po odvzemu položili na led. Po 10-minutnem centrifugiranju pri 4 °C in 3000 obratih/minuto smo vzorce zmrznili v tekočem dušiku in jih do laboratorijske preiskave hranili pri -70 °C.

Koncentracije proANP(1-98) in NT-proBNP smo določili z encimskoimunskim testom proizvajalca Biomedica (Dunaj, Avstrija).

Statistične metode

Pri preverjanju statističnih značilnosti praga zaznavanja smo uporabili dvosmerno analizo variance. Rezultate preddvornoprekatne usklajenosti in koncentracij peptidov smo statistično obdelali s testom za dva neodvisna vzorca po Mann-Whitneyu. Pri določanju povezanosti smo uporabili neparametrični Spearmanov σ (ro)

Rezultati

Fiziološki dražljaji in prag zaznavanja

Prag zaznavanja v preddvoru v obeh položajih in po obremenitvi je bil pri spodbujevalniku tipa VDD nižji kot pri tipu DDD ($p < 0,001$).

Vpliv položaja telesa na prag zaznavanja v preddvoru

Med preiskovanci s posameznim spodbujevalnikom položaj telesa (sede glede na leže) nima vpliva na prag zaznavanja v preddvoru ($p = 0,82$). Pri premiku iz ležečega položaja v sedečega so bile največje razlike v amplitudi zobca P pri tipu VDD od -4,1 mV do +2,7 mV, medtem ko so pri tipu DDD največje razlike znašale od -1,0 mV do +2,3 mV.

Vpliv telesne obremenitve na prag zaznavanja v preddvoru

Prag zaznavanja po obremenitvi je bil pri tipu VDD nižji glede na ležeč položaj ($p < 0,05$) (sl. 1). Največje razlike v amplitudi zobca P po obremenitvi glede na ležeč položaj so pri tipu VDD znašale od -3,8 mV do +0,9 mV, pri tipu DDD pa od -1,0 mV do +2,0 mV.

Preddvornoprekatna usklajenost

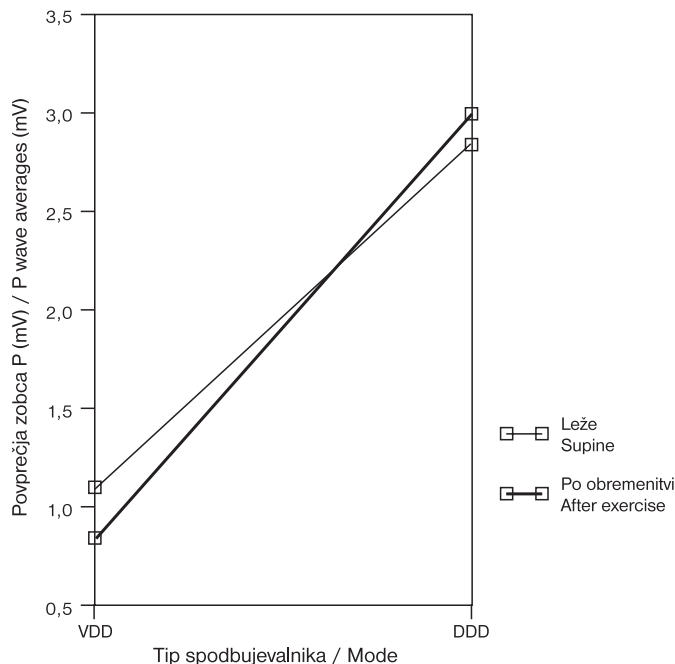
Pri preiskovancih z vsajenim spodbujevalnikom tipa VDD je znašala preddvornoprekatna usklajenost $75,2 \pm 28,4\%$. Pri preiskovancih z vsajenim spodbujevalnikom tipa DDD je znašala preddvornoprekatna usklajenost $88,2 \pm 23,5\%$. Razlika je statistično značilna ($p < 0,001$).

Nevrohumoralni odzivi

Atrijski natriuretični peptid (ANP) in možganski natriuretični peptid (BNP)

Pri preiskovancih z vsajenim spodbujevalnikom tipa VDD je znašala koncentracija proANP v krvni plazmi 5199 ± 2819 fmol/ml, pri DDD pa 4403 ± 3118 fmol/ml. Razlika statistično ni značilna ($p = 0,13$).

Pri preiskovancih z vsajenim spodbujevalnikom tipa VDD je znašala koncentracija proBNP v krvni plazmi 1053 ± 603 fmol/ml, pri DDD pa 1030 ± 977 fmol/ml. Razlika je statistično značilna ($p < 0,05$) (sl. 2).



Sl. 1. Povprečja zobca P leže in po obremenitvi glede na tip spodbujevalnika.

Figure 1. P wave averages supine and after exercise.

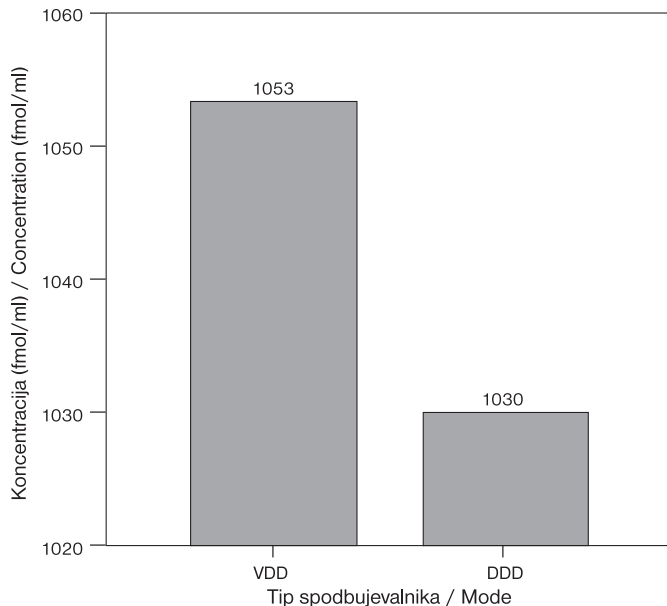
Povezanost ANP, BNP in preddvornoprekatne usklajenosti

Koncentracija proANP in preddvornoprekatna usklajenost sta zmerno negativno povezani ($\sigma = -0,44, p < 0,001$) (sl. 3A). Koncentracija proBNP in preddvornoprekatna usklajenost sta zmerno negativno povezani ($\sigma = -0,54, p < 0,001$) (sl. 3B). Koncentraciji proBNP in proANP sta visoko pozitivno povezani ($\sigma = 0,71, p < 0,001$).

Razpravljanje

Vpliv položaja telesa in obremenitve na prag zaznavanja v preddvoru

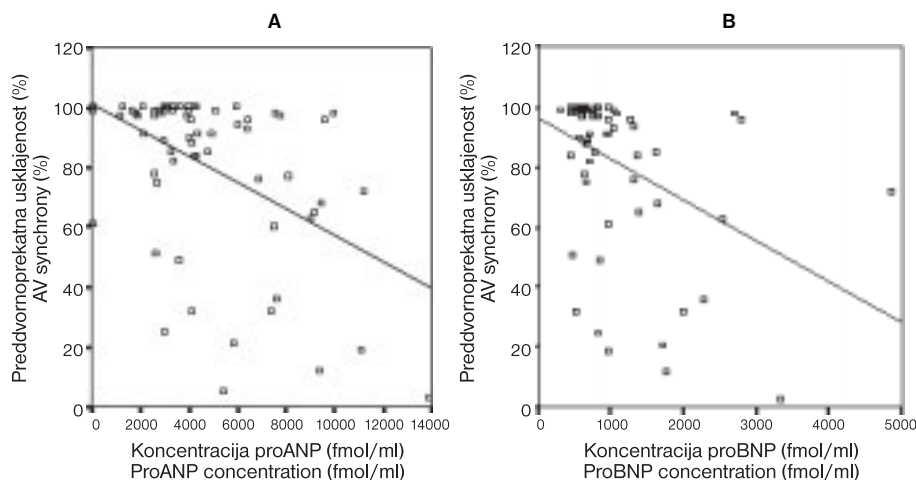
Varnost in zanesljivost zaznavanja zobca P z uporabo lebdeče elektrode je odločilnega pomena za pravilno delovanje spodbujevalnika tipa VDD (5). Rezultati naše raziskave kažejo, da je bil prag zaznavanja v obeh položajih in po obremenitvi pri preiskovancih z VDD sistemom v povprečju nižji za 66%. Podobne rezultate navajajo tudi primerljive raziskave (6, 7). Verjetno je to odsev razlik v položaju elektrod pri obeh tipih spodbujevalnikov. Pri tipu VDD elektroda lebdi v preddvoru in je v slabšem stiku s srčno mišico kot elektroda pri tipu DDD, ki je vsajena v mišičje preddvora. Sprememba lege telesa iz ležečega v sedeč položaj nima bistvenega vpliva na prag zaznavanja v preddvoru. Podobne ugotovitve za povprečne amplitude zobca P navajajo tudi primerljive raziskave (13, 8). Vendar navajajo precejšnje in nepredvidljive razlike med posameznimi preiskovanci, ki so se pokazale tudi v naši raziskavi.



Sl. 2. Koncentracija BNP pri spodbujevalnikih tipa VDD in tipa DDD.

Figure 2. BNP concentrations with VDD and DDD mode.

Po obremenitvi se prag zaznavanja pri preiskovancih z vsajenim spodbujevalnikom tipa VDD zniža za 32% glede na ležeč položaj, medtem ko pri tipu DDD razlike skoraj ni. Sorodne raziskave navajajo znižanje praga zaznavanja pri preiskovancih z vsajenim spodbujevalnikom tipa VDD za 7-59% (9), 42% (10) in 64% (11). Na znižanje praga zaznavanja neposredno po obremenitvi pri VDD načinu lahko vpliva več dejavnikov. Večji venski priliv in večji volumen preddvora povečata razdaljo med steno preddvora in elektrodo. Tudi sprememba tonusa simpatičnega živčevja vpliva na zaznavanje v preddvoru. Prav tako je pomembna tudi sprememba orientacije vala depolarizacije glede na os elektrode. Nizek prag zaznavanja v preddvoru pomeni, da morajo imeti preiskovanci s spodbujevalnikom tipa VDD nastavljeno vre-



Sl. 3. Povezanost koncentracije proANP (A) in proBNP (B) ter preddvornoprekatne usklajenosti.

Figure 3. ProANP (A) and proBNP (B) concentrations in correlation with AV synchrony.

dnost praga zaznavanja v preddvoru na nižje vrednosti (vsi naši preiskovanci so imeli nastavljeno najnižjo možno vrednost – 0,1 mV), kar lahko pripelje do t. i. preobčutljivosti zaznavanja (*oversensing*) oziroma zaznavanja fiziološko nepravilnih signalov, kot so električno vznurjenje sosednjih srčnih votlin, signali repolarizacije ali mišični potenciali, kar pri 2% do 11% bolnikov (12–14) vodi do nepravilnega proženja v prekату. Uporaba bipolarne konfiguracije sicer zmanjša možnost preobčutljivosti, vendar je ne odpravi (15–17). Nasprotno so primerljive raziskave pokazale statistično neznačilno spremembo praga zaznavanja v preddvoru ob obremenitvi (18, 19). Razhajanja so lahko posledica neustreznega izbora preiskovancev, variabilnosti testnih položajev (leže, sede) in majhnih vzorcev. Kljub manjšim vrednostim amplitude zobca P sodobni spodbujevalniki tipa VDD ob nastavitvi najnižje vrednosti praga zaznavanja v preddvoru omogočajo zanesljivo in varno zaznavanje zobca P, kar je v slovenski klinični praksi tudi splošno sprejeto.

Če bi ob rednem pregledu merili tudi prag zaznavanja po obremenitvi, bi se lahko izognili generaliziranemu določanju praga zaznavanja na najobčutljivejšo vrednost. Tako bi lahko nastavili prag zaznavanja za vsakega preiskovanca posebej in zmanjšali verjetnost preobčutljivosti zaznavanja.

Preddvornoprekatna usklajenost

V raziskavi smo ugotovili boljšo preddvornoprekatno usklajenost pri preiskovancih z vsajenim spodbujevalnikom tipa DDD. Ob tem moramo povedati, da gre za preddvornoprekatno usklajenost v daljšem časovnem obdobju in ne samo v času merjenja.

Domnevamo, da je podobno kot pri zaznavanju praga v preddvoru vzrok v elektrodi, ki pri tipu VDD lebdi v preddvoru in je v slabšem stiku z mišico kot pri tipu DDD, kar vpliva na zaznavnost preddvora in posledično nepravilnega proženja prekata in s tem slabše preddvornoprekatne usklajenosti. V podobni raziskavi, kjer so se osredotočili na preddvornoprekatno usklajenost med obremenitvijo, so ugotovili, da je usklajenost pri preiskovancih z vsajenim spodbujevalnikom tipa VDD še vedno velika. Pred obremenitvijo je usklajenost znašala 98% in se je med prvo fazo obremenitve zmanjšala na 97%, nato pa na 93%.

Na podlagi naših rezultatov delovanja obeh tipov elektrostimulacije menimo, da ne gre spregledati klinične pomembnosti dobre preddvornoprekatne usklajenosti, ki zaradi prispevka preddvora izboljša minutni volumen srca in s tem pomembno vpliva na kakovost življenja (20, 21).

Atrijski natriuretični peptid (ANP) in možganski natriuretični peptid (BNP)

Preddvornoprekatno sinhrono srčno spodbujanje ohrani prispevek preddvorne kontrakcije k polnitvi prekata, saj prepreči kontrakcijo preddvora pri zaprtih zaklopkah. S tem se zmanjša tlak v preddvoru in posledično koncentracija ANP (22). V naši raziskavi nismo ugotovili razlik v koncentraciji ANP pri DDD in VDD. To si razlagamo z vplivom frekvence spodbujanja na raztezanje in srednji tlak v preddvoru (23), kar je v skladu z opažanji raziskovalcev, ki so ugotovili zmanjšanje razlik v koncentraciji ANP med DDD in VVI načinom spodbujanja pri večjih frekvencah. O enakih ugotovitvah poročajo tudi pri različnih dolžinah AV intervalov (17). Na drugi strani ni bila določena funkcija levega prekata in zastopnost po skupinah, kar ima lahko vpliv na rezultate določanja koncentracije ANP. Ni tudi jasno, ali na povečano koncentracijo ANP v krvi bolj vpliva srednji preddvorni tlak ali nenadni porast tlaka, ki je sicer značilen za asinhroni način spodbujanja (24, 25). Nasprotno od ANP se BNP sintetizira neposredno kot odgovor na raztezanje in povečan tlak na steno prekata (16). Naša raziskava je pokazala pomembno

razliko v koncentraciji BNP pri preiskovancih, ki so imeli vstavljen spodbujevalnik VDD in DDD. To pripisujemo boljšim hemodinamskim razmeram, ki jih prinaša sinhrono spodbujanje pri tipu DDD. Domnevamo, da tako kot pri ANP tudi pri tolmačenju teh rezultatov ne gre zanemariti vpliva različnih parametrov spodbujevalnika in srčne funkcije, ki lahko vplivajo na raven BNP (26).

Povezanost natriuretičnih peptidov in preddvornoprekatne usklajenosti

Ugotovili smo vpliv preddvornoprekatne usklajenosti na raven ANP in BNP v krvi. V primerljivi študiji so ugotovili do 203% porast ANP ob spremembi sekvenčne stimulacije DDD na nefiziološki način VVI (27). Zdi se, da je koncentracija ANP pomemben kazalnik hemodinamskih sprememb, ki jih prinašajo različni načini srčnega spodbujanja (18). Motnje preddvornoprekatne usklajenosti in posledično hemodinamske spremembe povzročijo povečan tlak v levem preddvoru in prekату, kar lahko vodi v atrijsko fibrilacijo in s tem povečanje koncentracije tako ANP in BNP (28). BNP je dokaj občutljiv kazalnik disfunkcije levega prekata in diagnostični pokazatelj srčnega popuščanja (29), kar ga lahko uvršča tako med napovednike razvoja kronične atrijske fibrilacije kot tudi hemodinamskega stanja srca (19).

Naši rezultati kažejo na odvisnost preddvornoprekatne usklajenosti in ravni ANP ter BNP, ki bi lahko imela kliničen pomen za bolnika kot tudi na primernejšo nastavitvev posameznih parametrov srčnega spodbujevalnika.

Povezanost BNP in ANP

Naši rezultati so med drugim pokazali tesno povezanost med koncentracijo ANP in BNP v krvi. Ta povezava potrjuje ugotovitve številnih raziskav (19, 30), saj sta hormona del natriuretičnega peptidnega sistema, ki ohranja tekočinsko ravnovesje. Ugotavljamo, da bi lahko določanje enega hormona tako zadostovalo za klinične obravnave bolnikov. Glede na izsledke Tabbibizarja in Maisla, da je bazalna sekrecija ANP znatna, BNP pa minimalna in je relativen porast koncentracije pri mehnični disfunkciji in aritmični nestabilnosti pri ANP majhen, pri BNP pa velik (31), se zdi BNP primernejši.

Sklepi

Položaj telesa sicer nima vpliva na zanesljivost zaznavanja v preddvoru, vendar je zanesljivost zaznavanja v preddvoru po telesni obremenitvi pri spodbujevalnikih tipa VDD slabša kot pri tipu DDD. Manjša stopnja preddvornoprekatne usklajenosti pri tipu VDD pomeni slabšo hemodinamsko učinkovitost. Ker so razlike v nevrohumoralnih odzivih med spodbujevalniki obeh tipov tesno povezane s stopnjo preddvornoprekatne usklajenosti, so te dober odraz hemodinamske učinkovitosti spodbujanja. Koncentracija BNP je tesno povezana s koncentracijo ANP, zato menimo, da določanje enega hormona zadostuje za klinične obravnave bolnikov. Zaradi uporabe hitrih testov in dovolj velike občutljivosti priporočamo merjenje koncentracije BNP.

Literatura

1. Crossley GH. Cardiac pacing leads. In: Ellenbogen KA, Crawford MH, eds. *Cardiology clinics: Cardiac pacing*. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 95–7.
2. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402–12.
3. Noll B, Krappe J, Goke B, et al. Influence of pacing mode and rate on peripheral levels of atrial natriuretic peptide (ANP). *PACE* 1989; 12: 1763–8.

4. Horie H, Tsutamoto T, Ishimoto N, Minai K, Yokohama H, Nozawa M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker for atrioventricular sequence in patients with pacemakers. *PACE* 1999; 22: 282-90.
5. Lau CP, Leung SK, Lee ISF. Comparative evaluation of acute and long-term clinical performance of two single-lead atrial synchronous ventricular (VDD) pacemakers: Diagonally arranged bipolar versus closely spaced bipolar ring electrodes. *PACE* 1996; 19: 1574-81.
6. Žižek D, Lipar L, Zupan I, et al. Primerjava preddvorno-prekatne in sinhrone prekatne elektrostimulacije srca pri bolnikih s stalnimi srčnimi spodbujevalniki. *Med Razgl* 2004; 43: 19-31.
7. Nowak B, Middeldorf T, Voigtlander T, et al. How reliable is atrial sensing in single-lead VDD pacing: comparison of three systems. *PACE* 1998; 21: 2226-31.
8. Lau CP, TaiYT, Chung J, et al. Initial clinical experience with a single pass VDDR pacing system. *PACE* 1992; 15: 1894-900.
9. Varriale P, Chrysos BE. Atrial sensing performance of the single-lead VDD pacemaker during exercise. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 : 1854-7.
10. Guyomar Y, Graux P, Carlioz R, et al. Reliability of single-lead VDD atrial sensing and pacing during exercise. *PACE* 1999; 22: 1747-52.
11. Langford EJ, Smith RE, McCrea WA, et al. Determining optimal atrial sensitivity settings for single-lead VDD pacing: The importance of P wave histogram. *PACE* 1997; 20: 619-23.
12. Antonioli GE, Ansani L, Barbieri D. Italian multicenter study on single lead VDD pacing system using a narrow atrial bipole. *PACE* 1992; 15: 1890-3.
13. Pitts Crick JC. European multicenter prospective follow-up study of 1002 implants of a single lead VDD pacing system. The European Multicenter study Group. *PACE* 1991; 14: 1742-4.
14. Parravicini U, Zanetta M, Zefone F. Complications of single lead VDD pacing in 35 patients with AV block. *PACE* 1992; 15: 1901-2.
15. Brandt J, Fahraeus T, Schuller H. Far-field QRS complex sensing via the atrial pacemaker lead. I: mechanism, consequences, differential diagnosis and countermeasures in AAI and VDD/DDD pacing. *PACE* 1988; 11: 1432-8.
16. Secemsky SI, Hauser RG, Denes P. Unipolar sensing abnormalities: incidence and clinical significance of skeletal muscle interference and undersensing in 228 patients. *PACE* 1982; 5: 10-9.
17. Levine PA, Caplan CH. Myopotential inhibition of unipolar lithium pacemakers. *Chest* 1982; 82: 461-5.
18. Boute W, Nijman I. The P wave amplitude during exercise in single-lead VDD pacemaker: Consideration to maintain atrial tracking. In Santini M, editor. *Progress in clinical pacing*. Armonk, NY, Italy: Futura Publishing, 1996. p. 205-12.
19. Ovsyshcher IE, Katz A, Bondy C. Clinical evaluation of a new single pass lead VDD pacing system. *PACE* 1994; 17: 1859.
20. Karloff I. Hemodynamic effect of atrial triggered vs. fixed rate pacing at rest and during exercise in complete heart block. *Acta Med Scand* 1975; 197: 195-210.
21. Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, et al. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am Heart J* 1979;98: 742-51.
22. Dietz R, Purgaj J, Lang RE, et al. Pressure dependent release of atrial natriuretic peptide (ANP) in patients with chronic cardiac diseases: Does it reset? *Klin Wochenschrift* 1986; 64 Suppl VI: 42.
23. Samet P, Castillo C, Bernstein WH. Hemodynamic consequences of atrial and ventricular pacing in subjects with normal hearts. *Am J Cardiol* 1966; 18: 522-5.
24. Johnson AD, Laiken SL, Engler RL. Hemodynamic compromise associated with ventriculoatrial conduction following transvenous pacemaker placement. *Am J Med* 1978; 65: 75.
25. Wirtzfeld A, Schmidt G, Himmler FC, et al. Physiological pacing: present status and future developments. *PACE* 1987; 10: 41.
26. Steele IC, McDowell G, Moore A, et al. Responses of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to exercise in patients with chronic heart failure and normal control subjects. *Eur J of Clin Invest* 1997; 27: 270-6.
27. Stangl K, Weil J, Seitz K, et al. Influence of AV synchrony on the plasma levels of atrial natriuretic peptide (ANP) in patients with total AV block. *PACE* 1987; 11: 1176-81.
28. Manyari DE, Patterson C, Johnson D, Melendez L, Kostuk WJ, Cape RDT, et al. Atrial and ventricular arrhythmias in asymptomatic active elderly subjects: Correlation with left atrial size and left ventricular mass. *Am Heart J* 1990; 119: 1069-76.
29. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Rob SD, McDonagh TA, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Euro Heart J* 2003; 24: 1735-43.
30. La Villa G, Padeletti L, Lazzeri C, Salvi S, Michelucci A, Fronzaroli C, et al. Plasma levels of natriuretic peptides during ventricular pacing in patients with a dual chamber pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 953-8.
31. Tabbibizar R, Maisel A. The impact of B-type natriuretic peptide levels on diagnoses and management of congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 340-5.