

ARTICOLO ORIGINALE

Ablazione del nodo atrioventricolare e stimolazione biventricolare nello scompenso cardiaco associato a fibrillazione atriale

Giuseppe De Fabrizio,
Francesco Rotondi, Fiore Candelmo,
Maria Rosaria Pagliuca, Francesco Siano

G Ital Aritmol Cardioslim 2005;3:67-72

Dipartimento di Cardiologia,
Ospedale "G. Moscati", Avellino

Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è la più comune aritmia sopraventricolare ed è associata, dopo aggiustamento per altre condizioni cardiovascolari, a una mortalità da 1,5 a 1,9 volte più elevata rispetto alla popolazione generale.¹ Anche se l'obiettivo ottimale nel trattamento della FA è il ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale, è stata riportata la necessità di ricorrere nuovamente a farmaci antiaritmici (FaAA) nel 50-60% dei casi in un follow-up medio di 2 anni.²⁻⁶

La FA si riscontra in oltre il 40% dei pazienti (pz) con scompenso cardiaco congestizio (SCC) sintomatico ed è associata a un incremento di mortalità cardiovascolare da 1,5 a 3 volte superiore rispetto ai pz con SCC senza FA. In questa popolazione il mantenimento del ritmo sinusale è un obiettivo fondamentale.^{7,8} Tuttavia, i FaAA nei pz affetti da SCC possono essere molto dannosi e aumentare la mortalità.

L'ablazione del nodo atrioventricolare (AV) associata a pacing permanente è un'opzione eccellente per il controllo della frequenza ventricolare: riduce i sintomi, migliora la qualità della vita, la tolleranza all'esercizio e la funzione ventricolare sinistra.⁹⁻¹³ Sono però ben noti gli effetti deleteri del pacing permanente condotto dall'apice del ventricolo destro (VD): è stato osservato che dopo ablazione del nodo AV i pz sottoposti a pacing VD possono sviluppare nel tempo un aumento dei volumi ventricolari sinistri e un aggravamento dell'insufficienza mitralica oltre che una riduzione della frazione di eiezione (FE).^{14,15}

Ciò è stato osservato nei cuori normali, ma ancor più drammaticamente nei pz con cuori scompensati. In particolare, nella popolazione sottoposta presso la Mayo Clinic a procedura di *ablate and pace*, una storia di SCC ha rappresentato un fattore predittivo indipendente di morte.¹⁶ Malgrado l'*ablate and pace* sia un trattamento comune e utile nella gestione dei sintomi, i potenziali effetti deleteri sull'emodinamica in pz con SCC costituiscono quindi una seria preoccupazione.

In base a tali considerazioni, abbiamo voluto valutare i vantaggi di una stimolazione biventricolare in pz con SCC e FA dopo ablazione transcatetere mediante radiofrequenza (RF) del nodo AV e l'impatto che tale procedura può avere sulla qualità della vita (QoL), sulla capacità lavorativa e sulla funzione ventricolare sinistra.

Metodi

Popolazione

Sono stati arruolati consecutivamente pz con FA refrattaria a trattamento farmacologico (permanente o parossistica) associata a SCC secondario a cardiomiopatia dilatativa (CD). La selezione dei pz era effettuata sulla base della coesistenza di CD di qualsiasi eziologia, associata a sintomi di grave scompenso cardiaco e FA con elevata risposta ventricolare. Tutti i pz sono afferiti al nostro reparto dal febbraio 2002 a gennaio 2004. Sono stati esclusi i pz che non erano in grado di fornire il consenso allo studio e quelli con aspettativa di vita <1 anno. La funzione ventricolare sinistra veniva valutata con la metodica dell'ecocardiografia bidimensionale.

Follow-up

Il follow-up è iniziato al momento della procedura di *ablate and pace* biventricolare. I pz hanno effettuato una visita in ospedale ogni 3 mesi fino a 12 mesi e sono stati successivamente seguiti con controlli di routine. Tutti i pz hanno effettuato almeno 3 visite.

Ablazione del nodo AV e impianto di pacemaker biventricolare

Sono stati arruolati 16 pz. Quattordici tra questi sono stati sottoposti a impianto di pacemaker (pm) biventricolare prima dell'ablazione del nodo AV mentre 2 pz hanno effettuato l'impianto del pm subito dopo l'ablazione. L'endpoint della procedura è stato il blocco AV completo che doveva persistere dopo almeno 30 minuti dall'ultima erogazione di RF e dopo somministrazione di 1 mg di atropina ev.

A tutti i pz è stato impiantato un pacemaker biventricolare InSync (Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA) che veniva programmato in modalità DDD, nei pz con FA parossistica e/o persistente, e in modalità VVI, nei pz con FA permanente. Un defibrillatore automatico impiantabile (ICD) InSync è stato impiantato in 4 pz con concomitante indicazione a impianto di defibrillatore.¹⁷

Il seno coronario (SC) è stato incannulato in tutti i pz. Benché il target ottimale fosse l'impianto a livello del ramo posteriore o posterolaterale dell'SC, ciò è stato impossibile in 3 pz nei quali l'elettrodo è stato posizionato

nel ramo anteriore, in 2 casi, e in un ramo anterolaterale in un altro caso.

Due pz hanno presentato intensa dispnea durante la procedura che è stata pertanto interrotta per qualche minuto e completata solo successivamente. Nella prima settimana postimpianto, 3 pz hanno presentato un'estesa ecchimosi a livello della tasca chirurgica, complicanza che non ha richiesto interventi speciali e che si è risolta spontaneamente. Non è stata osservata alcuna complicanza maggiore.

Misure ECG

L'ECG standard a 12 derivazioni è stato registrato su carta alla velocità di 25 mm/sec. La durata del QRS è stata calcolata manualmente dai medici come media dei QRS delle 12 derivazioni.

Misure ecocardiografiche

L'ecocardiogramma è stato effettuato prima della procedura e nelle visite del follow-up. Sono stati calcolati i seguenti parametri: diametro telediastolico ventricolare sinistro in millimetri; frazione di eiezione ventricolare sinistra in percentuale mediante metodo di Simpson; valutazione semiquantitativa dell'insufficienza mitralica con color-Doppler.

Capacità di esercizio

La capacità di esercizio è stata effettuata con un "test del cammino" standard di 6 minuti, realizzato di base, quando possibile, e in ogni visita di follow-up sempre nello stesso corridoio dell'ospedale.

Valutazione della Qualità della Vita (QoL)

A tutti i pz è stato sottoposto il questionario Minnesota per la valutazione della QoL di base e 3, 6, 9 e 12 mesi dopo la procedura. Tutti i pz sono stati sottoposti a un altro questionario sul sintomo palpitazioni, che valutava l'entità dei sintomi correlati alla tachicardia attraverso l'attribuzione da parte dei pz di un punteggio variabile da 0 a 10.

Tali questionari sono stati compilati personalmente dal medico esaminatore senza l'aiuto di amici o familiari del paziente. I dati relativi alla QoL sono stati registrati di base e a ogni visita di follow-up. I punteggi dei due questionari sono stati calcolati con i medesimi criteri in tutti i pz.

Ablazione del nodo AV e stimolazione biventricolare nello scompenso cardiaco con fibrillazione atriale

Analisi statistica

I dati sono stati presentati in modo continuo come media \pm deviazione standard (SD).

Per il confronto di variabili parametriche a differenti tempi di valutazione è stato eseguito il *t*-test per dati appaiati usando un intervallo di confidenza del 95%. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato come statisticamente significativo.

Risultati

Sedici pz, 7 femmine (F) e 9 maschi (M) (età media 70 ± 5 anni) sono stati arruolati consecutivamente nello studio.

Le caratteristiche cliniche dei pz sottoposti ad *ablate and pace* biventricolare sono riassunte nella Tabella I. Sei pz presentavano CD ischemica, 5 primitiva, 3 ipertensiva e 2 valvolare. Tutti i pz prima e dopo la procedura hanno ricevuto un trattamento farmacologico ottimizzato che includeva ACE-inibitori, sartanici, nitrati, diuretici, antialdosteronici e beta-bloccanti. Per il controllo della frequenza cardiaca o per il mantenimento del ritmo sinusale sono stati utilizzati digossina (75%),

verapamil (12,5%), beta-bloccanti (56%), sotalolo (6%), amiodarone (81%). Due pz, durante la procedura, venivano trattati con infusione di dopamina a causa delle gravi condizioni emodinamiche.

Classe NYHA

Al momento dell'ablazione la classe funzionale NYHA era IV in 5 pz, tra IV e III in 1 pz, III in 9 pz e II in 1 pz. A 3 mesi di follow-up, la classe NYHA è migliorata significativamente ed era III in 2 pz, II in 6 pz, tra II e I in 1 pz, e I in 7 pz. Tale miglioramento permaneva nel tempo e la sua evoluzione è riassunta nella Tabella II.

Durata del QRS

Otto pz presentavano una durata del QRS > 120 msec; nei restanti, la durata del QRS era compresa tra 90 e 120 msec. Nell'intera coorte il valore medio della durata del QRS era 125 ± 23 msec. A 3 mesi era 110 ± 12 msec ($p = 0,006$) e a 12 mesi era 104 ± 10 msec ($p = 0,01$) [Tab. II].

FE e DTD

La FE (valore medio basale $31 \pm 15\%$) è migliorato dopo 3 mesi di follow-up raggiungendo un valore

TABELLA I Caratteristiche cliniche basali

Pazienti (n.)	Iniziali	Età (anni)	Genere	Diagnosi	NYHA	FA	QRS (msec)	FE (%)	DTD (mm)	QoL	6'WT	Palpitazioni
1	MR	67	F	CI	IV	perm	150	25	60	54	0	9
2	CM	71	F	CIS	III-IV	perm	160	30	65	72	50	6
3	DME	80	F	CMP	III-IV	perm	100	60	50	61	30	5
4	MM	71	F	CMP	IV	perm	90	10	58	58	30	8
5	FA	59	F	CMP	III	perm	130	40	52	50	50	7
6	PM	70	F	CI	III	perm	100	48	52	52	80	9
7	AV	68	M	CIS	III	parox	160	25	69	54	30	6
8	TD	62	M	CMP	III	parox	120	25	63	49	190	7
9	OA	65	M	CI	II	perm	130	28	54	28	200	7
10	VR	72	M	CIS	III	perm	120	54	58	70	50	8
11	CE	72	M	CV	III	perm	150	37	53	52	45	5
12	MB	77	M	CIS	III	perm	150	20	62	44	80	3
13	QA	78	M	CMP	III	parox	100	40	52	52	35	5
14	RA	73	M	CIS	III	perm	95	28	52	62	27	6
15	FR	67	F	CV	IV	perm	125	35	58	60	20	8
16	CA	68	M	CIS	IV	perm	120	28	53	60	20	6

CI, cardiopatia ipertensiva; CIS, cardiopatia ischemica; CMP, cardiomiopatia primitiva; CV, cardiopatia valvolare; FA, fibrillazione atriale; FE, frazione di eiezione; DTD, diametro telediastolico ventricolare sinistro.

TABELLA II Risultati

	Base	3 mesi	p*	12 mesi	p*
NYHA	3,2 ± 0,5	1,6 ± 0,7	0,0001	1,7 ± 0,5	0,0001
QRS	125 ± 23	110 ± 12	0,006	104 ± 10	0,01
FE	31 ± 15	42 ± 16	0,0001	40 ± 14	0,0001
DTD	53 ± 15	49 ± 14	0,0001	51 ± 16	0,025
6'WT	56,4 ± 64,6	135 ± 103	0,007	148,7 ± 112,5	0,0001
QoL	51 ± 17,6	24,6 ± 13,2	0,0001	22,8 ± 11,6	0,0001
Palpitazioni	6,5 ± 1,6	0,5 ± 0,8	0,0001	0,4 ± 0,8	0,0001

*La significatività è espressa verso i valori basali. 6'WT, test del cammino di 6 minuti; FE, frazione di eiezione; DTD, diametro telediastolico ventricolare sinistro; QoL, qualità della vita.

medio di 42 ± 16% (p < 0,0001) e tale miglioramento persisteva dopo 12 mesi, presentando un valore medio di 40 ± 14% (p < 0,0001).

Il DTD (valore medio basale 53 ± 15 mm) si riduceva dopo 3 mesi di follow-up fino a 49 ± 14 mm (p = 0,0001) e rimaneva significativamente inferiore rispetto alla base dopo 12 mesi, con un valore di 51 ± 16 mm (p = 0,025) [Tab. II].

Test del cammino di 6 minuti

Al momento del ricovero in ospedale, 2 pz in classe NYHA IV non sono stati in grado di effettuare il test per la presenza di gravi sintomi di SCC. Negli altri 14 pz, il valore basale medio del test del cammino è stato di 56,4 ± 64,6 m; a 3 mesi era invece di 135 ± 103 m (p = 0,007) e dopo 12 mesi di follow-up era pari a 148,7 ± 112,5 m (p < 0,0001) [Tab. II].

Qualità della vita

Il valore medio basale dello score del questionario Minnesota è stato 51,07 ± 17,64; a 3 mesi era 24,67 ± 13,2 (p < 0,0001) e a 12 mesi 22,8 ± 11,65 (p < 0,0001).

Il valore medio basale dello score del questionario sulle palpitazioni è stato 6,5 ± 1,6; a 3 mesi era 0,5 ± 0,8 (p < 0,0001) e a 12 mesi 0,4 ± 0,8 (p < 0,0001) [Tab. II].

Discussione

I pz con SCC e FA presentano prognosi peggiore rispetto a pz con SCC in ritmo sinusale.¹ La FA peggiora i sintomi, la funzione ventricolare sinistra e la QoL. La disfunzione cardiaca diventa a sua volta causa ed effet-

to della FA. L'ablazione transcateretere mediante RF è un approccio ampiamente accettato per il trattamento della FA sintomatica refrattaria ai farmaci. È stato dimostrato che la procedura di *ablate and pace* migliora la capacità di esercizio, la QoL e la funzione ventricolare sinistra. Tuttavia, la maggior parte dei pz, dopo la procedura, diventa pm dipendente. Dati consistenti provenienti da studi osservazionali hanno dimostrato che il pacing apicale destro è in grado di determinare un progressivo peggioramento della funzione ventricolare sinistra per dissincronia cardiaca e per peggioramento dell'insufficienza mitralica.^{18,19} Pertanto, la riduzione della percentuale di pacing dopo ablazione del nodo AV potrebbe mitigare gli effetti negativi della stimolazione cardiaca non fisiologica. Nella pratica, però, ciò è impossibile perché l'obiettivo ottimale dell'ablazione del nodo AV è il blocco AV completo e, fra l'altro, è raccomandata in tali pz una frequenza di stimolazione di 80-90 ppm per evitare il prolungamento del QT e conseguenti aritmie ventricolari maligne.²⁰⁻²³ La conseguenza è che questi pz vengono stimolati costantemente con percentuali di pacing vicine al 100%. Lo studio MOST ha dimostrato che, nonostante il mantenimento del sincronismo AV, in modalità DDDR una percentuale di pacing apicale destro >40% determina un incremento del rischio di ospedalizzazione per SCC di 2,6 volte superiore rispetto ai pz con più bassa percentuale di stimolazione e QRS spontaneo di durata normale.²⁴ Il pacing biventricolare è stato introdotto per migliorare la funzione ventricolare sinistra nei pz con SCC, attività cardiaca desincronizzata, QRS prolungato e blocco di branca sinistro (BBS).^{25,26} Lo scopo del nostro studio è stato

quello di valutare la fattibilità del pacing biventricolare dopo ablazione del nodo AV indipendentemente dalla durata del QRS in pz con SCC e FA refrattaria ai farmaci. I pz arruolati allo studio hanno presentato, come atteso, una drammatica riduzione dei sintomi legati alle palpitazioni da FA. Nel contempo sono migliorate sia la QoL sia la funzione ventricolare sinistra così come si è riscontrato un miglioramento della capacità lavorativa senza alcun effetto deleterio legato a una percentuale di pacing del 100%. Occorre sottolineare che la nostra popolazione era costituita solo da pz con grave disfunzione ventricolare sinistra secondaria a CD. In tali pz ci saremmo aspettati il peggior effetto possibile da pacing ventricolare asincrono. Al contrario, il pacing biventricolare ha dimostrato un sensibile miglioramento di tutti i parametri valutati i cui valori sono rimasti stabili nel tempo in 12 mesi di follow-up. Solo 1 pz ha presentato alla visita effettuata al sesto mese di follow-up un peggioramento di tutti i parametri. Abbiamo osservato in tale soggetto un ripristino spontaneo della conduzione AV con alta frequenza ventricolare; è stata pertanto ripetuta la procedura di ablazione del nodo AV con conseguente blocco AV completo e ripristinato il pacing biventricolare permanente. Dopo questa nuova procedura il pz si presentava sia alla visita a 9 mesi sia a quella a 12 in eccellenti condizioni. È interessante menzionare che in 2 pz con FA parossistica abbiamo osservato una riduzione del burden di FA nei 12 mesi di follow-up. Per la detezione della FA è stata utilizzata la memoria dei dispositivi Insync III dedicata al riconoscimento delle tachicardie atriali.²⁷ In questi 2 pz, il burden totale di FA dopo la procedura si è ridotto drasticamente nel tempo. Anche se questi dati non possono essere valutati statisticamente, l'osservazione è però molto stimolante. Trial clinici prospettici più ampi dovranno chiarire in seguito i risultati del nostro lavoro che è uno studio pilota sistematico, prospettico, disegnato per valutare fattibilità e utilità della procedura di *ablate and pace* biventricolare in pz con SCC anche senza difetti di conduzione intraventricolare.

Limiti dello studio

Potenziati limiti nel disegno dello studio potrebbero aver influenzato i nostri risultati: il numero di pz era esiguo; le visite del follow-up sono state eseguite da

medici non in condizioni di "cieco"; inoltre, il questionario sulle palpitazioni non è un test standardizzato e lo score era calcolato empiricamente in base ai sintomi riferiti.

Conclusioni

Nei pz con scompenso cardiaco e FA refrattaria ai farmaci, pur in assenza di QRS largo da BBS, la procedura di ablazione transcateretere mediante RF del nodo AV, associata a impianto di pacemaker definitivo biventricolare, è un approccio ben tollerato: migliora in maniera statisticamente significativa i sintomi da cardiopalmo, la qualità della vita, la capacità lavorativa e la funzione ventricolare sinistra; tali effetti sono stabili nel tempo e non si associano ad alcun deterioramento emodinamico conseguente alla procedura. Ulteriori effetti favorevoli dovranno essere dimostrati.

Bibliografia

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-952.
2. Nemec J, Shen W-K. Pharmacotherapy of atrial fibrillation. *Expert Opin Pharmacoter* 1999;1:81-96.
3. Antman EM, Bearer AD, Cantillon C, et al. Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter: a staged care approach with new antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:698-707.
4. Pritchett ELC. Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;326:1264-1271.
5. Zehender M, Hohnloser S, Muller B, et al. Effects of amiodarone versus quinidine and verapamil in patients with chronic atrial fibrillation: results of a comparative study and a 2-year follow up. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1054-1059.
6. Crijns HJ, Van Gelder IC, Van Gilst WH, et al. Serial antiarrhythmic drug treatment to maintain sinus rhythm after electrical cardioversion for chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1991;68:335-341.
7. Stevenson WG, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:910-911.
8. Dies DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:695-703.
9. Twidale N, Sutton K, Bartlett L, et al. Effects of cardiac performance of atrioventricular node catheter ablation using radiofrequency current for drug-refractory atrial arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:1275-1284.
10. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, Gammage MD. Atrioventricular nodal ablation and implantation of mode swit-

- ching dual chamber pacemaker: effective treatment for drug refractory paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 1998;79:543-547.
11. Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, et al. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 1998;2:121-135.
 12. Fitzpatrick AP, Kourouyan HD, Siu A, et al. Quality of life and outcomes after radiofrequency His-bundle catheter ablation and permanent pacemaker implantation: impact of treatment in paroxysmal and established atrial fibrillation. *Am Heart J* 1996;131:499-507.
 13. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Influence of atrioventricular junction radiofrequency ablation in patients with chronic AF and flutter on quality of life and cardiac performance. *Am J Cardiol* 1994;74:242-246.
 14. Szili-Torok T, Kimman GP, Theuns D, et al. Deterioration of left ventricular function following atrio-ventricular node ablation and right ventricular apical pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Europace* 2002;4:61-65.
 15. Vanderheyden M, Goethals M, Anguera I, et al. Hemodynamic deterioration following radiofrequency ablation of the atrioventricular conduction system. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(10 Pt I):2422-2428.
 16. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;34:1043-1051.
 17. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guidelines for implantation of cardiac pacemaker and antiarrhythmia devices. *Circulation* 2002;106:214.
 18. Vassalo JA, Cassidy DM, Miller JM, et al. Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: effect of underlying heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1228-1233.
 19. Saad EB, Marrouche NF, Martin DO, et al. Frequency on association of symptomatic deterioration after dual-chamber defibrillator implantation in patients with ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;90:79-82.
 20. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al. Sudden death after radiofrequency ablation of the atrioventricular node in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:105-110.
 21. Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(2 Pt I):343-348.
 22. Duff HJ, Raj SR, Exner DV, et al. Randomized controlled trial of fixed rate versus rate responsive pacing after radiofrequency atrioventricular junction ablation: quality of life, ventricular refractoriness, and paced QT dispersion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1163-1170.
 23. Azar KR, Lippman N, Kluger J. Recurrent polymorphic ventricular tachycardia complicating radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:1837-1840.
 24. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al.; for the Mode Selection Trial (MOST) investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932-2937.
 25. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-880.
 26. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al.; for the MIRACLE study group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346:1845-1853.
 27. Gillis AM, Wyse DG, Connolly SJ, et al. Atrial pacing peria-blation for prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1999;99:2553-2558.

Indirizzo per la corrispondenza

Giuseppe De Fabrizio
Via Del Balzo, 59
83100 Avellino
Tel.: 0825-203317
Fax: 0825-203238
E mail: g.defabrizio@libero.it