

ALMA MATER STUDIORUM UNIVERSITA' DI BOLOGNA

DOTTORATO IN FISIOPATOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

MED/11

Coordinatore: Prof. Angelo Branzi

**LA TERAPIA ELETTRICA DI RESINCRONIZZAZIONE
CARDIACA**

TESI DI DOTTORATO

Presentata dal Dott.
CINZIA VALZANIA

Relatore: Chiar.mo Prof.
GIUSEPPE BORIANI

Esame finale anno 2008

INDICE

Introduzione	Pag.	2
La terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca	«	2
Tecnica di impianto	«	3
Effetti della terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca	«	4
Quesiti aperti	«	5
Obiettivi della ricerca	«	7
Valutazione degli effetti acuti e cronici della terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca	«	8
Studio I	«	8
Studio II	«	11
Studio III	«	14
Studio IV	«	17
Ottimizzazione della terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca	«	22
Studio V	«	22
Studio VI	«	27
Diverse modalità di elettrostimolazione per la resincronizzazione cardiaca		34
Studio VII	«	34
Resincronizzazione cardiaca e variazioni del flusso coronarico	«	40
Studio VIII	«	40
Bibliografia	«	46
Lavori a stampa pubblicati durante il ciclo di dottorato	«	58

INTRODUZIONE

La terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca

La terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca è stata introdotta negli ultimi anni per il trattamento di pazienti selezionati con scompenso cardiaco grave. Questa terapia viene attuata mediante impianto di dispositivi di elettrostimolazione cardiaca (pacemaker o defibrillatori), predisposti per stimolazione biventricolare o ventricolare sinistra, al fine di correggere la dissincronia di contrazione presente in pazienti con scompenso cardiaco associato a ritardo di conduzione intraventricolare.¹⁻¹¹

Lo scompenso cardiaco cronico severo si associa ad alterazioni cardiache strutturali ed ultrastrutturali che sono responsabili di una eterogeneità di propagazione dell'impulso elettrico e dell'insorgenza di dissincronia di contrazione a diversi livelli: atrioventricolare, intraventricolare, ed interventricolare.¹² Tale condizione può essere svelata all'ECG di superficie da un allargamento del QRS. La prevalenza di turbe di conduzione intraventricolare in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o scompenso cardiaco conclamato oscilla tra il 27 e il 53%,¹³ e dati della letteratura suggeriscono che un allargamento progressivo del QRS sia un predittore indipendente di mortalità.^{11,14}

La terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca è stata introdotta con il rationale di determinare una più fisiologica sequenza di attivazione inter- ed intraventricolare, al fine di ottenere una più regolare sequenza di contrazione del ventricolo sinistro. Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che la terapia di resincronizzazione cardiaca si associa ad un miglioramento dei sintomi di scompenso, riduzione delle ospedalizzazioni e riduzione della mortalità.^{15,16}

In base alle attuali linee guida,¹⁷ la terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca è raccomandata nei pazienti con scompenso cardiaco severo (classe NYHA III-IV) nonostante terapia medica ottimale, durata del QRS >120 ms, e frazione d'eiezione del ventricolo sinistro <35%. Tuttavia, con i criteri di selezione attuali, il 20-30% circa dei pazienti sottoposti ad impianto di un dispositivo per resincronizzazione cardiaca presenta un'inadeguata risposta clinico-strumentale a tale trattamento. In particolare, il criterio della durata del QRS ha dimostrato dei limiti nell'identificazione dei soggetti con una dissinergia di contrazione correggibile con il pacing biventricolare.¹⁸ A tale proposito, alcuni studi hanno evidenziato come specifici parametri clinico-strumentali, quali la presenza di pregresso infarto, l'assenza di un importante rigurgito mitralico, ed una limitata dissincronia intraventricolare all'analisi

ecocardiografica con Tissue Doppler Imaging, siano più frequentemente riscontrabili nei non responder alla terapia di resincronizzazione elettrica.¹⁹ Alla luce della complessità delle procedure di impianto, specie in termini di costi diretti e indiretti, un problema attualmente aperto è dato dunque dalla necessità di migliorare sensibilmente le metodiche di selezione dei candidati alla terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca. Viene riposto inoltre interesse nelle procedure di ottimizzazione post-impianto dei dispositivi per resincronizzazione cardiaca, al fine di migliorare la risposta in cronico a tale trattamento.

Tecnica di impianto

La terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca prevede il posizionamento di almeno due elettrocateri ventricolari, uno per la stimolazione del ventricolo destro e l'altro per la stimolazione del ventricolo sinistro, cui si associa un ulteriore catetere per il sensing e pacing atriale. La stimolazione ventricolare sinistra viene ottenuta posizionando il catetere in un ramo del seno coronarico, preferibilmente postero-laterale. L'approccio attualmente più diffuso è quello transvenoso, ma è possibile anche l'inserzione epicardica per via toracotomica.

L'impianto inizia con l'incannulazione della vena succlavia sinistra e con il posizionamento nella stessa di un introduttore peel-away, all'interno del quale viene fatto scorrere il catetere guida, che sotto controllo radiologico viene avanzato in atrio destro fino ad imboccare il seno coronarico. Quindi si introduce, attraverso il catetere guida, il catetere di Swann-Ganz per la venografia. Dopo aver effettuato il venogramma e scelto la vena più idonea, il posizionamento del catetere da stimolazione in seno coronarico può essere effettuato con vari sistemi. Attualmente i sistemi disponibili adottano due diverse modalità: la prima prevede il posizionamento del catetere con l'ausilio di guide da angioplastica, la seconda adotta invece cateteri che si posizionano con l'aiuto dello stiletto.

Attualmente la percentuale di successo all'impianto risulta dell'86-90%.²⁰ Nell'ampia casistica dello studio MIRACLE,²⁰ il tentativo di impianto è risultato inefficace nell'8% dei casi e le complicanze osservate sono rappresentate dalla dissezione del seno coronarico (4%), dalla perforazione del seno coronarico o di uno dei suoi rami (2%). Un tamponamento cardiaco si è verificato nello 0.9-1% dei casi. Durante il follow-up, un riposizionamento del catetere per la stimolazione del ventricolo sinistro si è reso necessario nel 2% dei pazienti.

Effetti della terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca

Una serie di studi, condotti su pazienti con scompenso cardiaco cronico e disfunzione ventricolare sinistra, ha documentato un miglioramento emodinamico acuto della stimolazione biventricolare, rappresentato da un incremento dell'indice cardiaco, del dp/dt max, della frazione d'eiezione biventricolare, unitamente ad una riduzione della pressione capillare polmonare e delle resistenze vascolari.²¹⁻²³

In un follow-up a medio e lungo termine, la stimolazione biventricolare si è associata ad una riduzione dei diametri e volumi ventricolari, configurando un quadro di "reverse remodeling ventricolare". Questo si associa ad un incremento della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, e ad una riduzione dell'area di rigurgito mitralico.²⁰

Dal punto di vista neuro-ormonale, dati della letteratura hanno segnalato una riduzione dei livelli plasmatici di brain natriuretic peptide (BNP) in pazienti sottoposti a pacing biventricolare,²⁴ e questo appare in linea con il miglioramento della performance ventricolare.

Elemento cruciale è rappresentato dall'evidenza che il miglioramento della funzione sistolica indotto dalla terapia di resincronizzazione cardiaca si verifica in associazione ad una riduzione del consumo miocardico di ossigeno, implicando un miglioramento dell'efficienza cardiaca.²⁵

I benefici emodinamici e funzionali indotti dal pacing biventricolare si associano ad un miglioramento dei parametri clinici (qualità di vita, classe funzionale NYHA, distanza percorsa al test dei 6 minuti),^{6,15,20} con conseguente riduzione del numero di ospedalizzazioni.¹⁵ Riguardo all'impatto della terapia di resincronizzazione cardiaca sulla sopravvivenza, lo studio COMPANION ha evidenziato una riduzione significativa dell'end-point combinato morte e ospedalizzazione nei pazienti sottoposti a resincronizzazione cardiaca (con pacemaker o defibrillatore).²⁶ Nel sottogruppo di pazienti randomizzati ad impianto di defibrillatore biventricolare si è osservata una significativa riduzione della mortalità totale. Più recentemente, i risultati dello studio CARE-HF hanno evidenziato come il trattamento cronico con CRT di per sé sia in grado di migliorare la mortalità totale.¹⁶

Il meccanismo sottostante al miglioramento clinico, emodinamico e neuro-ormonale indotto dalla terapia di resincronizzazione cardiaca sembra essere la riduzione della dissincronia inter-, e soprattutto intra-ventricolare.¹⁸ Il miglioramento della funzione ventricolare sinistra sarebbe appunto dipendente da un pattern più omogeneo di attivazione e contrazione ventricolare, come documentato da studi eseguiti sia con ecocardiografia e Tissue Doppler Imaging,¹⁹ sia con metodiche di imaging nucleare.²⁷ A

conferma di questo, la dissincronia intraventricolare sembra non solo un target del trattamento, ma anche un importante predittore di risposta alla CRT.¹⁹

Quesiti aperti

Nonostante siano disponibili numerosi dati sugli effetti della CRT, rimangono alcune aree di grigio, che riguardano principalmente l'impiego della stimolazione biventricolare nei pazienti con fibrillazione atriale o con scompenso cardiaco non di grado avanzato. Tali interrogativi sono l'oggetto di trials attualmente in corso.¹⁵

Poiché circa un terzo dei pazienti sottoposti ad impianto di un dispositivo per CRT non mostra alcun miglioramento funzionale ed ecocardiografico, alla luce della complessità delle procedure di impianto e dei costi associati appare necessario identificare quali siano i migliori parametri clinico–strumentali (rilevabili in condizioni basali e/o durante sforzo) in grado di predire la risposta al trattamento di resincronizzazione cardiaca. A questo proposito, poiché la durata del QRS non si è dimostrata un buon predittore di risposta alla CRT, un crescente interesse è stato riposto nella valutazione della dissincronia ventricolare mediante Tissue Doppler Imaging e metodiche di imaging nucleare.¹⁹ Al momento, tuttavia, non è codificato quale parametro di dissincronia debba essere preferenzialmente utilizzato nella selezione dei candidati alla CRT.

Un'ottimizzazione eco–guidata della programmazione di un device per CRT è risultata in grado di migliorare in acuto la portata cardiaca, riducendo la dissincronia intraventricolare sinistra.^{28,29} Pochi dati sono al momento disponibili sulle possibili modificazioni della programmazione ottimale del device durante follow-up, e rimane irrisolta la questione se un'ottimizzazione del dispositivo durante esercizio possa procurare un beneficio emodinamico addizionale a quello apportato da un'ottimizzazione effettuata solo a riposo. Sono auspicabili trials randomizzati placebo–controlled che valutino inoltre se il beneficio emodinamico acuto apportato dall'ottimizzazione di un device per CRT si traduce in reali benefici dal punto di vista clinico e prognostico.

Sebbene una serie di studi in acuto abbia evidenziato come la stimolazione del solo ventricolo sinistro produca effetti emodinamici simili o migliori rispetto alla stimolazione biventricolare,^{30,31} pochi sono i dati relativi agli effetti in cronico di questa modalità di stimolazione. Qualora documentate da studi ad ampia scala,³² queste osservazioni sarebbero rilevanti dal punto di vista tecnico ed economico, in quanto i benefici della stimolazione del ventricolo sinistro possono essere ottenuti con procedure di impianto meno impegnative e presentano un buon profilo in termini di costo–efficacia.

Sebbene infine siano noti gli effetti della CRT in termini clinici e prognostici,¹⁵ l'eventuale beneficio aggiuntivo di una terapia combinata CRT-ICD versus CRT non è stato ancora esplorato da trials randomizzati, e rimane a tutt'oggi un'area di incertezza nel trattamento dei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra.

OBIETTIVI DELLA RICERCA

In pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV nonostante terapia medica ottimizzata, QRS largo all'ECG ed indicazione clinica all'impianto di un dispositivo per resincronizzazione cardiaca con proprietà di defibrillazione, ci siamo proposti di:

- Valutare gli effetti acuti e cronici della terapia di resincronizzazione cardiaca sulla funzione sisto–diastolica e sulla dissincronia ventricolare sinistra, sia in condizioni di riposo, sia durante sforzo (studi I – IV).
- Valutare gli effetti e le variazioni a medio–lungo termine e tra riposo ed esercizio di un'ottimizzazione eco–guidata della terapia di resincronizzazione cardiaca (studi V e VI).
- Confrontare gli effetti elettro–meccanici della stimolazione ventricolare sinistra a quelli di una stimolazione biventricolare in un follow up a medio termine (studio VII).
- Analizzare gli effetti di diverse modalità di pacing biventricolare sul flusso coronarico regionale, valutato mediante ecocardiografia transtoracica (studio VIII).

VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI ACUTI E CRONICI DELLA TERAPIA ELETTRICA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Studio I

Effetti della terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca sulla funzione sistolica ventricolare sinistra e destra durante esercizio

Introduzione e scopo dello studio

Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) si associa ad un miglioramento dei sintomi di scompenso e della tolleranza allo sforzo.¹⁻⁴ Pochi dati sono tuttavia disponibili riguardo ai meccanismi alla base dei benefici clinici associati alla terapia di resincronizzazione cardiaca. In questo studio abbiamo analizzato, mediante angiocardioscintigrafia, gli effetti di una stimolazione biventricolare continuativa sulla funzione sistolica ventricolare sinistra e destra, a riposo e sotto sforzo.

Metodi

Quindici pazienti, impiantati con un dispositivo per stimolazione biventricolare presso l'Istituto di Cardiologia dell'Università di Bologna, sono stati sottoposti ad angiocardioscintigrafia (a riposo e durante sforzo al cicloergometro) prima dell'impianto e dopo 3 mesi. La frazione d'eiezione ventricolare sinistra (LVEF) e destra (RVEF) sono state derivate dalla curva attività-tempo. I volumi del ventricolo sinistro sono stati calcolati in base al metodo di Massardo et al.⁵

Risultati

La popolazione di base era costituita da 15 pazienti (12 uomini, 3 donne), di età media 62 ± 5 anni. La cardiopatia di base era idiopatica in 8 pazienti, ischemica in 7. Tutti i pazienti erano in ritmo sinusale. Dopo 3 mesi di stimolazione biventricolare si è osservata una riduzione della classe funzionale NYHA (2.5 ± 0.7 vs. 3.1 ± 0.5 , $p < 0.001$) e della durata media del QRS (141 ± 27 vs. 189 ± 26 , $p < 0.001$). Il volume telediastolico del ventricolo sinistro (LVEDV) si è ridotto del 19% a riposo e del 15% durante esercizio ($p < 0.05$). Analogamente, il volume telesistolico del ventricolo sinistro (LVESV) si è ridotto del 27% a riposo e del 18% durante esercizio ($p < 0.05$). LVEF è aumentata del 35% a riposo e del 25% durante sforzo ($p < 0.05$). Al contrario, non si sono osservate variazioni significative di RVEF (+4% a

riposo, $p = 0.7$; +18% durante sforzo, $p = 0.3$). I cambiamenti percentuali di LVEF, RVEF, LVEDV e LVESV tra valutazione basale e a 3 mesi in condizioni di riposo sono risultati altamente correlati, per ciascun parametro, con quelli durante esercizio. Al contrario, non si è osservata alcuna correlazione tra i cambiamenti percentuali di LVEF e RVEF, sia a riposo ($r^2 = 0.001$; $p = 0.91$), sia durante sforzo ($r^2 < 0.001$; $p = 0.99$).

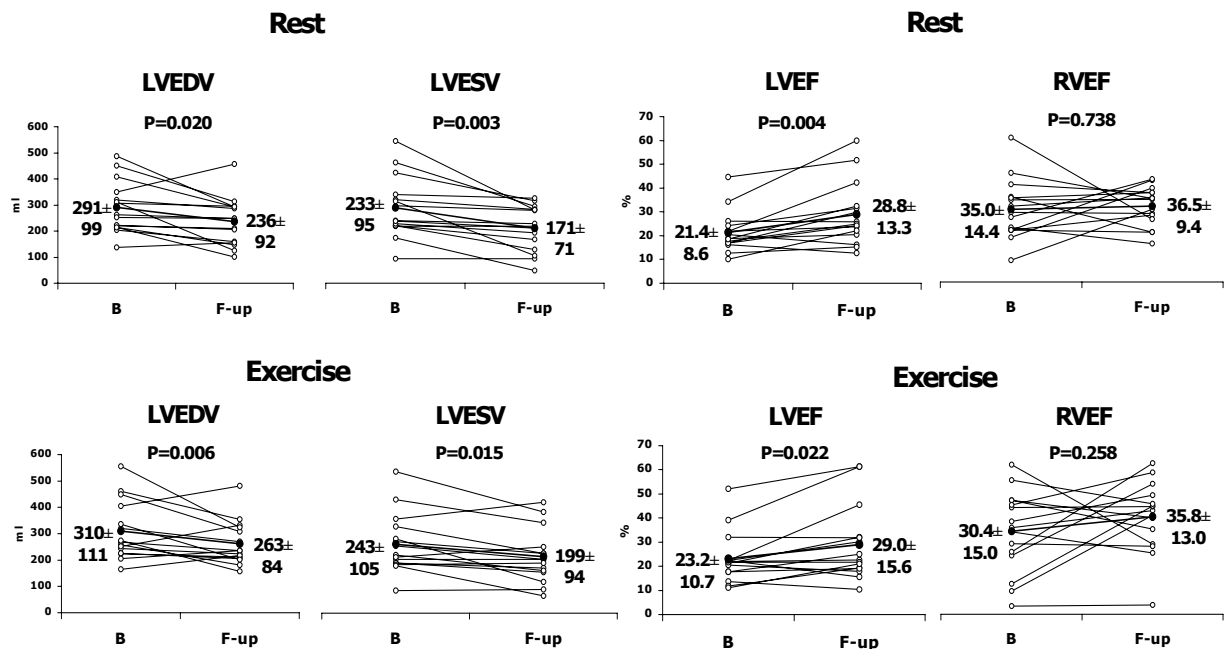


Figura 1: Variazioni dei parametri angiocardioscintigrafici tra la valutazione basale e quella a 3 mesi, sia a riposo, sia durante sforzo. LVEDV = volume telediastolico del ventricolo sinistro; LVESV = volume telesistolico del ventricolo sinistro; LVEF = frazione d'ieiezione del ventricolo sinistro; RVEF = frazione d'ieiezione del ventricolo destro.

Discussione

In questo studio abbiamo analizzato il processo di rimodellamento ventricolare post-CRT durante moderato esercizio fisico, focalizzandoci in particolare sugli effetti della CRT sulla funzione ventricolare destra durante sforzo.

I nostri risultati indicano che il rimodellamento inverso indotto dalla CRT coinvolge i volumi del ventricolo sinistro durante esercizio: a 3 mesi di follow up abbiamo infatti osservato una significativa riduzione di LVEDV e LVESV durante sforzo. Tuttavia, la funzione ventricolare destra non è apparsa significativamente modificata dalla stimolazione biventricolare, né a riposo, né durante sforzo.

In letteratura molta attenzione è stata rivolta ai determinanti della tolleranza allo sforzo nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio. Studi precedenti

hanno dimostrato che LVEF non correla strettamente con la capacità di esercizio, mentre RVEF è risultata un miglior predittore di tolleranza allo sforzo.⁶ Nel nostro studio il miglioramento clinico determinato da una stimolazione biventricolare continuativa non si è associato ad un significativo cambiamento della funzione ventricolare destra. La risposte della funzione ventricolare destra e sinistra alla CRT sembrano pertanto largamente indipendenti. In uno studio precedente,⁷ Perego et al. non hanno individuato alcuna correlazione tra i dP/dt rispettivamente del ventricolo destro e sinistro. Queste osservazioni, unitamente alla possibilità di migliorare la funzione ventricolare destra mediante pacing in presenza di un ritardo di attivazione localizzato, suggeriscono la necessità di analizzare separatamente gli effetti della CRT sulla funzione del ventricolo sinistro e destro.

Conclusione

A 3 mesi di follow up, la CRT si associa a reverse remodeling ventricolare ed incremento della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, sia a riposo, sia durante sforzo. Il processo di rimodellamento inverso indotto dalla CRT sembra non coinvolgere la funzione ventricolare destra.

Studio II

Effetti della terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca sulla funzione diastolica ventricolare sinistra

Introduzione e scopo dello studio

Mentre i benefici della terapia di resincronizzazione cardiaca sulla funzione sistolica ventricolare sinistra sono ampiamente dimostrati,¹ i dati sulla funzione diastolica ventricolare sinistra sono al momento pochi e contrastanti.²⁻¹⁰ In questo studio abbiamo analizzato gli effetti di una stimolazione biventricolare continuativa sulla funzione sisto–diastolica ventricolare sinistra, a riposo e sotto sforzo, valutata mediante angiocardioscintigrafia.

Metodi

Quindici pazienti, impiantati con un dispositivo per stimolazione biventricolare presso l'Istituto di Cardiologia dell'Università di Bologna, sono stati sottoposti ad una valutazione clinica e angiocardioscintigrafica subito dopo l'impianto e a 3 mesi di distanza. L'angiocardioscintigrafia all'equilibrio è stata eseguita a riposo e durante esercizio al cicloergometro, con un carico costante di 25 W. Dopo l'impianto le immagini angiocardioscintigrafiche sono state ottenute durante ritmo spontaneo e stimolazione biventricolare, a 3 mesi solo durante stimolazione biventricolare. La funzione diastolica è stata valutata misurando il peak filling rate (PFR), corrispondente al valore di picco della porzione diastolica della curva attività–tempo. I limiti di normalità per il PFR (≥ 2.5 ml/s) sono stati precedentemente definiti.¹¹

Risultati

La popolazione di base era costituita da 15 pazienti (12 uomini, 3 donne), di età media 62 ± 5 anni. Pre–impianto 13 pazienti erano in classe funzionale NYHA III, 2 in classe IV. La cardiopatia di base era idiopatica in 8 pazienti, ischemica in 7. Tutti i pazienti erano in ritmo sinusale. Dopo 3 mesi di stimolazione biventricolare, 9 pazienti (60%) hanno presentato una riduzione della classe NYHA da III a II, in nessun caso il quadro di scompenso cardiaco si è aggravato. La durata media del QRS è diminuita da 189 ± 26 ms a 141 ± 27 ms ($p < 0.001$). Come presentato nella Tabella 1, i volumi del ventricolo sinistro si sono ridotti e la frazione d'eiezione è aumentata a riposo da $21 \pm 9\%$ a $29 \pm 13\%$ ($p = 0.004$). Dopo l'impianto i valori di PFR in corso di ritmo spontaneo sono risultati al di sotto del limite di normalità, e sono rimasti

simili durante stimolazione biventricolare. A 3 mesi non si è osservata alcuna variazione significativa del PFR, sia a riposo, sia durante sforzo (Figura 1).

Tabella 1
Parametri angiocardioscintigrafici dopo l'impianto e a 3 mesi

		Spontaneo	BiV	BiV 3 mesi
LVEDV (ml)	riposo	291±99	265±95*	236±92*
	sforzo	310±111	294±100	263±84*
LVESV (ml)	riposo	233±95	210±110	171±71*
	sforzo	243±105	228±101	199±94*
LVEF (%)	riposo	21±9	23±11	29 ± 13*
	sforzo	23±14	25±14	29 ± 16*
PFR (ml/sec)	riposo	1.07±0.50	1.06±0.34	1.11 ± 0.45
	sforzo	1.33±0.48	1.45±0.62	1.23 ± 0.50

*=p<0.05 vs. spontaneo; BiV=biventricolare; LVEDV=volume telediastolico del ventricolo sinistro; LVESV=volume telesistolico del ventricolo sinistro; LVEF=frazione d'ieiezione del ventricolo sinistro; PFR=peak filling rate.

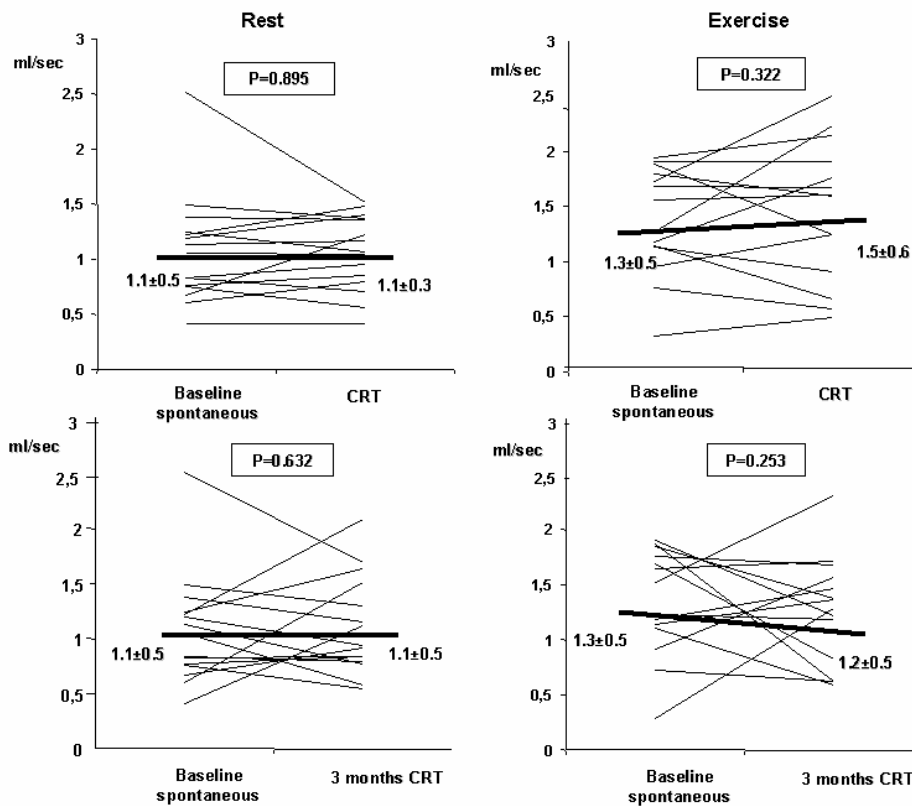


Figura 1. Variazioni di Peak Filling Rate tra ritmo spontaneo e stimolazione biventricolare dopo l'impianto (in alto) e a 3 mesi i follow-up (in basso).

Discussione

In acuto e dopo 3 mesi di stimolazione biventricolare, non è stato osservato alcun cambiamento della funzione diastolica ventricolare sinistra, valutata mediante angiocardioscintigrafia, sia a riposo, sia durante sforzo, nonostante un marcato miglioramento della funzione sistolica.

La funzione diastolica ventricolare sinistra è un fenomeno complesso, governato dall'interazione di molteplici fattori, tra cui la distensione ventricolare, le proprietà intrinseche del miocardio e le condizioni di carico del ventricolo sinistro. Le nostre osservazioni suggeriscono che la compliance ventricolare sinistra non sia significativamente migliorata dalla stimolazione biventricolare. Inoltre, il miglioramento della performance durante sforzo, indotto dalla resincronizzazione cardiaca, sembra non coinvolgere la funzione diastolica. Una possibile spiegazione per questo risultato è che alcuni dei fattori che contribuiscono all'alterato rilasciamento diastolico, tra cui anomalie nel ciclo del calcio e nell'attività beta-adrenergica, non siano direttamente modificati da un miglioramento della sincronia di contrazione.⁸

Queste osservazioni sono in linea con precedenti dati ecocardiografici, che mostrano l'assenza di modificazioni del deceleration time dopo 3 mesi di pacing biventricolare.⁴ Inoltre, studi emodinamici hanno documentato che in acuto la stimolazione biventricolare migliora la funzione sistolica ventricolare sinistra senza significativi cambiamenti delle pressioni di riempimento.^{8,9} Valutazioni emodinamiche a lungo termine¹⁰ suggeriscono una possibile riduzione della pressione telediastolica del ventricolo sinistro dopo 6 mesi di stimolazione ventricolare, osservazione che non è stato possibile effettuare direttamente in questo studio.

Conclusione

In un follow up a medio termine, il miglioramento della funzione sistolica ventricolare sinistra, apportato dal pacing biventricolare, non si accompagna a variazioni significative della funzione diastolica del ventricolo sinistro

Studio III

Effetti della terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca sulla dissincronia valutata mediante angiocardioscintigrafia

Introduzione e scopo dello studio

L'angiocardioscintigrafia con analisi di fase è stata proposta come metodica alternativa all'ecocardiografia con Tissue Doppler Imaging per lo studio della dissincronia in pazienti con scompenso cardiaco e disfunzione ventricolare sinistra.¹ Scopo di questo studio è stato: 1) valutare gli effetti di un trattamento continuativo con CRT sulla funzione e dissincronia del ventricolo destro e sinistro, a riposo e durante esercizio, valutati mediante angiocardioscintigrafia; 2) valutare se la dissincronia ventricolare, valutata con analisi di fase a riposo e durante esercizio, può predire la risposta alla CRT.

Metodi

Diciassette pazienti, impiantati con un dispositivo per stimolazione biventricolare presso l'Istituto di Cardiologia dell'Università di Bologna, sono stati sottoposti ad angiocardioscintigrafia (a riposo e durante sforzo al cicloergometro) subito dopo l'impianto e a 3 mesi di follow-up. Dopo l'impianto le immagini angiocardioscintigrafiche sono state ottenute durante ritmo spontaneo e stimolazione biventricolare. A 3 mesi, le immagini sono state registrate durante stimolazione biventricolare. Il calcolo della frazione d'eiezione e l'analisi di fase sono stati realizzati per entrambi i ventricoli. Nell'elaborazione automatica delle immagini parametriche di Fourier, la curva attività/tempo viene scomposta in una somma di sinusoidi di frequenza crescente ed ampiezza decrescente (armoniche). La prima armonica consente di calcolare la fase, cioè il ritardo relativo dell'inizio della curva attività/tempo, espresso in gradi. La dissincronia intraventricolare è stata espressa dalla deviazione standard dei valori di fase rispettivamente per il ventricolo sinistro e destro.¹ La dissincronia interventricolare è stata calcolata come differenza tra i valori medi di fase del ventricolo sinistro e destro.¹

Risultati

A 3 mesi di follow-up abbiamo osservato un significativo miglioramento della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, sia in condizioni di riposo (31 ± 13 vs. $24\pm 9\%$, $p = 0.002$), sia durante sforzo (31 ± 14 vs. $25\pm 10\%$, $p = 0.005$). La dissincronia intraventricolare sinistra è diminuita a riposo da 53 ± 27 ms a 33 ± 18 ms ($p = 0.002$), durante esercizio da 54 ± 27 ms a 41 ± 25 ms

($p = 0.02$). Abbiamo individuato una forte correlazione tra i valori di frazione d'iezione e dissincronia intraventricolare sinistra misurati a 3 mesi di follow-up ($r = -0.8$, $p < 0.001$ sia a riposo, sia durante sforzo).

La dissincronia intraventricolare destra è diminuita a riposo da 42 ± 21 ms a 27 ± 14 ms ($p = 0.01$), durante esercizio da 48 ± 22 ms a 35 ± 18 ms ($p = 0.03$). Tuttavia, la frazione d'iezione del ventricolo destro non è significativamente aumentata, né a riposo (37 ± 12 vs. $39 \pm 9\%$, $p = 0.33$), né durante sforzo (36 ± 11 vs. $37 \pm 10\%$, $p = 0.55$). Analogamente, non abbiamo osservato a 3 mesi variazioni della dissincronia interventricolare, né a riposo (20 ± 11 vs. 19 ± 13 ms, $p = 0.91$), né durante sforzo (24 ± 12 vs. 17 ± 10 , $p = 0.08$).

Nella valutazione post-impianto, l'esercizio, eseguito durante stimolazione biventricolare, si è associato ad una significativa riduzione della dissincronia intraventricolare prevalentemente nei responders, rispetto ai non responders (-12 ± 19 vs. $+17 \pm 31\%$, $p = 0.046$).

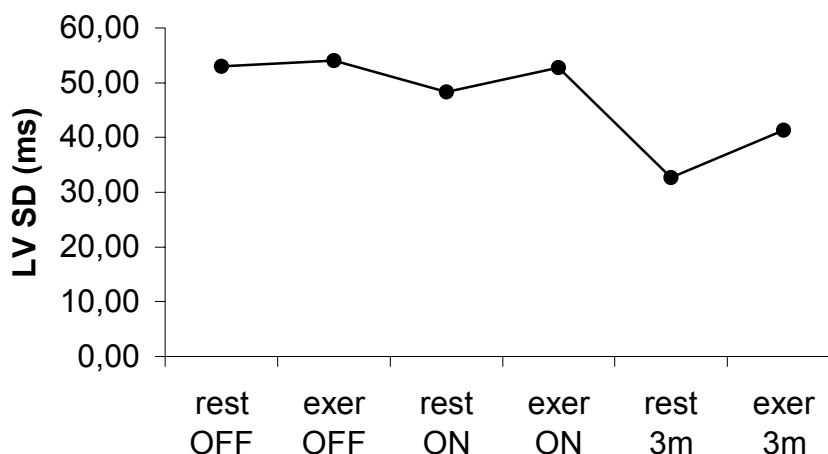


Figura 1. Variazione dei valori medi di dissincronia intraventricolare sinistra dopo l'impianto (stimolazione OFF e ON) e a 3 mesi (stimolazione ON). LV SD = deviazione standard dei valori di fase del ventricolo sinistro.

Discussione

Varie tecniche di imaging possono essere impiegate per valutare gli effetti della CRT sulla performance ventricolare.² In questo studio abbiamo analizzato la funzione e dissincronia del ventricolo sinistro e destro mediante angiocardioscintigrafia con analisi di fase, eseguita a riposo e durante sforzo.

I nostri risultati suggeriscono che il miglioramento della funzione ventricolare sinistra a 3 mesi di follow-up si associa ad una riduzione della dissincronia intraventricolare, ma non di quella interventricolare. Inoltre, risultati preliminari suggeriscono che una riduzione della dissincronia ventricolare sinistra durante sforzo possa predire una risposta positiva alla CRT.

Al momento, l'indicazione alla CRT viene posta sulla base dei criteri previsti dalle attuali linee guida,³ che includono il grado di scompenso cardiaco

(classe NYHA III–IV), la frazione d’iezione del ventricolo sinistro (<35%) e la durata del QRS (>120 ms). Tuttavia, il 20–30% dei pazienti selezionati in accordo a questi criteri non rispondono al trattamento con CRT. Studi hanno dimostrato che la presenza di dissincronia meccanica è rilevante nel definire la risposta alla CRT.^{1,4,5} Come noto, esistono vari tipi di dissincronia: 1) atrioventricolare; 2) interventricolare; 3) intraventricolare. Tra queste, la dissincronia intraventricolare, valutata a riposo con Tissue Doppler Imaging, sembra essere un importante fattore predittivo di risposta alla CRT.⁴⁻⁶ In aggiunta alle tecniche ecocardiografiche, l’imaging nucleare è stato proposto come tecnica di valutazione della dissincronia cardiaca, nella forma specialmente dell’angiocardioscintigrafia con analisi di fase.^{1,7,8} In una popolazione di pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica, sottoposti ad angiocardioscintigrafia con analisi di fase, Fauchier et al. hanno documentato che la dissincronia intraventricolare è un potente predittore di eventi cardiaci.¹ I risultati preliminari di questo studio, relativi ad una riduzione post–impianto della dissincronia intraventricolare da sforzo in pazienti responders alla CRT, possono apportare ulteriori elementi utili nello studio della dissincronia come predittore di risposta alla CRT.

Conclusione

In un follow-up a medio termine, i benefici della CRT, in termini di performance ventricolare a riposo e durante sforzo, sono associati ad una riduzione della dissincronia intraventricolare sinistra e destra, senza variazioni significative della dissincronia interventricolare. Risultati preliminari suggeriscono che una riduzione della dissincronia ventricolare sinistra durante sforzo può essere predittiva di una risposta positiva alla CRT.

Studio IV

Effetti elettromeccanici della terapia di resincronizzazione cardiaca a riposo e durante stress farmacologico

Introduzione e scopo dello studio

Studi clinici hanno dimostrato che la CRT migliora la funzione miocardica, i sintomi e la sopravvivenza nei pazienti con scompenso cardiaco severo e dissincronia elettromeccanica.¹⁻⁵ Questi benefici sono attribuibili ad un miglioramento della dissincronia interventricolare ed intraventricolare.^{6,7}

L'interruzione temporanea di una stimolazione biventriolare cronica risulta in una perdita progressiva dei miglioramenti funzionali ed emodinamici, a conferma del fatto che i benefici osservati in corso di stimolazione biventriolare sono realmente dipendenti dal pacing.^{6,8,9}

Nonostante le manifestazioni cliniche e fisiopatologiche tipiche dello scompenso cardiaco siano particolarmente evidenti durante sforzo, la maggior parte degli studi sui pazienti sottoposti a CRT sono stati eseguiti in condizioni di riposo. Lo scopo di questo studio è stato pertanto quello di valutare la risposta clinica, ecocardiografica e neuro-ormonale alla CRT in condizioni di riposo e durante stress farmacologico indotto dalla dobutamina, a stimolazione biventriolare attiva e dopo due settimane di sospensione dal trattamento.

Metodi

La popolazione di studio era costituita da 21 pazienti, precedentemente impiantati con un dispositivo per stimolazione biventriolare presso il Dipartimento di Cardiologia del Karolinska University Hospital (Stoccolma, Svezia), ed efficacemente trattati con CRT per almeno 6 mesi. L'età media era 62 ± 12 anni. L'eziologia di base era ischemica in 13 pazienti (62%), idiopatica in 8 (38%). Tutti i pazienti erano in ritmo sinusale, eccetto 2, che presentavano fibrillazione atriale permanente ed erano stati precedentemente sottoposti ad ablazione del nodo atrioventricolare. Una risposta positiva al trattamento cronico con CRT è stata definita come un miglioramento della classe funzionale, della tolleranza allo sforzo e della qualità di vita dopo 6 mesi di stimolazione biventriolare continuativa.

Il protocollo di studio ha previsto una valutazione dei pazienti in due tempi: 1) durante stimolazione biventriolare attiva ("on"); 2) dopo 2 settimane di interruzione della stimolazione biventriolare ("off"). In entrambi i momenti la valutazione ha compreso: esame obiettivo, elettrocardiogramma a 12

derivazioni, test sulla qualità di vita, test dei 6 minuti, dosaggio del brain natriuretic peptide (BNP), ecocardiogramma.

L'esame ecocardiografico è stato condotto in condizioni di riposo e dopo infusione di dobutamina (5 µg/kg/min per i primi 3 minuti, 10 µg/kg/min per i successivi 5 minuti), e ha compreso una valutazione standard e con Tissue Doppler Imaging (TDI). Le velocità tissutali di picco durante la contrazione sistolica (S_m), la fase diastolica iniziale (E_m) e la contrazione atriale (A_m) sono state espresse come media dei valori misurati a livello delle porzioni basali di setto, parete laterale, parete inferiore ed anteriore. Per ogni parete ventricolare, il ritardo elettromeccanico è stato espresso come tempo al picco della velocità sistolica tissutale (T_s), e misurato dall'inizio del QRS al picco di S_m .^{10,11} La dissincronia intraventricolare è stata espressa come: 1) ritardo setto-parete laterale, corrispondente alla differenza tra T_s del setto e della parete laterale; 2) massimo ritardo elettromeccanico intraventricolare, corrispondente alla massima differenza tra i T_s delle 4 pareti ventricolari.¹² La dissincronia interventricolare è stata espressa come ritardo meccanico interventricolare (IVMD), corrispondente alla differenza tra il tempo di pre-eiezione aortico e polmonare, misurati rispettivamente dall'inizio del QRS all'inizio del flusso Doppler aortico e polmonare.^{10,11}

Risultati

C'è stato un lieve peggioramento clinico da "on" a "off", riflesso da una riduzione della distanza percorsa al test dei 6 minuti (460±47 vs. 480±50 m, $p = 0.004$) e da un trend verso un incremento dei valori di BNP (246±250 vs. 185±209, $p = 0.06$). I parametri ecocardiografici, misurati durante la fase "on" e "off" sia in condizioni di riposo, sia dopo infusione di dobutamina (stress), sono riportati nella tabella I.

In condizioni di riposo, il passaggio dalla fase "on" a "off" si è associato ad un incremento della dissincronia intra- ed interventricolare, con un conseguente peggioramento della funzione sistolica e diastolica ventricolare, riflesso da una riduzione della frazione d'eiezione (LVEF) e del tempo di riempimento del ventricolo sinistro.

In entrambi le fasi, lo stress farmacologico ha indotto un miglioramento della performance sisto-diastolica del ventricolo sinistro, senza modificare i parametri di dissincronia intra- ed interventricolare. L'incremento dei parametri funzionali è risultato simile nella fase "on" e "off". Tuttavia, i valori di portata cardiaca, dP/dt e S_m sono risultati più elevati durante stress nella fase "on" rispetto ad "off".

E' risultata una correlazione tra l'aggravamento dei parametri clinici da "on" a "off" e il peggioramento della funzione sistolica (LVEF) e diastolica ventricolare (espressa dal rapporto tra tempo di riempimento del ventricolo sinistro e ciclo RR).

	ON			OFF		
	RIPOSO	STRESS	Δ	RIPOSO	STRESS	Δ
LVEDD (mm)	67±10	66±10*	-1±3	70±11*	68±12 [#]	-2±4
LVESD (mm)	57±11	54±11*	-3±4	60±11*	57±11 ^{†#}	-3±4
LVEDV (ml)	222±78	214±80	-8±24	231±85	228±94	-3±24
LVESV (ml)	153±64	137±64*	-16±18	163±67*	150±73 ^{†#}	-13±24
LVEF (%)	33±7	38±7*	5±4	30±5*	36±7 [†]	6±5
Aortic VTI (cm)	15±3	17±4*	2±3	13±3*	15±3 ^{†#}	2±2
CO (l/min)	3.4±1.0	4.5±1.1*	1.1±0.9	3.1±0.7	3.9±0.9 ^{†#}	0.8±0.8
MR degree (cmq)	1.6±1.2	1.5±1.1	-0.1±0.5	2.0±1.3*	2.2±1.3 [#]	0.2±0.5 [□]
LA area (cmq)	23±7	–	–	25±8*	–	–
LV dp/dt (mmHg/s)	553±349	643±391*	90±98	448±287*	510±330 ^{†#}	62±64
LV filling time (ms)	400±110	424±119	24±57	367±92*	381±100 [#]	14±54
LV filling time/RR	0.42±0.14	0.50±0.17*	0.08±0.1	0.38±0.13*	0.44±0.16 ^{†#}	0.06±0.1
E (cm/s)	70±24	76±25	6±15	72±24	77±25	5±14
A (cm/s)	74±24	76±22	2±15	70±27	75±27	5±11
DT (ms)	216±74	231±73	15±47	199±81	200±76 [#]	1±63
Mean Sm (cm/s)	5.0±1.1	6.2±1.5*	1.2±1.2	4.6±1.1	5.5±1.4 ^{†#}	0.9±0.6
Mean Em (cm/s)	5.3±2.0	6.0±2.1*	0.7±1.3	5.5±2.1	6.2±2.6 [†]	0.7±1.2
Mean Am (cm/s)	7.9±2.3	9.2±2.6*	1.3±1.3	7.7±2.1	8.5±2.0 [†]	0.8±1.6
RV Sm (cm/s)	10.5±3.9	13.1±6.0*	2.6±3.7	9.6±4.5	12.2±5.4 [†]	2.6±2.1
RV Em (cm/s)	9.9±5.1	11.4±5.5*	1.5±3.5	8.8±4.5	8.8±4.0 [#]	0±1.8
RV Am (cm/s)	13.5±6.3	16.1±8.3*	2.6±3.9	12.2±6.4	14.0±5.9 ^{†#}	1.8±2.1
IVMD (ms)	21±18	22±20	1±18	49±24*	46±36 [#]	-3±27
Ts (lateral-septal) (ms)	34±22	34±24	0±26	64±50*	56±34 ^{†#}	-8±35
Maximal intra-LV electromechanical delay (ms)	60±21	63±28	3±24	92±37*	84±34 ^{†#}	-8±47
Blood pressure (mmHg)	111±20	129±27*	18±17	109±18	124±28 [†]	15±18
Heart rate (bpm)	65±7	75±10*	10±9	66±8	75±12 [†]	9±11
RPP (mmHg beats/min)	7247±1615	9724±2843*	2477±1936	7177±1256	9380±2860 [†]	2203±2204

Tabella I. * = p≤0.05 vs. riposo “on”. † = p≤0.05 vs. riposo “off”. # = p≤0.05 vs. stress “on”. □ = p<0.05 vs. Δ “on”. Δ: differenza riposo-stress. LVEDD e LVESD: diametro telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro. LVEDV e LVESV: volume telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro. VTI: integrale velocità-tempo. CO: portata cardiaca. MR: insufficienza mitralica. LA: atrio sinistro. LV: ventricolo sinistro. LV filling time/RR: rapporto tra il tempo di riempimento del ventricolo sinistro e il

ciclo cardiaco. DT: deceleration time. RV: ventricolo destro. RPP: doppio prodotto. Per le altre abbreviazioni, vedi testo.

Discussione

In questo studio abbiamo osservato che il miglioramento della performance ventricolare sinistra, apportato dalla CRT in condizioni di riposo, si mantiene anche durante stress farmacologico. Il meccanismo sottostante sembra essere la persistenza, in condizioni di stress, del miglioramento della dissincronia intra- ed interventricolare indotto dalla CRT. Sebbene l'infusione di dobutamina abbia migliorato la contrattilità ventricolare sia nella fase "on", sia in quella "off", la funzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro è risultata persistentemente migliore durante stress nella fase "on". Queste osservazioni sottolineano il fatto che il beneficio della CRT sia indipendente ed additivo ad un puro effetto inotropo.

Al momento attuale, solo pochi studi hanno valutato la risposta alla CRT durante esercizio.¹³⁻¹⁶ Il nostro studio procura ulteriori dati sugli effetti elettromeccanici della CRT durante stress farmacologico, e sui cambiamenti fisiopatologici che si verificano dopo l'interruzione di una stimolazione biventricolare. In particolare, il contributo specifico dello studio è stato quello di paragonare gli effetti di una stimolazione "on" e "off" non in acuto, ma dopo due settimane di sospensione della CRT, contestualizzando i dati ecocardiografici in un quadro clinico. I risultati forniscono pertanto un background fisiopatologico all'evidenza di un miglioramento della capacità di esercizio nei pazienti efficacemente trattati con CRT.

L'eco-stress si è dimostrato in grado di fornire rilevanti informazioni prognostiche nei pazienti con scompenso cardiaco. In particolare, la funzione ventricolare al massimo dello sforzo è risultata un importante predittore indipendente di prognosi.¹⁷ Recentemente, un miglioramento di LVEF $\geq 25\%$ durante eco-stress con test alla dobutamina è stato identificato come predittore prognostico indipendente nei pazienti con CRT.¹⁸ Si può speculare pertanto che la miglior performance ventricolare sinistra durante sforzo nella condizione "on" sia associata ad una prognosi favorevole nei pazienti costantemente sottoposti a stimolazione biventricolare attiva.

Conclusione

L'interruzione temporanea del trattamento con CRT si associa ad un peggioramento della performance ventricolare sinistra e del quadro clinico. I benefici della CRT sui parametri di dissincronia e sulla funzione ventricolare sinistra si mantengono durante stress farmacologico indotto dalla dobutamina. Queste osservazioni forniscono un collegamento tra il

miglioramento della funzione ventricolare e della tolleranza allo sforzo nei pazienti efficacemente trattati con CRT.

OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA ELETTRICA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Studio V

Variazioni a medio–lungo termine di un’ottimizzazione eco–guidata della terapia di resincronizzazione cardiaca

Introduzione e scopo dello studio

I dispositivi per CRT consentono una programmazione indipendente sia dell’intervallo atrioventricolare (AV), sia dell’intervallo interventricolare (VV). Un’ottimizzazione eco–guidata degli intervalli AV e VV sembra apportare un ulteriore beneficio emodinamico rispetto a quello procurato di per sé dalla CRT.¹⁻¹⁴ Scopo di questo studio è stato valutare in modo prospettico le modificazioni nella programmazione eco–guidata dell’intervallo AV e VV, a 6 e 12 mesi dall’impianto, in pazienti con scompenso cardiaco severo, trattati con CRT.

Metodi

Sono stati arruolati 37 pazienti (32 uomini, 5 donne; età media 66±15 anni), sottoposti nel periodo novembre 2002–gennaio 2006 ad impianto di un dispositivo per stimolazione biventricolare presso l’Istituto di Cardiologia dell’Università di Bologna. L’eziologia della cardiopatia di base era idiopatica in 22 pazienti, ischemica in 15. Prima dell’impianto, 34 pazienti presentavano scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA III, 3 pazienti erano in classe funzionale NYHA IV. Il valore mediano di frazione d’eyezione del ventricolo sinistro era 25% (range 12%). Tutti i pazienti erano in ritmo sinusale e presentavano all’ECG blocco di branca sinistra (n = 33) o destra (n = 4), con durata mediana del QRS 170 ms (range 30 ms).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione ecocardiografica standard e ad un’ottimizzazione eco–guidata del dispositivo subito dopo l’impianto e a 6 mesi di follow up. Un’ottimizzazione a 12 mesi dall’impianto è stata realizzata nei primi 14 pazienti arruolati.

L’ottimizzazione dell’intervallo AV è stata effettuata valutando l’effetto di variazioni dell’intervallo AV nei riguardi del flusso diastolico trans–mitralico rilevato con metodica ecocardiografica Doppler.¹⁵ Sono stati considerati intervalli AV di durata compresa tra 60 e 200 ms, con intervalli discreti di 10 ms. Per ogni intervallo AV

sono stati misurati i valori corrispondenti di intervallo EA e tempo di riempimento ventricolare sinistro. La programmazione è stata impostata in base al valore di AV corrispondente al maggior tempo di riempimento ventricolare sinistro e alla migliore separazione delle onde E ed A, senza che quest'ultima fosse troncata dal click di chiusura della mitrale.¹⁵

L'ottimizzazione dell'intervallo VV è stata eseguita valutando l'integrale velocità/tempo (VTI) misurato sull'efflusso ventricolare sinistro. Impostato l'intervallo AV ottimizzato, abbiamo considerato intervalli VV compresi tra -80 ms e +80 ms (intervalli discreti di 10 ms), indicando con segno negativo una più precoce attivazione del ventricolo sinistro rispetto al destro, e con segno positivo una più precoce attivazione del ventricolo destro rispetto al sinistro. La condizione di stimolazione simultanea di ventricolo destro e sinistro è stata indicata con intervallo VV = 0. Per ogni valore di intervallo VV è stato misurato il VTI aortico. La programmazione è stata impostata in base al valore di VV corrispondente al maggior VTI aortico.

Risultati

Riguardo all'intervallo AV, nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata tra la valutazione basale e quella a 6 mesi dall'impianto (100 ms, range 45 ms, vs. 100 ms, range 40 ms; $p = 0.08$). Nei pazienti con follow up più esteso è stata invece osservata una riduzione significativa dell'intervallo AV a 12 mesi dall'impianto (85 ms, range 23 ms, vs. 115 ms, range 38 ms; $p < 0.05$), come mostrato nella Figura 1.

La programmazione dell'intervallo VV ottimale subito dopo l'impianto prevedeva la stimolazione simultanea dei due ventricoli in 4 pazienti, la pre-attivazione del ventricolo sinistro in 17 pazienti, e la pre-attivazione del ventricolo destro in 16 pazienti. L'ottimizzazione eco-guidata a 6 mesi ha determinato una modifica di almeno 10 ms nella programmazione dell'intervallo VV in 29 pazienti (78%). Variazioni ≥ 40 ms sono state riscontrate in 15 pazienti (41%). A 12 mesi, modificazioni rispetto al basale nella programmazione dell'intervallo VV sono state osservate in tutti i pazienti, con variazioni ≥ 40 ms in 8 casi (57%) rispetto a 6 mesi, e in 11 casi (79%) rispetto al basale (Figura 2). Nessuna concordanza nei valori di VV è stata osservata tra ciascuna successiva riottimizzazione (Kappa test = 0.23 tra basale e 6 mesi, 0.04 tra 6 e 12 mesi, -0.22 tra basale e 12 mesi).

L'ottimizzazione dell'intervallo VV a 6 e 12 mesi si è associata ad un significativo incremento del VTI aortico (rispettivamente +13% e +12%) rispetto alla programmazione precedente.

Una riduzione significativa dei volumi del ventricolo sinistro è risultata evidente a 12 mesi di follow up. La frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) è aumentata da 25% (13%) a 28% (11%) a 6 mesi ($p = 0.002$). Nei pazienti con follow up più esteso, LVEF è risultata a 12 mesi 35% (22%).

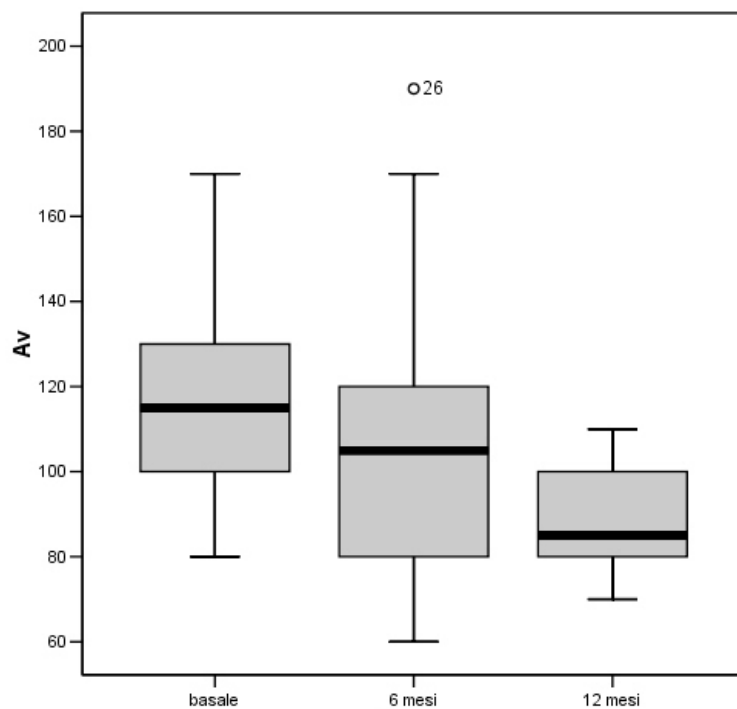


Figura 1. Boxplot (25th-75th percentile), mediana (—) e outliers (○) dei valori di intervallo AV ottimizzato dopo l'impianto, a 6 e 12 mesi.

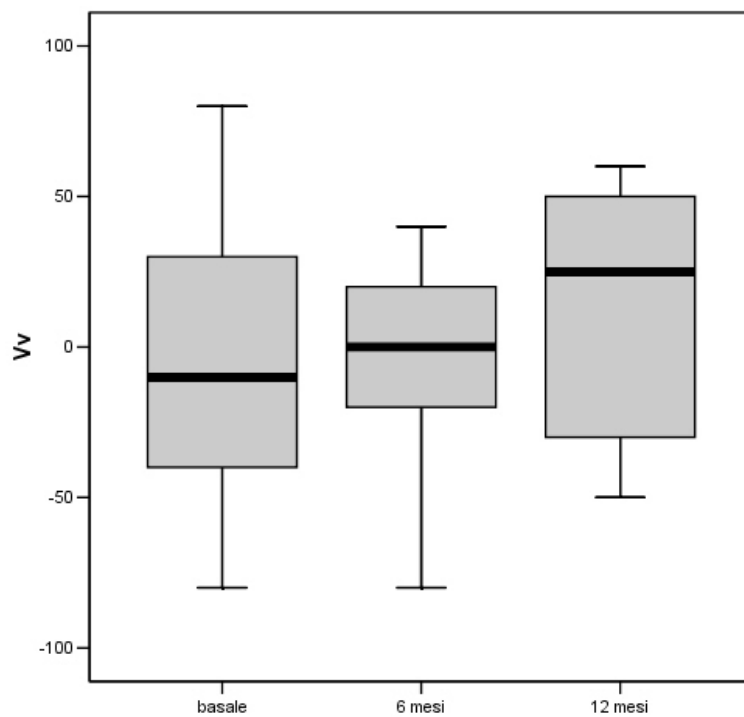


Figure 2. Boxplot (25th-75th percentile), mediana (—) e outliers (○) dei valori di intervallo VV ottimizzato dopo l'impianto, a 6 e 12 mesi.

Discussione

In linea con gli studi precedenti,¹⁻⁵ all'impianto abbiamo osservato un'ampia variabilità interindividuale negli intervalli AV e VV ottimali. Questa variabilità potrebbe dipendere da diversi patterns di attivazione elettromeccanica, così come da differenti posizioni del catetere per il ventricolo sinistro.⁴ Abbiamo inoltre evidenziato una variabilità intraindividuale nell'intervallo VV ottimale durante un follow up di lunga durata. Riguardo all'intervallo AV, i nostri risultati sono in accordo con studi recenti, che hanno riportato una tendenza alla riduzione dell'intervallo AV ottimale in un follow up a lungo termine.¹⁶

Le variazioni nel tempo degli intervalli AV e VV possono essere verosimilmente spiegate dal rimodellamento ventricolare inverso indotto dalla CRT. Infatti, nel nostro studio le modificazioni temporali della programmazione del device si sono verificate parallelamente ad una progressiva riduzione dei volumi ventricolari, associata all'incremento della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro.

Queste considerazioni sono rilevanti ai fini di una programmazione e follow up ottimali dei pazienti sottoposti ad impianto di CRT. I cambiamenti nel tempo degli intervalli AV e VV, e il beneficio emodinamico addizionale di una riottimizzazione del device nel follow up, suggeriscono l'utilità di periodiche rivalutazioni della programmazione del dispositivo. Ulteriori studi sono necessari per valutare se ottimizzazioni ripetute possono migliorare non solo parametri ecocardiografici, ma anche indici clinici.

Conclusione

Significative variazioni degli intervalli AV e VV ottimali possono essere osservate in un follow up a lungo termine. Queste variazioni sono associate al reverse remodeling ventricolare indotto dalla CRT. La variabilità intraindividuale ed il beneficio emodinamico di un'ottimizzazione ecoguidata suggeriscono periodiche rivalutazioni della programmazione di un dispositivo per CRT.

Studio VI

Ottimizzazione della terapia elettrica di resincronizzazione cardiaca durante esercizio: confronto tra un metodo basato sull'analisi degli elettrogrammi endocavitari e la metodica ecocardiografica standard

Introduzione e scopo dello studio

Attualmente l'ottimizzazione eco-guidata di un device per CRT è realizzata in condizioni di riposo. Tuttavia, l'esercizio fisico può indurre cambiamenti dinamici del pattern di attivazione del ventricolo sinistro in pazienti con scompenso cardiaco.¹ Pochi dati sono al momento disponibili sulla programmazione ottimale di un device per CRT durante sforzo,^{2,3} e rimane irrisolta la questione se un'ottimizzazione del dispositivo durante esercizio possa procurare un beneficio emodinamico addizionale a quello apportato da un'ottimizzazione effettuata solo a riposo.

Lo scopo di questo studio è stato: 1) valutare gli effetti dell'esercizio sull'intervallo atrioventricolare (AV/PV) ed interventricolare (VV), valutati sia con metodica ecocardiografica, sia mediante analisi automatica degli elettrogrammi endocavitari (metodo IEGM), con un algoritmo implementato nei defibrillatori biventricolari;⁴ 2) confrontare i risultati dei due metodi di ottimizzazione; 3) valutare, mediante ecocardiografia, l'impatto emodinamico di un'ottimizzazione effettuata durante sforzo.

Metodi

La popolazione di studio era costituita da 24 pazienti, precedentemente impiantati con un defibrillatore biventricolare dotato di algoritmo IEGM presso il Dipartimento di Cardiologia del Karolinska University Hospital (Stoccolma, Svezia). L'età media era 63±9 anni. L'eziologia di base era ischemica in 14 pazienti (58%), idiopatica in 10 (42%). Tutti i pazienti erano in ritmo sinusale.

Il protocollo di studio ha previsto un'ottimizzazione dell'intervallo AV/PV e VV secondo il metodo ecocardiografico e IEGM, sia in condizioni di riposo, sia durante sforzo al cicloergometro.

L'ottimizzazione ecocardiografica dell'intervallo PV e VV è stata eseguita valutando l'integrale velocità/tempo (VTI) misurato al Doppler pulsato sul tratto di efflusso ventricolare sinistro.

La dissincronia intraventricolare è stata valutata al Tissue Velocity Imaging sia durante ritmo spontaneo, sia durante stimolazione biventricolare con la programmazione suggerita rispettivamente dal metodo ecocardiografico standard e IEGM. Tale dissincronia è stata espressa come "ritardo setto-

parete laterale”, corrispondente alla differenza tra i tempi al picco delle velocità tissutali del setto e della parete laterale.⁵

Risultati

I valori di AV/PV e VV suggeriti dalla programmazione eco- e IEGM-guidata sono riportati nella tabella I, insieme al grado di concordanza tra i due metodi, espresso dal valore del test Kappa.

Nessuna differenza significativa è stata osservata tra gli intervalli PV ottimizzati a riposo e durante sforzo, sia con metodica ecocardiografica standard ($p = 0.26$), sia IEGM ($p = 0.43$). Analogamente, gli intervalli AV ottimali sono risultati simili a riposo e durante sforzo. L'esercizio ha indotto una modifica nella programmazione dell'intervallo VV ottimale, rispetto alla condizione di riposo, nel 58% dei pazienti secondo la modalità ecocardiografica, nel 54% dei pazienti secondo il metodo IEGM. Non abbiamo individuato né alcuna concordanza ($Kappa = -0.05$), né alcuna correlazione ($r = 0.13$; $P = 0.54$) tra i valori ottimali di VV a riposo e durante sforzo.

È stata osservata una sostanziale concordanza tra i due metodi nella definizione dell'intervallo PV e AV. Riguardo all'intervallo VV, il grado di concordanza è risultato più elevato durante sforzo rispetto a riposo.

Come mostrato nella Figura 1, la dissincronia intraventricolare, espressa dal ritardo setto-parete laterale, è risultata significativamente ridotta a riposo sia dall'ottimizzazione IEGM (29 ± 19 vs. 58 ± 35 ms, $p = 0.0004$), sia da quella ecocardiografica ($p = 0.0003$ vs. ritmo spontaneo; $p = 0.94$ vs. IEGM). Un miglioramento consensuale è stato osservato anche durante esercizio. Come presentato inoltre in Figura 2, è stata individuata una buona correlazione tra il ritardo setto-parete laterale misurato dopo ottimizzazione IEGM e dopo ottimizzazione ecocardiografica, sia in condizioni di riposo ($r = 0.80$; $p < 0.0001$), sia durante esercizio ($r = 0.61$; $p = 0.001$).

L'ottimizzazione eco- e IEGM-guidata degli intervalli AV/PV e VV si è inoltre associata ad un significativo incremento del VTI aortico ($p < 0.001$) sia a riposo, sia durante sforzo (Figura 3). Una ri-ottimizzazione della programmazione del dispositivo durante esercizio si è accompagnata ad un beneficio emodinamico superiore rispetto a quello osservato mantenendo la stessa programmazione che a riposo (19.0 ± 5.2 vs. 18.4 ± 4.9 cm, $p < 0.0001$). Come presentato in Figura 4, è stata individuata una buona correlazione tra il valore di VTI aortico misurato dopo ottimizzazione IEGM e dopo ottimizzazione ecocardiografica, sia in condizioni di riposo ($r = 0.98$; $p < 0.0001$), sia durante esercizio ($r = 0.99$; $p = 0.001$).

Tabella 1
Intervalli AV/PV e VV in base al metodo Eco e IEGM

		Eco Mediana (P ₂₅ , P ₇₅) media ± DS	IEGM Mediana (P ₂₅ , P ₇₅) media ± DS	Kappa (95% CI) Echo vs. IEGM
PV delay (ms)	riposo	140 (120 – 155) 135 ± 28	130 (100 – 140) 124 ± 21	0.55 (0.31, 0.79)
	esercizio	125 (100 – 140) 128 ± 23	130 (100 – 140) 126 ± 20	0.64 (0.36, 0.92)
AV delay (ms)	riposo	190 (160 – 195) 178 ± 23	180 (150 – 190) 173 ± 21	0.62 (0.38, 0.85)
	esercizio	175 (150 – 190) 174 ± 21	180 (150 – 190) 175 ± 19	0.62 (0.30, 0.94)
VV delay (ms)	riposo	0 (0 – 0) -6 ± 18	0 (-20 to 10) -6 ± 17	0.38 (-0.22, 1.0)
	esercizio	0 (-10 to 0) -3 ± 15	0 (-18 to 10) -1 ± 15	0.71 (0.53, 0.89)

Legenda: PV e AV = intervallo atrioventricolare (rispettivamente sentito e stimolato); VV = intervallo interventricolare; Eco = ecocardiogramma; IEGM = “intracardiac electrogram method”.

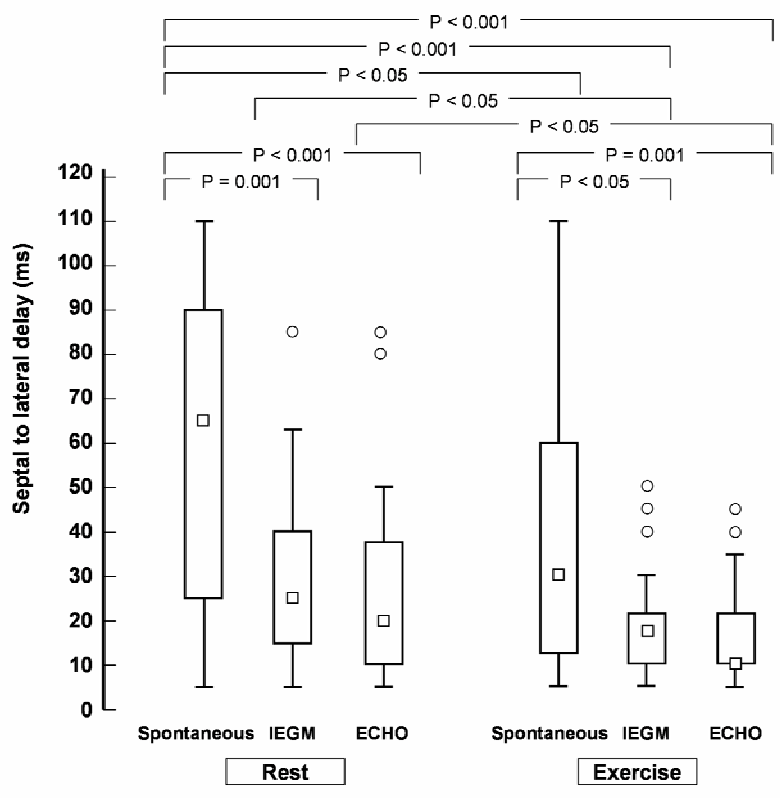


Figura 1: Boxplot (25° – 75° percentile), mediana (\square) e outliers (\circ) dei valori di ritardo setto-parete laterale durante ritmo spontaneo e dopo ottimizzazione (con metodo IEGM ed eco), a riposo e durante sforzo.

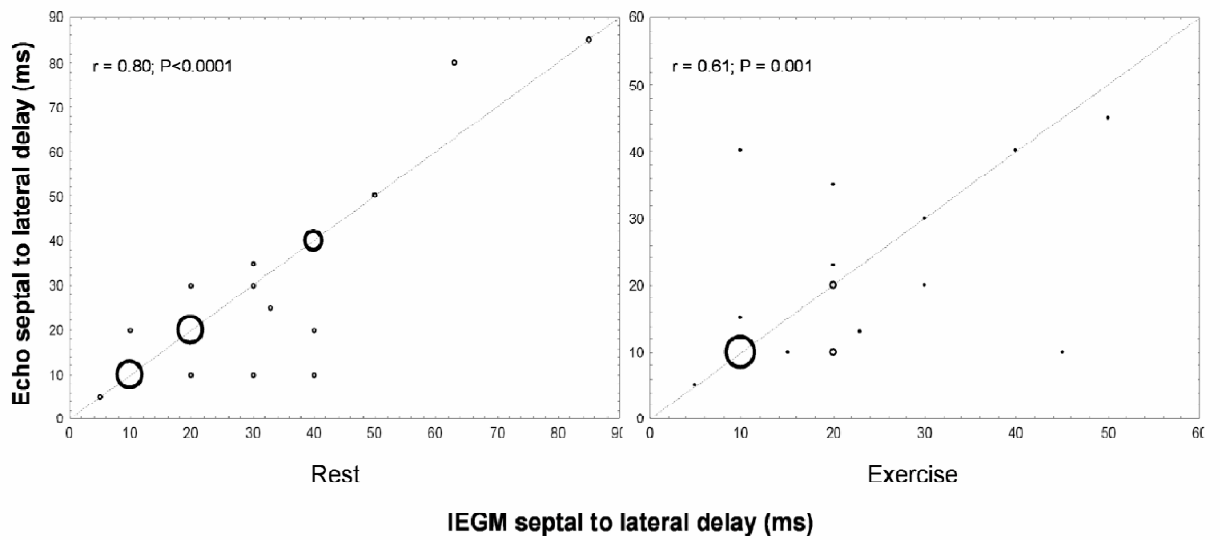


Figura 2: Plot dei valori di ritardo setto-parete laterale dopo ottimizzazione eco versus IEGM.

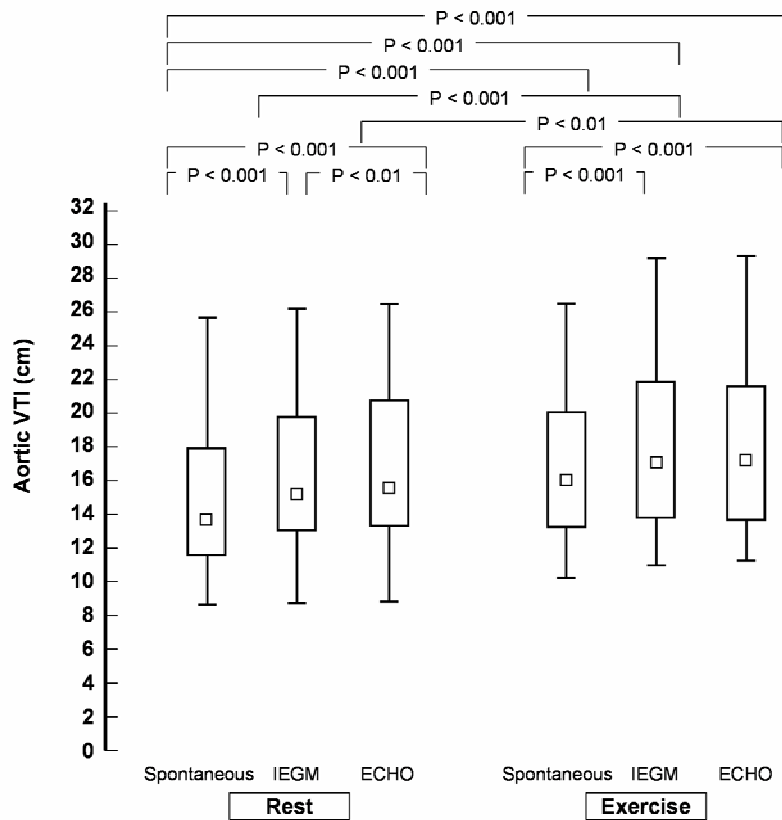


Figura 3: Boxplot (25°–75° percentile), mediana (□) e outliers (○) dei valori di VTI aortico durante ritmo spontaneo e dopo ottimizzazione (con metodo IEGM ed eco), a riposo e durante sforzo.

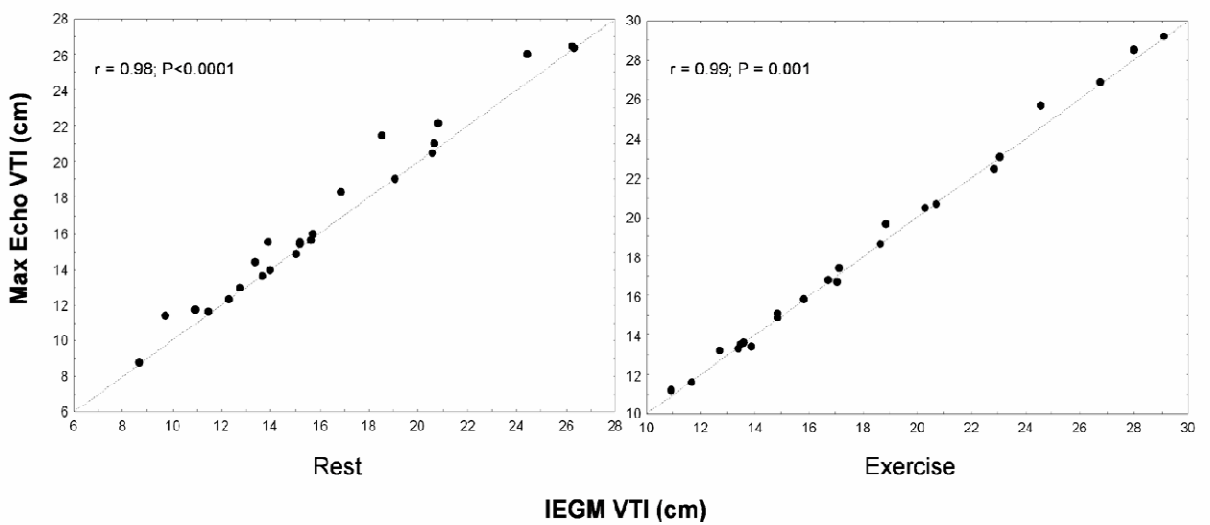


Figura 4: Plot dei valori di VTI aortico dopo ottimizzazione eco versus IEGM.

Discussione

Questo studio evidenzia come in un'ampia percentuale di pazienti con scompenso cardiaco, portatori di un device biventriolare, l'intervallo VV ottimale varia in condizioni di riposo ed esercizio fisico, diversamente dall'intervallo AV/PV, che non mostra significative modificazioni. Abbiamo osservato una sostanziale concordanza tra il metodo ecocardiografico e quello IEGM nella definizione dell'intervallo AV/PV. Riguardo all'intervallo VV, il grado di concordanza tra i due metodi è risultato maggiore durante sforzo, rispetto alla condizione di riposo. L'ottimizzazione eseguita durante esercizio ha determinato un miglioramento della dissincronia, ed un beneficio emodinamico addizionale rispetto a quello apportato da un'ottimizzazione a riposo.

Attualmente, la maggior parte degli studi sull'ottimizzazione di un device biventriolare sono stati realizzati in condizioni di riposo, e poche informazioni sono disponibili sulla programmazione ottimale degli intervalli AV e VV durante esercizio. Recentemente, Scharf et al.² hanno proposto che l'intervallo AV sia allungato durante sforzo nei pazienti con CRT, al fine di migliorarne la risposta emodinamica. Nei pazienti con scompenso cardiaco, la distensione delle fibre miocardiche atriali, correlata alla disfunzione ventricolare sinistra e alle condizioni di carico,⁶ può alterare il normale pattern di conduzione intra-atriale, ed essere responsabile della necessità di un intervallo AV fisso o prolungato durante esercizio. I nostri risultati non evidenziano sostanziali variazioni nell'intervallo AV ottimale durante sforzo, supportando pertanto la programmazione di un intervallo AV fisso.

In linea con uno studio precedente di Bordachar et al.,³ abbiamo osservato modificazioni dell'intervallo VV tra riposo e sforzo in un'alta percentuale di pazienti con CRT sottoposti ad esercizio con cicloergometro. Questi risultati sono verosimilmente attribuibili a variazioni individuali del pattern di attivazione ventricolare, indotte dall'esercizio. In accordo con precedenti osservazioni,¹ nel nostro studio lo sforzo ha indotto una modificazione del grado di dissincronia ventricolare, riflessa da un accorciamento del ritardo setto-parete laterale. Queste variazioni spiegano probabilmente perché gli intervalli VV ottimali a riposo non concordano con quelli osservati durante esercizio.

I cambiamenti dinamici nella programmazione ottimale del device e il beneficio emodinamico di un'ottimizzazione durante esercizio suggeriscono che rivalutazioni dell'intervallo VV a riposo e durante sforzo possono migliorare ulteriormente la risposta emodinamica alla CRT. L'implementazione nei dispositivi biventricolari di algoritmi che consentano un'ottimizzazione automatica durante esercizio potrebbe essere di utilità, così come la possibilità di una programmazione distinta

dell'intervallo VV nelle condizioni di riposo e sforzo.

Conclusione

In accordo sia al metodo ecocardiografico standard, sia al metodo IEGM, abbiamo osservato modificazioni significative dell'intervallo VV ottimale, e non dell'intervallo AV/PV, tra riposo ed esercizio fisico. L'ottimizzazione della programmazione del dispositivo durante sforzo ha apportato un miglioramento della dissincronia ed un beneficio emodinamico addizionale a quello di un'ottimizzazione eseguita a riposo.

DIVERSE MODALITÀ DI ELETTROSTIMOLAZIONE PER LA RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Studio VII

Effetti elettro-meccanici della stimolazione ventricolare sinistra e biventricolare: confronto in un follow up a medio termine

Introduzione e scopo dello studio

La stimolazione del ventricolo sinistro (LV) è stata proposta come alternativa alla stimolazione biventricolare (BIV) nei pazienti con scompenso cardiaco severo, refrattario alla terapia medica, e blocco di branca sinistra.^{1,2} Valutazioni emodinamiche ed ecocardiografiche suggeriscono che in acuto il pacing BIV e LV possono ottenere effetti comparabili.¹⁻⁷ Sono tuttavia disponibili pochi dati comparativi sugli effetti elettromeccanici a medio termine di queste modalità di stimolazione.⁸⁻¹⁰ Scopo di questo studio è stato comparare gli effetti clinici ed ecocardiografici della stimolazione LV e BIV a 3 mesi dall'impianto di un dispositivo per resincronizzazione cardiaca in uno studio prospettico randomizzato, condotto su pazienti con scompenso cardiaco avanzato e disfunzione ventricolare sinistra.

Metodi

Immediatamente dopo l'impianto di un dispositivo per resincronizzazione cardiaca, 22 pazienti con scompenso cardiaco severo (classe NYHA III-IV) e blocco di branca sinistra sono stati randomizzati a pacing BIV o LV. I pazienti sono stati sottoposti prima dell'impianto e dopo 3 mesi ad una valutazione clinica, ECG ed ecocardiografica. La dissincronia intraventricolare è stata valutata mediante Tissue Doppler Imaging (TDI) ed espressa con due indici: 1) differenza tra il tempo al picco del setto e della parete laterale; 2) deviazione standard dei tempi al picco dei 6 segmenti ventricolari basali. La dissincronia interventricolare è stata espressa come: 1) ritardo elettro-meccanico interventricolare, calcolato al Doppler convenzionale come differenza tra il tempo di pre-eiezione aortico e polmonare; 2) differenza al TDI tra il tempo al picco del setto e della parete libera del ventricolo destro a livello dell'anello tricuspideale.

Risultati

Le caratteristiche della popolazione di studio sono presentate nella tabella 1. Il profilo demografico e clinico di base è risultato simile nei due gruppi di pazienti. Il catetere per il ventricolo sinistro è stato posizionato in una vena laterale in 4 (36%) pazienti, postero–laterale in 7 (64%) pazienti per ogni gruppo.

A 3 mesi di follow-up la stimolazione BIV ha indotto un significativo miglioramento clinico, riflesso da una riduzione del “Quality of Life (QoL) score” (25, range 9-49, vs. 7, range 4-20, $p = 0.018$), e da un incremento della distanza percorsa al test dei 6 minuti (374 m, range 292-430 m, vs. 391 m, range 368-475 m, $p = 0.023$). Sette pazienti nel gruppo BIV sono passati da una classe funzionale NYHA III a II, quattro sono rimasti in classe NYHA III. Come presentato nella tabella 2, la stimolazione LV si è associata ad un miglioramento simile al pacing BIV in termini di parametri clinici (classe NYHA, performance al test dei 6 minuti, qualità della vita). La durata del QRS si è ridotta durante stimolazione BIV (155 ms, range 150-165 ms, vs. 130 ms, range 120-140 ms, $p = 0.008$), ma non durante stimolazione LV (160 ms, range 150-170 ms, vs. 155 ms, range 120-160 ms, $p = 0.06$).

La contrattilità ventricolare è migliorata in entrambi i gruppi dopo 3 mesi di follow-up. Nel gruppo sottoposto a stimolazione BIV, abbiamo osservato un trend verso una riduzione del volume tele–diastolico ventricolare (184 ml, range 146-242 ml, vs. 152 ml, range 119-212 ml, $p = 0.06$), ed una riduzione significativa del volume tele–sistolico (152 ml, range 101-198 ml, vs. 104 ml, range 72-160 ml, $p = 0.033$); la frazione di eiezione del ventricolo sinistro è aumentata da 26% (18-30%) a 30% (29-37%; $p = 0.007$). Nel gruppo sottoposto a stimolazione LV non si sono osservate variazioni significative dei volumi ventricolari, tuttavia globalmente la frazione d’ eiezione del ventricolo sinistro è aumentata da 21% (20-28%) a 26% (21-36%; $p = 0.007$).

A 3 mesi la stimolazione BIV ha indotto un significativo miglioramento della dissincronia intraventricolare, riflesso da una riduzione del ritardo setto–parete laterale (50 ms, range 30-65 ms, vs. 15 ms, range 5-25 ms, $p = 0.011$), e della deviazione standard dei 6 segmenti basali (31 ms, range 26-39 ms, vs. 15 ms, range 9-25 ms, $p = 0.008$). La stimolazione LV si è associata ad un miglioramento simile al pacing BIV in termini di dissincronia intraventricolare (riduzione assoluta del ritardo setto–parete laterale = -40 ms, range da -50 a -15 ms, $p = 0.008$ vs. BIV; riduzione assoluta della deviazione standard dei 6 segmenti ventricolari valutati = -8 ms, range da -21 a 0 ms, $p = 0.008$ vs. BIV). La dissincronia interventricolare, espressa dal ritardo elettro-meccanico interventricolare, è stata ridotta dalla stimolazione BIV (45 ms, range 35-65 ms, vs. 15 ms,

range 10-25 ms, $p = 0.008$), ma non dalla stimolazione LV (55 ms, range 15-60 ms, vs. 20 ms, range 10-40 ms, $p = 0.09$). Il ritardo setto-parete libera del ventricolo destro è diminuito durante stimolazione BIV (25 ms, range 10-55 ms, vs. 10 ms, range 0-10 ms, $p = 0.021$), mentre è aumentato durante stimolazione LV (15 ms, range 5-25 ms, vs. 30 ms, range 20-40 ms, $p = 0.046$) (figura 1).

Tabella 1
Caratteristiche della popolazione di studio

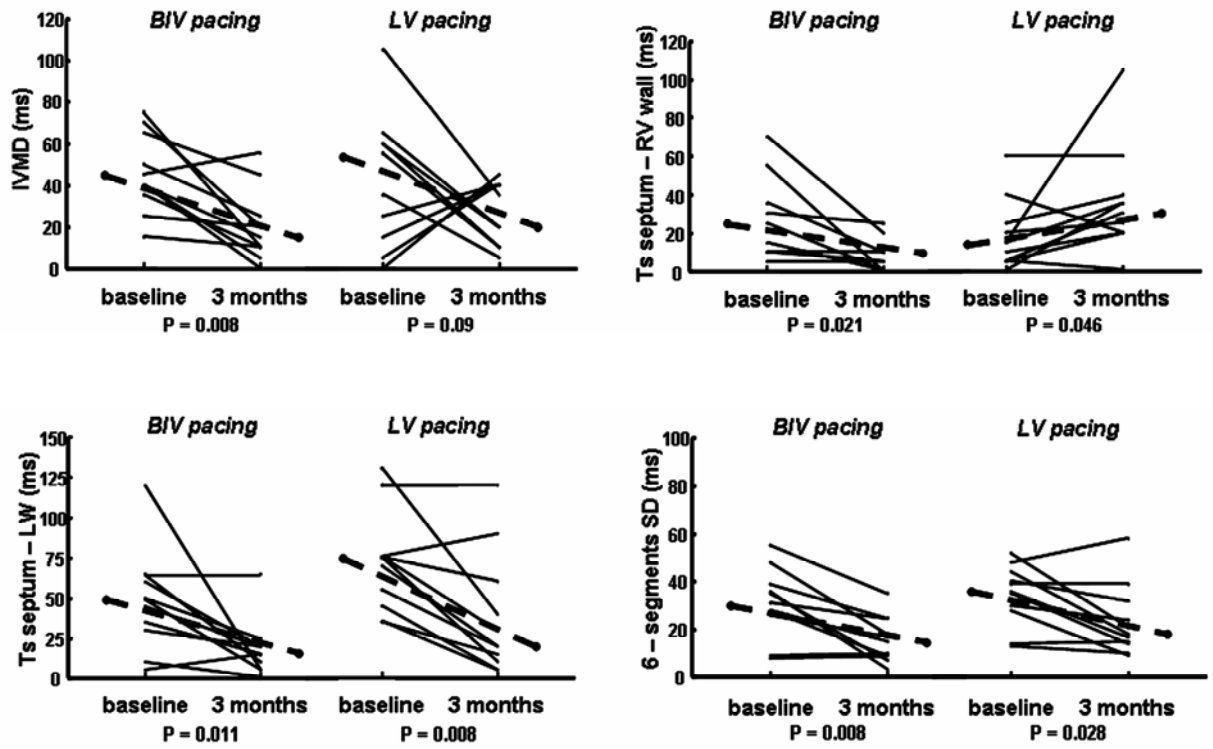
	LV (n = 11)	BIV (n = 11)	p
Età (aa)	61 (59–67)	66 (63–75)	0.17
Sesso, maschile/femminile (n)	9/2	8/3	0.50
Eziologia, idiopatica/ischemica (n)	7/4	8/3	0.50
Classe NYHA, III/IV (n)	10/1	11/0	0.31
Durata del QRS (ms)	160 (150–170)	155 (150–165)	0.61
LVEDD (mm)	72 (68–76)	67 (62–74)	0.17
LVEF (%)	21 (20–28)	26 (18–30)	0.32
MR, area (cmq)	6.9 (2.8–11.9)	3.6 (1.0–5.2)	0.20
6–min walk distance (m)	399 (366–450)	374 (292–430)	0.32

LV = stimolazione ventricolare sinistra; BIV = stimolazione biventricolare; LVEDD = diametro telediastolico del ventricolo sinistro; LVEF = frazione d'eiezione del ventricolo sinistro; MR = insufficienza mitralica.

Tabella 2
Variazione dei parametri clinici in un follow-up di 3 mesi

	LV (n = 11)	BIV (n = 11)	p
Quality of Life score	-6 (-17 to -3)	-18 (-36 to -1)	0.29
6–min walk distance (m)	80 (34 to 98)	45 (-4 to 99)	0.39
Durata del QRS (ms)	-6 (-15 to 0)	-28 (-40 to -5)	0.06

LV = stimolazione ventricolare sinistra; BIV = stimolazione biventricolare.



Variazioni individuali dei parametri di dissincronia intraventricolare ed interventricolare dopo 3 mesi di CRT.

BIV = stimolazione biventricolare; LV = stimolazione del ventricolo sinistro; IVMD = ritardo elettromeccanico interventricolare; Ts septum-RV wall = differenza tra i tempi al picco del setto e della parete libera del ventricolo destro; Ts septum-LW wall = differenza tra i tempi al picco del setto e della parete laterale; 6-segments SD = deviazione standard tra i 6 segmenti basali.

Discussione

In questo studio ci siamo focalizzati su una valutazione prospettica dei parametri clinici ed ecocardiografici che possono associarsi ad una risposta positiva alla stimolazione del ventricolo sinistro, in confronto con quella biventricolare.

La dissincronia ventricolare può essere valutata e misurata a diversi livelli: interventricolare, intraventricolare ed elettrico. Nel nostro studio, la stimolazione biventricolare si è associata ad un miglioramento della dissincronia a tutti questi livelli, mentre la stimolazione del ventricolo sinistro ha prodotto benefici clinici simili a quella biventricolare riducendo la dissincronia intraventricolare, con minimi effetti sulla dissincronia interventricolare ed elettrica. Questi risultati rafforzano il concetto che nei pazienti con scompenso cardiaco e blocco di branca sinistra i benefici della CRT sono prevalentemente dipendenti da una correzione della dissincronia intraventricolare,¹¹⁻¹⁴ ottenibile sia col pacing biventricolare, sia con la stimolazione del solo ventricolo sinistro. La dissincronia interventricolare ed elettrica non sembrano essere né un valido target del trattamento, né predittori affidabili di risposta positiva alla CRT.

Qualora confermate da studi ad ampia scala, queste osservazioni possono essere rilevanti dal punto di vista tecnico ed economico. Due principali implicazioni possono esserne derivate: in primo luogo, i benefici della stimolazione del ventricolo sinistro possono essere ottenuti con dispositivi bicamerali, che richiedono procedure di impianto meno impegnative e presentano un miglior profilo di costo-efficacia. Inoltre, lo shift dalla stimolazione biventricolare a quella ventricolare sinistra nel trattamento a lungo termine con CRT può essere un'opzione conveniente per migliorare la longevità dei dispositivi.

In secondo luogo, i nostri risultati suggeriscono che una valutazione al TDI della dissincronia intraventricolare può essere un metodo efficace di valutazione della risposta alla stimolazione del ventricolo sinistro. Dati sulla dissincronia intraventricolare possono essere complementari alle informazioni cliniche per guidare l'indicazione ad ulteriori interventi terapeutici.

Conclusioni

In questa valutazione prospettica randomizzata, in un follow-up a medio termine la stimolazione del ventricolo sinistro ha indotto benefici clinici simili alla stimolazione biventricolare attraverso un miglioramento comparabile dei parametri di dissincronia intraventricolare, indipendentemente da variazioni di dissincronia interventricolare o durata del QRS. L'analisi ecocardiografica dei parametri di dissincronia intraventricolare sembra pertanto essere un metodo appropriato di

valutazione della risposta cronica al pacing ventricolare sinistro. Tali osservazioni preliminari costituiscono il presupposto per studi a lungo termine su ampie casistiche.

RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA E VARIAZIONI DEL FLUSSO CORONARICO

Studio VIII

Valutazione del flusso coronarico, valutato con ecocardiografia Doppler in pazienti sottoposti a terapia di resincronizzazione cardiaca

Introduzione e scopo dello studio

Relativamente pochi dati sono disponibili sugli effetti della CRT sul flusso coronarico.¹⁻⁹ La CRT sembra non modificare il flusso coronarico globale, nonostante l'incremento della funzione ventricolare.^{2-4,6,8} Tuttavia, l'eterogeneità della distribuzione regionale del flusso coronarico, osservata nei pazienti con disfunzione ventricolare e blocco di branca sinistra, sembra essere normalizzata dalla CRT.^{2,5,9}

Scopo di questo studio è stato valutare, in pazienti portatori di un device per CRT, il flusso coronarico regionale nel territorio del ramo discendente anteriore durante diverse modalità di pacing, attraverso un esame ecocardiografico Doppler.

Metodi

La popolazione di studio era costituita da 22 pazienti, precedentemente impiantati con un dispositivo per stimolazione biventricolare presso il Dipartimento di Cardiologia del Karolinska University Hospital (Stoccolma, Svezia), ed efficacemente trattati con CRT per almeno 3 mesi. Tutti i pazienti presentavano una cardiomiopatia dilatativa idiopatica, con documentazione angiografica di coronarie indenni da lesioni emodinamicamente significative. L'età media era 66±12 anni. Tutti i pazienti erano in ritmo sinusale, eccetto tre, che risultavano pacemaker-dipendenti per blocco atrioventricolare avanzato.

Il protocollo di studio ha previsto una valutazione all'ecocardiogramma transtoracico del flusso coronarico nel territorio del ramo discendente anteriore durante quattro condizioni: conduzione intrinseca (IC); stimolazione del ventricolo destro (RV); stimolazione biventricolare simultanea (BVP); stimolazione biventricolare con pre-attivazione del ventricolo sinistro di 40 ms (BVP LV).

Il flusso coronarico è stato valutato a livello della porzione intermedia del ramo discendente anteriore, identificato al color Doppler in una proiezione apicale asse corto modificata. Il piano dell'immagine è stato quindi ruotato di 90° per visualizzare il percorso del vaso.¹⁰ Il profilo di flusso nella

porzione intermedia del ramo discendente anteriore è stato registrato utilizzando il Doppler pulsato. Dal profilo diastolico del flusso coronarico sono stati misurati off-line i seguenti parametri: velocità e gradiente di picco del flusso coronarico; velocità e gradiente medi del flusso coronarico; integrale velocità/tempo (VTI) del flusso coronarico; slope del flusso. Per ogni battito è stata misurata la durata del flusso coronarico e calcolato il rapporto tra la durata del flusso ed il ciclo RR. Per ogni variabile ecocardiografica, è stato riportato il valore medio stimato su tre battiti consecutivi.

La dissincronia intraventricolare è stata valutata al Tissue Velocity Imaging (TVI) in ogni diversa modalità di pacing, ed espressa come “ritardo setto-parete laterale”, corrispondente alla differenza tra i tempi al picco delle velocità tissutali del setto e della parete laterale.¹¹ In accordo con studi precedenti,¹¹ un valore ≥ 65 ms di ritardo setto-parete laterale è stato considerato indicativo di sostanziale dissincronia intraventricolare. Al fine di valutare la funzione sistolica regionale, abbiamo misurato la velocità tissutale di picco della porzione basale del setto interventricolare. In aggiunta, abbiamo valutato la velocità post-sistolica del setto basale, quando presente.

Risultati

Come presentato nella tabella 1, le velocità e i gradienti di picco/medi del flusso coronarico sono risultati più elevati durante la stimolazione BVP e BVP LV. Un incremento statisticamente significativo del VTI del flusso coronarico è stato osservato solo durante la stimolazione BVP LV. Non è stata osservata alcuna variazione della durata del flusso coronarico, così come del rapporto durata del flusso coronarico/ciclo RR, durante le diverse modalità di pacing. La stimolazione RV si è associata a valori di velocità/gradiente medio e VTI simili a quelli riscontrati durante IC. I valori di pressione arteriosa e frequenza cardiaca sono risultati invariati durante le diverse modalità di pacing.

La dissincronia intraventricolare, espressa dal ritardo setto-parete laterale, si è ridotta significativamente durante la stimolazione BVP e BVP LV, mentre è risultata invariata rispetto al basale durante la stimolazione RV. Abbiamo osservato una correlazione inversa tra l'incremento del VTI del flusso coronarico ed il decremento del ritardo setto-parete laterale durante la stimolazione BVP LV ($r = -0.48$; $p = 0.04$). Un trend simile, sebbene non significativo, è stato osservato anche per la modalità BVP ($r = -0.38$; $p = 0.12$).

La velocità tissutale di picco della porzione basale del setto interventricolare è risultata più elevata durante la stimolazione BVP e BVP LV rispetto alle altre modalità. Una velocità post-sistolica a livello del

setto basale è stata osservata in 9 (53%) pazienti durante IC, ed è stata significativamente ridotta dalla stimolazione BVP e BVP LV.

Table 1.

Echocardiographic coronary flow variables during different CRT programming modalities

	IC	RV	BVP	BVP LV
Mean CFV (m/s)	0.17 ± 0.06	0.2 ± 0.04	0.2 ± 0.04*	0.23 ± 0.04* ^{†#}
Mean CFG (mmHg)	0.13 ± 0.09	0.16 ± 0.07*	0.17 ± 0.06*	0.22 ± 0.09* ^{†#}
Peak CFV (m/s)	0.23 ± 0.07	0.27 ± 0.05	0.28 ± 0.05*	0.32 ± 0.06* ^{†#}
Peak CFG (mmHg)	0.24 ± 0.17	0.31 ± 0.12*	0.32 ± 0.10*	0.42 ± 0.16* [†]
VTI (cm)	8.65 ± 4.06	8.7 ± 2.94	8.45 ± 2.65	10.45 ± 3.35* ^{†#}
Slope (m/s ²)	0.26 ± 0.08	0.42 ± 0.23	0.52 ± 0.48	0.52 ± 0.44
Time coronary flow (ms)	484.5 ± 106.1	439.0 ± 91.8	424.9 ± 113.7	446.4 ± 82.8
Time coronary flow/RR	0.52 ± 0.12	0.54 ± 0.11	0.53 ± 0.13	0.55 ± 0.07

CFV = velocità del flusso coronarico; CFG = gradiente del flusso coronarico; VTI = integrale velocità-tempo; IC = conduzione intrinseca; RV = stimolazione ventricolare destra; BVP = stimolazione biventricolare simultanea; BVP LV = stimolazione biventricolare con pre-attivazione del ventricolo sinistro. * = P<0.05 vs. IC. [†] = P<0.05 vs. RV. [#] = P<0.05 vs. BVP.

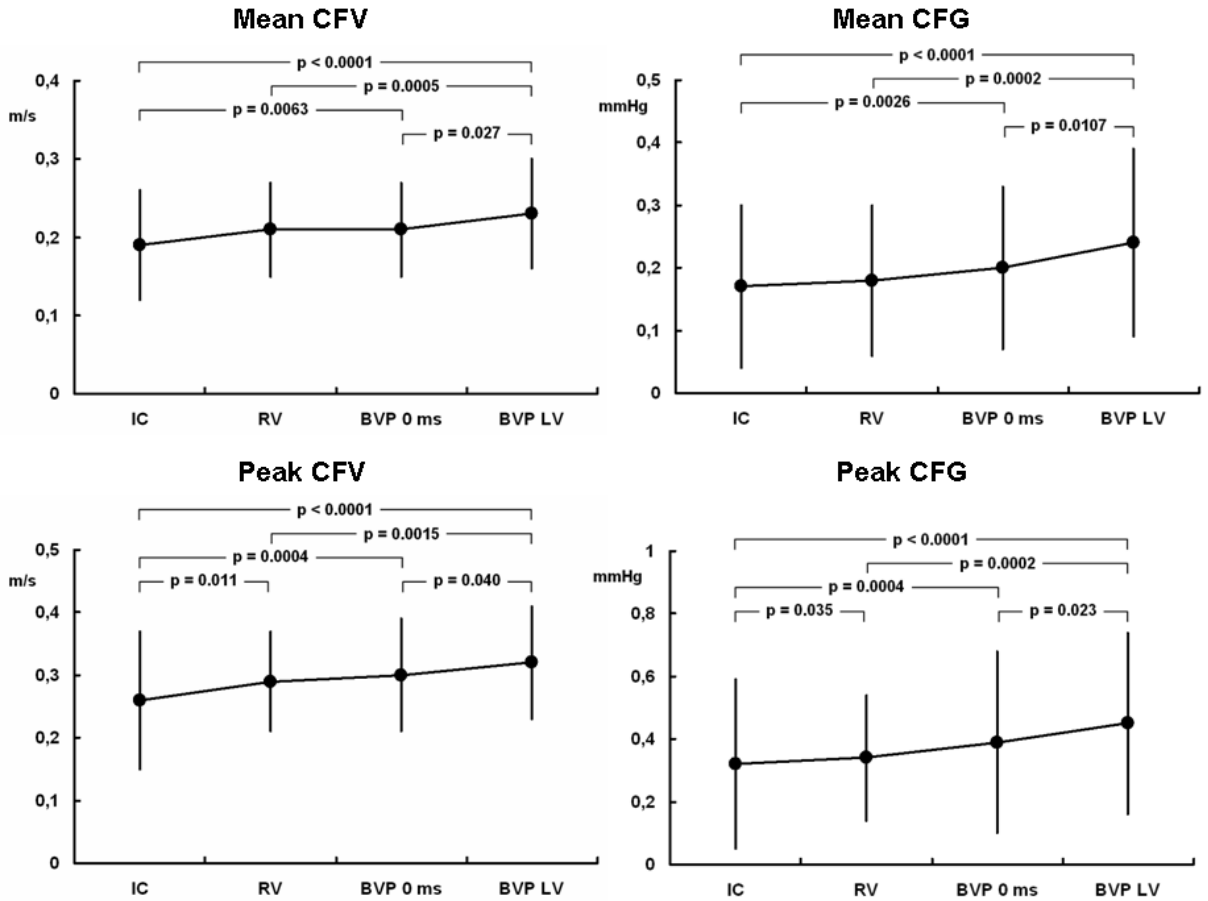


Figura 1: Variazioni delle velocità e dei gradienti del flusso coronarico, misurati con ecocardiografia Doppler, durante diverse modalità di pacing. IC = conduzione intrinseca; RV = stimolazione del ventricolo destro; BVP 0 ms= stimolazione biventricolare simultanea; BVP LV = stimolazione biventricolare con pre-attivazione del ventricolo sinistro; CFV = velocità del flusso coronarico; CFG = gradiente del flusso coronarico.

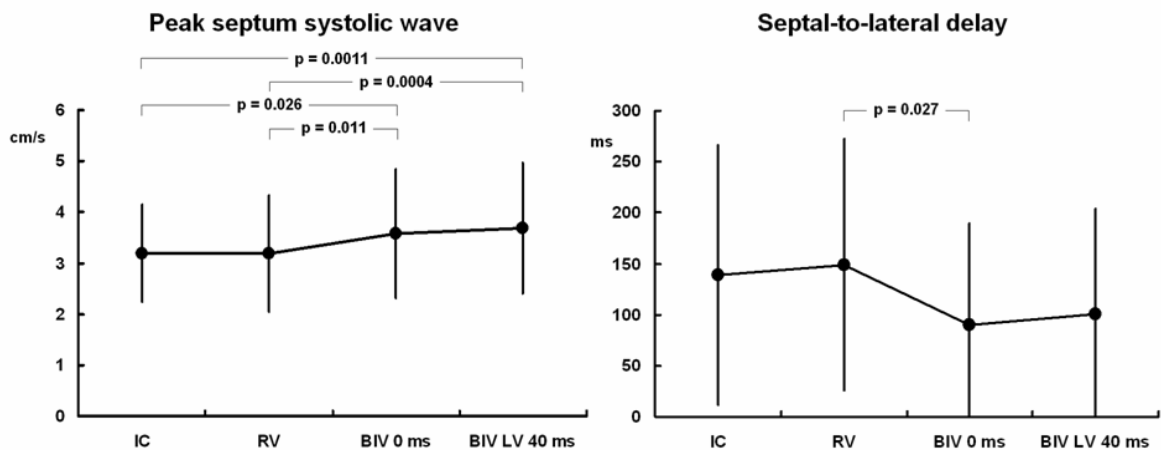


Figura 2: Variazioni della velocità di picco del setto basale e del ritardo setto-parete laterale durante diverse modalità di pacing. BIV 0 ms = stimolazione biventricolare simultanea; BIV LV 40 ms = stimolazione biventricolare con pre-attivazione del ventricolo sinistro. Per le altre abbreviazioni vedi figura 1.

Discussione

In pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica, impiantati con un dispositivo per CRT, abbiamo osservato all'ecocardiografia Doppler significative variazioni del flusso coronarico nel territorio del ramo discendente anteriore durante diverse modalità di pacing. I parametri ecocardiografici del flusso coronarico sono risultati migliori durante stimolazione biventricolare simultanea e con pre-attivazione del ventricolo sinistro. Questo si è associato ad un miglioramento al TVI della contrazione miocardica regionale e della dissincronia intraventricolare.

Il flusso coronarico regionale è regolato dall'interazione di diversi meccanismi. L'incremento del flusso coronarico nel territorio del ramo discendente anteriore durante pacing BVP e BVP LV potrebbe essere dipendente da un pattern più omogeneo di attivazione e contrazione ventricolare, come suggerito dai nostri risultati. In pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica e blocco di branca sinistra, studi eseguiti con metodica PET hanno evidenziato come l'attivazione elettromeccanica asincrona del ventricolo sinistro si associ ad una ridotta perfusione settale.^{2,5,12} In questi pazienti, la stimolazione biventricolare sembra in grado di ristabilire un'omogeneità della perfusione miocardica regionale, senza alterare il flusso coronarico globale. Questo è stato documentato alla PET da un incremento del flusso miocardico e del consumo di ossigeno a livello del setto interventricolare nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa e blocco di branca sinistra, trattati con CRT.^{2,5,9} I risultati del nostro studio non solo sono in linea con questi dati, ma evidenziano anche come il miglioramento della perfusione settale sia associato ad una riduzione della dissincronia intraventricolare. La transizione verso un pattern più sincrono di attivazione elettromeccanica è riflessa nel nostro studio non solo da un accorciamento del ritardo setto-parete laterale, ma anche da una riduzione della velocità post-sistolica a livello del setto basale. La presenza di un'onda post-sistolica al TVI sembra infatti riflettere una disfunzione contrattile e condurre ad un incremento delle resistenze vascolari regionali.¹³

Il miglioramento dei parametri ecocardiografici di flusso coronarico nel territorio del ramo discendente anteriore durante stimolazione BVP e BVP LV si è associato ad un incremento della contrazione miocardica regionale, riflessa al TVI da un aumento della velocità di picco dell'onda sistolica. La stimolazione RV non si è associata al contrario né ad un miglioramento della dissincronia, né ad un incremento della funzione contrattile regionale.

Conclusioni

In pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica, abbiamo osservato significative variazioni dei parametri ecocardiografici di flusso coronarico

nel territorio del ramo discendente anteriore durante diverse modalità di stimolazione biventricolare. La stimolazione biventricolare simultanea e con pre-attivazione del ventricolo sinistro si sono associate ad un miglioramento consistente dei parametri ecocardiografici di flusso coronarico regionale, e questo si è associato ad una riduzione della dissincronia intraventricolare. Questi risultati suggeriscono un possibile meccanismo addizionale responsabile degli effetti benefici della CRT.

BIBLIOGRAFIA

Introduzione

1. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 1974-1979.
2. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1748-1757.
3. Barold SS. What is cardiac resynchronization therapy? *Am J Med* 2001; 111: 224-232.
4. Ricci R, Ansalone G, Toscano S et al. Cardiac resynchronization: materials, technique and results. The InSync Italian Registry. *Eur Heart J* 2000; 2 suppl J: J6 - J15
5. Alonso C, Leclercq C, Victor F, et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1417-1421.
6. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol* 1999; 83: 130D-135D.
7. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999; 99: 2993-3001.
8. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. For the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *New Engl J Med* 2001; 344: 873-880
9. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999; 99: 1567-1573.
10. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.

11. Boriani G, Biffi M, Martignani C, et al. Cardiac resynchronization by pacing: an electrical treatment of heart failure. *Int J Cardiol* 2004; 94: 151-61.
12. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, et al: Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J* 2006;27:1270–1281.
13. Aaronson K, Schwartz J, Chen T-M, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-67.
14. Grigioni F, Carinci V, Boriani G, et al. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or of the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 899-901.
15. McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 2007;297:2502-2514.
16. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
17. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. *Europace* 2007;9:959-998.
18. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105: 438-445.
19. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 2- issues during and after device implantation and unresolved questions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2168-2182.
20. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
21. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999; 99:1567-1573.
22. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997; 96:3273-3277.

23. Boriani G, Saporito D, Biffi M, et al. Acute and chronic haemodynamic effects of biventricular pacing and of switching to different pacing modalities in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2006; 110:318-323.
24. Sinha AM, Filzmaier K, Breithardt OA, et al. Usefulness of brain natriuretic peptide release as a surrogate marker of the efficacy of long-term cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:755-8.
25. Nelson GS, Berger RD, Fetters BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000;102:3053-3059.
26. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
27. Henneman MM, Van der Wall EE, Ypenburg C, et al. Nuclear Imaging in cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med* 2007;48:2001-10.
28. Vanderheyden M, De Backer T, Rivero-Ayerza M, et al.: Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2005; 2:1066-72.
29. Boriani G, Müller CP, Seidl KH, et al: Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J* 2006;151:1050–1058.
30. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al: Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273–3277.
31. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al: Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99:1567–1573.
32. Leclercq C, Ansalone G, Gadler F, et al. on behalf of B-LEFT HF Investigators: Biventricular vs. left ventricular pacing in heart failure: rationale, design and endpoints of the B-LEFT HF study. *Europace* 2006; 8:76-80.

Studio I

1. 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.
2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346:1845-1853.
3. Auricchio A, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy: Current state of the art: Cost versus benefit. *Circulation* 2004; 109:300-307.
4. Boriani G, Biffi M, Martignani C, et al. Cardiac resynchronization by pacing: an electrical treatment of heart failure. *Int J Cardiol* 2004; 94:151-161.
5. Massardo T, Gal RA, Grenier RP, et al. Left ventricular volume calculation using a count-based ratio method applied to multigated radionuclide angiography. *J Nucl Med* 1990; 31:450-456.
6. Baker BJ, Wilen MM, Boyd CM, et al. Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol* 1984; 54:596-599.
7. Perego GB, Chianca R, Facchini M, et al. Simultaneous vs sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study. *Eur J Heart Fail* 2003; 5:305-313.

Studio II

1. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, Rowe B, Spooner C, Crumley E, Hartling L et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004;141:381-390.
2. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:1985-1990.
3. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, Chatterjee K, Kumar UN, Foster E for the VIGOR Congestive Heart Failure Investigators. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation* 2002;105:1304-1310.
4. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying

- regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438-445.
5. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, Vanderheyden M, Goethals M, De Zutter M, Brugada P et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004;109:978-983.
 6. Agacdiken A, Vural A, Ural D, Sahin T, Kozdag G, Kahraman G, Bildirici U et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular diastolic filling pattern in responder and nonresponder patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:654-660.
 7. Waggoner AD, Rovner A, de las Fuentes L, Faddis MN, Gleva MJ, Sawney N, Davila-Roman VG. Clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy: importance of left ventricular diastolic function and origin of heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:307-313.
 8. Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetters B, Nevo E. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99:1567-1573.
 9. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;99:2993-3001.
 10. Steendijk P, Tulner SA, Bax JJ, Oemrawsingh PV, Bleeker GB, van Erven L, Putter H et al. Hemodynamic effects of long-term cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:1295-1304.
 11. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:518-526.

Studio III

1. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, et al.: Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2022-30.
2. Henneman MM, Van der Wall EE, Ypenburg C, et al. Nuclear Imaging in cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med* 2007;48:2001-10.
3. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for

Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. *Europace* 2007;9:959-98.

4. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834-1840.
5. Bleeker GB, Yu CM, Nihoyannopoulos P, et al.: Optimal use of echocardiography in cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2007; 93:1339-50.
6. Mele D, Pasanisi G, Capasso F, et al. Left intraventricular myocardial deformation dyssynchrony identifies responders to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006;26:1070-78.
7. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1221-27.
8. Botvinick EH. Scintigraphic blood pool and phase image analysis: the optimal tool for the evaluation of resynchronization therapy. *J Nucl Cardiol* 2003;10:424-28.

Studio IV

1. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
2. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99:1567-73.
3. 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;344:873-80.
4. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
5. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
6. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after

- biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438-45.
7. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Left Ventricular Size and Function in Chronic Heart Failure. *Circulation* 2003;107:1985-1990.
 8. Braunschweig F, Sorensen J, von Bibra H, et al. Effects of biventricular pacing on myocardial blood flow and oxygen consumption using carbon-11 acetate positron emission tomography in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:95-9.
 9. Brandt RR, Reiner C, Arnold R, Sperzel J, Pitschner HF, Hamm CW. Contractile response and mitral regurgitation after temporary interruption of long-term cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2006;27:187-92.
 10. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2157-65.
 11. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1-9.
 12. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:248-56.
 13. Ennezat PV, Gal B, Kouakam C, et al. Cardiac resynchronization therapy reduces functional mitral regurgitation during dynamic exercise in patients with chronic heart failure: an acute echocardiographic study. *Heart* 2005.
 14. Boriani G, Fallani F, Martignani C, et al. Cardiac resynchronization therapy: effects on left and right ventricular ejection fraction during exercise. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28 Suppl 1:S11-4.
 15. Riedlbauchova L, Fridl P, Kautzner J, Peichl P. Performance of left ventricular versus biventricular pacing in chronic heart failure assessed by stress echocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:626-31.
 16. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, et al. Echocardiographic assessment during exercise of heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006;97:1622-5.
 17. Otasevic P, Popovic ZB, Vasiljevic JD, et al. Head-to-head comparison of indices of left ventricular contractile reserve assessed by high-dose dobutamine stress echocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy: five-year follow-up. *Heart* 2006;92:1253-8.

18. Da Costa A, Thevenin J, Roche F, et al. Prospective validation of stress echocardiography as an identifier of cardiac resynchronization therapy responders. *Heart Rhythm* 2006; 3:406-13.

Studio V

1. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, et al: Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure. *Circulation* 2002;106:2078–2084.
2. Van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A, et al: Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004;93:1500–1503.
3. Mortensen PT, Sogaard P, Mansour H, et al: Sequential biventricular pacing: evaluation of safety and efficacy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:339–345.
4. Vanderheyden M, De Backer T, Rivero-Ayerza M, et al: Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2005;2:1066–1072.
5. O'Donnell D, Nadurata V, Hamer A, et al: Long-term variations in optimal programming of cardiac resynchronization therapy devices. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:S24–S26.
6. Morales MA, Startari U, Panchetti L, et al: Atrioventricular delay optimization by Doppler-derived left ventricular dP/dt improves 6-month outcome of resynchronized patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:564–568.
7. Boriani G, Müller CP, Seidl KH, et al: Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J* 2006;151:1050–1058.
8. Riedlbauchova L, Kautzner J, Fridl P: Influence of different atrioventricular and interventricular delays on cardiac output during cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:S19–S23.
9. Porciani MC, Dondina C, Macioce R, et al: Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005;95:1108–1110.

10. Inoue N, Ishikawa T, Sumita S, et al: Long-term follow-up of atrioventricular delay optimization in patients with biventricular pacing. *Circ J* 2005;69:201–204.
11. Burri H, Sunthorn H, Somsen A, et al. Optimizing sequential biventricular pacing using radionuclide ventriculography. *Heart Rhythm* 2005;2:960–965.
12. Stockburger M, Fateh-Moghadam S, Nitardy A, et al: Optimization of cardiac resynchronization guided by Doppler echocardiography: haemodynamic improvement and intraindividual variability with different pacing configurations and atrioventricular delays. *Europace* 2006;8:881–886.
13. Fox DJ, Fitzpatrick AP, Davidson NC: Optimisation of cardiac resynchronization therapy: addressing the problem of “non-responders”. *Heart* 2005;91:1000–1002.
14. Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, et al: Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2004;1:562–567.
15. Lane RE, Chow AW, Chin D, et al: Selection and optimisation of biventricular pacing: the role of echocardiography. *Heart* 2004;90:vi10–vi16.
16. Porciani MC, Dondina C, Macioce R, et al: Temporal variation in optimal atrioventricular and interventricular delay during cardiac resynchronization therapy. *J Cardiac Fail* 2006;12:715–719.

Studio VI

1. Lafitte S, Bordachar P, Lafitte M, et al.: Dynamic ventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2253-59.
2. Scharf C, Li P, Muntwyler J, et al.: Rate-dependent AV delay optimization in cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28:279-84.
3. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, et al.: Echocardiographic assessment during exercise of heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006; 97:1622-25.
4. Baker J, McKenzie J, Scott B, et al.: Acute evaluation of programmer-guided AV/PV and VV delay optimization comparing an IEGM method and echocardiogram for cardiac resynchronization therapy in heart failure patients and dual-chamber ICDs implants. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007; 18:185-91.
5. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al.: Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1834-40.

6. D'Andrea A, Caso P, Romano S, et al.: Different effects of cardiac resynchronization therapy on left atrial function in patients with either idiopathic or ischaemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle strain study. *Eur Heart J* 2007; 28:2738-48.

Studio VII

1. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al: Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997;96:3273–3277.
2. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al: Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99:1567–1573.
3. Nelson GS, Berger RD, Fetis BJ, et al: Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Circulation* 2000;102:3053–3059.
4. Etienne Y, Mansourati J, Gilard M, et al: Evaluation of left ventricular based pacing in patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;83:1138–1140.
5. Breithardt OA, Stellbrink C, Franke A, et al: Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular Doppler indices in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002;143:34–44.
6. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, et al: Biventricular pacing and left ventricular pacing in heart failure: similar hemodynamic improvement despite marked electromechanical differences. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1342–1347.
7. Vinereanu D, Bleasdale R, Turner M, et al: Comparison of left ventricular–biventricular pacing on ventricular synchrony, mitral regurgitation, and global left ventricular function in patients with severe chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2004;94:519–521.
8. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al: Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2026–2033.
9. Garrigue S, Bordachar P, Reuter S, et al: Comparison of permanent left ventricular and biventricular pacing in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: prospective hemodynamic study. *Heart* 2002;87:529–534.

10. Blanc JJ, Bertault-Valls V, Fatemi M, et al: Midterm benefits of left univentricular pacing in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2004;109:1741–1744.
11. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al: Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834–1840.
12. Fauchier L, Marie O, Casset–Senon D, et al: Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2022–2030.
13. Bader H, Garrigue S, Lafitte S, et al: Intra–left ventricular electromechanical asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:248–256.
14. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al: Cardiac resynchronization therapy. Part I–issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2153–2167.

Studio VIII

1. Nelson GS, Berger RD, Fetis BJ, et al. Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block. *Circulation* 2000;102:3053-3059.
2. Knaapen P, van Campen LM, de Cock CC, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on myocardial perfusion reserve. *Circulation* 2004;110:646-651.
3. Sundell J, Engblom E, Koistinen J, et al. The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics, and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1027-1033.
4. Braunschweig F, Sorensen J, von Bibra H, et al. Effects of biventricular pacing on myocardial blood flow and oxygen consumption using carbon-11 acetate positron emission tomography in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:95-99.
5. Nowak B, Sinha AM, Schaefer WM, et al. Cardiac resynchronization therapy homogenizes myocardial glucose metabolism and perfusion in dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1523-1528.
6. Nowak B, Stellbrink C, Sinha AM, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on myocardial blood flow measured by oxygen-15 water positron emission tomography in idiopathic dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2004;93:496-499.

7. Neri G, Zanco P, Zanon F, Buchberger R. Effect of biventricular pacing on metabolism and perfusion in patients affected by dilated cardiomyopathy and left bundle branch block: evaluation by positron emission tomography. *Europace* 2003;5:111-115.
8. Nielsen JC, Bottcher M, Jensen HK, Nielsen TT, Pedersen AK, Mortensen PT. Regional myocardial perfusion during chronic biventricular pacing and after acute change of the pacing mode in patients with congestive heart failure and bundle branch block treated with an atrioventricular sequential biventricular pacemaker. *Eur J Heart Fail* 2003;5:179-186.
9. Lindner O, Vogt J, Kammeier A, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on global and regional oxygen consumption and myocardial blood flow in patients with non-ischaemic and ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2005;26:70-76.
10. Voci P, Testa G, Plaustro G. Imaging of the distal left anterior descending coronary artery by transthoracic color-Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998;81:74G-78G.
11. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834-1840.
12. Lindner O, Vogt J, Baller D, et al. Global and regional myocardial oxygen consumption and blood flow in severe cardiomyopathy with left bundle branch block. *Eur J Heart Fail* 2005;7:225-230.
13. Ring M, Persson H, Mejhert M, Edner M. Post-systolic motion in patients with heart failure – A marker of left ventricular dyssynchrony? *Eur J Echocardiograph* 2007;8:352-359.

LAVORI A STAMPA SU RIVISTE CON IMPACT FACTOR ISI
PUBBLICATE DURANTE IL CICLO DI DOTTORATO

1. Boriani G, Fallani F, Martignani C, Biffi M, Saporito D, Greco C, Ziacchi M, Levorato M, Pontone G, Valzania C, Diemberger I, Franchi R, Branzi A. Cardiac resynchronization therapy: effects on left and right ventricular ejection fraction during exercise. *Pacing Clin Electrophysiol.*2005; 28:S11-4.
2. Boriani G, Raviele A, Biffi M, Gasparini G, Martignani C, Valzania C, Diemberger I, Corrado A, Raciti G, Branzi A. Atrial fibrillation in patients with a dual defibrillator: characteristics of spontaneous and induced episodes and effect of ventricular tachyarrhythmia induction. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:974-80.
3. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Camanini C, Valzania C, Corazza I, Martignani C, Zannoli R, Branzi A. P wave dispersion and short-term vs. late atrial fibrillation recurrences after cardioversion. *Int J Cardiol.* 2005;101:355-61.
4. Boriani G, Biffi M, Silvestri P, Martignani C, Valzania C, Diemberger I, Moulder C, Mouchawar G, Kroll M, Branzi A. Mechanisms of pain associated with internal defibrillation shocks: results of a randomized study of shock waveform. *Heart Rhythm.* 2005;2:708-13.
5. G:Boriani, M.Biffi, C.Martignani, M.Ziacchi, D.Saporito, F.Grigioni, G.Domenichini, C.Valzania, I.Diemberger, M.Bertini, S.Specchia, A.Branzi. Electrocardiographic remodeling during cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2006;108:165-170.
6. Boriani G, Saporito D, Biffi M, Martignani C, Valzania C, Diemberger I, Ziacchi M, Artale P, Grigioni F, Bacchi L, Specchia S, Rapezzi C, Branzi A. Acute and chronic haemodynamic effects of biventricular pacing and of switching to different pacing modalities in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2006;110:318-323.
7. G.Boriani, M.Biffi, C.Valzania, G.Bronzetti, C.Martignani. Short QT syndrome and arrhythmogenic cardiac diseases in the young: the challenge of implantable cardioverter-defibrillator therapy for children. *Eur Heart J* 2006;27:2382-4.
8. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Valzania C, Ziacchi M, Bertini M, Specchia S, Grigioni F, Rapezzi C, Branzi A. Cardiac resynchronization therapy in clinical practice: need for electrical, mechanical, clinical and logistic synchronization. *J Interv Card Electrophysiol* 2006; 17:215-24.

9. Valzania C, Gadler F, Eriksson MJ, Olsson A, Boriani G, Braunschweig F. Electromechanical effects of cardiac resynchronization therapy during rest and stress in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:644-650.
10. G.Boriani, C.Valzania, F.Fallani, M.Biffi. C.Martignani, D.Saporito, M.Ziacchi, I.Diemberger, C.Greco, M.Bertini, G.Domenichini, M.Levorato, R.Franchi, A.Branzi. Effects of cardiac resynchronization therapy on diastolic function: evaluation by radionuclide angiography. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30 (Suppl 1): S43-6.
11. Boriani G, Valzania C, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Bertini M, Ziacchi M, Domenichini G, Saporito D, Rapezzi C, Branzi A. Potential of non-antiarrhythmic drugs to provide an innovative upstream approach to the pharmacological prevention of sudden cardiac death. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:605-623.
12. Valzania C, Biffi M, Martignani C, Diemberger I, Bertini M, Ziacchi M, Bacchi L, Rocchi G, Rapezzi C, Branzi A, Boriani G. Cardiac resynchronization therapy: variations in echo-guided optimized atrioventricular and interventricular delays during follow-up. *Echocardiography* 2007;24:933-939.
13. Boriani G, Artale P, Biffi M, Martignani C, Frabetti L, Valzania C, Diemberger I, Ziacchi M, Bertini M, Rapezzi C, Parlapiano M, Branzi A. Outcome of cardioverter-defibrillator implant in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2007;22:184-192.
14. Boriani G, Edvardsson N, Biffi M, Silvestri P, Martignani C, Valzania C, Diemberger I, Moulder JC, Mouchavar G, Poci D, Branzi A, Kroll MW. Plateau waveform shape allows a much higher patient shock energy tolerance in AF patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:728-734.
15. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Domenichini G, Martignani C, Valzania C, Branzi A. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation or atrial flutter in clinical practice: predictors of long-term outcome. *Int J Clin Pract* 2007;61:748-756.
16. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Ziacchi M, Bertini M, Valzania C, Bronzetti G, Rapezzi C, Branzi A. How, why, and when may atrial defibrillation find a specific role in implantable devices? A clinical viewpoint. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:422-433.
17. Boriani G, Diemberger I, Martignani C, Biffi M, Valzania C, Bertini M, Domenichini G, Saporito , Ziacchi M, Branzi A. Telecardiology and remote monitoring of implanted electrical devices: the potential

- for fresh clinical care perspectives. *J Gen Intern Med* 2008; 23 (Suppl 1):73-7.
18. Bertini M, Biffi M, Ziacchi M, Valzania C, Saporito D, Boriani G. Automatic verification of ventricular stimulation: fusion management algorithm. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31:64-9.
 19. Valzania C, Rocchi G, Biffi M, Martignani C, Bertini M, Diemberger I, Biagini E, Ziacchi M, Domenichini G, Saporito D, Rapezzi C, Branzi A, Boriani G. Left ventricular versus biventricular pacing: a randomized comparative study evaluating mid-term electromechanical and clinical effects. *Echocardiography* 2007; published online:5-Oct-2007;doi: 10.1111/j.1540-8175.2007.00576.

Ringrazio la Prof.ssa Cecilia Linde, il Dr. Fredrik Gadler, la Prof.ssa Maria Eriksson e il Prof. Frieder Braunschweig, Karolinska University Hospital (Stoccolma, Svezia), per la disponibilità nella collaborazione scientifica.