

ALMA MATER STUDIORUM - UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

**DOTTORATO DI RICERCA
FISIOPATOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA
CICLO XXII**

Settore scientifico disciplinare di afferenza: MED/11

**RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA: RAZIONALE, SELEZIONE
DEI PAZIENTI ED OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA**

Presentata dal Dott. Matteo Bertini

Coordinatore Dottorato:

Chira.mo Prof. Angelo Branzi

Relatore:

Chiar.mo Prof. Giuseppe Boriani

Esame finale anno 2009

INTRODUZIONE: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

CAPITOLO I: RAZIONALE

- **Effetti della resincronizzazione cardiaca sulla meccanica rotazionale del ventricolo sinistro**

CAPITOLO II: SELEZIONE DEI PAZIENTI

- **Predittori di risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca**

CAPITOLO III: OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA

- **Razionale dell'ottimizzazione degli intervalli atrio-ventricolare ed interventricolare dei dispositivi per la resincronizzazione cardiaca**
- **Confronto tra diverse metodiche ecocardiografiche di ottimizzazione dell'intervallo interventricolare**
- **Ottimizzare i tempi delle ottimizzazioni dei dispositivi per la resincronizzazione cardiaca**

INTRODUZIONE: RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Lo scompenso cardiaco (SC) resta uno dei principali problemi di salute pubblica nei paesi sviluppati. Negli Stati Uniti, quasi 6 milioni di pazienti che hanno sintomi di SC e 500.000 nuovi pazienti sono diagnosticati ogni anno (1). Inoltre, la prognosi di questi pazienti è severa con una mortalità a 5 anni del 42.3% dopo il ricovero per SC (1), nonostante, di recente, importanti passi avanti nella terapia dello SC, come la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), hanno migliorato la sopravvivenza e la qualità di vita di questi pazienti (2, 3). La CRT si basa sull'impianto di un dispositivo in grado di stimolare entrambi i ventricoli in modo sequenziale o simultaneo, tramite un elettrocattetero collocato nel ventricolo destro ed uno, attraverso una vena collaterale del seno coronarico, posizionato in corrispondenza della parete postero-laterale del ventricolo sinistro. L'elettrocattetero per il ventricolo sinistro determinerà quindi una stimolazione per via epicardica, mentre quello per il ventricolo destro stimola il ventricolo in modo canonico per via endocardica. È inoltre necessario un elettrocattetero atriale per la sincronizzazione atrio-ventricolare (4-6).

L'obiettivo della CRT è quello di interrompere il meccanismo dissincronia-deterioramento contrattile-ulteriore dissincronia attraverso il ripristino di un'attivazione ventricolare più fisiologica ed un'ottimizzazione dell'intervallo atrio-ventricolare, anche se ancora oggi la fisiopatologia ed il razionale della CRT non sono del tutto chiariti.

I criteri maggiormente utilizzati per selezionare i pazienti idonei alla CRT, previsti dalle attuali linee guida sono: ritmo sinusale, QRS >120 millisecondi, classe funzionale NYHA III-IV, frazione d'eiezione ventricolare sinistra <35%.

Nella pratica clinica, a seconda di come viene definita la risposta alla CRT dal 30 al 45% dei pazienti non presenta un successivo miglioramento dopo l'impianto del dispositivo (non responders). Emerge quindi l'importanza di comprendere piu' a fondo quelli che sono i meccanismi alla base della CRT e quindi migliorare la risposta a questa terapia attraverso una miglior selezione dei candidati, ed una ottimizzazione della terapia nel follow-up che consenta di massimizzare il beneficio emodinamico del pacing biventriolare.

Gli obiettivi di questa tesi sono stati quindi quelli di:

1. a. identificare nuovi parametri che aiutino ad una migliore identificazione dei soggetti che possano beneficiare di questa terapia attraverso nuove tecniche ecocardiografiche come lo "speckle-tracking" e l'ecocardiografia tridimensionale (3D). L'ecocardiografia "speckle-tracking" e' una tecnica di recente scoperta che permette di studiare la meccanica miocardica attraverso un'analisi della deformazione attiva multidirezionale dei segmenti miocardici e permette anche di quantificare il movimento torsionale del ventricolo sinistro che e' un parametro sensibile ed accurato di funzione sistolica ventriolare. L'ecocardiografia 3D invece permette di valutare in modo piu' accurato, in 3 dimensioni, i volumi e la funzione ventriolare sistolica insieme ad eventuali rigurgiti valvolari e la dissincronia intraventricolare sinistra. Oggetto di questo primo punto sara' quindi quello di testare le informazioni sul substrato miocardico ricavate da queste nuove tecniche alla luce di una miglior selezione dei pazienti.

-
- b. Valutare con lo studio della meccanica miocardica attraverso l'ecocardiografia "speckle-tracking" e 3D quali sono i siti di stimolazione ventriolare sinistra piu' favorevoli dal punto di vista mecano-energetico per il ventricolo sinistro.

2. Testare con tecniche ECG ed ecocardiografiche quale sia la programmazione ottimale di questi dispositivi nel tempo.

L'obiettivo principale di questo Dottorato di ricerca e' stato quindi quello di testare informazioni ricavate da nuove metodiche non invasive e facilmente riproducibili utili per migliorare l'efficacia della CRT.

Bibliografia

1. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119:e21-181.
2. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy for heart failure: biventricular pacing and beyond. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17:346-52.
3. 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.
4. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *PACE (Pacing Clin Electrophysiol)* 1994;17:1974-1979.
5. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A et al. Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *PACE (Pacing Clin Electrophysiol)* 1996; 19: 1748-1757.
6. 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.

CAPITOLO I: RAZIONALE

Effetti della resincronizzazione cardiaca sulla meccanica rotazionale del ventricolo sinistro

“Effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular
twist”

Bertini et al. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1317-1325

Introduzione

Il ventricolo sinistro è caratterizzato da una specifica architettura elicoidale delle miofibre con orientamento destrogiro dalla base verso l'apice negli strati endocardici e orientamento levogiro negli strati epicardici. Questa architettura a spirale delle miofibre determina un movimento torsionale del ventricolo sinistro durante la sistole come risultato di una rotazione opposta di apice e base del ventricolo sinistro (1, 2). Il gradiente angolare tra rotazione apicale e basale lungo l'asse longitudinale del ventricolo sinistro è chiamato "twist" e contribuisce in modo significativo alla funzione sistolica del ventricolo sinistro (3-5).

Nei pazienti affetti da SC, il twist del ventricolo sinistro è significativamente ridotto (6).

La CRT è considerata un importante passo avanti per la terapia dei pazienti con SC, recentemente importanti studi randomizzati hanno dimostrato che la CRT ha effetti benefici sui sintomi di SC, sulla funzione ventricolare sinistra sistolica e sulla sopravvivenza (7, 8). Allo stato attuale, pochi dati sono disponibili circa l'effetto della CRT sulla meccanica di rotazione del ventricolo sinistro ed in particolare sul twist (9, 10).

In questo studio, l'effetto della CRT sul twist è stato valutato utilizzando l'ecocardiografia "speckle-tracking". Inoltre, il rapporto tra il cambiamento del twist dopo CRT e il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro a 6 mesi di follow-up è stato studiato. Infine, è stata esplorata l'influenza della posizione dell'elettrocattetero ventricolare sinistro sul twist e la risposta alla CRT.

Metodi

Popolazione in studio e protocollo

Un totale di 87 pazienti consecutivi con SC e con indicazione alla CRT sono stati prospetticamente inclusi. In accordo con le attuali linee guida, i criteri di inclusione sono stati: classe funzionale New York Heart Association (NYHA) III-IV, ritmo sinusale, frazione di eiezione (FE) \leq 35%, durata del QRS \geq 120 ms (11). L'eziologia dello SC è stata considerata ischemica in presenza di malattia coronarica significativa (stenosi $>$ 50% in \geq 1 delle principali arterie coronarie) all'angiografia coronarica e / o una storia di infarto miocardico o rivascolarizzazione.

La valutazione clinica comprendeva: 1) la valutazione dello stato clinico: classe funzionale NYHA, qualità di vita (utilizzando il questionario Minnesota Living with Heart Failure) (12), e la distanza percorsa in 6 minuti (13) al basale e a 6 mesi di follow-up, 2) la valutazione dei volumi, la funzione, la dissincronia e il twist del ventricolo sinistro, usando l'ecocardiografia standard e l'analisi speckle-tracking al basale, entro le 48 ore (subito dopo CRT) ed a 6 mesi di follow-up.

Inoltre, 30 soggetti senza evidenza di malattia cardiaca strutturale, simili per età, sesso ed area di superficie corporea, sono stati inclusi come gruppo di controllo, selezionati da un data base ecocardiografico. Questi soggetti erano stati riferiti per la valutazione ecocardiografica a causa di dolore al petto atipico, palpitazioni o sincope.

Ecocardiografia standard

Tutti i pazienti sono stati esaminati ecocardiograficamente in decubito laterale sinistro con un sistema disponibile in commercio (Vingmed Vivid 7, General Electric-Vingmed, Milwaukee, Wisconsin, USA). Immagini 2D standard sono state ottenute utilizzando un

trasduttore da 3,5 MHz e memorizzate digitalmente in formato cine-loop, l'analisi è stata eseguita utilizzando la versione offline EchoPAC 6.0.1 (General Electric-Vingmed).

I volumi e la FE del ventricolo sinistro sono state calcolate dalle proiezioni apicali (4 - e 2 camere) in base alle linee guida della American Society of Echocardiography (14). A 6 mesi di follow-up, i pazienti sono stati classificati come responder ecocardiografici sulla base di una riduzione $\geq 15\%$ del volume telesistolico del ventricolo sinistro (15).

La cinetica segmentaria è stata valutata in accordo con l' American Society of Echocardiography, al fine di valutare la presenza di segmenti cicatriziali all'interno di pazienti con SC ad eziologia ischemica (14). I segmenti acinetico e discinetici (valutazione del movimento della parete pari a 3 e 4) sono stati classificati come segmenti cicatriziali (16).

Speckle-Tracking

Il principio fondamentale dell'analisi di speckle-tracking si basa sull'assunzione che ogni segmento miocardico è caratterizzato da un peculiare ed unico pattern di grigi all'immagine bidimensionale ("speckle pattern"). Una volta identificato tale pattern il software è in grado di seguire il segmento miocardico lungo tutto il ciclo cardiaco fornendo informazioni circa le velocità e le deformazioni attive del segmento. L'analisi speckle-tracking è angolo indipendente e consente la valutazione della contrazione/rilasciamento del miocardio lungo la direzione circonferenziale, longitudinale e radiale (17, 18).

Nello studio attuale, l'analisi di speckle-tracking è stata applicata per valutare la dissincronia intraventricolare sinistra (dissincronia radiale) e il twist del ventricolo sinistro. In particolare, dalla proiezione parasternale asse corto sono state acquisiti 3

livelli distinti di immagini: 1) livello basale, individuato dalla valvola mitrale; 2) livello dei muscoli papillari; 3) livello apicale (la cavità più piccola ottenibile distalmente ai muscoli papillari, spostando la sonda verso il basso e un po' lateralmente, se necessario). Il frame rate variava dal 45-100 frame / s e 3 cicli cardiaci per ogni parasternale asse-corto livello sono stati memorizzati in formato cine-loop per l'analisi offline (EchoPAC). Il confine endocardico è stato tracciato in un frame telesistolico e la regione di interesse (ROI) è stata scelta per adattarsi a tutto lo spessore miocardico. Il software consente all'operatore di controllare e validare la qualità di monitoraggio e di adeguare il confine endocardico o modificare la larghezza del ROI, se necessario. Inoltre, in ogni asse-corto l'immagine è stata automaticamente suddivisa in 6 segmenti standard: settale, antero-settale, anteriore, laterale, posteriore e inferiore.

L'apertura della valvola aortica e la sua chiusura sono stati identificati con il Doppler pulsato ottenuto dal tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

Analisi di dissincronia del ventricolo sinistro

Dissincronia LV è stato derivato dalle curve di strain radiale ottenute dalla proiezione asse-corto a livello dei muscoli papillari. Come descritto in precedenza, la dissincronia del ventricolo sinistro è stata definita come la differenza di tempo di picco di strain radiale tra i segmenti antero-settale e posteriore (19).

Analisi del twist del ventricolo sinistro

Il software speckle-tracking calcola la rotazione dell'apice e della base del ventricolo sinistro come lo spostamento angolare medio dei 6 segmenti standard di riferimento rispetto al baricentro ventricolare, fotogramma per fotogramma. Guardando dall'apice del ventricolo sinistro, la rotazione in senso antiorario è stato contrassegnato come valore

positivo e la rotazione in senso orario. Il twist del ventricolo sinistro è stato definito come la differenza netta (in gradi) di rotazione apicale e basale nei medesmi tempi. Per il calcolo twist, la media dei dati di rotazione apicale e basale sono stati esportati in un foglio di calcolo (Excel 2003, Microsoft Corporation, Redmond, Washington) (Figura 1) (20, 21). Le misurazioni ottenute sono state le seguenti: picco di rotazione apicale e basale, picco del twist del ventricolo sinistro.

Riproducibilità

La riproducibilità dei volumi ventricolari sinistri, della FE e del twist sono state valutate in 20 pazienti selezionati in modo casuale. Mediante l'analisi di Bland-Altman è stata calcolata la riproducibilità intra-e inter-osservatore, ripetendo l'analisi a distanza di pochi giorni dallo stesso osservatore e da un secondo osservatore indipendente. I risultati sono stati espressi come media della differenza assoluta \pm 2 deviazioni standard (SD).

Le riproducibilità intra-osservatore per i volumi telediastolico, telesistolico, la FE e il twist sono state rispettivamente $7,4 \pm 11,2$ ml, $7,0 \pm 10,1$ ml, $1,9 \pm 4,4\%$ e $0,2 \pm 0,3^\circ$.

Le riproducibilità inter-osservatore per i volumi telediastolico, telesistolico, la FE e il twist sono state rispettivamente $12,9 \pm 14,7$ ml, $11,3 \pm 13,9$ ml, $2,5 \pm 4,9\%$ e $0,7 \pm 0,8^\circ$, rispettivamente.

Impianto di CRT

Tutti i pazienti hanno ricevuto un pacemaker biventricolare con funzione di cardioverter-defibrillatore (CONTAK Rinnovo 4RF, Boston Scientific St. Paul, Minnesota, o InSync Sentry, Medtronic Inc. Minneapolis, Minnesota; Lumax HF-340 T, Biotronik, Berlino).

L'elettrocateretere atriale e ventricolare destro sono stati posizionati in modo convenzionale. Tutti gli elettrocateretere ventricolari sinistri sono stati impiantati per via

transvenosa, e posizionati preferibilmente in una vena (postero-)laterale.

Posizione dell'elettrocattetero ventricolare sinistro

Le vene di destinazione sono stati laterali postero-laterali. La posizione dell'elettrocattetero del ventricolo sinistro è stata determinata utilizzando la classificazione con fluoroscopia biplana (22). Nella proiezione obliqua anteriore destra e / o postero-anteriore, la distanza tra il seno coronarico / piano della valvola mitrale e l'apice cardiaco è stata divisa in 3 parti e la posizione dell'elettrocattetero del ventricolo sinistro è stata classificata in 3 gruppi: basale, medio-ventricolare e apicale.

Analisi statistica

Tutte le variabili continue avevano una distribuzione normale (come valutato con i test di Kolmogorov-Smirnov). Questi dati sono quindi presentati come media \pm SD. I dati categorici sono presentati come i numeri e percentuali. Il test T di Student è stato utilizzato per il confronto tra variabili continue al basale e subito dopo CRT e tra il basale e a 6 mesi di follow-up. Il test T di Student è stata eseguito per confrontare le variabili continue tra i controlli normali e pazienti con SC e tra CRT responders e non responders. Il test Chi-square/Fischer 's sono stati utilizzati per calcolare le differenze di variabili categoriche. Un'analisi di regressione lineare è stata effettuata per determinare le relazioni tra twist, FE e dissincronia intraventricolare sinistra. Al fine di individuare i fattori determinanti indipendenti di twist, è stata eseguita l'analisi multivariata di regressione lineare, utilizzando come covariate FE e dissincronia intraventricolare sinistra. Un'analisi di regressione lineare è stato utilizzato per valutare la relazione tra i Δ (differenza tra subito dopo CRT e basale) twist e Δ FE. Le differenze in twist durante il

follow-up nei pazienti responder e non-responder sono stati valutati mediante ANOVA per misure ripetute. Al fine di individuare le variabili legate ad una risposta positiva alla CRT, l'analisi uni- e multivariata di regressione logistica sono state eseguite tra variabili cliniche (età, sesso, eziologia, durata del QRS al basale e distanza percorsa in 6 minuti al basale) ed ecocardiografiche (volume telesistolico basale, Δ volume telesistolico, dissincronia intraventricolare sinistra al basale, Δ dissincronia intraventricolare sinistra, twist al basale, Δ twist). Solo i predittori univariati, significativi ($p < 0.05$) sono stati inseriti come covariate per l'analisi multivariata di regressione logistica, che è stato eseguito utilizzando il modello "enter". Odds ratio (OR) e intervalli di confidenza del 95% (CI) sono stati calcolati. Le differenze del twist e FE tra i gruppi di pazienti con diverse posizioni dell'elettrocattetero del ventricolo sinistro sono state valutate dal one-way ANOVA. Tutti i test statistici sono two-sided, e il valore $p < 0.05$ è stato considerato significativo. Un programma software statistico SPSS 14,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) è stato utilizzato per l'analisi statistica.

Risultati

Popolazione di studio

Un'analisi di speckle-tracking affidabile è stata ottenuta in tutti i controlli normali e in 80 (92%) pazienti con SC. Di conseguenza, 7 (8%) pazienti sono stati esclusi dallo studio. Degli 80 pazienti arruolati con SC, 9 non hanno completato i 6 mesi di follow-up; 3 pazienti sono morti per deterioramento dello SC, 1 aveva la stimolazione sinistra spenta a causa di intollerabile stimolazione del nervo frenico, 1 aveva espantato il dispositivo per un'infezione, e 4 sono stati persi al follow-up. Pertanto, i dati al basale e subito dopo

CRT sono stati raccolti per 80 pazienti e dati a 6 mesi di follow-up sono stati raccolti per 71 pazienti.

Le caratteristiche basali dei controlli normali ed i pazienti HF sono elencati nella tabella 1.

Twist prima della CRT

Come illustrato nella tabella 1, il picco della rotazione apicale, il picco della rotazione basale e il picco del twist del ventricolo sinistro erano severamente ridotti nei pazienti con SC rispetto ai controlli normali: $2,4 \pm 1,8^\circ$ vs $9,4 \pm 3,2^\circ$ ($p < 0,001$), $-3,3^\circ \pm 2,0$ vs $-6,1 \pm 2,4^\circ$ ($p < 0,001$) e $4,8 \pm 2,6^\circ$ vs $15,0 \pm 3,6^\circ$ ($p < 0,001$), rispettivamente.

Una correlazione significativa ($r = 0,53$, $p < 0,001$) è stata osservata tra twist FE. Questa relazione era maggiore nei pazienti con SC ad eziologia non-ischemica ($r = 0,60$, $p < 0,001$) rispetto agli ischemici ($r = 0,34$, $p = 0,020$) (Figura 2A). Inoltre, una correlazione modesta ($r = -0,33$, $p = 0,003$) è stata osservata tra twist e dissincronia intraventricolare sinistra.

Alla analisi multivariata di regressione lineare, FE ($\beta = 0,47$, $p < 0,001$) e dissincronia intraventricolare sinistra ($\beta = -0,21$, $p = 0,032$) erano entrambi determinanti indipendenti di twist.

Twist subito dopo CRT

Subito dopo CRT, il twist è aumentato da $4,8 \pm 2,6^\circ$ a $5,9 \pm 3,2^\circ$ ($p = 0,007$). In particolare, Δ twist era fortemente legato al Δ FE ($r = 0,83$, $p < 0,001$) e questa relazione era forte in entrambi i gruppi non-ischemici ($r = 0,85$, $p < 0,001$) e ischemici ($r = 0,82$, $p < 0,001$) (Figura 2B). Inoltre, le relazioni tra Δ twist e Δ dissincronia intraventricolare sinistra ($r = -0,57$, $p < 0,001$) e tra Δ intraventricolare sinistra e Δ FE ($r = -0,63$, $p < 0,001$)

erano buoni, ma meno forte rispetto alla precedente correlazione tra Δ twist e Δ FE.

Sei mesi di follow-up

A 6 mesi di follow-up, 40 dei 71 (56%) pazienti sono stati classificati come responder ecocardiografici alla CRT (definita come una diminuzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro $\geq 15\%$).

Differenze significative nelle caratteristiche cliniche di base sono stati trovate tra responders e non responders (Tabella 2). A 6 mesi di follow-up, un significativo miglioramento della classe NYHA (da $3,0 \pm 0,5$ - $2,0 \pm 0,7$, $p < 0,001$), della qualità della vita (da 35 ± 23 - 20 ± 20 , $p < 0,001$), e del test dei 6 minuti (da 306 ± 106 m per 363 ± 109 m, $p < 0,001$) sono stati osservati solo nei CRT responders (Tabella 2).

Le caratteristiche ecocardiografiche basali erano simili tra i 2 gruppi, ad eccezione della dissincronia intraventricolare sinistra (tabella 3), che era più grande nei responders rispetto ai non-responders (182 ± 71 ms vs 116 ± 83 ms, $p = 0,003$). Una tendenza verso valori più bassi di twist era presente nei responders rispetto ai non-responders ($4,3 \pm 2,4^\circ$ vs $5,4 \pm 2,9^\circ$, $p = 0,072$). A 6 mesi di follow-up, la dissincronia intraventricolare sinistra era migliorata nei pazienti responder alla CRT (da 182 ± 71 ms a 60 ± 45 ms, $p < 0,001$), mentre nei non-responders la dissincronia intraventricolare sinistra non cambiava (116 ± 83 ms vs 136 ± 89 ms, $p = 0,30$) (tabella 3). Da notare che nei pazienti con SC ad eziologia ischemica, i CRT responders presentavano un numero significativamente inferiore di segmenti cicatriziali all'ecocardiografia 2D rispetto ai non-responders ($2,7 \pm 0,9$ vs $4,2 \pm 2,2$, $p = 0,016$).

Per quanto riguarda i parametri di rotazione, nei pazienti responder il twist progressivamente migliorava nel corso del follow-up (valore ANOVA $p < 0,001$), mentre

nei non-responders si assisteva ad un progressivo deterioramento del twist (valore ANOVA $p < 0,001$) (Figura 3). In particolare, sia la rotazione apicale che basale miglioravano in modo significativo nei pazienti responder (da $2,3 \pm 1,7^\circ$ a $5,0 \pm 3,0^\circ$, $p < 0,001$ e dal $-3,2 \pm 2,2^\circ$ a $-4,3 \pm 1,9^\circ$, $p = 0,006$), mentre solo la rotazione basale si deteriorava significativamente nei non-responders (da $-3,5$ a $-2,1 \pm 1,7 \pm 2,2$, $p = 0,001$) (tabella 3).

Predizione di rimodellamento inverso del ventricolo sinistro

All'analisi univariata di regressione logistica, la dissincronia intraventricolare sinistra basale, il Δ dissincronia intraventricolare sinistra, il Δ volume telesistolico e il Δ twist del ventricolo sinistro erano significativamente correlati al rimodellamento inverso a 6 mesi di follow-up (Tabella 4). Alla analisi multivariata di regressione logistica Δ twist era il più forte predittore di risposta alla CRT a 6 mesi di follow-up (OR = 1,899, 95% CI = 1,334-2,703, $p < 0,001$) (Tabella 4).

Twist in relazione alla posizione dell'elettrocattetero ventricolare sinistro

Considerando i 71 pazienti con 6 mesi di follow-up, 68 pazienti avevano l'elettrocattetero del ventricolo sinistro collocato in una vena (postero-) laterale e 3 in una vena anteriore. I 3 pazienti con l'elettrocattetero del ventricolo sinistro posizionato in una vena anteriore erano non-responders a 6 mesi di follow-up. Dei rimanenti 68 pazienti, la posizione dell'elettrocattetero del ventricolo sinistro è stata classificata basale in 17 (25%), medio-ventricolare in 34 (50%), e apicale in 17 (25%) pazienti. Prima della CRT, il twist non era significativamente differente tra i pazienti con posizione apicale, medio-ventricolare e basale (ANOVA $p = 0,68$). Tuttavia, a 6 mesi di follow-up, il twist mostrava un miglioramento significativo nei pazienti con posizione apicale (da $4,3 \pm 3,1^\circ$ a $8,6 \pm 3,0$

°, $p = 0,001$) e medio-ventricolare (da $4,8 \pm 2,2$ ° a $6,4 \pm 3,9$ °, $p = 0,038$) mentre nei pazienti con una posizione basale, il twist non cambiava in modo significativo ($5,0 \pm 3,3$ ° vs $4,1 \pm 3,2$ °, $p = 0,28$) (Figura 4A). Allo stesso modo, la FE aumentava significativamente nei pazienti con posizione apicale (dal $26 \pm 7\%$ a $37 \pm 7\%$, $p < 0,001$) e medio-ventricolare (da $26 \pm 6\%$ al $33 \pm 8\%$, $p < 0,001$) ma non nei pazienti con posizione basale ($26 \pm 5\%$ vs $28 \pm 8\%$, $p = 0,30$) (Figura 4B).

Figura 5 mostra un esempio di responder con l'elettrocattetero del ventricolo sinistro collocato in una posizione apicale di una vena postero-laterale e significativo miglioramento del twist e della FE dopo CRT (sia immediatamente dopo l'impianto CRT che a 6 mesi di follow-up).

Discussione

Questo studio ha valutato gli effetti della CRT sul twist del ventricolo sinistro e fornisce nuove conoscenze sul rapporto tra la meccanica di rotazione del ventricolo sinistro, la risposta alla CRT e la posizione dell'elettrocattetero del ventricolo sinistro. I principali risultati possono essere riassunti come segue: 1) il twist era significativamente ridotto nei pazienti con SC, 2) il twist migliorava nei pazienti responder e peggiorava nei non-responder alla CRT, 3) il più forte predittore di rimodellamento inverso del ventricolo sinistro a 6 mesi di follow-up era il Δ twist (cambiamento immediato del twist dopo CRT), 4) l'elettrocattetero del ventricolo sinistro collocato in una vena (postero-)laterale con posizione apicale o medio-ventricolare era associato con un maggior miglioramento del twist dopo CRT e con il più alto tasso di risposta alla CRT.

Rapporto tra twist e funzione ventricolare sinistra

Diverse tecniche sono state applicate per la valutazione e la quantificazione del twist del ventricolo sinistro. A questo scopo, la risonanza magnetica cardiaca e la sonomicrometria sono considerate il gold standard, ma la più recente ecocardiografia speckle-tracking, utilizzati nel presente studio, ha dimostrato un buon accordo con queste modalità di imaging (20, 21). Studi precedenti, utilizzando entrambi risonanza magnetica cardiaca e speckle-tracking, hanno suggerito una relazione importante tra twist e FE (4, 9). Allo stesso modo, nello studio attuale il rapporto tra twist e funzione ventricolare sinistra sistolica è stata buona ($r = 0.53$, $p < 0,001$), illustrando come potenzialmente il twist sia un indice globale della funzione ventricolare sinistra sistolica. Inoltre, i risultati del presente studio evidenziano che la relazione tra funzione ventricolare sinistra sistolica e twist era più forte nei pazienti non-ischemici rispetto ai pazienti ischemici. Una spiegazione possibile è che la presenza di danno regionale miocardico nei pazienti ischemici, che coinvolgeva l'apice o la base aveva un effetto diverso sul twist (23). Infine, il twist era modestamente correlato alla dissincronia intraventricolare sinistra ($r = -0,33$, $p < 0,001$), ma l'analisi multivariata di regressione lineare, suggeriva come la dissincronia intraventricolare sinistra era ancora determinante indipendente del twist. Questo indicava che il twist non era solo un parametro sensibile e accurato della funzione ventricolare sinistra, ma anche poteva riflettere il grado di (dis)sincronia intraventricolare sinistra.

Rapporto tra twist e risposta alla CRT

Gli effetti della CRT sulla meccanica torsionale erano diversi nei pazienti responder e non-responder. Una tendenza verso una maggiore riduzione prima della CRT del twist del ventricolo sinistro è stata osservata nei pazienti responder rispetto ai non-responder. Nel

presente studio, un miglioramento significativo del twist del ventricolo sinistro è stato osservato nei pazienti responder alla CRT e un significativo peggioramento nei non-responder. Al contrario, un precedente studio di Zhang et al. non ha mostrato alcun aumento significativo di twist nei pazienti responder alla CRT (10). I differenti risultati possono essere correlati alla dimensione del campione e le caratteristiche della popolazione.

All'analisi multivariata, la dissincronia intraventricolare sinistra prima della CRT e un miglioramento immediato del twist dopo CRT sono stati i soli predittori di rimodellamento inverso del ventricolo sinistro a 6 mesi di follow-up. Il valore predittivo di dissincronia intraventricolare sinistra è stato già dimostrato in studi precedenti (19, 24). La novità del presente studio è che la CRT può (in parte) ripristinare il twist del ventricolo sinistro, probabilmente fornendo una depolarizzazione elettrica e meccanica delle myofibre più fisiologica. In particolare, la CRT parzialmente restaura le proprietà torsionali del ventricolo sinistro nei pazienti responder, non solo migliorando la rotazione apicale, ma anche la rotazione della base. Nei non-responder, il deterioramento del twist è dovuto principalmente al peggioramento della rotazione della base sottolineando l'importante influenza del livello basale sul twist (25).

Rapporto tra twist e posizione dell'elettrocattetero del ventricolo sinistro

Precedenti studi hanno mostrato che nei pazienti con SC trattati con CRT, il miglioramento emodinamico maggiore si otteneva quando l'elettrocattetero del ventricolo sinistro era posizionato in vene (postero-) laterali (26). In questo studio, 3 pazienti avevano l'elettrocattetero del ventricolo sinistro posto in una vena anteriore, e nessuno di loro ha risposto alla CRT. I rimanenti 68 pazienti hanno avuto l'elettrocattetero del

ventricolo sinistro posizionato in vene (postero-)laterali. In questi pazienti è stata esplorata la posizione ottimale dell'elettrocattetero del ventricolo sinistro all'interno della vena. I pazienti con una posizione medio-ventricolare o apicale mostravano un aumento più importante della funzione sistolica e del twist, mentre i pazienti con una posizione basale non miglioravano la funzione sistolica e una diminuivano il twist, a conferma che il sito stimolazione può influenzare il comportamento torsionale del ventricolo sinistro (27). Analogamente, un recente studio condotto da Helm et al. (28) ha riportato che il sito di stimolazione ottimale (anche se in un modello canino di SC) è stata la parete libera del ventricolo sinistro nelle posizioni medio-apicali. Questa constatazione potrebbe essere legata al fatto che la normale depolarizzazione cardiaca è diretta dall'apice verso la base (29), e una precoce attivazione della regione basale, potrebbe alterare la normale sequenza di contrazione delle miofibre, portando ad un significativo deterioramento del twist. Un'altra spiegazione per questi risultati può essere correlata al fatto che la parete del miocardio è più sottile verso l'apice (30, 31), pertanto, l'elettrocattetero del ventricolo sinistro epicardico in questa posizione è più vicina alla rete del Purkinje. Di conseguenza, la stimolazione da questa posizione può generare un impulso cardiaco che si diffonde più rapidamente all'intero miocardio inducendo un'attivazione più fisiologica (32-34).

Conclusione

Il twist del ventricolo sinistro è ridotta nei pazienti con SC e migliora nei pazienti che rispondono alla CRT. In particolare, il cambiamento del twist subito dopo CRT predice il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro a 6 mesi di follow-up.

Bibliografia

1. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J* 1981; 45:248-63.
2. Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno AF, et al. Towards new understanding of the heart structure and function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:191-201.
3. Buchalter MB, Weiss JL, Rogers WJ, et al. Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging. *Circulation* 1990; 81:1236-44.
4. Kanzaki H, Nakatani S, Yamada N, Urayama S, Miyatake K, Kitakaze M. Impaired systolic torsion in dilated cardiomyopathy: reversal of apical rotation at mid-systole characterized with magnetic resonance tagging method. *Basic Res Cardiol* 2006; 101:465-70.
5. Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, et al. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation* 2006; 113:2524-33.
6. Fuchs E, Muller MF, Oswald H, Thony H, Mohacsi P, Hess OM. Cardiac rotation and relaxation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:715-22.
7. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346:1845-53.
8. 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.

9. Sade LE, Demir O, Atar I, Muderrisoglu H, Ozin B. Effect of mechanical dyssynchrony and cardiac resynchronization therapy on left ventricular rotational mechanics. *Am J Cardiol* 2008; 101:1163-9.
10. Zhang Q, Fung JW, Yip GW, et al. Improvement of left ventricular myocardial short-axis, but not long-axis function or torsion after cardiac resynchronisation therapy: an assessment by two-dimensional speckle tracking. *Heart* 2008; 94:1464-71.
11. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112:e154-e235.
12. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am J Cardiol* 1993; 71:1106-7.
13. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292:653-5.
14. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in

- conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:1440-63.
15. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117:2608-16.
 16. Schuijf JD, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Quantification of myocardial infarct size and transmural by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in men. *Am J Cardiol* 2004; 94:284-8.
 17. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:1021-9.
 18. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:630-3.
 19. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J, III. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 113:960-8.
 20. Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T, et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005; 112:3149-56.
 21. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:2034-41.

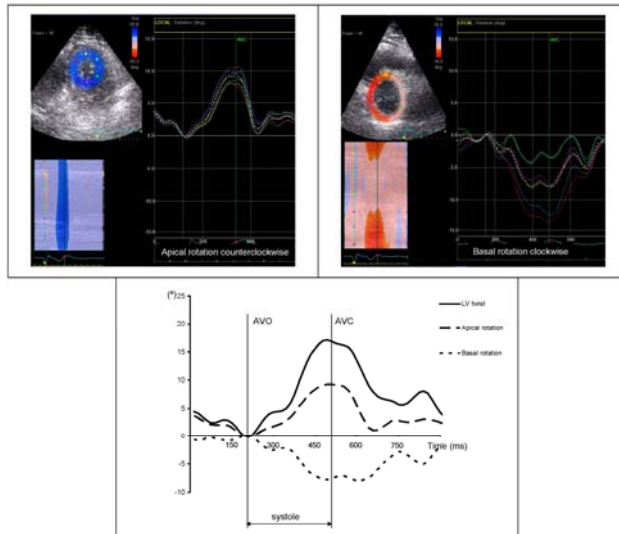
22. Albertsen AE, Nielsen JC, Pedersen AK, Hansen PS, Jensen HK, Mortensen PT. Left ventricular lead performance in cardiac resynchronization therapy: impact of lead localization and complications. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28:483-8.
23. Opdahl A, Helle-Valle T, Remme EW, et al. Apical Rotation by Speckle Tracking Echocardiography: A Simplified Bedside Index of Left Ventricular Twist. *J Am Soc Echocardiogr* 2008.
24. Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:1944-52.
25. Notomi Y, Srinath G, Shiota T, et al. Maturational and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood. *Circulation* 2006; 113:2534-41.
26. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104:3026-9.
27. Notomi Y, Popovic ZB, Yamada H, et al. Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294:H505-H513.
28. Helm RH, Byrne M, Helm PA, et al. Three-dimensional mapping of optimal left ventricular pacing site for cardiac resynchronization. *Circulation* 2007; 115:953-61.
29. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, et al. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:163-72.

30. Bogaert J, Rademakers FE. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280:H610-H620.
31. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1988-2001.
32. Peschar M, de Swart H, Michels KJ, Reneman RS, Prinzen FW. Left ventricular septal and apex pacing for optimal pump function in canine hearts. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1218-26.
33. Vanagt WY, Prinzen FW, Delhaas T. Reversal of pacing-induced heart failure by left ventricular apical pacing. *N Engl J Med* 2007; 357:2637-8.
34. Vanagt WY, Prinzen FW, Delhaas T. Physiology of cardiac pacing in children: the importance of the ventricular pacing site. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; 31 Suppl 1:S24-S27.

Legende delle figure

Figura 1 (Calcolo del twist). Esempio di twist in normale controllo (A) e in paziente con SC (panel B).

A.



B.

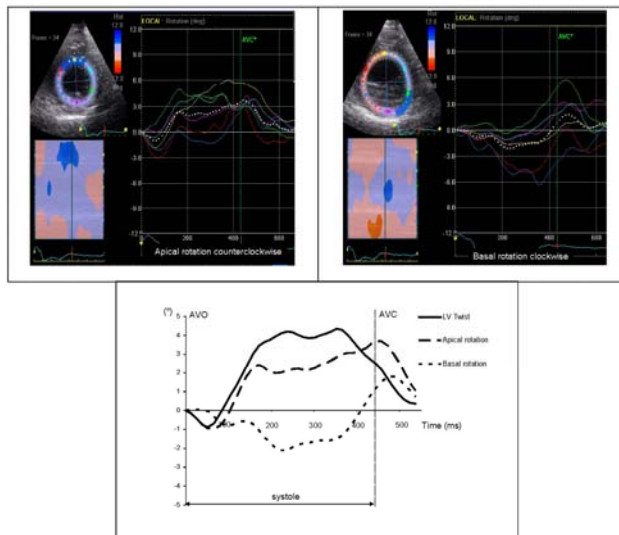
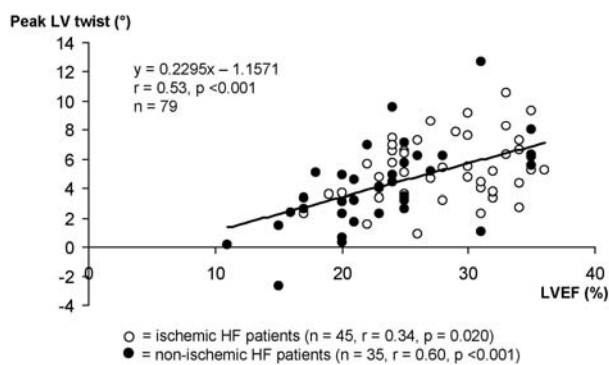


Figura 2 (twist e funzione sistolica ventricolare sinistra). A: Correlazione tra il picco del twist e la FE nei pazienti con insufficienza cardiaca (ischemica, cerchi bianchi, e non-ischemica, cerchi neri) prima della CRT. B: Correlazione tra Δ twist e Δ FE subito dopo CRT in pazienti con insufficienza cardiaca (ischemica, cerchi bianchi, e non-ischemica, cerchi neri).

A.



B.

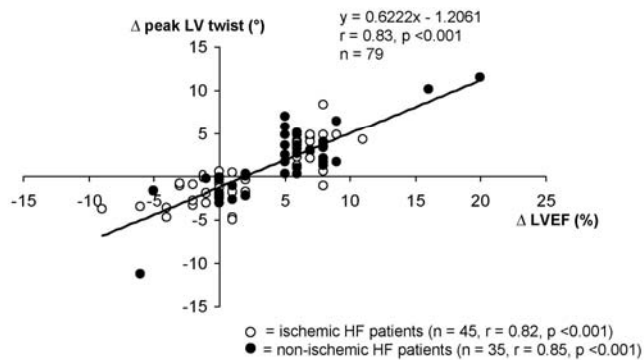


Figura 3 (twist LV nei pazienti responder e non-responder).

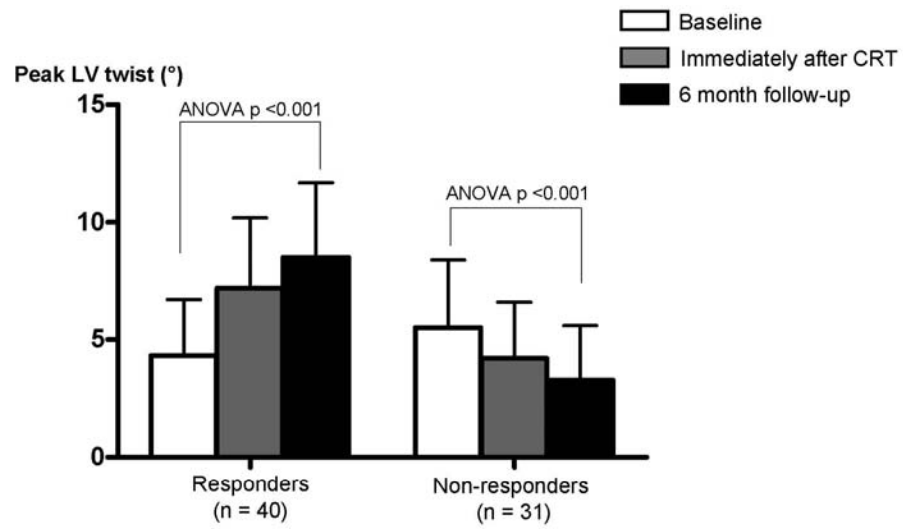
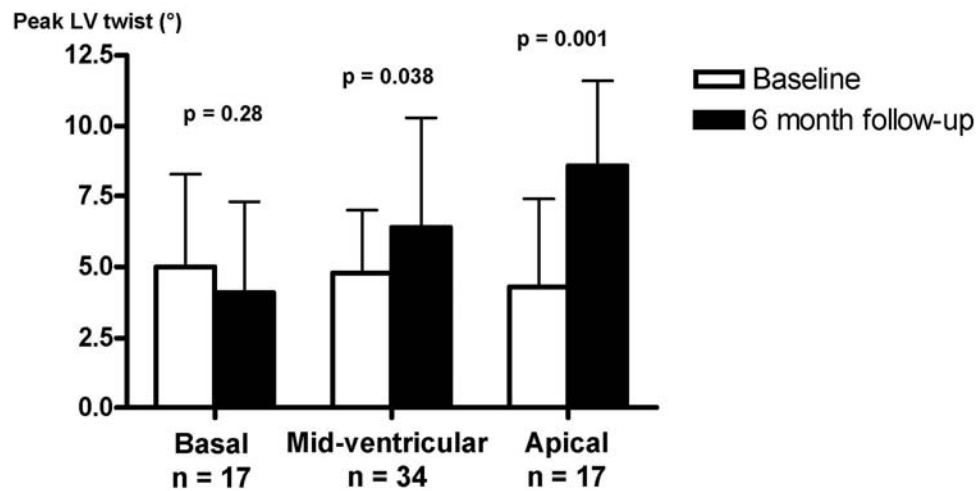


Figura 4. Twist LV e FE in relazione alla posizione dell'elettrocatteter del ventricolo sinistro.

A.



B.

Patients with LV lead placed in a (postero-)lateral vein

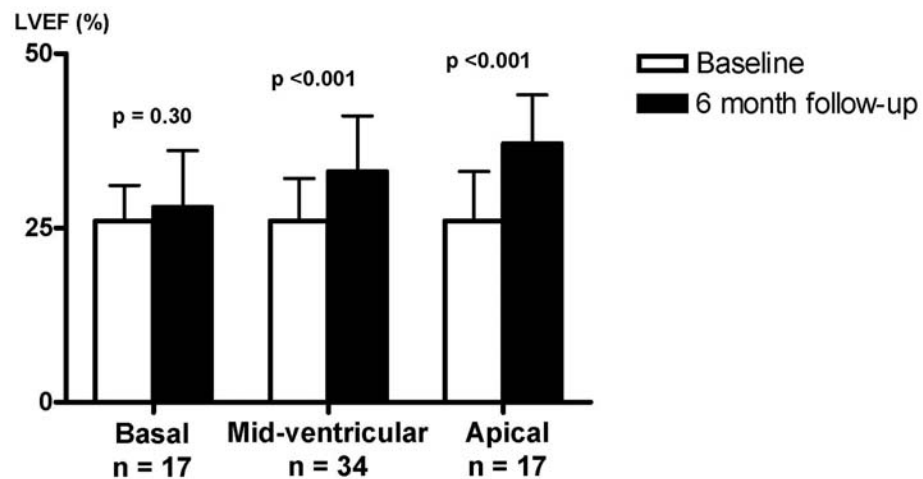


Figura 5. Esempio di un responder alla CRT con l'elettrocatteter del ventricolo sinistro in una posizione apicale.

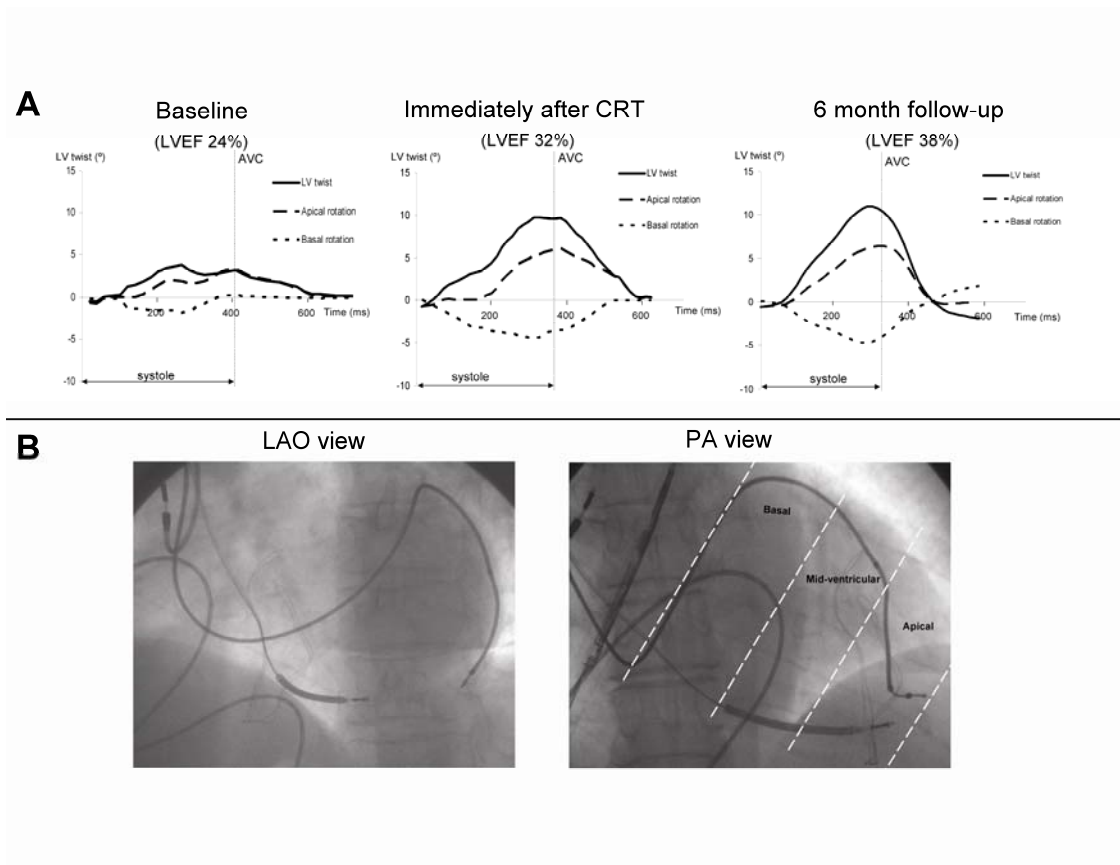


Table 1. Baseline characteristics of normal controls and heart failure (HF) patients.

	Normal controls (n = 30)	HF patients (n = 80)	p value
Age (years)	61 ± 11	64 ± 11	0.091
Gender (male/female)	22/8	61/19	0.46
NYHA class	-	3.0 ± 0.4	-
QoL	-	34 ± 20	-
6-minute walk distance (m)	-	321 ± 109	-
QRS duration (ms)	91 ± 9	148 ± 30	<0.001
Etiology, n (%)			
Ischemic	-	45 (56)	-
Non-ischemic	-	35 (44)	-
Medication, n (%)			
ACE Inhibitors	-	74 (92)	-
β-blockers	-	69 (86)	-
Diuretics and/or Spironolactone	-	67 (84)	-
LVEDV (ml)	86 ± 26	196 ± 74	<0.001
LVESV (ml)	34 ± 11	146 ± 60	<0.001
LVEF (%)	62 ± 7	26 ± 6	<0.001
LV dyssynchrony (ms)	14 ± 9	146 ± 81	<0.001
Peak apical rotation (°)	9.4 ± 3.2	2.4 ± 1.8	<0.001
Peak basal rotation (°)	-6.1 ± 2.4	-3.3 ± 2.0	<0.001
Peak LV twist (°)	15.0 ± 3.6	4.8 ± 2.6	<0.001

LVEDV: left ventricular end-diastolic volume, LVEF: left ventricular ejection fraction; LVESV: left ventricular end-systolic volume, NYHA: New York Heart Association, QoL: Score on the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

Table 2. Clinical characteristics of responders vs. non-responders at baseline and 6 months follow-up.

	Responders (n = 40)	Non-responders (n = 31)	p value
Age (years)	66 ± 10	66 ± 11	0.88
Gender (male/female)	32/8	20/11	0.18
Medication, n (%)			
ACE Inhibitors	37 (92)	29 (93)	0.77
β-blockers	35 (87)	27 (86)	0.82
Diuretics and/or			
Spirinolactone	34 (84)	26 (84)	0.82
Etiology, n (%)			
Ischemic	20 (50)	18 (58)	0.63
Non-ischemic	20 (50)	13 (42)	
QRS duration (ms)	149 ± 32	149 ± 30	0.97
NYHA class			
Baseline	3.0 ± 0.5	3.0 ± 0.5	0.92
6 months follow-up	2.0 ± 0.7*	2.7 ± 0.6 [†]	<0.001
QoL			
Baseline	35 ± 23	32 ± 15	0.51
6 months follow-up	20 ± 20*	29 ± 19	0.065
6-minute walk distance (m)			
Baseline	306 ± 106	330 ± 107	0.34
6 months follow-up	363 ± 109*	327 ± 110	0.17

* = p <0.001 baseline vs. 6 month follow-up; [†] = p<0.05 baseline vs. 6 month follow-up.

Abbreviations see Table 1.

Table 3. Standard echocardiographic variables and rotational parameters in responders vs. non-responders at baseline and 6 months follow-up.

	Responders (n = 40)	Non-responders (n = 31)	p value (responders vs. non-responders)
LVESV (ml)			
Baseline	144 ± 58	153 ± 67	0.56
6 months follow-up	110 ± 43*	164 ± 72 [‡]	0.001
LVEF (%)			
Baseline	26 ± 6	26 ± 6	0.91
6 months follow-up	37 ± 7*	26 ± 6	<0.001
LV dyssynchrony (ms)			
Baseline	182 ± 71	116 ± 83	0.003
6 months follow-up	60 ± 45*	136 ± 89	<0.001
Peak apical rotation (°)			
Baseline	2.3 ± 1.7	2.8 ± 2.1	0.32
6 months follow-up	5.0 ± 3.0*	2.1 ± 2.3	<0.001
Peak basal rotation (°)			
Baseline	-3.2 ± 2.2	-3.5 ± 1.7	0.51
6 months follow-up	-4.3 ± 1.9 [†]	-2.1 ± 2.2 [†]	<0.001
Peak LV twist (°)			
Baseline	4.3 ± 2.4	5.4 ± 2.9	0.072
6 months follow-up	8.5 ± 3.2*	3.3 ± 2.2*	<0.001

* = p <0.001 baseline vs. 6 month follow-up; [†] = p <0.01 baseline vs. 6 month follow-up; [‡] = p <0.05 baseline vs. 6 month follow-up.

Abbreviations see Table 1.

Table 4. Univariable and multivariable logistic regression analysis for prediction of response to CRT (defined as reduction in LVESV $\geq 15\%$)

Dependent variable: Response to CRT at 6 months follow-up	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Independent variables				
Age	1.003 (0.958-1.050)	0.90		
Female gender	2.198 (0.756-6.404)	0.15		
Ischemic etiology	0.722 (0.281-1.858)	0.50		
QRS width at baseline	1.000 (0.985-1.016)	0.97		
6 minutes walking test at baseline	0.998 (0.993-1.002)	0.34		
LVESV at baseline	0.998 (0.990-1.005)	0.56		
Δ LVESV immediately after CRT	0.949 (0.915-0.984)	0.005	0.998 (0.950-1.049)	0.94
LV dyssynchrony at baseline	1.013 (1.005-1.021)	0.002	1.011 (1.001-1.022)	0.037
Δ LV dyssynchrony immediately after CRT	0.992 (0.986-0.998)	0.010	1.007 (0.996-1.017)	0.21
Peak LV twist at baseline	0.844 (0.698-1.019)	0.078		
Δ peak LV twist immediately after CRT	1.837 (1.378-2.449)	<0.001	1.899 (1.334-2.703)	<0.001

c-statistic: 0.885

CI: confidence intervals; CRT: cardiac resynchronization therapy; LV: left ventricular; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVESV: left ventricular end-systolic volume; OR: odds ratio.

CAPITOLO II: SELEZIONE DEI PAZIENTI

Predittori di risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca

“Prediction of cardiac resynchronization therapy response: value of calibrated integrated backscatter imaging”

Bertini M et al. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010 Jan;3(1):86-93

Introduzione

Numerosi trial clinici randomizzati hanno dimostrato i benefici della CRT nei pazienti con SC per quel che riguarda i sintomi, la funzione del ventricolo sinistro e la sopravvivenza dei pazienti (1, 2). Finora, nonostante i criteri di selezione in corso,(3) fino al 30% dei pazienti non mostrano una risposta clinica alla CRT. Inoltre, considerando il rimodellamento inverso del ventricolo sinistro come end-point del trattamento, il tasso di non risposta è ancora più elevata (40-45%) (4).

Tra i diversi motivi proposti per spiegare la mancanza di risposta alla CRT, l'eziologia dello SC rimane ancora dibattuta. Nel CARE-HF trial, i pazienti ischemici hanno mostrato una riduzione dei volumi o un miglioramento della funzione ventricolare sinistra, minore rispetto ai non-ischemici (5, 6). Dati precedenti suggeriscono che l'estensione e la localizzazione della fibrosi del ventricolo sinistro, influenzano fortemente la risposta alla CRT in pazienti con eziologia ischemica (7-12). L'importanza della fibrosi è stata dimostrata anche in una popolazione mista di ischemici e non ischemici (13). Tuttavia, in particolare in pazienti non ischemici, poco si sa circa l'influenza della fibrosi sulla risposta alla CRT. Allo stato attuale, la risonanza magnetica cardiaca (CMR) è considerato il gold standard per rilevare la fibrosi ventricolare,(14) ma il suo impiego è limitato dalla bassa disponibilità e dai costi dell'esame (15). L'ecografia 2D è un esame a basso costo e sicuramente più disponibile della CMR, in particolare l'analisi del segnale ultrasonoro di backscatter (IB), derivato dall'ecocardiografia 2D fornisce informazioni sulla riflettività ecografica del miocardio, che può essere considerato un surrogato di fibrosi tissutale (16, 17). Studi recenti hanno dimostrato l'utilità di questa analisi ecocardiografica in diversi gruppi di pazienti per caratterizzare

la riflettività miocardica (18-20). La valutazione ecocardiografica di riflettività ultrasuonora del miocardio insieme con la valutazione della dissincronia meccanica del ventricolo sinistro possono fornire informazioni più complete e preziose per selezionare i candidati alla CRT. In questo studio, l'analisi calibrata del segnale IB è stata utilizzata per quantificare la riflettività ecografica del miocardio in pazienti con SC candidati a CRT. L'obiettivo dello studio è stato duplice: in primo luogo studiare l'influenza della riflettività ultrasuonora del miocardio sulla risposta alla CRT. In secondo luogo esplorare la relazione "riflettività ecografica del miocardio-risposta alla CRT" in particolare nei sottogruppi di pazienti ad eziologia ischemica e non-ischemica.

METODI

Popolazione di pazienti e protocollo

Un totale di 184 pazienti consecutivi con SC candidati a CRT sono stati prospetticamente inclusi. In accordo con le attuali linee guida, i criteri di inclusione sono stati: classe funzionale New York Heart Association (NYHA) III-IV, ritmo sinusale, frazione di eiezione (FE) $\leq 35\%$ e la durata del QRS ≥ 120 ms (3). L'eziologia dello SC è stata considerata ischemica in presenza di malattia coronarica significativa (stenosi $>50\%$ in ≥ 1 delle principali arterie coronarie) all'angiografia coronarica e / o una storia di infarto miocardico o rivascolarizzazione.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione clinica ed ecocardiografiche prima della CRT e dopo 6 mesi di CRT valutando la classe funzionale NYHA, l'emoglobina e la funzione renale (21), i volumi e la FE del ventricolo sinistro. Infine, il grado di riflettività ecografica del miocardio è stato stimato come valore medio di IB calibrato delle pareti

antero-settale e posteriore.

Ecocardiografia standard

Tutti i pazienti sono stati esaminati ecocardiograficamente in decubito laterale sinistro con un sistema disponibile in commercio (Vingmed Vivid 7, General Electric-Vingmed, Milwaukee, Wisconsin, USA). Immagini 2D standard sono state ottenute utilizzando un trasduttore da 3,5 MHz e memorizzate digitalmente in formato cine-loop, l'analisi è stata eseguita utilizzando la versione offline EchoPAC 7.0.0 (General Electric-Vingmed).

I volumi e la FE del ventricolo sinistro sono state calcolate dalle proiezioni apicali (4 - e 2 camere) in base alle linee guida della American Society of Echocardiography (22). A 6 mesi di follow-up, i pazienti sono stati classificati come responder ecocardiografici sulla base di una riduzione $\geq 15\%$ del volume telesistolico (4).

Dissincronia meccanica

In questo studio 2 tipi di dissincronia meccanica sono stati valutati: la dissincronia interventricolare e la dissincronia intraventricolare sinistra. La dissincronia interventricolare è stata quantificata utilizzando il tempo di pre-eiezione aortico e polmonare (2). La dissincronia intraventricolare sinistra è stata valutata utilizzando l'ecocardiografia speckle-tracking (23). Come descritto in precedenza, la dissincronia intraventricolare sinistra è stata definita come la differenza di tempo tra il picco dello strain radiale a livello della parete antero-settale e posteriore (24).

Backscatter integrato calibrato

IB calibrato è un parametro basato sull'analisi della scala di grigi delle immagini 2D che valuta la riflettività ecografica del miocardio. Nel cuore, il pericardio è la struttura anatomica, con il più alto contenuto di fibrosi e con la più alta riflettività ultrasuonora; il

pool di sangue, al contrario, ha la più bassa riflettività ultrasuonora. Il miocardio ha una riflettività intermedia e questa riflettività può aumentare in base al contenuto di fibrosi (16, 18-20). Le immagini 2D sono state ottenute dalla parasternale asse-lungo, con un frame rate tra 80 e 120 frame /s, a seconda sulla larghezza del settore, e 3 cicli cardiaci sono stati memorizzati in formato cine-loop per l'analisi off-line (versione EchoPAC 7.0.0, General Electric-Vingmed). Una regione d'interesse di 9x9 mm è stata posizionata nel centro del miocardio delle pareti antero-settale e posteriore del ventricolo sinistro, e una regione d'interesse 2x3 mm è stata posizionata sul pericardio. La misura della riflettività ecografica del miocardio è stata ottenuta con IB calibrato sottraendo l'intensità IB del pericardio all' intensità IB del miocardio delle pareti antero-settale e posteriore. Le misurazioni di taratura IB sono stati effettuati in un punto fisso nel ciclo cardiaco (picco del complesso QRS) ed espressa in decibel (dB) (16, 18-20). Il valore medio di IB calibrata del pareti antero-settale e posteriore è stato calcolato per indicare la riflettività ultrasuonora del miocardio (Figura 1) (16).

Impianto di CRT

Tutti i pazienti hanno ricevuto un pacemaker biventriolare con funzione di cardioverter-defibrillatore (CONTAK Rinnovo 4RF, Boston Scientific St. Paul, Minnesota, o InSync Sentry, Medtronic Inc. Minneapolis, Minnesota; Lumax HF-340 T, Biotronik, Berlino). L'elettrocattetero atriale e ventriolare destro sono stati posizionati in modo convenzionale. Tutti gli elettrocatteteri ventricolari sinistri sono stati impiantati per via transvenosa, e posizionati preferibilmente in una vena (postero-)laterale.

Analisi statistica

Le variabili continue sono presentate come media \pm deviazione standard. I dati categorici

sono presentati come i numeri e percentuali. Il T-test per dati non appaiati è stato utilizzato per confrontare le variabili continue tra i pazienti con SC con vs senza 6 mesi di follow-up, responders vs non-responder, e ischemici vs non-ischemici. Test T per dati appaiati è stato utilizzato per confrontare variabili basale e 6 mesi di follow-up dei sia nei pazienti responder che non-responder. Chi-square test è stato utilizzato per confrontare le variabili categoriche. Per determinare la riproducibilità di IB calibrato, 20 pazienti sono stati selezionati in modo casuale. Per ciascuno dei pazienti selezionati, le misurazioni di IB calibrato sono stati ripetuti dallo stesso osservatore in cieco e in un momento separato (1 settimana dopo). Per valutare variabilità inter, una secondo osservatore indipendente ha analizzato i pazienti.

Intra-e inter-variabilità sono state valutate usando i co-coefficienti di correlazione intraclasse.

Un'analisi di regressione lineare è stata effettuata per valutare la correlazione tra la variazione relativa del volume telesistolico del ventricolo sinistro e IB calibrato nella popolazione totale, negli ischemici e nei non-ischemici.

Al fine di individuare le variabili legate ad una risposta positiva alla CRT, un' analisi di regressione logistica uni-e multivariata e' stata effettuata includendo variabili cliniche (età, sesso, eziologia, classe funzionale NYHA, durata del QRS, la funzione renale e di emoglobina) e ecocardiografiche (volume telesistolico, FE, dissincronia meccanica, IB calibrato). Solo le variabili con $p < 0,10$ all'analisi univariata sono stati inserite come covariate nel modello multivariato. L'analisi multivariata di regressione logistica è stata effettuata utilizzando un metodo di selezione "forward" con il valore di entrata $p < 0.05$. Odds ratio (OR) e intervalli di confidenza del 95% (CI) sono stati calcolati. Il valore

incrementale di riflettività ecografica del miocardio in aggiunta alle altre variabili è stato valutato mediante il calcolo del chi-square test globale per ciascun modello. Al fine di individuare le variabili legate ad una risposta positiva alla CRT nei sottogruppi di pazienti con eziologia dello SC ischemica e non-ischemica, analisi di regressione logistica uni- e multivariata sono state eseguite tra le stesse variabili di base come indicato sopra, utilizzando la stessa inclusione i criteri per l'analisi multivariata di regressione logistica. Tutti i test statistici sono stati 2 lati, e il valore $p < 0.05$ è stato considerato significativo. Il programma software statistico SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) è stato utilizzato per l'analisi statistica.

RISULTATI

In 13 (7%) dei 184 pazienti, l'analisi dell'IB calibrato non è stata possibile a causa della finestra acustica subottimale. Inoltre, dei 171 pazienti inclusi, 12 (7%) non hanno completato i 6 mesi di follow-up, 4 pazienti sono deceduti, 2 pazienti avevano spento la stimolazione biventricolare a causa di una stimolazione del nervo frenico intollerabile e 6 pazienti sono stati persi al follow-up. Pertanto, dati al basale e a 6 mesi di follow-up erano disponibili per 159 pazienti.

Popolazione di studio

Le caratteristiche generali della popolazione complessiva dei pazienti sono riassunte nella tabella 1.

Backscatter integrato calibrato

La riflettività media del miocardio prima della CRT (basale) quantificata con IB calibrato è stata di $-19,2 \pm 3.7$ dB. Le variabilità intra- e inter-osservatore per IB calibrato sono

state rispettivamente 0.91 e 0.92.

Inoltre, la riflettività ecografica del miocardio non era legata alla durata del QRS ($r = 0,09$, $p = 0,24$), mentre una debole ma significativa relazione inversa tra la riflettività ecografica del miocardio e la funzione renale ($r = -0,17$, $p = 0,039$) è stato osservata.

Responders vs non-responder

La tabella 2 mostra le caratteristiche cliniche di base del CRT responders e non responders. Non ci sono state differenze nelle caratteristiche cliniche, anche se non responder hanno mostrato una tendenza a una maggiore prevalenza di eziologia ischemica ($p = 0,10$). Non vi erano differenze nei volumi di base del ventricolo sinistro e nella FE nei responders e non responders (Tabella 3). La dissincronia meccanica intraventricolare era significativamente maggiore nei responders rispetto ai non-responder ($188 \pm 96\text{ms}$ vs $115 \pm 68\text{ms}$, $p < 0,001$), mentre solo una tendenza verso una maggiore dissincronia interventricolare in responders rispetto ai non-responder è stato osservato ($41 \pm 23 \text{ ms}$ vs $35 \pm 33\text{ms}$, $p = 0,17$). Infine, i responders hanno mostrato minore riflettività ultrasuonora miocardica rispetto ai non-responders ($-20,8 \pm 3.0\text{dB}$ nei pazienti responder vs $-17,0 \pm 3.0\text{dB}$ nei non-responder, $p < 0,001$; Tabella 3).

A 6 mesi di follow-up, solo nei responders era presente una diminuzione significativa di volumi ventricolari sinistri, con un significativo incremento della FE (tabella 3). Inoltre, i responders mostravano una piu' sincrona contrazione intraventricolare sinistra dopo 6 mesi di CRT mentre nei non-responder la dissincronia rimaneva invariata (tabella 3).

Da notare che la variazione relativa del volume telesistolico ($\Delta\% \text{LVESV}$) a 6 mesi di follow-up era significativamente correlata all'IB calibrato ($r = 0.50$, $p < 0,001$; Figura 2A).

Predizione di rimodellamento inverso del ventricolo sinistro

All'analisi univariata, l'eziologia ischemica, la durata del QRS, la velocità di filtrazione glomerulare, l'emoglobina, la dissincronia meccanica, IB calibrato erano significativamente correlati al rimodellamento inverso del ventricolo sinistro a 6 mesi di follow-up (Tabella 4). All'analisi di regressione logistica multivariata, i predittori indipendenti di risposta alla CRT sono stati: velocità di filtrazione glomerulare, dissincronia meccanica e IB calibrato (Tabella 4). Inoltre, IB calibrato aveva un valore incrementale su dissincronia meccanica e la di velocità di filtrazione glomerulare per la predizione della risposta alla CRT (chi-quadrato cambiamento = 40, $p < 0,001$, il grado di libertà = 1).

Eziologia ischemica vs non- ischemica

Dei 159 pazienti con 6 mesi di follow-up dei dati, 93 pazienti avevano eziologia ischemica di SC, mentre 66 avevano un'eziologia non-ischemica di SC. Le caratteristiche di base cliniche non erano differenti tra i pazienti con eziologia ischemica e non-ischemica. Al contrario, nei pazienti con cardiomiopatia ischemica la FE era significativamente più alta ($26 \pm 7\%$ vs $23 \pm 7\%$, $p < 0,001$) e la dissincronia meccanica inferiore ($144 \pm 92\text{ms}$ vs $175 \pm 90\text{ms}$, $p = 0,036$) rispetto ai pazienti non-ischemici. Inoltre, la riflettività ultrasuonora miocardica stimata con IB calibrato è stata più alta nei pazienti ischemici rispetto ai non- ischemici ($-18,5 \pm 3,8\text{dB}$ vs $-20,2 \pm 3,0\text{dB}$, $p = 0,002$). Infine, la correlazione tra la variazione relativa del volume telesistolico a 6 mesi di follow-up e IB calibrato era maggiore nei pazienti con cardiomiopatia ischemica ($r = 0,56$, $p < 0,001$; Figura 2B) rispetto ai pazienti con non-ischemici ($r = 0,35$, $p = 0,005$;

Figura 2C).

Predizione di rimodellamento inverso nei pazienti ad eziologia ischemica

Nel sottogruppo di pazienti con eziologia ischemica, all'analisi univariata la FE, la dissincronia meccanica e IB calibrato erano significativamente correlati al rimodellamento inverso del ventricolo sinistro a 6 mesi di follow-up (Tabella 5).

All'analisi di regressione logistica multivariata, il solo predittore indipendente di risposta alla CRT è stato IB calibrato (Tabella 5).

Predizione di rimodellamento inverso nei pazienti ad eziologia non- ischemica

Nel sottogruppo di pazienti con eziologia non-ischemica di SC, all'analisi univariata, la velocità di filtrazione glomerulare, la dissincronia meccanica e IB calibrato erano significativamente correlati al rimodellamento inverso del ventricolo sinistro a 6 mesi di follow-up (Tabella 6). All'analisi di regressione logistica multivariata, queste variabili erano tutte predittrici indipendenti di risposta alla CRT (tabella 6).

DISCUSSIONE

Lo studio attuale ha valutato il ruolo della fibrosi ventricolare sinistra nella predizione della risposta alla CRT e ha dimostrato che: 1) la riflettività ultrasuonora miocardica valutata con IB calibrato, la dissincronia meccanica e la funzione renale sono i principali determinanti del rimodellamento inverso del ventricolo sinistro dopo CRT, 2) la riflettività del miocardio valutata con IB calibrato ha un valore incrementale su dissincronia meccanica e la funzionalità renale per la predizione della risposta alla CRT; 3) la riflettività ecografica del miocardio è stato il solo predittore indipendente di risposta CRT in pazienti con eziologia ischemica; 4) la riflettività ecografica del miocardio era

anche un determinante indipendente della risposta alla CRT nei pazienti non-ischemici.

Riflettività ultrasuonora miocardica con IB calibrato

Attualmente, la CMR con gadolinio offre un'accurata valutazione del grado di fibrosi ventricolare sinistra con alta risoluzione spaziale, ma l'uso della CMR resta limitato (14). L'ecocardiografia bidimensionale permette la valutazione della riflettività ecografica del miocardio o la densità dei tessuti utilizzando l'analisi dell' IB calibrato. L'analisi di riflettività del miocardio con IB si basa sulla quantificazione di energia ultrasuonora di ritorno al trasduttore dopo le interazioni con i singoli elementi di diffusione all'interno della miocardio (16-20, 25). Picano et al.(16) hanno mostrato una relazione significativa ($r = 0.55$, $p < 0.05$) tra la quantità di tessuto connettivo determinato in sezioni istologiche di biopsie del miocardio ottenuti dal setto e la riflettività ultrasuonora valutata con ecocardiografia 2D ottenuta dalla stessa regione di miocardio. Inoltre, studi sperimentali e clinici hanno dimostrato l'utilità di questa tecnica per la rilevazione di alterazioni sottili della funzione miocardica e strutturale (17-20, 25). In un modello animale, Perez et al. 17 ha rilevato che le aree del miocardio, con aumentato IB corrispondevano istologicamente a lesioni fibrocalcifiche e le zone con normale IB corrispondevano al miocardio normale. Il presente studio ha esplorato il valore di IB calibrato per stimare la riflettività ecografica del miocardio come un surrogato della fibrosi nei pazienti con SC che sono candidati alla CRT. Non è stata osservata alcuna relazione significativa tra la riflettività ecografica del miocardio e la durata del QRS. Inoltre, anche se la durata del QRS era più grande nei pazienti non-ischemici rispetto ai pazienti ischemici (162 ± 25 ms vs 149 ± 35 ms, $p = 0,006$), al contrario la riflettività ecografica del miocardio era più elevata nei pazienti ischemici rispetto ai non-ischemici ($- 18,5 \pm 3.8$ dB vs $-20,2 \pm 3.0$ dB, $p = 0,002$). Questi

risultati estendono i risultati di studi precedenti che indicano la mancanza di relazione tra la durata del QRS e fibrosi nelle cardiomiopatie dilatative (26). Inoltre, la funzione renale era debolmente, ma significativamente correlata alla riflettività ultrasuonora del miocardio sottolineando che peggiore era la funzione renale maggiore era la riflettività IB (eventualmente indicando una fibrosi ventricolare sinistra piu' estesa (27).

Riflettività ultrasuonora miocardica e risposta alla CRT

Precedenti studi hanno dimostrato che oltre alla dissincronia meccanica, la quantificazione della fibrosi miocardica è un fattore fisiopatologico importante della risposta alla CRT. In particolare, studi effettuati con l'imaging nucleare e CMR sottolineano l'importanza della valutazione della fibrosi del ventricolo sinistro per la risposta clinica ed ecocardiografica alla CRT (7, 10-12, 28, 29); ad esempio, White et al. (29) hanno studiato 23 pazienti con SC e pregresso infarto del miocardio e hanno dimostrato che la quantità totale di tessuto cicatriziale nel ventricolo sinistro valutata con un contrast-enhanced CMR, era significativamente inferiore nei CRT responders rispetto ai non-responders (1,0% vs 24,7%, $p = 0,002$). Inoltre, un recente studio di Bilchick et al. (13) ha utilizzato CMR per valutare sia la dissincronia meccanica che la fibrosi ventricolare sinistra in un piccolo gruppo di 20 pazienti con eziologia ischemica e non-ischemica. Gli autori hanno dimostrato che l'approccio combinato (valutazione della dissincronia meccanica e la quantificazione della fibrosi ventricolare sinistra) migliorava significativamente la capacità di predire una risposta clinica alla CRT.

Nello studio attuale, sia la dissincronia meccanica che la riflettività ecografica del miocardio (un surrogato potenziale di fibrosi del ventricolo sinistro) sono stati ampiamente valutati con le tecniche di ecocardiografia 2D (speckle-tracking imaging e IB

calibrato). La riflettività ecografica miocardica era maggiore nei non-responders rispetto ai responders ($-17,0 \pm 3,0$ dB vs $-20,8 \pm 3,0$ dB, rispettivamente, $p < 0,001$). Inoltre, la riflettività ecografica del miocardio era direttamente correlata all'entità del rimodellamento inverso del ventricolo sinistro dopo CRT ed aveva un valore incrementale su dissincronia meccanica e funzione renale per la predizione della risposta alla CRT, in linea con studi precedenti (24, 30, 31).

Riflettività ecografica del miocardio nei pazienti ischemici e non-ischemici

Diversi studi si sono concentrati sul rapporto tra la fibrosi ventricolare sinistra e risposta alla CRT nei pazienti ischemici (7, 10-12, 28, 29). In particolare, Ypenburg et al. (11) hanno dimostrato in 34 pazienti con SC ad eziologia ischemica la stretta relazione tra la quantità totale di cicatrice valutato con contrast-enhanced CMR e rimodellamento inverso del ventricolo sinistro dopo CRT ($r = 0,91$, $p < 0,05$). Nel presente studio, nei pazienti ad eziologia ischemica, la quantità di riflettività ecografica del miocardio non solo era significativamente correlata al rimodellamento inverso del ventricolo sinistro, ma era anche il più forte predittore indipendente di rimodellamento inverso. Questi risultati sottolineano l'importanza di questo parametro indiretto di fibrosi ventricolare sinistra per la risposta CRT nel contesto della cardiopatia ischemica.

Pochi studi hanno segnalato la presenza di fibrosi ventricolare sinistra nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa non-ischemica (14, 32), e nessuno ha esplorato il rapporto tra la fibrosi ventricolare sinistra e risposta alla CRT in pazienti con SC ed eziologia non-ischemica. I nostri risultati hanno dimostrato una relazione significativa diretta tra il grado di riflettività ultrasuonora del miocardio, come surrogato potenziale di fibrosi del ventricolo sinistro, e il rimodellamento inverso dopo CRT. Inoltre, nei pazienti non-

ischemi, la riflettività ecografica del miocardio era un predittore indipendente di risposta alla CRT. Di conseguenza, i risultati attuali sottolineano il ruolo della valutazione della riflettività del miocardio per migliorare il tasso di risposta alla CRT in pazienti con SC ad eziologia non-ischemico.

Limiti dello studio

Come già descritto in precedenza (16, 18-20), IB calibrato valutato nella parete antero-settale e posteriore è stato utilizzato per rilevare la riflettività ecografica del miocardio. La misurazione dell' IB calibrato in parete antero-settale e posteriore dipende dalle impostazioni della macchina ad ultrasuoni (messa a fuoco, la profondità, il guadagno e l'angolo di insonazione). Queste impostazioni sono state adeguate in tutti i pazienti, al fine di ottimizzare la qualità dell'immagine per l'analisi offline. Inoltre, correggendo IB calibrato delle pareti antero-settale e posteriore per la IB calibrato del pericardio, l'effetto di queste questioni tecniche per l'accuratezza di queste analisi può essere ridotto al minimo. Infine, nessuna tecnica indipendente come CMR è stata utilizzata per dimostrare l'associazione tra riflettività ad ultrasuoni e la fibrosi miocardica. Tuttavia, studi precedenti hanno dimostrato una relazione tra il potenziale di riflessione del miocardio e la fibrosi (16, 17).

CONCLUSIONI

In questo studio, la riflettività ultrasonora miocardica valutata con IB calibrato era legato alla risposta alla CRT. In particolare, la riflettività ecografica del miocardio aveva un valore incrementale per la predizione della risposta alla CRT sulla dissincronia meccanica e la funzione renale. Infine, la riflettività ecografica del miocardio era un predittore

indipendente di rimodellamento inverso del ventricolo sinistro dopo CRT, sia nei pazienti con eziologia ischemica che non-ischemica.

Bibliografia

1. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
2. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
3. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154-e235.

4. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J, III, St John SM, De SJ, Murillo J. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-2616.
5. Cleland J, Freemantle N, Ghio S, Fruhwald F, Shankar A, Marijanowski M, Verboven Y, Tavazzi L. Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:438-445.
6. Wikstrom G, Blomstrom-Lundqvist C, Andren B, Lonnerholm S, Blomstrom P, Freemantle N, Remp T, Cleland JG. The effects of aetiology on outcome in patients treated with cardiac resynchronization therapy in the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2009;30:782-788.
7. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, de RA, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:969-976.
8. Hummel JP, Lindner JR, Belcik JT, Ferguson JD, Mangrum JM, Bergin JD, Haines DE, Lake DE, DiMarco JP, Mounsey JP. Extent of myocardial viability predicts response to biventricular pacing in ischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2005;2:1211-1217.
9. Rocchi G, Bertini M, Biffi M, Ziacchi M, Biagini E, Gallelli I, Martignani C, Cervi E, Ferlito M, Rapezzi C, Branzi A, Boriani G. Exercise stress echocardiography is superior to rest echocardiography in predicting left ventricular reverse remodelling and functional improvement after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2009;30:89-97.

10. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, Steendijk P, Boersma E, Bets-Schneider P, Stokkel MP, van der Wall EE, Bax JJ. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *Eur Heart J* 2007;28:33-41.
11. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, Kaandorp TA, de RA, Schalij MJ, van der Wall EE, Bax JJ. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:657-660.
12. Chalil S, Foley PW, Muihaldeen SA, Patel KC, Yousef ZR, Smith RE, Frenneaux MP, Leyva F. Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Europace* 2007;9:1031-1037.
13. Bilchick KC, Dimaano V, Wu KC, Helm RH, Weiss RG, Lima JA, Berger RD, Tomaselli GF, Bluemke DA, Halperin HR, Abraham T, Kass DA, Lardo AC. Cardiac magnetic resonance assessment of dyssynchrony and myocardial scar predicts function class improvement following cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:561-568.
14. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, Kaye DM, Taylor AJ. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1574-1580.
15. Abraham TP, Kass D, Tonti G, Tomassoni GF, Abraham WT, Bax JJ, Marwick TH. Imaging Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:486-497.

16. Picano E, Pelosi G, Marzilli M, Lattanzi F, Benassi A, Landini L, L'Abbate A. In vivo quantitative ultrasonic evaluation of myocardial fibrosis in humans. *Circulation* 1990;81:58-64.
17. Perez JE, Barzilai B, Madaras EI, Glueck RM, Saffitz JE, Johnston P, Miller JG, Sobel BE. Applicability of ultrasonic tissue characterization for longitudinal assessment and differentiation of calcification and fibrosis in cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:88-95.
18. Mottram PM, Haluska B, Yuda S, Leano R, Marwick TH. Patients with a hypertensive response to exercise have impaired systolic function without diastolic dysfunction or left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:848-853.
19. Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* 2004;110:3081-3087.
20. Yuda S, Fang ZY, Marwick TH. Association of severe coronary stenosis with subclinical left ventricular dysfunction in the absence of infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1163-1170.
21. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
22. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association

- of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.
23. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1021-1029.
24. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J, III. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:960-968.
25. Logan-Sinclair R, Wong CM, Gibson DG. Clinical application of amplitude processing of echocardiographic images. *Br Heart J* 1981;45:621-627.
26. Yamada T, Fukunami M, Ohmori M, Iwakura K, Kumagai K, Kondoh N, Tsujimura E, Abe Y, Nagareda T, Kotoh K, . New approach to the estimation of the extent of myocardial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy: use of signal-averaged electrocardiography. *Am Heart J* 1993;126:626-631.
27. Salvetti M, Muiesan ML, Paini A, Monteduro C, Bonzi B, Galbassini G, Belotti E, Movilli E, Cancarini G, gabiti-Rosei E. Myocardial ultrasound tissue characterization in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1953-1958.
28. Sciagra R, Giaccardi M, Porciani MC, Colella A, Michelucci A, Pieragnoli P, Gensini G, Pupi A, Padeletti L. Myocardial perfusion imaging using gated SPECT in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med* 2004;45:164-168.

29. White JA, Yee R, Yuan X, Krahn A, Skanes A, Parker M, Klein G, Drangova M. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1953-1960.
30. Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, Tops LF, Mollema SA, Marsan NA, Bleeker GB, Schalij MJ, Bax JJ. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1944-1952.
31. Fung JW, Szeto CC, Chan JY, Zhang Q, Chan HC, Yip GW, Yu CM. Prognostic value of renal function in patients with cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2007;122:10-16.
32. Bogun FM, Desjardins B, Good E, Gupta S, Crawford T, Oral H, Ebinger M, Pelosi F, Chugh A, Jongnarangsin K, Morady F. Delayed-enhanced magnetic resonance imaging in nonischemic cardiomyopathy: utility for identifying the ventricular arrhythmia substrate. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1138-1145.

Table 1. Baseline characteristics of heart failure (HF) patients.

	Overall HF patients (n=171)	HF patients with 6 months follow-up (n=159)	HF patients without 6 months follow-up (n=12)	HF patients with vs. without 6 months follow-up p value
Age (years)	66±10	66±10	66±10	0.99
Gender (male/female)	132/39	123/36	9/3	0.85 (df=1)
NYHA class (III/IV)	157/14	147/12	10/2	0.27 (df=1)
QRS duration (ms)	154±32	154±32	150±20	0.63
Estimated glomerular filtration rate (ml/min)	70.9±33.2	70.9±33.2	70.8±33.0	0.99
Hemoglobin (mmol/l)	8.2±0.9	8.2±0.9	8.3±0.8	0.64
Etiology, n(%)				
Ischemic	99(58)	93(58)	6(50)	0.57 (df=1)
Non-ischemic	72(42)	66(42)	6(50)	
Medication, n(%)				
ACE Inhibitors	154(90)	144(91)	10(83)	0.69 (df=1)
β-blockers	149(87)	137(86)	12(100)	0.35 (df=1)
Diuretics and/or Spironolactone	145(85)	134(84)	11(92)	0.74 (df=1)
(Postero-)lateral LV lead, n(%)	161(94)	151(95)	10(83)	0.28
LVEDV (ml)	218±81	218±81	240±86	0.35
LVESV (ml)	167±71	167±71	190±70	0.28
LVEF (%)	25±7	25±7	22±6	0.12
Interventricular dyssynchrony (ms)	39±28	33±29	33±17	0.96
LV dyssynchrony (ms)	157±92	157±92	155±81	0.96
Calibrated IB (dB)	-19.2± 3.7	-19.2± 3.7	-18.8± 3.0	0.70

dB: decibels, df: degree of freedom; IB: integrated backscatter LVEDV: left ventricular end-diastolic volume, LVEF: left ventricular ejection fraction; LVESV: left ventricular end-systolic volume, NYHA: New York Heart Association.

Table 2. Clinical characteristics of responders vs. non-responders at baseline.

	Responders (n=91)	Non-responders (n=68)	p value
Age (years)	65±9	67±11	0.43
Gender (male/female)	71/20	52/16	0.85 (df=1)
Medication, n(%)			
ACE Inhibitors	83(91)	61(90)	0.95 (df=1)
β-blockers	78(86)	59(87)	0.96 (df = 1)
Diuretics and/or Spironolactone	77(85)	57(84)	0.96 (df = 1)
Etiology, n(%)			
Ischemic	48(53)	45(66)	0.10 (df=1)
Non-ischemic	43(47)	23(44)	
QRS duration (ms)	159±32	148±32	0.028
Estimated glomerular filtration rate (ml/min)	76±31	64±35	0.023
Hemoglobin (mmol/l)	8.4±0.9	8.0±0.9	0.040
NYHA class (III/IV)	85/6	62/6	0.60 (df=1)

Abbreviations see Table 1.

Table 3. Standard echocardiographic variables and calibrated IB in responders vs. non-responders at baseline and 6 months follow-up.

	Responders (n=91)	Non-responders (n=68)	p value (responders vs. non-responders)
LVEDV (ml)			
Baseline	223± 81	211±80	0.34
6 months follow-up	186±71*	212±84	0.045
LVESV (ml)			
Baseline	173±72	159±69	0.22
6 months follow-up	123±57*	161±73 [†]	0.001
LVEF (%)			
Baseline	24±7	26±7	0.058
6 months follow-up	36±8*	26±7	<0.001
LV dyssynchrony (ms)			
Baseline	188±96	115 ± 68	<0.001
6 months follow-up	80±132*	125 ± 121	0.032
Calibrated IB (dB)			
Baseline	-20.8±3.0	-17.0±3.0	<0.001
6 months follow-up	-21.9±3.2 [†]	-15.6±3.5 [†]	<0.001

*=p<0.001 baseline vs. 6 month follow-up; [†]=p<0.05 baseline vs. 6 month follow-up.

Abbreviations see Table 1.

Table 4. Multivariable logistic regression analysis for prediction of response to CRT (defined as reduction in LVESV \geq 15%)

Dependent variable: Response to CRT at 6 months follow-up	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95%CI)	p value	OR (95%CI)	p value
Independent variables				
Age (per 1 years)	0.98(0.96-1.02)	0.42		
Female gender	1.09(0.52-2.31)	0.82		
Ischemic etiology	0.58(0.30-1.09)	0.09
NYHA class IV	0.73(0.22-2.37)	0.60		
QRS width at baseline (per 10ms)	1.12(1.01-1.24)	0.029
Estimated glomerular filtration rate (per 30ml/min)	1.43(1.04-1.96)	0.026	1.93(1.26-2.95)	0.003
Hemoglobin (per 1mmol/l)	1.46(1.01-2.12)	0.043
LVESV at baseline (per 50ml)	1.15(0.92-1.45)	0.22		
LVEF at baseline (per 5%)	0.80(0.63-1.01)	0.060
LV dyssynchrony at baseline (per 50ms)	1.77(1.38-2.28)	<0.001	1.90(1.39-2.59)	<0.001
Calibrated IB (per 5dB)	0.11(0.05-0.24)	<0.001	0.10(0.04-0.25)	<0.001

c-statistic: 0.89

Hosmer and Lemeshow Test: chi-square=9.5, p=0.30 (df=8)

CI: confidence intervals; CRT: cardiac resynchronization therapy; df: degree of freedom; IB: integrated backscatter; LV: left ventricular; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVESV: left ventricular end-systolic volume; OR: odds ratio.

Table 5. Univariable and multivariable logistic regression analysis for prediction of response to CRT (defined as reduction in LVESV \geq 15%) in ischemic heart failure

Dependent variable: Response to CRT at 6 months follow-up	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95%CI)	p value	OR (95%CI)	p value
Independent variables				
Age (per 1 years)	0.98(0.94-1.03)	0.45		
Female gender	0.68(0.23-2.02)	0.49		
QRS width at baseline (per 10ms)	1.13(1.00-1.27)	0.053
Estimated glomerular filtration rate (per 30ml/min)	1.30(0.90-1.89)	0.16		
Hemoglobin (per 1mmol/l)	1.51(0.91-2.48)	0.11		
LVESV at baseline (per 50ml)	1.21(0.89-1.66)	0.23		
LVEF at baseline (per 5%)	0.71(0.51-0.99)	0.041
LV dyssynchrony at baseline (per 50ms)	1.37(1.06-1.78)	0.017
Calibrated IB (per 5dB)	0.07(0.02-0.23)	<0.001	0.07(0.02-0.23)	<0.001

c-statistic: 0.87

Hosmer and Lemeshow Test: chi-square=12.6, p=0.13 (df=8)

Abbreviations as in Table 4

Table 6. Univariable and multivariable logistic regression analysis for prediction of response to CRT (defined as reduction in LVESV \geq 15%) in non-ischemic heart failure

Dependent variable: Response to CRT at 6 months follow-up	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (95%CI)	p value	OR (95%CI)	p value
Independent variables				
Age (per 1 years)	0.99(0.94-1.05)	0.86		
Female gender	0.99(0.33-2.95)	0.99		
QRS width at baseline (per 10ms)	1.04(0.85-1.28)	0.67		
Estimated glomerular filtration rate (per 30ml/min)	1.93(1.04-3.56)	0.036	5.76(1.55-21.4)	0.009
Hemoglobin (per 1mmol/l)	1.29(0.72-2.29)	0.39		
LVESV at baseline (per 50ml)	1.03(0.73-1.45)	0.86		
LVEF at baseline (per 5%)	1.02(0.70-1.49)	0.87		
LV dyssynchrony at baseline (per 50ms)	4.03(1.90-8.58)	<0.001	6.94(2.14-22.48)	0.001
Calibrated IB (per 5dB)	0.20(0.06-0.60)	0.004	0.06(0.01-0.60)	0.017

c-statistic: 0.94

Hosmer and Lemeshow Test: chi-square=2.5, p=0.96 (df=8)

Abbreviations as in Table 4

Figura 1: Esempio di valutazione della fibrosi del ventricolo sinistro nelle pareti antero-settale e posteriore con IB calibrato. Una regione di interesse di 9x9 mm è stata posizionata al centro del miocardio antero-settale (ASW) e della parete posteriore (PW) e una regione di interesse di 2x3 mm è stata posizionata nel pericardio. In questo esempio IB calibrato ASW e PW calcolati sottraendo IB calibrato del pericardio sono rispettivamente -16.5dB e -20.3dB, rispettivamente. Di conseguenza, la media di IB calibrato è' -18.4dB.

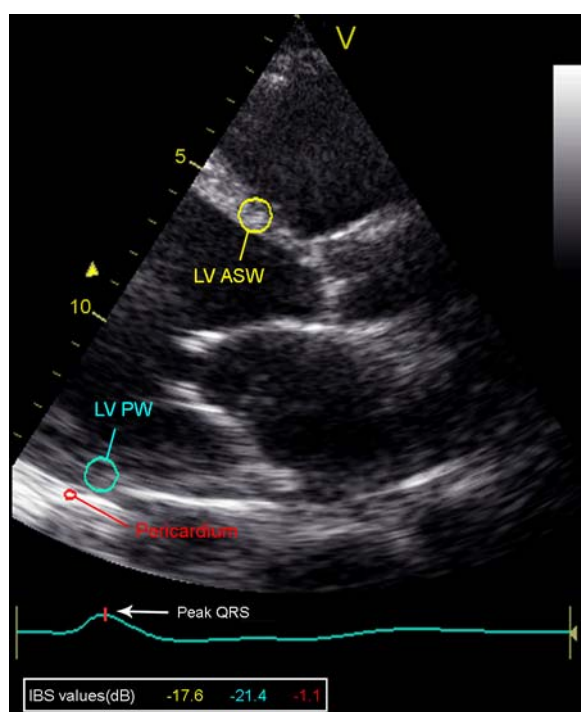
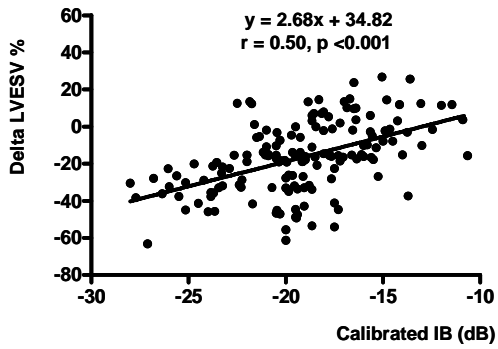
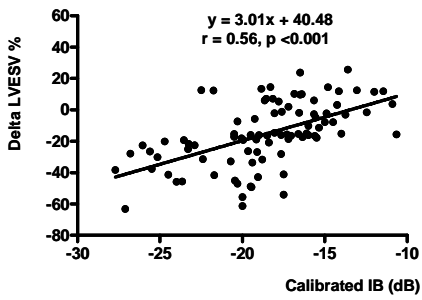


Figura 2: Correlazione la variazione relativa del volume telesistolico del ventricolo sinistro a 6 mesi di follow-up (delta LVESV) e IB calibrato nella popolazione generale (A), nei pazienti ischemici (B) e non-ischemici (C).

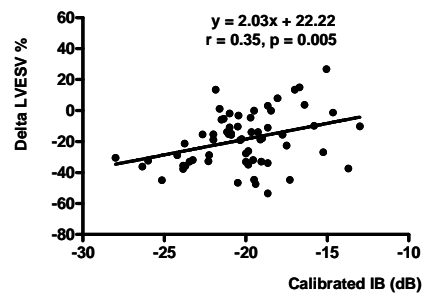
A.



B.



C.



CAPITOLO III: OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA

Razionale dell'ottimizzazione degli intervalli atrio-ventricolare ed interventricolare dei dispositivi per la resincronizzazione cardiaca

“Why, how and when do we need to optimize the setting of cardiac resynchronization therapy?”

Bertini M, et al. *Europace* 2009;11: v46-v57

INTRODUZIONE

Allo stato attuale, fino al 40% dei pazienti non mostrano un miglioramento CRT (1). Questa risposta non ottimale può essere secondaria a numerosi fattori nel pre-impianto come la mancanza di dissincronia meccanica, la presenza di tessuto cicatriziale o una posizione non-ottimale dell'elettrocattetero del ventricolo sinistro (2). Inoltre, la presenza di dissincronia atrioventricolare (AV) con conseguente tempo di riempimento del ventricolo sinistro non ottimale può ulteriormente ridurre il vantaggio di questa terapia (3). Al giorno d'oggi i dispositivi per la CRT consentono la manipolazione del ritardo AV e interventricolare (VV), al fine di ottimizzare il riempimento ventricolare e la gittata sistolica. Tuttavia, i pochi trial multicentrici hanno fornito dati controversi sugli effetti benefici dell'ottimizzazione degli intervalli AV e VV (4-7). Inoltre, varie metodologie sono state proposte per ottimizzare gli intervalli AV e VV, ma il consenso non è stato raggiunto su quale metodologia dovrebbe essere preferibilmente usata (4-7). Infine, è anche controverso se gli intervalli AV e VV debbano essere rivalutati periodicamente ed adeguati nel tempo (8-10). Il presente articolo esamina i dati clinici disponibili sull'ottimizzazione dell'intervallo AV e VV tentando di rispondere a domande pratiche cliniche sul perché, come e quando abbiamo bisogno di ottimizzare gli intervalli AV e VV.

PERCHE' E' necessario ottimizzare i device per la CRT?

La gestione dei pazienti con insufficienza cardiaca dopo l'impianto CRT deve comprendere la valutazione degli effetti della CRT in termini emodinamici e meccanici sul ventricolo sinistro. Una programmazione non ottimale degli intervalli

AV e / o VV può contribuire in parte alla presenza di dissincronia AV o VV e, di conseguenza, può ridurre gli effetti benefici della CRT. L'importanza emodinamica di ottimizzazione dell'intervallo AV per la prima volta è stata dimostrata in studi con pacemaker bicamerale; recentemente, questi benefici sono stati confermati anche in pazienti con CRT (3, 11). Auricchio et al. hanno dimostrato in 39 pazienti con insufficienza cardiaca trattati con CRT che il massimo beneficio emodinamico si è verificato durante l'intervallo AV che ha fornito il riempimento ottimale diastolico (3). Inoltre, diversi studi prospettici hanno dimostrato i vantaggi di una ottimizzazione sequenziale del pacing biventricolare (12, 13 41) in pazienti con insufficienza cardiaca che ricevono CRT. Bordachar et al. Hanno valutato l'effetto di diversi intervalli VV sulla dissincronia intraventricolare sinistra, valutata con pulsed-wave tissue Doppler imaging (TDI) e sull'emodinamica (gittata cardiaca e insufficienza mitralica) (12). Le variazioni della dissincronia erano fortemente correlate con i cambiamenti della gittata cardiaca e del rigurgito mitralico. Un intervallo VV ottimale determinava una contrazione ventricolare sinistra più sincrona, maggior gettata cardiaca e riduceva significativamente il grado di rigurgito della mitrale (12).

COME ottimizzare gli intervalli AV e VV?

Ottimizzazione dell'intervallo AV.

Circa il 20-30% della gittata sistolica a riposo in pazienti con insufficienza cardiaca è dovuta alla contrazione atriale. Un intervallo AV troppo breve determina una contrazione del ventricolo sinistro precoce con conseguente chiusura anticipata della

valvola mitrale, riducendo in tal modo il contributo atriale al riempimento del ventricolo sinistro (con conseguente troncamento dell'onda A sul Doppler pulsato sul tratto di afflusso transmitralico). Al contrario, un intervallo AV troppo lungo è caratterizzato da una precoce contrazione atriale, con la fusione delle onde E ed A e conseguente riduzione del tempo di riempimento ventricolare sinistro e induzione di un potenziale rigurgito mitralico diastolico. Entrambi questi risultati determinano un'alterato riempimento ventricolare sinistro con una riduzione di performance ventricolare (6). L'intervallo AV ottimale è il più breve tempo AV che non comprometta il contributo atriale al riempimento diastolico ventricolare (Figura 1). Diversi metodi ecocardiografici e non ecocardiografici sono stati proposti per ottimizzare l'intervallo AV (Tabella 1). Usando l'ecocardiografia, l'intervallo AV può essere ottimizzato massimizzando il riempimento diastolico del ventricolo sinistro o migliorando la performance emodinamica del ventricolo sinistro (7). Il metodo iterativo valuta gli effetti dell'intervallo AV sul riempimento diastolico. Si programma inizialmente un intervallo di AV lungo e si valuta il flusso di riempimento transmitralico tramite Doppler pulsato. Successivamente l'intervallo AV è abbreviato in step di 20 ms fino al troncamento dell'onda A. L'intervallo AV ottimale è quindi identificato aumentando il ritardo AV in step di 10 ms fino a quando l'onda A non è più troncato (Figura 2). Nel trial multicentrico, randomizzato CARE-HF l'intervallo AV era ottimizzato con questo metodo (14).

Il metodo di Ritter si basa sempre sul Doppler pulsato all'inflow mitralico (7). Due intervalli AV estremi sono programmati: un intervallo AV lungo (AVlong) e un intervallo AV breve con troncamento (AVshort). Per ciascun intervallo AV è

misurato il tempo intercorso tra l'insorgenza del QRS e il completamento della onda A. L'intervallo AV ottimale è calcolato con la formula: $AV_{short} + [(AV_{long} + QA_{long}) - (AV_{short} + QA_{short})]$ (Figura 3). Questo metodo è stato utilizzato in diversi trial multicentrici (MUSTIC, MIRACLE, InSyncIII) (15-17). Tuttavia, l'uso clinico di questo metodo può essere limitato nei pazienti con frequenza cardiaca elevata e con un intervallo AV intrinseco <150 ms. Inoltre, la misurazione del volume di riempimento ventricolare può essere un metodo utile per ottimizzare l'intervallo AV. La misurazione dell'integrale velocità-tempo (VTI) del Doppler del flusso transmitralico, è un surrogato del volume di riempimento ventricolare sinistro (Figura 4). L'intervallo AV ottimale è definito dal VTI più grande. Un altro metodo per ottimizzare l'intervallo AV è il metodo descritto da Meluzin (18). L'intervallo AV è ottimizzato allineando la fine del riempimento ventricolare sinistro e l'inizio della contrazione del ventricolo. L'utilizzo di questo metodo nella pratica clinica può essere limitato dalla necessità di un segnale rilevabile rigurgito mitralico. Metodi ecocardiografici che ottimizzano l'intervallo AV sulla base dell'emodinamica del ventricolo sinistro comprendono la misurazione della gittata sistolica dal Doppler continuo o pulsato al tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT) (19, 20) o la misurazione non invasiva della LV dP / dtmax dal segnale del Doppler continuo del rigurgito mitralico (Figura 5) (7). La misurazione del LV dP / dtmax fornisce informazioni sulla contrattilità LV. Misurazione non invasiva di questo parametro viene eseguito sul continuo segnale Doppler spettrale del rigurgito mitralico. In primo luogo, la differenza di tempo tra due punti del segnale spettrale si misura (di solito tra 1 m / s e 3 m / s punti di tempo). Poi, il gradiente di pressione tra questi due punti è

calcolato secondo l'equazione di Bernoulli. L'intervallo AV ottimale corrisponde al valore più alto di dP / dt_{max} . Infine, la misurazione dell'indice di prestazione del miocardio può essere un metodo utile per ottimizzare l'intervallo AV (5). L'indice di performance miocardica è una misura globale della funzione ventricolare sinistra. Questo indice è calcolato come la somma dei tempi di contrazione e di rilassamento isovolumetrici, divisa per il tempo di eiezione (Figura 6).

Anche vari metodi non ecocardiografici sono stati proposti per l'ottimizzazione dell'intervallo AV: cardiografia acustica, impedenza transtoracica, elettrogrammi intracardiaci (21, 22).

Ottimizzazione dell'intervallo VV.

L'intervallo VV è l'intervallo di tempo tra la contrazione del ventricolo destro e sinistro. Nei soggetti normali, il ventricolo destro e il sinistro non sono attivati simultaneamente (23). Nei pazienti con insufficienza cardiaca (in particolare in presenza di blocco di branca sinistra), il ritardo di attivazione elettrica tra i due ventricoli è più pronunciato, con un prolungamento del tempo di pre-eiezione sinistro e accorciamento del tempo di eiezione sinistro. La CRT riduce in parte questo ritardo di attivazione elettrica. Tuttavia, nella prima generazione di dispositivi CRT non era possibile differenziare i canali di stimolazione di entrambi i ventricoli ed erano sempre attivati contemporaneamente. La recente generazione di dispositivi CRT consente di adattare i tempi di attivazione tra ventricolo destro e sinistro (intervallo VV), con l'obiettivo di ottenere un'attivazione più fisiologica (24). I metodi più comuni utilizzati per ottimizzare l'intervallo VV sono basati sulla valutazione dei surrogati di gittata sistolica o di gittata cardiaca (LVOT VTI) o sulla valutazione della

dissincronia meccanica (Tabella 2).

Il metodo ecocardiografico che si basa sulla valutazione delle prestazioni sistolica del ventricolo sinistro (LVOT VTI) è stato discusso nella sezione dell'ottimizzazione dell'intervallo AV. Allo stesso modo, LVOT VTI maggiore identifica l'intervallo VV ottimale (Figura 7).

In contrasto con l'ottimizzazione AV intervallo, la misurazione della dissincronia meccanica a diversi livelli (interventricolare e dissincronia intraventricolare sinistra) può costituire un ulteriore strumento utile per selezionare l'impostazione ottimale dell'intervallo VV. La dissincronia interventricolare è valutata dalla differenza tra il tempo di pre-eiezione aortico e polmonare misurati con Doppler pulsato rispettivamente su LVOT e sul tratto di efflusso del ventricolo destro. La dissincronia intraventricolare sinistra è essenzialmente misurata con il TDI (13, 25). La differenza di tempo tra la velocità di picco sistolico di 2 o 4 pareti opposte o la deviazione standard del tempo al picco di velocità sistolica di 12 segmenti LV sono i metodi più comuni per misurare la dissincronia intraventricolare sinistra (Figura 8A). Inoltre, l'ecocardiografia "speckle-tracking" o l'ecocardiografia 3D sono nuove tecniche utili per la valutazione della dissincronia intraventricolare sinistra, ma finora nessuno studio ha valutato il ruolo di queste tecniche per l'ottimizzazione dell'intervallo VV (Figura 8 B, C) (26).

Diversi metodi non ecocardiografici sono stati anche proposti per ottimizzare l'intervallo VV (Tabella 2). Tuttavia, la maggior parte di questi metodi non sono comunemente impiegati nella pratica clinica perché richiedono misure invasive (cioè invasive LV dP / dtmax) o sono dispendiosi in termini di tempo o non ampiamente

disponibili (angiocardioscintigrafia, cardiografia acustica o foto finger-pletismography) (24,21, 27, 28).

Tra i metodi non ecocardiografici, i metodi derivati dall' ECG di superficie sono i più semplice e ampiamente disponibili. Parametri differenti sono stati proposti, ma la misurazione della durata del in diversi intervalli VV e' il metodo più facile e rapido (29, 30).

Infine, diversi metodi basati su algoritmi automatici tipici di diversi produttori sono stati proposti per l'ottimizzazione dell'intervallo VV, la maggior parte di essi si basano sugli elettrogrammi intracardiaci (22, 31-33).

Quale metodo?

Attualmente non esistono metodi gold standard per l'ottimizzazione AV e VV.

Recentemente, Thomas et al. hanno utilizzato diverse misurazioni ecocardiografiche per l'ottimizzazione dell'intervallo VV (34). Gli autori hanno dimostrato che tra i vari metodi usati per l'ottimizzazione dell' intervallo VV, LVOT VTI e dissincronia interventricolare erano i più fattibile (100% e il 93% di fattibilità, rispettivamente).

Inoltre, LVOT VTI era anche la misura più riproducibile con un coefficiente di variazione di solo 3,0% (34). Viceversa, Zuber et al. hanno riportato una scarsa riproducibilità di LVOT VTI come metodo per ottimizzare le impostazioni della CRT rispetto alla cardiografia acustica (21). Questi risultati controversi e l'assenza di un metodo ben riconosciuto come gold standard per ottimizzare l'impostazione dei dispositivi CRT fa sì che ulteriori studi più ampi per risolvere questo problema siano necessari.

In quali condizioni?

I dati preliminari hanno suggerito che l'ottimizzazione dell'intervallo AV e VV può migliorare il riempimento ventricolare e la prestazione emodinamica. Tuttavia diverse condizioni fisiologiche, come il riposo e l'esercizio possono cambiare sensibilmente la frequenza cardiaca e le condizioni di carico del cuore, e, pertanto, alcuni autori ipotizzarono che la miglior programmazione del dispositivo a riposo potesse essere diversa durante sforzo (35, 36). In particolare, l'intervallo AV ottimale ha dimostrato di essere diverso a riposo e durante l'esercizio in bicicletta semisupine in una percentuale considerevole di pazienti; lo stesso gruppo ha anche dimostrato un comportamento simile dell'intervallo VV ottimale che differiva nel 57% dei pazienti tra riposo e durante l'esercizio (35, 36). Questi dati preliminari possono avere importanti implicazioni cliniche in quanto uno dei vantaggi principali del CRT è il miglioramento della capacità di esercizio. Tuttavia, nessuno studio ha esplorato il potenziale vantaggio clinico a lungo termine di questa strategia. Inoltre, un importante settore di ricerca può essere lo sviluppo di dispositivi CRT che, analogamente a particolari pacemaker doppia camera, sono in grado di trovare l'impostazione ottimale automaticamente (sia per l'intervallo AV che VV), a riposo e durante l'esercizio .

Quale intervallo prima?

Una domanda ricorrente che non è mai stata completamente affrontata in vari studi, è se l'ottimizzazione AV dovrebbe essere seguita dall'ottimizzazione VV o viceversa (o anche contemporaneamente). Infatti, l'eseguire questa procedura in modo diverso,

non produce necessariamente lo stesso risultato (21). La pratica clinica comune è quello di ottimizzare l'intervallo AV prima, seguito dall'ottimizzazione VV; in tutti gli studi, gli intervalli AV e VV sono stati ottimizzati separatamente. Potrebbe essere possibile, tuttavia, che un metodo che consente l'ottimizzazione simultanea degli intervalli AV e VV può fornire ulteriori benefici emodinamici.

QUANDO abbiamo bisogno di ottimizzare le impostazioni della CRT?

Dati preliminari hanno dimostrato che le impostazioni ottimali ottenute immediatamente dopo l'impianto CRT possono cambiare nel corso del follow-up (9, 10, 37). Valzania et al. hanno dimostrato in 14 pazienti con CRT e seguiti per 12 mesi, che gli intervalli ottimali AV e VV cambiavano nel corso del tempo. Più di recente, Zhang et al. ha sottolineato l'importanza di una rivalutazione periodica del ritardo AV ottimale nei destinatari di CRT, infatti il ritardo AV ottimale era cambiato (rispetto a subito dopo l'impianto CRT) nel 56% dei pazienti nel follow-up a lungo termine (37).

Pertanto, l'impostazione ottimale dei dispositivi CRT a causa dei cambiamenti nel corso del follow up delle condizioni di carico del ventricolo sinistro legate al rimodellamento ventricolare, richiede un periodico adattamento che sembra importante al fine di mantenere o migliorare un effetto positivo emodinamico a lungo termine, e per migliorare la prestazione della CRT. Nella pratica quotidiana, tuttavia, l'ottimizzazione sistematica e la rivalutazione periodica degli intervalli AV e VV non è fattibile, ma potrebbe essere limitata ai pazienti non-responder. Un algoritmo pratico per decidere quando questa procedura deve essere eseguita viene proposto in

Figura 10.

Evidenze cliniche sull'ottimizzazione degli intervalli AV e VV

Diversi i dati sotto forma di studi monocentrici hanno dimostrato che l'intervallo AV ottimale migliorava ulteriormente le prestazioni emodinamiche della CRT. Allo stato attuale, solo un singolo trial randomizzato condotto in cieco ha esaminato l'impatto dell'ottimizzazione del ritardo AV sullo stato clinico 3 mesi dopo CRT (38). Gli autori hanno mostrato che il 75% dei pazienti nel braccio con ritardo AV ottimizzato aveva un miglioramento di almeno 1 classe funzionale New York Heart Association, mentre solo il 40% dei pazienti nel braccio con ritardo AV empirico aveva un miglioramento di almeno 1 classe funzionale New York Heart Association ($p < 0,03$) (38).

In modo simile che per l'ottimizzazione dell'intervallo AV, diversi dati provenienti da piccoli studi hanno dimostrato che l'ottimizzazione dell'intervallo VV piuttosto che simultaneo poteva acutamente migliorare ulteriormente le prestazioni ventricolari sinistre sistoliche (4, 6, 7). Tuttavia, Vidal et al. (25) in uno studio clinico non randomizzato non ha mostrato differenze nel numero dei CRT non-responder tra i pazienti con e senza intervalli AV e VV ottimizzati.

Infine, 3 studi multicentrici hanno esaminato i benefici dell'ottimizzazione dell'intervallo VV (InSyncIII, RHYTHM II ICD e diminuire-HF) (17, 39, 40).

Lo studio InSyncIII (17) ha valutato l'effetto clinico della ottimizzazione della CRT sequenziale del gruppo di trattamento (stimolazione biventricolare simultanea) rispetto al gruppo di controllo (sola terapia medica). Essi hanno dimostrato che: 1.

l'ottimizzazione dell'intervallo VV (CRT sequenziale) notevolmente migliorava lo stato funzionale rispetto al gruppo di controllo; 2. l'intervallo VV ottimale risultava in una maggior prevalenza di anticipazione del ventricolo sinistro rispetto al ventricolo destro 3. i risultati erano controversi circa i benefici clinici della ottimizzazione dell'intervallo VV rispetto alla stimolazione biventricolare simultanea (ottimizzato sequenziale migliorava significativamente solo il test dei 6 minuti, ma non la classe funzionale NYHA e la qualità della vita).

Nel RHYTHM II ICD (39) 121 destinatari di CRT sono stati inclusi ed assegnati in modo casuale in un rapporto 1:3 a ricevere la stimolazione biventricolare simultanea o sequenziale ottimizzata. Dopo ottimizzazione dell'intervallo AV, l'intervallo VV ottimale è stato fissato in base alla massima gittata sistolica derivata da LVOT VTI. Gli autori hanno valutato il miglioramento in end-point clinici, come la classe NYHA e il test dei 6 minuti, dopo 3 e 6 mesi di follow-up. Simile a InSync III, nessun ulteriore beneficio clinico è stato dimostrato dalla CRT ottimizzata sequenziale per la stimolazione biventricolare simultanea.

DECREASE-HF trial (40) ha valutato 306 pazienti con scompenso cardiaco avanzato e durata del QRS >150 ms confrontando pacing biventricolare simultaneo, CRT sequenziale ottimizzata, e la stimolazione del ventricolo sinistro da solo. Anche se tutte e 3 le modalità di stimolazione portavano a una funzione ventricolare sinistra sistolica migliorata, c'è stata una tendenza verso un maggiore beneficio nei pazienti con pacing sequenziale e simultanea rispetto a stimolazione del ventricolo sinistro da solo. Inoltre, nonostante il trial non fosse stato progettato specificamente per confrontare la stimolazione biventricolare simultanea vs CRT ottimizzata

sequenziale, nessuna differenza significativa tra queste 2 modalità di stimolazione sono state osservate in termini di miglioramento delle dimensioni e funzione del ventricolo sinistro, dopo 6 mesi di CRT.

Alla luce di queste evidenze, l'ottimizzazione degli intervalli AV e VV possono essere utili in alcuni gruppi di pazienti con insufficienza cardiaca trattati con CRT per migliorare lo stato clinico e le prestazioni ventricolari sinistre. Ad esempio i pazienti non-responder ischemici e pazienti con insufficienza cardiaca con ampio tessuto cicatriziale del ventricolo sinistro possono probabilmente beneficiare dell'ottimizzazione dell'intervallo VV. In particolare, nei pazienti con insufficienza cardiaca ischemica, la conduzione inter e intra-ventricolare dell'impulso elettrico è molto lenta e può richiedere una considerevole pre-eccitazione del ventricolo sinistro (41).

Infine, il quesito se l'ottimizzazione degli intervalli AV e VV può portare ad un vantaggio a lungo termine necessita ancora di ulteriori studi.

PROSPETTIVE FUTURE E CONCLUSIONI

Studi monocentrici hanno sottolineato i vantaggi emodinamici aggiuntivi fornite dall'ottimizzazione della CRT. Diverse tecniche ecocardiografiche e non sono state utilizzate per eseguire questa operazione, ma finora non vi è un accettato metodo gold standard. Inoltre, quali sono le migliori condizioni fisiologiche (riposo o durante l'esercizio fisico) per eseguire l'ottimizzazione AV e VV e quale intervallo dovrebbe essere ottimizzato in primo luogo, sono questioni che necessitano ancora di ulteriori studi. Inoltre è stato dimostrato che le impostazioni ottimali della CRT possono

cambiare nel corso del follow-up, ma sul quando ripetere esattamente tale operazione non vi e' ancora chiarezza. Finora, gli studi disponibili multicentrici hanno dimostrato modesti benefici clinici dell'ottimizzazione degli intervalli AV e VV a medio o lungo periodo di follow-up. Resta da verificare se l'ottimizzazione degli intervalli AV e VV possa migliorare la sopravvivenza a lungo termine in questi pazienti.

Bibliografia

- (1) Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117(20):2608-2616.
- (2) Bax JJ, Gorcsan J, III. Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(21):1933-1943.
- (3) Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P 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(12):2026-2033.
- (4) Barold SS, Ilercil A, Herweg B. Echocardiographic optimization of the atrioventricular and interventricular intervals during cardiac resynchronization. *Europace* 2008;10 Suppl 3:iii88-iii95.

-
- (5) Bhan A, Kapetanakis S, Monaghan MJ. Optimization of cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography* 2008;25(9):1031-1039.
- (6) Stanton T, Hawkins NM, Hogg KJ, Goodfield NE, Petrie MC, McMurray JJ. How should we optimize cardiac resynchronization therapy? *Eur Heart J* 2008;29(20):2458-2472.
- (7) Ypenburg C, Van D, V, Westenberg JJ, Bleeker GB, Marsan NA, Henneman MM et al. Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy--Part 2: Follow-up and optimization of settings. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31(12):1628-1639.
- (8) O'Donnell D, Nadurata V, Hamer A, Kertes P, Mohamed U. Long-term variations in optimal programming of cardiac resynchronization therapy devices. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28 Suppl 1:S24-S26.
- (9) Porciani MC, Dondina C, Macioce R, Demarchi G, Cappelli F, Lilli A et al. Temporal variation in optimal atrioventricular and interventricular delay during cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail* 2006;12(9):715-719.
- (10) Valzania C, Biffi M, Martignani C, Diemberger I, Bertini M, Ziacchi M et al. Cardiac resynchronization therapy: variations in echo-guided optimized atrioventricular and interventricular delays during follow-up. *Echocardiography* 2007;24(9):933-939.
- (11) Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P 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(23):2993-3001.

-
- (12) Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, Sanders P, Jais P, Haissaguerre M et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(11):2157-2165.
- (13) Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, Kim WY, Kristensen BO, Hansen PS et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2002;106(16):2078-2084.
- (14) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(15):1539-1549.
- (15) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346(24):1845-1853.
- (16) Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344(12):873-880.
- (17) Leon AR, Abraham WT, Brozena S, Daubert JP, Fisher WG, Gurley JC et al. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(12):2298-2304.
- (18) Meluzin J, Novak M, Mullerova J, Krejci J, Hude P, Eisenberger M et al. A fast and simple echocardiographic method of determination of the optimal atrioventricular delay in patients after biventricular stimulation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27(1):58-64.
- (19) Coats AJ. Doppler ultrasonic measurement of cardiac output: reproducibility and validation. *Eur Heart J* 1990;11 Suppl I:49-61.

-
- (20) Dubin J, Wallerson DC, Cody RJ, Devereux RB. Comparative accuracy of Doppler echocardiographic methods for clinical stroke volume determination. *Am Heart J* 1990;120(1):116-123.
- (21) Zuber M, Toggweiler S, Roos M, Kobza R, Jamshidi P, Erne P. Comparison of different approaches for optimization of atrioventricular and interventricular delay in biventricular pacing. *Europace* 2008;10(3):367-373.
- (22) Gold MR, Niazi I, Giudici M, Leman RB, Sturdivant JL, Kim MH et al. A prospective comparison of AV delay programming methods for hemodynamic optimization during cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(5):490-496.
- (23) Hirschfeld S, Meyer R, Schwartz DC, Korfhagen J, Kaplan S. Measurement of right and left ventricular systolic time intervals by echocardiography. *Circulation* 1975;51(2):304-309.
- (24) Perego GB, Chianca R, Facchini M, Frattola A, Balla E, Zucchi S et al. Simultaneous vs. sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study. *Eur J Heart Fail* 2003;5(3):305-313.
- (25) Vidal B, Sitges M, Marigliano A, Delgado V, az-Infante E, Azqueta M et al. Optimizing the programming of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2007;100(6):1002-1006.
- (26) Conca C, Faletta FF, Miyazaki C, Oh J, Mantovani A, Klersy C et al. Echocardiographic parameters of mechanical synchrony in healthy individuals. *Am J Cardiol* 2009;103(1):136-142.

-
- (27) Burri H, Sunthorn H, Somsen A, Zaza S, Fleury E, Shah D et al. Optimizing sequential biventricular pacing using radionuclide ventriculography. *Heart Rhythm* 2005;2(9):960-965.
- (28) Whinnett ZI, Davies JE, Willson K, Manisty CH, Chow AW, Foale RA et al. Haemodynamic effects of changes in atrioventricular and interventricular delay in cardiac resynchronisation therapy show a consistent pattern: analysis of shape, magnitude and relative importance of atrioventricular and interventricular delay. *Heart* 2006;92(11):1628-1634.
- (29) Bertini M, Ziacchi M, Biffi M, Martignani C, Saporito D, Valzania C et al. Interventricular delay interval optimization in cardiac resynchronization therapy guided by echocardiography versus guided by electrocardiographic QRS interval width. *Am J Cardiol* 2008;102(10):1373-1377.
- (30) Vidal B, Tamborero D, Mont L, Sitges M, Delgado V, Berruezo A et al. Electrocardiographic optimization of interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: a simple method to optimize the device. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(12):1252-1257.
- (31) Dupuis JM, Kobeissi A, Vitali L, Gaggini G, Merheb M, Rouleau F et al. Programming optimal atrioventricular delay in dual chamber pacing using peak endocardial acceleration: comparison with a standard echocardiographic procedure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(1 Pt 2):210-213.
- (32) van Gelder BM, Meijer A, Bracke FA. The optimized V-V interval determined by interventricular conduction times versus invasive measurement by LVdP/dtMAX. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19(9):939-944.

-
- (33) Heinroth KM, Elster M, Nuding S, Schlegel F, Christoph A, Carter J et al. Impedance cardiography: a useful and reliable tool in optimization of cardiac resynchronization devices. *Europace* 2007;9(9):744-750.
- (34) Thomas DE, Yousef ZR, Fraser AG. A critical comparison of echocardiographic measurements used for optimizing cardiac resynchronization therapy: stroke distance is best. *Eur J Heart Fail* 2009;11(8):779-788.
- (35) Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, Serri K, Garrigue S, Laborderie J et al. Echocardiographic assessment during exercise of heart failure patients with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006;97(11):1622-1625.
- (36) Mokrani B, Lafitte S, Deplagne A, Ploux S, Laborderie J, Reant P et al. Echocardiographic study of the optimal atrioventricular delay at rest and during exercise in recipients of cardiac resynchronization therapy systems. *Heart Rhythm* 2009;6(7):972-977.
- (37) Zhang Q, Fung JW, Chan YS, Chan HC, Lin H, Chan S et al. The role of repeating optimization of atrioventricular interval during interim and long-term follow-up after cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2008;124(2):211-217.
- (38) Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, Chawla MK, Osborn J, Faddis MN. Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2004;1(5):562-567.
- (39) Boriani G, Muller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, Danschel W 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(5):1050-1058.

(40) Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Vilorio E, De LD, Foster E. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation* 2007;115(16):2136-2144.

(41) van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A, Lakerveld LJ, Pijls NH. Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004;93(12):1500-1503.

Figura 1. Effetto della programmazione dell'intervallo AV valutato con Doppler pulsate transmitralico

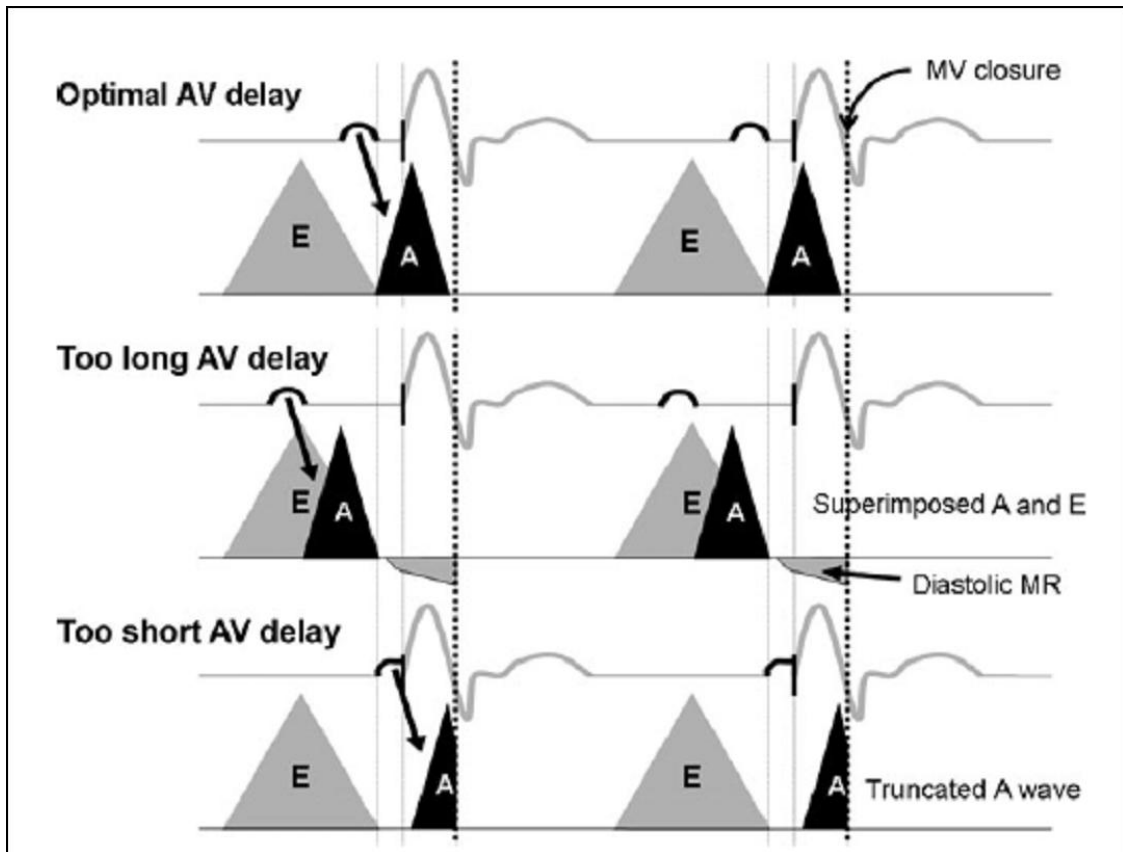


Figura 2. Ottimizzazione dell'intervallo AV con metodo iterativo

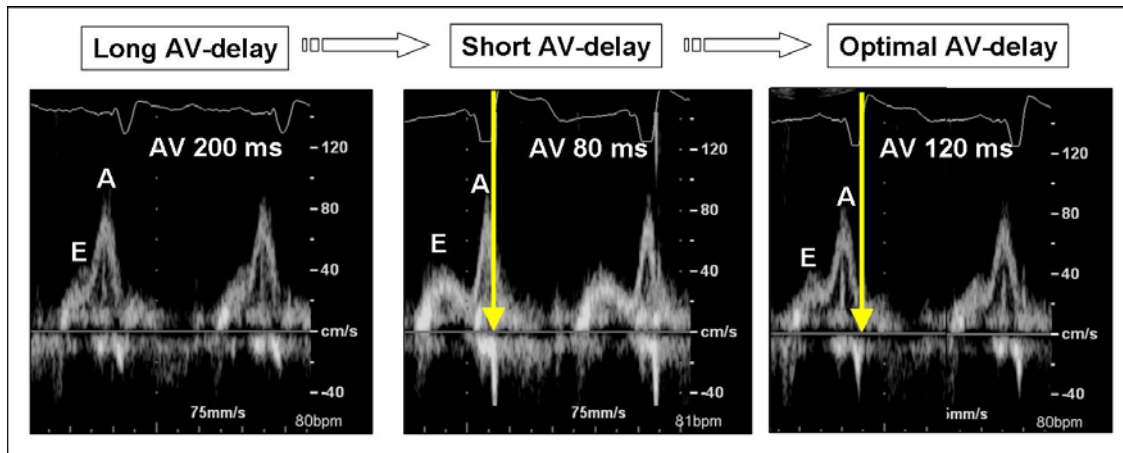


Figura 3. Ottimizzazione dell'intervallo AV con metodo di Ritter.

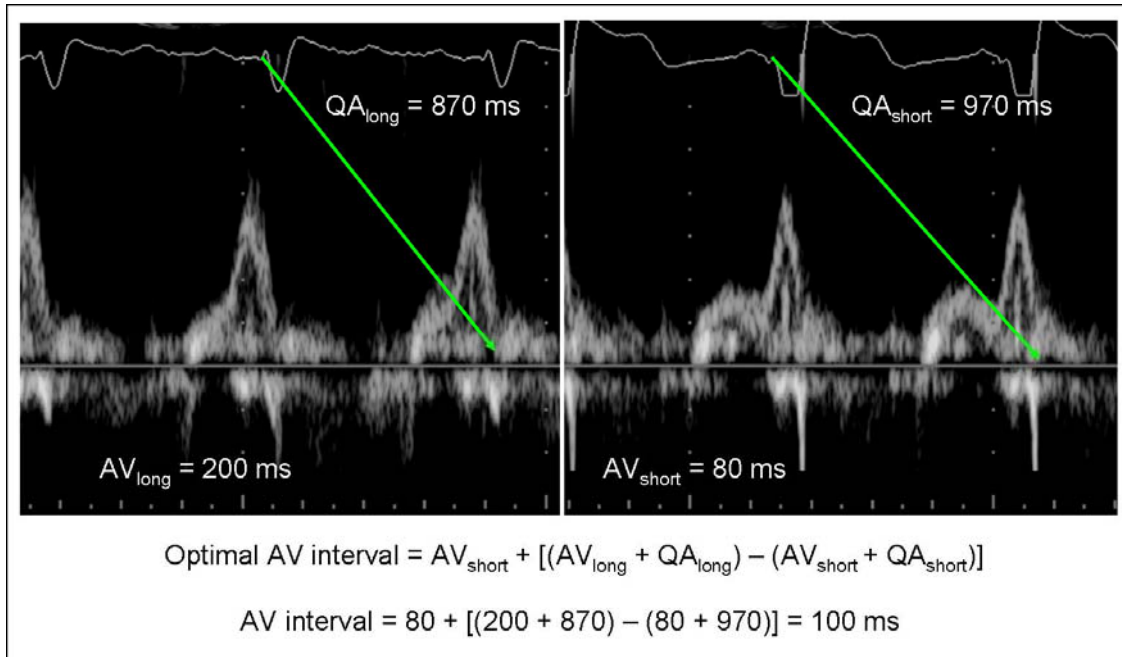


Figura 4. Integrale velocità-tempo a livello del tratto di afflusso per ottimizzare l'intervallo AV.

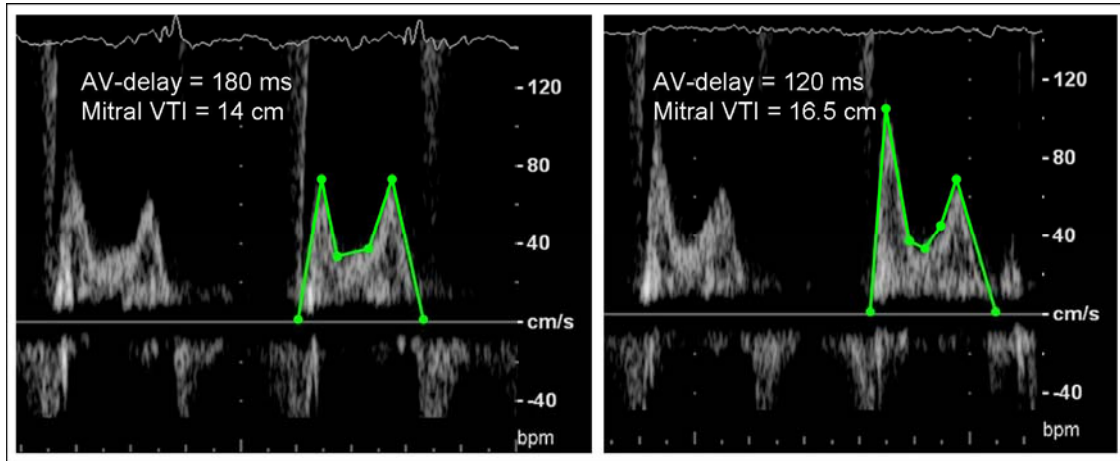


Figura 5. Metodo ecocardiografico basato sulla determinazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro per l'ottimizzazione dell'intervallo AV. Misura di LV dP/dt_{\max} come indice di performance del ventricolo sinistro.

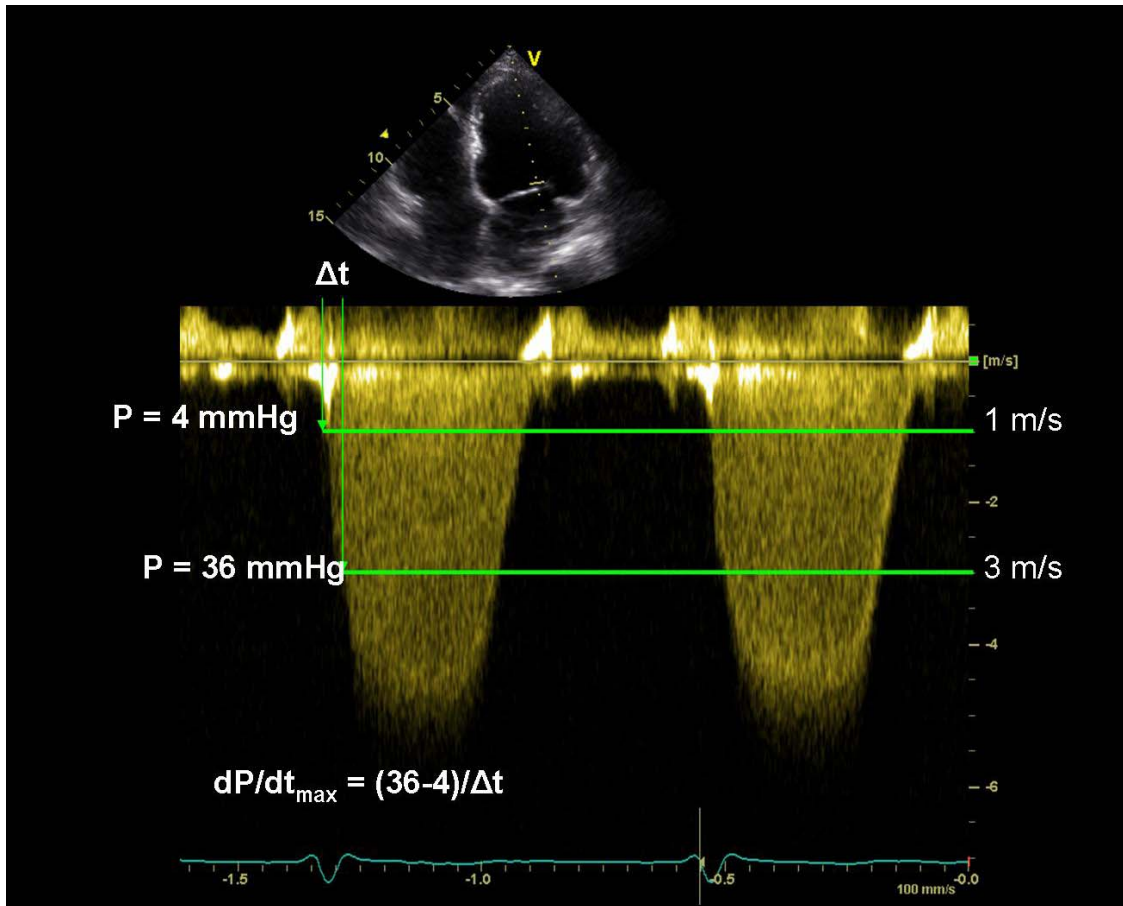


Figura 6. Ottimizzazione dell'intervallo AV basata sull'indice di performance miocardica (MPI).

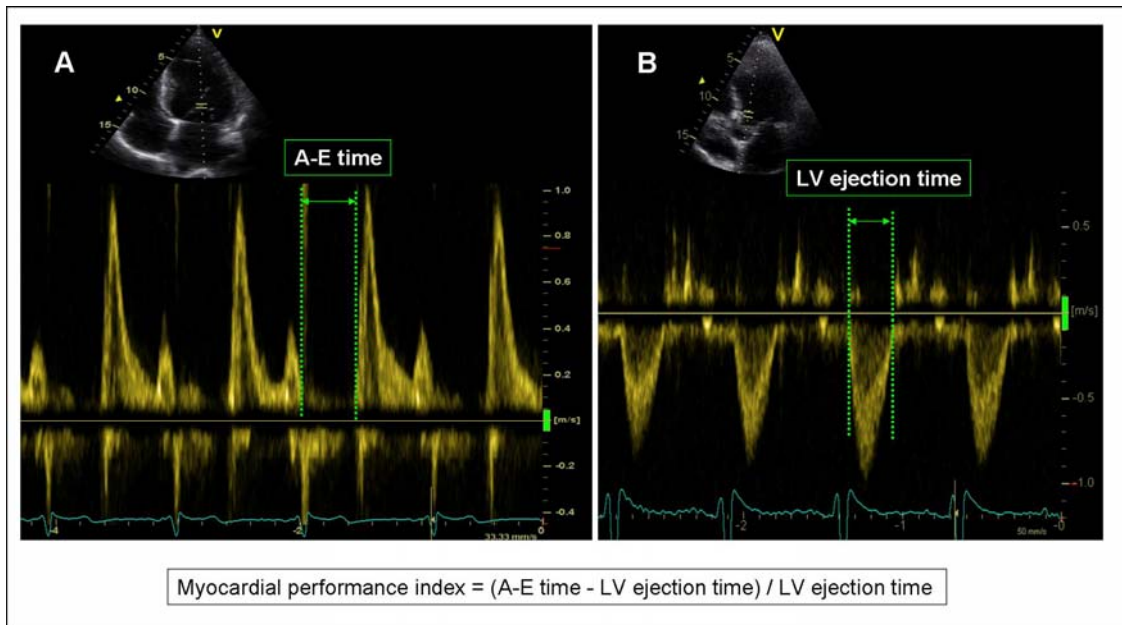


Figura 7. Esempio di ottimizzazione dell'intervallo VV basatao sulla misura della gittata sistolica o cardiaca ottenuta dall'integrale velocita'-tempo a livello del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT).

Cross sectional area = $\pi/4 \times \text{LVOT diameter}$; Stroke volume = CSA X VTI; Cardiac output = stroke volume X HR.

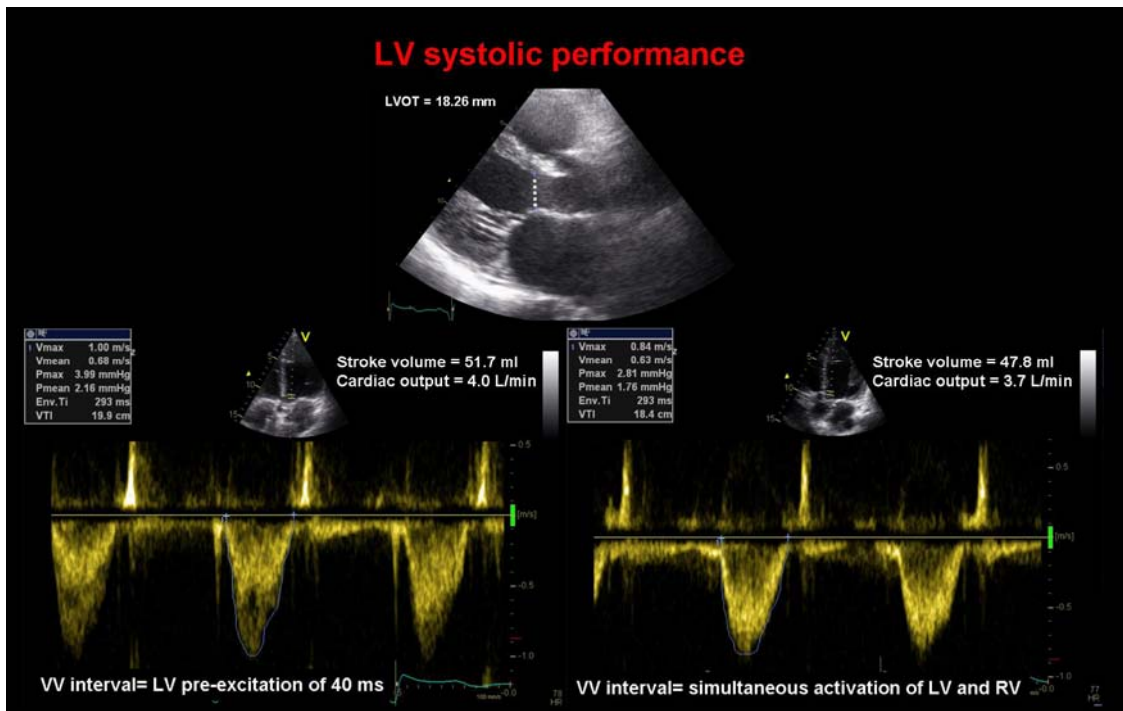
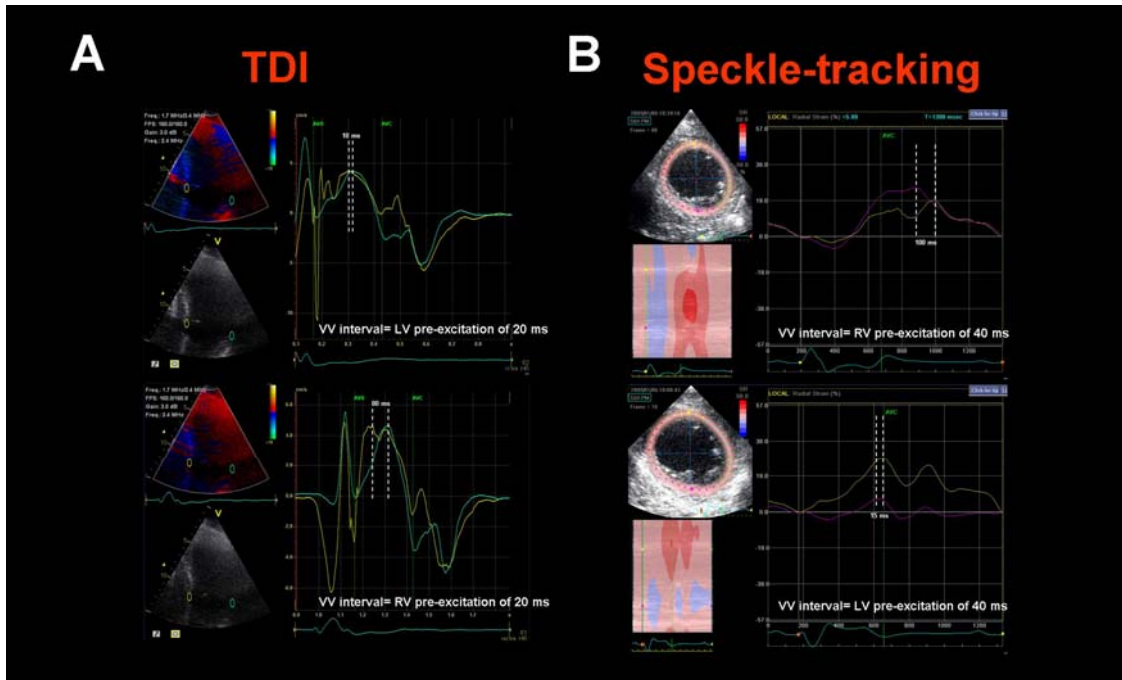
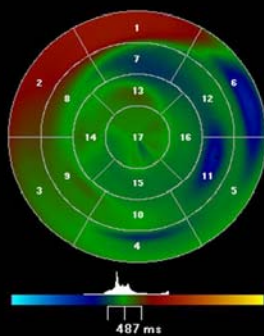
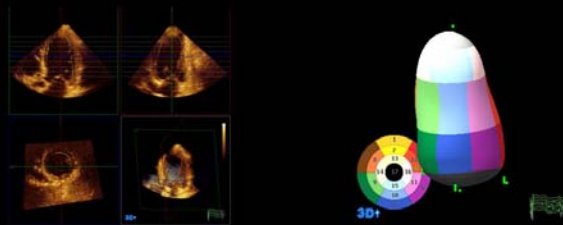


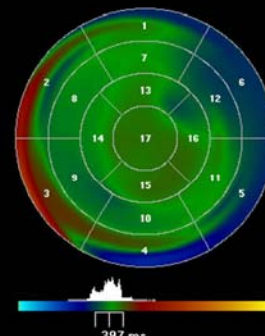
Figura 8. Esempi di ottimizzazione dell'intervallo VV misurando la dissincronia meccanica. **Panel A.** Tissue Doppler imaging (left) **Panel B.** Speckle-tracking echocardiography. **Panel C.** Real time 3D echocardiography



C Real time 3D echocardiography



VV interval = RV pre-excitation of 40 ms
SDI 6.02%



VV interval = LV pre-excitation of 40 ms
SDI 3.44%

Figura 10: Algoritmo per decidere quando ottimizzare l'intervallo AV e VV durante il follow-up.

LVESV: left ventricular end-systolic volume; NYHA: New York Heart Association

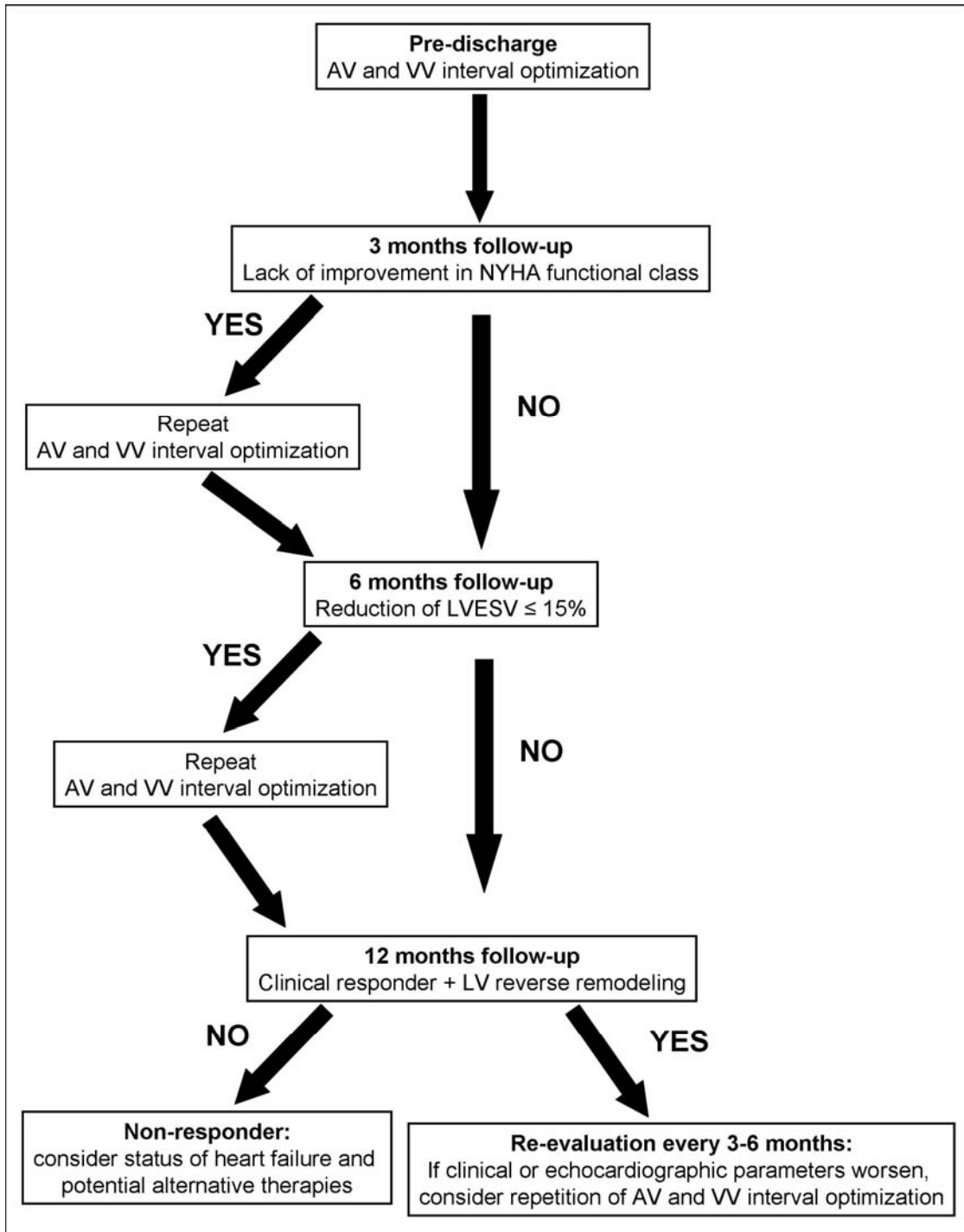


Table 1. AV interval optimization methods

Echocardiography		Non-echocardiography
Optimization of LV diastolic filling	Optimization of LV systolic function	
<ul style="list-style-type: none"> • Iterative method • Ritter's method • Mitral inflow VTI • Meluzin's method 	<ul style="list-style-type: none"> • LV dP/dt_{max} • LV outflow tract VTI • Myocardial performance index 	<ul style="list-style-type: none"> • Invasive dP/dt_{max} • Impedance cardiography • Acoustic cardiography • Intracardiac electrograms

Abbreviations = LV = left ventricular; VTI = velocity time integral.

Table 2. VV interval optimization methods

Echocardiography		Non-echocardiography
Optimization of LV systolic function	Optimization of LV mechanical dyssynchrony	
<ul style="list-style-type: none"> • LV outflow tract VTI 	<ul style="list-style-type: none"> • Interventricular dyssynchrony (difference between aortic and pulmonary pre-ejection times) • Time to peak systolic velocity at TDI (time difference between 2 or 4 opposing walls, standard deviation of 12 LV segments) • Speckle-tracking echocardiography (radial, longitudinal and circumferential dyssynchrony) • Real time 3D echocardiography (systolic dyssynchrony index) 	<ul style="list-style-type: none"> • Invasive dP/dt_{max} • Radionuclide ventriculography • Finger photo-pletismography • Surface ECG • Impedance cardiography • Acoustic cardiography • Intracardiac electrograms

Abbreviations = LV = left ventricular; TDI = tissue Doppler imaging; VTI = velocity time integral.

CAPITOLO III: OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA

Confronto tra diverse metodiche ecocardiografiche di ottimizzazione dell'intervallo interventricolare

"Interventricular delay optimization: a comparison among three different echocardiographic methods."

Bertini M et al. *Echocardiography*. 2009 *In press*

Introduzione

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) può migliorare la funzione cardiaca e lo stato clinico in pazienti con insufficienza cardiaca grave (1). Tuttavia, fino a un terzo dei pazienti non rispondono alla CRT (2, 3). Un modo per ridurre la non risposta alla CRT può essere una migliore programmazione del dispositivo. E' possibile ottimizzare l'effetto emodinamico del pacing biventricolare attraverso la programmazione dell'intervallo atrioventricolare (AV) (4-6). Inoltre, i device attuali per la CRT offrono la possibilità di ottimizzare anche il ritardo tra i 2 ventricoli (intervallo-VV). Studi precedenti hanno dimostrato che l'ottimizzazione dell'intervallo VV subito dopo la CRT forniva un miglioramento emodinamico per i pazienti, mentre la sua utilità durante il follow-up è piu' controversa (7). Allo stato attuale, non vi è nessuna tecnica gold standard per l'ottimizzazione del ritardo interventricolare (8, 9).

L'obiettivo di questo studio e' stato quello di confrontare tre diversi metodi ecocardiografici per l'esecuzione dell'ottimizzazione dell'intervallo VV, valutando tre diversi effetti della CRT sul ventricolo sinistro.

Metodi

Trenta pazienti con grave insufficienza cardiaca, frazione di eiezione (FE) <35%, e intervallo QRS > 120 ms, hanno ricevuto un dispositivo CRT, tutti i pazienti erano in ritmo sinusale e sono stati prospetticamente arruolati nello studio. L'ottimizzazione del ritardo AV e VV con l'ecocardiografia sono stati effettuati nella popolazione generale dello studio prima della dimissione. Il protocollo di studio per eseguire l'ottimizzazione dell'intervallo intervallo AV e VV ha incluso l'ecocardiografia standard e lo speckle-tracking (XStrain, Esaote spa). Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato scritto. Il protocollo di studio per l'impianto CRT e follow-up è stato approvato dal Comitato etico locale.

Ecocardiografia standard

L'ecocardiogramma e' stato eseguito in tutti i pazienti in decubito laterale sinistro con un sistema

disponibile in commercio ((MyLab 30cv, Esaote). I volumi e la FE del ventricolo sinistro sono stati calcolati secondo l' American Society of Echocardiography (10). Inoltre, il flusso transmitralico e l'intergrale tempo-velocità al tratto di efflusso del ventricolo sinistro sono stati ottenuti con Doppler pulsato rispettivamente dal tratto di afflusso e efflusso del ventricolo sinistro.

Metodo XStrain

XStrain TM SW fornisce misure angolo-indipendenti di Velocity 2D, Strain e Strain Rate.

I metodi di monitoraggio sono basati sullo Speckle-Tracking (11, 12). Più specificamente XStrain si basa su un sistema di tracking con un algoritmo che ha il fine di migliorare i confini, combinando lo speckle-tracking della base con altre informazioni come ad esempio il movimento dell'anello mitralico, la periodicità del ciclo cardiaco e il fatto che i confini cardiaci debbano mantenere la propria "totale coerenza spaziale" nel tempo. Tutte le informazioni sono elaborate con l'ausilio di tecniche di Fourier, che garantisce una precisione superiore, utilizzando la periodicità del moto del cuore.

Il software chiede all'utente di identificare la posizione iniziale di confine, individuando una sequenza di punti su una struttura arbitraria unica del ciclo acquisito. Poi il confine è automaticamente seguito fotogramma per fotogramma, con la ricerca per ogni singolo punto della massima verosimiglianza nel modello in scala di grigi sul proprio "speckle" nel frame successivo. Una volta che il confine è monitorato la velocità è stimata come il rapporto spostamento/intervallo di tempo tra i frames. Strain e Strain Rate sono ottenuti confrontando gli spostamenti delle macchiettature in relazione gli uni agli altri lungo il contorno endocardico o tra due contorni differenti epi ed endocardio.

Ottimizzazione AV

L'intervallo AV è stato ottimizzato in funzione del riempimento ventricolare sinistro con il metodo iterativo (13).

Ottimizzazione VV

Una volta ottimizzato il ritardo AV, è stata eseguita l'ottimizzazione VV con 3 diversi metodi in 7

diverse impostazioni: attivazione simultanea dei 2 ventricoli, la stimolazione del ventricolo sinistro da solo (LV only), ventricolo sinistro anticipato (LV 20 , 40, 60 ms, rispettivamente), ventricolo destro anticipato (RV 20 e 40 ms, rispettivamente). Il ritardo VV è stato ottimizzato attraverso: 1. metodo integrale velocità-tempo (VTI) al tratto di efflusso del ventricolo sinistro; 2. metodo basato sulle velocità, 3. metodo basato sullo strain.

Metodo VTI

Considerava l'intervallo VV ottimale quello corrispondente al massimo VTI aortico (come descritto in precedenza) (Figura 1A) (14).

Metodo basato sulle velocità

L'intervallo VV ottimale è stato determinato come quello che minimizzava il ritardo massimo di 2 pareti opposte (ritardo massimo setto –parete laterale) misurato in proiezione apicale 4 camere: il massimo ritardo tra setto e parete laterale era definito come la differenza massima tra il tempo al picco di velocità sistolica dei segmenti del setto interventricolare e della parete laterale. Il massimo ritardo setto-parete laterale era un valore fornito automaticamente dal sistema utilizzato (Figura 1B).

Metodo basato sullo strain

Il VV ottimale è stato determinato come l'intervallo che minimizzasse la massima differenza temporale tra i picchi delle curve di strain circonferenziale dei 6 segmenti standard dalla proiezione parasternale asse-corto a livello dei muscoli papillari (ritardo massimo strain circonferenziale) (Figura 1C). Abbiamo usato la deformazione circonferenziale, perché studi precedenti avevano dimostrato che era più sensibile dello strain longitudinale per l'identificazione di dissincronia meccanica (15), e più riproducibile rispetto allo strain radiale (16).

Analisi statistica

Un'analisi descrittiva è stata effettuata per tutte le variabili continue. Il T-test per dati appaiati è stato utilizzato per confrontare le variabili pre e post CRT. La statistica kappa ponderata è stata utilizzata per valutare l'accordo tra i tre diversi metodi per l'ottimizzazione dell'intervallo VV. k può

variare da valori negativi a un massimo di 1. $k > 0.6$ rappresenta un buon accordo, considerando che $k = 1$ suggerisce l'accordo perfetto (17).

Risultati

Riproducibilità

Le variabilità intra-ed inter per il metodo VTI sono state rispettivamente del 4,1% e del 6,3%.

Le variabilità intra-ed inter per il metodo basato sulle velocità sono state rispettivamente 2,6% e 3,8%.

Le variabilità intra-ed inter per il metodo basato sullo strain circonferenziale sono state rispettivamente 2,2% e il 4,2%.

Confronto tra i tre metodi

Le caratteristiche basali della popolazione in studio sono elencate nella Tabella 1.

Subito dopo la CRT si assisteva ad un significativo aumento della FE (da $28 \pm 9\%$ a $32 \pm 9\%$, $p < 0,001$). Allo stesso modo, VTI, ritardo massimo setto-parete laterale e ritardo massimo dello strain circonferenziale erano sensibilmente migliorati (Figure 2,3,4). Inoltre, l'ottimizzazione dell'intervallo VV determinava un ulteriore miglioramento di tali indici, rispetto agli altri intervalli VV ($p < 0,001$) (Figure 2,3,4).

Secondo il metodo VTI, l'intervallo VV ottimale è stato simultaneo in 9 pazienti, la stimolazione del ventricolo sinistro da solo in 6 pazienti, stimolazione anticipata del ventricolo sinistro di 20 ms in 5 pazienti, di 40 ms in 5 pazienti, di 60 ms in 2 pazienti, stimolazione anticipata del ventricolo destro di 20 ms in 1 paziente, stimolazione anticipata del ventricolo destro di 40 ms in 2 pazienti. La figura 2 mostra le differenze di VTI al basale e subito dopo CRT in tutte le impostazioni dell'intervallo VV testate, sottolineando che VTI migliorava notevolmente subito dopo CRT e un ulteriore miglioramento era presente dopo ottimizzazione dell'intervallo VV.

E' stato osservata una concordanza sostanziale tra l'intervallo VV ottimale ottenuta secondo il metodo VTI e il metodo basato sulle velocità ($k = 0,68$), tra l'intervallo VV ottimale ottenuta

secondo il metodo VTI e il metodo basato sullo strain circonferenziale ($k = 0,63$) e tra l'intervallo VV ottimale ottenuta secondo il metodo basato sulle velocità e il metodo basato sullo strain circonferenziale ($k = 0,71$). Come illustrato nella figura 5, il valore mediano dell'intervallo VV ottimale tra i tre metodi era lo stesso: pre-eccitazione del ventricolo sinistro di 20 ms.

Discussione

Lo studio ha valutato tre metodi diversi per l'ottimizzazione dell'intervallo VV dei dispositivi per CRT ed evidenzia un accordo sostanziale tra questi tre metodi diversi (VTI, velocità e strain). Un precedente studio di Nishimura et al. ha dimostrato che nei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra e intervallo PR prolungato, l'ottimizzazione del ritardo AV aumenta notevolmente la gittata cardiaca, assicurando un adeguato riempimento del ventricolo sinistro (4-6). Di conseguenza, l'ottimizzazione del ritardo AV, eco-guidata è stato uno strumento per massimizzare i benefici emodinamici nella recente esperienza di CRT. Inoltre, i moderni dispositivi per CRT consentono di programmare oltre al ritardo AV anche il ritardo VV. Pertanto, una programmazione ottimale degli intervalli AV e VV è fondamentale per assicurare la massima performance emodinamica del ventricolo sinistro a basso costo energetico (14, 18). Allo stato attuale, non è comunemente accettato un gold standard per l'esecuzione dell'ottimizzazione dell'intervallo VV e questa operazione viene eseguita con tecniche diverse. Di conseguenza come in studi precedenti, (8, 19,20) emerge che la maggior parte dei pazienti hanno beneficiato della stimolazione simultanea o di una pre-eccitazione del ventricolo sinistro a livelli diversi (20, 40, 60 ms e LV only). Nel presente studio, abbiamo dimostrato inoltre che la CRT determina un miglioramento della gittata sistolica in questi pazienti e l'ottimizzazione dell'intervallo VV prevede un ulteriore miglioramento significativo della gittata sistolica, confermando risultati precedenti (14, 21). Di conseguenza, l'ottimizzazione dell'intervallo VV può essere giustificata in questi pazienti come un potenziale strumento per ridurre la non risposta alla CRT. Nel mondo reale, non vi è un consenso universale su come eseguire questa operazione. Nel presente studio, abbiamo mostrato un

buon accordo tra i tre diversi metodi per eseguire l'ottimizzazione dell'intervallo VV. Questi metodi esplorano differenti caratteristiche del ventricolo sinistro: la funzione sistolica (VTI), (22) la dissincronia meccanica analizzando le velocità longitudinali (metodo basato sulle velocità) e la deformazione circonferenziale (metodo basato sullo strain). L'intervallo VV ottimale, quindi, riflette non solo la migliore performance emodinamica del ventricolo sinistro (gittata sistolica), ma anche la miglior sincronia di contrazione sia in velocità longitudinali che in deformazione circonferenziale. Di conseguenza, questa operazione può essere eseguita con diverse tecniche ecocardiografiche in relazione alla competenza dell'operatore, con analoghi risultati finali. Ciò appare essere di estrema rilevanza per "mondo reale" nella pratica clinica, in considerazione delle diverse categorie di emdici coinvolti nella gestione di questi pazienti (elettrofisiologo, cardiologo dello scompenso ed ecocardiografista...). A differenza del Tissue Doppler Imaging (TDI), i metodi utilizzati (velocità e strain derivati dallo speckle-tracking) erano angolo indipendenti e soprattutto presentavano un'ottima riproducibilità.

Limiti dello studio

Questo è stato un unico centro di studio con un piccolo numero di soggetti.

Conclusione

L'ottimizzazione dell'intervallo VV nei dispositivi per CRT ha dimostrato di determinare un ulteriore vantaggio in termini di performance emodinamica del ventricolo sinistro. Inoltre, è stato trovato una buona concordanza per l'ottimizzazione dell'intervallo VV subito dopo CRT tra i diversi metodi ecocardiografici.

Bibliografia

(1) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346(24):1845-53.

-
- (2) Boriani G, Biffi M, Martignani C et al. Cardiac resynchronization by pacing: an electrical treatment of heart failure. *Int J Cardiol* 2004;94(2-3):151-61.
- (3) Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003;289(6):730-40.
- (4) Auricchio A, Salo RW. Acute hemodynamic improvement by pacing in patients with severe congestive heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20(2 Pt 1):313-24.
- (5) 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(23):2993-3001.
- (6) Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR, et al. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2):281-8.
- (7) Goresan J, III, Abraham T, Agler DA et al. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting--a report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(3):191-213.
- (8) Boriani G, Muller 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(5):1050-8.

-
- (9) Vanderheyden M, De BT, Rivero-Ayerza M et al. Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2005;2(10):1066-72.
- (10) Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18(12):1440-63.
- (11) Bohs LN, Geiman BJ, Anderson ME, et al. Speckle tracking for multi-dimensional flow estimation. *Ultrasonics* 2000;38(1-8):369-75.
- (12) Malpica N, Santos A, Zuluaga MA et al. Tracking of regions-of-interest in myocardial contrast echocardiography. *Ultrasound Med Biol* 2004;30(3):303-9.
- (13) Lane RE, Chow AW, Chin D, et al. Selection and optimisation of biventricular pacing: the role of echocardiography. *Heart* 2004;90 Suppl 6:vi10-vi16.
- (14) Bhan A, Kapetanakis S, Monaghan MJ. Optimization of cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography* 2008;25(9):1031-9.
- (15) Helm RH, Leclercq C, Faris OP et al. Cardiac dyssynchrony analysis using circumferential versus longitudinal strain: implications for assessing cardiac resynchronization. *Circulation* 2005 ;111(21):2760-7.
- (16) Cho GY, Chan J, Leano R, et al. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2006 ;97(11):1661-6.

-
- (17) Ludbrook J. Statistical techniques for comparing measurers and methods of measurement: a critical review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29(7):527-36.
- (18) Bax JJ, Abraham T, Barold SS et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 1--issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005 ;46(12):2153-67.
- (19) Valzania C, Biffi M, Martignani C et al. Cardiac resynchronization therapy: variations in echo-guided optimized atrioventricular and interventricular delays during follow-up. *Echocardiography* 2007 ;24(9):933-9.
- (20) Bertini M, Ziacchi M, Biffi M et al. Interventricular delay interval optimization in cardiac resynchronization therapy guided by echocardiography versus guided by electrocardiographic QRS interval width. *Am J Cardiol* 2008 ;102(10):1373-7.
- (21) Kapetanakis S, Bhan A, Monaghan MJ. Echo determinants of dyssynchrony (atrioventricular and inter- and intraventricular) and predictors of response to cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography* 2008;25(9):1020-30.
- (22) Colocousis JS, Huntsman LL, Curreri PW. Estimation of stroke volume changes by ultrasonic doppler. *Circulation* 1977;56(6):914-7.
- (23) Chung ES, Leon AR, Tavazzi L et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008 ;117(20):2608-16.

Figura 1: Esempio di 3 diversi metodi per l'ottimizzazione dell'intervallo VV: metodo VTI (A); metodo basato sulle velocità (B); metodo basato sullo strain circonfenziale (C).

LV: left ventricle, VTI: velocity-time integral.

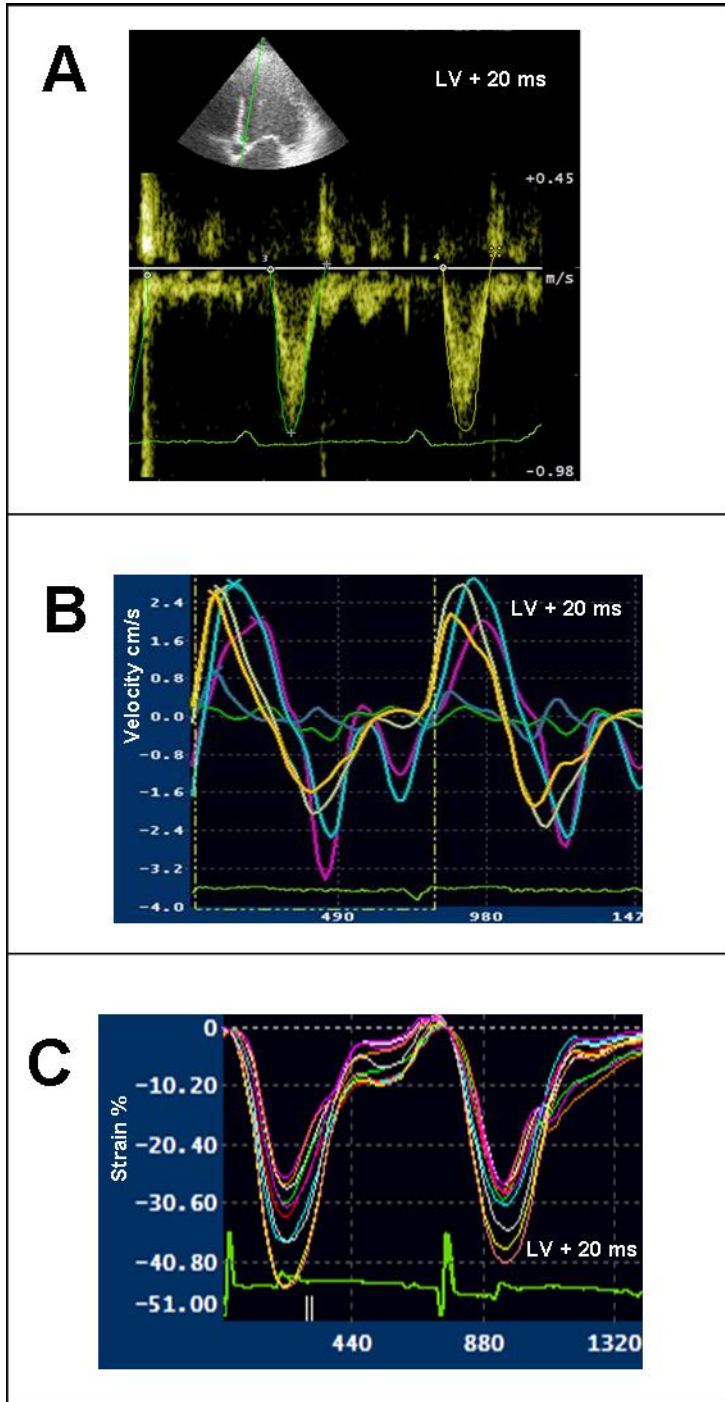


Figura 2: VTI testato ai diversi intervalli VV e al VV ottimale.

*:p<0.001 vs. pre-CRT; †:p<0.05 vs. pre-CRT; §: p<0.001 vs. optimal VV-interval

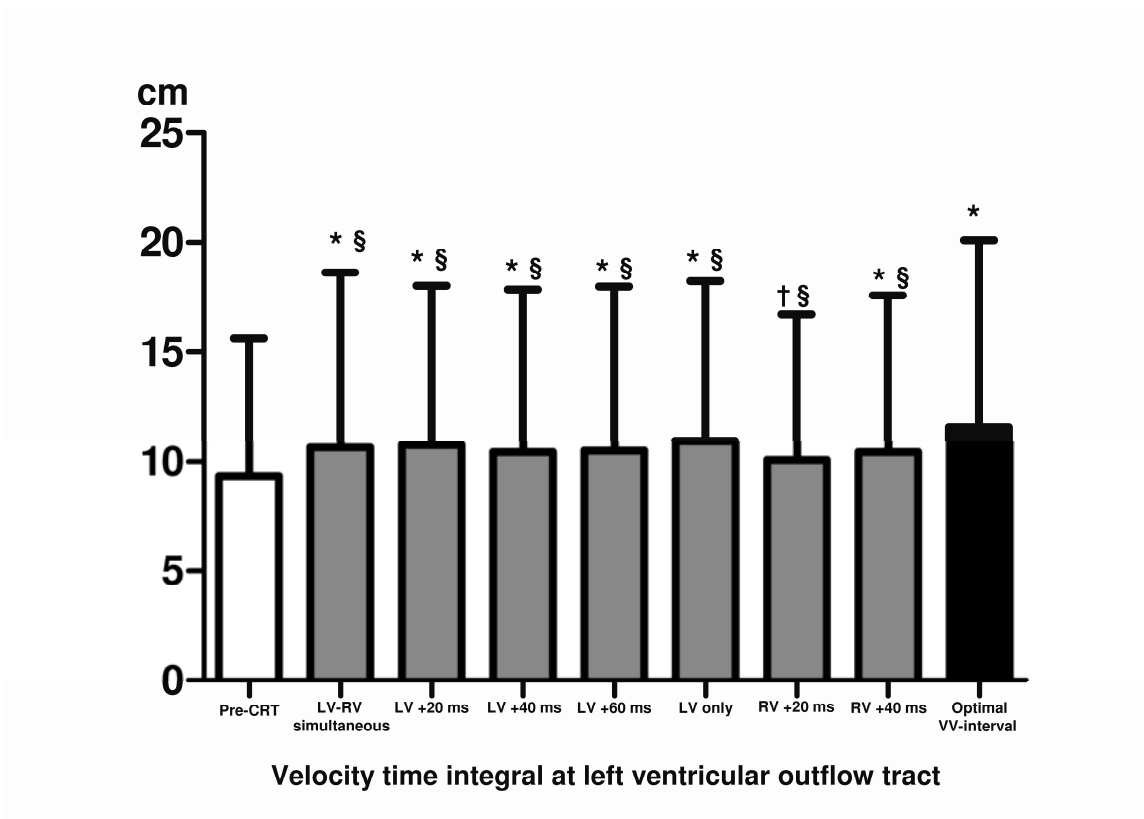


Figura 3: Ritardo massimo setto-paret laterale testato ai diversi intervalli VV e al VV ottimale .

*:p <0.05 vs. pre-CRT; †:p<0.001 vs. pre-CRT; §: p<0.001 vs. optimal VV-interval

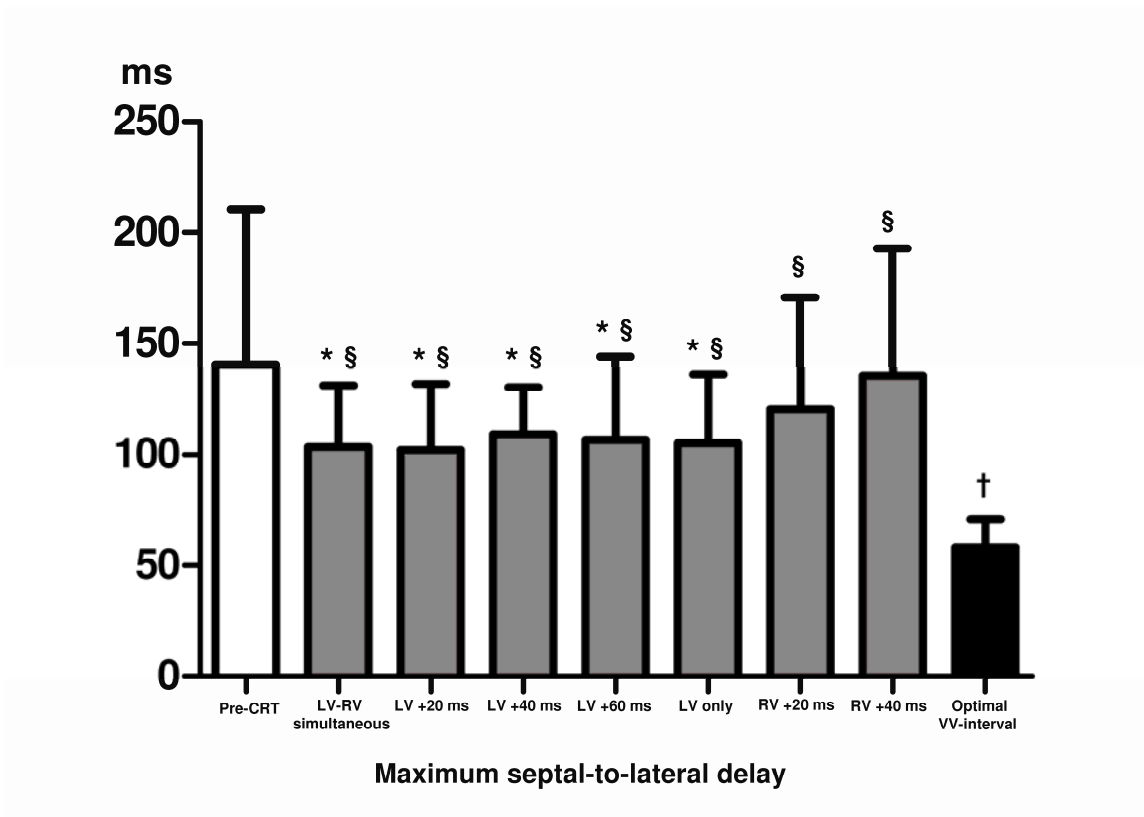


Figura 4: Ritardo massimo tra i 6 segmenti sulle curve di strain circonferenziale testato ai diversi intervalli VV e al VV ottimale .

*:p <0.05 vs. pre-CRT; †:p<0.001 vs. pre-CRT; §: p<0.001 vs. optimal VV-interval

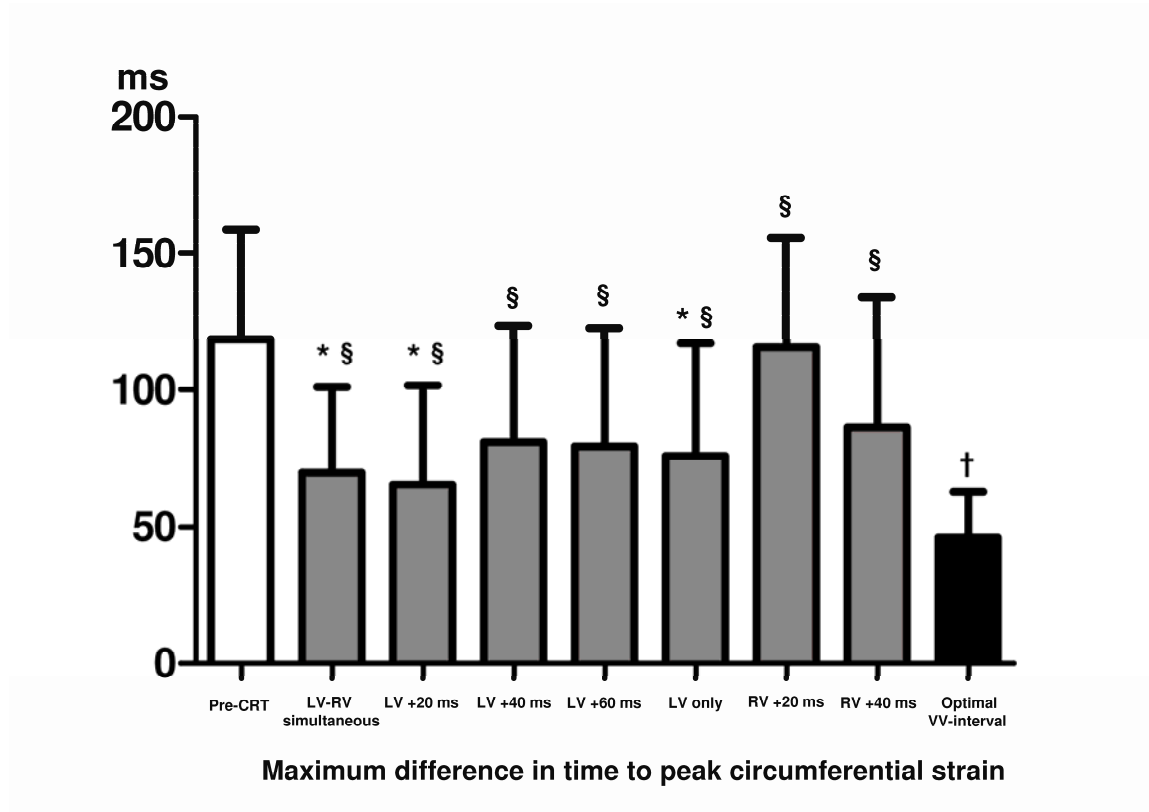


Figure 5: Box-plots rappresentanti l'intervallo VV ottimale nei 3 diversi metodi. Il valore mediano del VV ottimale era lo stesso nei 3 metodi (ventricolo sinistro anticipato di 20 ms).

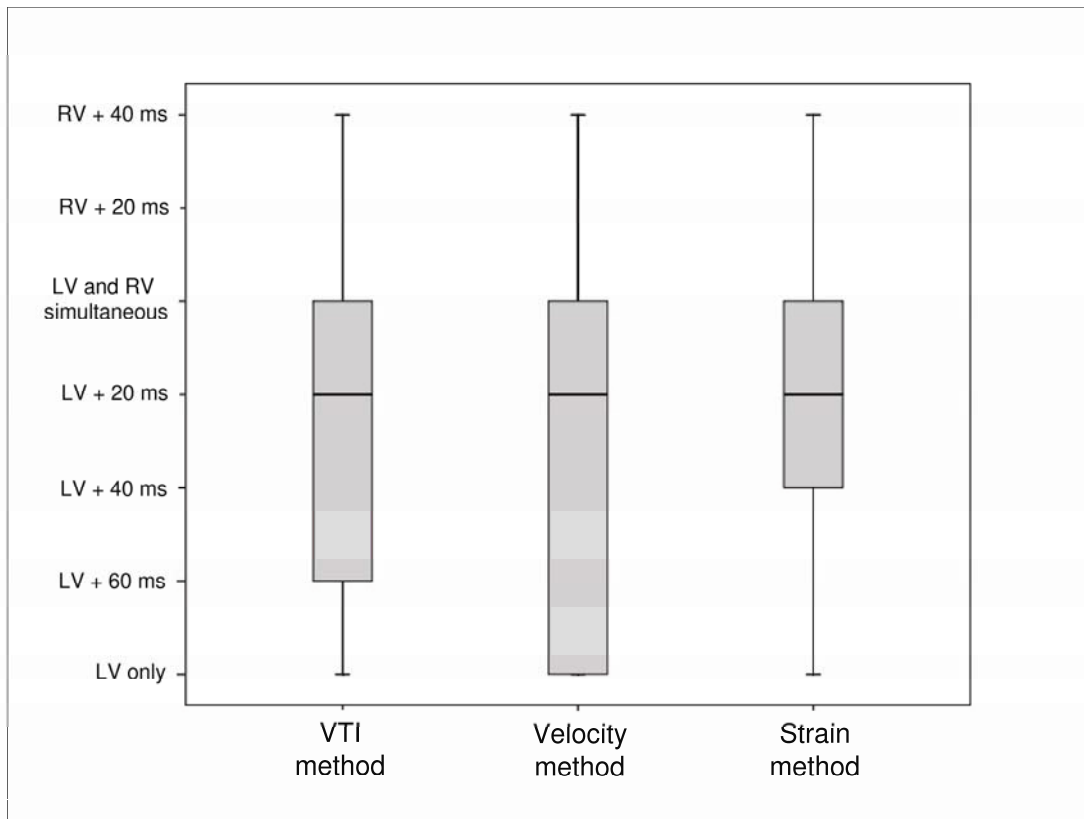


Table 1. Characteristics of the study population at baseline (pre-CRT) and immediately after CRT (post-CRT)

	<u>Patients (n = 30)</u>		p value
	Pre-CRT	Post-CRT	
Age (years)	65 ± 10	-	-
Gender (male/female)	23/7	-	-
NYHA class	3.0 ± 0.3	-	-
QRS duration (ms)	156 ± 30	-	-
Etiology, n (%)			
Ischemic	12 (40)	-	-
Non ischemic	18 (60)	-	-
Medication, n (%)			
ACE Inhibitors	27 (90)	-	-
β-blockers	23 (77)	-	-
Diuretics and /or Spironolactone	24 (80)	-	-
LVEDV (ml)	203 ± 77	196 ± 73	0.10
LVESV (ml)	146 ± 66	134 ± 57	0.001
LVEF (%)	28 ± 9	32 ± 9	<0.001
VTI (cm)	13.8 ± 4.9	17.6 ± 5.5	<0.001
Maximum septal-to-lateral delay (ms)	190 ± 91	67 ± 49	<0.001
Maximum difference in time to peak circumferential strain (ms)	147 ± 90	58 ± 34	<0.001

EDV: end-diastolic volume, EF: ejection fraction, ESV: end-systolic volume, LV: left ventricle, VTI: velocity-time integral at left ventricular outflow tract.

CAPITOLO III: OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA

Ottimizzare i tempi delle ottimizzazioni dei dispositivi per la resincronizzazione cardiaca

“Interventricular Delay Interval Optimization in Cardiac
Resynchronization Therapy Guided by Echocardiography Versus Guided
by Electrocardiographic QRS Interval Width”

Bertini M, et al. *Am J Cardiol* 2008 Nov 15; 102 (10): 1373-7

Introduzione

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) può migliorare la funzione cardiaca e lo stato clinico in pazienti con grave insufficienza cardiaca, e un QRS largo è stato tradizionalmente utilizzato come marcatore di pazienti con dissincronia meccanica (1-5). Sebbene una correlazione relativamente buona tra dissincronia interventricolare e la durata del QRS è stata riportata, non esiste una correlazione significativa tra la dissincronia intraventricolare e larghezza del QRS (6,7). I dispositivi attuali per CRT offrono la possibilità di adeguare l'effetto emodinamico del pacing biventricolare con l'ottimizzazione dei ritardi interventricolare (VV), oltre all'ottimizzazione del ritardo atrioventricolare (AV). Al momento non esiste una tecnica gold standard per l'ottimizzazione dell'intervallo VV e nella letteratura la sua utilità è controversa (8-10). Questa procedura è anche dispendiosa in termini di tempo e richiede notevole esperienza, per cui spesso non viene eseguita. Questo studio esamina la relazione tra l'ottimizzazione dell'intervallo VV mediante guida ecocardiografia ed elettrocardiografica.

Metodi

Sono stati arruolati 106 pazienti con dispositivo CRT impiantato da almeno 3 mesi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad ottimizzazione ecocardiografica dei ritardi AV e VV.

Le immagini ecocardiografiche sono stati ottenute usando un Philips Sonos 5500 Ultrasound System (Philips Ultrasound, Andover, Massachusetts, USA) dotato di sonda (S3). Il flusso transmitralico è stato analizzato con Doppler pulsato per trovare il ritardo AV che determinava il maggior riempimento ventricolare sinistro con la onda A non troncata (11). Una volta che il ritardo AV con il miglior effetto emodinamico è stato trovato, è stata effettuata l'ottimizzazione dell'intervallo VV misurando l'integrale velocità-tempo aortico (VTI) come un surrogato della gittata sistolica in 5 diverse impostazioni: attivazione simultanea dei 2 ventricoli, pre-eccitazione del ventricolo sinistro rispettivamente di 40 e 80 ms (LV + 40 e 80 ms), pre-eccitazione del ventricolo destro rispettivamente di 40 e 80 ms (RV + 40 e 80 ms). L'intervallo VV ottimale

corrispondeva al maggior VTI aortico (come precedentemente descritto) (12). I dati ecocardiografici sono stati raccolti in modo indipendente da due esperti investigatori. La variabilità inter-osservatore, calcolato secondo la formula: $| \text{osservatore 1} - \text{osservatore 2} | / [(1 + \text{osservatore 1} + \text{osservatore 2}) / 2] \cdot 100\%$, è stata di 2,3% per l'ottimizzazione dell'intervallo AV e 6,3% per l'ottimizzazione dell'intervallo VV.

In ciascun intervallo VV testato, un ECG a 12 derivazioni è stato registrato ad una velocità di carta di 25 mm / s ed a 10 mm / mV di guadagno, e la durata del QRS è stata misurata nella derivazione con il QRS di maggiore larghezza dalla prima deformazione del complesso QRS al suo componente terminale isoelettrico (media di tre misurazioni su 3 cicli consecutivi eseguiti da due operatori indipendenti). Secondo la letteratura, la larghezza del QRS può riflettere la dissincronia interventricolare meccanica (6-7). La variabilità interosservatore, calcolata come sopra descritto, è stata <5%. La durata del QRS è stata valutata manualmente, utilizzando uno strumento di misura è con una precisione massima di 0.25 mm (10 ms). L'intervallo VV ottimizzato tramite l'ECG è stato definito come quello corrispondente alla QRS più stretto tra le 5 misurazioni testate (Figura 1).

I pazienti erano "responder" o "non-responder" alla CRT, sia sul piano clinico che strumentale. Nel presente studio, abbiamo definito un paziente come un "non-responder" colui che non aveva mostrato un miglioramento della frazione di eiezione (FE) e / o una riduzione del volume telesistolico (ESV). Su un esame ecocardiografico dopo almeno 3 mesi di CRT i nostri criteri per la valutazione ecocardiografica di risposta all CRT erano un aumento di almeno il 5% (valore assoluto) della FE e / o una riduzione di ESV (almeno il 15% rispetto al basale), come riportato in letteratura (13). Un miglioramento di almeno 1 classe NYHA identificava invece i responder clinici (13).

Un'analisi descrittiva è stata effettuata per tutte le variabili rilevanti continue. La statistica kappa ponderata è stato utilizzato per valutare la concordanza tra intervallo VV eco-ottimizzato contro ECG-ottimizzato. La definizione della concordanza era la seguente: $K < 0,00$, scarsa, $K = 0,00-0,20$,

lieve, $K = 0,21-0,40$, modesta; $K = 0,41-0,60$, moderata; $K = 0,61-0,80$, sostanziale, $K = 0,81-1,00$, quasi perfetto (14).

Un grafico di Bland-Altman è stata usato anche per valutare la concordanza tra la larghezza del QRS degli intervalli Echo- ed ECG-ottimizzati. 95%' CI corrisponde al 2,5% e il 97,5% percentile del numero totale di combinazioni possibili. Intervalli percentili e valori mediani della durata del QRS in diversi VV-sono rappresentati in un box-plot grafico.

Risultati

Le caratteristiche generali della popolazione di studio (106 pazienti con dispositivo CRT da almeno 3 mesi) sono elencate nella tabella 1. All'impianto 95 pazienti erano in classe NYHA III, mentre 11 in classe NYHA IV. Al follow-up 79/106 (75%) hanno migliorato di almeno 1 classe NYHA (71 classe NYHA I-II, 34 di classe NYHA III, 1 classe NYHA IV), ed erano "responder" su base clinica. Sulla base di una misurazione oggettiva della FE e ESV con l'ecocardiografia 73/106 (69%) sono stati "responder" strumentali.

Il valore dell'intervallo VV eco-ottimizzato e' riportato in tabella 2. L' intervallo VV ECG-ottimizzato (come specificato in precedenza) era: ventricolo sinistro pre-eccitato di 80 ms in 14 pazienti, ventricolo sinistro pre-eccitato di 40 ms in 30 pazienti, attivazione simultanea dei 2 ventricoli (intervallo VV = 0 ms) in 38 pazienti, ventricolo destro pre-eccitato di 40 ms in 19 pazienti, ventricolo destro pre-eccitato di 80 ms in 5 pazienti. Una sostanziale concordanza (Kappa ponderato = 0,69, $p < 0,0001$, voti ponderati: 1,000, 0,8000, 0,0000; vedi tabella 3) è stato trovato tra intervalli VV eco-ottimizzati e il ECG-ottimizzati (quest'ultimo è stato l'intervallo VV corrispondente al QRS piu' stretto di tutti gli intervalli testati VV, misurata sulla derivazione con la più ampia durata del complesso QRS).

Una concordanza analoga è stata riscontrata tra intervallo VV l'eco- ottimizzato e ECG-ottimizzato in responders ecocardiografici (kappa ponderato = 0,71, $p < 0,001$) e non-responders ecocardiografici (kappa ponderato = 0,67, $p < 0,001$). Quindi la concordanza della ottimizzazione

dell' intervallo VV eco od ECG-guidata è stato osservata indipendentemente dalla risposta ecocardiografica dei pazienti alla CRT. Percentili e valori mediani della larghezza del QRS a diversi intervalli VV sono rappresentati in un box-plot grafico (Figura 2). Il grafico di Bland Altman sottolinea la concordanza significativa di due diversi metodi utilizzati per ottimizzare l'intervallo VV nei dispositivi CRT (Figura 3). In questo studio l'intervallo VV con un più elevato VTI aortico si è verificato con stimolazione biventricolare simultanea nel 57% dei pazienti (9).

Discussione

Il presente studio mostra un sostanziale accordo tra 2 metodi, l'uno eco e l'altro ECG-guidato, per ottimizzare l'intervallo di VV dei dispositivi CRT.

Storicamente, è stato dimostrato che l'ottimizzazione del ritardo AV aumenta notevolmente la gittata cardiaca, assicurando un adeguato riempimento ventricolare (16). La recente generazione di dispositivi CRT consente l'ottimizzazione anche dell'intervallo VV, grazie alla possibilità di regolare l'offset interventricolare. Nella pratica quotidiana, la valutazione ecocardiografica della gittata sistolica con il VTI a diversi intervalli VV può essere l'approccio preferito per valutare le impostazioni ottimali del ritardo VV. L'adeguamento degli intervalli di stimolazione interventricolare migliora ulteriormente le prestazioni cardiache rispetto a pacing biventricolare simultaneo (8). Questa funzione può essere utile per raggiungere una risposta clinica favorevole al CRT nel singolo paziente. A causa delle importanti conseguenze emodinamiche dell'ottimizzazione dell'intervallo VV, e per ridurre l'elevato tasso osservato di non-responder riportati in letteratura (19,20), l'intervallo interventricolare dovrebbe essere ottimizzato in tutti i pazienti con CRT. Inoltre, la programmazione della CRT deve essere rivalutata nel corso del follow up siccome cambiano le condizioni di carico del ventricolo sinistro a causa del rimodellamento (17,18). Il periodico adattamento dei dispositivi per CRT quindi è importante al fine di mantenere il miglior effetto emodinamico a lungo termine, e per migliorare la prestazione della CRT. In effetti, abbiamo già constatato che il ritardo VV ottimale può cambiare nel corso del follow up nel 41-57% dei pazienti,

quindi, la rivalutazione periodica può essere necessaria per mantenere il beneficio clinico (17,18). L'ostacolo principale per l'ottimizzazione sistematica e la rivalutazione periodica degli intervalli AV e VV è il tempo speso per effettuare tale valutazione, la sua dipendenza da una adeguata finestra acustica, e la necessità di personale esperto. È quindi in atto la ricerca di un metodo affidabile e non operatore-dipendente, economico e adatto ad essere integrato nelle funzioni dei dispositivi. Il primo passo nella ricerca di tale metodo sarebbe trovare una relazione stretta con l'ottimizzazione eco-guidata, che è considerata il gold-standard attuale. Di conseguenza in questo studio, abbiamo testato l'ipotesi che la larghezza del QRS, essendo un indicatore globale di sincronità cardiaca, potrebbe riflettere l'esito della CRT in una prospettiva di ampio respiro. Risulta dai nostri dati che l'ottimizzazione guidata dal QRS più ampio all'ECG di superficie fornisce un dato affidabile per la scelta del miglior intervallo VV nei dispositivi per CRT. E' da sottolineare che in studi precedenti, anche se la durata del QRS al basale non riusciva a predire la risposta alla CRT in modo adeguato, i cambiamenti nella durata del QRS seguenti la CRT differivano notevolmente tra responders e non responders (21-24). In un recente studio inoltre, il delta del QRS (durata del QRS basale - QRS stimolato durante CRT) era un predittore indipendente di risposta alla CRT, dopo aggiustamento all'analisi multivariata. La stimolazione biventricolare riduce la durata del QRS, mentre la stimolazione solo del ventricolo sinistro no, sebbene quest'ultima sia ugualmente in grado di correggere la dissincronia intraventricolare. In aggiunta, la stimolazione biventricolare è associata ad una maggiore riduzione dei volumi ventricolari sinistri rispetto alla stimolazione del solo ventricolo sinistro (25). In linea con queste osservazioni, Ghio et al. (6) hanno dimostrato che dissincronia interventricolare era significativamente correlata alla durata del QRS, mentre nessuna correlazione era presente tra durata del QRS e dissincronia intraventricolare. Rouleau et al. (3) hanno riportato che la durata del QRS era un indicatore prezioso del ritardo interventricolare elettromeccanico, e rifletteva con precisione tale ritardo. E' quindi ipotizzabile che l'accorciamento della durata del QRS rappresenti un indice globale di miglioramento delle prestazioni del miocardio, e possa essere utilizzato come marcatore di miglioramento nel corso CRT. L'uso di un

electrogramma endocavitario che copre la maggior quantità di miocardio per simulare un ECG di superficie potrebbe essere un ottimo surrogato per consentire il monitoraggio periodico della programmazione VV, in modo da massimizzare la risposta alla CRT. Studi prospettici servono per confermare questo approccio, ed un algoritmo automatico per il monitoraggio in continuo potrebbe essere sviluppato nei dispositivi per CRT. Per tale scopo potrebbe essere adatta la fonte intracardiaca con il più ampio electrogramma (spirale RV-to-CAN, anello RV-to-CAN).

L'interesse pratico del nostro studio risiede nella possibilità di utilizzare un approccio combinato per l'ottimizzazione dell'intervallo VV: con la registrazione ECG di 5 intervalli VV in passi di 40 ms, come nella nostra osservazione, l'intervallo QRS con la massima riduzione potrebbe essere identificati e scansionato accuratamente (10 ms di precisione) fino a trovare l'intervallo VV ottimale per il paziente. Tale approccio potrebbe ridurre notevolmente il tempo necessario per le ottimizzazioni dei dispositivi CRT.

La limitazione principale di questo studio è il numero relativamente esiguo di intervalli VV sottoposti a test per ottimizzare il dispositivo. Abbiamo scelto solo 5 intervalli VV a 40 ms di distanza gli uni dagli altri, perché abbiamo testato ogni intervallo con l'ECG corrispondente di superficie, e, in particolare, abbiamo misurato la larghezza del QRS; per ottenere differenze facilmente misurabili abbiamo quindi scelto una grande differenza tra gli intervalli VV, altrimenti avremmo ottenuto piccole differenze (<10 ms) in larghezza del QRS che erano sotto la precisione del nostro strumento per misurare la larghezza del QRS. L'obiettivo principale del nostro studio non era di trovare un metodo alternativo all'ecocardiografia, ma cercare un approccio più rapido per l'ottimizzazione della CRT: dopo la registrazione ECG il medico potrebbe effettuare l'ottimizzazione VV mediante eco testando non più di 2-3 intervalli VV. La dissincronia intraventricolare non è stata misurata mediante TDI o mediante l'analisi di speckle-tracking, in quanto queste tecnologie non sono ampiamente disponibili in ambulatori, e richiedono attrezzature sofisticate e elevate competenze ecocardiografiche. Abbiamo scelto di utilizzare una tecnologia semplice generalmente disponibili nella pratica clinica, al fine di fornire consigli pratici.

Bibliografia

1. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T Walker S, Varma C, Linde C, Garrigue S, Kappenberger L, Haywood GA, Santini M, Bailleul C, Daubert JC; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:837–880.
2. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL Delurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Packer M, Clavell AL, Hayes DL, Ellestad M, Trupp RJ, Underwood J, Pickering F, Truex C, McAtee P, Messenger J; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845–1853.
3. Rouleu F, Merheb M, Geffroy S, Berthelot J, Chaleil D, Dupuis JM, Victor J, Geslin P. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1500-1506.
4. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, Gorcsan J, Hayes DL, Kass DA, Knuuti J, Leclercq C, Linde C, Mark DB, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Schalij MJ, Stellbrink C, Yu CM Cardiac resynchronization therapy: Part 1--issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46: 2153-2167.
5. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, Gorcsan J, Hayes DL, Kass DA, Knuuti J, Leclercq C, Linde C, Mark DB, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Schalij MJ, Stellbrink C, Yu CM. Cardiac resynchronization therapy: Part 2--issues during and after device implantation and unresolved questions. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2168-2182.
6. Ghio S, Constantin C, Klersy C, Serio A, Fontana A, Campana C, Tavazzi L. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J* 2004;25:571-578.

-
7. Hawkins N M, Petrie M C, MacDonald M R, Hoggl K J, McMurray J J V. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J* 2006;27:1270-1281
 8. Vanderheyden M, De Backe T, Rivero-Ayerza M, Geelen P, Bartunek J, Verstreken S, De Zutter M, Goethals M. Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2005;2:1066-1072.
 9. Boriani G, Muller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, Danschel W, Schuchert A, Diane P, Biffi M, Becker T, Bailleul C, Trappe HJ; Resynchronization for the HemodyNamic Treatment for Heart Failure Management II Investigators. Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the HemodyNamic Treatment for Heart Failure Management implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J* 2006 ;151:1050-1058.
 10. Sogaard P, Egebal H, Pedersen AK, Kim WY, Kristensen BO, Hansen PS, Mortensen PT. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2002;106:2078-2084.
 11. Lane RE, Chow AW, Chin D, Mayet J. Selection and optimisation of biventricular pacing: the role of echocardiography. *Heart* 2004;90 Suppl 6:vi10-16. Review.
 12. Mortensen PT, Sogaard P, Mansour H, Ponsonaille J, Gras D, Lazarus A, Reiser W, Alonso C, Linde CM, Lunati M, Kramm B, Harrison EM. Sequential biventricular pacing: evaluation of safety and efficacy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27:339-345.
 13. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, van der Wall EE, Zhang Q, Schalij MJ, Chan JY, Yu CM. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2006;97:260-263.

-
14. Ludbrook J. Statistical techniques for comparing measurers and methods of measurement: a critical review. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2002;29:527–536.
 15. Nelson GS, Berger RD, Fetcs BJ, Talbot M, Spinelli JC, Hare JM, Kass DA. 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
 16. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:281-288.
 17. 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 delay during follow up. *Echocardiography* 2007;24:933-939
 18. Porciani MC, Dondina C, Macioce R, Demarchi G, Cappelli F, Lilli A, Pappone A, Ricciardi G, Colombo PC, Padeletti M, Jelic S, Padeletti L. Temporal variation in optimal atrioventricular and interventricular delay during cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail* 2006;12:715-719
 19. Yu CM, Wing-Hong Fung J, Zhang Q, Sanderson JE. Understanding Nonresponders of Cardiac Resynchronization Therapy-Current and Future Perspectives. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1117-1124.
 20. Cleland JG, Abdellah AT, Khaleva O, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the European Society of Cardiology Congress 2007: 3CPO, ALOFT, PROSPECT and statins for heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:1070-1073.

-
21. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, Anaclerio M, Forleo C, Rizzon P. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:65-69.
 22. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, Van der Wall EE, Schalij MJ. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834-1840.
 23. Alonso C, Leclercq C, Victor F, Mansour H, de Place C, Parvin D, Carre F, Mabo P, Daubert JC. Electrocardiographic predictive factors of long term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:1417-1421.
 24. Lecoq G, Leclercq C, Leray E, Crocq C, Alonso C, de Place C, Mabo P, Daubert C. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26:1094-1100.
 25. Leclercq C, Faris O, Tunin R, Johnson J, Kato R, Evans F, Spinelli J, Halperin H, McVeigh E, Kass DA. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle branch block. *Circulation* 2002;106:1760-1763.

FIGURE

Figura 1: Esempio di determinazione di VV ottimale mediante ECG. La figura mostra complessi QRS in D1 e V1 per tutti e 5 gli intervalli VV testati.

LV: left ventricle; RV: right ventricle.

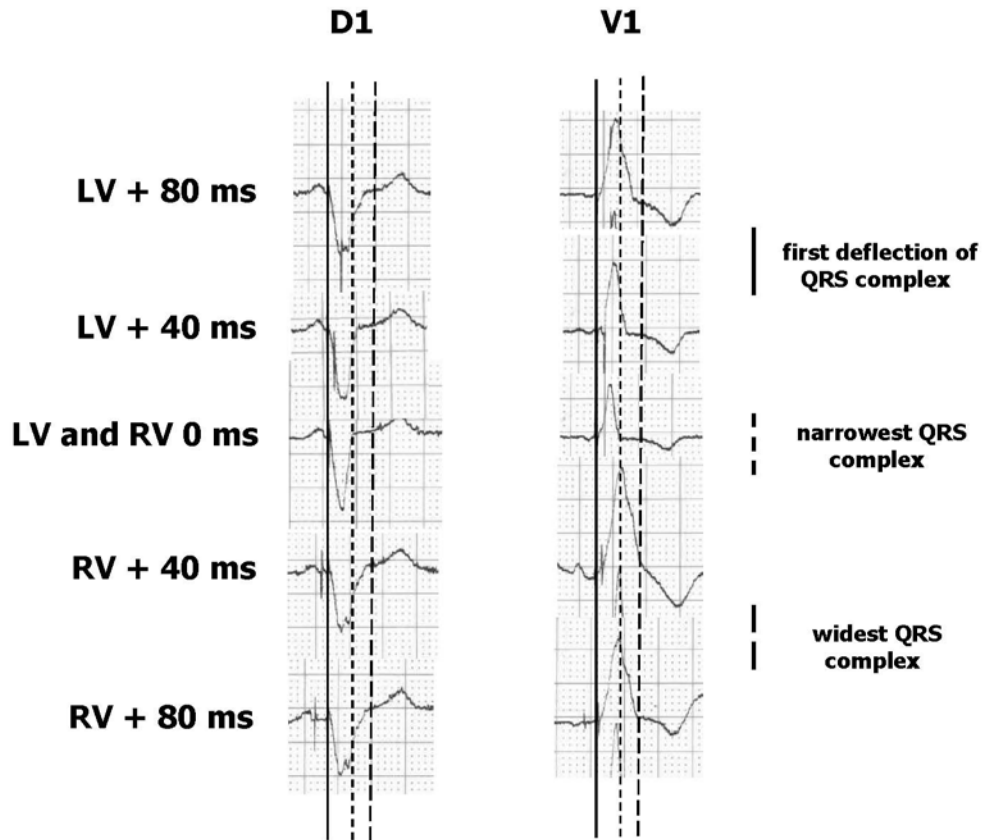


Figura 2: Box-plot rappresentati la larghezza del QRS per ciascun intervallo VV testato e agli intervalli VV ottimali eco ed ECG guidati.

LV: left ventricle; RV: right ventricle.

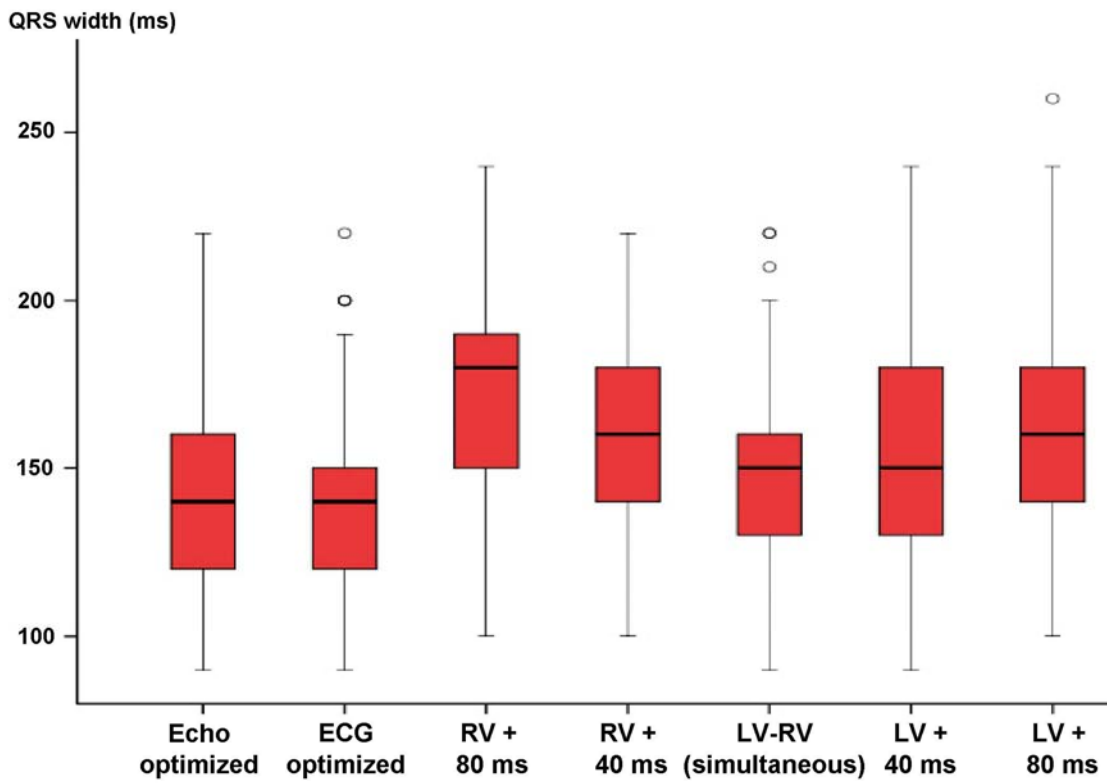
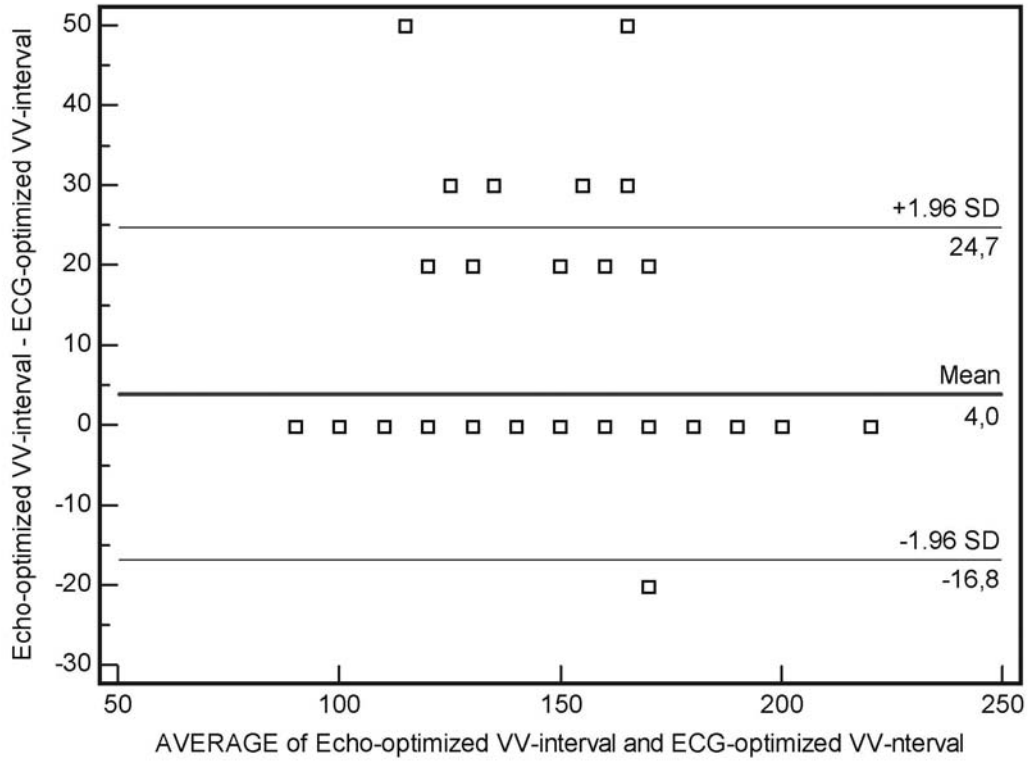


Figura 3: Grafico di Bland Altman: concordanza significativa di durata del QRS tra intervalli VV ottimali eco ed ECG-guidati.



Tabelle

Table 1: Population baseline characteristics

(Patients with cardiac resynchronization therapy device for at least 3 months) (n=106)

VARIABLE	No. (%)
Age (years)	65±12
Man	78%
Etiology	
Ischemic	34%
Non-ischemic	66%
New York Heart Association class	
I-II	71(67%)
III-IV	35(33%)
Beta-blockers	87%
QRS wide (ms)	164±25
Left ventricular ejection fraction (%)	30±9
Left ventricular end-diastolic volume (ml)	201±75
Left ventricular end-systolic volume (ml)	143±62

Table 2: Results of echocardiographic (echo)-optimized interventricular (VV)-interval.

Ventricle stimulated first	Number of Patients
Left ventricle	43 (41%)
VV +40ms	28 (27%)
VV +80ms	15 (14%)
Right ventricle	17 (16%)
VV +40ms	14 (13%)
VV +80ms	3 (3%)
Simultaneous (VV 0 ms)	46 (43%)

Table 3: Kappa statistic for electrocardiographic (ECG)-optimized interventricular (VV)-interval vs. echocardiographic (echo)-optimized interventricular (VV)-interval.

Echo-optimized VV-interval ECG-optimized VV-interval	Left ventricle stimulated first		Simultaneous	Right ventricle stimulated first		Total
	VV +80ms	VV +40ms	VV 0ms	VV +40ms	VV +80ms	
Left ventricle stimulated first VV +80ms	12	0	2	0	0	14
stimulated first VV +40ms	1	24	2	3	0	30
Simultaneous VV 0ms	2	1	35	0	0	38
Right ventricle stimulated first VV +40ms	0	3	3	13	0	19
stimulated first VV +80ms	0	0	1	1	3	5
Total	15	28	43	17	3	106

Weighted Kappa = 0.69
Standard error = 0.08

