

Ruolo delle metodiche di imaging cardiaco nella terapia di resincronizzazione cardiaca

a cura della Commissione Imaging*
dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC)

Donato Mele¹, Biagio Sassone², Giovanni Bisignani³, Pio Caso⁴, Giancarlo Casolo⁵,
Maurizio Galderisi⁶, Carlo Peraldo Neja⁷, Cristina Porciani⁸, Elisabetta Chiodi⁹,
Aldo Bonso¹⁰, Andrea Di Cori¹¹, Sabina Ficili¹², Stefano Ghio¹³

¹U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara

²U.O. di Cardiologia, Ospedale di Bentivoglio, Azienda USL di Bologna, Bologna

³U.O. di Cardiologia, Ospedale di Castrovillari (CS)

⁴U.O. di Cardiologia, Ospedale Monaldi, Azienda Ospedaliera dei Colli, Napoli

⁵U.O. di Cardiologia, Ospedale Versilia, Lido di Camaiore (LU)

⁶U.O. di Cardioangiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Federico II", Napoli

⁷U.O. di Cardiologia, Ospedale San Giovanni Calibita "Fatebenefratelli", Roma

⁸U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

⁹U.O. di Radiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara

¹⁰U.O. di Cardiologia, Ospedale Umberto I, Mestre (VE)

¹¹U.O. Malattie Cardiovascolari 2, Nuovo Ospedale Santa Chiara, Pisa

¹²U.O. di Cardiologia, Azienda Complesso Ospedaliero San Filippo Neri, Roma

¹³U.O. di Cardiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

*Commissione Imaging AIAC

Coordinatori

Giovanni Bisignani, Donato Mele

Membri

Aldo Bonso, Pio Caso, Giancarlo Casolo, Andrea Di Cori, Sabina Ficili,
Maurizio Galderisi, Stefano Ghio, Carlo Peraldo Neja, Cristina Porciani, Biagio Sassone

Per la corrispondenza:

Dr. Donato Mele

U.O. di Cardiologia

Azienda Ospedaliero-Universitaria

Corso Giovecca, 203 - 44100 Ferrara

e-mail: donatomele@lbero.it

INDICE

194	Abbreviazioni	203	Valutazione delle dimensioni e della funzione ventricolare e atriale
194	Introduzione	212	Valutazione della dissincronia meccanica
PARTE I: LE TECNICHE			
195	Ecocardiografia	219	Identificazione del sito ottimale di pacing
197	Risonanza magnetica	223	Ottimizzazione del pacing
199	Imaging nucleare	227	Valutazione della risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca e follow-up
200	Tomografia computerizzata	CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE	
PARTE II: I PROBLEMI			
201	Diagnosi eziologica	230	I criteri ottimali
		232	I percorsi
		232	Bibliografia

ABBREVIAZIONI

2D	bidimensionale
3D	tridimensionale
AV	atrioventricolare
BBS	blocco di branca sinistra
CRM	cardio-risonanza magnetica
CRT	terapia di resincronizzazione cardiaca
CRT-D	terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore
CRT-P	terapia di resincronizzazione cardiaca con pacemaker
CW	onda continua
DT	tempo di decelerazione
DTI	Doppler tissutale
ECG	elettrocardiogramma
FDG	fluorodesossiglucosio
FE	frazione di eiezione
GBPS	gated blood pool SPECT
GLS	strain globale longitudinale
GMPS	gated myocardial perfusion SPECT
ICT	tempo di contrazione isovolumetrica
IRGE	inversion recovery gradient echo
IRT	tempo di rilasciamento isovolumetrico
MDCT	tomografia computerizzata multidetettore
MPI	indice di performance cardiaca
MSCT	tomografia computerizzata spirale multistrato
MUGA	MUltiple Gated Acquisition
NYHA	New York Heart Association
PAPs	pressione arteriosa polmonare sistolica
PC	phase-contrast
PET	tomografia ad emissione di positroni
PW	onda pulsata
SDI	strain delay index
SPECT	tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo
SSFP	steady state free precession
SPWMD	ritardo di movimento setto-parete posteriore
TAPSE	escursione dell'anello tricuspide
Tc	tecnezio
TI	tallio
TC	tomografia computerizzata
TSI	tissue synchronization imaging
VENC	Velocity ENCoding
VV	interventricolare
VVI	velocity vector imaging
WHCA	whole heart coronary angiography

INTRODUZIONE

La dissincronia cardiaca è una anomalia dei tempi di attivazione elettrica e/o di contrazione del miocardio atriale e/o ventricolare in grado di determinare conseguenze sfavorevoli sulla meccanica e sull'emodinamica cardiaca. La dissincronia può essere corretta attraverso la terapia di resincronizzazione cardiaca (*cardiac resynchronization therapy*, CRT), che si basa sugli effetti derivanti dall'impianto di un pacemaker atrio-biventricolare per via transvenosa o epicardica. Nella maggior parte degli impianti il pacemaker biventricolare ha anche la funzione di defibrillatore (CRT-D). Le indicazioni attuali alla CRT della Società Europea di Cardiologia sono riassunte nella Tabella 1¹.

Numerosi trial clinici randomizzati hanno documentato che la CRT è in grado di migliorare i sintomi, ridurre le ospedalizzazioni e diminuire la mortalità cardiovascolare, in particolare quella dovuta alla progressione dello scompenso^{2,3}. Si tratta, inoltre, di una terapia costo-efficace³. Tuttavia, una quota significativa di pazienti, stimata intorno al 30-40%, non migliora con la CRT. È oggi opinione comune che la causa della mancata risposta sia multifattoriale.

Nel corso degli ultimi anni le tecniche di imaging cardiovascolare [ecocardiografia, risonanza magnetica, imaging nucleare, tomografia computerizzata (TC)] sono state ampiamente impiegate in studi clinici nel tentativo

Tabella 1. Indicazioni alla terapia di resincronizzazione cardiaca – linee guida europee 2010.

Classe IA	Scompenso classe NYHA III o IV ambulatoriale, FE \leq 35%, QRS \geq 120 ms, ritmo sinusale, terapia medica ottimizzata. Scompenso classe NYHA II, FE \leq 35%, QRS \geq 150 ms, ritmo sinusale, terapia medica ottimizzata.
Classe IB	Indicazione a pacemaker convenzionale in pazienti con scompenso classe NYHA III o IV, FE \leq 35%, QRS \geq 120 ms.
Classe IIaB	Fibrillazione atriale trattabile con ablazione del nodo atrioventricolare in pazienti con scompenso classe NYHA III o IV, FE \leq 35%, QRS \geq 130 ms.
Classe IIaC	Fibrillazione atriale trattabile con controllo della frequenza e possibilità di pacing frequente in pazienti con scompenso classe NYHA III o IV, FE \leq 35%, QRS \geq 130 ms.
Classe IIaC	Indicazione a pacemaker convenzionale in pazienti con scompenso classe NYHA III o IV, FE \leq 35%, QRS <120 ms.
Classe IIbC	Indicazione a pacemaker convenzionale in pazienti con scompenso classe NYHA II, FE \leq 35%, QRS <120 ms.

FE, frazione di eiezione; NYHA, New York Heart Association.

di guidare l'impianto del pacemaker biventricolare, di predire il successo della terapia, di ottimizzare il pacing e, in ultima analisi, di ridurre il numero dei *non-responder*⁴⁻¹³ (Tabella 2). Nonostante la grande mole di dati pubblicati, tuttavia, l'uso delle tecniche di imaging cardiovascolare non è stato inserito nelle linee guida sulla CRT¹ come possibile approccio allo studio del paziente da sottoporre o già sottoposto a stimolazione biventricolare, con l'eccezione della valutazione della frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro quale necessario criterio di selezione. Lo scopo di questo *position paper* è quindi quello di valutare, in modo critico, le evidenze oggi di-

sponibili sul ruolo dell'imaging cardiaco nell'ambito della CRT e di verificare se e in che modo le tecniche di imaging possano essere utilizzate per migliorare la selezione dei candidati all'impianto e la risposta alla CRT.

Il documento è diviso in due parti: nella prima vengono esaminate schematicamente le caratteristiche principali delle singole tecniche di imaging in funzione della CRT (Tabella 3) mentre nella seconda viene affrontato il ruolo dell'imaging cardiaco in relazione a vari problemi clinici legati alla stimolazione biventricolare.

Tabella 2. Applicazione delle tecniche di imaging nella terapia di resincronizzazione cardiaca.

Prima dell'impianto
<i>Valutazione a riposo</i>
<ul style="list-style-type: none"> Valutazione morfo-funzionale globale del ventricolo sinistro (dimensioni, funzione sistolica e diastolica). Valutazione morfo-funzionale regionale del ventricolo sinistro (cinetica, spessore parietale del tessuto cicatriziale). Valutazione morfo-funzionale del ventricolo destro e degli atri. Valutazione dell'insufficienza mitralica (meccanismo ed entità del rigurgito). Stima della pressione arteriosa polmonare. Riconoscimento e quantificazione della dissincronia meccanica AV, VV, intraventricolare. Riconoscimento della regione ventricolare sinistra con contrazione più ritardata. Valutazione del seno coronarico. Valutazione del circolo coronarico arterioso e venoso.
<i>Valutazione con stress</i>
<ul style="list-style-type: none"> Valutazione della riserva contrattile globale e regionale. Esclusione di ischemia residua.
Durante l'impianto
<ul style="list-style-type: none"> Guida al posizionamento ottimale dell'elettrodo sinistro.
Dopo l'impianto
<ul style="list-style-type: none"> Ottimizzazione del pacing (intervallo AV, intervallo VV). Valutazione del sito di pacing in relazione alle caratteristiche pre-impianto (ritardo di contrazione, vitalità). Valutazione degli effetti del pacing (dissincronia, rimodellamento e funzione ventricolare, insufficienza mitralica). Valutazione del catetere stimolatore nel seno coronarico.

AV, atrioventricolare; VV, interventricolare.
Modificata da Mele et al.²⁰⁶

PARTE I: LE TECNICHE

ECOCARDIOGRAFIA Caratteristiche tecniche

L'ecocardiografia comprende una serie di tecniche con diverso livello di complessità che possono essere applicate nell'ambito della CRT¹⁴: l'ecocardiografia convenzionale M-mode e bidimensionale (2D); il Doppler convenzionale ad onda pulsata (*pulsed wave*, PW) e continua (*continuous wave*, CW); il color Doppler convenzionale; il Doppler tissutale (*Doppler tissue imaging*, DTI) PW e color, con la possibilità di analisi *off-line* delle immagini color; le tecniche derivate dal DTI come il *tissue synchronization imaging* (TSI) e il *Doppler strain imaging*; l'ecocardiografia *speckle tracking*; l'ecocardiografia tridimensionale (3D), eventualmente anche accoppiata a quella *speckle tracking*. Le tecniche basate sull'uso di immagini ecocardiografiche possono essere associate alla somministrazione di mezzi di contrasto per una migliore visualizzazione dei bordi endocardici delle camere cardiache o per lo studio della perfusione miocardica.

Studio della funzione ventricolare

Costituisce una delle principali applicazioni dell'ecocardiografia. La funzione sistolica ventricolare sinistra può essere studiata sia in condizioni di riposo sia durante stress per valutare la riserva contrattile (utilizzando come *stressor* la dobutamina a bassa dose o l'esercizio). In genere la tecnica utilizzata a questo scopo è l'ecocardiografia 2D ma possono essere utilizzate anche l'ecocardiografia 3D e il Doppler convenzionale. La funzione diastolica ventricolare sinistra viene in genere studiata utilizzando il Doppler PW transmitralico e, in alcuni casi, il PW-DTI dell'anello mitralico. La funzione sistolica del ventricolo destro può essere studiata utilizzando l'ecocardiografia 2D e 3D, la tecnica M-mode e il PW-DTI dell'anello tricuspide e il Doppler CW per il calcolo della pressione sistolica ventricolare.

Studio della dissincronia

Può essere effettuato utilizzando pressoché tutte le tecniche ecocardiografiche al momento disponibili. In letteratura sono stati proposti numerosi indici per valutare la dissincronia atrioventricolare (AV), interventricolare e intraventricolare sinistra. In linea generale, si ritiene oggi che le valutazioni basate sul DTI siano poco riproducibili

a causa dei limiti di questa tecnica, che è sensibile ai movimenti passivi delle pareti miocardiche (dovuti al *tethering* dei segmenti miocardici circostanti e al movimento globale di traslazione cardiaca) e all'angolo fra la direzione del movimento parietale e quello degli ultrasuoni. Attualmente vi è grande interesse per la valutazione della dissincronia da parte dell'ecocardiografia *speckle tracking*

Tabella 3. Confronto fra le varie tecniche di imaging.

	Ecocardiografia	Cardio-risonanza	Imaging nucleare	Cardio-TC
	<ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiografia M-mode, 2D e 3D • Doppler convenzionale • Doppler tissutale e tecniche derivate • Ecocardiografia <i>speckle tracking</i> • Ecocontrastografia 	<ul style="list-style-type: none"> • SSFP • Tagging • <i>Phase-contrast</i> o VENC • <i>Contrast enhancement</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Scintigrafia MUGA • <i>Gated blood pool</i> SPECT • <i>Gated myocardial perfusion</i> SPECT • Analisi di fase • PET 	<ul style="list-style-type: none"> • MSCT o MDCT
Funzione sistolica ventricolare	+++	+++	++	+++
Riserva contrattile	+++	++	+++	–
Funzione diastolica ventricolare	+++	+	+	–
Dissincronia ventricolare	+++	++	++	+
Tessuto fibroso e cicatriziale	+	+++	++	++
Perfusione miocardica	+	++	+++	+
Circolo venoso coronarico	–	+	–	+++
Vantaggi principali	<ul style="list-style-type: none"> • Ripetibile indefinitamente • Diffusa • Costi contenuti • Non effetti biologici • Valutazione complessiva del paziente nell'ambito dell'esame eco 	<ul style="list-style-type: none"> • Non uso di radiazioni ionizzanti • Valutazione complessiva del paziente nell'ambito dell'esame CRM 	<ul style="list-style-type: none"> • Relativamente diffusa • Studio della funzione ventricolare indipendente dalla geometria di camera 	<ul style="list-style-type: none"> • Diffusa
Limiti principali	<ul style="list-style-type: none"> • Qualità delle immagini per le tecniche ecocardiografiche • Dipendenza dall'angolo di insonicazione per le tecniche Doppler tissutale • <i>Volume rate</i> limitato per le tecniche 3D 	<ul style="list-style-type: none"> • Scarsa diffusione sul territorio • Accessi limitati • Costosa • Alcuni pazienti non sopportano l'esame • Pacemaker in genere non compatibili • Limitata risoluzione temporale • Lunga durata dell'esame 	<ul style="list-style-type: none"> • Costosa • Scarsa diffusione sul territorio • Uso di radiazioni ionizzanti • Scarsa risoluzione temporale • Scarsa risoluzione spaziale • Artefatti da attenuazione • Altre tecniche necessarie per la valutazione cardiaca complessiva del paziente 	<ul style="list-style-type: none"> • Costosa • Uso di radiazioni ionizzanti • Scarsa risoluzione temporale • Contrasto iodato • Elevata frequenza cardiaca

2D, bidimensionale; 3D, tridimensionale; CRM, cardio-risonanza magnetica; MDCT, tomografia computerizzata multistrato; MSCT, tomografia computerizzata spirale multistrato; MUGA, Multiple Gated Acquisition; PET, tomografia ad emissione di positroni; SPECT, tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo; SSFP, steady state free precession; TC, tomografia computerizzata; VENC, Velocity ENCoding.

e 3D in tempo reale. Queste tecniche sono molto promettenti ma, a loro volta, dipendenti dalla qualità delle immagini ecocardiografiche; l'ecocardiografia 3D in tempo reale, inoltre, ha allo stato attuale il limite di un basso *volume rate*.

Studio del tessuto fibroso e cicatriziale

Alcuni studi della letteratura indicano la possibilità di riconoscere, nelle forme post-infartuali di scompenso cardiaco, la presenza e l'estensione di cicatrici transmurali utilizzando l'ecocardiografia 2D. Nelle forme ischemiche di cardiomiopatia è anche possibile applicare l'ecocardiografia *speckle tracking* per ottenere, a livello globale e regionale del ventricolo sinistro, parametri indicativi di severa disfunzione contrattile compatibile con un danno miocardico irreversibile. Ulteriori studi, tuttavia, sono necessari.

Studio del circolo venoso coronarico

L'ecocardiografia consente solo la valutazione del seno coronarico ma non delle vene coronariche.

Studio della perfusione miocardica

Questa valutazione è stata effettuata, utilizzando un mezzo di contrasto, nell'ambito della CRT ma i dati disponibili sono scarsi e non sufficienti a supportarne l'uso nella pratica clinica.

Vantaggi della tecnica

Tutte le tecniche basate sull'uso degli ultrasuoni non sono dannose e sono ripetibili. Le tecniche ecocardiografiche convenzionali M-mode, 2D, Doppler e color Doppler hanno costi contenuti e sono diffuse in tutto il territorio. In genere, un esame ecocardiografico standard viene effettuato di routine nei pazienti con scompenso cardiaco: pertanto la valutazione di parametri aggiuntivi, come quelli di dissincronia, potrebbe essere eseguita nel contesto dell'esame standard in modo costo-efficace.

Limiti della tecnica

In una percentuale di pazienti la qualità delle immagini ecocardiografiche (2D o 3D) è inadeguata per ottenere informazioni di tipo quantitativo sulle quali basare decisioni cliniche. In questi casi appare necessario il ricorso all'uso di mezzi di contrasto per la visualizzazione dei bordi endocardici oppure ad altre tecniche di imaging. Non tutti i laboratori di ecocardiografia dispongono delle tecniche ecocardiografiche più avanzate (ecocardiografia 3D, TSI, ecocardiografia *speckle tracking*). Alcune valutazioni, come quelle basate sull'ecocardiografia da stress o sullo

studio della perfusione miocardica, non possono essere aggiunte nel contesto di un esame ecocardiografico standard ma richiedono una sessione dedicata ed un livello organizzativo e risorse superiori a quelle generalmente presenti in un comune ambulatorio di ecocardiografia.

RISONANZA MAGNETICA

Caratteristiche tecniche

La cardio-risonanza magnetica (CRM) è sempre più applicata nei pazienti da sottoporre a CRT e sta emergendo come tecnica promettente non solo per la capacità di valutare con precisione anatomia, funzione e dissincronia del cuore ma soprattutto per la possibilità di identificare gli esiti fibrotici e il tessuto cicatriziale (*scar tissue*) nelle pareti del ventricolo sinistro¹⁵⁻¹⁷. Tale tecnica è in grado di fornire una dettagliata valutazione morfologica e funzionale del cuore in ogni orientamento spaziale, cioè indipendentemente dell'anatomia del paziente. Essa, inoltre, è particolarmente utile nei pazienti con finestre ecocardiografiche inadeguate.

La CRM utilizza varie sequenze: quelle "a sangue bianco" *steady state free precession* (SSFP), caratterizzate da elevata risoluzione spaziale e temporale, indispensabile per lo studio della morfologia e cinetica miocardica (non utilizzabili, invece, per la caratterizzazione tissutale); quelle "a contrasto di fase" (*phase-contrast*, PC), necessarie per lo studio dei flussi valvolari e vascolari ed anche utilizzabili per studiare la velocità di movimento delle pareti miocardiche; quelle di *tagging*, impiegate per valutare la deformazione del miocardio; quelle di *delayed contrast-enhancement* (*inversion recovery gradient echo*, IRGE) che richiedono l'uso del gadolinio. Queste ultime sequenze sfruttano impulsi di pre-inversione con abbattimento del segnale del sangue e del miocardio sano rilevando l'eventuale accumulo di mezzo di contrasto in zone di tessuto necrotico e cicatriziale, le quali appaiono come aree brillanti (*hyperenhancement*) rispetto alle regioni vitali: tale effetto è indipendente dalla funzione contrattile e il risultato è che "*bright is dead*".

Studio della funzione ventricolare

La CRM consente uno studio accurato delle dimensioni, della forma e della funzione del ventricolo sinistro e destro utilizzando sequenze SSFP e sistemi di *post-processing* dedicati. Lo studio del ventricolo destro, in particolare, è superiore a quello ottenibile con tutte le altre metodiche di imaging. La valutazione della portata cardiaca anterograda destra e sinistra richiede l'utilizzo di sequenze PC con opportune *slice* posizionate sui corri-

spondenti grandi vasi mediastinici: queste sequenze consentono nella fase di *post-processing* di ottenere dati quantitativi relativi alle velocità di flusso, dai quali vengono calcolate le portate. Grazie alla tecnica PC attualmente la CRM può essere applicata allo studio della funzione diastolica del ventricolo sinistro, anche se tale valutazione non è effettuata di routine. Lo studio della riserva contrattile è possibile utilizzando la dobutamina ma è poco praticato.

Studio della dissincronia

Lo studio della dissincronia inter- e intraventricolare può essere effettuato con tecniche diverse: *tagging*, PC e tecnica convenzionale.

Tagging

Questa tecnica si basa sull'impiego di pre-impulsi selettivi di saturazione applicati in sisto-diastole e secondo orientamenti perpendicolari ai piani di imaging desiderati: in questo modo si ottiene una "marcatatura" del miocardio con *tag* che appaiono come linee verticali e orizzontali utilizzate per costruire una griglia sull'immagine ed in particolare sul miocardio. La variazione delle linee di *tagging* durante la contrazione descrive la deformazione del miocardio nel tempo, istante per istante, nelle diverse direzioni dello spazio. Utilizzando questo metodo sono stati proposti vari indici di dissincronia. Si tratta, tuttavia, di un approccio tecnicamente impegnativo soprattutto perché può essere problematico mantenere la sovrapposizione della "griglia" di *tagging* durante la fase diastolica. Esso, pertanto, non è utilizzato di routine.

Phase-contrast

Questa tecnica, detta anche VENC (*Velocity ENCoding*), consente di valutare la velocità di movimento delle pareti miocardiche durante la contrazione secondo varie direzioni (longitudinale, radiale, circonferenziale). Alcuni studi hanno documentato un ottimo accordo tra gli indici di dissincronia calcolati utilizzando questa tecnica e analoghi indici ottenuti mediante DTI.

Tecnica convenzionale

Utilizzando sezioni asse-corto del ventricolo sinistro in un modello a 16 segmenti (6 basali, 6 medi e 4 apicali) e determinando i contorni endocardici ad ogni livello è possibile ottenere le curve di movimento di ogni segmento miocardico e generare indici di dissincronia.

Allo stato attuale, nella pratica clinica solo pochi centri effettuano la valutazione della dissincronia ventricolare con

le tecniche di CRM sopra descritte (si tratta, in genere, dei centri che hanno messo a punto l'applicazione di tali tecniche e le utilizzano prevalentemente a scopo di ricerca). Inoltre, il numero di studi che hanno esaminato a lungo termine il valore predittivo della dissincronia ventricolare valutata mediante CRM è scarso. Infine, occorre considerare che la CRM non consente valutazioni di dissincronia con elevata risoluzione temporale (limite peraltro condiviso con l'ecocardiografia 3D, precedentemente citata).

Studio del tessuto fibroso e cicatriziale

Questa valutazione è possibile con la tecnica del *delayed enhancement*: la presenza tardiva di contrasto nel tessuto costituisce l'evidenza di fibrosi. Il metodo si basa sulla diffusione extravasale del gadolinio. Poiché le regioni cicatriziali dispongono di grandi spazi interstiziali tra le fibre collagene, ciò determina l'accumulo con lento *wash-out* del mezzo di contrasto rispetto alle regioni costituite da miocardio sano. Lo studio del *delayed enhancement* viene effettuato in media dopo 8-15 min dall'infusione per avere la massima diffusione del contrasto. Le aree di *delayed enhancement* appaiono iperintense con abbattimento del segnale sia del sangue sia del miocardio sano. Utilizzando questa tecnica è possibile valutare non solo la presenza ma anche l'estensione e la transmuralità del tessuto cicatriziale, soprattutto nella sede di pacing del ventricolo sinistro. È stato osservato che i pazienti in cui il pacing viene effettuato su una cicatrice transmurale in genere non rispondono alla CRT, nonostante la presenza di dissincronia intraventricolare. Inoltre, anche il carico cicatriziale totale (il cosiddetto *scar burden* miocardico) ha un ruolo importante nel condizionare la risposta alla CRT.

Studio del circolo venoso coronarico

Recentemente è stata dimostrata in studi preliminari la fattibilità della CRM nello studio dell'anatomia venosa coronarica, la cui conoscenza prima dell'impianto è importante per guidare la sede di pacing. Questa valutazione richiede un'acquisizione piuttosto complessa al fine di ottenere un'adeguata risoluzione spaziale. Infatti, è necessario disporre di sequenze SSFP 3D-Fat Sat e la macchina deve essere dotata di navigatore diaframmatico per estrarre informazioni da più cicli cardiaci. Di grande interesse è la possibilità di accoppiare lo studio dell'anatomia venosa coronarica a quello del tessuto fibroso. Studi ulteriori, tuttavia, sono necessari in questo ambito.

Studio della perfusione miocardica

Questo studio può essere effettuato mediante CRM ma la sua applicazione non è stata valutata nell'ambito della CRT.

Vantaggi della tecnica

La CRM può fornire tutte le informazioni sopra descritte in modo accurato grazie alla sua elevata risoluzione spaziale (0.4-0.6 mm). Questo livello di risoluzione è più alto di 40 volte rispetto alla tomografia ad emissione di fotone singolo (*single photon emission computed tomography*, SPECT) e permette, ad esempio, la visualizzazione di piccole aree di fibrosi che non sono visualizzabili con altre tecniche. L'aspetto più interessante, oltre all'assenza di impiego di radiazioni ionizzanti, è la possibilità di valutare, con un unico esame, numerosi aspetti morfo-strutturali e funzionali del cuore come la funzione sistolica, la dissincronia e il tessuto fibrotico/cicatriziale del ventricolo sinistro.

Limiti della tecnica

La CRM non è applicabile a tutti i pazienti, ad esempio a quelli claustrofobici o con *clip* cerebrali. I portatori di pacemaker e defibrillatori non possono essere esposti a campi magnetici diagnostici e ciò rappresenta ancora un limite importante allo studio dei pazienti da sottoporre ad *upgrade* di un pacemaker da mono- a biventricolare così come al follow-up di tutti i pazienti sottoposti a CRT. In caso di insufficienza renale significativa, occorre particolare cautela e importante motivazione clinica nell'uso dei mezzi di contrasto a base di gadolinio, che può avere effetti tossici (fibrosi sistemica nefrogenica). Altri limiti sono la lunga durata dell'esame, la necessità di apnee anche prolungate (non sostenibili da tutti i pazienti e in particolare da quelli con scompenso cardiaco), la presenza di aritmie (soprattutto extrasistolia frequente e fibrillazione atriale) che, a causa della variabilità del ciclo RR, non consentono un corretto campionamento soprattutto durante la fase diastolica e riducono l'accuratezza dell'esame. La scarsa disponibilità delle apparecchiature di CRM e, non ultima, la scarsa cultura cardiologica e radiologica sull'impiego della risonanza magnetica in cardiologia rappresentano ancora limiti importanti alla diffusione e all'impiego della metodica.

IMAGING NUCLEARE

Caratteristiche tecniche

Negli ultimi anni vi è stato un interesse crescente verso l'applicazione delle tecniche di cardiologia nucleare nell'ambito della CRT¹⁸. Alcuni studi hanno utilizzato tecniche scintigrafiche con analisi di fase per la valutazione della dissincronia ventricolare; altri lavori hanno valutato l'ischemia, la vitalità e le cicatrici miocardiche nei pazienti da sottoporre a resincronizzazione; infine, studi condotti

con tomografia a emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET) hanno valutato i cambiamenti metabolici, perfusori e di efficienza meccanica miocardica prima e dopo CRT. Minore interesse, invece, si è osservato per lo studio della funzione ventricolare sinistra con le tecniche scintigrafiche.

Studio della funzione ventricolare

La tecnica scintigrafica nota come MUGA (*MUltiple Gated Acquisition*) è stata a lungo considerata il *gold standard* per la valutazione della FE del ventricolo sinistro in virtù della sua elevata riproducibilità. Questa metodica, tuttavia, ha numerosi limiti. Innanzitutto, essa richiede, per una valutazione affidabile dei conteggi scintigrafici, che il paziente sia in ritmo sinusale stabile, il che non sempre accade, soprattutto in pazienti con scompenso cardiaco; inoltre, se, oltre alla FE, si vogliono calcolare anche i volumi del ventricolo sinistro, la metodica è piuttosto indaginosa richiedendo un prelievo ematico per la calibrazione. Un limite importante è la necessità di ricorrere ad un'altra tecnica di imaging, in genere l'ecocardiografia, per la valutazione morfo-strutturale del ventricolo sinistro e delle altre strutture cardiache. Per queste ragioni la tecnica MUGA è sempre meno utilizzata in cardiologia per la valutazione della funzione ventricolare sinistra, almeno in prima battuta. Essa, invece, trova una sua piena giustificazione quando le metodiche non basate sull'uso di radiazioni ionizzanti, e cioè l'ecocardiografia e la CRM, non possono essere eseguite.

Studio della dissincronia

La valutazione della dissincronia ventricolare può essere effettuata applicando il metodo dell'analisi di fase sia alle tecniche MUGA e *gated blood pool SPECT* (GBPS) sia alla miocardioscintigrafia (*gated myocardial perfusion SPECT*, GMPS).

Tecniche MUGA e GBPS

Queste tecniche (la prima di tipo planare, la seconda 3D) valutano la dissincronia attraverso il calcolo della deviazione standard dell'angolo di fase medio di ogni ventricolo. Hanno il vantaggio di quantificare la dissincronia sia inter-ventricolare sia intraventricolare destra e sinistra separatamente. I dati riportati in letteratura con l'uso di queste tecniche, tuttavia, sono pochi e non tutti concordanti.

Tecnica GMPS

Questa tecnica, al contrario di quelle precedenti, non consente la valutazione della dissincronia interventricolare. I parametri di dissincronia proposti fino ad oggi sono re-

lativi all'inizio della contrazione ventricolare e sono cinque: fase di picco, deviazione standard della fase, *bandwidth* (o ampiezza di banda), *skewness* (o asimmetria) e *kurto-sis* (o curtosi) degli istogrammi di fase. La deviazione standard della fase è emersa, in vari studi, come il parametro con maggiore capacità predittiva. I vantaggi di questa tecnica sono che essa è interamente automatica e richiede un tempo di analisi molto breve (<1 min). Secondo, i dati acquisiti si riferiscono all'intero ventricolo sinistro, a differenza di quanto accade con alcune tecniche ecocardiografiche che considerano solo alcune regioni miocardiche ventricolari: ciò consente alla GMPS con analisi di fase di valutare la dissincronia anche in regioni non esplorabili con l'ecocardiografia. Fra i limiti vanno citati la bassa risoluzione temporale e la mancanza di studi adeguati per stabilire il reale ruolo predittivo di questa tecnica nei confronti della risposta alla CRT. Inoltre, la maggior parte delle informazioni disponibili con l'uso di questa tecnica è stata ottenuta dallo stesso gruppo di ricercatori.

Studio del tessuto fibroso e cicatriziale

Come la CRM, l'imaging nucleare consente la valutazione della vitalità miocardica e delle cicatrici infartuali. Pazienti con ampi difetti scintigrafici alla SPECT con ⁹⁹Tc-sestamibi non rispondono alla CRT. Al contrario, l'estensione del miocardio vitale alla PET sembra essere un predittore di risposta positiva. Altri studi hanno mostrato che un ampio *scar burden*, un ampio numero di segmenti cicatriziali e una maggiore densità cicatriziale nella sede di stimolazione del ventricolo sinistro sono fattori che influenzano negativamente la risposta alla CRT.

Studio del circolo venoso coronarico

Non è possibile con le metodiche nucleari.

Studio della perfusione miocardica

Costituisce l'applicazione più comune della GMPS e richiede l'associazione ad un test provocativo (in genere effettuato con esercizio fisico o dipiridamolo) per la valutazione dell'ischemia miocardica.

Vantaggi della tecnica

I risultati sono indipendenti dalla conformazione fisica del paziente e dalla geometria delle camere cardiache.

Limiti della tecnica

L'esposizione a radiazioni ionizzanti dovrebbe limitare la frequente ripetizione delle valutazioni scintigrafiche nel tempo. In alcuni casi problemi di attenuazione possono ridurre il potenziale informativo dell'esame. Non tutti i ser-

vizi di medicina nucleare sono dotati di software per l'analisi di fase ed effettuano valutazioni quantitative. I costi sono superiori a quelli delle metodiche ultrasonore.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

Caratteristiche del metodo

La tomografia computerizzata spirale multistrato (*multislice spiral computed tomography*, MSCT) o tomografia computerizzata multidetettore (*multidetector-row computed tomography*, MDCT) ha consentito l'imaging con TC ad alta risoluzione con brevi tempi di acquisizione¹⁹⁻²¹. Attualmente i sistemi a 64 strati sono da considerarsi il requisito minimo per l'imaging cardiaco mediante TC, anche se hanno sempre maggiore diffusione sistemi con numero di strati maggiore.

Studio della funzione ventricolare

La funzione ventricolare sinistra e destra può essere studiata mediante MDCT, oggi possibile unicamente utilizzando il *gating* retrospettivo, cioè l'acquisizione dei dati grezzi per tutta la durata del ciclo cardiaco. Questo comporta un notevole incremento della dose radiologica anche rispetto allo studio del circolo coronarico, per il quale si può utilizzare il *gating* prospettico con erogazione di dose solo in fase diastolica. A causa dell'uso di radiazioni ionizzanti, pertanto, l'imaging con TC va considerato come un'alternativa all'ecocardiografia (quando questa metodica non è utilizzabile a causa di un'adeguata finestra acustica) e alla CRM (quando questa non è disponibile o è controindicata, ad esempio in presenza di pacemaker o defibrillatori).

Studio della dissincronia

La risoluzione temporale della MDCT nella modalità retrospettiva può potenzialmente permettere la valutazione della dissincronia meccanica. Tuttavia, pur esistendo segnalazioni in letteratura, questa applicazione non è al momento proponibile per la pratica clinica.

Studio del tessuto fibroso e cicatriziale

La MDCT consente la valutazione della vitalità miocardica attraverso lo studio del *late enhancement* analogamente alla CRM. In particolare, in pazienti con infarto miocardico cicatrizzato queste due tecniche hanno mostrato un eccellente accordo nella valutazione della localizzazione, grandezza e transmuralità dell'area di necrosi. Sebbene la MDCT possa, in virtù di questa applicazione, definire con precisione la presenza ed estensione delle aree di vitalità miocardica, i dati disponibili sono ancora limitati.

Studio del circolo venoso coronarico

Questo è, al momento, il campo di maggiore applicazione della TC nell'ambito della CRT. Utilizzando studi TC, è stato osservato che l'anatomia venosa coronarica è molto variabile e che non tutti i pazienti sono adatti per l'impianto, attraverso il seno coronarico, del catetere ventricolare sinistro. Inoltre, studi eseguiti con TC a 64 strati hanno mostrato che i pazienti con infarto miocardico esteso hanno minore probabilità di avere una vena marginale sinistra, il che potrebbe impedire il posizionamento dell'elettrocattetero sinistro sulle pareti laterale o postero-laterale, considerate le zone ottimali di stimolazione del ventricolo sinistro per una corretta resincronizzazione. Oltre a visualizzare la distribuzione dell'albero venoso coronarico, la TC può essere utile per documentare un'occlusione venosa e la vicinanza della vena *target* al nervo frenico o al diaframma (al fine di decidere se preferire l'approccio transvenoso o transtoracico). Nonostante queste concrete possibilità applicative, allo stato attuale solo pochi centri utilizzano la MDCT per valutare l'anatomia venosa coronarica prima di procedere all'impianto di un pacemaker biventricolare.

Studio della perfusione miocardica

Studi preliminari indicano che la MDCT eseguita durante infusione di adenosina è in grado di individuare difetti di perfusione in territori miocardici irrorati da vasi con aterosclerosi ostruttiva; l'elevata risoluzione spaziale della MDCT consente anche la valutazione della distribuzione subendocardica dell'ischemia miocardica. Tuttavia, i dati derivanti da studi clinici sono al momento troppo limitati per formulare raccomandazioni cliniche sull'uso della MDCT nello studio della perfusione miocardica.

Vantaggi del metodo

Informazioni diagnostiche sono possibili indipendentemente dall'anatomia del paziente e dalla conformazione del cuore, come accade anche con la CRM e le tecniche di medicina nucleare.

Limiti del metodo

I limiti principali sono l'esposizione a radiazioni ionizzanti e la somministrazione di un contrasto iodato. Inoltre, la frequenza cardiaca >60-70 b/min e la presenza di irregolarità del ritmo (frequente extrasistolia, fibrillazione atriale) possono ridurre la qualità diagnostica delle immagini. Per tale ragione lo studio TC spesso richiede la somministrazione di betabloccanti. Lo studio delle vene coronariche richiede esperienza e tempo per l'analisi. Negli ultimi anni c'è stata ampia ricerca nel tentativo di

ridurre le dosi di radiazioni erogate e le diverse aziende costruttrici hanno applicato svariate soluzioni. Oggi è possibile studiare il circolo coronarico, in pazienti normotipo, utilizzando dosi non superiori a 3-4 mSv. Inoltre, la maggiore rapidità di acquisizione delle sequenze, legata all'aumento numerico dei detettori e della velocità di rotazione del tubo radiogeno, comporta una diminuzione del volume di contrasto necessario allo studio TC.

PARTE II: I PROBLEMI

DIAGNOSI EZIOLOGICA

La diagnosi eziologica (ischemica o non ischemica) della cardiopatia sottostante lo scompenso cardiaco è fondamentale sia per un corretto inquadramento prognostico legato alla CRT sia per il *decision-making* riguardante, in generale, la strategia di trattamento del paziente.

Per quanto riguarda la prognosi, è stato ripetutamente osservato che i pazienti con forme ischemiche tendono a rispondere meno alla CRT^{22,23}, anche quando trattati sistematicamente con betabloccanti²⁴.

Nei pazienti del registro InSync/InSync ICD²⁵ sottoposti a CRT è stato osservato che la mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiaca e la mortalità cardiaca non improvvisa erano più frequenti nel gruppo con eziologia ischemica rispetto al gruppo con origine non ischemica dello scompenso. I dati dello studio MIRACLE²⁶ evidenziano che l'effetto a lungo termine della CRT sul volume telediastolico e telesistolico e sulla FE del ventricolo sinistro è quantitativamente minore (circa 2-3 volte) nei soggetti con eziologia ischemica dello scompenso; inoltre, mentre nelle forme dilatative di origine non ischemica l'effetto sulla riduzione dei volumi ventricolari osservato dopo 6 mesi persiste anche dopo 12 mesi, nei pazienti con eziologia ischemica l'effetto anti-remodellamento valutato a distanza di 1 anno scompare. Recentemente è stato evidenziato che solo i pazienti con eziologia non ischemica arrivano a recuperare una FE ventricolare sinistra vicina al normale²⁷.

Non vi sono evidenze, fino ad ora, che nei pazienti con scompenso di origine ischemica il minor effetto della CRT sui volumi e la FE del ventricolo sinistro sia la conseguenza di un minore effetto correttivo della dissincronia. È invece probabile che la perdita dell'effetto anti-remodellamento osservata a lungo termine sia, almeno in parte, dovuta a ripetuti episodi di ischemia e ad una perdita regionale progressiva di tessuto miocardico vitale, fenomeni noti nello scompenso di origine ischemica²⁶.

Per quanto riguarda la strategia generale di trattamento del paziente, è evidente che la presenza di una coronaropatia critica suscettibile di rivascolarizzazione pone il problema del suo trattamento prima della CRT.

Quale approccio per la diagnosi eziologica?

La diagnosi eziologica richiede in genere l'esecuzione della coronarografia. Tuttavia, per alcuni pazienti, in particolare quelli in cui il sospetto è di una forma non ischemica, si può prendere oggi in considerazione l'imaging non invasivo, cioè la coronaro-TC¹⁹, evitando così il ricorso alla coronarografia diagnostica invasiva. In effetti, studi iniziali effettuati con TC a 16 strati^{28,29} avevano indicato la possibilità di un approccio di questo tipo ma è stato soprattutto uno studio di confronto fra la TC a 64 strati e la coronarografia invasiva, condotto in 93 pazienti consecutivi con cardiomiopatia dilatativa, che ha mostrato che la TC ha la capacità di differenziare le forme ischemiche e non ischemiche con un'accuratezza diagnostica del 95% ed un elevato valore predittivo negativo³⁰.

Alcuni autori hanno osservato che la diagnosi eziologica mediante TC nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra migliora quando allo studio coronarico viene accoppiato lo studio del tessuto miocardico con la tecnica del *delayed enhancement*³¹. Inoltre, lo studio TC dell'eziologia dello scompenso offre anche il vantaggio, in funzione della CRT, di effettuare la valutazione del sistema venoso coronarico²⁸: tale valutazione è utile, come sarà chiarito più avanti, per guidare successivamente il posizionamento ottimale del catetere stimolatore sinistro.

Oggi vi è anche un grande interesse verso l'imaging ibrido fornito dalla PET-TC che può combinare l'alto valore predittivo positivo dell'imaging PET nello studio della perfusione miocardica con l'elevato valore predittivo negativo della coronaro-TC nello studio delle stenosi epicardiche. L'obiettivo finale di un esame ibrido nei pazienti con scompenso cardiaco è quello di definire, oltre all'anatomia e alla perfusione coronarica, anche le aree cicatriziali e la vitalità miocardica residua nel ventricolo sinistro³². Gli studi attuali mostrano un buon accordo fra la grandezza dell'area infartuale alla TC e le altre tecniche di imaging^{33,34}.

Anche l'imaging mediante CRM può essere utilizzato ai fini della diagnosi eziologica consentendo di differenziare il pattern di distribuzione della fibrosi/necrosi di tipo ischemico (a partenza dal subendocardio) da quella di tipo non ischemico (a partenza dal mesocardio o, in certi casi, dal subpericardio con scarso o assente interessamento del subendocardio)³⁵. Esistono, tuttavia, casi atipici di cardiomiopatie ischemiche con *hyperenhance-*

ment esclusivamente medio-parietale e di forme non ischemiche con *delayed enhancement* transmurale^{36,37}.

La ricerca di ischemia

I pazienti con cardiopatia ischemica possono andare incontro ad episodi di ischemia miocardica non solo sintomatica ma anche silente. Anche se è stato osservato che la CRT riduce la frequenza degli episodi anginosi³⁸, non è chiaro se l'outcome di questi pazienti venga modificato dalla resincronizzazione mentre può invece essere condizionato dalla persistenza dei fenomeni ischemici, i quali espongono al rischio di eventi cardiovascolari anche maggiori. Ciò rende necessario l'uso di un test provocativo strumentale per effettuare la diagnosi di ischemia miocardica.

La ricerca di ischemia può essere condotta mediante ecocardiografia o metodiche nucleari o CRM associate ad uno stress mentre il test da sforzo da solo non è in genere eseguibile nei pazienti candidati a CRT a causa delle alterazioni della conduzione e ripolarizzazione presenti nell'elettrocardiogramma (ECG) basale. La scelta della tecnica di imaging da utilizzare dipende sostanzialmente dalle disponibilità tecnologiche e dai protocolli diagnostici di ogni centro. L'uso delle metodiche nucleari, ovviamente, espone a radiazioni ionizzanti mentre quello della CRM con dobutamina è ancora poco praticato nel nostro paese.

L'esecuzione di un test provocativo con imaging effettuato per la ricerca di ischemia inducibile offre anche l'opportunità di valutare la riserva contrattile globale e regionale del ventricolo sinistro e il comportamento (comparsa, aumento, riduzione) di un'eventuale insufficienza mitralica. Si tratta di informazioni molto utili, come sarà descritto in seguito, per predire il successo della CRT e anche per guidare l'impianto, soprattutto in relazione al sito di stimolazione nel ventricolo sinistro.

Riassunto

Per i pazienti con scompenso cardiaco a bassa probabilità di origine ischemica la TC coronarica può costituire un'alternativa alla coronarografia invasiva per la diagnosi eziologica dello scompenso. Anche la CRM può orientare la diagnosi distinguendo le forme ischemiche postinfartuali da quelle non ischemiche sulla base dei pattern di distribuzione della fibrosi miocardica, anche se esistono forme atipiche. La diagnosi di ischemia miocardica richiede in genere un test di stimolazione e a questo scopo può essere utilizzata soprattutto l'ecocardiografia o la miocardioscintigrafia da stress.

Messaggi principali

- Nei pazienti con scompenso cardiaco a bassa probabilità di eziologia ischemica la diagnosi eziologica può avvalersi della TC arteriosa coronarica.
- In pazienti candidati alla CRT sottoposti a TC arteriosa coronarica va considerata l'opportunità di completare l'esame con la valutazione anche del circolo venoso coronarico.
- L'ecocardiografia e la miocardioscintigrafia da stress costituiscono i test principali da utilizzare, nella popolazione dei pazienti candidati a CRT, per la diagnosi strumentale di ischemia miocardica.

VALUTAZIONE DELLE DIMENSIONI E DELLA FUNZIONE VENTRICOLARE E ATRIALE

Ventricolo sinistro

La valutazione del ventricolo sinistro riveste particolare importanza nei pazienti candidati a CRT poiché la FE è uno dei principali parametri decisionali per l'indicazione all'impianto del pacemaker biventricolare e il volume telesistolico è uno dei parametri più utilizzati per valutare la risposta durante il follow-up. Occorre, pertanto, che le tecniche di imaging utilizzate per ottenere questi parametri abbiano, oltre che una buona accuratezza, anche una buona riproducibilità (bassa variabilità inter- ed intraosservatore).

Dimensioni cavitari

La prima valutazione da compiere è il calcolo del volume cavitario telediastolico e telesistolico. Se si usa l'ecocardiografia, la tecnica più accurata per valutare i volumi

ventricolari è oggi quella 3D transtoracica^{39,40}; nella routine quotidiana, se non si dispone della tecnica 3D, va utilizzata l'ecocardiografia 2D con l'uso della regola di Simpson biplanare. L'uso di altri metodi ecocardiografici (approccio monoplanare, metodo area-lunghezza) è sconsigliabile.

I volumi ventricolari sono anche ottenibili mediante CRM, imaging nucleare e TC. La CRM è ritenuta attualmente la tecnica di riferimento ma non è ovviamente proponibile la sua applicazione sistematica a tutti i pazienti. Le metodiche nucleari espongono a radiazioni ionizzanti; inoltre, l'accuratezza della miocardioscintigrafia *gated*-SPECT è discutibile e l'angiocardioscintigrafia (o MUGA), anche se accurata, è indagativa per il calcolo dei volumi ventricolari, richiedendo un prelievo ematico per la calibrazione, e non è più effettuata di routine. La TC espone anch'essa a radiazioni ionizzanti e pertanto il suo uso, in linea generale, non è raccomandabile per il calcolo dei volumi ventricolari se non quando tutte le altre metodiche non sono applicabili⁴¹; un'eccezione è il calcolo dei volumi nel contesto di un esame TC eseguito per studio delle coronarie, anche se ciò comporta un aumento della dose (occorre, infatti, passare da un *gating* prospettico, sufficiente per l'imaging delle arterie coronarie, a un *gating* retrospettivo).

Va sottolineato che, per quanto riguarda la selezione dei pazienti, le attuali linee guida europee non includono la dilatazione ventricolare sinistra fra i criteri necessari per l'impianto a differenza delle linee guida precedenti⁴² basate sui criteri di arruolamento di alcuni trial che hanno utilizzato il diametro trasverso della cavità ventricolare sinistra come criterio di dilatazione (Tabella 4)⁴³⁻⁵². Noi riteniamo che lo studio del volume ventricolare pre-impianto sia essenziale.

Tabella 4. Criteri di inclusione in studi randomizzati che hanno considerato le dimensioni del ventricolo sinistro.

Studio	N. pazienti	Classe NYHA	FE (%)	DTD (mm)	RS/FA	QRS (ms)	ICD
MUSTIC-SR ⁴³	58	III	≤35	≥60	RS	≥150	No
MIRACLE ⁴⁴	453	III, IV	≤35	≥55	RS	≥130	No
MUSTIC AF ⁴⁵	43	III	≤35	≥60	FA	≥200	No
MIRACLE ICD ⁴⁶	369	III, IV	≤35	≥55	RS	≥130	Sì
MIRACLE ICD II ⁴⁷	186	II	≤35	≥55	RS	≥130	Sì
CARE-HF ^{48,49}	814	III, IV	≤35	≥30 ^a	RS	≥120	No
REVERSE ^{50,51}	610	I, II	≤40	≥55	RS	≥120	Sì/no
RAFT ⁵²	1800	II, III	≤30	≥60	RS/FA	≥130 ≥200 ^b	Sì

DTD, diametro telediastolico; FA, fibrillazione atriale; FE, frazione di eiezione; ICD, defibrillatore impiantabile; NYHA, New York Heart Association; RS, ritmo sinusale.

^avalore indicizzato per l'altezza; ^bpazienti in FA.

Innanzitutto, ventricoli eccessivamente dilatati possono associarsi ad una incapacità di recupero contrattile e a una mancata risposta alla CRT⁵³. Al contrario, ventricoli meno dilatati sono spesso presenti in pazienti con migliore risposta alla CRT (i cosiddetti "hyper-responder")⁵⁴⁻⁵⁹. È possibile che la grandezza del ventricolo sinistro rifletta lo *stage* del rimodellamento strutturale nei pazienti con scompenso cardiaco. Sabbah et al.⁶⁰ hanno osservato che l'apoptosi e la fibrosi sono aspetti precoci dello scompenso cardiaco e Gürtl et al.⁶¹ hanno evidenziato che la progressione dello scompenso è legata ad una progressiva disfunzione intrinseca e a degenerazione e perdita di cardiociti vitali. Pertanto, è possibile che, nei pazienti con dilatazione ventricolare sinistra cronica e severa, la perdita di cardiociti e la successiva fibrosi siano verosimilmente più gravi e più estese, fornendo così la base fisiopatologica della ridotta risposta alla CRT⁵⁶.

In secondo luogo, non è possibile valutare l'impatto sul rimodellamento ventricolare sinistro della CRT senza una valutazione pre-impianto delle dimensioni ventricolari. Ciò è particolarmente importante nei pazienti in classe New York Heart Association (NYHA) II in quanto, essendo tali pazienti paucisintomatici, il rimodellamento ventricolare sinistro costituisce il principale parametro da considerare per valutare la risposta alla CRT. Peraltro, per questi pazienti le linee guida europee propongono la dilatazione ventricolare sinistra come criterio aggiuntivo per l'impianto se il QRS è compreso fra 120 e 150 ms¹.

Infine, per quanto riguarda l'uso del diametro cavitario come criterio di dilatazione del ventricolo sinistro, esso non dovrebbe sostituire, a nostro avviso, la valutazione del volume, che tiene conto dell'intera geometria della camera ventricolare.

Funzione sistolica

La seconda valutazione da compiere è lo studio della funzione sistolica ed in particolare il calcolo della FE.

L'ecocardiografia, la CRM, la miocardioscintigrafia *gated*-SPECT e la TC calcolano la FE a partire dai volumi ventricolari; l'angiocardioscintigrafia, al contrario, non richiede necessariamente il calcolo dei volumi, ma può calcolare la FE direttamente dai conteggi: in quest'ultimo caso la valutazione è rapida e non indaginosa, non richiedendo il prelievo ematico per la calibrazione. In genere, indipendentemente dalla tecnica di imaging utilizzata, il calcolo della FE ha una maggiore accuratezza rispetto al calcolo dei volumi: ciò, come è noto, è dovuto al fatto che la sottrazione dei volumi e l'indicizzazione per il volume telediastolico riducono l'errore dovuto alla misura assoluta dei volumi stessi. Sulla base di studi iniziali

in sottogruppi di pazienti con FE >35%⁶², sono in corso studi per valutare il ruolo della CRT anche in pazienti con scompenso cardiaco e FE normale^{63,64}.

La valutazione della gittata sistolica e della portata cardiaca è possibile con varie tecniche di imaging. Occorre ricordare che la gittata sistolica da considerare è quella anterograda e non quella totale, che viene abitualmente ottenuta per sottrazione dei volumi cavitari (telediastolico e telesistolico): infatti, in presenza di insufficienza mitralica, frequentemente presente nei pazienti con scompenso cardiaco e cuori dilatati, la gittata sistolica totale sovrastima la gittata sistolica anterograda. Se si usa l'ecocardiografia, la gittata sistolica anterograda va calcolata con il metodo dell'efflusso aortico⁶⁵; se si usa la CRM, con le sequenze PC in grado di ricavare dalle immagini ottenute valori quantitativi di volume e velocità. La gittata sistolica anterograda, e conseguentemente la portata cardiaca, non sono valutabili con le metodiche nucleari e con la TC. La gittata sistolica può essere utile per valutare variazioni acute dovute alla CRT, ad esempio prima e subito dopo l'impianto del pacemaker.

Lo *stroke distance* è l'integrale tempo-velocità dell'onda Doppler di efflusso aortico. Questo parametro viene ottenuto utilizzando il Doppler PW e ha il vantaggio di essere semplice. Come la gittata sistolica anterograda, il suo uso può essere proposto soprattutto per valutare variazioni acute legate alla CRT. Questa valutazione ha anche mostrato di poter predire la risposta a 6 mesi alla CRT⁶⁶.

Poiché, come si è detto, i pazienti con scompenso cardiaco sono spesso portatori di insufficienza mitralica, utilizzando la tecnica Doppler CW è possibile calcolare anche il dp/dt del ventricolo sinistro⁶⁷. Ciò può essere utile per confermare o precisare l'entità della disfunzione sistolica ventricolare sinistra con una tecnica indipendente rispetto all'ecocardiografia o ad altre metodiche di imaging. Questa valutazione può essere rilevante anche alla luce del fatto che il dp/dt_{max} misurato invasivamente prima dell'impianto predice il successo della CRT^{68,69}.

Un'altra valutazione della funzione sistolica ventricolare sinistra è il rapporto potenza di picco/massa, calcolabile mediante ecocardiografia e Doppler convenzionale⁷⁰: questo parametro ha mostrato di essere superiore alla FE nella stratificazione prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato.

Ulteriori valutazioni della funzione sistolica sono oggi possibili utilizzando l'ecocardiografia *speckle tracking* 2D⁷¹, che consente di ottenere la quantificazione dello *strain* miocardico longitudinale, circonferenziale, radiale e della torsione ventricolare⁷²⁻⁷⁴. Fra i vari parametri pro-

posti, va citato lo *strain* globale longitudinale (*global longitudinal strain*, GLS) come parametro di funzione globale del ventricolo sinistro^{75,76}. Questo parametro ha mostrato di essere in grado di predire il successo della CRT⁷⁷⁻⁷⁹. Oggi, grazie ai software più recenti e alla tecnologia 3D, lo studio dello *strain* miocardico può fornire nuovi parametri di funzione⁸⁰ ed essere accoppiato anche al calcolo automatico dei volumi e della FE del ventricolo sinistro. Si tratta di un approccio molto interessante del tipo “one stop-shop” ma i dati finora disponibili sono solo preliminari.

Infine, la funzione sistolica può essere valutata anche attraverso la misura dei tempi meccanici sistolici ed in particolare del tempo di contrazione isovolumetrica (*isovolumetric contraction time*, ICT) e del tempo di eiezione. Entrambi questi tempi sono valutabili utilizzando il Doppler PW dell'eiezione aortica. L'ICT non è risultato un buon predittore della risposta alla CRT⁸¹. Al contrario, la somma dell'ICT e del tempo di rilasciamento isovolumetrico (*isovolumetric relaxation time*, IRT), che costituisce il tempo isovolumetrico totale, correla con la risposta alla CRT⁸²⁻⁸⁴.

In definitiva, nonostante la FE sia gravata da numerosi limiti⁸⁵ (Tabella 5), essa resta il parametro principale da utilizzare per la valutazione della funzione sistolica ventricolare sinistra nell'ambito della CRT in quanto è estensivamente impiegata sia nei trial sia nella pratica clinica per la selezione dei pazienti da avviare a resincronizzazione e può anche essere utilizzata per giudicare il successo del trattamento. La nostra raccomandazione è di minimizzare l'impatto dei limiti legati alle tecniche utilizzate per il calcolo della FE (Tabella 5) e, per quanto possibile, di ridurre anche l'effetto dei limiti intrinseci (confrontando, ad esempio, nel caso di valutazioni seriate della FE, le condizioni emodinamiche di valutazioni diverse mediante misura di pressione arteriosa e frequenza cardiaca). L'uso di altri parametri di funzione sistolica è opzionale (Tabella 6) e in conto alle scelte dei singoli centri anche se auspichiamo che la valutazione di parametri aggiuntivi alla FE sia eseguita al fine di ottenere la migliore caratterizzazione possibile della funzione sistolica del singolo paziente. In particolare, va considerato, a nostro avviso, l'uso dei parametri Doppler e del GLS mediante ecocardiografia *speckle tracking* 2D.

Riserva contrattile globale

Numerosi lavori apparsi negli ultimi anni in letteratura suggeriscono l'importanza della valutazione della riserva contrattile globale del ventricolo sinistro per caratterizzare il paziente con maggiori probabilità di risposta alla CRT sia

Tabella 5. Vantaggi e limiti della frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro.

Vantaggi

- Ampiamente utilizzata nella pratica clinica.
- Criterio di arruolamento nei maggiori trial sullo scompenso cardiaco, la terapia resincronizzante e i defibrillatori automatici.

Limiti intrinseci

- Ampio range di valori normali (la FE può essere normale anche in presenza di lievi alterazioni della cinetica regionale).
- Non valuta la contrattilità miocardica.
- Dipende dal carico (precarico e postcarico) e dalla frequenza cardiaca.
- Dipende dal volume telediastolico (la FE può essere ridotta in presenza di una normale gittata sistolica).
- Dipende dalle variazioni della cavità ventricolare valutata a livello endocardico (la FE può essere normale in presenza di una ridotta frazione di accorciamento centroparietale o di una ridotta funzione miocardica longitudinale).
- Non correla con i sintomi di scompenso cardiaco.

Limiti legati alle tecniche

- Accuratezza, riproducibilità e fattibilità dipendono dalla tecnica utilizzata (ecocardiografia, risonanza magnetica, scintigrafia, ecc.) e dal metodo impiegato (monoplanare, biplanare, tridimensionale, ecc.).
- I valori di FE non sono sempre intercambiabili se ottenuti con tecniche e metodi diversi.

acutamente^{86,87} sia a medio-lungo termine (Tabella 7)⁸⁸⁻⁹⁶. In effetti, la CRT non ha effetti inotropi diretti ma determina indirettamente, attraverso la resincronizzazione, un aumento della forza di contrazione: pertanto, il presupposto per il suo successo è che il miocardio ventricolare sinistro abbia una riserva contrattile tale da consentire una risposta positiva una volta attivato il processo di resincronizzazione. La ricerca della riserva contrattile può essere effettuata con l'esame eco-dobutamina a basse dosi sia come test a sé stante, cioè mirato, sia nell'ambito di un test completo (anche con alte dosi) eseguito per la diagnosi di ischemia residua, come descritto precedentemente. Analoghi risultati si possono avere anche con la CRM valutando la contrazione miocardica con sequenze SSFP prima e dopo stress con dobutamina. Alcuni autori hanno anche utilizzato l'ecocardiografia da stress con esercizio⁹².

La ricerca di riserva contrattile globale è necessaria, a nostro avviso, soprattutto in presenza di una FE pre-im-

Tabella 6. Valutazione del ventricolo sinistro a riposo.

Parametro	Essenziale o opzionale	Tecnica di scelta	Tecnica alternativa
VTD (ml)	E	Eco 3D/RM	Eco 2D/scintigrafia/TC
VTS (ml)	E	Eco 3D/RM	Eco 2D/scintigrafia/TC
FE (%)	E	Eco 3D/RM	Eco 2D/scintigrafia/TC
GS totale (ml)	O	Eco 3D/RM	Eco 2D/scintigrafia/TC
GS anterograda (ml)	O	Eco 2D-Doppler PW/RM PC	–
Portata cardiaca (l/min)	O	Eco 2D-Doppler PW/RM PC	–
Stroke distance (cm)	O	Doppler PW aortico	–
dP/dt (mmHg/s)	O	Doppler CW mitralico	–
MAPSE (cm)	O	Eco M-mode	–
ICT (ms)	O	Doppler PW aortico	–
Durata eiezione (ms)	O	Doppler PW aortico	–
Durata riempimento (ms, %)	E	Doppler PW mitralico	RM PC
IRT (ms)	E	Doppler PW aortico+mitralico	–
DT (ms)	E	Doppler PW mitralico	RM PC
Picco velocità onda E (cm/s)	E	Doppler PW mitralico	RM PC
Picco velocità onda A (cm/s)	E	Doppler PW mitralico	RM PC
E/Ea	O	Doppler PW mitralico+DTI PW mitralico	RM PC
Tempo isometrico (ICT+IRT) (ms)	O	Doppler PW aortico+mitralico	–
Indice di Tei	O	Doppler PW aortico+mitralico	–

2D, bidimensionale; 3D, tridimensionale; CW, onda continua; DT, tempo di decelerazione; DTI, Doppler tissutale; FE, frazione di eiezione; GS, gittata sistolica; ICT, tempo di contrazione isovolumetrica; IRT, tempo di rilasciamento isovolumetrico; MAPSE, escursione dell'anello mitralico; PC, phase-contrast; PW, onda pulsata; RM, risonanza magnetica; TC, tomografia computerizzata; VTD, volume telediastolico; VTS, volume telesistolico.

Tabella 7. Valutazione della riserva contrattile del ventricolo sinistro.

Autore	Stressor	Parametro	Cut-off	Endpoint
Da Costa et al. ⁸⁸ , 2006	Dobutamina	FE	>25%	Riduzione eventi di scompenso cardiaco a 12.1±8.7 mesi
Ypenburg et al. ⁸⁹ , 2007	Dobutamina	FE	>7.5%	↓VTS ≥15% a 6 mesi
Tuccillo et al. ⁹⁰ , 2008	Dobutamina	FE	>25%	↓VTS ≥15% a 6 mesi
Ciampi et al. ⁹¹ , 2009	Dobutamina	WMSI	≥0.20	↓VTS ≥15% a 11 mesi (mediana)
Lancellotti et al. ⁹² , 2009	Esercizio	FE	>6.5%	↓VTS ≥15% a 6 mesi
Ciampi et al. ⁹³ , 2010	Dobutamina	Relazione pressione-volume	0.72 mmHg/ml/m ²	Miglioramento clinico e/o ↓VTS ≥15% a 12 mesi (mediana)
Muto et al. ⁹⁴ , 2010	Dobutamina	FE	>5 unità	↓VTS ≥10% a 6 mesi
Chaudhry et al. ⁹⁵ , 2011	Dobutamina	N. segmenti del VS	>5 unità	↑FE >5 unità
Altman et al. ⁹⁶ , 2011	Dobutamina	FE	>20%	Miglioramento ecocardiografico a 6 mesi e sopravvivenza senza ricoveri per scompenso cardiaco a 2 anni

FE, frazione di eiezione; VS, ventricolo sinistro; VTS, volume telesistolico; WMSI, indice di cinesi parietale.

pianto particolarmente ridotta o di marcato rimodellamento ventricolare⁹⁵. Tale valutazione, inoltre, può essere accoppiata alla ricerca di riserva contrattile regionale nella sede caratterizzata dal maggiore ritardo elettro-

meccanico, come sarà chiarito più avanti a proposito del sito ottimale di pacing.

Per ulteriori dettagli sugli aspetti fisiopatologici e la capacità predittiva dell'ecocardiografia da stress nei con-

fronti della risposta alla CRT si rinvia a rassegne specifiche sull'argomento^{97,98}.

Funzione diastolica

Lo studio della funzione diastolica è importante nel paziente scompensato, anche in relazione alla CRT⁹⁹. L'ecocardiografia Doppler costituisce al momento la tecnica di impiego più semplice e più pratico per lo studio della funzione diastolica del ventricolo sinistro (Tabella 6).

Il primo parametro da valutare è la durata del riempimento diastolico, misurabile sulla curva Doppler PW dell'afflusso mitralico dall'inizio della velocità E alla fine della velocità A. Questo parametro va considerato non solo in senso assoluto ma anche in relazione alla frequenza cardiaca e, quindi, alla durata del ciclo cardiaco esprimendolo, in questo caso, in termini percentuali (tempo di riempimento/durata ciclo RR x 100). Un riempimento di lunga durata (in relazione alla durata totale del ciclo cardiaco) indica una scarsa possibilità di miglioramento dopo CRT; al contrario, se il riempimento è breve, ciò indica la possibilità di ottenere un guadagno con la CRT attraverso un maggior reclutamento del precarico.

La seconda valutazione da effettuare è la definizione del pattern diastolico, che richiede la misura dei seguenti parametri: IRT, tempo di decelerazione (DT), picco dell'onda di velocità E e A. È stato osservato che la CRT migliora la diastole valutata attraverso lo studio della velocità del flusso transmitralico. Alcuni autori, infatti, hanno documentato che tale terapia induce la regressione del pattern restrittivo in molti pazienti; al contrario, la persistenza di tale pattern dopo CRT è associata ad una prognosi sfavorevole¹⁰⁰.

A queste valutazioni si può aggiungere quella del rapporto E/e', dove e' costituisce il picco della velocità dell'anello mitralico valutata mediante PW-DTI. Anche se secondo alcuni autori la CRT migliora il rapporto E/e'¹⁰¹, si tratta di una valutazione da considerare opzionale nell'ambito della CRT poiché non vi è chiara evidenza che essa aggiunga informazioni decisionali rispetto allo studio con Doppler convenzionale mentre, nel corso degli ultimi anni, sono emersi alcuni limiti. Infatti, il rapporto E/e', che per valori bassi ed alti correla con la pressione telediastolica ventricolare sinistra nei pazienti con scompenso cardiaco, presenta una certa variabilità per valori intermedi, che sono quelli riscontrabili più frequentemente. Inoltre, altri studi hanno messo in discussione l'affidabilità di questo indice come indicatore della pressione telediastolica ventricolare sinistra, anche nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato¹⁰². Infine, è stata evidenziata un'importante interferenza della rotazione lon-

gitudinale di ventricoli dilatati e disfunzionanti sul movimento diastolico dell'anello mitralico e quindi sul parametro E/e'¹⁰³. Per tutte queste ragioni tale parametro non appare al momento di utilità pratica nella selezione dei pazienti per la CRT.

Lo studio della diastole è anche possibile con la CRM che, utilizzando la tecnica PC, è oggi in grado di studiare il flusso transmitralico in modo simile all'ecocardiografia Doppler e di fornire gli stessi parametri (Tabella 6). Utilizzando la tecnica di *tagging*, inoltre, si può studiare la velocità di *untwisting* del ventricolo sinistro, che nei soggetti normali si verifica rapidamente durante il rilasciamento isovolumetrico, prima dell'apertura della valvola mitrale¹⁰⁴, e che è relativamente indipendente dal precarico, al contrario degli indici di riempimento ventricolare. Lo studio della velocità di *untwisting* potrebbe essere utile per valutare la funzione diastolica soprattutto in quelle condizioni che influenzano le velocità di riempimento, come l'età, l'ipertensione e lo scompenso cardiaco ma si tratta di un'applicazione della CRM da verificare nell'ambito della CRT.

Altri parametri di funzione ventricolare

L'ecocardiografia Doppler consente di calcolare il cosiddetto indice di *performance* cardiaca globale (MPI, o indice di Tei). Questo indice è stato ripetutamente utilizzato nell'ambito della CRT in virtù della facilità di calcolo e della capacità di esprimere, con un unico parametro, la funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro. Esso, pertanto, può essere usato per aggiungere un'ulteriore valutazione della *performance* miocardica pre-impianto e aiutare ad interpretare gli effetti della CRT²⁶. Il calcolo dell'indice di Tei prevede la valutazione del cosiddetto tempo isometrico (somma di ICT e IRT) e del tempo di eiezione.

Vitalità miocardica e tessuto cicatriziale

La valutazione delle cicatrici infartuali e, più in generale, della fibrosi miocardica costituisce uno degli aspetti più attuali e di maggior interesse nello studio dei pazienti da sottoporre a CRT. Tutte le metodiche di imaging sono in grado di fornire informazioni a questo riguardo, ma la CRM con contrasto è certamente la tecnica di riferimento sia per l'elevata risoluzione di contrasto e la buona risoluzione spaziale sia perché non impiega radiazioni ionizzanti. Mediante CRM il tessuto fibroso può essere accuratamente valutato in termini di sede, transmuralità ed estensione spaziale, anche in modo quantitativo come percentuale della massa miocardica totale, ed è possibile riconoscerlo, come è stato accennato in precedenza, spe-

cifici pattern eziologici (di tipo ischemico postinfartuale e non ischemico). Per un'estesa trattazione dell'argomento si rimanda a recenti rassegne¹⁵⁻¹⁷.

In sintesi, i dati attualmente disponibili indicano, nel complesso, che l'estensione e la transmuralità del tessuto fibroso, in particolare di quello cicatriziale postinfartuale, sono fattori che influenzano negativamente la risposta alla CRT (Tabella 8)^{36,37,77,105-111}; tuttavia, va anche considerato che i parametri proposti in letteratura per la valutazione delle dimensioni del tessuto fibroso sono diversi, che vi è un ampio range dei *cut-off* relativi all'estensione della cicatrice in grado di predire l'insuccesso della CRT (fra il 15% e il 35% nei vari studi) e che i lavori finora pubblicati sono in genere basati su piccole casistiche. Vi sono, inoltre, alcune osservazioni e opinioni che si discostano dai risultati della maggior parte degli studi^{112,113}. Tutto ciò rende necessari ulteriori studi a riguardo¹¹⁴ e fa anche comprendere perché i dati finora pubblicati non siano stati considerati sufficienti a porre raccomandazioni definitive sull'uso della CRM nelle attuali linee guida.

Dal punto di vista tecnico, va sottolineato che i software attuali di CRM consentono acquisizioni di *delayed enhancement* 3D in grado di definire in modo più accurato il *burden* fibrotico totale; tali acquisizioni possono anche essere accoppiate alla venografia 3D utilizzando tecniche di *fusion imaging*, potendosi così visualizzare nelle stesse immagini la distribuzione anatomica dell'al-

bero venoso coronarico e la fibrosi miocardica. Ciò è potenzialmente vantaggioso per l'elettrofisiologo nella scelta delle modalità e delle sedi di stimolazione ma va verificato in ampi studi clinici.

Per quanto riguarda le metodiche nucleari, queste sono state applicate nell'ambito della CRT per valutare sia il tessuto cicatriziale sia la vitalità miocardica residua (Tabella 9)¹¹⁵⁻¹¹⁹. I risultati dei vari studi indicano la possibilità di predire, attraverso queste valutazioni, il successo della CRT. Anche in questo caso, tuttavia, le casistiche pubblicate non sono numerose; inoltre, le tecniche scintigrafiche hanno minore risoluzione spaziale e il limite dell'uso di radiazioni ionizzanti. In uno studio effettuato con PET con ⁸²rubidio e 18-fluorodesossiglucosio (FDG) i *responder* avevano meno tessuto cicatriziale a livello della parete laterale rispetto ai *non-responder* ma una simile estensione di tessuto cicatriziale a livello del setto e globalmente nel ventricolo sinistro¹²⁰. Ciò è stato osservato nei pazienti con cardiomiopatia di eziologia sia ischemica sia non ischemica.

Infine, anche le tecniche ultrasonore – ecocardiografia convenzionale^{121,122}, analisi del *backscatter*¹²³, *speckle tracking*⁷⁷, ecocontrastografia¹²⁴ – sono state utilizzate per caratterizzare il tessuto miocardico e valutare la presenza di vitalità nei pazienti sottoposti a CRT senza ricorrere allo stress con dobutamina (Tabella 10). Il vantaggio dell'approccio ecocardiografico senza stress test è di po-

Tabella 8. Predittori di risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca ottenibili mediante cardio-risonanza.

Autore	Parametri	Predittività	Endpoint	Follow-up
White et al. ³⁶ , 2006	Volume cicatrice settale (cut-off 40%) Volume cicatrice totale (cut-off 15%)	Sì Sì	NYHA, 6MWT, FE, QoL score	3 mesi
Bleeker et al. ¹⁰⁶ , 2006	Presenza di cicatrice pl transmurale	Sì	Morte, NYHA, 6MWT	6 mesi
Chalil et al. ¹⁰⁷ , 2007	Presenza di cicatrice pl transmurale	Sì	Morte CV+ospedalizzazioni per SC	2.03 anni
Chalil et al. ¹⁰⁸ , 2007	Presenza di cicatrice pl transmurale Volume cicatriziale totale (cut-off 33%)	Sì Sì	Morte, ospedalizzazioni, NYHA, 6MWT	1.48 anni
Ypenburg et al. ¹¹¹ , 2007	<i>Scar burden</i> totale (cut-off 1.2)	Sì	VTS (≥10%)	6 mesi
Jansen et al. ³⁷ , 2008	Massa cicatriziale totale (%) Presenza di cicatrice pl	No No	VTS (≥10%)	3 mesi
Bilchick et al. ¹¹⁰ , 2008	Volume cicatrice totale (cut-off 15%)	Sì	NYHA	6 mesi
D'Andrea et al. ⁷⁷ , 2009	<i>Scar burden</i> totale (cut-off 1.3)	Sì	VTS (≥15%)	6 mesi
Marsan et al. ¹⁰⁵ , 2009	Massa cicatriziale totale Sede della cicatrice (s-ant-ap, i, pl) Trasmuralità della cicatrice	Sì No Sì	VTS (≥15%)	6 mesi
Leyva et al. ¹⁰⁹ , 2009	Presenza di cicatrice pl Volume cicatriziale totale	Sì Sì	Mortalità CV	2.5 anni

6MWT, test del cammino dei 6 min; CV, cardiovascolare; FE, frazione di eiezione; i, inferiore; NYHA, New York Heart Association; pl, postero-laterale; QoL, qualità di vita; s-ant-ap, settale-anteriore-apicale; SC, scompenso cardiaco; VTS, volume telesistolico.
Modificata da Mele et al.¹⁵.

Tabella 9. Predittori scintigrafici di risposta positiva alla terapia di resincronizzazione cardiaca.

Autore	Parametri	Endpoint	Follow-up
a) Tessuto cicatriziale			
Adelstein et al. ¹¹⁷ , 2007	GMPS ^{201Tl} Burden cicatriziale totale <27 (range 0-68)	↑ relativo di FE >15%	11 mesi (mediana)
Adelstein et al. ¹¹⁹ , 2011	Burden cicatriziale totale <27	↑ FE, sopravvivenza	2.1±1.6 anni
Sciagrà et al. ¹¹⁵ , 2004	GMPS ^{99Tc} Difetti estesi	QoL score, 6MWT, FE, VTS	3 mesi
Ypenburg et al. ¹¹⁸ , 2007	Score cicatriziale totale <15 (range 0-51)	Morte, classe NYHA, 6MWT	6 mesi
b) Vitalità			
Ypenburg et al. ¹¹⁶ , 2006	SPECT 18F-FDG ≥11 segmenti vitali	FE	6 mesi
Ypenburg et al. ¹¹⁸ , 2007	GMPS ^{99Tc} Morte, classe NYHA, 6MWT	≥10 segmenti vitali 6 mesi	

6MWT, test del cammino dei 6 min; FDG, fluorodesossiglucosio; FE, frazione di eiezione; GMPS, gated myocardial perfusion SPECT; NYHA, New York Heart Association; QoL, qualità di vita; SPECT, tomografia ad emissione di fotone singolo; Tc, tecnezio; Tl, tallio; VTS, volume telesistolico. Modificata da Mele et al.¹⁷⁰.

Tabella 10. Predittori ecocardiografici di risposta positiva alla terapia di resincronizzazione cardiaca.

Autore	Parametri	Endpoint	Follow-up
a) Tessuto cicatriziale			
Ascione et al. ¹²² , 2008	Eco convenzionale Massa cicatriziale totale ≤18%	VTS ≥15%	6 mesi
Mele et al. ¹²¹ , 2009	≤3 segmenti cicatriziali	VTS ≥15%	6 mesi
D'Andrea et al. ⁷⁷ , 2009	Eco speckle tracking Strain globale longitudinale <-12%	VTS ≥15%	6 mesi
Bertini et al. ¹²³ , 2010	Calibrated IB	VTS ≥15%	6 mesi
b) Vitalità			
Hummel et al. ¹²⁴ , 2005	Ecocontrastografia Perfusion score index ≥1	Performance del VS, tolleranza all'esercizio, DTD	6 mesi

DTD, diametro telediastolico; Eco, ecocardiografia; IB, integrated backscatter; VS, ventricolo sinistro; VTS, volume telesistolico. Modificata da Mele et al.¹⁷⁰.

ter essere applicato su ampia scala, anche nel contesto dell'esame eseguito di routine nei pazienti candidati alla CRT. Gli svantaggi sono essenzialmente legati alla qualità non sempre adeguata delle immagini.

Insufficienza mitralica

L'insufficienza mitralica funzionale non è una patologia della valvola mitrale ma la conseguenza di una disfunzione del ventricolo sinistro e, pertanto, la sua valutazione può essere inserita a pieno titolo nel contesto delle valutazioni che riguardano il ventricolo stesso¹²⁵.

L'insufficienza mitralica funzionale dovuta a dissincronia può giovare della terapia resincronizzante^{126,127}. Il meccanismo con cui la CRT agisce è complesso e consiste in

una ottimizzazione delle forze che agiscono complessivamente sulla valvola mitrale (riduzione delle forze di tethering sui lembi e aumento delle forze pressorie di chiusura della valvola)¹²⁸. Ovviamente l'insufficienza funzionale non sostenuta da dissincronia e quella dovuta ad una compromissione organica della valvola non potranno essere corrette dalla CRT. Pertanto, la prima valutazione da fare in presenza di insufficienza mitralica, cioè dopo la diagnosi, è stabilire il meccanismo dell'insufficienza. A questo scopo la tecnica di imaging da utilizzare è l'ecocardiografia.

Per quanto riguarda la severità dell'insufficienza, nella pratica clinica della maggior parte dei centri è ancora effettuata una valutazione semiquantitativa del grado di insufficienza mitralica utilizzando l'area del jet rigurgitante

al color-Doppler nelle sezioni apicali 4- e 2-camere, nonostante i noti limiti di questo approccio che consente solo di differenziare con certezza un'insufficienza lieve da una severa. La valutazione della gravità dell'insufficienza andrebbe effettuata in modo più preciso misurando le dimensioni iniziali del jet subito dopo la sua emergenza dalla valvola¹²⁹ o a livello della *vena contracta*¹³⁰ o, ancora meglio, con un approccio quantitativo basato sul metodo PISA^{131,132}.

L'insufficienza mitralica sistolica può anche essere quantificata utilizzando la CRM. Infatti, conoscendo sia la gittata sistolica totale del ventricolo sinistro (derivata dai volumi ventricolari) sia la gittata sistolica anterograda (ottenuta con la tecnica PC), è possibile calcolare, per differenza, il volume rigurgitante attraverso la mitrale. Inoltre, dividendo il volume rigurgitante mitralico per la gittata sistolica totale, che equivale al volume di flusso anterogrado attraverso la mitrale, è possibile calcolare la frazione di rigurgito mitralico.

Un'altra valutazione da effettuare è la durata dell'insufficienza, misurabile sulla traccia Doppler CW del rigurgito mitralico: in presenza di blocco di branca sinistra (BBS) la durata dell'insufficienza mitralica aumenta a causa del prolungamento dei periodi isometrici di contrazione e di rilasciamento¹³³ e, se la CRT è efficace dal punto di vista degli effetti sulla meccanica cardiaca, la durata dell'insufficienza dovrebbe ridursi a causa della riduzione dei tempi isometrici.

Va considerato che la riduzione dell'insufficienza mitralica sistolica dopo 3 mesi di CRT è in grado di predire il successo della terapia resincronizzante a più lunga distanza di tempo in termini di inversione del rimodella-

mento ventricolare ed anche un'ulteriore riduzione del grado di insufficienza^{126,134}. Si tratta, pertanto, di una valutazione clinicamente rilevante, anche per le possibili implicazioni chirurgiche.

Inoltre, riteniamo importante valutare anche l'eventuale presenza di un'insufficienza mitralica diastolica o, più precisamente, presistolica. Questa si verifica, in genere, in presenza di un intervallo PR lungo e viene riconosciuta sulla traccia Doppler CW transmitralica¹³⁵. La presenza di insufficienza mitralica pre-sistolica può essere ritenuta un indice di dissincronia AV, come sarà chiarito più avanti.

Ventricolo destro

Lo studio del ventricolo destro riguarda essenzialmente le sue dimensioni e la funzione sistolica (Tabella 11).

Nella pratica clinica attuale la grandezza del ventricolo destro viene in genere valutata utilizzando l'ecocardiografia 2D e calcolando l'area telediastolica e telesistolica del ventricolo nella sezione apicale 4-camere. Questo approccio monoplanare è, come è noto, molto limitato in quanto il ventricolo destro ha una geometria complessa e le sue dimensioni non possono essere adeguatamente rappresentate da un singolo piano di sezione. Un approccio più accurato, che tiene conto anche del tratto di efflusso del ventricolo destro, è il calcolo dei volumi ventricolari, ottenibile mediante ecocardiografia 3D o CRM. Quest'ultima tecnica è quella di riferimento, come nel caso dei volumi del ventricolo sinistro, e ha il vantaggio di visualizzare anche eventuali aree di fibrosi nelle pareti del ventricolo destro; lo svantaggio, già accennato, è che la CRM non è ovviamente proponibile per un'applicazione sistematica a tutti i pazienti. Le valutazioni ecocardio-

Tabella 11. Valutazione del ventricolo destro a riposo.

Parametro	Essenziale o opzionale	Tecnica di scelta	Tecnica alternativa
Area TD (cm ²)	E	Eco 2D	–
Area TS (cm ²)	E	Eco 2D	–
Variazione di area (%)	E	Eco 2D	–
VTD (ml)	O	Eco 3D/RM	Scintigrafia
VTS (ml)	O	Eco 3D/RM	Scintigrafia
FE (%)	O	Eco 3D/RM	Scintigrafia
GS totale (ml)	O	Eco 3D/RM	Scintigrafia
GS anterograda (ml)	O	Eco 2D-Doppler PW/RM PC	–
PAPs (mmHg)	E	Doppler CW	–
TAPSE (cm)	E	Eco M-mode	–

2D, bidimensionale; 3D, tridimensionale; CW, onda continua; FE, frazione di eiezione; GS, gittata sistolica; PAPs, pressione arteriosa polmonare sistolica; PC, phase-contrast; PW, onda pulsata; RM, risonanza magnetica; TAPSE, escursione dell'anello tricuspideale; TD, telediastolica; TS, telesistolica; VTD, volume telediastolico; VTS, volume telesistolico.

grafiche (2D e 3D) dipendono dalla qualità delle immagini ultrasonore, che non sono sempre ottimali.

Lo studio della funzione sistolica può essere effettuato attraverso il calcolo della variazione percentuale di area (mediante ecocardiografia 2D) o della FE (mediante ecocardiografia 3D o CRM). Queste ultime due tecniche consentono anche il calcolo della gittata sistolica totale mentre la valutazione della gittata sistolica anterograda richiede o l'ecocardiografia Doppler⁶⁵ o la CRM con la tecnica VENC. Inoltre, vi è la possibilità di misurare l'escursione dell'anello tricuspide (*tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE) utilizzando l'ecocardiografia M-mode.

Molti studi hanno mostrato che la funzione sistolica del ventricolo destro pre-impianto, valutata con approcci diversi, può condizionare e predire la risposta alla CRT¹³⁶⁻¹⁴¹. In effetti, gli effetti benefici di tale terapia sulla *performance* del ventricolo sinistro sono meno significativi se la funzione sistolica basale del ventricolo destro è compromessa¹³⁹⁻¹⁴¹. Ciò può essere spiegato in base al meccanismo dell'interdipendenza ventricolare anche se l'interazione fra i due ventricoli è stata finora poco studiata nell'ambito della CRT. La terapia resincronizzante è in grado anche di migliorare la *performance* del ventricolo destro¹⁴². Per un approfondimento dei rapporti fra ventricolo destro e CRT rinviamo ad una recente rassegna della letteratura¹⁴³.

Per quanto riguarda la stima della pressione sistolica di picco del ventricolo destro [equivalente alla pressione sistolica arteriosa polmonare (PAPs) in assenza di ostruzioni all'efflusso ventricolare destro], questa viene effettuata a partire dalla traccia Doppler CW del rigurgito tricuspide¹⁴⁴. Si tratta di una valutazione importante non solo dal punto di vista della caratterizzazione fisiopatologica del paziente ma anche sotto l'aspetto prognostico: è stato infatti osservato che una PAPs elevata (>35 mmHg) prima dell'impianto del pacemaker biventriolare è associata ad una prognosi sfavorevole nonostante la CRT¹⁴⁵. In caso di scarsa attendibilità della valutazione della pressione ventricolare destra (mancanza di appropriato segnale Doppler, insufficienza tricuspide massiva), si può stimare la pressione arteriosa polmonare media utilizzando altri metodi, ad esempio l'equazione di Mahan che prevede il campionamento Doppler PW dell'efflusso polmonare a livello della valvola polmonare¹⁴⁶. Questa valutazione, tuttavia, non è stata validata nell'ambito della CRT.

Funzione atriale

La funzione atriale può essere studiata con l'ecocardiografia (M-mode, 2D, 3D, Doppler convenzionale e

tissutale, *speckle tracking*), con la CRM e la TC. La valutazione M-mode dell'atrio sinistro è quella meno accurata in quanto limitata ad una sola dimensione spaziale. Le valutazioni 2D e 3D sono più affidabili in quanto consentono la valutazione delle aree e dei volumi atriali, questi ultimi calcolabili utilizzando il metodo area-lunghezza e Simpson biplano. Anche se questi metodi sono sostanzialmente equivalenti, la European Association of Echocardiography consiglia il metodo di Simpson biplano con un valore *cut-off* di normalità di 34 ml/m² per quanto riguarda il volume massimo (in telesistole)¹⁴⁷. Volumi più ampi sono, in genere, da porre in relazione ad una ridotta funzione atriale e ad una peggiore prognosi. Oltre al volume atriale massimo, sono anche calcolabili il volume minimo (subito prima della chiusura della mitrale) e pre-sistolico (subito prima della contrazione atriale). Il volume atriale sinistro è stato associato con la risposta alla CRT¹⁴⁸.

La funzione atriale può essere valutata anche con metodi non volumetrici basati sul calcolo dello *strain* atriale utilizzando l'ecocardiografia *speckle tracking*. Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa lo *strain* atriale risulta più compromesso se l'eziologia è idiopatica rispetto alle forme ischemiche. Il recupero della funzione atriale, in termini di *strain* sistolico e di miglior sincronia di contrazione dell'atrio dopo CRT, è maggiore nei pazienti ischemici proprio perché la compromissione atriale è meno diffusa^{149,150}.

Per quanto riguarda le dimensioni dell'atrio destro valutate con metodo planimetrico, esse, se aumentate, identificano, secondo alcuni autori, i *non-responder* alla CRT¹⁵¹.

Riassunto

L'approccio al paziente candidato a CRT deve prevedere una valutazione accurata del ventricolo sinistro, del ventricolo destro, degli atri e dell'eventuale insufficienza mitralica nel contesto di una valutazione globale del paziente con scompenso cardiaco mediante le moderne tecniche di imaging¹⁵²⁻¹⁵⁴. Ciò può essere effettuato utilizzando in prima battuta l'ecocardiografia o la CRM, tecniche che hanno il vantaggio di non utilizzare radiazioni ionizzanti¹⁵⁵. La scelta fra le due tecniche dipende da una serie di fattori¹⁵⁵.

L'ecocardiografia può essere eseguita in prima battuta nella maggior parte dei centri in quanto più semplice, più pratica, più diffusa e meno *time-consuming* e costosa rispetto alla CRM ma a patto che la qualità delle immagini consenta di ottenere informazioni affidabili; se così non è, va valutata l'opportunità di utilizzare un mezzo di contrasto ecocardiografico prima di passare ad altre tecniche. Nell'ambito delle tecniche ultrasonore, comunque, quella 3D è da preferire, qualora disponibile, per quantificare il

volume e la FE dei due ventricoli. La tecnica Doppler, che ha il vantaggio dell'indipendenza dalla qualità delle immagini ecocardiografiche e una grande facilità applicativa, andrebbe utilizzata per la possibilità di ottenere, con un minimo di acquisizioni, un elevato numero di parametri di interesse relativi alla funzione ventricolare sinistra sia sistolica sia diastolica (Tabella 12). L'ecocardiografia *speckle tracking* può fornire informazioni aggiuntive soprattutto sulla funzione sistolica del ventricolo sinistro. Inoltre, se la qualità delle immagini lo consente (senza o con contrasto) andrebbe tentata la quantificazione ecocardiografica dello *scar burden* del ventricolo sinistro nelle forme ischemiche postinfartuali.

Per quanto riguarda la CMR, essa non è ancora ampiamente diffusa nel nostro Paese e nella maggior parte dei centri vi sono restrizioni all'accesso per cui questa tecnica è proponibile soprattutto per i pazienti con esame ecocardiografico inadeguato. Ovviamente, nei centri che non hanno restrizioni all'accesso, la CRM può anche rappresentare l'esame iniziale. Va comunque tenuto presente che l'esame di CRM completo richiede l'uso di un mezzo di contrasto a base di gadolinio, che è da usare con prudenza se vi è insufficienza renale significativa, spesso presente nei pazienti con scompenso cardiaco. La CRM ha il vantaggio di fornire una valutazione accurata, oltre che delle dimensioni e della funzione sistolica dei ventricoli, anche del tessuto fibroso o cicatriziale mentre è meno immediata rispetto al Doppler per lo studio della funzione diastolica. Un altro problema riguarda l'impossibilità di sottoporre tuttora a questo esame i pazienti portatori di pacemaker: ciò impedisce, ad esempio, lo studio dei soggetti con pacemaker monoventricolare candidati ad upgrading a biventricolare ed inoltre non consente il follow-up di tutti i pazienti sottoposti a CRT. Probabilmente in futuro, grazie all'uso dei nuovi pacemaker CRM-compatibili, questo problema potrà essere risolto.

Al momento attuale le tecniche scintigrafiche e la TC sono da considerare metodiche di seconda battuta nell'ambito della CRT per lo studio delle dimensioni e della funzione ventricolare e atriale. La TC potrebbe essere considerata a questo scopo soprattutto nel contesto di un esame eseguito per studio dell'anatomia coronarica arteriosa e venosa, con i limiti dosimetrici precedentemente discussi.

Messaggi principali

- Nei pazienti candidati a CRT è necessario lo studio pre-impianto delle dimensioni del ventricolo sinistro, della funzione sistolica e diastolica, dell'insufficienza mitralica, del tessuto fibroso o cicatriziale; inoltre, è opportuno anche lo studio del ventricolo destro, delle cavità atriali e la quantificazione dell'ipertensione polmonare.
- L'ecocardiografia, possibilmente 3D, è la metodica da impiegare in prima battuta per lo studio delle dimensioni, della funzione e della morfologia del ventricolo sinistro, ricorrendo alla CRM in seconda battuta.
- Il principale parametro di funzione sistolica da valutare rimane la FE, anche se sarebbe opportuno utilizzare, insieme alla FE, anche altri parametri di funzione.
- Lo studio della riserva contrattile ventricolare sinistra mediante eco-dobutamina è un'opzione da considerare per caratterizzare il substrato miocardico del paziente da sottoporre a CRT.

VALUTAZIONE DELLA DISSINCRONIA MECCANICA

Aspetti generali

La dissincronia è causa di disfunzione ventricolare e può essere dovuta o ad un ritardo dell'attivazione elettrica regionale o a differenze (eterogeneità) regionali di contrattilità o a entrambi¹⁵⁶. La dissincronia dovuta ad un ritardo dell'attivazione elettrica regionale costituisce la base fisiopatologica della CRT ed è caratterizzata da un peculiare fenotipo di scompenso cardiaco a livello cellulare e molecolare.

Occorre considerare che l'effetto di una dissincronia che viene indotta "acutamente" consiste essenzialmente nella riduzione della funzione di pompa e dell'efficienza

Tabella 12. Studio della funzione sisto-diastolica del ventricolo sinistro mediante tecnica Doppler convenzionale.

Registrazioni Doppler	Parametri valutabili
• Traccia Doppler PW dell'afflusso mitralico	• dP/dt
	• <i>Stroke distance</i>
	• Gittata sistolica anterograda, portata cardiaca, indice cardiaco
	• Durata dell'eiezione aortica
• Traccia Doppler PW dell'efflusso aortico	• Tempo isometrico di contrazione, di rilasciamento e totale
	• Indice di Tei
	• Durata del riempimento diastolico
• Traccia Doppler CW del rigurgito mitralico	• Pattern di riempimento ventricolare
	• Durata dell'insufficienza mitralica sistolica e pre-sistolica

CW, onda continua; PW, onda pulsata.

energetica del miocardio. Cronicamente, invece, si determinano nei cardiociti segnali molecolari che alterano l'accoppiamento eccitazione-contrazione e compromettono varie funzioni cellulari. L'aspetto interessante è che il recupero della sincronia elettrica con la CRT non solo migliora la funzione di pompa e l'efficienza energetica cardiaca ma ha anche un profondo effetto benefico sul fenotipo molecolare e cellulare^{157,158}.

Un recente studio sperimentale ha riportato gli effetti della dissincronia elettromeccanica sul trascrittoma cardiaco a livello regionale (il trascrittoma è la percentuale di codice genetico trascritto in molecole di mRNA). Tale effetto, in sostanza, consisteva in cambiamenti dell'espressione genica a livello della parete anteriore del ventricolo sinistro che veniva attivata per prima. La CRT è risultata in grado di correggere queste alterazioni nonostante la stimolazione artificiale avvenisse a livello della parete laterale, l'ultima ad essere attivata in ritmo spontaneo¹⁵⁹. Questo studio, pertanto, ha mostrato che il pacing biventricolare è in grado di determinare un effetto globale sul trascrittoma ventricolare, effetto, cioè, che si estende al di fuori del sito di pacing¹⁵⁹. Tali osservazioni hanno portato gli autori a sostenere che il cuore scompensato con dissincronia è una forma di malattia con profonde e peculiari differenze nell'espressione genica regionale.

Un altro fenomeno che fa comprendere l'importanza della dissincronia come causa di disfunzione ventricolare reversibile con la CRT è il pacing ventricolare destro cronico, che impone artificialmente una dissincronia di attivazione e contrazione^{160,161}. Questa situazione porta, come è noto, a rimodellamento del ventricolo sinistro ed è associata ad aumentata morbilità e mortalità: l'*upgrading* a pacing biventricolare ripristina la sincronia ventricolare e previene gli effetti negativi indotti della dissincronia¹⁶²⁻¹⁶⁹.

Sulla base di questi presupposti si comprende l'importanza di valutare sia la presenza di dissincronia ventricolare prima dell'impianto sia l'avvenuta resincronizzazione con la CRT. D'altra parte, è anche vero che molti altri fattori sono in grado di condizionare la risposta alla CRT¹⁷⁰ e fra questi un appropriato follow-up dei pazienti indirizzato al mantenimento della cattura ventricolare, del pacing ottimale, della prevenzione delle aritmie e di una terapia medica adeguata^{171,172}. Questa complessa interazione di fattori diversi può spiegare come mai, pur in presenza di dissincronia cardiaca, alcuni pazienti non rispondono alla CRT. Inoltre, non si può escludere che la CRT agisca anche attraverso meccanismi diversi dalla resincronizzazione¹⁷³.

Come valutare la dissincronia?

La dissincronia cardiaca è valutabile utilizzando parametri ottenibili mediante ECG e tecniche di imaging.

Per quanto riguarda i criteri elettrocardiografici, va considerato che, nonostante l'apparente semplicità della misura della durata del QRS, questa valutazione ha una limitata riproducibilità inter- e intraosservatore. Alcuni autori, infatti, hanno osservato fino a 50 ms di variabilità fra i cardiologi assegnati alla misura di questo parametro ed anche una bassa concordanza con le misure computerizzate¹⁷⁴. La misura della durata del QRS, pertanto, è operatore-dipendente e necessita di una precisa standardizzazione.

Le linee guida internazionali riconoscono che i criteri elettrocardiografici di dissincronia sono insoddisfacenti nel predire la risposta alla CRT e nel porre l'indicazione all'impianto, soprattutto quando la durata del QRS è <150 ms^{175,176}. Esse, tuttavia, non suggeriscono, come alternativa, l'uso dei parametri di dissincronia ottenuti attraverso le metodiche di imaging. Ciò è essenzialmente dovuto alla mancanza di ampi studi randomizzati che abbiano arruolato i pazienti sulla base della dissincronia meccanica. È anche vero, però, che in letteratura sono ormai presenti numerosi studi osservazionali che indicano che, per lo studio della dissincronia, l'approccio meccanico è superiore a quello elettrocardiografico. Questi studi sono stati effettuati utilizzando l'ecocardiografia, la CRM e le tecniche di medicina nucleare. Inoltre, è stato osservato che la presenza di dissincronia meccanica pre-impianto è essenziale per una resincronizzazione efficace¹⁷⁷ e che in assenza di dissincronia meccanica la risposta alla CRT è inferiore¹⁷⁸.

Nonostante le evidenze fisiopatologiche e cliniche sopra riportate, le opinioni sul significato e sull'opportunità di valutare la dissincronia meccanica in funzione della CRT continuano a rimanere varie¹⁷⁹⁻¹⁸⁴ e a volte del tutto opposte¹⁸⁵⁻¹⁸⁸. Noi riteniamo che la valutazione della dissincronia cardiaca vada eseguita e gestita non come elemento a sé stante ma nell'ambito di uno studio più articolato e complesso del paziente da candidare a CRT.

La dissincronia meccanica viene convenzionalmente distinta in AV, interventricolare e intraventricolare sinistra. L'ecocardiografia consente lo studio di tutte e tre le forme di dissincronia cardiaca mentre la CRM e le tecniche di medicina nucleare sono state applicate solo allo studio della dissincronia inter- e/o intraventricolare.

Dissincronia atrioventricolare

Consiste in un'alterazione del fisiologico coordinamento tra la contrazione atriale e ventricolare. Essa rappresenta il livello di dissincronia cardiaca in cui le alterazioni

dell'ECG di superficie correlano meglio con quelle meccaniche. Può essere provocata da un prolungamento sia dell'intervallo PR sia del complesso QRS. Recentemente è stato osservato che i pazienti con PR prolungato (>200 ms), QRS largo e scompenso cardiaco associato a disfunzione sistolica ventricolare sinistra hanno una prognosi peggiore e che gli effetti negativi del prolungamento dell'intervallo PR possono essere attenuati dalla CRT¹⁸⁹.

Da un punto di vista meccanico la dissincronia AV è caratterizzata da un ritardo dell'inizio della fase di riempimento diastolico ventricolare e da una sistole atriale "anticipata", che determina una chiusura precoce e incompleta della valvola mitrale con conseguente comparsa di insufficienza mitralica nella fase pre-sistolica e ulteriore riduzione della durata del riempimento ventricolare sinistro, con tendenza alla fusione delle onde di velocità E ad A al Doppler transmitralico. Ciò, da un punto di vista emodinamico, si traduce in un peggioramento del precarico ventricolare sinistro.

Una riduzione della durata del tempo di riempimento diastolico del ventricolo sinistro, inferiore al 40% della durata del ciclo cardiaco, così come la presenza di insufficienza mitralica pre-sistolica, sono considerati indici di dissincronia meccanica AV e sono risultati predittori di risposta alla CRT in piccoli studi^{190,191}. Tuttavia, nessun ampio studio multicentrico ha documentato un'accurata capacità predittiva della risposta alla CRT da parte di questi due parametri considerati singolarmente. Pertanto, a nostro avviso, la valutazione della dissincronia AV va sempre integrata con quella della dissincronia ventricolare.

Dissincronia interventricolare

Consiste in un ritardo della contrazione di un ventricolo rispetto all'altro e, allo stato attuale, può essere studiata utilizzando le tecniche Doppler e scintigrafiche.

Tecniche Doppler

Il modo più comune per valutare questa dissincronia consiste nell'applicare il Doppler PW convenzionale allo studio del flusso ematico polmonare e aortico. Il ritardo meccanico interventricolare (Qa-Qp) viene definito come la differenza fra il tempo di pre-eiezione ventricolare di sinistra (Qa) e di destra (Qp) (Tabella 13). Un ritardo 40 ms è stato proposto come marker di dissincronia interventricolare¹⁹² ed utilizzato nello studio CARE-HF fra i criteri di arruolamento dei pazienti con durata del QRS intermedia (120-150 ms)⁴⁸. In tale studio un valore pre-impianto di Qa-Qp pari a 49.2 ms ha identificato un minor rischio di eventi nei soggetti sottoposti a CRT rispetto a quelli solo in terapia medica⁴⁸. Per quanto riguarda la capacità di

questo parametro di identificare i *responder* fra i pazienti sottoposti a CRT, alcuni studi hanno riportato dati a sfavore^{193,194} o solo una modesta capacità predittiva¹⁹⁵. Altri autori hanno utilizzato un *cut-off* di 44 ms e hanno ugualmente osservato una capacità predittiva non elevata per quanto riguarda la risposta alla CRT¹⁹⁶. Recentemente una rivalutazione dello studio PROSPECT ha mostrato che la presenza di un ritardo meccanico interventricolare era associata ad una risposta favorevole alla CRT¹⁹⁷.

La dissincronia interventricolare può essere valutata anche utilizzando il DTI. Vari approcci sono stati proposti. Uno di questi confronta il ritardo fra la velocità sistolica longitudinale dell'anello mitralico (intervallo Q-M) e tricuspidale (intervallo Q-T) ma non vi sono dati sulla sua capacità predittiva¹⁹⁸. Un altro approccio valuta il ritardo fra la parete libera del ventricolo destro e una delle pareti del ventricolo sinistro utilizzando i tempi all'*onset* delle velocità sistoliche miocardiche¹⁹⁹. È stato osservato, tuttavia, che la predittività di questo indice ha una sensibilità e specificità non ottimali e un'ampia sovrapposizione dei valori di dissincronia fra il gruppo dei *responder* e dei *non-responder*¹⁹⁹. Bax et al.²⁰⁰ non hanno osservato differenze nell'entità della dissincronia interventricolare fra *responder* e *non-responder* e Yu et al.²⁰¹ hanno mostrato che la dissincronia interventricolare non è predittiva della risposta alla CRT.

La maggior parte delle evidenze ottenute con le metodiche ultrasonore sembra oggi indicare che la dissincronia interventricolare, anche se facilmente quantificabile, è poco utile per predire la risposta alla CRT.

Tecniche scintigrafiche

La dissincronia interventricolare viene studiata utilizzando l'angiocardioscintigrafia (planare) con analisi di fase e calcolando la differenza assoluta tra gli angoli di fase medi del ventricolo destro e sinistro. Questa differenza viene abitualmente espressa in angoli (gradi) ma può anche essere espressa come tempo (ms), moltiplicando la media della durata del ciclo cardiaco durante l'acquisizione per il rapporto $\text{angolo}/360^\circ$.

Gli studi disponibili basati su questa tecnica sono pochi, analizzano casistiche limitate e con risultati non sempre univoci²⁰²⁻²⁰⁴. Alcuni autori²⁰⁴ hanno riportato come *cut-off* di normalità per la dissincronia interventricolare un valore di 40 ms e hanno osservato che, utilizzando questo *cut-off*, il 70% dei pazienti con BBS presenta una dissincronia interventricolare. Purtroppo, in un altro studio condotto in pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica²⁰³ la dissincronia interventricolare non è risultata un predittore indipendente di eventi cardiaci.

Tabella 13. Principali parametri di dissincronia cardiaca.

Indice	Tecnica	Valore cut-off
Dissincronia atrioventricolare		
• Insufficienza mitralica pre-sistolica	Doppler CW	Presente/assente
Dissincronia interventricolare		
• Ritardo meccanico interventricolare (IVMD) o Qa-Qp	Doppler PW	40 ms
Dissincronia intraventricolare longitudinale		
• Ritardo setto-parete laterale (IS-L delay)	DTI color	65 ms
• Ritardo setto-parete posteriore (AS-P delay)	DTI color	65 ms
• Tv-SD (o Ts-SD o indice di Yu)	DTI color	33 ms
• T _ε -SD	DTI strain	60 ms
• oExT	DTI strain	760 ms
• SD-ε	Speckle tracking 2D	95 ms
• Strain delay index	Speckle tracking 2D	25%
Dissincronia intraventricolare radiale		
• Ritardo di movimento setto-parete posteriore (SPWMD)	M-mode	130 ms
• Ritardo setto-parete posteriore	Speckle tracking 2D	130 ms
Dissincronia inter/intraventricolare: altri indici		
• Indice di dissincronia sistolica (SDI)	Ecocardiografia 3D	8.3%
• Sum index (dissincronia inter+intraventricolare)	DTI PW	102 ms
Dissincronia torsionale		
• Torsione del VS alla chiusura aortica	Speckle tracking 2D	0.1°/cm
• Twist del VS alla chiusura aortica	Speckle tracking 2D	1°

2D, bidimensionale; 3D, tridimensionale; DTI, Doppler tissutale; PW, onda pulsata; VS, ventricolo sinistro. Modificata da Mele et al.²⁰⁶.

Dissincronia intraventricolare

Consiste in un significativo ritardo di contrazione tra segmenti diversi dello stesso ventricolo, valutabile utilizzando varie tecniche di imaging. Anche se la dissincronia del ventricolo destro può essere valutata con l'ecocardiografia *speckle tracking*, i dati della letteratura sul suo significato sono ancora preliminari²⁰⁵. Pertanto lo studio della dissincronia intraventricolare si riferisce sostanzialmente al ventricolo sinistro.

Ecocardiografia

Numerose tecniche ultrasonore sono state utilizzate per lo studio della dissincronia ventricolare: ecocardiografia M-mode, 2D e 3D; Doppler PW e CW convenzionale; PW-DTI o a codice di colori con elaborazioni di vario tipo (TSI, *strain imaging*); ecocardiografia *speckle tracking*. Tutte queste tecniche hanno vantaggi e svantaggi. Per quanto riguarda i dettagli relativi ai singoli parametri ecocardiografici (Tabella 13) si rinvia all'Expert Consensus Statement dell'American Society of Echocardiography (ASE) del 2008¹⁴, alle linee guida della Società

Italiana di Ecografia Cardiovascolare (SIEC) aggiornate nel 2011²⁰⁶ e a testi e rassegne specifiche sull'argomento²⁰⁷⁻²⁰⁹.

In questa sede va innanzitutto ricordato che lo studio multicentrico, osservazionale, non randomizzato PRO-SPECT¹⁹⁵ non ha confermato i risultati di numerosi studi osservazionali monocentrici precedenti, di più piccole dimensioni, che avevano dimostrato la superiorità, rispetto al QRS, di numerosi parametri ecocardiografici di dissincronia ventricolare sinistra nel predire il successo della CRT. In effetti, gli indici ecocardiografici valutati nel PRO-SPECT, basati su tecniche convenzionali e DTI, hanno mostrato la stessa modesta accuratezza predittiva del QRS nel predire la risposta alla CRT¹⁹⁵. In secondo luogo, gli indici basati sulla tecnica M-mode e sul DTI hanno mostrato una limitata fattibilità e riproducibilità¹⁹⁵. Ad esempio, la variabilità interosservatore del parametro M-mode SPWMD (*septal to posterior wall motion delay*) è risultata 72.1% e quella dei due parametri TDI noti come indice di Yu (Ts-SD) e ritardo setto-laterale è stata rispettivamente pari al 33.7% e al 31.9%¹⁹⁵.

I risultati dello studio PROSPECT sono stati ampiamente analizzati in numerosi commenti critici, ai quali si rimanda²¹⁰⁻²¹². Ciò che va sottolineato, a nostro avviso, è che i risultati di questo studio solo apparentemente discreditano i potenziali vantaggi dell'ecocardiografia nello studio della dissincronia cardiaca. Piuttosto, l'elevata variabilità intra- ed interosservatore degli indici considerati indicano che l'approccio metodologico utilizzato nel PROSPECT per la raccolta e l'analisi delle immagini ecocardiografiche e Doppler per lo studio della dissincronia non era adeguato. Infatti, ben 52 centri sono stati coinvolti nella raccolta delle immagini ultrasonore ed è improbabile che così tanti centri fossero ugualmente esperti nell'uso di tecniche come il DTI. Inoltre, anche alcune tecnologie utilizzate non erano adeguate: infatti i dati DTI ottenuti con gli ecocardiografi Siemens sono stati esclusi dall'analisi, in sede di *core-lab*, poiché la qualità delle immagini acquisite era subottimale.

I risultati dello studio PROSPECT sottolineano la necessità di un'appropriate tecnologia e di un'adeguata formazione ed esperienza degli operatori nello studio della dissincronia cardiaca: ciò vale per l'uso sia di tecniche ultrasonore complesse o avanzate, delle quali vanno conosciuti profondamente *pitfall* e limiti, sia di tecniche apparentemente semplici, che vanno però applicate correttamente nel contesto della CRT.

Lo studio PROSPECT ha anche messo in luce la necessità di utilizzare *core-lab* ecocardiografici "standardizzati" per studi multicentrici di tal genere al fine di ottimizzare la riproducibilità delle misure adoperate. Questo aspetto del PROSPECT ha dato spunto ad una recente Expert Consensus dell'ASE²¹³. Anche il Gruppo di Studio di Ecocardiografia della Società Italiana di Cardiologia ha recentemente affrontato il problema in un proprio documento e ha realizzato una struttura organizzativa *ad hoc*²¹⁴.

Dopo lo studio PROSPECT sono stati pubblicati ulteriori studi osservazionali che hanno mostrato la capacità di nuovi parametri ecocardiografici di dissincronia, basati essenzialmente sull'ecocardiografia *speckle tracking*^{71,78,79,178,215-224} e 3D^{225,226}, di predire la risposta alla CRT.

Per quanto riguarda la valutazione della dissincronia ventricolare mediante ecocardiografia *speckle tracking*, vanno citati, in particolare, tre indici.

Il primo è l'*indice di dissincronia radiale medio-ventricolare* che viene calcolato nella sezione asse-corto del ventricolo sinistro a livello dei muscoli papillari e definito come la differenza fra il picco di *strain* radiale più precoce e più tardivo relativamente ai sei segmenti *standard*

di tale sezione (ovvero come la differenza fra il picco dello *strain* del setto anteriore e della parete posteriore). Un *cut-off* ≥ 130 ms è risultato in grado di predire il successo della CRT nei pazienti sia con QRS largo, cioè $>120-130$ ms^{178,215,216}, sia *borderline*, cioè compreso fra 100 e 130 ms²¹⁷.

Il secondo indice è quello di *dissincronia trasversa* che viene calcolato nelle sezioni apicali 4-camere e 2-camere come deviazione standard dei tempi al picco di 12 *strain* regionali^{78,79,215,227}. Questo indice ha il vantaggio di poter essere facilmente associato al calcolo del GLS, parametro che esprime, come già si è detto, la funzione globale longitudinale del ventricolo sinistro. Nei pazienti dello studio MADIT-CRT l'indice di dissincronia trasversa e il GLS erano in grado di predire in modo indipendente il successo della CRT⁷⁸; inoltre, il miglioramento di entrambi gli indici era anche associato ad un migliore outcome⁷⁹. I due indici di dissincronia ora discussi hanno il vantaggio di una buona fattibilità e riproducibilità.

Il terzo indice da considerare è il cosiddetto *strain delay index*²²⁸. Questo indice ha un livello di complessità superiore rispetto ai precedenti ma ha mostrato, in uno studio prospettico e multicentrico recentemente pubblicato, di predire il successo della CRT in pazienti *real-life* con durata del QRS superiore e inferiore a 130 ms²²⁹. La variabilità interosservatore di questo indice è risultata del 6%.

Va anche ricordato che utilizzando l'ecocardiografia convenzionale è possibile, in presenza di BBS, riconoscere visivamente il tipico movimento anomalo del setto (definito *septal flash* o *bounce* settale) che consiste in un'oscillazione settale rapida sinistra-destra durante la fase iniziale della sistole^{230,231}. Ciò può essere osservato o sulle immagini 2D nella sezione apicale 4-camere (setto inferiore) o sulle tracce M-mode ottenute nella sezione parasternale asse-corto (setto anteriore). In uno studio la presenza e l'entità di questo fenomeno meccanico sono stati associati ad uno specifico pattern di conduzione²³². In tale studio, i pazienti con ampio *septal flash* avevano linee di blocco di conduzione in regioni non infartuate che scomparivano con la CRT: questi pazienti rispondevano maggiormente alla terapia resincronizzante rispetto ai pazienti senza o con piccolo *septal flash*²³². Altri autori hanno riportato la possibilità di incrementare o slantizzare il fenomeno meccanico del *septal flash* utilizzando l'eco-stress con dobutamina, consentendo così di riconoscere i potenziali *responder* alla CRT²³³.

Un'altra possibile valutazione è quella visiva o quantitativa del cosiddetto *apical rocking*²³⁴, che sembra anch'esso in grado di predire la risposta alla CRT²³⁵.

Infine, va considerato che è stata osservata un'asso-

ciazione significativa fra la dissincronia meccanica del ventricolo sinistro e le condizioni di carico del ventricolo stesso²³⁶. Altri report hanno mostrato che la dissincronia ventricolare può cambiare durante l'esercizio^{237,238}. Tutto ciò evidenzia la natura dinamica della dissincronia ventricolare. Sulla base di queste evidenze, le condizioni di carico del ventricolo sinistro dovrebbero essere prese in considerazione quando si usa la dissincronia ventricolare sinistra per il *decision-making* nella selezione dei candidati alla CRT o come marker surrogato di prognosi.

Risonanza magnetica

Varie tecniche possono essere impiegate per calcolare indici di dissincronia ventricolare: quella convenzionale, la *tagging* e la tecnica VENC (Tabella 14). La maggior parte degli studi ha utilizzato la tecnica di *tagging* per lo studio della dissincronia dello *strain* circonferenziale e, meno, dello *strain* longitudinale ma si tratta per lo più di studi di fisiopatologia; in uno studio la dissincronia ventricolare valutata mediante tecnica VENC è risultata un predittore indipendente di mortalità e morbilità a medio-lungo termine dopo CRT²³⁹.

Altri studi hanno indicato che la risposta alla CRT dipende non solo dalla dissincronia contrattile ma anche da altri parametri di meccanica cardiaca, come l'eterogeneità degli *strain* telesistolici regionali²⁴⁰ e la discoordinatione della contrazione regionale valutata in termini di rapporto fra *stretch* e *strain* miocardico²⁴¹, parametri che riflettono meglio la riserva contrattile reclutabile con la CRT. Analoghi studi sono stati condotti anche mediante ecocardiografia^{242,243}.

Altri studi ancora hanno evidenziato che la previsione della risposta alla CRT dipende dalla valutazione combinata della dissincronia e del tessuto cicatriziale²⁴⁴ e anche dalla posizione del catetere ventricolare sinistro²⁴⁵, come sarà chiarito più avanti.

C'è da dire che nella pratica clinica attuale la valutazione della dissincronia mediante CRM non è abitualmente effettuata: ciò dipende essenzialmente dal fatto che i metodi di valutazione (in particolare quelli basati sul *tagging*) sono poco diffusi, richiedono software costosi e, soprattutto, specifica *expertise*. Recentemente alcuni autori hanno proposto di utilizzare le immagini acquisite durante gli esami standard di CRM per la valutazione della

Tabella 14. Principali parametri di dissincronia ed eterogeneità ventricolare ottenibili mediante risonanza magnetica.

Indice	Tecnica	Valore cut-off (predittivo di risposta)
Dissincronia longitudinale		
• Temporal uniformity of strain (TUS)	Tagging	–
• Regional variance of strain ^a	Tagging	–
• Regional variance vector of principal strain (RVVPS) (or vector-sum index)	Tagging	–
• Septal-to-lateral delay in peak systolic velocity	VENC	
Dissincronia circonferenziale		
• Temporal uniformity of strain (TUS) o circumferential uniformity ratio estimate (CURE)	Tagging	–
• Regional variance of strain ^a	Tagging	–
• Regional variance vector of principal strain (RVVPS)	Tagging	–
• Standard deviation in T _{onset} of strain	Tagging	–
• Standard deviation in T _{peak,first} of strain	Tagging	–
• Septal-to-lateral delay in T _{onset} of strain	Tagging	–
• Coefficient of variation of strain ^a	Tagging	–
• Difference in septal and lateral peak strain ^a	Tagging	–
Dissincronia radiale		
• Standard deviation of phase shift of maximum wall motion	VENC (CRM-TSI)	110 ms
• Standard deviation of T to maximum wall thickness	Convenzionale	–

CRM, cardio-risonanza magnetica; TSI, tissue synchronization imaging; VENC, Velocity ENCoding.

^aindici di eterogeneità.

Modificata da Mele et al.¹⁵.

dissincronia: questo approccio potrebbe rendere lo studio della dissincronia cardiaca più facile nella pratica clinica¹⁰⁵.

Tecniche scintigrafiche

La dissincronia intraventricolare può essere studiata applicando l'analisi di fase a varie tecniche scintigrafiche: l'angiocardioscintigrafia (planare), che consente il calcolo degli angoli di fase medi del ventricolo destro e sinistro, la tecnica GBPS e la GMPS, che genera i cosiddetti "istogrammi di fase", la cui analisi produce almeno cinque parametri quantitativi: fase di picco, deviazione standard della fase, ampiezza di banda, asimmetria e curtosità²⁴⁶.

Per quanto riguarda le prime due tecniche, vi sono al momento pochi studi in letteratura che consentano di suggerirne l'uso al di fuori del contesto di ricerca. Per quanto riguarda, invece, la GMPS²⁴⁷, vi sono numerosi lavori pubblicati relativi allo studio della dissincronia ventricolare in ambito clinico ma quasi tutti provenienti dallo stesso gruppo di ricercatori e in popolazioni ristrette di pazienti²⁴⁸⁻²⁵¹. Inoltre, fra i vari parametri ottenibili, solo la deviazione standard della fase ha mostrato di avere la capacità di predire la risposta alla CRT in uno studio²⁵¹. Pertanto, il reale valore della GMPS nel predire la risposta alla CRT deve essere ancora chiarito. Fra i limiti delle tecniche scintigrafiche vanno anche considerate la bassa risoluzione temporale e la difficoltà a ripetere l'esame durante il follow-up della CRT a causa del non trascurabile impatto dosimetrico sui pazienti.

Recentemente è stato proposto l'uso della *gated*-PET con 18-FDG per la valutazione combinata della vitalità miocardica e della dissincronia ventricolare sinistra²⁵². Si tratta di un approccio interessante che necessita di ulteriori conferme.

Tomografia computerizzata

In uno studio è stato osservato che la TC può essere utilizzata, con buona riproducibilità, per quantificare la dissincronia ventricolare sinistra attraverso l'analisi dell'ispessimento parietale miocardico²⁵³. Questa osservazione, tuttavia, va considerata come preliminare poiché non vi sono ancora dati sulla capacità della dissincronia ventricolare valutata mediante TC di predire il successo della CRT. Inoltre va tenuto presente che la risoluzione temporale della TC è limitata.

Dissincronia meccanica e QRS "stretto"

Nella pratica clinica una quota non trascurabile di pazienti con scompenso cardiaco viene sottoposta a impianto di CRT anche in presenza di QRS "stretto", inferiore

cioè a 120 ms. Tale quota è pari al 9% dei pazienti scompensati secondo una recente *survey* europea²⁵⁴ e al 12% circa in base ad un registro nazionale americano²⁵⁵. L'impianto di un pacemaker biventriolare in presenza di QRS "stretto" è più frequente nei centri con elevato volume di impianti²⁵⁶. Un recente studio, inoltre, mostra che la CRT è efficace anche in pazienti con scompenso cardiaco e normale durata del QRS²⁵⁷. È evidente, pertanto, che il problema dell'indicazione alla CRT anche in pazienti scompensati con QRS "stretto" è rilevante e che la valutazione della dissincronia meccanica potrebbe potenzialmente giocare un ruolo.

È stato osservato che l'uso, nei pazienti con QRS "stretto", degli indici di dissincronia meccanica utilizzati nello studio PROSPECT ha portato a risultati contrastanti: favorevoli in studi monocentrici²⁵⁸⁻²⁶⁰ e nello studio DESIRE²⁶¹ e sfavorevoli in altri trial, come il RethinQ²⁶² e l'ESTEEM-CRT²⁶³. Recentemente, tuttavia, sono stati pubblicati nuovi studi che, utilizzando l'ecocardiografia *speckle tracking*, hanno mostrato la possibilità di riconoscere in modo accurato la presenza di dissincronia ventricolare sinistra anche in pazienti con QRS "stretto" o *borderline* e di predire il successo della CRT in modo migliore rispetto agli indici precedenti^{217,229,264}. Non è escluso che il valore *cut-off* necessario per predire, utilizzando lo stesso indice, il successo della CRT in pazienti con QRS "largo" e "stretto" possa essere diverso²⁶⁵. Lo studio Echo-CRT (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00683696>), i cui risultati sono previsti per il 2012, potrà probabilmente aiutare a chiarire il ruolo della dissincronia meccanica del ventricolo sinistro nei pazienti con scompenso cardiaco e QRS "stretto".

Riassunto

Alla luce di quanto esposto precedentemente, vi sono alcune domande fondamentali a cui rispondere: quando è il caso di valutare la dissincronia meccanica? Con quale indice? Con quale tecnica di imaging?

Innanzitutto, in accordo con le raccomandazioni dell'ASE¹⁴, riteniamo che, allo stato attuale, le tecniche di imaging non vadano utilizzate per negare l'impianto del pacemaker biventriolare ai pazienti che hanno indicazione alla CRT sulla base dei criteri clinici ed elettrocardiografici delle linee guida internazionali. In altri termini, l'assenza di dissincronia meccanica non costituisce un elemento per modificare le indicazioni ormai consolidate alla CRT, soprattutto nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA III e IV), anche se la mancanza di dissincronia meccanica è risultata associata ad una minore risposta alla CRT^{178,220}. Riteniamo invece che, al momento, l'*evidenza* di dissincronia meccanica, individuata mediante tecniche di imaging, possa essere di au-

silio nell'ottimizzare la selezione dei candidati alla CRT, soprattutto in un'ottica di corretta redistribuzione delle limitate risorse disponibili, nei casi in cui le evidenze di efficacia di questa terapia sono minori e cioè: 1) pazienti fortemente sintomatici (classe NYHA III e IV ambulatoriale) con QRS intermedio (120-150 ms)^{175,176} o ≥ 120 ms e morfologia diversa dal BBS²⁶⁶; 2) pazienti lievemente sintomatici (classe NYHA II) con QRS 120-150 ms o ≥ 150 ms con morfologia diversa dal BBS, candidati all'impianto di un defibrillatore^{1,267}.

Per quanto riguarda i pazienti in classe NYHA III-IV con QRS "stretto", riteniamo che in questi pazienti, se la terapia farmacologica è già massimale, l'evidenza di dissincronia meccanica nel ventricolo sinistro, potenzialmente correggibile mediante stimolazione biventriolare, potrebbe giustificare l'uso della CRT, in accordo con il paziente, come ulteriore *chance* terapeutica per il controllo della sintomatologia.

Inoltre, nello scompenso cardiaco in classe NYHA I-II l'uso della dissincronia meccanica potrebbe essere utile per individuare i pazienti con maggiore probabilità di risposta, soprattutto in un'ottica di ottimizzazione delle risorse disponibili, anche economiche.

Per quanto riguarda il tipo di dissincronia da valutare, sarebbe opportuna, quando possibile, la valutazione di tutti e tre i livelli di dissincronia cardiaca (AV, interventricolare e intraventricolare) al fine di caratterizzare al meglio il paziente da un punto di vista fisiopatologico e poter verificare gli eventuali cambiamenti, in termini di meccanica cardiaca, ottenuti con la CRT. Dal punto di vista della predittività della risposta al trattamento, invece, l'interesse deve essere focalizzato essenzialmente sulla dissincronia intraventricolare sinistra.

Infine, per quanto riguarda la tecnica di imaging da utilizzare, se la qualità delle immagini è adeguata, l'ecocardiografia *speckle tracking* può rappresentare, allo stato attuale, il metodo da applicare in prima battuta, soprattutto considerando la relativa semplicità e la buona riproducibilità degli indici precedentemente commentati. Le tecniche di CRM che studiano la dissincronia ventriolare, invece, sono in genere relativamente complesse e, a causa della scarsa diffusione della CRM, esse sono appannaggio di pochi centri e quindi non sempre proponibili per la pratica clinica. Le tecniche scintigrafiche sono poco usate per lo studio della dissincronia ventriolare, hanno scarsi dati di predittività a supporto ed espongono a radiazioni ionizzanti. Esse, pertanto, andrebbero utilizzate in terza battuta. Ad oggi l'esperienza con la TC per lo studio della dissincronia ventriolare è del tutto preliminare.

Messaggi principali

- La presenza di dissincronia meccanica ventriolare sinistra predice il successo della CRT ma non è sufficiente per garantire la risposta; d'altra parte, l'assenza di dissincronia meccanica ventriolare non deve essere usata per negare la CRT ai pazienti con indicazione all'impianto in base alle linee guida.

- La dissincronia ventriolare sinistra può essere utilizzata, come supporto all'impianto, in pazienti con QRS intermedio (120-150 ms) o con QRS >120 ms e morfologia del QRS diversa dal BBS.
- Al momento le maggiori evidenze per la quantificazione della dissincronia meccanica riguardano l'ecocardiografia *speckle tracking* e, meno, l'ecocardiografia 3D; una valutazione qualitativa e semplice della dissincronia è la ricerca del fenomeno meccanico del *septal flash* mediante ecocardiografia convenzionale.

IDENTIFICAZIONE DEL SITO OTTIMALE DI PACING

L'identificazione del sito ottimale di stimolazione del ventricolo sinistro costituisce oggi una priorità nella valutazione del paziente da sottoporre a CRT²⁶⁸. Essa prevede la valutazione di tre aspetti fondamentali: 1) l'individuazione della sede di maggior ritardo di attivazione elettrica e quindi (teoricamente) meccanica; 2) la capacità di tale sede di rispondere adeguatamente allo stimolo elettrico propagando il fronte di attivazione e conseguentemente la funzione meccanica; 3) la possibilità anatomica e la fattibilità operatoria di raggiungere tale sede.

Sede di maggior ritardo contrattile

Anche se la CRM e le tecniche nucleari consentono di riconoscere la sede con il maggior ritardo contrattile²⁶⁹, l'ecocardiografia è la tecnica maggiormente utilizzata a questo scopo. Varie sono le tecniche ultrasonore che sono state impiegate nel corso degli anni: l'intervallo CO (fine onda A-inizio onda E) a livello regionale sulle curve DTI spettrali²⁷⁰, il tempo al picco delle velocità miocardiche longitudinali con la tecnica TSI²⁷¹, la *delayed longitudinal contraction* regionale mediante *tissue tracking*²⁷², il picco dello *strain* circonferenziale e radiale con la tecnica *speckle tracking* 2D^{215,273,274} e 3D²²⁴.

In genere il maggiore ritardo elettromeccanico si verifica a livello della parete postero-laterale ma in molti altri casi la localizzazione varia, anche in relazione all'etiologia, ischemica e non ischemica, della cardiomiopatia²⁷². Anche se la variabilità della sede del maggior ritardo contrattile può essere parzialmente messa in conto all'esiguo numero di pazienti e alla diversità delle tecniche utilizzate (che talvolta rilevano differenti aspetti meccanici dello stesso fenomeno contrattile) nei vari studi pubblicati, le osservazioni sopra riportate indicano, comunque, che la sede del maggior ritardo elettromeccanico non può essere assunta *a priori* ma va ricercata nel singolo paziente.

Diversi studi iniziali hanno valutato gli effetti della CRT in relazione al sito di stimolazione riportando risultati contrastanti. Infatti, mentre alcuni autori hanno osservato che, stimolando la parete laterale²⁷⁵ o posizionando il catetere sinistro nella vena laterale o postero-laterale²⁷⁶, la risposta alla CRT è migliore, altri ricercatori²⁷⁷ hanno riportato che gli effetti della CRT sono indipendenti dal sito di stimolazione nel ventricolo sinistro. Questi studi avevano tutti il limite di non sapere quale fosse il sito con il maggiore ritardo elettromeccanico e quindi non potevano valutare la concordanza fra sito più ritardato e localizzazione del pacing.

Al contrario dei precedenti, studi basati sulle tecniche di imaging hanno portato a risultati per la maggior parte, anche se non completamente, univoci. Ansalone et al.²⁷⁰ hanno osservato, in pazienti con cardiomiopatia dilatativa di origine non ischemica e BBS, che solo quando il sito di pacing e quello di maggior ritardo elettromeccanico coincidono si ottiene una resincronizzazione ottimale e la miglior risposta acuta alla CRT. Questa osservazione è stata confermata da altri autori^{215,278} ma non da tutti²⁷⁹. Pertanto, in base agli studi che hanno verificato la effettiva concordanza o discordanza fra il sito di pacing e quello di massimo ritardo meccanico, si può ritenere che l'ottenimento della concordanza sia importante ai fini della risposta alla CRT (in termini di variazione immediata, a medio e a lungo termine dei volumi e della FE del ventricolo sinistro).

Altri autori²⁸⁰ hanno sottolineato l'importanza di correlare la sede di stimolazione ventricolare sinistra con quella di stimolazione ventricolare destra, aprendo nuovi scenari sulla modalità di impianto e di valutazione dei siti di stimolazione da ricercare. Recenti studi, inoltre, sottolineano che la stimolazione apicale del ventricolo sinistro compromette l'outcome dei pazienti sottoposti a CRT e va sempre evitata^{281,282}.

Un altro studio da considerare è quello di Spragg et al.²⁸³. Questi autori, utilizzando la stimolazione endocardica e un sistema di mappaggio elettroanatomico, hanno osservato che il sito ottimale di stimolazione non corrisponde necessariamente a quello con il maggiore ritardo di attivazione elettrica, con apparente contraddizione rispetto a quanto osservato nella maggior parte degli studi, prima discussi, che hanno considerato il ritardo dell'attivazione meccanica. Secondo quanto ipotizzato da Spragg et al.²⁸³ ciò può riflettere una disconnessione fra l'attivazione elettrica e meccanica, a livello del sito di pacing ottimale, causata da regioni a conduzione lenta o da linee di blocco di conduzione o da entrambe.

Alcuni autori²⁸⁴ hanno proposto l'uso dell'ecocardiografia intracardiaca accoppiata con il *velocity vector imaging* (VVI) per guidare il posizionamento del catetere sinistro al momento dell'impianto valutando la dissincronia ventricolare. I risultati dello studio mostrano che l'ecocardiografia intracardiaca è fattibile e sicura durante l'impianto del pacemaker biventricolare e che questa strategia è utile per determinare la posizione finale dell'elettrodo sinistro e la modalità di pacing che consente la migliore resincronizzazione intraprocedurale. Infine, appare interessante, anche se del tutto preliminare, la possibilità di effettuare l'ecocardiografia transtoracica durante l'impianto^{285,286}.

Caratteristiche della sede di pacing

La sede di pacing nel ventricolo sinistro deve avere la capacità di propagare adeguatamente lo stimolo elettrico consentendo così la stimolazione e la contrazione delle zone miocardiche circostanti. Pertanto, non è sufficiente che la stimolazione sia condotta sulla regione ventricolare meccanicamente più ritardata ma è necessario anche che tale zona sia vitale anche se disfunzionante. Se il segmento stimolato è costituito da una cicatrice transmurale, la capacità di propagazione dello stimolo è compromessa: ciò può ostacolare il processo di resincronizzazione e, molto probabilmente, condizionare negativamente la risposta alla CRT.

Il riconoscimento del tessuto cicatriziale e della vitalità nella zona di pacing può essere effettuato con varie tecniche di imaging. La CRM, ed in particolare la tecnica del *delayed enhancement*, è certamente la metodica di riferimento per lo studio del tessuto cicatriziale e per stabilire la transmuralità del tessuto fibroso. In un recente studio è stato chiaramente dimostrato che il riconoscimento della fibrosi miocardica mediante CRM può guidare l'impianto del catetere stimolatore sinistro evitando la stimolazione delle zone cicatriziali e quindi favorendo la risposta alla CRT²⁸⁷.

Anche le metodiche nucleari e l'ecocardiografia convenzionale²⁸⁸, da *stress*^{89,289,290} e *speckle tracking*^{89,245,291-294} sono state utilizzate per valutare la presenza di tessuto fibroso/cicatriziale o altamente disfunzionante nella zona di pacing. Per quanto riguarda, in particolare, l'ecocardiografia *speckle tracking*, essa ha il vantaggio di poter offrire contemporaneamente, sulle stesse curve di *strain* regionale, una valutazione sia del ritardo sia dell'ampiezza (entità) della contrazione, favorendo così notevolmente l'identificazione della corretta zona da stimolare. Vari studi sono stati pubblicati con l'uso di questa tecnica.

Khan et al.²⁹¹, utilizzando la valutazione dello *strain ra-*

diale, hanno osservato che, in presenza di dissincronia ventricolare, la concordanza fra sito di stimolazione e sito di maggior ritardo meccanico determina una risposta positiva alla CRT, che tuttavia viene compromessa se il segmento stimolato ha uno *strain* radiale sistolico di picco molto ridotto (<10%), compatibile con l'assenza di vitalità. Altri autori, tuttavia, hanno utilizzato un diverso *cut-off* di *strain* radiale per indicare l'assenza di vitalità nella regione del catetere stimolatore sinistro (<16.5%)²⁴⁵. È interessante notare che questo *cut-off* è simile a quello riportato da alcuni autori che hanno valutato lo *strain* radiale di picco mediante CRM²⁹⁵.

Becker et al.²⁹² hanno definito l'assenza di vitalità di un segmento miocardico in base ad uno *strain* circonferenziale >-11.1%. Stimolando segmenti ventricolari con questa caratteristica la risposta alla CRT era minore.

Norisada et al.²⁹³ hanno valutato lo *strain longitudinale* a livello della zona di pacing nel ventricolo sinistro (zona postero-laterale) e hanno osservato che un valore *cut-off* di -7.8% era in grado di distinguere i *responder* dai *non-responder* alla CRT.

Recentemente sono stati presentati i dati di uno studio randomizzato, lo studio TARGET, in base al quale il beneficio della CRT è maggiore quando il catetere viene posto sui segmenti miocardici vitali identificati mediante ecocardiografia *speckle tracking*²⁹⁴. Questa tecnica è stata anche utilizzata nello studio della riserva contrattile locale nella regione del pacing ventricolare sinistro⁸⁹.

Secondo alcuni autori il metodo ideale per l'ottimizzazione della sede di stimolazione biventricolare sarebbe la valutazione intraprocedurale di diverse configurazioni di stimolazione sulla resincronizzazione meccanica e la risposta emodinamica^{296,297}. L'ecocardiografia potrebbe essere, in questo contesto, una tecnica utile. Tuttavia, nonostante dati preliminari a favore di questo approccio²⁹⁸, i risultati ottenuti in acuto non sembrano essere predittivi nel medio termine²⁹⁹ ed inoltre rimangono evidenti limiti di applicazione della metodica legati alla posizione del paziente e all'aumentato rischio di infezioni per il prolungamento della procedura.

Va sottolineato che, usando la stimolazione endocavitaria guidata da un sistema di mappaggio elettroanatomico, alcuni autori hanno osservato che il sito ottimale di stimolazione è localizzato, in genere, lontano dalle zone infartuali²⁸³.

Raggiungibilità della sede di pacing

Uno dei principali problemi della CRT è il corretto posizionamento dell'elettrodo ventricolare sinistro a livello del sito ritenuto ottimale. Sono possibili tre approcci per

l'impianto di tale elettrodo: 1) l'approccio epicardico per via toracotomica; 2) quello endocardico attraverso il cateterismo transtettale; 3) quello transvenoso tramite il seno coronarico utilizzando una via venosa coronarica. Quest'ultimo approccio è quello più usato dal momento che ha i minori rischi procedurali anche se può richiedere un tempo di impianto lungo con conseguente prolungata esposizione radiologica, può fallire in alcuni casi e in altri complicarsi con la dislocazione dell'elettrodo. Due delle maggiori difficoltà dell'approccio transvenoso sono il numero esiguo di rami venosi coronarici nella parete ventricolare giudicata adatta all'impianto e la grande variabilità nell'anatomia delle vene coronariche^{300,301}.

In genere la visualizzazione del circolo venoso coronarico viene effettuata mediante venografia subito prima di posizionare il pacemaker; tuttavia, per le ragioni esposte prima, la morfologia delle vene coronariche dovrebbe essere valutata con metodiche non invasive prima di procedere all'impianto in modo da poter pianificare l'approccio più corretto, epicardico o transvenoso, nel singolo paziente.

L'anatomia delle vene coronariche può essere studiata in modo non invasivo con la MDCT^{302,303}. Vari studi sono stati pubblicati a questo riguardo in pazienti sia con scompenso cardiaco^{304,305} sia con cardiopatia ischemica^{306,307} evidenziando l'accuratezza della TC coronarica nello studio del sistema venoso cardiaco. È stata anche osservata la scarsità di vene laterali nei pazienti con storia di infarto miocardico o di intervento di bypass aortocoronarico^{306,307}. La mancanza di queste vene tributarie del seno coronarico può essere in relazione alla formazione di una cicatrice infartuale che causa la regressione del sistema di drenaggio venoso da segmenti non più vitali. Inoltre, la TC è risultata efficace anche per preparare l'intervento di revisione di un elettrodo ventricolare sinistro precedentemente impiantato³⁰⁸.

Molti clinici non accettano di prescrivere la TC in funzione della CRT per evitare l'eccessiva esposizione a radiazioni ionizzanti³⁰⁹ a pazienti destinati a riceverne una dose significativa durante la procedura di impianto³¹⁰⁻³¹³. Uno studio recente, tuttavia, ha evidenziato che la valutazione del sistema venoso coronarico ottenuta mediante TC prima dell'impianto comportava una riduzione del tempo complessivo di impianto nonché una riduzione nell'uso del contrasto e della fluoroscopia³¹⁴. Sulla base di queste osservazioni, che pur necessitano di conferme, riteniamo che la possibilità di eseguire la TC delle vene coronariche in funzione della CRT vada oggi considerata come un'opzione percorribile³¹⁵, ovviamente da inserire in una valutazione rischi/benefici adattata al singolo paziente. Non bisogna di-

menticare, a questo proposito, che le TC più recenti consentono lo studio vascolare coronarico con un abbassamento delle dosi fino a 1-3 mSv.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati vari studi che, utilizzando il cosiddetto approccio 3D *whole-heart*, hanno mostrato che anche la CRM può essere utilizzata per visualizzare il sistema venoso cardiaco e misurare il diametro ostiale delle vene principali, la loro lunghezza, la distanza dal seno coronarico e gli angoli fra il seno coronarico o la vena cardiaca magna e le vene tributarie³¹⁶⁻³²⁰ anche in pazienti con scompenso cardiaco³²¹. Questi studi hanno complessivamente confermato l'ampia variabilità individuale dell'anatomia del sistema venoso coronarico (soprattutto in termini di presenza, posizione e diametro delle vene tributarie) ma hanno utilizzato in alcuni casi sequenze sperimentali, in altri mezzi di contrasto intravascolari (non applicabili nella pratica clinica di tutti i centri che effettuano CRM) e in altri ancora apparecchi ad alto campo (3T).

Recentemente Younger et al.³²² hanno mostrato che l'imaging del sistema venoso coronarico può essere eseguito, con scansioni WHCA (*whole heart coronary angiography*), come parte di un protocollo globale di CRM che prevede la valutazione della perfusione miocardica, della funzione ventricolare sinistra e del *delayed enhancement* utilizzando un agente di contrasto standard extravascolare a base di gadolinio. Le misure del sistema venoso coronarico sono risultate simili a quelle ottenute utilizzando la MDCT³⁰². Il risultato più interessante del lavoro di Younger et al.³²², tuttavia, è stato la possibilità di valutare, utilizzando le immagini di un unico studio, la relazione spaziale fra le vene coronariche e il tessuto miocardico cicatriziale. Questo tipo di informazione è stata successivamente ottenuta anche da altri autori mediante CRM^{323,324}.

Alcuni limiti della valutazione del sistema venoso coronarico mediante CRM vanno sottolineati. Innanzitutto, l'adeguata visualizzazione delle vene coronariche dipende dalla qualità dei dati acquisiti³²². Immagini ad alta risoluzione di tutto il cuore richiedono l'acquisizione di un numero elevato di cicli RR, il che rende questa tecnica particolarmente influenzabile dalle variazioni di respiro e frequenza cardiaca e dai movimenti del paziente. Anche se alcune di queste interferenze possono essere parzialmente corrette utilizzando algoritmi specifici (ad es. quelli di rigetto delle aritmie), nella pratica clinica circa un terzo degli studi WHCA può avere una qualità inadeguata³²². Un secondo aspetto da considerare è che vi sono pochi dati di confronto fra CRM e venografia invasiva per la valutazione delle vene coronariche³²³: pertanto la reale capacità di riconoscere il sistema venoso coronarico da

parte della CRM non è nota. Infine, le popolazioni di pazienti degli studi finora pubblicati sono, in genere, numericamente esigue, spesso con una prevalenza di soggetti normali.

Non va dimenticato che anche l'ecocardiografia consente la valutazione del seno coronarico, del quale è possibile caratterizzare sia la posizione sia le dimensioni. Si tratta di una valutazione semplice e affidabile, che andrebbe effettuata di routine.

Riassunto

Sulla base delle evidenze finora disponibili appare chiaro che le caratteristiche della zona di pacing nel ventricolo sinistro condizionano la risposta alla CRT. In particolare, la migliore risposta si ottiene stimolando le zone con il maggior ritardo contrattile e conservata vitalità mentre è da evitare la stimolazione di cicatrici transmurali e dei segmenti apicali.

Sono possibili varie strategie per il riconoscimento della zona ottimale di pacing³²⁵. Una possibilità è identificare tale zona mediante tecniche ecocardiografiche o CRM prima dell'impianto del pacemaker e accoppiare questa valutazione allo studio dell'albero venoso coronarico mediante TC per valutare la fattibilità o meno dell'approccio transvenoso all'impianto del catetere sinistro. È stato osservato che, in caso di anatomia venosa coronarica sfavorevole, l'impianto del catetere sinistro per via chirurgica minitoracotomica è preferibile all'impianto transvenoso³²⁶.

Una seconda possibilità potrebbe essere l'uso della sola CRM per lo studio combinato del tessuto miocardico e del sistema venoso coronarico: questo approccio, tuttavia, sembra al momento appannaggio solo di centri di ricerca, vista la scarsa esperienza – nella pratica di routine – nello studio delle vene coronariche mediante CRM e i limiti precedentemente discussi.

Una terza possibilità consiste nell'effettuare intraoperatoriamente la valutazione sia del sito ottimale di pacing (mediante ecocardiografia intracardiaca) sia dell'albero venoso coronarico (mediante venografia): questo approccio, tuttavia, è ovviamente svantaggioso nel caso di vene non disponibili per il raggiungimento della zona ottimale di stimolazione in quanto il paziente è già preparato, in sala operatoria, per l'impianto del pacemaker e la stimolazione epicardica per via toracotomica diventa, a questo punto, difficilmente proponibile.

Al momento non esiste un confronto fra queste ed altre strategie di approccio al problema dell'ottimizzazione della zona di pacing nel ventricolo sinistro. Il nostro suggerimento è quello di utilizzare al massimo le possibilità offerte dall'imaging cardiaco nella fase di valutazione del paziente prima dell'impianto. A questo scopo può essere vantaggioso impiegare l'ecocardiografia in prima battuta: infatti, se la qualità delle immagini lo consente, si possono individuare le cicatrici transmurali e il tessuto miocardico non vitale mediante valutazione regionale

dello spessore parietale a riposo o della risposta all'ecodotamina a bassa dose; un'altra possibilità è l'uso dell'ecocardiografia *speckle tracking*, se questa tecnica è disponibile. In caso di inadeguate immagini ecocardiografiche, la CRM (eventualmente accoppiata ad uno studio con stress) costituisce l'approccio di seconda battuta.

La TC coronarica è al momento l'approccio non invasivo di riferimento per lo studio delle vene coronariche. Essa potrebbe essere considerata, a nostro avviso, quando un potenziale candidato a CRT viene sottoposto ad esame TC per altri motivi (ad es. per studio dell'albero arterioso coronarico per la diagnosi eziologica di cardiomiopia o per studio delle cavità cardiache) ma la decisione finale va sempre presa bilanciando i rischi/benefici connessi alle dosi radiologiche. Anche l'uso selettivo della TC coronarica (cioè in assenza di altre indicazioni) per la valutazione del sistema venoso cardiaco va lasciato alla decisione di ogni centro sulla base di un bilancio rischi/benefici relativo al singolo paziente. Occorre comunque tener presente che la valutazione pre-impianto del sistema venoso cardiaco mediante coronaro-TC può potenzialmente ridurre la successiva esposizione fluoroscopica durante l'impianto.

Alcuni studi indicano anche la possibilità di *image fusion* fra lo studio venoso mediante CRM o TC e la fluoroscopia per facilitare l'impianto del pacemaker biventricolare^{327,328} così come fra l'anatomia venosa alla TC e la disincronia ventricolare ecocardiografica³²⁹. Si tratta di studi interessanti ma del tutto preliminari. Inoltre, le tecniche di *image fusion* o comunque di integrazione fra immagini e dati elettromeccanici³³⁰ sono al momento a disposizione solo di pochi centri.

Messaggi principali

- La zona ottimale di pacing nel ventricolo sinistro andrebbe individuata prima dell'impianto ricercando l'area con il maggior ritardo contrattile e preservata vitalità; a questo scopo può essere utile l'ecocardiografia convenzionale e/o *speckle tracking* e, in seconda battuta, la CRM.
- La raggiungibilità venosa della zona ottimale di pacing andrebbe ricercata essenzialmente mediante coronaro-TC al fine di indicare l'impianto transvenoso o epicardico dell'elettrodo sinistro.
- L'uso delle tecniche che utilizzano radiazioni ionizzanti andrebbe sempre deciso sulla base del rapporto rischi/benefici nel singolo paziente.

OTTIMIZZAZIONE DEL PACING

L'ottimizzazione del pacing riguarda sia l'intervallo AV (ritardo di attivazione AV) sia l'intervallo VV (ritardo di attivazione interventricolare) con lo scopo di realizzare il miglior riempimento e quindi la massima gittata sistolica del ventricolo sinistro.

Allo stato attuale non è noto se la sequenza di otti-

mizzazione (prima l'intervallo AV e poi il VV o viceversa) abbia rilevanza. In ogni caso, almeno in acuto, l'ottimizzazione combinata dell'intervallo AV e VV sembra avere un maggior effetto benefico rispetto alla sola ottimizzazione dell'intervallo AV³³¹.

Ottimizzazione dell'intervallo atrioventricolare

Un intervallo AV troppo lungo determina una contrazione atriale troppo anticipata rispetto alla successiva sistole ventricolare, riducendo il tempo di riempimento ventricolare e generando o aggravando un'insufficienza mitralica presistolica. Al Doppler transmitralico l'onda di velocità A anticipa progressivamente fino a fondersi con l'onda di velocità E. Per intervalli AV eccessivamente lunghi le due onde possono addirittura sovrapporsi originando un'unica onda di riempimento ventricolare (Figura 1).

Un intervallo AV troppo corto sposta molto in avanti la sistole atriale fino a farla verificare simultaneamente alla sistole ventricolare riducendo, fino ad annullare, il con-

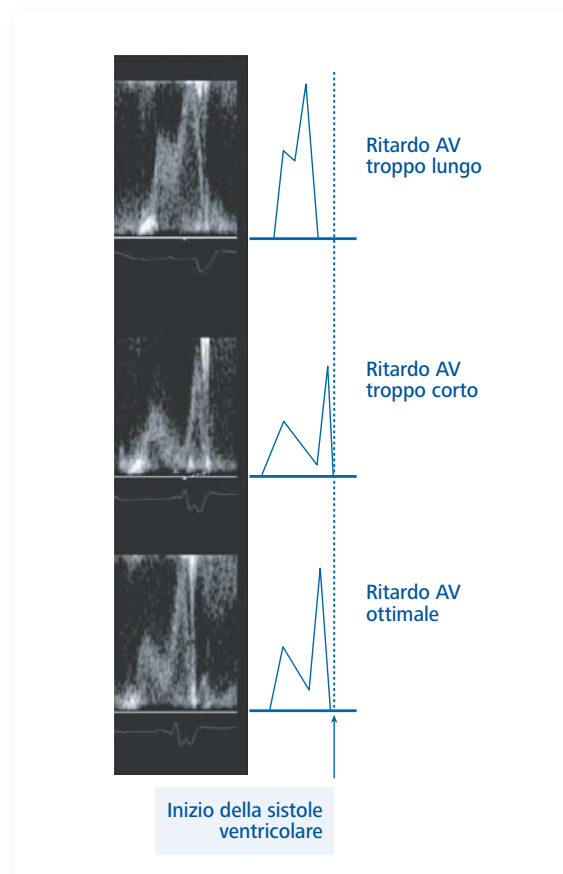


Figura 1. Esempi di ritardo atrioventricolare (AV).

tributo atriale al riempimento ventricolare. Al Doppler transmitralico l'onda di velocità A viene prematuramente e progressivamente troncata fino a che essa scompare completamente quando la sistole atriale è del tutto sovrapposta alla contrazione ventricolare (Figura 1).

L'intervallo AV ottimale è quello che assicura il maggior riempimento possibile, cioè il maggior precarico ventricolare, e di conseguenza la maggiore gittata sistolica, favorendo lo svuotamento dell'atrio sinistro e quindi l'emodinamica atriale. Inoltre, l'ottimizzazione dell'intervallo AV nei pazienti con pacemaker biventricolare ha anche l'obiettivo di consentire la cattura del ventricolo da parte dello stimolo artificiale e quindi un'efficace resincronizzazione ventricolare.

Nel corso degli ultimi anni sono stati proposti numerosi metodi per l'ottimizzazione dell'intervallo AV, molti basati su tecniche eco-Doppler. Per quanto riguarda la descrizione dettagliata degli aspetti tecnici, dei vantaggi e degli svantaggi dei singoli metodi si rinvia ad alcune rassegne di riferimento^{14,332-336}. Qui è sufficiente ricordare che, in genere, per l'ottimizzazione viene utilizzato il Doppler PW transmitralico, basandosi sul concetto che le alterazioni dell'intervallo AV determinano una variazione diretta del tempo di riempimento ventricolare. In pratica si applica il cosiddetto metodo "iterativo" che consiste nel ripetere la misura del tempo di riempimento ventricolare (o dell'integrale tempo-velocità) sulla traccia Doppler ad intervalli AV progressivamente decrescenti di 20 ms. È consigliabile partire da un intervallo AV lungo, ad esempio di 200 ms, prestando particolare attenzione al mantenimento del volume campione del Doppler PW sempre nella stessa posizione. Non tutti gli autori, comunque, sono d'accordo sull'uso del metodo Doppler transmitralico³³⁷.

Mentre non vi è alcun dubbio che l'ottimizzazione dell'intervallo AV è utile per massimizzare gli effetti emodinamici della CRT in acuto³³², il ruolo di questa procedura nel condizionare gli effetti della CRT a medio e lungo termine è stato poco esplorato in passato in studi clinici finalizzati. Va detto, inoltre, che, se escludiamo lo studio Contak CD, l'ottimizzazione dell'intervallo AV era prevista dal protocollo dei grandi trial clinici sulla CRT. L'ottimizzazione del riempimento del ventricolo sinistro mediante Doppler transmitralico è stato l'approccio più utilizzato: in particolare, il metodo Doppler iterativo è stato usato nello studio CARE-HF e il metodo Doppler di Ritter negli studi MUSTIC-SR e MIRACLE. Nello studio COMPANION, invece, è stato usato un algoritmo interno al pacemaker, non basato sull'imaging³³². È evidente, pertanto, che i risultati favorevoli di questi trial tengono

conto dell'ottimizzazione dell'intervallo AV, anche se non è possibile sapere se tali risultati sarebbero stati diversi senza tale ottimizzazione.

Un piccolo studio randomizzato, in singolo cieco, che ha confrontato l'ottimizzazione del ritardo AV mediante Doppler transaortico rispetto ad un ritardo AV empirico di 120 ms, ha mostrato, dopo 3 mesi di CRT, un miglioramento di almeno una classe NYHA nel 75% dei pazienti con ritardo AV ottimizzato e solo nel 40% dei pazienti con intervallo AV empirico. Tuttavia, nello stesso studio, analizzando endpoint più oggettivi, l'ottimizzazione dell'intervallo AV non è stata superiore all'intervallo AV empirico nel migliorare i volumi e la FE del ventricolo sinistro e la capacità funzionale valutata mediante il test del cammino dei 6 min³³⁸.

Recentemente è stato pubblicato lo studio SMART-AV³³⁹ in base al quale non sembra esservi differenza, nella risposta alla CRT in termini di inversione del rimodellamento ventricolare, fra i pazienti sottoposti a CRT con intervallo AV fisso (120 ms) e quelli con intervallo AV ottimizzato. L'ottimizzazione si basava o su criteri meccanici, mediante approccio ecocardiografico con il metodo Doppler iterativo transmitralico, o su criteri elettrici, sfruttando un algoritmo interno al pacemaker. Gli autori dello studio hanno concluso che l'ottimizzazione dell'intervallo AV effettuata di routine (cioè sistematicamente) dopo l'impianto del pacemaker biventricolare è inutile, cioè non giustifica il tempo, il costo e l'impegno impiegati. Lo studio, invece, non esclude la possibile utilità dell'ottimizzazione dell'intervallo AV nei pazienti che non rispondono alla CRT. Questo studio ha il merito di essere multicentrico e randomizzato ma ha anche alcuni limiti che sono stati analizzati in dettaglio in alcuni commenti³⁴⁰, ai quali si rimanda.

È possibile che la mancanza di una riottimizzazione periodica dell'intervallo AV e l'assenza di una concomitante ottimizzazione dell'intervallo VV possano, fra i vari fattori, aver condizionato i risultati dello studio SMART-AV. Questi aspetti sono, invece, presenti in due studi recentemente presentati in sede congressuale i quali hanno mostrato risultati contrastanti: il trial FREEDOM³⁴¹, in base al quale la riottimizzazione periodica degli intervalli AV e VV non incide sulla risposta alla CRT, e il trial CLEAR³⁴², i cui risultati indicano invece che la regolare ottimizzazione del pacemaker biventricolare (intervallo AV e VV) migliora la risposta alla CRT. Un ulteriore approfondimento di questi temi potrà essere effettuato dopo la pubblicazione di tali trial.

Riteniamo che, in aggiunta ai risultati degli studi sopra citati, vadano anche considerati, per comprendere pie-

namente le problematiche dell'ottimizzazione dell'intervallo AV, anche i seguenti aspetti.

Innanzitutto, occorre tener presente che l'intervallo AV ottimale può dipendere dal metodo utilizzato per valutare gli effetti dell'ottimizzazione: considerando il complesso degli studi finora pubblicati, tale ritardo è risultato in media compreso fra 97 ± 27 e 148 ± 17 ms³³², con ampio range nei singoli studi, il che sottolinea la necessità di una programmazione individualizzata e non uguale per tutti i pazienti.

In secondo luogo, l'ottimizzazione dell'intervallo AV andrebbe eseguita sia durante pacing AV (stimolazione DDD: attività atriale stimolata) sia durante pacing ventricolare guidato dal *sensing* atriale (stimolazione atrio-guidata o VDD: attività atriale spontanea). La necessità della doppia ottimizzazione discende dal fatto che nel singolo paziente l'intervallo AV ottimale stabilito in modalità DDD potrebbe non coincidere con quello ottimale in modalità VDD. Inoltre, la stimolazione VDD ha effetti emodinamici meno negativi e l'intervallo AV ottimale sembra essere più corto in stimolazione VDD rispetto a quella DDD³⁴³.

In effetti, la stimolazione artificiale dell'atrio destro può introdurre ritardi di conduzione elettrica intra- ed interatriale³⁴⁴ che si traducono, se non vengono adeguatamente compensati da un allungamento dell'intervallo AV, nella perdita della sincronia meccanica AV sinistra. In un recente studio condotto su pazienti portatori di pacemaker biventricolare, l'intervallo AV ottimale ottenuto durante stimolazione DDD era 75 ± 44 ms più lungo di quello ottenuto durante stimolazione VDD³⁴⁵. L'allungamento dell'intervallo AV, nel tentativo di compensare il ritardo di conduzione interatriale, può portare alla perdita della cattura ventricolare e, quindi, compromettere il meccanismo della resincronizzazione³⁴⁶. La stimolazione del setto interatriale, come sito alternativo all'auricola destra, può ovviare a questo problema riducendo il tempo di conduzione interatriale mentre in altri casi si può rendere necessaria l'ablazione del nodo AV.

Un altro aspetto ancora riguarda la posizione del paziente al momento dell'ottimizzazione del dispositivo. L'ottimizzazione mediante metodo Doppler viene fatta in genere con il paziente supino e in questa posizione l'ottimizzazione del pacemaker può risultare inadeguata, cioè subottimale, rispetto alle condizioni emodinamiche della posizione eretta.

Vi è poi il problema, prima accennato, della riottimizzazione dell'intervallo AV durante il follow-up. È improbabile che, nel singolo paziente, si possa pensare ad un intervallo "ottimale" che si mantiene stabile nel tempo

mentre è verosimile che esso vari con il variare delle condizioni emodinamiche, le quali dipendono anche dalla risposta alla CRT (cioè dalla riduzione dei volumi ventricolari e dell'insufficienza mitralica e dal miglioramento della funzione sistolica e diastolica ventricolare). In base a queste osservazioni è stata sottolineata da vari autori l'importanza di una periodica rivalutazione dell'intervallo AV ottimale³⁴⁷. Fino ad ora il miglior approccio basato sull'evidenza è stato considerato il protocollo dello studio CARE-HF, che prevede l'ottimizzazione del ritardo AV utilizzando il metodo Doppler iterativo dopo l'impianto, dopo 3 mesi e successivamente ogni 6 mesi³³².

Infine, va considerato che alcune domande relative alla programmazione dell'intervallo AV non hanno ancora trovato in letteratura una risposta definitiva. Ad esempio, non è chiaro se nei pazienti sottoposti a CRT l'intervallo AV programmato deve essere dinamico, cioè variare con l'aumento della frequenza cardiaca per migliorare l'adattamento all'esercizio³⁴⁸.

Ottimizzazione dell'intervallo interventricolare

Come per l'intervallo AV, anche per quello VV sono stati proposti numerosi metodi per l'ottimizzazione, basati in genere su tecniche ecocardiografiche. Anche in questo caso si rinvia, per un'analisi dettagliata dei singoli metodi, alle rassegne di riferimento^{14,332-336,349}.

Alcuni studi hanno dimostrato che la stimolazione biventricolare *sequenziale* ottimizzata riduce la dissincronia e determina in acuto un beneficio aggiuntivo rispetto alla stimolazione *simultanea* in termini emodinamici e di funzione ventricolare^{272,350-354}. In cronico, tuttavia, la superiorità del pacing biventricolare sequenziale nei confronti di quello simultaneo non è ancora stata chiaramente dimostrata.

L'ottimizzazione dell'intervallo VV consiste nel determinare sia la sequenza sia il ritardo di contrazione dei due ventricoli.

La sequenza ottimale di contrazione ventricolare (prima il ventricolo destro e poi il sinistro o viceversa) varia notevolmente da paziente a paziente. In uno studio³⁵³ il 50% dei pazienti mostrava il maggior beneficio con la pre-attivazione del ventricolo sinistro e l'altra metà con la pre-attivazione del ventricolo destro. In un altro studio³⁵² il maggior beneficio si otteneva con la preccitazione del ventricolo sinistro nel 60% dei casi, del ventricolo destro nel 25% dei casi e con la stimolazione simultanea dei due ventricoli nel rimanente 15% dei pazienti. In un altro studio ancora l'intervallo VV ottimale era in genere associato a pre-attivazione del ventricolo si-

nistro³⁵⁵. Tutto ciò sottolinea la necessità di un approccio individualizzato nella scelta della sequenza di attivazione. Secondo Sogaard et al.²⁷², quando il massimo ritardo contrattile è a livello della parete laterale, è il ventricolo sinistro che va pre-attivato mentre, quando il massimo ritardo è a livello del setto o della parete inferiore, occorre pre-attivare il ventricolo destro.

La durata ottimale del ritardo VV può essere stabilita utilizzando tecniche ultrasonore di diversa complessità: in genere i metodi basati sul Doppler convenzionale (transaortico e transmitralico) sono di più facile impiego e andrebbero favoriti mentre quelli che utilizzano gli indici di dissincronia non sono consigliabili perché possono portare a risultati diversi a seconda dell'indice di dissincronia utilizzato. In effetti, in uno studio il metodo Doppler transaortico si è dimostrato simile a quello elettrocardiografico basato sull'intervallo QRS più corto³⁵⁶ mentre l'ottimizzazione basata sulla dissincronia ventricolare valutata mediante TDI è risultata inferiore rispetto all'ottimizzazione basata sulla durata del QRS³⁵⁷. Alcuni autori hanno proposto anche l'ottimizzazione basata sulla FE 3D³⁵⁸.

Va considerato che, come il ritardo AV ottimale, anche il ritardo VV ottimale tende a variare nel tempo: la variazione avviene in genere in senso opposto a quella del ritardo AV (il ritardo tende cioè a ridursi)³⁵⁹. Inoltre, la rivalutazione del ritardo VV ottimale in condizioni di esercizio sembra essere più importante rispetto alla rivalutazione dell'intervallo AV³⁶⁰. Infine, l'ottimizzazione dell'intervallo VV non solo può parzialmente compensare una posizione subottimale dell'elettrodo sinistro³³¹, come del resto anche il ritardo AV³⁶¹, ma, nei pazienti con eziologia ischemica dello scompenso e cicatrici infartuali, può anche compensare gli effetti negativi dovuti alla stimolazione di una cicatrice transmurale^{37,362}.

Una recente *survey* sulla CRT ha mostrato una tendenza a utilizzare l'ottimizzazione dell'intervallo VV solo sui pazienti considerati *non-responder* dopo almeno 3 mesi di terapia³⁶³. In effetti, i dati preliminari dello studio RESPONSE-HF, presentati in sede congressuale³⁶⁴, hanno mostrato un beneficio clinico dell'ottimizzazione dell'intervallo VV, addizionale all'ottimizzazione dell'intervallo AV, nei pazienti considerati *non-responder* dopo CRT. I pazienti arruolati nello studio erano sottoposti all'ottimizzazione del solo intervallo AV all'impianto del pacemaker biventricolare. Al terzo mese di CRT, i pazienti *non-responder* erano randomizzati o ad ottimizzazione dell'intervallo VV o a mantenimento di un intervallo VV simultaneo non ottimizzato. L'ottimizzazione dell'intervallo VV ha prodotto, dopo 9 mesi di follow-up, il mi-

glioramento di almeno una classe NYHA nel 52% dei pazienti in confronto al 23% dei pazienti con intervallo VV non ottimizzato.

Riassunto

Dal punto di vista fisiopatologico l'ottimizzazione del pacing biventricolare, e in particolare degli intervalli AV e VV, ha i presupposti per migliorare l'emodinamica e la meccanica cardiaca nei pazienti sottoposti a CRT. In effetti, gli studi condotti in acuto hanno ripetutamente dimostrato tali benefici. Al contrario, per quanto riguarda l'intervallo AV lo studio randomizzato SMART-AV, pur gravato da limiti, non ha mostrato in cronico un beneficio derivante dall'ottimizzazione di tale intervallo e non vi sono dati a lungo termine sugli effetti dell'ottimizzazione dell'intervallo VV rispetto alla stimolazione ventricolare simultanea. Pertanto, sulla base di tali considerazioni e del fatto che il processo di ottimizzazione dei due intervalli – AV e VV – mediante tecniche ultrasonore è *time-consuming* ed esposto ad una intrinseca variabilità nelle misure^{365,366}, riteniamo che un approccio di buon senso al problema dell'ottimizzazione della CRT potrebbe, allo stato attuale, essere basato su una strategia di compromesso fra i presupposti fisiopatologici, quanto indicato dallo studio SMART-AV e le altre evidenze scientifiche disponibili (Figura 2).

Tale approccio potrebbe prevedere:

- inizialmente la programmazione sistematica di un intervallo AV "fisso" a 120 ms in condizioni di atrio spontaneo (modalità VDD) [nei casi, invece, di pazienti che necessitano di una frequente stimolazione dell'atrio (maggiore del 20%) è consigliabile la programmazione di un intervallo AV fisso di 60-70 ms più lungo; tuttavia, nei casi in cui il valore di AV programmato comporti la perdita della cattura ventricolare (pazienti con normale conduzione intrinseca AV) si programmerà l'intervallo più lungo in grado di garantire una totale cattura ventricolare];

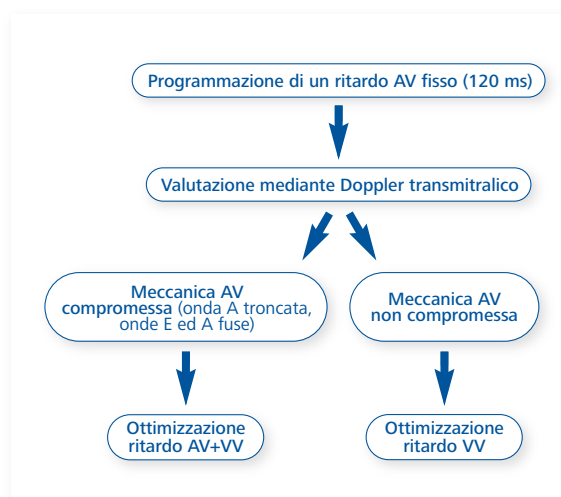


Figura 2. Programmazione del pacing pre-dimissione. AV, atrioventricolare; VV, interventricolare.

2. successivamente la verifica nel singolo paziente, mediante Doppler transmitralico, dell'adeguatezza o meno della meccanica AV: in assenza di condizioni meccaniche ed emodinamiche chiaramente sfavorevoli (onda A troncata, onde E ed A fuse), si potrebbe evitare la fine ottimizzazione dell'intervallo AV; nel caso, invece, in cui fosse evidente una meccanica AV compromessa, l'ottimizzazione del ritardo AV sarebbe opportuna;
3. infine l'ottimizzazione dell'intervallo VV.

Per quanto riguarda i pazienti che non rispondono alla CRT riteniamo che l'ottimizzazione degli intervalli AV e VV vada sempre effettuata.

Dal punto di vista tecnico, l'ottimizzazione degli intervalli AV e VV andrebbe effettuata con la tecnica Doppler transmitralica o transaortica. Alcuni autori propongono un approccio completo basato sull'ottimizzazione della fase diastolica e sistolica ventricolare³⁶⁷.

Messaggi principali

- L'ottimizzazione del pacing (intervallo AV e VV) è consigliabile subito dopo l'impianto ma è essenziale nei pazienti che non rispondono alla CRT dopo 3 mesi di terapia.
- La tecnica di imaging da utilizzare per l'ottimizzazione è quella Doppler convenzionale, basata sul metodo Doppler transmitralico o transaortico.

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA E FOLLOW-UP

Valutazione della risposta

Uno studio recente ha estratto, dalle 26 pubblicazioni più citate che hanno esaminato la predittività della risposta alla CRT, 17 diversi criteri di risposta³⁶⁸. È emerso che la percentuale di pazienti con risposta positiva alla CRT variava ampiamente dal 32% al 91% a seconda dei diversi criteri di risposta utilizzati. Questo studio ha pertanto concluso che non è possibile confrontare i risultati di studi che utilizzano criteri diversi per definire la risposta alla CRT. Ciò significa anche che la definizione della risposta alla CRT è cruciale per comprendere se un paziente può essere considerato effettivamente un *responder* o un *non-responder* a tale trattamento.

Indicatori di outcome

La mortalità per tutte le cause e quella cardiovascolare costituiscono certamente i principali indicatori di outcome. Tuttavia, poiché le conseguenze della CRT sulla sopravvivenza possono essere valutate solo in grossi trial randomizzati, è evidente la necessità di ricorrere a endpoint di tipo diverso per definire la risposta alla CRT in

studi più piccoli o osservazionali e anche nella pratica clinica, cioè nel singolo paziente.

Risposta clinica

Molti studi hanno definito la risposta alla CRT utilizzando endpoint clinici come la classe funzionale NYHA, il punteggio di qualità della vita e la capacità di esercizio espressa dal test del cammino dei 6 min. Sulla base dei risultati dello studio CARE-HF e COMPANION, nel paziente "medio" ci si aspetta dalla CRT una riduzione di circa una classe NYHA e un miglioramento della qualità della vita del 5-6%³⁶⁹.

La valutazione della risposta clinica è certamente rilevante poiché questa è quella che interessa direttamente il paziente e il medico che lo segue. Tuttavia, tale valutazione è soggettiva e inaffidabile a causa dell'effetto placebo indotto dalla CRT: il 40% dei pazienti randomizzati a placebo, infatti, riferisce una riduzione dei sintomi^{370,371}. Inoltre la risposta clinica, cioè la riduzione dei sintomi, non predice l'outcome³⁷².

Risposta strumentale

Le tecniche di imaging cardiaco possono essere utilizzate per la valutazione degli effetti della CRT utilizzando vari parametri, fra cui essenzialmente la FE, il volume telesistolico e la dissincronia del ventricolo sinistro.

Per quanto riguarda la FE, il suo miglioramento è stato ampiamente utilizzato in letteratura per valutare la risposta alla CRT. Nella maggior parte degli studi, tuttavia, i cambiamenti di FE sono risultati modesti, in genere nell'ordine di un miglioramento medio del 4-5%. Nello studio CARE-HF, ad esempio, la FE a 3 mesi aumentava del 4.7% nel braccio CRT con pacemaker (CRT-P) in confronto allo 0.3% del braccio assegnato a terapia medica ottimizzata³⁷³. In questo studio, inoltre, all'analisi multivariata il miglioramento della FE non risultava un predittore indipendente di outcome. La dimostrazione di un aumento della FE indotto dalla CRT, pertanto, non implica automaticamente che la FE possa essere utilizzata come predittore di risposta positiva a tale trattamento in termini di outcome clinico.

Anche la riduzione del volume telesistolico (cioè l'inversione del rimodellamento ventricolare) è un modo oggettivo di valutazione della risposta alla CRT, attualmente molto impiegato: una diminuzione del 10-15% del volume telesistolico, infatti, è ritenuta, secondo alcuni autori, indice di un efficace effetto biologico della CRT e predittivo di outcome a lungo termine³⁷⁴. L'inversione del rimodellamento è stata osservata in circa il 60% dei pazienti trattati con la CRT mentre il tasso di risposta cli-

nica è circa il 70% (verosimilmente sovrastimata, come si è detto, a causa dell'effetto placebo). Va ricordato, inoltre, che la soglia del 10-15% di riduzione del volume telesistolico ventricolare sinistro è arbitraria, scelta per non cadere nei limiti di errore dell'ecocardiografia 2D, che è la tecnica generalmente utilizzata negli studi della letteratura e nella pratica clinica per la valutazione del volume ventricolare sinistro. L'uso dell'ecocardiografia 3D per il calcolo dei volumi ventricolari potrebbe consentire di utilizzare una soglia più bassa (5-10% di variazione) e il suo impiego è certamente da incoraggiare.

Alcuni clinici non ritengono necessario dimostrare una riduzione del volume telesistolico ventricolare sinistro per definire la risposta alla CRT ma considerano già un successo di questa terapia la mancata progressione del rimodellamento ventricolare, vedendo in ciò un arresto del processo biologico che sostiene la dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro. Anche in questo caso, però, appare necessario disporre di tecniche che siano in grado di valutare il volume ventricolare in modo molto preciso e riproducibile, in modo da garantire che l'assenza di variazioni volumetriche significative sia reale. Sotto questo aspetto l'ecocardiografia 2D non appare certamente essere la metodica più indicata.

Quando si utilizza l'inversione del rimodellamento ventricolare per definire la risposta alla CRT è necessario avere alcune cautele.

Innanzitutto, va considerato che non ci sono evidenze sufficienti per sostenere che l'inversione del rimodellamento determini *necessariamente* un aumento della sopravvivenza a lungo termine. Infatti, anche se, come si è detto, l'inversione del rimodellamento è un mediatore importante di miglioramento della sopravvivenza nello scompenso cardiaco e sembra essere associato con la risposta alla CRT^{374,375}, una riduzione $\geq 9.5\%$ del volume telesistolico ventricolare sinistro ha una sensibilità e specificità solo del 70% nel predire la mortalità per tutte le cause: questo significa che il 30% dei pazienti che beneficiano prognosticamente della CRT è erroneamente classificato come *non-responder* (sensibilità del 70%) e inoltre che il 30% dei pazienti che non beneficiano di tale terapia è erroneamente classificato come *responder* (specificità del 70%)³⁶⁹.

Inoltre, va considerato che, nei pazienti sottoposti a CRT, altri fattori o interventi possono guidare la prognosi indipendentemente dalle variazioni del volume ventricolare. Ad esempio, è possibile un beneficio sulla sopravvivenza dovuto ad un'eventuale rivascolarizzazione miocardica anche in assenza di inversione del rimodellamento³⁷⁶.

Per quanto riguarda la dissincronia meccanica del ventricolo sinistro, questa è stata proposta da alcuni ricerca-

tori per definire la risposta alla CRT mentre altri autori hanno valutato la ricoordinazione o ridistribuzione dello *strain* regionale^{377,378}. Tuttavia, anche se i cambiamenti di dissincronia sono stati ritenuti una *conditio sine qua non* della risposta alla terapia resincronizzante^{177,379}, l'effetto di tale terapia potrebbe verificarsi anche attraverso altri meccanismi³⁸⁰. Inoltre, la riduzione della dissincronia meccanica ventricolare, al contrario dell'inversione del rimodellamento, sembra essere un effetto legato più direttamente al pacing piuttosto che alla risposta biologica innescata dalla CRT. Infine, l'elevato numero di indici di dissincronia proposti in letteratura rende problematica la scelta di un singolo parametro per valutare la risposta alla CRT mentre l'uso dei volumi ventricolari e della FE è indubbiamente un approccio più fattibile.

Infine, un aspetto interessante riguarda l'identificazione dei potenziali *hyper-responder* o *super-responder*, quei pazienti, cioè, che recuperano con la CRT uno stato funzionale pressoché normale (classe NYHA I-II) ed una normale FE ($\geq 50\%$)^{27,54-59,381,382}. Alcuni autori hanno osservato che il GLS valutato mediante ecocardiografia *speckle tracking* può identificare tali pazienti utilizzando un *cut-off* $\leq -12\%$ ⁵⁷. Si tratta ovviamente di osservazioni preliminari che necessitano di ulteriori conferme.

Follow-up

L'ecocardiografia ha un ruolo insostituibile nel follow-up del paziente sottoposto a CRT per varie ragioni: può essere impiegata in tutte le fasi che precedono e seguono l'inizio della CRT e non ha, dopo l'impianto, le controindicazioni della CRM o i limiti degli esami scintigrafici e TC che utilizzano radiazioni ionizzanti. Va anche sottolineato che non appare indicato effettuare valutazioni seriali utilizzando tecniche diverse come, ad esempio, la CRM o le metodiche nucleari prima dell'impianto e l'ecocardiografia dopo l'impianto. Infatti, le varie metodiche di imaging non sono sempre intercambiabili nella valutazione della grandezza e della funzione ventricolare sinistra, anche se, come già precedentemente discusso, oggi l'ecocardiografia 3D offre valutazioni confrontabili con quelle della CMR.

Valutazione pre-dimissione

Se la CRT è efficace, dopo l'impianto del pacemaker biventricolare la dissincronia ventricolare si riduce, il volume telesistolico diminuisce, la FE aumenta, il tempo di riempimento diastolico si allunga e un'eventuale insufficienza mitralica funzionale (sistolica e/o pre-sistolica) si riduce. Il volume telediastolico in genere non diminuisce ma potrebbe aumentare a causa del maggior riempi-

mento ventricolare. Va sottolineato che la risposta acuta può sottostimare i benefici a lungo termine della CRT. Inoltre, la valutazione degli effetti acuti della CRT dovrebbe essere eseguita dopo l'ottimizzazione del pacing.

Valutazione in cronico

Il momento della prima valutazione post-dimissione non è codificato. Se il paziente è clinicamente stabile, è ragionevole effettuare la prima valutazione dopo 3 mesi di CRT, avendo cura di eseguire lo studio con il pacemaker sia acceso sia spento (a meno che il paziente non sia pacemaker-dipendente) per distinguere l'effetto della CRT sulla geometria di contrazione da quello sul rimodellamento. Infatti, quando la funzione di resincronizzazione viene disattivata, ci si aspetta il peggioramento della dissincronia ventricolare e dei parametri da essa dipendenti: FE, dP/dt, insufficienza mitralica, durata del riempimento³⁸³. Al contrario, i volumi ventricolari dovrebbero mantenersi ridotti come effetto del fenomeno biologico legato all'inversione del rimodellamento³⁸³.

Alcuni studi hanno identificato nel sesto mese di follow-up il momento migliore per valutare l'eventuale avvenuta inversione del rimodellamento del ventricolo sinistro. Nei primi 6 mesi si manifesta, infatti, la massima riduzione del volume telesistolico ventricolare sinistro nel paziente che diventerà un *responder* "strutturale"³⁸⁴. Se è vero, d'altra parte, che la CRT esercita la propria azione di prevenzione della morte aritmica in gran parte grazie ai suoi effetti sul rimodellamento ventricolare, si comprende perché la CRT-D sia superiore alla CRT-P solo nei primi 6 mesi di follow-up, quando, verosimilmente, un significativo processo di rimodellamento inverso strutturale non è ancora avvenuto³⁸⁵. La valutazione a 6 mesi è da considerare necessaria se al controllo a 3 mesi non sono stati osservati i risultati sperati.

Una sottoanalisi dei dati dello studio CARE-HF conferma che il maggior effetto benefico della CRT sul rimodellamento ventricolare sinistro si osserva nei primi 3-9 mesi di trattamento³⁸⁶. Questa ed un'altra sottoanalisi dello studio PROSPECT^{386,387} indicano anche che l'inversione del rimodellamento ventricolare sinistro dopo CRT è maggiore nei pazienti con eziologia non ischemica dello scompenso e con maggiore dissincronia meccanica prima dell'impianto.

Le valutazioni effettuate dopo 3-6 mesi di trattamento hanno anche un significato prognostico. Infatti, una riduzione del volume telesistolico ecocardiografico del 10% circa dopo 3-6 mesi dall'impianto predice il successo della CRT dopo 1 anno in termini di sopravvivenza; questa capacità predittiva non è ottenibile negli stessi pazienti

utilizzando il miglioramento clinico³⁰⁵. Alcuni autori hanno mostrato che un aumento della FE maggiore di 6 punti assoluti dopo 3 mesi di CRT predice una sopravvivenza del 66% dopo 5 anni di follow-up³⁸⁸.

Infine, anche se è sottointeso, va sottolineato che, ad ogni controllo, va verificata la presenza dell'elettrocattetero sinistro in seno coronarico mediante ecocardiografia e riconsiderata la terapia medica. Come precedentemente accennato, l'intervallo AV e VV vanno certamente rivalutati nel caso di mancata o insufficiente risposta alla CRT mentre nella pratica clinica questi intervalli non vengono abitualmente riconsiderati nei *responder*: non si può escludere che ciò possa precludere, a questi pazienti, la possibilità di un ulteriore miglioramento clinico considerando che l'intervallo AV e VV ottimale variano, come già si è detto, nel tempo.

Riassunto

Le tecniche di imaging appaiono utili per rendere oggettiva la risposta alla CRT fornendo endpoint surrogati come, soprattutto, la FE e il volume telesistolico del ventricolo sinistro. Per definire la risposta, tuttavia, è fondamentale utilizzare dei cut-off di variazione di tali parametri che siano adeguati alla tecnica utilizzata, cioè tengano conto dell'errore legato alle singole tecniche. Pertanto, solo nel caso dell'ecocardiografia 3D e della CRM appare ragionevole utilizzare valori cut-off di volume telesistolico e FE più bassi di quelli proposti in letteratura con l'uso dell'ecocardiografia 2D. Utilizzando quest'ultima tecnica, inoltre, non appare possibile, come ritengono invece alcuni clinici, utilizzare la mancanza di rimodellamento come un criterio di risposta positiva per il singolo paziente, sempre per le ragioni precedentemente discusse e legate al non trascurabile errore del metodo. Infine, riteniamo che i parametri di dissincronia meccanica non debbano essere utilizzati per classificare un paziente come *responder* o *non-responder* alla CRT anche se la loro valutazione è importante per documentare gli effetti meccanici di questa terapia.

Per quanto riguarda il follow-up, l'ecocardiografia, e in particolare quella 3D, è certamente la tecnica preferibile per la valutazione seriale delle dimensioni e della FE del ventricolo sinistro ed anche per la valutazione del rimodellamento inverso. Il momento della prima valutazione post-dimissione non è codificato ma riteniamo che essa debba comunque essere effettuata entro i primi 3-6 mesi sia per verificare l'efficacia della CRT sia per predire la risposta a più lungo termine.

Messaggi principali

- Fra i numerosi criteri proposti per valutare la risposta alla CRT mediante tecniche di imaging i più utilizzati sono l'aumento della FE e la riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro.

- Tali parametri dovrebbero essere valutati utilizzando la stessa tecnica impiegata prima dell'impianto del pacemaker.
- La variazione di tali parametri dopo 3-6 mesi di terapia predice il successo a lungo termine della CRT.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

La CRT è una terapia indubbiamente efficace e con indicazioni in espansione, che vanno oggi dal trattamento dello scompenso cardiaco avanzato alla prevenzione dello scompenso stesso^{389,390}. Secondo alcuni autori tale terapia è sottoutilizzata³⁹¹, in particolare nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato³⁹². D'altra parte, occorre considerare che questa terapia è gravata da un considerevole numero di *non-responder*^{393,394}, espone a complicanze, richiede risorse e anche un assetto organizzativo adeguato. In questa ottica si comprende il tentativo di molti studi clinici di caratterizzare, al meglio possibile, sia i pazienti destinati a beneficiare effettivamente di questo trattamento sia quelli che invece saranno, con ogni probabilità, dei *non-responder*. Il ruolo principale delle tecniche di imaging cardiaco è proprio in questo ambito.

Sulla base delle evidenze oggi disponibili e di quanto sopra esposto, riteniamo che il problema vada affrontato distinguendo, innanzitutto, due tipi di criteri per l'impianto di un pacemaker biventricolare: quelli *minimi*, clinici e strumentali, che sono quelli delle linee guida internazionali basati sostanzialmente sui grandi trial multicentrici e randomizzati, e quelli *ottimali*, che derivano invece da un'analisi degli studi clinici finalizzati a caratterizzare i potenziali *responder* alla CRT (studi anche non randomizzati e osservazionali). I pazienti con i criteri ottimali sono evidentemente una parte della totalità dei pazienti con indicazione alla CRT sulla base delle linee guida. Crediamo che conoscere le caratteristiche di questa parte di pazienti sia utile per il clinico al fine di scegliere, in accordo con il paziente stesso, la migliore opzione terapeutica nelle singole situazioni individuali.

Un secondo aspetto da considerare riguarda i percorsi diagnostici da intraprendere e le tecniche da utilizzare per verificare se il singolo paziente presenta o meno i criteri ottimali per la CRT.

Infine, va considerato che la CRT è proponibile anche per pazienti in età pediatrica e con cardiopatie congenite³⁹⁵⁻³⁹⁷. Per questi pazienti le problematiche sono diverse rispetto a quelle della popolazione adulta o geriatrica, anche per quanto riguarda l'impiego delle tecniche

di imaging basate sull'uso di radiazioni ionizzanti. Pertanto nella popolazione pediatrica sono necessarie ulteriori cautele, la cui trattazione, tuttavia, esula dagli scopi di questo lavoro.

I CRITERI OTTIMALI

Le evidenze oggi disponibili mostrano che la presenza di dissincronia cardiaca, elettrica e meccanica, se pure necessaria, non è una condizione sufficiente ad assicurare la risposta alla CRT. Infatti, pur in presenza di dissincronia, altri fattori meccanici e funzionali miocardici possono condizionare la risposta (Tabella 15). Tali fattori sono essenzialmente lo *scar burden* totale del ventricolo sinistro (soprattutto nelle forme ischemiche), la presenza di un'adeguata riserva contrattile e le caratteristiche della sede di pacing (che dovrebbe essere quella con il maggior ritardo contrattile e conservata vitalità). Tutti questi fattori, in sostanza, sono in relazione con il *substrato miocardico* più che con i *ritardi contrattili* regionali all'interno del ventricolo sinistro. A tali fattori va aggiunta la raggiungibilità per via venosa del sito ottimale di stimolazione e, almeno per quanto riguarda la risposta acuta, l'ottimizzazione del pacing. Dal punto di vista clinico vanno anche considerate l'eziologia dello scompenso²²⁻²⁷ e la presenza di severa insufficienza renale³⁹⁸⁻⁴⁰¹ mentre per quanto riguarda il sesso⁴⁰² alcuni studi mostrano un maggior beneficio della CRT nel sesso femminile^{403,404} al contrario di altre osservazioni⁴⁰⁵.

Per quanto riguarda i fattori meccanici, non esiste, al momento, una tecnica di imaging che sia in grado da sola di rispondere a tutti i quesiti e sia, nello stesso tempo, applicabile sistematicamente a tutti i pazienti prima dell'impianto di un pacemaker biventricolare (incluso l'*upgrade* di un pacemaker già impiantato) e durante il follow-up. Fra le varie tecniche, tuttavia, l'ecocardiografia è quella con la maggiore fattibilità e possibilità di applicazione estensiva.

L'ecocardiografia convenzionale consente di ottenere una serie di informazioni di base riguardanti sia la presenza di dissincronia meccanica (valutando, in prima istanza, il fenomeno meccanico del *septal flash*) sia la presenza ed entità del tessuto cicatriziale trasmurale globale e regionale (valutando lo spessore dei segmenti miocardici, soprattutto nelle cardiopatie ischemiche postinfartuali).

Per quanto riguarda le tecniche ultrasonore avanzate, l'ecocardiografia *speckle tracking* 2D rappresenta quella con la maggiori evidenze scientifiche a supporto ed è rilevante per la quantità di informazioni che è in grado di of-

Tabella 15. Approccio a step per lo studio dei pazienti pre- e post-resincronizzazione cardiaca.

Step	Tecniche di imaging
Step I – Valutare le indicazioni all’impianto (classe IA)	
<ul style="list-style-type: none"> • Classe NYHA II-IV • Terapia medica ottimizzata • FE ventricolare sinistra $\leq 35\%$ • QRS >120 ms (classe NYHA III-IV) o >150 ms (classe NYHA II) • Ritmo sinusale 	ETT (2D biplano, meglio 3D) o CRM TC o tecniche nucleari in seconda battuta
Step II – Valutare la probabilità di risposta a lungo termine	
Alta probabilità di risposta positiva in classe NYHA III-IV se:	
<ul style="list-style-type: none"> • Sesso femminile • Eziologia non ischemica • QRS >150 ms • Blocco di branca sinistra • Scarso <i>scar burden</i> totale (soprattutto nelle forme ischemiche) • Conservata riserva contrattile globale • Normale funzione renale 	ETT (standard e/o <i>speckle tracking</i>) o CRM Tecniche nucleari/TC in seconda battuta
Quantificazione della dissincronia meccanica se:	ETT con dobutamina
<ul style="list-style-type: none"> • QRS “intermedio” (120-150 ms) • Morfologia QRS diversa da blocco di branca sinistra • Blocco di branca sinistra senza evidenza di <i>bounce</i> settale • Indicazioni <i>off-label</i> (QRS “stretto” <120 ms, FE $>35\%$) 	ETT standard (<i>septal flash</i>) e/o <i>speckle tracking</i> e/o 3D CRM in seconda battuta
Step III – Identificare il sito di pacing ottimale	
<ul style="list-style-type: none"> • Zona più ritardata e vitale (senza cicatrice transmurale) • Raggiungibilità per via transvenosa <ul style="list-style-type: none"> – raggiungibile → impianto standard – non raggiungibile → impianto epicardico 	ETT (standard e/o <i>speckle tracking</i>) o CRM Tecniche nucleari in seconda battuta
	TC coronarica; CRM in centri esperti
Step IV – Ottimizzazione del pacing	
<ul style="list-style-type: none"> • Ottimizzazione AV • Ottimizzazione VV 	Doppler transmitralico o transaortico
	Doppler transaortico

2D, bidimensionale; 3D, tridimensionale; AV, atrioventricolare; CRM, cardio-risonanza magnetica; ETT, ecocardiografia transtoracica; FE, frazione di eiezione; NYHA, New York Heart Association; TC, tomografia computerizzata; VV, interventricolare.

frire. Essa, infatti, consente di valutare prima e dopo CRT: 1) la presenza e il grado di dissincronia ventricolare (anche con indici relativamente semplici come l’indice di dissincronia radiale medio-ventricolare); 2) la disfunzione sistolica ventricolare globale (soprattutto con l’uso del GLS); 3) la discoordinatione (pre-CRT) e la ricoordinazione (post-CRT) degli *strain* regionali; 4) il sito con la contrazione più ritardata e la presenza, a livello di tale sito o comunque del sito di pacing, di conservata vitalità. Inoltre, le nuove tecniche di *speckle tracking* 3D offrono la possibilità di valutare anche il volume e la FE del ventricolo sinistro in aggiunta allo studio integrato della dissincronia radiale,

circonferenziale, longitudinale e torsionale. Si tratta, in sostanza, di un approccio “one stop-shop” che necessita certamente di conferme ma che ha i presupposti per un’efficace applicazione clinica. Per quanto riguarda l’ecocardiografia 3D senza *speckle tracking*, essa costituisce un’altra possibile opzione anche se i dati pubblicati sono minori rispetto all’ecocardiografia *speckle tracking*.

Anche la CRM offre la possibilità di valutare i parametri sopra esposti, in particolare la fibrosi miocardica, con elevato grado di accuratezza ma questa tecnica è ancora controindicata nei portatori di pacemaker; inoltre, i centri che la effettuano sono ancora troppo pochi nel nostro

Paese e gli accessi ancora molto limitati; infine, l'*expertise* per la valutazione quantitativa dello *strain* e degli indici di dissincronia in generale non è comune. Pertanto, allo stato attuale, la CRM può essere considerata in prima battuta in centri esperti per pazienti selezionati e in seconda battuta quando l'ecocardiografia non è in grado di fornire le informazioni richieste.

La valutazione non invasiva del circolo coronarico, arterioso e venoso, rimane a tutt'oggi sostanzialmente appannaggio della TC anche se la CRM, sembra, in centri esperti, potenzialmente utile anche lo per lo studio del sistema venoso.

I PERCORSI

Sulla base di quanto detto sopra, al momento appare inevitabile l'uso di più tecniche di imaging nel processo decisionale della CRT. Ciò, conseguentemente, implica la messa a punto di strategie per gestire nella maniera più appropriata le risorse disponibili elaborando percorsi diagnostici che prevedano l'utilizzazione integrata delle varie tecniche, cercando cioè di caratterizzare i pazienti potenziali *responder* o *non-responder* con una logica, se possibile, incrementale e non ridondante nell'uso delle risorse disponibili. A questo scopo occorre tener conto non solo delle peculiarità e dei limiti delle diverse tecniche ma anche delle risorse disponibili nei singoli centri. Pertanto, in mancanza di studi di validazione e di confronto fra strategie diverse, il nostro suggerimento è che ogni centro organizzi un proprio percorso.

Messaggi conclusivi

- Una possibilità per identificare i potenziali *responder* alla CRT è caratterizzare tali pazienti sulla base, oltre che della presenza di dissincronia elettrica e meccanica, anche di criteri ottimali per l'impianto relativi al substrato miocardico nel ventricolo sinistro: scarso *scar burden* totale (soprattutto nelle forme ischemiche), presenza di adeguata riserva contrattile, conservata vitalità nella sede di pacing.
- Le metodiche di imaging andrebbero utilizzate anche per verificare la raggiungibilità per via venosa del sito ottimale di stimolazione. In caso di mancata raggiungibilità per via venosa di tale sito si dovrebbe considerare l'impianto epicardico.
- Fattori clinici che si associano a migliore risposta alla CRT sono anche il sesso femminile, l'eziologia non ischemica dello scompenso e la preservata funzione renale. Tali fattori andrebbero considerati insieme a quelli basati sulle tecniche di imaging al fine di ottenere una completa caratterizzazione del paziente da sottoporre a CRT.

BIBLIOGRAFIA

1. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1143-53.
2. Wells G, Parkash R, Healey JS, et al. Cardiac resynchronization therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2011;183:421-9.
3. Mele D, Toselli T, Pratola C, Artale P, Ferrari R. Terapia di resincronizzazione e riduzione di mortalità nello scompenso cardiaco: un'associazione provata. *G Ital Cardiol* 2007;8:760-9.
4. Sá MI, de Roos A, Westenberg JJ, Kroft LJ. Imaging techniques in cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:89-105.
5. Ypenburg C, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Imaging in cardiac resynchronization therapy. *Neth Heart J* 2008;16:S36-S40.
6. Ypenburg C, Westenberg JJ, Bleeker GB, et al. Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy - part 1: selection of patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1475-99.
7. Ypenburg C, Van De Veire N, Westenberg JJ, et al. Noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy - part 2: follow-up and optimization of settings. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1628-39.
8. Aggarwal NR, Martinez MW, Gersh BJ, Chareonthaitawee P. Role of cardiac MRI and nuclear imaging in cardiac resynchronization therapy. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:759-70.
9. Delgado V, Mooyaart EA, Ct Ng A, et al. Echocardiography and non-invasive imaging in cardiac resynchronization therapy. *Minerva Cardioangiol* 2010;58:313-32.
10. van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Cardiac resynchronization therapy: evaluation by advanced imaging techniques. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26:199-202.
11. AlJaroudi W, Chen J, Jaber WA, Lloyd SG, Cerqueira MD, Marwick T. Nonechocardiographic imaging in evaluation for cardiac resynchronization therapy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:334-43.
12. Van de Veire NR, Delgado V, Schuijff JD, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. The role of non-invasive imaging in patient selection. *Europace* 2009;11(Suppl 5):v32-v39.
13. Auger D, Ducharme A, Harel F, Thibault B, O'Meara E. Patient assessment for cardiac resynchronization therapy: past, present and future of imaging techniques. *Can J Cardiol* 2010;26:27-34.
14. Gorcsan J 3rd, 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;21:191-213.
15. Mele D, Chiodi E, Lombardi M, et al. La risonanza magnetica nella valutazione del paziente da sottoporre a resincronizzazione cardiaca. Vantaggi, limiti e prospettive. *G Ital Cardiol* 2010;11:800-14.
16. Leyva F. Cardiac resynchronization therapy guided by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:64.
17. Leyva F, Foley PW. Current and future role of cardiovascular magnetic resonance in cardiac resynchronization therapy. *Heart Fail Rev* 2011;16:251-62.

18. Chen J, Boogers MJ, Bax JJ, Soman P, Garcia EV. The use of nuclear imaging for cardiac resynchronization therapy. *Curr Cardiol Rep* 2010;12:185-91.
19. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements. Report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:531-56.
20. Desai MY. Cardiac CT beyond coronary angiography: current and emerging non-coronary cardiac applications. *Heart* 2011;97:417-24.
21. Henneman MM, Schuijff JD, Jukema JW, et al. Comprehensive cardiac assessment with multislice computed tomography: evaluation of left ventricular function and perfusion in addition to coronary anatomy in patients with previous myocardial infarction. *Heart* 2006;92:1779-83.
22. McLeod CJ, Shen WK, Rea RF, et al. Differential outcome of cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2011;8:377-82.
23. Needleman M, Berger RD. Response to cardiac resynchronization therapy: substrate matters. *Heart Rhythm* 2011;8:383-4.
24. Zacà V, Baiocchi C, Gaddi R, et al. Influence of aetiology on long-term effects of resynchronization on cardiac structure and function in patients treated with beta-blockers. *J Cardiovasc Med* 2011;12:227-33.
25. Gasparini M, Lunati M, Santini M, et al.; InSync/InSync ICD Italian Registry Investigators. Long-term survival in patients treated with cardiac resynchronization therapy: a 3-year follow-up study from the InSync/InSync ICD Italian Registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29(Suppl 2):S2-S10.
26. Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE, Abraham WT, Hayes DL, Chinchoy E. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation* 2006;113:266-72.
27. Castellant P, Fatemi M, Bertault-Valls B; Etienne Y, Blanc JJ. Cardiac resynchronization therapy: "nonresponders" and "hyperresponders". *Heart Rhythm* 2008;5:193-7.
28. Cornily JC, Gilard M, Le Gal G, et al. Accuracy of 16-detector multislice spiral computed tomography in the initial evaluation of dilated cardiomyopathy. *Eur J Radiol* 2007;61:84-90.
29. Andreini D, Pontone G, Pepi M, et al. Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2044-50.
30. Ghostine S, Caussin C, Habis M, et al. Non-invasive diagnosis of ischaemic heart failure using 64-slice computed tomography. *Eur Heart J* 2008;29:2133-40.
31. le Polain de Waroux JB, Pouleur AC, Goffinet C, Pasquet A, Vanoverschelde JL, Gerber BL. Combined coronary and late-enhanced multidetector-computed tomography for delineation of the etiology of left ventricular dysfunction: comparison with coronary angiography and contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2008;29:2544-51.
32. Lautamäki R, Schuleri KH, Sasano T, et al. Integration of infarct size, tissue perfusion, and metabolism by hybrid cardiac positron emission tomography/computed tomography: evaluation in a porcine model of myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:299-305.
33. Chiou KR, Liu CP, Peng NJ, et al. Identification and viability assessment of infarcted myocardium with late enhancement multidetector computed tomography: comparison with thallium single photon emission computed tomography and echocardiography. *Am Heart J* 2008;155:738-45.
34. Nieman K, Shapiro MD, Ferencik M, et al. Reperfused myocardial infarction: contrast-enhanced 64-section CT in comparison to MR imaging. *Radiology* 2008;247:49-56.
35. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003;108:54-9.
36. White JA, Yee R, Yuan X, et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1953-60.
37. Jansen AH, Bracke F, van Dantzig JM, et al. The influence of myocardial scar and dyssynchrony on reverse remodeling in cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:483-8.
38. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, et al. Relief of drug refractory angina by biventricular pacing in heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(1 Pt 2):181-4.
39. Mele D, Agricola E, Galderisi M, et al. Ecocardiografia tridimensionale in tempo reale. Attuali applicazioni, vantaggi e limiti per lo studio del ventricolo sinistro. *G Ital Cardiol* 2009;10:516-32.
40. Kim WY, Sogaard P, Mortensen PT, et al. Three-dimensional echocardiography documents haemodynamic improvement by biventricular pacing in patients with severe heart failure. *Heart* 2001;85:514-20.
41. Langer C, Schroeder J, Peterschroeder A, et al. The potential of multi-slice computed tomography based volumetry for demonstrating reverse remodeling induced by cardiac resynchronization therapy. *Comput Med Imaging Graph* 2010;34:388-93.
42. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007;28:2256-95.
43. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite STimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:111-8.
44. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al.; MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53.
45. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002;23:1780-7.
46. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al.; MIRACLE ICD Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD trial. *JAMA* 2003;289:2685-94.
47. Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al.; Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004;110:2864-8.
48. 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.
49. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart fail-

- ure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928-32.
50. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al.; REVERSE Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1834-43.
 51. Daubert JC, Gold MR, Abraham WT, et al.; REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1837-46.
 52. Tang AS, Wells GA, Arnold M, et al. Resynchronization/defibrillation for ambulatory heart failure trial: rationale and trial design. *Curr Opin Cardiol* 2009;24:1-8.
 53. Díaz-Infante E, Mont L, Leal J et al.; SCARS Investigators. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005;95:1436-40.
 54. António N, Teixeira R, Coelho L, et al. Identification of "super-responders" to cardiac resynchronization therapy: the importance of symptom duration and left ventricular geometry. *Europace* 2009;11:343-9.
 55. Rickard J, Kumbhani DJ, Popovic Z, et al. Characterization of super-response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2010;7:885-9.
 56. Vidal B, Delgado V, Mont L, et al. Decreased likelihood of response to cardiac resynchronization in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:283-7.
 57. Reant P, Zaroui A, Donal E, et al. Identification and characterization of super-responders after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2010;105:1327-35.
 58. Adelstein E, Schwartzman D, Gorcsan J 3rd, Saba S. Predicting hyperresponse among pacemaker-dependent nonischemic cardiomyopathy patients upgraded to cardiac resynchronization. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:905-11.
 59. Huizar JF, Ellenbogen KA. Hyperresponders to cardiac resynchronization therapy: timing is everything ... but size still matters! *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:912-4.
 60. Sabbah HN, Sharov VG, Lesch M, Goldstein S. Progression of heart failure: a role for interstitial fibrosis. *Mol Cell Biochem* 1995;147:29-34.
 61. Gürtl B, Kratky D, Guelly C, et al. Apoptosis and fibrosis are early features of heart failure in an animal model of metabolic cardiomyopathy. *Int J Exp Pathol* 2009;90:338-46.
 62. Chung ES, Katra RP, Ghio S, et al. Cardiac resynchronization therapy may benefit patients with left ventricular ejection fraction >35%: a PROSPECT trial substudy. *Eur J Heart Fail* 2010;12:581-7.
 63. Donal E, Lund L, Linde C, Daubert JC; KaRen Investigators. Is cardiac resynchronization therapy an option in heart failure patients with preserved ejection fraction? Justification for the ongoing KaRen project. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:404-10.
 64. Stoylen A. Possible benefit of cardiac resynchronization therapy with ejection fraction >35%. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1140-1.
 65. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-84.
 66. Bonakdar HR, Jorat MV, Fazelifar AF, et al. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy using simple electrocardiographic and echocardiographic tools. *Europace* 2009;11:1330-7.
 67. Bargiggia GS, Bertucci C, Recusani F, et al. A new method for estimating left ventricular dP/dt by continuous wave Doppler echocardiography. Validation studies at cardiac catheterization. *Circulation* 1989;80:1287-92.
 68. Suzuki H, Shimano M, Yoshida Y, et al. Maximum derivative of left ventricular pressure predicts cardiac mortality after cardiac resynchronization therapy. *Clin Cardiol* 2010;33:E18-E23.
 69. Bogaard MD, Houthuizen P, Bracke FA, et al. Baseline left ventricular dP/dtmax rather than the acute improvement in dP/dtmax predicts clinical outcome in patients with cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1126-32.
 70. Dini FL, Mele D, Conti U, et al. Peak power output to left ventricular mass: an index to predict ventricular pumping performance and morbidity in advanced heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1259-65.
 71. Mele D. Speckle tracking for cardiac resynchronization therapy: has the right ultrasound technique finally been found? *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:190-4.
 72. Lamia B, Tanabe M, Tanaka H, et al. Left ventricular systolic torsion correlates global cardiac performance during dyssynchrony and cardiac resynchronization therapy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:H853-H858.
 73. Bertini M, Sengupta PP, Nucifora G, et al. Role of left ventricular twist mechanics in the assessment of cardiac dyssynchrony in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:1425-35.
 74. Bertini M, Delgado V, Nucifora G, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on subendo- and subepicardial left ventricular twist mechanics and relation to favorable outcome. *Am J Cardiol* 2010;106:682-7.
 75. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:356-64.
 76. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:618-24.
 77. D'Andrea A, Caso P, Scarafilo R, et al. Effects of global longitudinal strain and total scar burden on response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2009;11:58-67.
 78. Knappe D, Pouleur AC, Shah AM, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy Investigators. Dyssynchrony, contractile function, and response to cardiac resynchronization therapy. *Circ Heart Fail* 2011;4:433-40.
 79. Pouleur AC, Knappe D, Shah AM, et al.; MADIT-CRT Investigators. Relationship between improvement in left ventricular dyssynchrony and contractile function and clinical outcome with cardiac resynchronization therapy: the MADIT-CRT trial. *Eur Heart J* 2011;32:1720-9.
 80. Thebault C, Donal E, Bernard A, et al. Real-time three-dimensional speckle tracking echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:26-32.
 81. Bordachar P, Lafitte S, Réant P, et al. Low value of simple echocardiographic indices of ventricular dyssynchrony in predicting the response to cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2010;12:588-92.
 82. Duncan AM, Lim E, Clague J, Gibson DG, Henein MY. Comparison of segmental and global markers of dyssynchrony in predicting clinical response to cardiac resynchronization. *Eur Heart J* 2006;27:2426-32.
 83. Jansen AH, Peels KH, Bracke F, et al. Relation of isovolumic times after cardiac resynchronization therapy to improvement in exercise capacity. *Am J Cardiol* 2007;99:75-8.

84. Porciani CM, Lilli A, Cappelli F, et al. Echo/Doppler-derived time intervals are able to predict left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Med* 2010;11:157-63.
85. Mele D. Diagnosis of cardiotoxicity: role of conventional and advanced cardiovascular imaging. *J Cardiovasc Echography* 2011;21:60-72.
86. Sénéchal M, Lancellotti P, Garceau P, et al. Usefulness and limitation of dobutamine stress echocardiography to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Echocardiography* 2010;27:50-7.
87. Moonen M, Senéchal M, Cosyns B, et al. Impact of contractile reserve on acute response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:65.
88. Da Costa A, Thévenin J, Roche F, et al. Prospective validation of stress echocardiography as an identifier of cardiac resynchronization therapy responders. *Heart Rhythm* 2006;3:406-13.
89. Ypenburg C, Sieders A, Bleeker GB, et al. Myocardial contractile reserve predicts improvement in left ventricular function after cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2007;154:1160-5.
90. Tuccillo B, Muto C, Iengo R, et al. Presence of left ventricular contractile reserve, evaluated by means of dobutamine stress-echo test, is able to predict response to cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;23: 121-6.
91. Ciampi Q, Previtali L, Citro R, Piacenti M, Villari B, Picano E. Identification of responders to cardiac resynchronization therapy by contractile reserve during stress echocardiography. *Eur J Heart Fail* 2009;11:489-96.
92. Lancellotti P, Senéchal M, Moonen M, et al. Myocardial contractile reserve during exercise predicts left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:663-8.
93. Ciampi Q, Pratali L, Citro R, Villari B, Picano E, Sicari R. Clinical and prognostic role of pressure-volume relationship in the identification of responders to cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2010;160:906-14.
94. Muto C, Gasparini M, Neja CP, et al. Presence of left ventricular contractile reserve predicts midterm response to cardiac resynchronization therapy - results from the LOW dose DObutamine stress-echo test in Cardiac Resynchronization Therapy (LODO-CRT) trial. *Heart Rhythm* 2010;7:1600-5.
95. Chaudhry FA, Shah A, Bangalore S, DeRose J, Steinberg JS. Inotropic contractile reserve and response to cardiac resynchronization therapy in patients with markedly remodeled left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:91-7.
96. Altman RK, McCarty D, Chen-Tournoux AA, et al. Usefulness of low-dose dobutamine echocardiography to predict response and outcome in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2011;108:252-7.
97. Moonen M, O'Connor K, Magne J, Lancellotti P, Pierard LA. Stress echocardiography for selecting potential responders to cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2010;96:1142-6.
98. Pons J, Voisine P, Sénéchal M. Optimal role of rest and stress echocardiography in cardiac resynchronization therapy. *Minerva Cardioangiologica* 2011;59:391-406.
99. Biffi M, Bertini M, Boriani G. Cardiac resynchronization therapy: is systole all that matters? *Europace* 2010;12:1209-10.
100. Porciani MC, Valsecchi S, Demarchi G, et al. Evolution and prognostic significance of diastolic filling pattern in cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2006;112:322-8.
101. Aksoy H, Okutucu S, Kaya EB, et al. Clinical and echocardiographic correlates of improvement in left ventricular diastolic function after cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2010;12:1256-61.
102. Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, Thomas JD, Tang WH. Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation* 2009;119:62-70.
103. Popovic ZB, Puntawangkoon C, Verhaert D, et al. Impact of longitudinal cardiac rotation on mitral and tricuspid atrioventricular annular diastolic motion. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:368-74.
104. Dong SJ, Hees PS, Siu CO, Weiss JL, Shapiro EP. MRI assessment of LV relaxation by untwisting rate: a new isovolumic phase measure of tau. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H2002-H2009.
105. Marsan NA, Westenberg JJ, Ypenburg C, et al. Magnetic resonance imaging and response to cardiac resynchronization therapy: relative merits of left ventricular dyssynchrony and scar tissue. *Eur Heart J* 2009;30:2360-7.
106. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:969-76.
107. Chalil S, Stegemann B, Muhyaldeen SA, et al. Effect of posterolateral left ventricular scar on mortality and morbidity following cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:1201-9.
108. Chalil S, Foley PW, Muhyaldeen SA, et al. Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Europace* 2007;9: 1031-7.
109. Leyva F, Foley PW, Stegemann B, et al. Development and validation of a clinical index to predict survival after cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2009;95:1619-25.
110. Bilchick KC, Dimaano V, Wu KC, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of dyssynchrony and myocardial scar predicts function class improvement following cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008; 1:561-8.
111. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:657-60.
112. Riedlbauchová L, Brunken R, Jaber WA, et al. The impact of myocardial viability on the clinical outcome of cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20: 50-7.
113. Zacà V, Mondillo S, Gaddi R, Favilli R. Profiling cardiac resynchronization therapy patients: responders, non-responders and those who cannot respond - the good, the bad and the ugly? *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:51-7.
114. van der Wall EE, Schalij MJ, Verwey HF, Bax JJ. Evidence of scar tissue: contra-indication to cardiac resynchronization therapy? *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:59-63.
115. Sciagrà R, Giaccardi M, Porciani MC, et al. Myocardial perfusion imaging using gated SPECT in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med* 2004;45:164-8.
116. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, et al. Extent of viability to predict response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure patients. *J Nucl Med* 2006;47:1565-70.
117. Adelstein EC, Saba S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007;153:105-12.
118. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, et al. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *Eur Heart J* 2007;28:33-41.

119. Adelstein EC, Tanaka H, Soman P, et al. Impact of scar burden by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging on patient outcomes following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2011;32:93-103.
120. Birnie D, DeKemp RA, Ruddy TD, et al. Effect of lateral wall scar on reverse remodeling with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2009;6:1721-6.
121. Mele D, Agricola E, Galderisi M, et al. Echocardiographic myocardial scar burden predicts response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:702-8.
122. Ascione L, Muto C, Iengo R, et al. End-diastolic wall thickness as a predictor of reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1055-61.
123. Bertini M, Delgado V, den Uijl DW, et al. Prediction of cardiac resynchronization therapy response: value of calibrated integrated backscatter imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:86-93.
124. Hummel JP, Lindner JR, Belcik JT, et al. Extent of myocardial viability predicts response to biventricular pacing in ischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2005;2:1211-7.
125. Agricola E, Galderisi M, Mele D, et al. Mechanical dyssynchrony and functional mitral regurgitation: pathophysiology and clinical implications. *J Cardiovasc Med* 2008;9:461-9.
126. Di Biase L, Auricchio A, Mohanty P, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on the severity of mitral regurgitation. *Europace* 2011;13:829-38.
127. van Bommel RJ, Marsan NA, Delgado V, et al. Cardiac resynchronization therapy as a therapeutic option in patients with moderate-severe functional mitral regurgitation and high operative risk. *Circulation* 2011;124:912-9.
128. Solis J, McCarty D, Levine RA, et al. Mechanism of decrease in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: optimization of the force-balance relationship. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:444-50.
129. Mele D, Vandervoort P, Palacios I, et al. Proximal jet size by Doppler color flow mapping predicts severity of mitral regurgitation. *Clinical studies*. *Circulation* 1995;91:746-54.
130. Hall SA, Brickner ME, Willett DL, Irani WN, Afridi I, Grayburn PA. Assessment of mitral regurgitation severity by Doppler color flow mapping of the vena contracta. *Circulation* 1997;95:636-42.
131. Enriquez-Sarano M, Seward JB, Bailey KR, Tajik AJ. Effective regurgitant orifice area: a noninvasive Doppler development of an old hemodynamic concept. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:443-51.
132. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:765-70.
133. Oguz E, Dagdeviren B, Bilsel T, et al. Echocardiographic prediction of long-term response to biventricular pacemaker in severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:83-90.
134. Liang YJ, Zhang Q, Fung JW, et al. Impact of reduction in early- and late-systolic functional mitral regurgitation on reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2010;31:2359-68.
135. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR, 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;25:281-8.
136. Kjaergaard J, Ghio S, St John Sutton M, Hassager C. Tricuspid annular plane systolic excursion and response to cardiac resynchronization therapy: results from the REVERSE trial. *J Card Fail* 2011;17:100-7.
137. Cappelli F, Porciani MC, Ricceri I, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion evaluation improves selection of cardiac resynchronization therapy patients. *Clin Cardiol* 2010;33:578-82.
138. Szulik M, Streb W, Lenarczyk R, et al. The incremental value of right ventricular indices for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:170-9.
139. Field ME, Solomon SD, Lewis EF, et al. Right ventricular dysfunction and adverse outcome in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 2006;12:616-20.
140. Scuteri L, Rordorf R, Marsan NA, et al. Relevance of echocardiographic evaluation of right ventricular function in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:1040-9.
141. Tabereaux PB, Doppalapudi H, Kay GN, McElderry HT, Plumb VJ, Epstein AE. Limited response to cardiac resynchronization therapy in patients with concomitant right ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:431-5.
142. Burri H, Domenichini G, Sunthorn H, et al. Right ventricular systolic function and cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2010;12:389-94.
143. Ogunyankin KO, Puthumana JJ. Effect of cardiac resynchronization therapy on right ventricular function. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:464-8.
144. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657-62.
145. Tedrow UB, Kramer DB, Stevenson LW, Baughman KL, Epstein LM, Lewis EF. Relation of right ventricular peak systolic pressure to major adverse events in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006;97:1737-40.
146. Dabestani A, Mahan G, Gardin JM, et al. Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1987;59:662-8.
147. Jiamsripong P, Honda T, Reuss CS, et al. Three methods for evaluation atrial volume. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:351-5.
148. Shen X, Nair CK, Holmberg MJ, et al. Impact of left atrial volume in prediction of outcome after cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2011;152:13-7.
149. D'Andrea A, Caso P, Romano S, et al. Association between left atrial myocardial function and exercise capacity in patients with either idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle strain study. *Int J Cardiol* 2009;132:354-63.
150. D'Andrea A, Caso P, Romano S, et al. Different effects of cardiac resynchronization therapy on left atrial function in patients with either idiopathic or ischaemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle strain study. *Eur Heart J* 2007;28:2738-48.
151. D'Andrea A, Scarafilo R, Riegler L, et al. Right atrial size and deformation in patients with dilated cardiomyopathy undergoing cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1169-77.
152. Marwick TH, Schwaiger M. The future of cardiovascular imaging in the diagnosis and management of heart failure, part 1: tasks and tools. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:58-69.
153. Marwick TH, Schwaiger M. The future of cardiovascular imaging in the diagnosis and management of heart failure, part 2: clinical applications. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:162-70.
154. Marwick TH, Raman SV, Carrió I, Bax JJ. Recent developments in heart failure imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:429-39.

155. Slaughter RE, Mottram PM. What should be the principle imaging test in heart failure - CMR or echocardiography? *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:776-82.
156. Kass DA. An epidemic of dyssynchrony: but what does it mean? *J Am Coll Cardiol* 2008;51:12-7.
157. Cheng A, Helm RH, Abraham TP. Pathophysiological mechanisms underlying ventricular dyssynchrony. *Europace* 2009;11(Suppl 5):v10-v14.
158. Kass DA. Pathobiology of cardiac dyssynchrony and resynchronization. *Heart Rhythm* 2009;6:1660-5.
159. Barth AS, Aiba T, Halperin V, et al. Cardiac resynchronization therapy corrects dyssynchrony-induced regional gene expression changes on a genomic level. *Circ Cardiovasc Genet* 2009;2:371-8.
160. Eggen MD, Bateman MG, Rolfes CD, Howard SA, Swingen CM, Izzo PA. MRI assessment of pacing induced ventricular dyssynchrony in an isolated human heart. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:466-9.
161. Lamia B, Tanabe M, Kim HK, Johnson L, Gorcsan J 3rd, Pinsky MR. Quantifying the role of regional dyssynchrony on global left ventricular performance. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:1350-6.
162. Dilaveris P, Pantazis A, Giannopoulos G, Syntetos A, Gialafos J, Stefanadis C. Upgrade to biventricular pacing in patients with pacing-induced heart failure: can resynchronization do the trick? *Europace* 2006;8:352-7.
163. Eldadah ZA, Rosen B, Hay I, et al. The benefit of upgrading chronically right ventricle-paced heart failure patients to resynchronization therapy demonstrated by strain rate imaging. *Heart Rhythm* 2006;3:435-42.
164. Witte KK, Pipes RR, Nanthakumar K, Parker JD. Biventricular pacemaker upgrade in previously paced heart failure patients - improvements in ventricular dyssynchrony. *J Card Fail* 2006;12:199-204.
165. Vatankulu MA, Goktekin O, Kaya MG, et al. Effect of long-term resynchronization therapy on left ventricular remodeling in pacemaker patients upgraded to biventricular devices. *Am J Cardiol* 2009;103:1280-4.
166. Fröhlich G, Steffel J, Hürlimann D, et al. Upgrading to resynchronization therapy after chronic right ventricular pacing improves left ventricular remodeling. *Eur Heart J* 2010;31:1477-85.
167. Paparella G, Sciarra L, Capulzini L, et al. Long-term effects of upgrading to biventricular pacing: differences with cardiac resynchronization therapy as primary indication. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:841-9.
168. van Geldorp IE, Vernooy K, Delhaas T, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in chronically right ventricular paced patients with mild cardiomyopathy. *Europace* 2010;12:223-9.
169. Nazeri A, Massumi A, Rasekh A, Saeed M, Frank C, Razavi M. Cardiac resynchronization therapy in patients with right ventricular pacing-induced cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:37-40.
170. Mele D, Toselli T, Dal Monte A, Guardigli G, Ceconi C, Ferrari R. Oltre la dissincronia quali fattori determinano la risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca? *G Ital Cardiol* 2008;9:320-37.
171. Leclercq C. Problems and troubleshooting in regular follow-up of patients with cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2009;11(Suppl 5):v66-v71.
172. Adlbrecht C, Hülsmann M, Gwechenberger M, et al. Outcome after device implantation in chronic heart failure is dependent on concomitant medical treatment. *Eur J Clin Invest* 2009;39:1073-81.
173. Williams LK, Ellery S, Patel K, et al. Short-term hemodynamic effects of cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure, a narrow QRS duration, and no dyssynchrony. *Circulation* 2009;120:1687-94.
174. De Gullebon M, Thambo JB, Ploux S, et al. Reliability and reproducibility of QRS duration in the selection of candidates for cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:890-2.
175. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, Stambler BS, Fang JC. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2011;171:1454-62.
176. Stavrakis S, Lazzara R, Thadani U. The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011 Aug 4 [Epub ahead of print].
177. Bleeker GB, Mollema SA, Holman ER, et al. Left ventricular resynchronization is mandatory for response to cardiac resynchronization therapy: analysis in patients with echocardiographic evidence of left ventricular dyssynchrony at baseline. *Circulation* 2007;116:1440-8.
178. Tanaka H, Nesser HS, Buck T, et al. Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study. *Eur Heart J* 2010;31:1690-700.
179. Beshai JF, Khunnawat C, Lin AC. Mechanical dyssynchrony from the perspective of a cardiac electrophysiologist. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:447-51.
180. Zhang Q, Yu CM. Is mechanical dyssynchrony still a major determinant for responses after cardiac resynchronization therapy? *J Cardiol* 2011;57:239-48.
181. Fornwalt BK. The dyssynchrony in predicting response to cardiac resynchronization therapy: a call for change. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:180-4.
182. Donal E, Leclercq C, Daubert JC. Prediction of the response to cardiac resynchronization therapy: is it worthwhile doing an echocardiography and looking for mechanical dyssynchrony? *J Card Fail* 2011;17:403-4.
183. Strik M, Ploux S, Vernooy K, Prinzen FW. Cardiac resynchronization therapy: refocus on the electrical substrate. *Circ J* 2011;75:1297-304.
184. Yu CM, Sanderson JE, Gorcsan J 3rd. Echocardiography, dyssynchrony, and the response to cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2010;31:2326-37.
185. Delgado V, Bax JJ. Assessment of systolic dyssynchrony for cardiac resynchronization therapy is clinically useful. *Circulation* 2011;123:640-55.
186. Sung RK, Foster E. Assessment of systolic dyssynchrony for cardiac resynchronization therapy is not clinically useful. *Circulation* 2011;123:656-62.
187. Kanzaki H. Mechanical dyssynchrony is not everything of substrate but is essential for cardiac resynchronization therapy. Is assessment of mechanical dyssynchrony necessary in determining CRT indication? (Pro). *Circ J* 2011;75:457-64.
188. Ishikawa T. Limitations and problems of assessment of mechanical dyssynchrony in determining cardiac resynchronization therapy indication. Is assessment of mechanical dyssynchrony necessary in determining CRT indication? (Con). *Circ J* 2011;75:465-71.
189. Olshansky B, Day J, Sullivan RM, Yong P, Galle E, Steinberg JS. Does cardiac resynchronization therapy provide unrecognized benefit in patients with prolonged PR intervals? The impact of restoring atrioventricular synchrony: an analysis from COMPANION. *Heart Rhythm* 2011 Aug 9 [Epub ahead of print].
190. Sassone B, Capecci A, Boggian G, et al. Value of baseline left lateral wall postsystolic displacement assessed by M-mode to predict reverse remodeling by cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;100:470-5.

191. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multi-site stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26(1 Pt 2):137-43.
192. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The CARE-HF study (Cardiac Resynchronization in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail* 2001;3:481-9.
193. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S, et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2157-65.
194. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1615-22.
195. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-16.
196. Achilli A, Peraldo C, Sassara M, et al.; SCART Study Investigators. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy: the selection of candidates for CRT (SCART) study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29(Suppl 2):S11-S19.
197. Chan PS, Khumri T, Chung ES, et al. Echocardiographic dyssynchrony and health status outcomes from cardiac resynchronization therapy: insights from the PROSPECT trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:451-60.
198. Rouleau F, Merheb M, Geffroy S, et al. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1500-6.
199. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004;109:978-83.
200. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834-40.
201. Yu CM, Fung JW, Zhang Q, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110:66-73.
202. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1221-7.
203. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy: a prognostic study with Fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2022-30.
204. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, Babuty D, Cosnay P, Fauchier JP. Reliability of QRS duration and morphology on surface electrocardiogram to identify ventricular dyssynchrony in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;92:341-4.
205. Vitarelli A, Franciosa P, Nguyen BL, et al. Additive value of right ventricular dyssynchrony indexes in predicting the success of cardiac resynchronization therapy: a speckle-tracking imaging study. *J Card Fail* 2011;17:392-402.
206. Mele D, Martiniello AR, Ghio S. L'ecocardiografia nella terapia di resincronizzazione cardiaca. In: AA.VV. Linee guida della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare. Milano: SIEC Servizi, 2011.
207. Mele D. L'ecocardiografia nella terapia di resincronizzazione cardiaca. In: Nicolosi GL, ed. Manuale di ecocardiografia clinica. Padova: Piccin, 2008:1637-66.
208. Oyenuga OA, Onishi T, Gorcsan J 3rd. A practical approach to imaging dyssynchrony for cardiac resynchronization therapy. *Heart Fail Rev* 2011;16:397-410.
209. Leenders GE, Cramer MJ, Bogaard MD, et al. Echocardiographic prediction of outcome after cardiac resynchronization therapy: conventional methods and recent developments. *Heart Fail Rev* 2011;16:235-250.
210. Bax JJ, Gorcsan J 3rd. 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;53:1933-43.
211. Hawkins NM, Petrie MC, Burgess MI, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: the fallacy of echocardiographic dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1944-59.
212. Sanderson JE. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy selection: fatally flawed or misjudged? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1960-4.
213. Douglas PS, DeCara JM, Devereux RB, et al. Echocardiographic imaging in clinical trials: American Society of Echocardiography Standards for echocardiography core laboratories: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:755-65.
214. Galderisi M, Nistri S, Mondillo S, et al. Methodological approach for the assessment of ultrasound reproducibility of cardiac structure and function: a proposal of the Study Group of Echocardiography of the Italian Society of Cardiology (Ultra Cardia SIC). *Cardiovasc Ultrasound* 2011, in press.
215. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J 3rd. 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.
216. 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.
217. Oyenuga O, Hara H, Tanaka H, et al. Usefulness of echocardiographic dyssynchrony in patients with borderline QRS duration to assist with selection for cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:132-40.
218. Tatsumi K, Tanaka H, Yamawaki K, et al. Utility of comprehensive assessment of strain dyssynchrony index by speckle tracking imaging for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2011;107:439-46.
219. Bank AJ, Kaufman CL, Kelly AS, et al.; PROMISE-CRT Investigators. Results of the Prospective Minnesota Study of ECHO/TDI in Cardiac Resynchronization Therapy (PROMISE-CRT) study. *J Card Fail* 2009;15:401-9.
220. Gorcsan J 3rd, Oyenuga O, Habib PJ, et al. Relationship of echocardiographic dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:1910-8.
221. Tatsumi K, Tanaka H, Tsuji T, et al. Strain dyssynchrony index determined by three-dimensional speckle area tracking can predict response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiovasc Ultrasound* 2011;9:11.
222. Inden Y, Ito R, Yoshida N, Kamiya H, et al. Combined assessment of left ventricular dyssynchrony and contractility by speckled tracking strain imaging: a novel index for predicting responders to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2010;7:655-61.
223. Abe Y, Yagishita D, Tagawa Y, et al. A novel echocardiographic index of inefficient left ventricular contraction resulting from mechanical dyssynchrony. *J Cardiol* 2010;55: 248-55.

224. Tanaka H, Hara H, Saba S, Gorcsan J 3rd. Usefulness of three-dimensional speckle tracking strain to quantify dyssynchrony and the site of latest mechanical activation. *Am J Cardiol* 2010;105:235-42.
225. Kapetanakis S, Bhan A, Murgatroyd F, et al. Real-time 3D echo in patient selection for cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:16-26.
226. Sonne C, Sugeng L, Takeuchi M, et al. Real-time 3-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular dyssynchrony: pitfalls in patients with dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:802-12.
227. Shin SH, Hung CL, Uno H, et al.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. Mechanical dyssynchrony after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *Circulation* 2010;121:1096-103.
228. Lim P, Buakhamsri A, Popovic ZB, et al. Longitudinal strain delay index by speckle tracking imaging: a new marker of response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2008;118:1130-7.
229. Lim P, Donal E, Lafitte S, et al. Multicentre study using strain delay index for predicting response to cardiac resynchronization therapy (MUSIC study). *Eur J Heart Fail* 2011;13:984-91.
230. De Boeck BW, Teske AJ, Meine M, et al. Septal rebound stretch reflects the functional substrate to cardiac resynchronization therapy and predicts volumetric and neurohormonal response. *Eur J Heart Fail* 2009;11:863-71.
231. Cikes M, Bijlens B, Duri Z, et al. Detecting volume responders prior to implantation of a cardiac resynchronization therapy device via minithoracotomy: the septal flash as a predictor of immediate left ventricular reverse remodeling. *Heart Surg Forum* 2009;12:E362-E367.
232. Duckett SG, Camara O, Ginks MR, et al. Relationship between endocardial activation sequences defined by high-density mapping to early septal contraction (septal flash) in patients with left bundle branch block undergoing cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2011 Jul 13 [Epub ahead of print].
233. Parsai C, Baltabaeva A, Anderson L, Chaparro M, Bijlens B, Sutherland GR. Low-dose dobutamine stress echo to quantify the degree of remodelling after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2009;30:950-8.
234. Voigt JU, Schneider TM, Korder S, et al. Apical transverse motion as surrogate parameter to determine regional left ventricular function inhomogeneities: a new, integrative approach to left ventricular asynchrony assessment. *Eur Heart J* 2009;30:959-68.
235. Szulik M, Tillekaerts M, Vangeel V, et al. Assessment of apical rocking: a new, integrative approach for selection of candidates for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:863-9.
236. Park HE, Chang SA, Kim HK, et al. Impact of loading condition on the 2D speckle tracking-derived left ventricular dyssynchrony index in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:272-81.
237. Lafitte S, Bordachar P, Lafitte M, et al. Dynamic ventricular dyssynchrony: an exercise-echocardiography study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2253-9.
238. Rocchi G, Bertini M, Biffi M, et al. Exercise stress echocardiography is superior to rest echocardiography in predicting left ventricular reverse remodeling and functional improvement after cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2009;30:89-97.
239. Chalil S, Stegemann B, Muhyaldeen S, et al. Intraventricular dyssynchrony predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy: a study using cardiovascular magnetic resonance tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:243-52.
240. Rüssel IK, Zwanenburg JJ, Germans T, et al. Mechanical dyssynchrony or myocardial shortening as MRI predictor of response to biventricular pacing? *J Magn Reson Imaging* 2007;26:1452-60.
241. Kim B, Jansen A, Bracke F, van Gelder B, Arts T, Prinzen FW. Mechanical discoordination rather than dyssynchrony predicts reverse remodeling upon cardiac resynchronization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H640-H646.
242. Wang CL, Wu CT, Yeh YH, et al. Recoordination rather than resynchronization predicts reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:611-20.
243. Ascione L, Iengo R, Accadia M, et al. A radial global dyssynchrony index as predictor of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:819-27.
244. Taylor AJ, Elsik M, Broughton A, et al. Combined dyssynchrony and scar imaging with cardiac magnetic resonance imaging predicts clinical response and long-term prognosis following cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2010;12:708-13.
245. Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M, et al. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2011;123:70-8.
246. Chen JJ, Henneman MM, Trimble MA, et al. Assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony by phase analysis of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2008;15:127-36.
247. Chen J, Garcia EV, Bax JJ, Iskandrian AE, Borges-Neto S, Soman P. SPECT myocardial perfusion imaging for the assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol* 2011;18:685-94.
248. Henneman MM, Chen J, Ypenburg C, et al. Phase analysis of gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography compared with tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1708-14.
249. Trimble MA, Borges-Neto S, Smallheiser S, et al. Evaluation of left ventricular mechanical dyssynchrony as determined by phase analysis of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left ventricular dysfunction and conduction disturbances. *J Nucl Cardiol* 2007;14:298-307.
250. Marsan NA, Henneman MM, Chen J, et al. Left ventricular dyssynchrony assessed by two three-dimensional imaging modalities: phase analysis of gated myocardial perfusion SPECT and tri-plane tissue Doppler imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:166-73.
251. Henneman MM, Chen J, Dibbets-Schneider P, et al. Can LV dyssynchrony as assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT predict response to CRT? *J Nucl Med* 2007;48:1104-11.
252. Pazhenkottil AP, Buechel RR, Nkoulou R, et al. Left ventricular dyssynchrony assessment by phase analysis from gated PET-FDG scans. *J Nucl Cardiol* 2011;18:920-5.
253. Truong QA, Singh JP, Cannon CP, et al. Quantitative analysis of intraventricular dyssynchrony using wall thickness by multidetector computed tomography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:772-81.
254. Dickstein K, Bogale N, Priori S, et al.; Scientific Committee; National Coordinators. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J* 2009;30:2450-60.
255. Fein AS, Wang Y, Curtis JP, Masoudi FA, Varosy PD, Reynolds MR. Prevalence and predictors of off-label use of cardiac re-

- synchronization therapy in patients enrolled in the National Cardiovascular Data Registry Implantable Cardiac-Defibrillator Registry. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:766-73.
256. Bogale N, Priori S, Gitt A, et al.; Scientific Committee, National Coordinators, and the Investigators. The European cardiac resynchronization therapy survey: patient selection and implantation practice vary according to centre volume. *Europace* 2011;13:1445-53.
 257. Foley PW, Patel K, Irwin N, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and a normal QRS duration: the RESPOND study. *Heart* 2011;97:1041-7.
 258. Achilli A, Sassara M, Ficili S, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 2117-24.
 259. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2243-50.
 260. Yu CM, Chan YS, Zhang Q, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2251-7.
 261. Cazeau SJ, Daubert JC, Tavazzi L, Frohlig G, Paul V. Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: the DESIRE study. *Eur J Heart Fail* 2008;10:273-80.
 262. Beshai J, Grimm R, Nagueh S, et al.; RethinQ Study Investigators. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007;357: 2461-71.
 263. Donahue T, Niazi I, Leon A, Stucky M, Thackeray L, Hermann K; ESTEEM-CRT Investigators. One year follow-up of CRT in narrow QRS patients with mechanical dyssynchrony: ESTEEM-CRT [abstract]. *Circulation* 2008;118:S949.
 264. Tatsumi K, Tanaka H, Matsumoto K, et al. Mechanical left ventricular dyssynchrony in heart failure patients with narrow QRS duration as assessed by three-dimensional speckle area tracking strain. *Am J Cardiol* 2011;108:867-72.
 265. van Bommel RJ, Tanaka H, Delgado V, et al. Association of intraventricular mechanical dyssynchrony with response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with a narrow QRS complex. *Eur Heart J* 2010;31:3054-62.
 266. Nery PB, Ha AC, Keren A, Birnie DH. Cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: a systematic review. *Heart Rhythm* 2011;8:1083-7.
 267. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al.; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-95.
 268. Morgan JM, Delgado V. Lead positioning for cardiac resynchronization therapy: techniques and priorities. *Europace* 2009;11(Suppl 5):v22-v28.
 269. Boogers MJ, Chen J, van Bommel RJ, et al. Optimal left ventricular lead position assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:230-8.
 270. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:489-99.
 271. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:677-84.
 272. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2002;106:2078-84.
 273. Becker M, Kramann R, Franke A, et al. Impact of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy on left ventricular remodelling. A circumferential strain analysis based on 2D echocardiography. *Eur Heart J* 2007;28:1211-20.
 274. van Bommel RJ, Ypenburg C, Mollema SA, et al. Site of latest activation in patients eligible for cardiac resynchronization therapy: patterns of dyssynchrony among different QRS configurations and impact of heart failure etiology. *Am Heart J* 2011;161:1060-6.
 275. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al.; Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001;104:3026-9.
 276. Rossillo A, Verma A, Saad EB, et al. Impact of coronary sinus lead position on biventricular pacing: mortality and echocardiographic evaluation during long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:1120-5.
 277. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, et al. Is the left ventricular lateral wall the best lead implantation site for cardiac resynchronization therapy? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26(1 Pt 2):162-8.
 278. Murphy RT, Sigurdsson G, Mulamalla S, et al. Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006;97: 1615-21.
 279. Deplagne A, Lafitte S, Reuter S, et al. Absence of additional improvement in outcome of patients receiving cardiac resynchronization therapy paced at the most delayed left ventricular region. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102:641-9.
 280. Sassone B, Gabrieli L, Saccà S, et al. Value of right ventricular-left ventricular interlead electrical delay to predict reverse remodelling in cardiac resynchronization therapy: the INTER-V pilot study. *Europace* 2010;12:78-83.
 281. Singh JP, Klein HU, Huang DT, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation* 2011;123:1159-66.
 282. Merchant FM, Heist EK, McCarty D, et al. Impact of segmental left ventricle lead position on cardiac resynchronization therapy outcomes. *Heart Rhythm* 2010;7:639-44.
 283. Spragg DD, Dong J, Fetis BJ, et al. Optimal left ventricular endocardial pacing sites for cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:774-81.
 284. Bai R, Di Biase L, Mohanty P, et al. Positioning of left ventricular pacing lead guided by intracardiac echocardiography with vector velocity imaging during cardiac resynchronization therapy procedure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22: 1034-41.
 285. Chan NY, Choy CC, Cheung KC, et al. Echocardiographic mapping of left ventricular resynchronization during cardiac resynchronization therapy procedures. *Chin Med J* 2010; 123:1645-51.
 286. Jacob S, Kondur A, Khetarpal V, Afonso L. Reversal of right ventricular apex pacing-induced left ventricular apical dyskinesia: utility of intraoperative 3D echocardiography in resynchronization therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:e21-e23.
 287. Leyva F, Foley PW, Chalil S, et al. Cardiac resynchronization therapy guided by late gadolinium-enhancement cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; 13:29.

288. Mele D, Agricola E, Galderisi M, et al. Pacing transmural scar tissue reduces left ventricle reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2011, in press.
289. Lim P, Bars C, Mitchell-Heggs L, et al. Importance of contractile reserve for CRT. *Europace* 2007;9:739-43.
290. Sénéchal M, Lancellotti P, Magne J, et al. Contractile reserve assessed using dobutamine echocardiography predicts left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy: prospective validation in patients with left ventricular dyssynchrony. *Echocardiography* 2010;27:668-76.
291. Khan FZ, Virdee MS, Read PA, et al. Effect of low-amplitude two-dimensional radial strain at left ventricular pacing sites on response to cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1168-76.
292. Becker M, Zwicker C, Kaminski M, et al. Dependency of cardiac resynchronization therapy on myocardial viability at the LV lead position. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:366-74.
293. Norisada K, Kawai H, Tanaka H, et al. Myocardial contractile function in the region of the left ventricular pacing lead predicts the response to cardiac resynchronization therapy assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:181-9.
294. Cleland JG, Coletta AP, Freemantle N, Clark AL. Clinical trials update from the American College of Cardiology Meeting 2011: STICH, NorthStar, TARGET, and EVEREST II. *Eur J Heart Fail* 2011;13:805-8.
295. Kronborg MB, Kim WY, Mortensen PT, Nielsen JC. Non-contrast magnetic resonance imaging for guiding left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy. *J Interv Card Electrophysiol* 2011 Jul 19 [Epub ahead of print].
296. Becker M, Altiok E, Ocklenburg C, et al. Analysis of LV lead position in cardiac resynchronization therapy using different imaging modalities. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:472-81.
297. Derval N, Steendijk P, Gula LJ, et al. Optimizing hemodynamics in heart failure patients by systematic screening of left ventricular pacing sites: the lateral left ventricular wall and the coronary sinus are rarely the best sites. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:566-75.
298. Khan FZ, Virdee MS, Fynn SP, Dutka DP. Left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: where and how? *Europace* 2009;11:554-61.
299. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, Alonso C, Jauvert G. Improved mechanical resynchronization using echocardiography for CRT implantation assistance: a pilot experience [abstract]. *Europace* 2007;9(Suppl 3):iii59.
300. Singh JP, Houser S, Heist EK, Ruskin JN. The coronary venous anatomy: a segmental approach to aid cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:68-74.
301. Khan FZ, Virdee MS, Gopalan D, et al. Characterization of the suitability of coronary venous anatomy for targeting left ventricular lead placement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2009;11:1491-5.
302. Jongbloed MR, Lamb HJ, Bax JJ, et al. Noninvasive visualization of the cardiac venous system using multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:749-53.
303. Blendea D, Mansour M, Shah RV, et al. Usefulness of high-speed rotational coronary venous angiography during cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;100:1561-5.
304. Chen JJ, Lee WJ, Wang YC, et al. Morphologic and topologic characteristics of coronary venous system delineated by non-invasive multidetector computed tomography in chronic systolic heart failure patients. *J Card Fail* 2007;13:482-8.
305. Cubuk R, Aydin A, Tasali N, et al. Non-invasive evaluation of the coronary venous system in patients with chronic systolic heart failure by 64-detector computed tomography. *Acta Radiol* 2011;52:372-7.
306. Van de Veire NR, Schuijff JD, De Sutter J, et al. Non-invasive visualization of the cardiac venous system in coronary artery disease patients using 64-slice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1832-8.
307. Christiaens L, Ardilouze P, Ragot S, Mergy J, Allal J. Prospective evaluation of the anatomy of the coronary venous system using multidetector row computed tomography. *Int J Cardiol* 2008;126:204-8.
308. Auricchio A, Sorgente A, Singh JP, et al. Role of multislice computed tomography for preprocedural evaluation before revision of a chronically implanted transvenous left ventricular lead. *Am J Cardiol* 2007;100:1566-70.
309. Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation dose in computed tomography of the heart. *Circulation* 2003;107:917-22.
310. Perisinakis K, Theocharopoulos N, Damilakis J, Manios E, Vardas P, Gourtsoyiannis N. Fluoroscopically guided implantation of modern cardiac resynchronization devices: radiation burden to the patient and associated risks. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2335-9.
311. Butter C, Schau T, Meyhoefer J, Neumann K, Minden HH, Engelhardt J. Radiation exposure of patient and physician during implantation and upgrade of cardiac resynchronization devices. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:1003-12.
312. Suzuki S, Furui S, Yamakawa T, et al. Radiation exposure to patients' skin during cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2009;11:1683-8.
313. Duray GZ, Hohnloser SH. Fighting with the invisible: radiation exposure in cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2009;11:1575-6.
314. Girsky MJ, Shinbane JS, Ahmadi N, Mao S, Flores F, Budoff MJ. Prospective randomized trial of venous cardiac computed tomographic angiography for facilitation of cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:1182-7.
315. Doganay S, Karaman A, Gündoğdu F, Duran C, Yalcin A, Kantarci M. Usefulness of multidetector computed tomography coronary venous angiography examination before cardiac resynchronization therapy. *Jpn J Radiol* 2011;29:342-7.
316. Nezafat R, Han Y, Peters DC, et al. Coronary magnetic resonance vein imaging: imaging contrast, sequence, and timing. *Magn Reson Med* 2007;58:1196-206.
317. Rasche V, Binner L, Cavagna F, et al. Whole-heart coronary vein imaging: a comparison between non-contrast-agent and contrast-agent-enhanced visualization of the coronary venous system. *Magn Reson Med* 2007;57:1019-26.
318. Chiribiri A, Kelle S, Götze S, et al. Visualization of the cardiac venous system using cardiac magnetic resonance. *Am J Cardiol* 2008;101:407-12.
319. Stoeck CT, Han Y, Peters DC, et al. Whole heart magnetization-prepared steady-state free precession coronary vein MRI. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:1293-9.
320. Ma H, Tang Q, Yang Q, et al. Contrast-enhanced whole-heart coronary MRA at 3.0T for the evaluation of cardiac venous anatomy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;27:1003-9.
321. Manzke R, Binner L, Bornstedt A, et al. Assessment of the coronary venous system in heart failure patients by blood pool agent enhanced whole-heart MRI. *Eur Radiol* 2011;21:799-806.
322. Younger JF, Plein S, Crean A, Ball SG, Greenwood JP. Visualization of coronary venous anatomy by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009;11:26.
323. Duckett SG, Chiribiri A, Ginks MR, et al. Cardiac MRI to investigate myocardial scar and coronary venous anatomy using a slow infusion of dimeglumine gadobenate in patients

- undergoing assessment for cardiac resynchronization therapy. *J Magn Reson Imaging* 2011;33:87-95.
324. White JA, Fine N, Gula LJ, et al. Fused whole-heart coronary and myocardial scar imaging using 3-T CMR. Implications for planning of cardiac resynchronization therapy and coronary revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:921-30.
 325. Blendea D, Singh JP. Lead positioning strategies to enhance response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Fail Rev* 2011;16:291-303.
 326. Giraldi F, Cattadori G, Roberto M, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with unfavorable cardiac veins anatomy: comparison of surgical versus hemodynamic procedure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:483-90.
 327. Duckett SG, Ginks MR, Knowles BR, et al. Advanced image fusion to overlay coronary sinus anatomy with real-time fluoroscopy to facilitate left ventricular lead implantation in CRT. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:226-34.
 328. Duckett SG, Ginks M, Shetty AK, et al. Real-time fusion of cardiac magnetic resonance imaging and computed tomography venography with X-ray fluoroscopy to aid cardiac resynchronization therapy implantation in patients with persistent left superior vena cava. *Europace* 2011;13:285-6.
 329. Goitein O, Lacomis JM, Gorcsan J 3rd, Schwartzman D. Left ventricular pacing lead implantation: potential utility of multimodal image integration. *Heart Rhythm* 2006;3:91-4.
 330. Schwartzman D, Schelbert E, Adelstein E, Gorcsan J, Soman P, Saba S. Image-guided cardiac resynchronization. *Europace* 2010;12:877-80.
 331. Khan FZ, Virdee MS, Read PA, et al. Impact of VV optimization in relation to left ventricular lead position: an acute haemodynamic study. *Europace* 2011;13:845-52.
 332. Stanton T, Hawkins NM, Hogg KJ, Goodfield NE, Petrie MC, McMurray JJ. How should we optimize cardiac resynchronization therapy? *Eur Heart J* 2008;29:2458-72.
 333. Bertini M, Delgado V, Bax JJ, Van de Veire NR. Why, how and when do we need to optimize the setting of cardiac resynchronization therapy? *Europace* 2009;11(Suppl 5):v46-v57.
 334. Nayar V, Khan FZ, Pugh PJ. Optimizing atrioventricular and interventricular intervals following cardiac resynchronization therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:185-97.
 335. Naqvi TZ. Echocardiography-guided biventricular pacemaker optimization. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:1168-80.
 336. Houthuizen P, Bracke FA, van Gelder BM. Atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy: physiological principles and overview of available methods. *Heart Fail Rev* 2011;16:263-76.
 337. Valeur N, Fritz-Hansen T, Risum N, Mogelvang R, Bloch Thomsen PE, Sogaard P. Echocardiographic effects of changing atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy based on displacement. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:621-7.
 338. 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;1:562-7.
 339. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, et al. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:2660-8.
 340. Padeletti L, Paoletti Perini A, Mele D. Lo studio SMART-AV. *G Ital Cardiol* 2011;12:85-92.
 341. Abraham WT, Gras D, Yu CM, et al. Results from the FREEDOM trial - assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy [abstract]. <http://www.hrsonline.org/Sessions/ScientificProgram/upload/Results-From-The-Freedom-Trial-Assess-The-Safety-And-Efficacy-Of-Frequent-Optimization-Of-Cardiac-Resynchronization-Therapy.pdf> [accessed September 26, 2011].
 342. Delnoy PP, Lunati M, Nägele H, et al. Periodic VV and AV delays optimization in cardiac resynchronization therapy improves patients' clinical outcome: results from the CLEAR study [abstract]. *Heart Rhythm* 2010;7:S55.
 343. Liang HY, Cheng A, Chang KC, et al. Influence of atrial function and mechanical synchrony on LV hemodynamic status in heart failure patients on resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:691-8.
 344. Camous JP, Raybaud F, Dolisi C, Schenowitz A, Varenne A, Baudouy M. Interatrial conduction in patients undergoing AV stimulation: effects of increasing right atrial stimulation rate. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:2082-6.
 345. Gold MR, Niazi I, Giudici M, et al. A prospective comparison of AV delay programming methods for hemodynamic optimization during cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:490-6.
 346. Bernheim A, Ammann P, Sticherling C, et al. Right atrial pacing impairs cardiac function during resynchronization therapy: acute effects of DDD pacing compared to VDD pacing. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1482-7.
 347. Zhang Q, Fung JW, Chan YS, 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;124:211-7.
 348. Bogaard MD, Kirkels JH, Hauer RN, Loh P, Doevendans PA, Meine M. Should we optimize cardiac resynchronization therapy during exercise? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21:1307-16.
 349. Lim SH, Lip GY, Sanderson JE. Ventricular optimization of biventricular pacing: a systematic review. *Europace* 2008; 10:901-6.
 350. Perego GB, Chianca R, Facchini M, et al. Simultaneous vs sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study. *Eur J Heart Fail* 2003;5:305-13.
 351. 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;93:1500-3.
 352. Vanderheyden M, De Backer T, Rivero-Ayerza M, et al. Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2005;2:1066-72.
 353. Porciani MC, Dondina C, Macioce R, et al. Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005;95:1108-10.
 354. León AR, Abraham WT, Brozena S, et al.; InSync III Clinical Study Investigators. Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2298-304.
 355. Doltra A, Vidal B, Silva E, et al. Comparison of hemodynamic versus dyssynchrony assessment for interventricular delay optimization with echocardiography in cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:984-90.
 356. 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: 1373-7.
 357. Tamborero D, Vidal B, Tolosana JM, et al. Electrocardiographic versus echocardiographic optimization of the inter-

- ventricular pacing delay in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:1129-34.
358. Duvall WL, Hansalia R, Wijetunga MN, Buckley S, Fischer A. Advantage of optimizing V-V timing in cardiac resynchronization therapy devices. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:1161-8.
359. 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.
360. Valzania C, Eriksson MJ, Boriani G, Gadler F. Cardiac resynchronization therapy during rest and exercise: comparison of two optimization methods. *Europace* 2008;10:1161-9.
361. Bogaard MD, Doevendans PA, Leenders GE, et al. Can optimization of pacing settings compensate for a non-optimal left ventricular pacing site? *Europace* 2010;12:1262-9.
362. Marsan NA, Bleeker GB, Van Bommel RJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic versus non-ischemic heart failure: differential effect of optimizing interventricular pacing interval. *Am Heart J* 2009;158:769-76.
363. Gras D, Gupta MS, Boulogne E, Guzzo L, Abraham WT. Optimization of AV and VV delays in the real-world CRT patient population: an international survey on current clinical practice. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32(Suppl 1):S236-S239.
364. Weiss R, Malik R, Wish M, et al. V-V optimization in cardiac resynchronization therapy non-responders: RESPONSE-HF trial results [abstract]. *Heart Rhythm* 2010;7(Suppl):S26.
365. Turcott RG, Witteles EM, Wang PJ, Vagelos RH, Fowler MB, Ashley EA. Measurement precision in the optimization of cardiac resynchronization therapy. *Circ Heart Fail* 2010;3:395-404.
366. Pabari PA, Willson K, Stegemann B, et al. When is an optimization not an optimization? Evaluation of clinical implications of information content (signal-to-noise ratio) in optimization of cardiac resynchronization therapy, and how to measure and maximize it. *Heart Fail Rev* 2011;16:277-90.
367. Taha N, Zhang J, Ranjan R, et al. Biventricular pacemaker optimization guided by comprehensive echocardiography - preliminary observations regarding the effects on systolic and diastolic ventricular function and third heart sound. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:857-66.
368. Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, et al. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;121:1985-91.
369. Foley PW, Leyva F, Frenneaux MP. What is treatment success in cardiac resynchronization therapy? *Europace* 2009;11(Suppl 5):v58-v65.
370. Packer M. Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail* 2001;7:176-82.
371. Pires LA, Abraham WT, Young JB, Johnson KM; MIRACLE and MIRACLE-ICD Investigators. Clinical predictors and timing of New York Heart Association class improvement with cardiac resynchronization therapy in patients with advanced chronic heart failure: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *Am Heart J* 2006;151:837-43.
372. Foley PW, Chalil S, Khadjooi K, Irwin N, Smith RE, Leyva F. Left ventricular reverse remodeling, long-term clinical outcome, and mode of death after cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2011;13:43-51.
373. Cleland J, Freemantle N, Ghio S, et al. 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;52:438-45.
374. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112:1580-6.
375. St John Sutton M, Keane MG. Reverse remodeling in heart failure with cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2007;93:167-71.
376. Samady H, Eleftheriades JA, Abbott BG, Mattera JA, McPherson CA, Wackers FJ. Failure to improve left ventricular function after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy is not associated with worse outcome. *Circulation* 1999;100:1298-304.
377. Klimusina J, De Boeck BW, Leenders GE, et al. Redistribution of left ventricular strain by cardiac resynchronization therapy in heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2011;13:186-94.
378. Kalogeropoulos A, Savoye LP, Georgiopoulou V, et al. Long-term response of the left ventricle to cardiac resynchronization therapy: insights from standard and strain echocardiography. *Congest Heart Fail* 2011;17:71-9.
379. Gorcsan J 3rd, Yu CM, Sanderson JE. Ventricular resynchronization is the principle mechanism of benefit with cardiac resynchronization therapy. *Heart Fail Rev* 2011 Jul 22 [Epub ahead of print].
380. Tang WH, Mullens W, Borowski AG, et al. Relation of mechanical dyssynchrony with underlying cardiac structure and performance in chronic systolic heart failure: implications on clinical response to cardiac resynchronization. *Europace* 2008;10:1370-4.
381. Castellant P, Orhan E, Bertault-Valls V, Fatemi M, Etienne Y, Blanc JJ. Is "hyper response" to cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy a recovery, a remission, or a control? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010;15:321-7.
382. Castellant P, Fatemi M, Orhan E, Etienne Y, Blanc JJ. Patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and hyper-responders to cardiac resynchronization therapy: characteristics and long-term evolution. *Europace* 2009;11:350-5.
383. Yu CK, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438-45.
384. Verhaert D, Grimm RA, Puntawangkoon C, et al. Long-term reverse remodeling with cardiac resynchronization therapy: results of extended echocardiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1788-95.
385. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-50.
386. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L, et al. Long-term left ventricular reverse remodeling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:480-8.
387. van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J* 2009;30:2470-7.
388. Di Biase L, Auricchio A, Sorgente A, et al. The magnitude of reverse remodeling irrespective of aetiology predicts outcome of heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2008;29:2497-505.

389. Leclercq C, Singh JP. Cardiac resynchronization therapy: from treatment to prevention. *Eur Heart J* 2011;32:1580-2.
390. Auricchio A, Regoli F. Past, present, and future of CRT. *Heart Fail Rev* 2011;16:205-14.
391. Curtis AB, Yancy CW, Albert NM, et al. Cardiac resynchronization therapy utilization for heart failure: findings from IMPROVE HF. *Am Heart J* 2009;158:956-64.
392. Sims DB, Garcia LI, Mignatti A, et al. Utilization of defibrillators and resynchronization therapy at the time of evaluation at a heart failure and cardiac transplantation center. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:988-93.
393. Auricchio A, Prinzen FW. Non-responders to cardiac resynchronization therapy: the magnitude of the problem and the issues. *Circ J* 2011;75:521-7.
394. Padeletti L, Paoletti Perini A, Gronda E. Cardiac resynchronization therapy: the issue of non-response. *Heart Fail Rev* 2011 May 2 [Epub ahead of print].
395. Greene EA, Berul CI. Pacing treatment for dilated cardiomyopathy: optimization of resynchronization pacing in pediatrics. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:95-101.
396. Khairy P, Fournier A, Thibault B, Dubuc M, Thérien J, Vobecky SJ. Cardiac resynchronization therapy in congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2006;109:160-8.
397. Batra AS, Balaji S. Cardiac resynchronization therapy in children. *Curr Cardiol Rev* 2009;5:40-4.
398. Van Bommel RJ, Mollema SA, Borleffs CJ, et al. Impaired renal function is associated with echocardiographic nonresponse and poor prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:549-55.
399. Lin G, Gersh BJ, Greene EL, Redfield MM, Hayes DL, Brady PA. Renal function and mortality following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2011;32:184-90.
400. Adelstein EC, Shalaby A, Saba S. Response to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and renal insufficiency. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010;33:850-9.
401. Shalaby A, El-Saed A, Voigt A, Albany C, Saba S. Elevated serum creatinine at baseline predicts poor outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:575-9.
402. Germany RE, Ripley TL. Controversies in cardiac resynchronization therapy: do sex differences in response exist? *Curr Heart Fail Rep* 2011;8:59-64.
403. Arshad A, Moss AJ, Foster E, et al.; MADIT-CRT Executive Committee. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:813-20.
404. Lilli A, Ricciardi G, Porciani MC, et al. Cardiac resynchronization therapy: gender related differences in left ventricular reverse remodeling. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:1349-55.
405. Bleeker GB, Schalij MJ, Boersma E, Steendijk P, van der Wall E, Bax JJ. Does a gender difference in response to cardiac resynchronization therapy exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:1271-5.