

REVIEW

Indicazioni alla CRT: ruolo dell'eco

Gerardo Ansalone, Laura De Angelis

G Ital Aritmol Cardioslim 2005;3:171-178

Unità Operativa Complessa di Cardiologia
Ospedale M.G. Vannini, Roma

Introduzione

L'insufficienza cardiaca costituisce la causa principale di mortalità, morbilità e ospedalizzazioni nei pazienti di età ≥ 60 anni e in termini di costi rappresenta l'1-2% della spesa sanitaria.

Malgrado siano stati compiuti significativi progressi nel campo della terapia medica dell'insufficienza cardiaca, i tassi di morbilità e di mortalità sono rimasti alti.

La terapia di resincronizzazione cardiaca (*Cardiac Resynchronization Therapy*, CRT), introdotta dal 1995 in poi, consente di applicare una stimolazione sincrona a entrambi i ventricoli con notevole recupero di contrattilità e miglioramento della performance cardiaca. I benefici sono simili sia nei pazienti con insufficienza cardiaca su base ischemica sia in quelli con insufficienza cardiaca su base non ischemica e non possono prescindere da una terapia farmacologica ottimizzata.

Il 20% circa dei pazienti con insufficienza cardiaca grave ha un'aumentata durata del QRS (≥ 120 msec), suggestiva di un disturbo della conduzione intra- e/o interventricolare. Molti di questi pazienti hanno asincronia di contrazione tra il ventricolo destro e il ventricolo sinistro e/o tra le diverse pareti del ventricolo sinistro.

La CRT si propone di ristabilire un adeguato sincronismo contrattile interventricolare e intraventricolare, stimolando, per mezzo di un pacemaker tricamerale programmato in modalità atrio-sincronizzata, simultaneamente, l'apice del ventricolo destro e il sito più ritardato del ventricolo sinistro.

La CRT, riducendo l'asincronia ventricolare, migliora la performance cardiaca, riduce il rigurgito mitralico, riduce le pressioni di riempimento ventricolare e determina un rimodellamento inverso (*reverse remodeling*) del ventricolo sinistro.

È noto che la CRT implica effetti elettromeccanici che si verificano "in acuto" all'atto della stimolazione sincrona dei due ventricoli ed effetti adattativi, che si verificano "in cronico" in seguito al processo di reverse remodeling indotto dal pacing. Il reverse remodeling ventricolare è un fenomeno complesso che dipende primariamente dal recupero ottimale del fisiologico sincronismo di attivazione dei due ventricoli e, secondariamente, da altri fattori, quali il pacing stesso, l'effett-

to continuativo dei farmaci e anche il miglioramento spontaneo che si manifesta in alcuni pazienti con insufficienza cardiaca nel corso del follow-up.

La CRT è stata approvata dalla Food and Drug Administration nel 2001 ed è stata inserita nelle linee guida ACC/AHA/NASPE¹ del 2002 con indicazione di classe IIA, con i seguenti criteri di inclusione: (1) cardiomiopatia dilatativa sintomatica (classe NYHA III o IV), idiopatica o post-ischemica; (2) terapia medica ottimale; (3) depressione grave della funzione sistolica (FE $\leq 35\%$); (4) diametro telediastolico del ventricolo sinistro >55 mm e (5) QRS ≥ 130 msec all'ECG di superficie.

Per quanto concerne il miglioramento funzionale e i benefici nei primi sei mesi, numerosi trial hanno dimostrato che la CRT migliora i sintomi, la capacità di esercizio e la qualità della vita. Questi favorevoli risultati funzionali si correlano al processo adattativo di reverse remodeling e sono responsabili di una riduzione delle riospedalizzazioni per scompenso e degli eventi cardiaci.²⁻⁴ Sono stati, inoltre, recentemente dimostrati benefici effetti della CRT sulla mortalità.^{5,6}

Recenti indicazioni alla CRT

Due trial recenti, il COMPANION⁵ e il CARE-HF,⁶ hanno valutato come endpoint primario la riduzione della mortalità.

Nel COMPANION, 1600 pazienti sono stati randomizzati a: (1) pacemaker biventriolare; (2) pacemaker biventriolare + defibrillatore automatico [ICD]; (3) terapia farmacologica ottimale. Dallo studio è emerso che, durante un follow-up a 16 mesi, nel braccio assegnato a terapia combinata, cioè resincronizzazione + defibrillatore automatico, è stata raggiunta una riduzione significativa dell'endpoint primario mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari, mentre una riduzione altrettanto significativa della mortalità non è emersa nel braccio assegnato al solo pacemaker biventriolare. Tuttavia, in quest'ultimo braccio è stata documentata una riduzione significativa dell'endpoint combinato mortalità + ospedalizzazioni.

Nel CARE-HF,⁶ 813 pazienti sono stati randomizzati a: (1) terapia farmacologica ottimale; (2) pacemaker biventriolare + terapia farmacologica ottimale. Questo studio ha dimostrato, con un follow-up a 24 mesi, che

la CRT migliora i sintomi, la qualità di vita e riduce le complicanze e il rischio di morte, ottenendo una riduzione significativa dell'endpoint primario mortalità per tutte le cause od ospedalizzazioni non pianificate per eventi cardiovascolari maggiori nel braccio assegnato al pacemaker biventriolare. Anche il principale endpoint secondario, costituito dalla mortalità per tutte le cause, è stato raggiunto nel braccio assegnato al pacemaker biventriolare. I principali criteri di inclusione utilizzati per arruolare i pazienti del CARE-HF sono stati: (1) scompenso cardiaco da almeno sei settimane trattato con diuretici dell'ansa; (2) classe NYHA III-IV al momento dell'arruolamento; (3) alto standard qualitativo della terapia farmacologica; (4) disfunzione e dilatazione ventricolare sinistra (FE $\leq 35\%$, EDD ≥ 30 mm/altezza in metri); (5) QRS >120 msec. I pazienti con QRS compreso tra 120 e 149 msec dovevano soddisfare almeno due di tre criteri aggiuntivi di asincronismo rilevato con l'ecocardiografia: (1) ritardo pre-eiettivo aortico >140 msec; (2) ritardo meccanico interventricolare >40 msec; (3) ritardo di attivazione della parete laterale.

I criteri di esclusione erano invece rappresentati dai pazienti con fibrillazione atriale, con l'indicazione a impianto di pacemaker o defibrillatore, con insufficienza cardiaca che richiedeva terapia endovenosa continua. Va sottolineato, tuttavia, che degli 813 pazienti arruolati, l'89% aveva un QRS >150 msec e solo l'11% un QRS <150 msec⁷ e, come già dimostrato dallo studio PATH-CHF II, nei pazienti con durata del QRS >150 msec vi era un'elevata probabilità di riscontro di asincronia meccanica con un'alta percentuale di soggetti responsivi alla CRT.²

L'impiego di criteri elettrocardiografici più restrittivi nel COMPANION e nel CARE-HF (quali [1] un PR >150 msec associato a un QRS >120 msec nel COMPANION e [2] criteri di asincronia meccanica associati all'asincronia elettrica nei pazienti con QRS tra 120 e 150 msec nel CARE-HF) riflette l'evidente necessità di stratificare meglio i pazienti con aumento di durata del QRS.

Tuttavia, le linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica,⁸ pubblicate nel marzo 2005 dalla Società Europea di Cardiologia, hanno recepito, quale unico criterio di selezione, una durata del QRS >120 msec, parametro che non può con-

sentire un'ottimale stratificazione dei pazienti. Alla significativa riduzione di mortalità riscontrata nel CARE-HF hanno contribuito prevalentemente i pazienti con elevato grado di asincronia elettrica (89% con QRS >150 msec), mentre il contributo dell'esigua minoranza dei pazienti con asincronia meccanica (11% con QRS tra 120 e 150 msec) è stato molto minore. Ciononostante, le nuove linee guida hanno indicato come principale criterio di selezione una durata del QRS >120 msec e non >150 msec. Gli altri criteri di selezione riportati nelle linee guida sono la ridotta frazione di eiezione e la classe NYHA III-IV, nonostante la terapia medica ottimale. La scelta di non assegnare un valore di cut-off alla frazione di eiezione riflette la generale tendenza ad allargare le indicazioni alla CRT includendo anche i pazienti con frazione di eiezione non particolarmente depressa. Le indicazioni alla CRT della Società Europea di Cardiologia sono finalizzate al miglioramento dei sintomi (classe IA), alla riduzione delle ospedalizzazioni (classe IA) e alla riduzione della mortalità (classe IB).⁸

Asincronia elettrica e meccanica

La durata del QRS all'ECG di superficie è un parametro semplice e facilmente misurabile per valutare il grado di asincronia elettrica e attualmente rappresenta ancora il principale parametro utilizzato negli studi clinici randomizzati per la diagnosi di asincronismo e, quindi, per la selezione dei pazienti da sottoporre a CRT. Trial prospettici e randomizzati hanno riportato benefici consistenti nei pazienti trattati con CRT, indipendentemente dai differenti cut-off di durata del QRS utilizzati per l'arruolamento.^{3-5,9} Infatti, se inizialmente il pacing era riservato ai pazienti con consistente incremento di durata del QRS (MUSTIC³ >150 msec), successivamente, per i favorevoli risultati ottenuti, le indicazioni alla CRT sono state estese ai pazienti con durata del QRS inferiore a 150 msec (MIRACLE⁴ >130 msec, CARE HF e COMPANION >120 msec).

Tuttavia, il 20-30% dei pazienti non risponde alla CRT (*non responder*)¹⁰ e da questo dato significativo è scaturita la necessità di trovare criteri addizionali di selezione dei potenziali *responder*.

Inoltre, l'asincronia elettrica non si correla necessariamente con l'asincronia meccanica e la presenza di

significativa asincronia meccanica rappresenta il principale fattore predittivo di risposta alla CRT. Infatti, alcuni pazienti con un ampio QRS non mostrano asincronia di contrazione ventricolare, mentre alcuni pazienti con QRS stretto mostrano asincronia ventricolare. Ciò suggerisce che l'ECG di superficie non può rappresentare il marcatore ottimale per la selezione dei pazienti candidati alla CRT.

Attualmente, la ricerca clinica sta verificando quali criteri ecocardiografici siano più specifici di asincronia rispetto alla durata del QRS, nell'intento di estendere i benefici della CRT a tutti i candidati che idealmente ne potrebbero trarre giovamento.

Dati recenti hanno dimostrato che la concordanza del sito di pacing con la parete più ritardata del ventricolo sinistro può dare risultati migliori rispetto alla scelta casuale del sito di stimolazione. La parete più ritardata del ventricolo sinistro è localizzata nel 58% dei casi a livello della parete postero-laterale, nel 26% a livello della parete anteriore e nel 16% a livello del setto o della parete inferiore.¹¹ Pertanto, il riconoscimento preliminare della parete caratterizzata dal maggior grado di ritardo e/o disfunzione miocardica, se associato alla stimolazione selettiva della stessa, consentirebbe di migliorare l'efficienza del pacing, indipendentemente dalla durata del QRS.

Ruolo dell'ecocardiografia nella selezione dei *responder*

I pazienti candidati alla CRT devono, quindi, essere valutati con l'ecocardiogramma utilizzando anche le nuove tecnologie come il Doppler tissutale (TDI) e l'eco tridimensionale, metodica quest'ultima molto promettente, ma sulla quale non vi sono ancora dati di rilievo in letteratura. Le modalità espressive del TDI sono il Doppler spettrale pulsato (PW-TDI) e i metodi con i quali l'informazione si ricava direttamente dall'immagine a colori (color M-mode, gradienti di velocità, *strain* e *strain rate*).

L'utilità dello studio della funzione miocardica con il TDI risiede, infatti, nella possibilità di valutare la meccanica cardiaca in termini sia di movimento (velocità e spostamento) sia di deformazione (*strain* e *strain rate*) delle pareti miocardiche.

Il PW-TDI consente di caratterizzare il movimento

di ogni segmento miocardico ventricolare ponendo il volume campione nello spessore del muscolo cardiaco.¹² Lo strain rate è espressione del gradiente di velocità tra due punti; è indipendente dalle altre velocità presenti ed esprime la velocità a cui avviene la deformazione, correlandosi al dP/dT . Lo strain, invece, rappresenta l'integrale dello strain rate, esprime la deformazione assoluta di un segmento e si correla alla frazione di eiezione.

L'analisi dello strain parietale definisce il grado di deformazione miocardica durante la sistole e, se valutato in proiezione apicale, si esprime come percentuale di accorciamento o di allungamento longitudinale (rispettivamente, strain negativo sistolico o positivo diastolico). Il principale vantaggio dello strain parietale risiede nella sua capacità di discriminare tra una contrazione sistolica attiva e un trascinarsi passivo, tipico della parete ischemica o necrotica.¹³

Recentemente, è possibile ottenere anche una valutazione dell'entità dello spostamento delle pareti miocardiche basata sul gradiente di velocità. Questa metodica (*tissue tracking*) permette una semplice valutazione dello spostamento in millimetri verso l'apice di qualsiasi segmento del ventricolo sinistro, codificandolo mediante una scala di colori.

Un'altra recente acquisizione nel campo dell'ecocardiografia è stata l'imaging di sincronizzazione tissutale (TSI) che codifica le velocità di attivazione sistolica miocardica con specifici colori: verde (20-150 msec) per il timing normale, giallo-arancio (150-300 msec) per il ritardo moderato e rosso (300-500 msec) per i ritardi più gravi nelle zone con dissincronia contrattile, permettendo così una visualizzazione immediata del ritardo regionale in sistole.

L'ecocardiografia Doppler, sia tradizionale sia basata sulle nuove tecnologie, può quindi svolgere un ruolo fondamentale nella valutazione dei pazienti candidati alla CRT¹⁴ e la combinazione degli indici di asincronia inter- e intraventricolare predice accuratamente il reverse remodeling del ventricolo sinistro dopo CRT.¹⁵ Tuttavia, non è ancora noto quale sia l'indice più accurato per predire il reverse remodeling e il miglioramento clinico dopo CRT.¹⁴

In questi pazienti la sequenza della contrazione e del rilasciamento può essere coinvolta dall'asincronia a vari livelli:

- Asincronia atrio-ventricolare
- Asincronia interventricolare
- Asincronia intraventricolare.

Asincronia atrio-ventricolare

La migliore performance ventricolare si ottiene quando la contrazione atriale precede il periodo di pre-eiezione ventricolare, così da aumentare adeguatamente il gradiente pressorio ventricolo-atriale e determinare la corretta e completa apposizione dei lembi mitralici. L'ecocardiogramma permette di valutare, con il Doppler pulsato a livello dei lembi mitralici, il ritardo AV ottimale, corrispondente a un'adeguata separazione dell'onda E dall'onda A, purché l'onda A termini prima dell'eiezione ventricolare.

Il parametro più utilizzato per la valutazione dell'asincronia atrio-ventricolare è il tempo di riempimento ventricolare sinistro (E-A), misurato con Doppler pulsato sul profilo di riempimento mitralico e corretto per la durata RR del ciclo cardiaco (E-A/RR <40%).

Asincronia interventricolare

L'asincrona attivazione elettrica dei ventricoli, che avviene nei pazienti con blocco di branca sinistra, determina un ritardo nell'inizio della contrazione e del rilasciamento del ventricolo sinistro rispetto al ventricolo destro e genera un'asincronia interventricolare che coinvolge principalmente il setto interventricolare riducendo il suo contributo all'eiezione ventricolare sinistra.

Il parametro utilizzato per valutare l'asincronia interventricolare è il ritardo meccanico interventricolare (*interventricular mechanical delay*, IVMD), definito come intervallo di tempo tra l'apertura della valvola aortica (dall'inizio dell'onda Q all'inizio dell'eiezione aortica) e l'apertura della valvola polmonare (dall'inizio dell'onda Q all'inizio dell'eiezione polmonare) (LPEI-RPEI ≥ 40 msec^{16,17}). Nell'InSync Italian Registry,¹⁸ un valore di ritardo meccanico interventricolare ≥ 45 msec è risultato l'unico indicatore prognostico significativo in grado di predire la risposta al pacing biventricolare.

Poiché i tempi di eiezione ventricolari destro e sinistro potrebbero essere influenzati da numerosi fattori, al momento attuale l'utilità predittiva del ritardo interventricolare è stata messa in discussione rispetto a quella del ritardo intraventricolare.¹⁴

Asincronia intraventricolare

La contrazione coordinata del ventricolo sinistro dipende dalla normale attivazione ventricolare e quando una porzione del ventricolo sinistro viene prematuramente attivata, si generano regioni di precoce e ritardata contrazione che contribuiscono ad alterare la performance globale del ventricolo sinistro, aumentando il volume telesistolico e lo stress di parete e ritardando il rilasciamento. L'asincronia intraventricolare sinistra, in quanto fattore predittivo indipendente di eventi cardiaci maggiori,¹⁹ assume notevole importanza nell'identificazione dei pazienti con alta probabilità di rispondere positivamente alla CRT e può essere misurato con diversi parametri, tra i quali:

(a) *La sovrapposizione tra contrazione della parete laterale (M-mode) e l'inizio del riempimento ventricolare sinistro al Doppler pulsato*, indicativa di una contrazione ritardata della parete laterale che persiste dopo l'apertura della valvola mitrale;⁸ in alternativa, tenuto conto che anche la contrazione del setto può essere ritardata tanto da interferire con il riempimento diastolico, è stato proposto come ulteriore criterio *la sovrapposizione di una qualunque delle pareti del ventricolo sinistro con l'inizio del riempimento ventricolare*.²⁰

(b) *Il ritardo di movimento setto-parete posteriore (septal-to-posterior wall motion delay, SPWMD ≥ 130 msec)*, calcolato in M-mode asse corto a livello dei muscoli papillari, come l'intervallo di tempo più breve tra il massimo spostamento posteriore del setto interventricolare e il massimo spostamento anteriore della parete posteriore. Pitzalis et al. hanno dimostrato che, in pazienti con blocco di branca sinistra, tale parametro risulta essere un forte fattore predittivo di reverse remodeling^{21,22} e di miglioramento clinico a lungo termine²³ dopo CRT e, quindi, utile nella selezione dei pazienti pre-impianto. Tuttavia, se è vero che tale parametro presenta il vantaggio di una facile applicazione, è altrettanto vero che non sempre è possibile ottenere una stima adeguata di tale intervallo per sottostanti anomalie di cinesi o per inadeguata finestra acustica che non consente una chiara visualizzazione dei segmenti interessati. Inoltre, tale parametro consente di evidenziare l'asincronia intraventricolare limitatamente a due soli segmenti del ventricolo sinistro e alla contrazione delle sole fibre circolari.

(c) *L'asincronia setto-parete laterale a livello basale* è stata

studiata da Breithardt et al.²⁴ tracciando manualmente il bordo endocardico in telediastole e in telesistole e calcolando con metodo semiautomatico l'escursione endocardica con l'utilizzo del *centerline method*. Gli Autori hanno così valutato la sincronia della meccanica della parete laterale rispetto a quella settale, concludendo che il ripristino della sincronia in pazienti con ritardo della parete laterale è correlato al miglioramento dei parametri emodinamici dopo CRT.

(d) *Il ritardo setto-parete laterale (septal-to-lateral delay ≥ 60 msec)* è un indicatore di asincronia intraventricolare proposto dal gruppo di Bax²⁵ e ottenuto calcolando con il TDI il ritardo tra il tempo al picco (*time to peak*) delle velocità sistoliche del setto e della parete laterale.

(e) *Il tempo al picco dell'onda sistolica (time to regional peak systolic velocity, Ts)* è stato studiato da Yu et al.,^{26,27} analizzando il tempo dall'inizio del QRS al picco dell'onda sistolica (PW-TDI) di ognuno dei 12 segmenti basali e medi del ventricolo sinistro. Gli Autori hanno individuato due parametri di asincronia ventricolare: (1) la massima differenza tra il tempo al picco sistolico (*time to peak* >100 msec) di 2 dei 12 segmenti; (2) la deviazione standard del tempo al picco (*Ts-SD* >33 msec) di tutti i 12 segmenti. Inoltre, gli Autori hanno rilevato che il Ts più breve era presente a livello del segmento basale anterosettale e il più lungo a livello del segmento basale laterale. Dopo CRT, il Ts veniva ritardato in modo omogeneo in tutti i segmenti, con una durata più simile a quella del segmento basale laterale. Questa riduzione nell'eterogeneità di attivazione segmentale si correlava a un significativo miglioramento clinico e all'evidenza ecocardiografica di rimodellamento reversibile. Inoltre, lo stesso Yu ha riscontrato che l'indice di asincronia sistolica, *Ts-SD*, è il solo fattore predittivo indipendente di rimodellamento reversibile che distingue i responder dai non responder.²⁸ In un recente lavoro,²⁹ gli stessi Autori hanno confrontato, in pazienti ischemici e non ischemici, il ruolo della *Ts-SD*, del tempo al picco (*Tsr*) dello strain rate (SR) e l'accorciamento post-sistolico (*postsystolic shortening*, PSS), concludendo che la *Ts-SD* rimane l'unico fattore predittivo indipendente di reverse remodeling in entrambi i gruppi di pazienti; inoltre, nessuno dei parametri di Sr è in grado di predire una risposta positiva alla CRT, mentre il PSS può risultare utile solo nei pazienti con insufficienza cardiaca a patogenesi non ischemica. In un ulteriore lavoro, Yu

et al.³⁰ hanno dimostrato che l'imaging di sincronizzazione tissutale (TSI) permette una rapida valutazione del ritardo regionale di parete e, insieme alla Ts-SD, è in grado di predire il reverse remodeling e il miglioramento della funzione sistolica del ventricolo sinistro dopo CRT. Il reverse remodeling è stato definito come una riduzione >15% del diametro telesistolico del ventricolo sinistro 3 mesi dopo la CRT, risultando tale parametro il miglior fattore predittivo di successo clinico. In questo studio, gli Autori hanno messo a confronto i parametri TSI e TDI, calcolando la Ts-SD su 12 segmenti basali e medi e sui 6 segmenti basali, la massima differenza del Ts tra 2 dei 12 segmenti e tra 2 dei 6 segmenti basali. Tutti i parametri sono stati calcolati facendo riferimento sia alla sola fase di eiezione sia alla fase di eiezione estesa al PSS. Il TSI ha consentito di valutare qualitativamente il ritardo di parete regionale nella fase sistolica e ha mostrato un quadro eterogeneo di ritardo prima della CRT. Sebbene la parete laterale non sia il sito più comune di ritardo, essa risulta la sola regione in grado di predire con elevata specificità una risposta positiva alla CRT. I parametri TSI calcolati sono risultati comparabili ai parametri TDI ed entrambi sono risultati significativamente più alti nei responder che nei non responder. Inoltre, le differenze sono risultate più significative per quei parametri in cui il Ts non includeva il PSS. Gli Autori hanno pertanto definito un semplice algoritmo per identificare rapidamente, con parametri ecocardiografici, i potenziali responder alla CRT:

- Se le immagini qualitative di TSI mostrano un ritardo della parete laterale, il paziente ha elevate probabilità di reverse remodeling dopo CRT e non sono necessarie ulteriori misure quantitative
- In assenza di ritardo della parete laterale o in presenza di gravi ritardi in altri siti, sono raccomandate misure di Ts-SD su 12 segmenti, durante la fase sistolica, e un cut-off di 34,4 msec è predittivo di responder alla CRT.

(f) *La contrazione longitudinale ritardata (delayed longitudinal contraction [DLC] ≥ 2 o più segmenti basali che si contraggono nella fase precoce della diastole, dopo la chiusura della valvola aortica) è stata calcolata da Sogaard³¹ con l'impiego di nuove tecniche TDI, quali lo strain rate e il tissue tracking. Con tale parametro, l'Autore ha quantificato il grado di asincronia meccanica del ventricolo sinistro in base all'estensione di mio-*

cardio che presenta una contrazione ritardata diastolica. La percentuale di DLC comporta non solo una perdita di forza sistolica, ma anche un inappropriato consumo di energia con aumento dello stress di parete nella fase precoce della diastole; ciò potrebbe alterare la perfusione miocardica regionale, con ulteriore riduzione della performance sistolica del ventricolo sinistro. Tale parametro, secondo Sogaard, è fattore predittivo dell'efficacia a lungo termine della CRT. Tuttavia, come sopra riportato, Yu et al.²⁹ hanno affermato che la DLC è un fattore predittivo molto debole di reverse remodeling, con un valore predittivo solo nei pazienti con insufficienza cardiaca non ischemica, in quanto nei pazienti con eziologia ischemica la DLC può rappresentare miocardio ischemico o vitale. Inoltre, secondo Yu, la determinazione di tali indici complessi richiede un'elaborazione matematica che tende ad amplificare il rapporto tra segnale e rumore dello strain rate, inficiandone il valore predittivo.

(g) *L'intervallo CO (CO/RR >60%) riflette il ritardo tra due eventi meccanici, chiusura e apertura della valvola mitrale, e rappresenta la parte attiva del ciclo cardiaco. Infatti, questo intervallo è strettamente correlato alla durata regionale della sistole (tempo di contrazione isovolumetrica e tempo di eiezione) e del rilasciamento attivo (tempo di rilasciamento isovolumetrico). Pertanto, la differenza tra il valore massimo e il valore minimo del CO, calcolato individualmente al livello della porzione basale di ogni parete, riflette il ritardo regionale elettromeccanico in ogni paziente. Il CO, inteso come parametro di disfunzione ventricolare, viene ridotto dall'impianto del pacing in ogni segmento miocardico, ma prevalentemente al livello della parete più disfunzionante, in particolare se vi è coincidenza tra quest'ultima e il sito di pacing. È proprio la riduzione del gradiente tra parete più disfunzionante e parete meno disfunzionante l'elemento responsabile del miglioramento della funzione sistolica indotto dal pacing, in quanto determina una più omogenea e rapida durata della sistole. La riduzione del CO non solo interviene nel miglioramento della funzione sistolica, ma anche di quella diastolica poiché determina un'anticipazione dell'apertura della valvola mitrale (anticipazione dell'onda E di riempimento rapido) con conseguente aumento della durata della fase diastolica.¹¹*

Conclusioni

Numerosi studi hanno documentato la scarsa correlazione esistente tra asincronismo elettrico (durata del QRS) e asincronismo meccanico del ventricolo sinistro (ecocardiografia).

Vi è accordo in letteratura nel ritenere che l'eco (M-mode e/o TDI) sia superiore all'ECG nell'identificazione dei soggetti responsivi alla CRT. Tuttavia, non vi è ancora accordo su quale sia il parametro eco M-mode e/o TDI ideale per predire la risposta ottimale alla CRT.

La selezione dei responder con eco M-mode e/o TDI sembra particolarmente utile nei pazienti con $QRS < 150 > 120$ msec e in quelli con $QRS < 120$ msec.

Non occorre documentare le asincronie di contrazione se il $QRS > 150$ msec (asincronismo meccanico altamente probabile). Può essere utile documentare le asincronie di contrazione se il $QRS > 120 < 150$ msec (asincronismo meccanico probabile). È necessario documentare le asincronie di contrazione se il $QRS < 120$ msec (asincronismo meccanico possibile).

Per quanto concerne la scelta del sito di pacing, l'eco TDI consente di identificare il sito di maggior ritardo e/o di disfunzione del ventricolo sinistro. Tuttavia, mancano studi prospettici che documentino se la stimolazione del sito più ritardato sia effettivamente in grado di migliorare l'efficacia della CRT.

Inoltre, la complessità della procedura, le difficoltà di accesso per la sfavorevole anatomia del seno coronarico e la ricerca di parametri elettrici stabili all'impianto non consentono, nella maggior parte dei casi, di scegliere il sito di pacing del ventricolo sinistro.

Bibliografia

1. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force for Practice Guidelines ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002;106:2145-2161.
2. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Clinical efficacy of one year cardiac resynchronization therapy in heart failure patients stratified by QRS duration: results of the PATH-CHF II trial (abstract). *Eur Heart J* 2003;24:363.
3. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al.; for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-880.
4. Abraham WT, Fisher WG, Smith LA, et al.; for the MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
5. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer JB, et al.; for the 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;350:2140-2150.
6. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al.; for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352(159):1539-1549.
7. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al.; on behalf of the CARE-HF Study Steering Committee and Investigators. Baseline characteristics of patients recruited into the CARE-HF study. *Eur J Heart Fail* 2005;7(2):205-214.
8. The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26(11):1115-1140.
9. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al.; on behalf of the CARE-HF study Steering Committee and Investigators. The CARE-HF study (Cardiac Resynchronization in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Failure* 2001;3:481-489.
10. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status on cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:194-201.
11. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:489-499.
12. Garcia Fernandez MA, Azevedo J, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler Tissue Imaging. *Eur Heart J* 1999;20(7):496-505.
13. Sutherland GR, Kukulski T, Kvitting JE, et al. Quantification of left ventricular asynergy by cardiac ultrasound. *Am J Cardiol* 2000;86:4G-9G.
14. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1-9.
15. 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;109:978-983.
16. Rouleau F, Merheb M, Geffroy F, et al. Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001;24:1500-1506.
17. Porciani MC, Puglisi A, Colella A, et al.; on behalf of the InSync Italian Registry Investigators. Echocardiographic evaluation of the effect of biventricular pacing: The InSync Italian Registry. *Eur Heart J* 2000;2(suppl):J23-J30.
18. Zardini M, Tritto M, Bargiggia G, et al.; on behalf of the InSync Italian Registry Investigators. The InSync Italian Registry: analysis of clinical outcome on the selection of candidates to

- left ventricular resynchronization. *Eur Heart J* 2000;2(suppl):J16-J22.
19. Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2022-2030.
 20. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Biventricular pacing in heart failure: back to basic in the pathophysiology of left branch block to reduce the number of non responders. *Am J Cardiol* 2003;91(suppl):55F-61F.
 21. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1615-1622.
 22. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Echocardiographic left ventricular asynchrony predicts long-term benefit of resynchronization therapy (abstract). *Circulation* 2003;108:IV-347.
 23. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:65-69.
 24. Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP, et al. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:536-545.
 25. Bax JJ, Molhoek SG, van Herven H, et al. Usefulness of myocardial Tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:94-97.
 26. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438-445.
 27. Yu CM, Fung WH, Lin H, et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003;91:684-688.
 28. Yu CM, Yip GWK, Zhang Q, et al. Tissue Doppler imaging is superior to delay longitudinal contraction or strain rate imaging on the prediction of reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation* 2003;108(suppl IV):346.
 29. Yu CM, Fung WH, 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 non ischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110:66-73.
 30. Yu CM, Zhang Q, Fung WH, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders to cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:677-684.
 31. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodelling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:723-730.

Indirizzo per la corrispondenza

G. Ansalone
Direttore UOC Cardiologia
Ospedale M.G. Vannini
Istituto Figlie di San Camillo
via di Acqua Bullicante, 4
00177 Roma
Cell.: 347-4554548
Tel.: 06-24291541
E-mail: primarioutic@mgvannini.com
geansalone@tiscali.it