

L'ottimizzazione degli intervalli AV e VV nei pazienti con **device** **biventricolare:** revisione della **LETTERATURA** e contributo **SPERIMENTALE**

Riassunto *La terapia di resincronizzazione è una valida opzione nel trattamento dello scompenso cardiaco. Esiste ancora però una percentuale elevata di pazienti che non risponde in termini di rimodellamento ventricolare inverso. Con lo scopo di ridurre il numero di non responder, migliorando la sincronia di contrazione atrio-ventricolare e inter/intra-ventricolare, negli ultimi anni ha preso piede l'ottimizzazione della programmazione degli intervalli atrio-ventricolare e interventricolare. Facendo una revisione della letteratura si può notare che i contributi sperimentali sull'ottimizzazione dei parametri AV e VV sono diversi, utilizzano svariate tecniche di ottimizzazione e i trial multicentrici condotti fino a oggi portano a conclusioni controverse soprattutto per quel che riguarda l'intervallo VV. Nella seconda parte del lavoro abbiamo confrontato tre metodiche ecocardiografiche per la valutazione dell'intervallo VV ottimale (VTI, Strain circonferenziale e velocità). In primis, abbiamo dimostrato che l'ottimizzazione dell'intervallo VV ha determinato un maggior beneficio dopo impianto di CRT, rispetto alla programmazione standard in termini di rimodellamento ventricolare inverso. Inoltre, c'è una buona correlazione tra le tre metodiche utilizzate per ottimizzare l'intervallo VV; metodiche che non solo valutano la funzione sistolica del ventricolo sinistro ma anche la dissincronia.*

PAROLE CHIAVE: terapia di resincronizzazione, ottimizzazione intervallo atrio-ventricolare e interventricolare.

Introduzione

La resincronizzazione cardiaca è una valida opzione terapeutica nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco.¹ La risposta in termini di rimodellamento ventricolare inverso si ottiene in circa il 60% dei pazienti.² La ricerca del paziente responder e della dissincronia sensibile alla resincronizzazione appare oggi una delle sfide più difficili in ambito aritmologico. Il motivo per cui una porzione ancora cospicua di pazienti non risponda alla CRT non è noto. La posizione del catetere ventricolare sinistro, la presenza di esiti cicatriziali e l'enorme eterogeneità di patologie che viene convogliata nel termine cardiomiopatia dilatativa "idiopatica" sono tutti fattori che hanno un ruolo nel processo di rimodellamento ventricolare inverso dopo impianto di stimolatore biventricolare, ma giustificano solo parzialmente una così alta percentuale di pazienti non responder.^{3,4} Con lo scopo di ridurre il numero di non responder, migliorando la sincronia di contrazione atrio-ventricolare e inter/intra-ventricolare, negli ultimi anni è diventata frequente l'ottimizzazione, principalmente ecoguidata, della programmazione degli intervalli atrio-ventricolare e interventricolare. I moderni device biventricolare presentano, infatti, la possibilità di programmare questi intervalli; l'ottimizzazione di questi parametri porta a una riduzione della dissincronia, a un miglioramento del riempimento ventricolare sinistro e all'aumento della gittata sistolica.⁵⁻⁷ Gli studi eseguiti sull'ottimizzazione dei parametri AV e VV sono ancora insufficienti, sono state proposte diverse tecniche per tale scopo e i trial multicentrici che sono stati fatti fino a oggi hanno portato a conclusioni controverse,

Matteo Ziacchi, Matteo Bertini,
Mauro Biffi, Cristian Martignani,
Igor Diemberger, Elena Cervi,
Cinzia Valzania, Andrea Mazzotti,
Beatrice Gardini, Giulia Massaro,
Carlotta Moschini, Valentina Mantovani,
Alessandro Marziali, Giuseppe Boriani

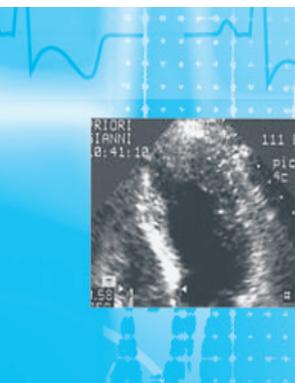


TABELLA I.
Metodi più utilizzati per l'ottimizzazione dell'intervallo atrio-ventricolare e inter/intraventricolare.

INTERVALLO	METODO	VALORE OTTIMALE
AV	Metodo Ritter	AV opt = AV long – (QA short-QA long)
	Metodo iterativo	Maggior tempo di riempimento ventricolare sin; maggior EA
	VTI mitralico	Maggior VTI mitralico
	VTI aortico	Maggior VTI aortico
	MPI	Minor MPI
	dp/dt max	Maggior dp/dt max
VV	VTI aortico	Maggior VTI aortico
	IVMD	Minor IVMD
	TDI	Minor dissincronia intraventricolare
	Strain	Minor ritardo tra il più precoce e il più tardivo picco di strain
	Eco 3D	Minor systolic dyssynchrony index
	ECG	QRS più stretto
	Algoritmi device	Secondo algoritmo

AV = atrio-ventricolare; VV = interventricolare; IVMD = ritardo meccanico interventricolare; VTI = integrale velocità-tempo al doppler pulsato; MPI = indice di performance miocardica; TDI = Tissue Doppler.

soprattutto per quel che riguarda l'intervallo VV. I metodi per l'ottimizzazione dell'intervallo AV e VV sono riportati in Tabella I.

L'ottimizzazione dell'intervallo AV

L'importanza dell'intervallo AV ottimale è nota da tempo, in studi peraltro ormai datati, effettuati su pacemaker bicamerale, si sottolineava l'importanza emodinamica di questo parametro. Diversi lavori oggi ne hanno ribadito l'importanza nei pazienti con pacemaker biventricolare.^{8,9} La contrazione atriale contribuisce a generare circa il 20% della gittata sistolica. Quando l'intervallo AV è troppo corto vi è una contrazione ventricolare molto precoce, una chiusura anticipata della valvola mitrale e quindi un ridotto contributo atriale al riempimento ventricolare. Dall'altro lato un AV lungo è caratterizzato da una precoce contrazione atriale, con la fusione all'ecardiogramma delle onde E e A, e conseguente riduzione del tempo di riempimento ventricolare sinistro e un potenziale rigurgito mitralico diastolico. L'intervallo AV ottimale

sarà quello dove in termini di meccanica ci sarà il completo contributo atriale al riempimento ventricolare.¹⁰ È infine oggetto di discussione su quale AV debba essere ottimizzato, se solo quello sentito o anche quello stimolato. Se c'è una stimolazione in auricola destra (AV stimolato) il tempo di conduzione interatriale si allunga e quindi anche l'AV ottimale varia, nella nostra esperienza ottimizziamo l'AV sentito e programiamo 30 ms dopo l'AV stimolato.

Diverse sono le metodiche utilizzate per l'ottimizzazione dell'intervallo AV, dal metodo di Ritter utilizzato nei primi trial multicentrici sulla CRT (MUSTIC, MIRACLE, InSync III) che rielabora in termini matematici informazioni derivate dal doppler pulsato e da indici elettromeccanici; al metodo iterativo presente nel CARE HF, che utilizza il doppler pulsato all'ecocardiografia per valutare il riempimento diastolico, per arrivare quindi a metodiche meno testate, come la misura dell'integrale velocità tempo con doppler del flusso transmitralico.¹¹⁻¹⁴ Infine, anche la misurazione della gittata sistolica dal doppler continuo o pulsato al tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT) o la misurazione non invasiva del dp/dt max del ventricolo sinistro dal segnale del

doppler continuo del rigurgito mitralico sono metodi di ottimizzazione dell'intervallo AV.⁷

Diversi studi monocentrici hanno evidenziato come l'ottimizzazione dell'intervallo AV porti a un miglioramento dell'emodinamica in pazienti con CRT ma esiste solo un trial randomizzato in cieco fatto da Sawhney e collaboratori che ha esaminato l'impatto clinico dimostrando che vi era un miglioramento significativo della NYHA nei pazienti che avevano ottimizzato l'AV.¹⁵

L'ottimizzazione dell'intervallo VV

L'intervallo VV rappresenta invece il ritardo di attivazione interventricolare. Nel soggetto normale è ormai assodato che non c'è un'attivazione perfettamente simultanea dei ventricoli. Nel paziente con dilatazione ventricolare sinistra e blocco di branca sinistra all'ECG di superficie questa dissincronia è maggiore con un prolungamento del periodo di pre-eiezione del ventricolo sinistro a scapito dell'eiezione.¹⁶ La terapia di resincronizzazione cardiaca mira a ridurre tale ritardo attraverso l'ottimale sincronia di contrazione ventricolare. La posizione del catetere in parete laterale/postero laterale del ventricolo sinistro (che in questi pazienti è l'ultima parete ad attivarsi) gioca un ruolo chiave sia nella risposta sia nella capacità di resincronizzazione dell'intervallo VV.^{3,17} La possibilità di ottimizzare via software l'intervallo VV è abbastanza recente e i metodi più comuni utilizzati per ottimizzare tale parametro sono basati sulla valutazione dei surrogati di gittata sistolica o di gittata cardiaca come l'integrale velocità tempo all'efflusso aortico o sulla valutazione della dissincronia meccanica. La valutazione del VTI è del tutto simile a quanto viene fatto per l'intervallo AV. La dissincronia tra ventricolo destro e sinistro può essere valutata anche dalla differenza tra il periodo di pre-eiezione polmonare e aortico misurati con il doppler rispettivamente sull'efflusso destro e sinistro.^{18,19}

Per quanto invece concerne la dissincronia

intraventricolare sinistra si misura con il TDI e le tecniche che derivano da esso misurando la differenza di tempo tra le velocità di picco sistolico dei diversi segmenti ventricolari. Esistono poi due nuove tecniche ecocardiografiche come lo "speckle-tracking" e la ricostruzione 3D, a nostro avviso estremamente promettenti, che però non sono ancora state considerate per l'ottimizzazione dell'intervallo VV.²⁰⁻²² Per la misurazione dell'intervallo VV ottimale esistono anche metodiche non ecocardiografiche come una semplice valutazione elettrocardiografica, ma anche complesse misure invasive del dp/dt del ventricolo sinistro o algoritmi non sempre chiari e automatici proposti dalle principali ditte produttrici di dispositivi.^{23,24} L'ottimizzazione dell'intervallo VV mediante ECG, a nostro avviso, è una metodica semplice, rapida ed eseguibile in qualsiasi centro. In un lavoro pubblicato dal nostro istituto infatti abbiamo dimostrato come il VV ottimale alla valutazione ecocardiografica è quello dove all'ECG di superficie vi è un intervallo QRS più breve. L'interesse pratico del nostro studio risiede nella possibilità di utilizzare un approccio combinato per l'ottimizzazione dell'intervallo VV: con la registrazione ECG di 5 intervalli VV in passi di 40 ms, come nella nostra osservazione, l'intervallo QRS con la massima riduzione potrebbe essere identificato e scansionato accuratamente (10 ms di precisione) fino a trovare l'intervallo VV ottimale per il paziente. Tale approccio potrebbe ridurre notevolmente il tempo necessario per le ottimizzazioni dei dispositivi CRT. L'obiettivo principale del nostro studio non era trovare un metodo alternativo all'ecocardiografia, ma cercare un approccio più rapido per l'ottimizzazione della CRT: dopo la registrazione ECG il medico potrebbe effettuare l'ottimizzazione VV mediante eco testando non più di 2-3 intervalli VV.²⁵ Anche per quanto concerne l'intervallo VV diversi studi monocentrici hanno evidenziato un miglioramento clinico dopo ottimizzazione di tale parametro. Esistono tre trial multicentrici (InSync III, RHYTHM II ICD e Decrease-HF) che hanno valutato gli effetti dell'ottimizzazione dell'intervallo VV.

Lo studio InSync mostrava come l'ottimizzazione del VV rispetto alla sola terapia medica migliorava lo stato funzionale (test del cammino dei 6 minuti) ma non la NYHA e la qualità della vita, e che spesso nella programmazione definitiva ottimale vi era un'anticipazione del ventricolo sinistro rispetto al ventricolo destro.¹⁴

Nello studio RHYTHM II ICD 121 pazienti con CRT sono stati inclusi e assegnati in modo casuale in un rapporto 1:3 a ricevere la stimolazione biventricolare simultanea o sequenziale ottimizzata. Dopo ottimizzazione dell'intervallo AV, l'intervallo VV ottimale è stato fissato in base alla massima gittata sistolica derivata da LVOT VTI. Gli autori hanno valutato il miglioramento in end-point clinici, come la classe NYHA e il test dei 6 minuti, dopo 3 e 6 mesi di follow-up. Simile allo studio InSync III, nessun ulteriore beneficio clinico è stato dimostrato dalla CRT ottimizzata sequenziale per la stimolazione biventricolare simultanea.²⁶

Lo studio DECREASE-HF, a differenza degli altri due studi, confrontava oltre che pazienti con CRT con programmazione simultanea e ottimizzata anche pazienti con sola stimolazione ventricolare sinistra. Tutte e tre le modalità di stimolazione portavano a un miglioramento della funzione ventricolare sinistra ma in minor misura nella stimolazione ventricolare sinistra isolata. Per quanto concerne la valutazione dell'intervallo VV, nessuna differenza significativa è stata riportata in termini di rimodellamento inverso tra la stimolazione biventricolare simultanea e quella ottimizzata sequenziale.²⁷

Considerazioni conclusive e questioni aperte

Alla luce di queste evidenze riteniamo che il ruolo dell'ottimizzazione degli intervalli AV e VV sia ancora dubbio e da destinarsi soprattutto a quei pazienti definiti come non responder come ulteriore tentativo per migliorarne la risposta. In uno scenario ideale tutti i pazienti che ricevono un device biventricolare dovrebbero essere otti-

mizzati prima della dimissione, quindi sarebbe auspicabile una rivalutazione ecocardiografica a 3-6 mesi. Infatti, da uno studio condotto da Valzania e collaboratori si evince che i parametri AV e VV variano nel tempo in considerazione del processo di rimodellamento ventricolare inverso. Infine, altre due domande a oggi non hanno ancora ricevuto risposta.⁹ Quale intervallo è giusto ottimizzare per primo? Nella pratica clinica solitamente si ottimizza prima l'AV ma senza una reale spiegazione, probabilmente invece sarebbe necessaria una metodica che permetta una simultanea e coordinata ottimizzazione di tali parametri. In ultimo, in che condizioni è giusto ottimizzare un paziente? È noto che la meccanica cardiaca varia a riposo rispetto a sotto sforzo e come tale anche i parametri dissincronia di contrazione atrio-ventricolare e inter/intraventricolare.²⁸ Quindi potrebbe avere un ruolo cruciale anche l'ottimizzazione da sforzo e la possibilità di avere AV e VV dinamici da attivare via software.

Contributo sperimentale

Materiali e metodi

Abbiamo confrontato tre metodiche ecocardiografiche per la valutazione dell'intervallo VV ottimale (VTI, Strain circonferenziale e velocità). 30 pazienti con indicazione all'impianto di device biventricolare secondo le attuali Linee Guida AHA sono stati impiantati con defibrillatori biventricolari delle maggiori ditte di elettrostimolazione (Medtronic, Boston, St. Jude Medical). Ogni paziente prima della dimissione ha effettuato l'ottimizzazione dell'intervallo AV e VV mediante tecnica ecocardiografica. Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico locale e ogni paziente ha firmato il consenso informato prima di essere arruolato. Il criterio di inclusione dello studio era semplicemente il riuscito impianto di un dispositivo biventricolare con programmabilità degli intervalli AV e VV nei 2 giorni prima dell'arruolamento. Non vi erano criteri di esclusioni. L'ecocardiografo utilizzato

era un MyLab 30CV, ESAOTE. Il protocollo di studio prevedeva un ecocardiogramma standard con valutazione dell'ottimizzazione dell'intervallo AV e VV e lo speckle-tracking (XStrain, Esaote spa, Firenze, Italia). All'ecocardiogramma standard venivano misurati volumi ventricolari sinistri e frazione d'eiezione, si valutava con il doppler pulsato transmitralico il riempimento ventricolare e a livello dell'efflusso ventricolare sinistro l'integrale velocità-tempo.

Il metodo XStrain TM SW fornisce misure angolo-indipendenti di Velocity 2D, Strain e Strain Rate. I metodi di monitoraggio sono basati sullo speckle-tracking. Più specificamente XStrain si basa su un sistema di tracking con un algoritmo che ha il fine di migliorare i confini, combinando lo speckle-tracking della base con altre informazioni come per esempio il movimento dell'anello mitralico, la periodicità del ciclo cardiaco e il fatto che i confini cardiaci debbano mantenere la propria "totale coerenza spaziale" nel tempo. Tutte le informazioni sono elaborate con l'ausilio di tecniche di Fourier, che garantisce una precisione superiore, utilizzando la periodicità del moto del cuore.

Il software chiede all'operatore di identificare la posizione iniziale di confine, individuando una sequenza di punti su una struttura arbitraria unica del ciclo acquisito. Poi il confine è automaticamente seguito fotogramma per fotogramma, con la ricerca per ogni singolo punto della massima verosimiglianza nel modello in scala di grigi sul proprio "speckle" nel frame successivo.

Una volta che il confine è monitorato, la velocità è stimata come il rapporto spostamento/intervallo di tempo tra i frame. Strain e Strain Rate sono ottenuti confrontando gli spostamenti delle macchie in relazione gli uni agli altri lungo il contorno endocardico o tra due contorni differenti epi- ed endocardio.

Per quanto concerne l'ottimizzazione dell'intervallo AV è stata eseguita osservando il riempimento ventricolare sinistro all'ecocardiogramma. Il ritardo AV veniva valutato con step di 10 ms da un minimo di 60 a un massimo di 200 ms. Si valutava prima l'intervallo AV rispetto

al VV (che veniva mantenuto simultaneo). Al doppler pulsato transmitralico l'AV ottimale era quello dove c'era un intervallo EA e un tempo di diastole più lungo senza però che l'onda A fosse troncata dal click di chiusura della valvola mitrale. Una volta ottimizzato l'intervallo AV si procedeva all'ottimizzazione del VV. L'intervallo VV era ottimizzato con tre metodiche: l'integrale velocità-tempo, i picchi di velocità e lo strain dei segmenti ventricolari. Ogni metodica era valutata in 7 differenti configurazioni: ventricolo destro e sinistro simultanei, il ventricolo sinistro anticipato e posticipato di 20, 40 e 60 ms rispetto al destro. Con il metodo VTI il VV ottimale era espresso dal VTI maggiore all'efflusso aortico; osservando le velocità, il VV ottimale era quello che minimizzava il massimo ritardo tra i picchi di velocità dei segmenti setto interventricolare-parete laterale in proiezione apicale 4 camere. Tale ritardo era calcolato automaticamente dal software dell'ecocardiografo. Infine con lo strain circonferenziale (ottenuto in parasternale asse corto a livello dei muscoli papillari) il VV ottimale era quello dove era ridotto al minimo il ritardo tra i picchi di strain dei segmenti cardiaci. Nello studio è stato utilizzato lo strain circonferenziale e non quello longitudinale e radiale perché maggiormente riproducibile e considerato più sensibile nella identificazione della dissincronia.^{29,30} I metodi utilizzati per l'ottimizzazione dell'intervallo VV sono riportati in Figura 1.

Risultati

Innanzitutto, è stata testata la riproducibilità dei 2 operatori nell'effettuare le misure ecocardiografiche. Per il VTI la variabilità intra e inter osservatore era, rispettivamente, 4,1% e 6,3%, per le velocità 2,6% e 3,8%, e infine per lo strain 2,2% e 4,2%.

Le caratteristiche della popolazione sono riportate nella Tabella II.

Successivamente all'impianto del device biventricolare si poteva subito osservare un aumento significativo della frazione d'eiezione, una riduzione del volume tele sistolico del ventricolo sinistro e un miglioramento del VTI, dello strain

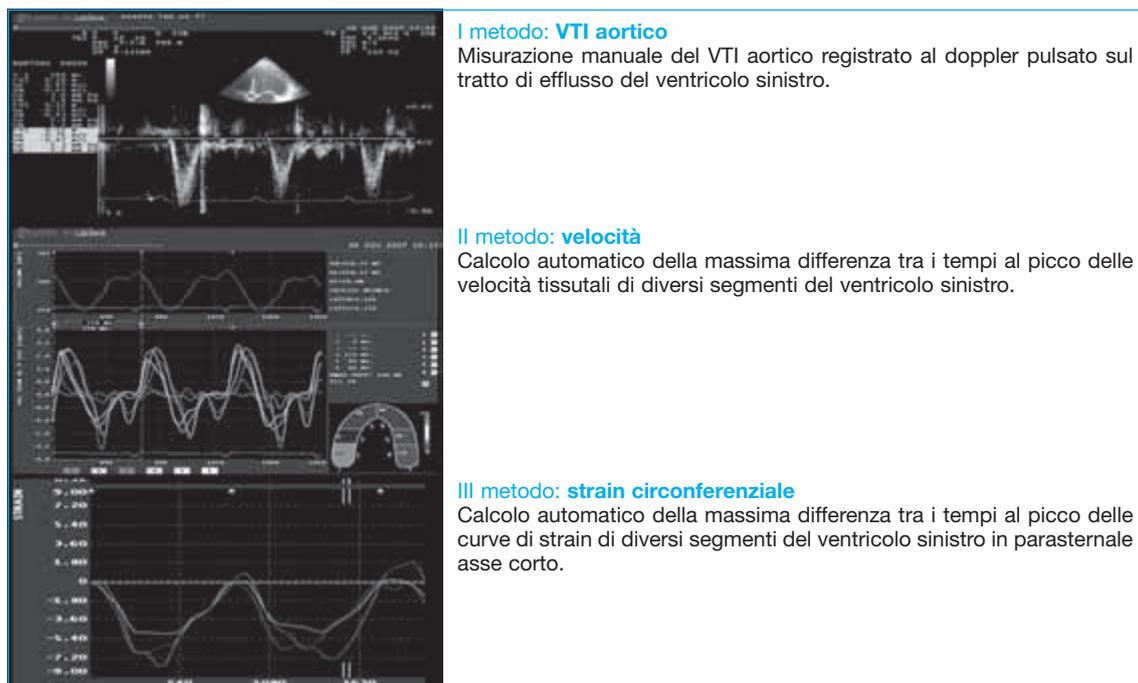


Figura 1.

Metodiche di confronto dell'intervallo inter/intra-ventricolare.

TABELLA II.
Popolazione dello studio.

	Basale	6 mesi follow-up	p
Numero pz	30	-	-
Età (aa)	65 ± 10	-	-
M/F	23/7	-	-
NYHA	3 ± 0,3	-	-
CAD/CMPD	12/18	-	-
Vol TD Vsn (ml)	203 ± 77	196 ± 73	0,10
Vol TS Vsn (ml)	146 ± 66	134 ± 57	0,001
FE Vsn (%)	28 ± 9	32 ± 9	< 0,001
VTI (cm)	13,8 ± 4,9	17,6 ± 5,5	< 0,001
Ritardo parete laterale-setto (ms)	190 ± 91	67 ± 49	< 0,001
Strain circonferenziale (ms)	147 ± 90	58 ± 34	< 0,001

Vol TD Vsn = volume tele diastolico ventricolo sinistro; Vol TS Vsn = volume tele sistolico ventricolo sinistro; FE Vsn = frazione d'eiezione ventricolo sinistro; VTI = integrale velocità-tempo al tratto di efflusso ventricolare sinistro.

circonferenziale e delle velocità. Inoltre, si poteva osservare un miglioramento significativamente maggiore di questi parametri con l'ottimizzazione dell'intervallo VV. Nello specifico si osservava un aumento del VTI da $13,8 \pm 4,9$ cm al basale a $17,6 \pm 5,5$ cm dopo ottimizzazione dell'intervallo

VV ($p < 0,001$); la dissincronia misurata con la velocità longitudinale e lo strain circonferenziale era significativamente ridotta da 190 ± 91 ms a 67 ± 49 ms ($p < 0,001$) e da 147 ± 90 a 58 ± 34 ms ($p < 0,001$) rispettivamente dopo ottimizzazione dell'intervallo VV. È stata inoltre trovata una

concordanza tra i valori di VV ottimali ottenuti mediante ottimizzazione con VTI e le velocità ($k = 0,68$), tra VTI e strain ($k = 0,63$) e tra strain e velocità ($k = 0,71$). Il valore medio del VV ottimale ottenuto con le tre metodiche era il ventricolo sinistro anticipato di 20 ms rispetto al destro. I risultati dello studio sono riassunti nella Figura 2.

Discussione

Questo lavoro evidenzia l'importanza di effettuare l'ottimizzazione del VV nei pazienti portatori di CRT e confrontando tre metodi differenti ne ha sottolineato la concordanza nei risultati. Attualmente, mentre per l'ottimizzazione dell'intervallo AV c'è una sostanziale concordanza nel definirne l'importanza, perché ha un ruolo fondamentale nel riempimento ventricolare sinistro, per l'intervallo VV non vi sono ancora certezze.^{8,14,26,27} Inoltre, non è ancora noto quale sia il metodo migliore per l'ottimizzazione del VV e quindi sono utilizzate diverse tecniche ecocardiografiche e non.^{20,23} In accordo con studi multicentrici precedenti si è visto che la maggior parte dei pazienti beneficia di una stimolazione simultanea dei ventricoli o di un'anticipazione del ventricolo sinistro rispetto al destro.¹⁴ Nel nostro studio si conferma il contributo in termini di incremento della gittata sistolica dopo impianto di un dispositivo biventricolare, ma si sottolinea anche il maggiore aumento dopo ottimizzazione dell'intervallo VV. Quindi, l'ottimizzazione dell'intervallo VV potrebbe portare a un'ulteriore riduzione dei non responder. Abbiamo inoltre dimostrato una buona concordanza tra i metodi testati. Questi tre metodi indagano differenti caratteristiche funzionali del ventricolo sinistro: la funzione sistolica con il VTI, la dissincronia del ventricolo sinistro con le velocità longitudinali e la deformazione circonferenziale con lo strain. Quindi il VV ottimale non era solo quello che aumentava lo stroke volume, ma anche quello che riduceva la dissincronia longitudinale e lo strain circonferenziale. Al contrario del TDI, usato in precedenza, lo strain e le velocity sono "angle independent". Questa caratteristica fa sì

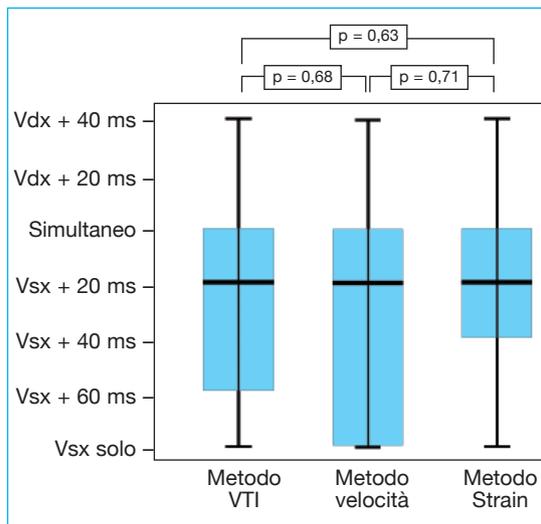


Figura 2.

Box plot di confronto tra i tre diversi metodi testati per la valutazione dell'intervallo VV. Vdx = ventricolo destro; Vsx = ventricolo sinistro.

che, in presenza di una buona immagine ecocardiografica, la riproducibilità osservata per queste due metodiche è buona.

Conclusioni

L'ottimizzazione dell'intervallo VV ha dimostrato determinare un maggior beneficio dopo impianto di CRT. Inoltre, c'è una buona correlazione tra le metodiche utilizzate per ottimizzare l'intervallo VV; metodiche che analizzano non solo la funzione sistolica del ventricolo sinistro ma anche la dissincronia.

Bibliografia

1. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29:2388-2442.
2. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al.: Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117:2608-2616.
3. Bertini M, Marsan NA, Delgado V, et al.: Effects of

- cardiac resynchronization therapy on left ventricular twist. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1317-1325.
4. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al.: Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 113:969-976.
 5. Barold SS, Ilterci A, Herweg B. Echocardiographic optimization of the atrioventricular and interventricular intervals during cardiac resynchronization. *Europace* 2008; 10 Suppl 3:iii88-95.
 6. Bertini M, Delgado V, Bax JJ, et al.: Why, how and when do we need to optimize the setting of cardiac resynchronization therapy? *Europace* 2009; 11 Suppl 5:v46-57.
 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; 31:1628-1639.
 8. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al.: Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999; 99:2993-3001.
 9. Valzania C, Biffi M, Martignani C, et al.: Cardiac resynchronization therapy: variations in echo-guided optimized atrioventricular and interventricular delays during follow-up. *Echocardiography* 2007; 24:933-939.
 10. Stanton T, Hawkins NM, Hogg KJ, et al.: How should we optimize cardiac resynchronization therapy? *Eur Heart J* 2008; 29:2458-2472.
 11. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al.: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346:1845-1853.
 12. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al.: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344:873-880.
 13. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al.: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539-1549.
 14. Leon AR, Abraham WT, Brozena S, et al.: Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:2298-2304.
 15. Sawhney NS, Waggoner AD, Garhwal S, et al.: Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2004; 1:562-567.
 16. Hirschfeld S, Meyer R, Schwartz DC, et al.: Measurement of right and left ventricular systolic time intervals by echocardiography. *Circulation* 1975; 51:304-309.
 17. Biffi M, Moschini C, Bertini M, et al.: Phrenic stimulation: a challenge for cardiac resynchronization therapy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2:402-410.
 18. Dubin J, Wallerson DC, Cody RJ, et al.: Comparative accuracy of Doppler echocardiographic methods for clinical stroke volume determination. *Am Heart J* 1990; 120:116-123.
 19. Zuber M, Toggweiler S, Roos M, et al.: Comparison of different approaches for optimization of atrioventricular and interventricular delay in biventricular pacing. *Europace* 2008; 10:367-373.
 20. 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; 44:2157-2165.
 21. Delgado V, Sitges M, Vidal B, et al.: Assessment of left ventricular dyssynchrony by real-time three-dimensional echocardiography. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:825-834.
 22. Vidal B, Sitges M, Marigliano A, et al.: Optimizing the programming of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2007; 100:1002-1006.
 23. Heinroth KM, Elster M, Nuding S, et al.: Impedance cardiography: a useful and reliable tool in optimization of cardiac resynchronization devices. *Europace* 2007; 9:744-750.
 24. van Gelder BM, Meijer A, Bracke FA. The optimized V-V interval determined by interventricular conduction times versus invasive measurement by LVdP/dtMAX. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:939-944.
 25. 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; 102:1373-1377.
 26. Boriani G, Muller CP, Seidl KH, et al.: Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J* 2006; 151:1050-1058.
 27. Rao RK, Kumar UN, Schafer J, et al.: Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation* 2007; 115:2136-2144.
 28. 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.

29. Cho GY, Chan J, Leano R, et al.: Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2006; 97:1661-1666.
30. Helm RH, Leclercq C, Faris OP, et al.: Cardiac dyssynchrony analysis using circumferential versus longitudinal strain: implications for assessing cardiac resynchronization. *Circulation* 2005; 111:2760-2767.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA
Matteo Ziacchi
Istituto di Cardiologia
Università di Bologna
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Via Massarenti, 9
40138 Bologna
Tel.: +39051349858
Fax: +39051344859
E-mail: mziacchi@libero.it