

LA RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA NEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO: STATO DELL'ARTE

M.G. Bongiorno, L. Segreti, R. De Lucia, A. Di Cori, G. Zucchelli, C. Bartoli, G. Arena, E. Soldati, A. Barsotti.

U.O. di Aritmologia, U.O. Malattie Cardiovascolari Universitaria, Dipartimento CardioToracico, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana.

INTRODUZIONE

I pazienti con scompenso cardiaco spesso presentano disturbi del meccanismo di accoppiamento eccitazione-contrazione di vario tipo e grado, che possono essere responsabili di un progressivo aggravamento del quadro clinico.

La dissincronia elettro-meccanica è la conseguenza di un danno miocardico progressivo, globale o focale, ed è il risultato di una fibrosi interstiziale che sostituisce gradualmente il tessuto miocardico sano, determinando sia una propagazione eterogenea dell'attività elettrica sia conseguenze meccaniche sull'efficienza contrattile del cuore.

Tale dissincronia è responsabile di processi di rimodellamento strutturale del cuore, che a loro volta favoriscono un progressivo deterioramento della funzione contrattile.

Attualmente la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) si è imposta come terapia aggiuntiva per pazienti selezionati con scompenso cardiaco refrattario a terapia farmacologia ottimale e dissincronia elettromeccanica.

MECCANISMO D'AZIONE DELLA CRT

La CRT si propone di indurre un rimodellamento inverso ("reverse remodeling") nel cuore scompensato attraverso una attivazione ventricolare più omogenea e coordinata, sincronizzando l'attività contrattile atrio-ventricolare nonché tra i due ventricoli (interventricolare) ed all'interno della camera ventricolare sinistra (intraventricolare).

TRIALS SULLA CRT:

I trials sulla CRT (Tabella 1) (1-7) hanno arruolato, salvo rare eccezioni, pazienti in ritmo sinusale, con una durata del QRS maggiore di 120-130 ms, scompenso cardiaco da disfunzione sistolica in classe NYHA III-IV ed in terapia medica ottimale per lo scompenso cardiaco. Sulla base dei criteri di inclusione e dei risultati di questi trials, vi è una alta evidenza a supporto della CRT in pazienti con disfunzione sistolica del VS ($EF \leq 35\%$), scompenso cardiaco (classe NYHA III-IV) a genesi sia ischemica che non ischemica, in terapia medica ottimale, con durata del QRS ≥ 120 ms ed in ritmo sinusale.

LINEE GUIDA:

Vengono di seguito riportate le linee guida sulle indicazioni alla terapia di resincronizzazione cardiaca della ACC/AHA/NASPE (CRT, 2002) (8), della ESC (scompenso cardiaco cronico, 2005) (9) e della AHA (scompenso cardiaco cronico, 2005) (10):

1. La CRT è indicata per pazienti in ritmo sinusale con scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA III-IV), disfunzione sistolica ventricolare sinistra ($EF \leq 35\%$), diametro telediastolico VS ≥ 55 mm e durata del QRS ≥ 130 ms. (IIa) ACC/AHA/NASPE 2002 (8)
2. La CRT può essere considerata in pazienti con ridotta frazione di eiezione e dissincronia ventricolare (durata del QRS ≥ 120 ms), che rimangono sintomatici (NYHA III-IV) nonostante una terapia medica ottimale per migliorare la sintomatologia (I A), ridurre le ospedalizzazioni (I A) e la mortalità (I B).
Il pacing convenzionale del ventricolo destro non ha un ruolo definito per il trattamento dello scompenso cardiaco, eccetto che per le indicazioni convenzionali (bradiaritmie)(III, A) ESC 2005 (9)
3. La CRT dovrebbe essere considerata in pazienti con $EF \leq 35\%$, ritmo sinusale, classe funzionale NYHA III-IV nonostante terapia medica ottimale e con dissincronia ventricolare (definita attualmente da una durata del QRS ≥ 120 ms). (livello di evidenza A) AHA 2005 (10)

TABELLA I : Principali trials clinici sulla CRT.

STUDIO	<i>Criteri di inclusione</i>	<i>End-point(s)</i>	<i>Confronto</i>	<i>Risultati</i>
MUSTIC ¹ (58 RS, 41 FA) Randomizzato, crossover, singolo cieco	NYHA III, EF < 35%, QRS > 150ms > 200 in FA, 6MWT < 450mt	Capacità funzionale; QoL; Performance esercizio fisico; Mortalità o necessità di trapianto o LVAD; Ospedalizzazioni per SC	Pacing BIV vs no pacing con crossover	Miglioramento a lungo termine di tutti gli end-points. Riduzione osp. per SC (meno evidenti in FA)
PATH-CHF ² (41) Randomizzato, crossover, singolo cieco	NYHA III-IV, QRS ≥ 120ms PR ≥ 150ms, R/S, CM di qualsiasi genesi	Pressioni massime derivate in VS in acuto; Pressione arteriosa; Uptake cronico di ossigeno; Soglia anaerobia; 6MWT	Valutazione emodinamica in acuto e cronico pacing VD vs pacing VS vs pacing BIV	In acuto: BIV e VS: aumento pressioni derivate e PA rispetto a pacing VD. Miglioramento a lungo termine di tutti gli end-points.
MIRACLE ³ (453) Prospettico, randomizzato, doppio cieco, controllato	NYHA III-IV, EF ≤ 35%, QRS ≥ 130ms, LVEDD ≥ 55 mm, R/S, TMO	QoL NYHA 6MWT	Randomizzazione a pacing o non- pacing per 6 mesi e quindi a pacing	Miglioramento a lungo termine di tutti e tre gli end- points
MIRACLE ICD ⁴ (369) Prospettico, randomizzato, doppio cieco, controllato	NYHA II-IV, EF < 35%, QRS > 130ms, LVEDD > 55mm, R/S Indicazione ad ICD	Sicurezza ed efficacia del device QoL 6MWT	ICD vs CRT-D	Miglioramento di NYHA, QoL, VO ₂ .
VENTAK-CHF / CONTAK-CD ⁵ (490) Prospettico, randomizzato, crossover/ doppio cieco, controllato	Indicazione ad ICD NYHA II-IV, EF ≤ 35%, QRS ≥ 120ms, TMO	End-point primario combinato di mortalità, SC, Ospedalizzazioni, Episodi di TV o FV	Pacing BIV o no pacing e quindi crossover (terapia con ICD in entrambe le braccia)	Trend NS in favore della CRT per end- point combinato. Miglioramento significativo di 6MWT, NYHA, QoL con CRT.
COMPANION ⁶ (1520) Prospettico, randomizzato, controllato	NYHA III-IV, EF ≤ 35%, QRS ≥ 120ms, PR > 150ms No indicazioni convenzionali al device	Tutte le cause di mortalità + ospedalizzazione Morbilità cardiaca Sopravvivenza a lungo termine; Capacità funzionale nei pz con SC (sottostudio)	TMO vs CRT vs CRT/ICD	43% di riduzione della mortalità CRT/ICD. 24% riduzione della mortalità CRT. 19% riduzione delle ospedalizzazioni CRT/ICD e CRT.
CARE-HF ⁷ (813) Prospettico, randomizzato, controllato	NYHA III-IV, EF ≤ 35%, LVEDD ≥ 60mm, QRS ≥ 150ms (≥ 120 ms con studio ECO), TMO	Mortalità; QoL; Parametri ECO; Misurazioni neuroormonali; Outcomes economici	CRT vs TMO	CRT: riduzione morte (36%) e ospedalizzazioni (52%)

PRATICA CLINICA

Selezione dei pazienti Nella pratica clinica, dal 20 al 30% dei pazienti sottoposti a CRT sulla base della attuali linee guida non ottengono però benefici (3, 11-13). Per quanto la mancata risposta possa essere attribuita a fattori diversi (non ultimo una sede di stimolazione ventricolare sinistra inappropriata), sembra comunque evidente che vi sia un problema nel selezionare in maniera più accurata i pazienti da indirizzare alla CRT. Le indicazioni alla CRT vengono poste su una combinazione di criteri clinici, ECGgrafici ed ecocardiografici. Mentre vi è un universale accordo sui criteri di inquadramento clinico dei pazienti, molto dibattuta è la valutazione della dissincronia. Diversi studi hanno dimostrato come la presenza di dissincronia interventricolare (dissincronia tra ventricolo destro e sinistro) abbia una sensibilità e specificità inferiore rispetto alla dissincronia intraventricolare (dissincronia all'interno del ventricolo sinistro) nella identificazione di potenziali responders alla CRT (14). La durata del QRS si correla bene con la dissincronia interventricolare (15), non altrettanto con quella intraventricolare, valutabile esclusivamente con parametri ecocardiografici. A tale scopo sono attualmente disponibili diverse tecniche ecocardiografiche, tra cui valutazione M-mode, bidimensionale, Tissue Doppler Imaging (TDI), Eco-3D. La tecnica TDI di valutazione della dissincronia intraventricolare, con metodi differenti, è quella maggiormente studiata e con i migliori risultati, rappresentati nella identificazione dei pazienti responders.

Lavori che hanno correlato la durata del QRS con la presenza di dissincronia intraventricolare valutata ecocardiograficamente con TDI (16, 17) hanno evidenziato come i pazienti con QRS di durata aumentata hanno una alta probabilità di presentare (oltre alla dissincronia interventricolare) una dissincronia intraventricolare, sebbene circa un 30% di pazienti con durata del QRS >150msec avrebbe esclusivamente una dissincronia interventricolare. È interessante notare come questo valore sia sovrapponibile a quello dei pazienti non responders alla CRT.

Attualmente l'ecocardiografia TDI è considerata la tecnica di scelta per identificare i responders prima dell'impianto, tuttavia non vi è ancora un ampio consenso riguardo le metodiche ecocardiografiche di identificazione di dissincronia intraventricolare.

Fattibilità e complicanze In una recente metanalisi sono state valutate morbilità e mortalità peri-procedurale della CRT. Si sono verificati 13 decessi in 3.113 pazienti (0.4%). Da una analisi di 17 studi sull'utilizzo della CRT in 3.475 pazienti, la procedura è stata portata a termine con successo nel 90% dei casi (18).

Le complicanze nei primi 6 mesi dopo l'impianto sono state, come esaminato in 13 studi, il malfunzionamento o la dislocazione di elettrocateri (8.5%), i problemi correlati al device (6.7%) e le infezioni (1.4%) (18).

Potenziati rischi e complicanze come sanguinamento (~1/100), infezioni (~1/100), pneumotorace (~1/100), versamento pericardico con o senza tamponamento cardiaco (~1/100), e IMA ictus e morte (~1/500), sono in comune con impianti di PM e ICD. A questi si aggiungono quelli specifici correlati all'impianto transvenoso di un elettrocateri in seno coronarico per la stimolazione ventricolare sinistra: dissezione e perforazione del seno coronarico (~1/100), dislocazione dell'elettrocateri (~5/100), stimolazione extracardiaca (~5/100), ed i rischi associati alla somministrazione endovenosa del mezzo di contrasto compresa l'insufficienza renale acuta (<1/100).

Problemi procedurali Il sito ottimale di stimolazione del ventricolo sinistro è generalmente considerato la porzione medio-basale della parete laterale o postero-laterale, in considerazione dei migliori effetti emodinamici che si ottengono stimolando il ventricolo sinistro in queste regioni (19). Alcuni studi hanno evidenziato come nella maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco queste regioni rappresentino le zone di più tardiva attivazione del ventricolo sinistro (20). Tuttavia, la posizione definitiva dell'elettrocateri destinato alla stimolazione del ventricolo sinistro è per gran parte determinata dalla anatomia del sistema venoso del cuore, che è ampiamente variabile da paziente a paziente. Il corretto posizionamento dell'elettrocateri nei rami venosi laterali o postero-laterali del seno coronarico può non essere agevole per i seguenti motivi: assenza di rami venosi idonei, stretti rapporti degli stessi con il nervo frenico (con possibile stimolazione diaframmatica), possibilità di tessuto miocardico cicatriziale (con conseguenti alte, ed inaccettabili, soglie di stimolazione). Per questi motivi, come riportato in due lavori del 2001, in circa 1/3 dei pazienti non è possibile una stimolazione ottimale del ventricolo sinistro (21, 22). Attualmente, grazie ai notevoli progressi tecnologici sulla strumentazione di impianto e sugli elettrocateri per stimolazione ventricolare sinistra, non è generalmente problematico raggiungere specifici rami venosi del seno coronarico (visualizzabili durante la procedura di impianto con venografia retrograda del seno coronarico). Inoltre, tramite opportuni accorgimenti è possibile anche nei pazienti con importante dilatazione atriale destra, che spesso presentano una particolare angolazione dell'ostio del seno coronarico, la cannulazione dello stesso senza complicanze ed il successo della procedura.

Un approccio alternativo alla tecnica transvenosa è rappresentato dal posizionamento di un elettrocateri epicardico in ventricolo sinistro in mini- o toracosopia (23).

Possono essere utili ai fini dell'impianto una valutazione anatomica del seno coronarico (con venografia del seno coronarico o con TC multistrato) (24,25) ed una valutazione del meccanismo di attivazione ventricolare sinistro (con mappaggio elettroanatomico o con ecocardiografia TDI) (26).

Una valutazione non invasiva dell'anatomia del seno coronarico (tramite TC multistrato) e della zona di più tardiva attivazione del ventricolo sinistro (tramite ecocardiografia TDI) potrebbero essere utili nella valutazione pre-procedurale del paziente da sottoporre a CRT.

PROBLEMI APERTI:

A) Utilizzo della CRT in associazione all'ICD: In alcune situazioni non risulta chiaro quando utilizzare un defibrillatore in associazione a CRT. Sulla base delle linee guida l'utilizzo dell'ICD in aggiunta alla CRT dovrebbe essere basato sulle indicazioni alla terapia con ICD: tale associazione può essere presa in considerazione in pazienti con SC moderato-severo (in classe NYHA III-IV), $FE \leq 35\%$ e durata del QRS ≥ 120 ms. In questi casi infatti è stato dimostrato come l'associazione di CRT+ICD sia in grado di migliorare la morbilità e la mortalità (indicazione IIa, livello di evidenza B) (ESC 2005) (12). A riguardo sono comunque da fare tre considerazioni:

- I pazienti con indicazioni convenzionali alla CRT presentano quasi costantemente una associata indicazione all'ICD; eventuali dubbi riguardo l'uso di dispositivi CRT-D si pongono in presenza di pazienti in classe NYHA IV end-stage (che presentano quale principale meccanismo di morte lo scompenso cardiaco intrattabile) o di età avanzata (con comunque bassa aspettativa di vita) nei quali la prevenzione della morte improvvisa non sembra un obiettivo primario
- È lecito ipotizzare un crescente impiego della CRT nei pazienti candidati ad impianto di ICD che per caratteristiche cliniche si avvicinano alle indicazioni alla terapia con CRT.
- E' pure ragionevole pensare che nel futuro la stragrande maggioranza dei pazienti candidati a CRT siano impiantati con dispositivi dotati di defibrillazione di back-up.

B) Indicazioni non convenzionali alla CRT: alcuni lavori indicano come la CRT possa essere efficace in particolari categorie di pazienti; tuttavia per una validazione di tali indicazioni non convenzionali sono necessari ulteriori studi.

1. Pazienti in classe NYHA II: recentemente due trials multicentrici randomizzati hanno dimostrato un miglioramento clinico ed un "reverse remodeling" del ventricolo sinistro in pazienti con scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA II ed in terapia medica ottimale con ridotta EF%, QRS largo ed indicazione ad impianto di ICD (27-28). I risultati del trial REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction), attualmente in corso, chiariranno se la CRT in associazione a terapia medica ottimale è in grado di rallentare od arrestare la progressione dello scompenso cardiaco in pazienti in classe NYHA II.
2. Pazienti con fibrillazione atriale permanente: le evidenze disponibili in argomento suggeriscono un beneficio della CRT in pazienti con scompenso cardiaco moderato-severo, fibrillazione atriale permanente, blocco AV totale (2, 29-31).
3. CRT e stimolazione ventricolare destra: Lo studio DAVID (32) riporta gli effetti negativi della stimolazione apicale dx in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sistolica. In pazienti con cardiomiopatia, ritmo sinusale, ed una indicazione per ICD che non necessitano di pacing permanente, il pacing ventricolare destro può favorire, precipitare, aggravare lo scompenso cardiaco. In questi pazienti il pacing biventricolare potrebbe essere preferibile, anche se non esistono dati prospettici in argomento. Questo ed altri studi (33) generano domande tuttora irrisolte sulle possibili indicazioni della CRT in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sistolica che necessitano di pacing ventricolare permanente, che buon senso vorrebbe essere biventricolare.

C) Ci sono dubbi, inoltre su:

4. Rischi e benefici del pacing ventricolare sinistro isolato: In alcuni pazienti sottoposti a CRT è stato dimostrato come una stimolazione isolata del ventricolo sinistro sia ugualmente efficace di una stimolazione biventricolare in termini di benefici clinici ed emodinamici. (34). Un pacing univentricolare sarebbe possibile attraverso l'utilizzo di pacemaker convenzionali, con conseguenze economiche, ma l'assenza di un elettrocatteter in ventricolo destro precluderebbe l'utilizzo combinato di defibrillatore.
5. Posizione ottimale dell'elettrocatteter per stimolazione ventricolare destra. Ci sono evidenze che dimostrino come il posizionamento dell'elettrocatteter in sedi non apicali del ventricolo destro (setto, tratto di efflusso, parete anteriore media) possa contribuire ad una migliore resincronizzazione cardiaca e determinare ulteriori benefici emodinamici. Alcuni studi dimostrano come una stimolazione ventricolare destra non convenzionale durante pacing biventricolare possa, indipendentemente dal sito di pacing del ventricolo sinistro, ridurre la durata del QRS stimolato, incrementare la funzione ventricolare sinistra, ridurre ulteriormente la insufficienza mitralica. (35)

- 6 Indicazioni, rischi e benefici del posizionamento di un elettrocattetero epicardico in ventricolo sinistro in mini-toracosopia: Resta da stabilire se il posizionamento dell'elettrocattetero per stimolazione ventricolare sinistra debba, e se si con quali conseguenze, essere eseguito per via non transvenosa quando l'anatomia del sistema venoso cardiaco non permetta il raggiungimento della "zona target" di stimolazione del ventricolo sinistro (36)

FOLLOW-UP:

Pazienti responders: Possono essere utilizzati sia parametri clinici che ecocardiografici per valutare la risposta in acuto ed in cronico dei pazienti sottoposti a CRT(3, 5, 37). Tuttavia, non sempre ad un miglioramento clinico si associa un reverse remodeling del ventricolo sinistro e viceversa. Sembra che la maggior parte dei pazienti che presentino una discordanza tra dati clinico-strumentali, abbia un miglioramento della sintomatologia riferita in assenza di "reverse remodeling", spiegabile come "effetto placebo". Sarebbe utile catalogare come responders i pazienti che presentano un reverse remodeling del ventricolo sinistro dopo CRT; questi pazienti molto probabilmente presenteranno anche un miglioramento di end points clinici quali riduzione di ospedalizzazione e mortalità.

Ottimizzazione degli intervalli AV e VV. I benefici della CRT possono essere incrementati mediante idonea programmazione eco-guidata degli intervalli AV (atrio-ventricolare) e VV (ventricolo destro-ventricolo sinistro), come dimostrato da diversi studi (38,39). Una programmazione "personalizzata" di tali intervalli può infatti determinare effetti emodinamici (riduzione della insufficienza mitralica con incremento del riempimento diastolico e miglioramento della funzione sistolica) con ripercussioni positive sullo stato clinico-funzionale del paziente sottoposto a CRT. Non è da escludere la necessità nello stesso paziente di riprogrammazioni seriate nel tempo di tali parametri.

CONSIDERAZIONI ECONOMICHE:

Un argomento attuale e molto dibattuto è rappresentato dalle considerazioni sul costo/beneficio della terapia con CRT. Senza entrare in discussioni di tipo strettamente economico, sembra utile sottolineare i seguenti punti: 1 - La CRT si è dimostrata essere una terapia sicura ed efficace in un selezionato gruppo di pazienti ad alto rischio di mortalità e morbilità; 2 - La spesa per i devices può venire erroneamente catalogata come eccessiva quando si consideri erogata una tantum e non ammortizzata nel tempo di vita del device; 3 - La terapia con CRT determina una riduzione di mortalità ed ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e, se per i più può risultare impossibile porre un prezzo alla vita, è più agevole calcolare il costo di un ricovero per scompenso cardiaco. Si ricorda, a tal proposito, che lo scompenso cardiaco è responsabile del 5-10% di tutte le ospedalizzazioni, risultando la più frequente causa di ricovero oltre i 65 anni di età (39). E' auspicabile quindi che in un prossimo futuro una migliore identificazione pre-impianto dei pazienti responders, insieme alla riduzione dei costi dei devices, renderà meno scettici taluni economisti.

BIBLIOGRAFIA:

1. MUSTIC Study. 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(1):111-18
2. PATH CHF study. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. J Am Coll Cardiol 2002;39(12):2026-33
3. MIRACLE Study. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002;346(24):1845-1853
4. MIRACLE-ICD study. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure The MIRACLE ICD Trial. JAMA 2003;289(20):2685-94
5. CONTAK CD Study. Guidant Corporation, Cardiac Rhythm Management. Summary of safety and effectiveness: Guidant CONTAK CD CRT-D system including the CONTACK CD CRT-D pulse generator model 1823, and software application model 2848. PMA: P010012. Food and Drug Administration July 10, 2002

6. COMPANION Study. Bristow MR, et al. Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure. Presented at the 52nd Annual Scientific Conference, American College of Cardiology, Chicago, Illinois, USA, March 31st, 2003.
7. CARE-HF Study. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, 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; 352:1539-1549.
8. 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 on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1703-19.
9. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure: the task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology
10. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure)
11. Turner MS, Bleasdale RA, Vinereanu D, et al. Electrical and mechanical components of dyssynchrony in heart failure patients with normal QRS duration and left bundle-branch block. *Circulation* 2004; 109:2544-2549.
12. Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang O, Sanderson JE, Lau CP. 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.
13. Bax JJ, Van der Wall EE, Schalij MJ. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1803-4.
14. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, et al. Echocardiography evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use?. A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1-9
15. 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.
16. Bleeker GA, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15:544-9.
17. Ghio S, Constantin C, Klersy C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J* 2004; 25:571-8.
18. McAlister FA, Ezekowitz J, Wiebe N, et al. Systematic review: Cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2004; 141:381-90 (Erratum in 2005; 142:311)
19. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104: 3026-9.
20. Ansalone G, Giannantoni R, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:489-99.
21. Alonso C, Leclercq C, d'Allonnes FR, et al: Six year experience of transvenous left ventricular lead implantation for permanent biventricular pacing in patients with advanced heart failure: Technical aspects. *Heart* 2001;86:405-410.
22. 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.
23. Puglisi A, Lunati M, Marullo AG, et al. Limited thoracotomy as a second choice alternative to transvenous implant for cardiac resynchronization therapy delivery. *Eur Heart J* 2004; 25:1063-69.
24. Jongbloed MR, Lamb HJ, Bax JJ, et al. Noninvasive visualization of the cardiac venous system using multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 5:749-753.
25. Meisel E, Pfeiffer D, Engelmann L, et al. Investigation of coronary venous anatomy by retrograde venography in patients with malignant ventricular tachycardia. *Circulation* 2001 Jul 2; 104 (4); 442-7.

26. Lambiase PD, Edwards RJ, Hauck J, et al.: Non contact left ventricular endocardial mapping in cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2004; 90: 44-51
27. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1454-9.
28. Abraham WT, Young GB, Leon AR, et al; Multicentric InSync ICD II Study Group. Effect 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: 2864-2868.
29. Daoud E, Doshi R, Yellow C, et al. Ablate and pace in cardiac resynchronization therapy for patients with reduced ejection fraction: sub-analysis of PAVE study. *Heart Rhythm* 2004;1(Suppl):S59.
30. 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.
31. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258-63.
32. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al: Dual chamber pacing or ventricular back-up in patients with an implantable defibrillator (DAVID trial). *JAMA* 2002, 288:3115-3123.
33. Daoud E, Doshi R, Yellow C, et al. Ablate and pace in cardiac resynchronization therapy for patients with reduced ejection fraction: sub-analysis of PAVE study. *Heart Rhythm* 2004;1(Suppl):S59.
34. Stevenson WG, Sweeney MO. Single site left ventricular pacing for cardiac resynchronization. *Circulation* 2004; 109:1694-1696.
35. Liebman R, Grenz D, Mond HG, Gammage MD. Selective site pacing: Defining and reaching the selected site. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 883-886.
36. Rosanio S., Schwarz ER, Ahmad M, et al.: Benefits, unresolved questions, and technical issues of cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96:710-717.
37. Cleland J, 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.
38. 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. *Circulation* 1999; 99: 2993-3001
39. Porciani MC, Dondina C, et al. Ecocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1108-10.
40. The SEOSI Investigators. Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units. Results of the SEOSI Study. *Eur Heart J* 1997: 703-12.