

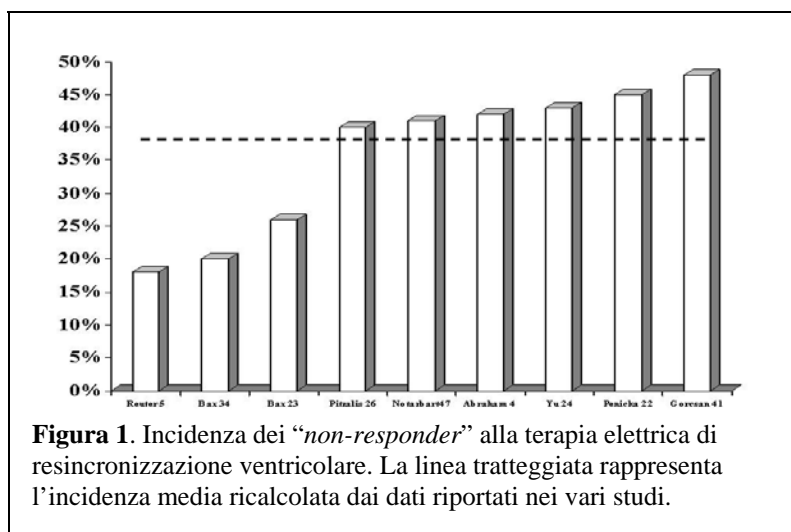
# Ruolo dell'Ecocardiografia Nella Selezione dei Soggetti da Sottoporre a Terapia Elettrica di Resincronizzazione Ventricolare

Luigi P. Badano, Mara Baldassi, Paolo M. Fioretti

Dipartimento di Scienze Cardiopolmonari, A.O. S Maria della Misericordia, Udine

Nonostante lo sviluppo di farmaci molto efficaci come i beta-bloccanti, gli ace-inibitori e lo spironolattone, la morbilità e la mortalità dei pazienti affetti da scompenso cardiaco rimangono elevate(1). Recentemente, la terapia elettrica di resincronizzazione ventricolare (TERV) si è dimostrata efficace nel migliorare la capacità funzionale e ridurre la mortalità nei pazienti affetti da scompenso cardiaco refrattario in classe NYHA III-IV, che presentavano severa disfunzione ventricolare sinistra (VS<sub>n</sub>) (frazione d'eiezione  $\leq 35\%$  e diametro telediastolico  $> 5.5$  cm), e un QRS a tipo blocco di branca sinistro con durata  $> 120$  ms all'elettrocardiogramma di superficie (ECG) (2).

L'utilizzo ECG per la selezione dei pazienti da sottoporre a TERV si è basato su due presupposti: 1. la risposta alla TERV è dovuta in parte alla resincronizzazione della dissincronia interventricolare e la durata del QRS riflette la presenza della dissincronia interventricolare(3); 2. la metodica è ubiquitariamente disponibile in ogni ospedale e



facilmente interpretabile. Tuttavia, sebbene i risultati del PATH-CHF abbiano dimostrato come i benefici della TERV siano più evidenti nei pazienti con QRS  $> 150$  ms, rispetto ai pazienti con QRS compreso tra 120 e 150 ms, diversi studi hanno dimostrato che la selezione dei pazienti da

sottoporre a TERV basata sull'ECG è un metodo poco efficiente, poiché circa il 35%-40% dei pazienti non traggono giovamento dalla TERV nonostante la presenza di QRS "largo" (Figura 1) (4-7). Inoltre, nello studio di Molhoek e coll. (8), disegnato per analizzare il valore della durata del QRS nel predire la risposta alla TERV, la durata del QRS prima della stimolazione era sovrapponibile nei pazienti che beneficiavano della TERV e in quelli che non ne beneficiavano ( $179 \pm 30$  ms e  $171 \pm 32$  ms). In 90 pazienti con scompenso cardiaco e frazione d'eiezione VS<sub>n</sub>  $< 35\%$ , Bleeker e coll. (9) trovarono una prevalenza di dissincronia

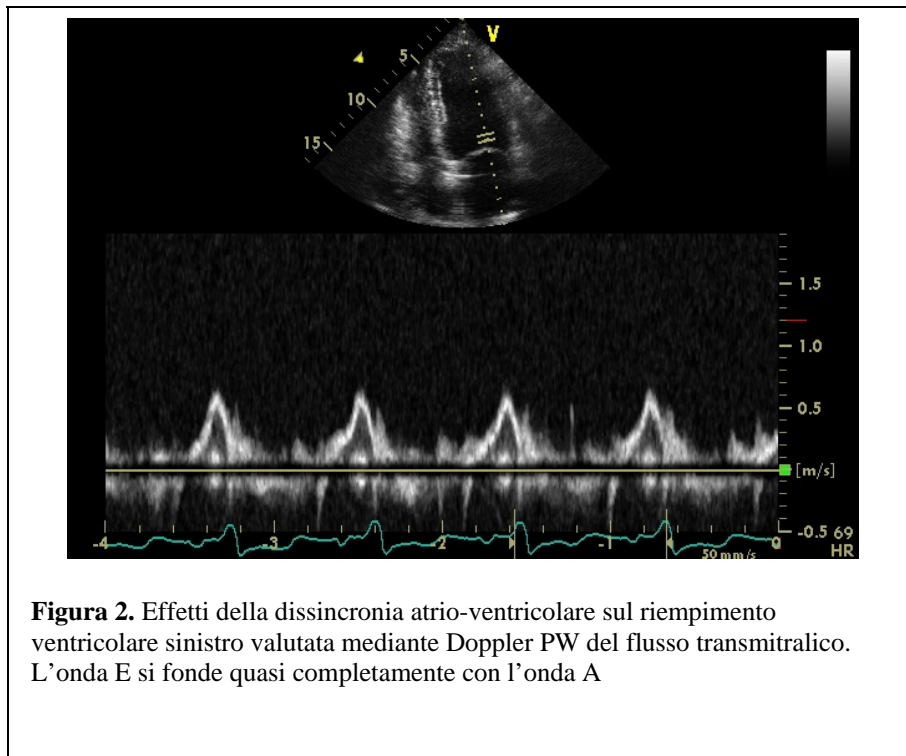
intraventricolare, documentata con Doppler tissutale (TDI), del 27%, 60% e 70% nei pazienti raggruppati in base alla durata del QRS <120 ms, 120-150 ms e > 150ms, rispettivamente. Inoltre non venne trovata alcuna relazione tra la durata del QRS e l'entità del ritardo di attivazione elettromeccanica tra setto e parete laterale ( $r= 0.12$ ,  $p= NS$ ). Bader e coll. (10) documentarono con TDI una prevalenza di dissincronia intraventricolare del 55% tra pazienti con scompenso cardiaco, frazione d'eiezione del  $VSn < 45\%$  e  $QRS < 120$  ms, ed una correlazione molto debole ( $r= 0.36$ ;  $p=0.05$ ) tra la durata del QRS e la differenza di attivazione elettromeccanica tra 4 pareti del ventricolo sinistro (setto, pareti inferiore, laterale ed anteriore). Ghio e coll.(11) hanno documentato con TDI l'assenza di una significativa dissincronia intraventricolare nel 48% dei pazienti con durata del QRS compresa tra 120 e 150, ma anche nel 28% dei pazienti con  $QRS > 150$  ms, mentre il 30% dei pazienti con  $QRS < 120$  ms presentava significativa dissincronia intraventricolare. Infine, recentemente Cho e coll. (12) hanno riportato come in pazienti con scompenso cardiaco e  $QRS < 120$  ms, la presenza di dissincronia intraventricolare (valutata con TDI) era predittore di mortalità a 17 mesi indipendente da età, durata QRS, frazione d'eiezione del  $VSn$  e utilizzo della terapia beta-bloccante.

D'altro canto è stato anche dimostrato come la valutazione ecocardiografica della presenza e dell'entità della dissincronia intraventricolare sia un predittore di miglioramento della funzione ventricolare sinistra e di rimodellamento positivo del ventricolo sinistro post TERV molto più potente della durata del QRS(13). Tuttavia, nonostante siano stati pubblicati circa 24 lavori che documentano l'efficacia dell'ecocardiografia nella selezione dei pazienti da candidare a TERV, le attuali linee guida sul trattamento dello scompenso cardiaco non contemplano la documentazione ecocardiografica della dissincronia inter- o intra-ventricolare per porre l'indicazione alla TERV(14).

Questa rassegna si prefigge lo scopo di mettere a fuoco i dati disponibili sull'utilizzo dell'ecocardiografia nella selezione dei pazienti da sottoporre a TERV, analizzare criticamente i vari metodi ecocardiografici utilizzati in letteratura, e ricercare le motivazioni per cui l'ecocardiografia non trova indicazione come metodica di selezione per la TERV nelle linee guida sul trattamento dello scompenso cardiaco.

**Valutazione ecocardiografica della dissincronia atrio-ventricolare.** La dissincronia atrioventricolare, associata in genere al prolungamento del PR e/o del QRS all'ECG, può essere valutata utilizzando l'ecocardiografia Doppler pulsata del flusso transmitralico di riempimento ventricolare, che permette di evidenziare tale dissincronia come una fusione più o meno completa delle onde E ed A (Figura 2). Oppure può essere valutata misurando la durata

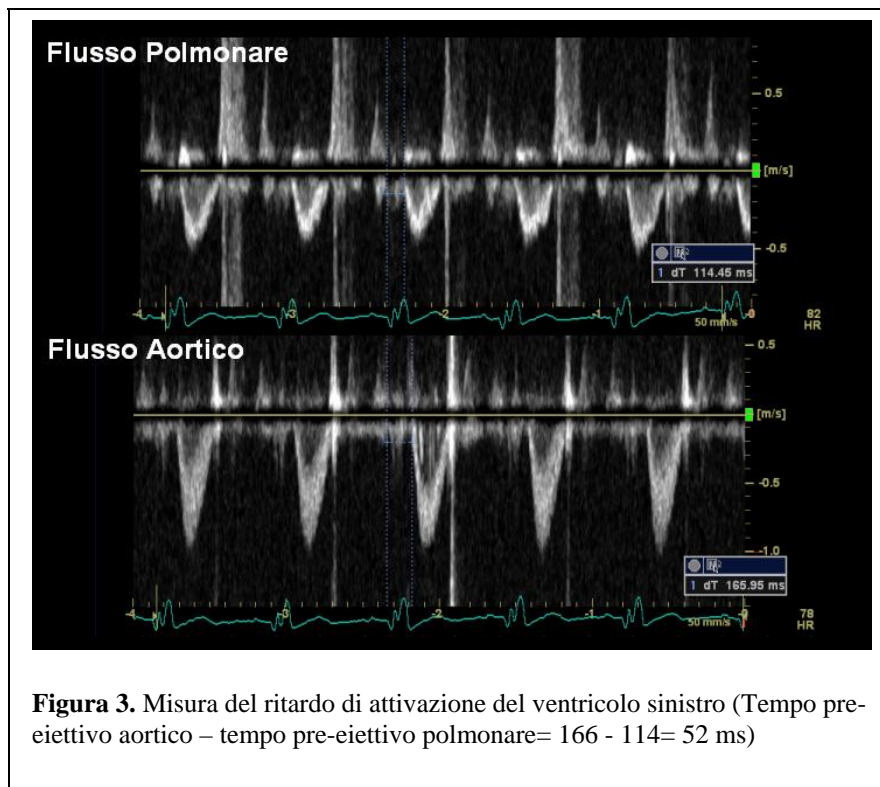
del riempimento ventricolare dall'inizio dell'onda E alla fine dell'onda A sul flusso



transmitralico. Una durata del riempimento del ventricolo sinistro minore al 40% della durata dell'intero ciclo cardiaco (o dell'intervallo RR) sarebbe indicativa di dissincronia atrio-ventricolare(15). A tutt'oggi, tuttavia, non vi sono criteri ben definiti per la

diagnosi di dissincronia atrio-ventricolare, ed il suo rilievo, ed eventuale correzione, sono molto più importanti una volta che il paziente è stato impiantato (16) che non come indicazione a sottoporre il paziente a TERV.

**Valutazione ecocardiografica della dissincronia interventricolare.** La dissincronia

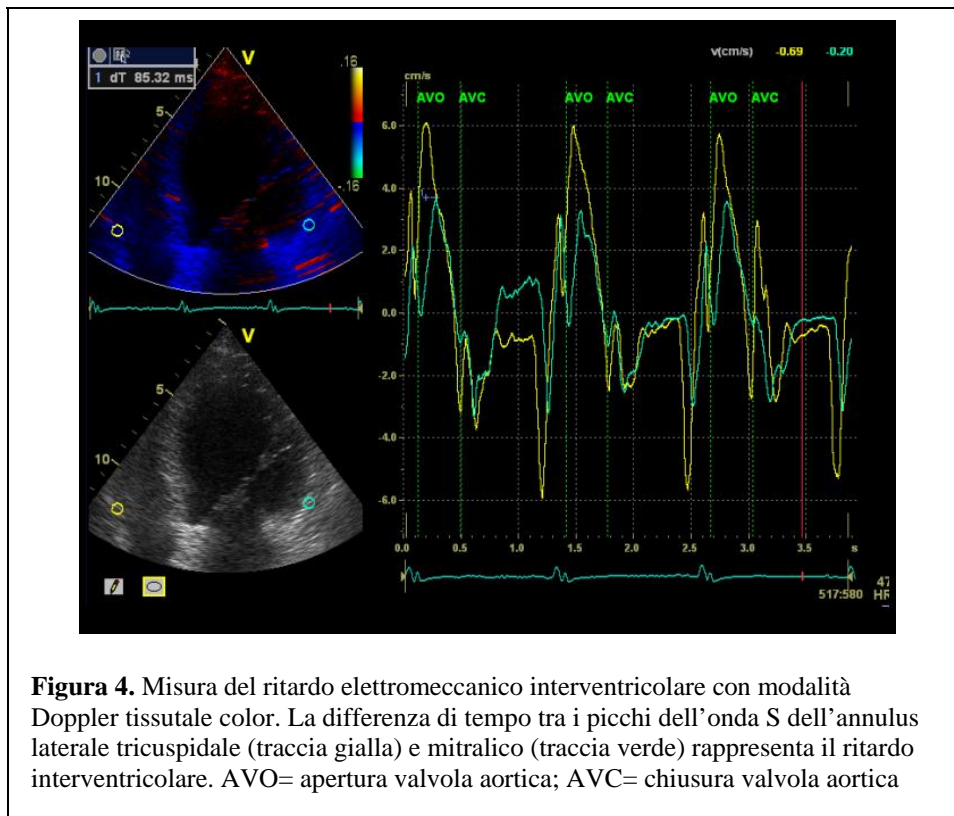


interventricolare è la risultante di un ritardo di attivazione del V Sn rispetto al destro dovuto al fatto che l'impulso elettrico non segue la normale via di conduzione, ma stimola il VSn tramite le fibre periferiche del Purkinje. In pratica viene invertita la normale sequenza di chiusura delle valvole semilunari ed atrioventricolari dei 2

ventricoli che, in condizioni fisiologiche, è caratterizzata da eventi più precoci a livello del VS<sub>n</sub> rispetto al ventricolo destro(17;18).

Tale situazione può essere agevolmente documentata con ecocardiografia Doppler convenzionale registrando i tracciati spettrali dell'eiezione aortica e polmonare e misurando la durata del periodo pre-eiettivo di entrambi i ventricoli come l'intervallo tra inizio dell'onda Q dell'ECG e l'inizio del relativo flusso eiettivo. La differenza tra questi due tempi determina il ritardo meccanico interventricolare che sarà tanto maggiore quanto più i due ventricoli sono desincronizzati. Un valore di ritardo meccanico interventricolare > 40 msec è considerato il cut-off per la diagnosi di dissincronia interventricolare (3;19;20) (Figura 3). Tuttavia, uno studio di Bordachar e coll. (21) ha evidenziato come la dissincronia interventricolare così valutata non fosse correlata al miglioramento emodinamico post-TERV.

Un'altra metodica ecocardiografica utilizzata per documentare la dissincronia



interventricolare è il TDI in cui viene misurato il tempo dall'inizio del QRS al picco della velocità miocardica sistolica tra le pareti libere del ventricolo destro e del ventricolo sinistro, rispettivamente (Figura 4) (22-24). Sebbene

questo indice sia stato identificato come predittivo di risposta positiva alla TERV da Penicka e coll.(22), i successivi studi (23;24) che hanno utilizzato la stessa metodica non hanno confermato la predittività di risposta alla TERV di questo indice.

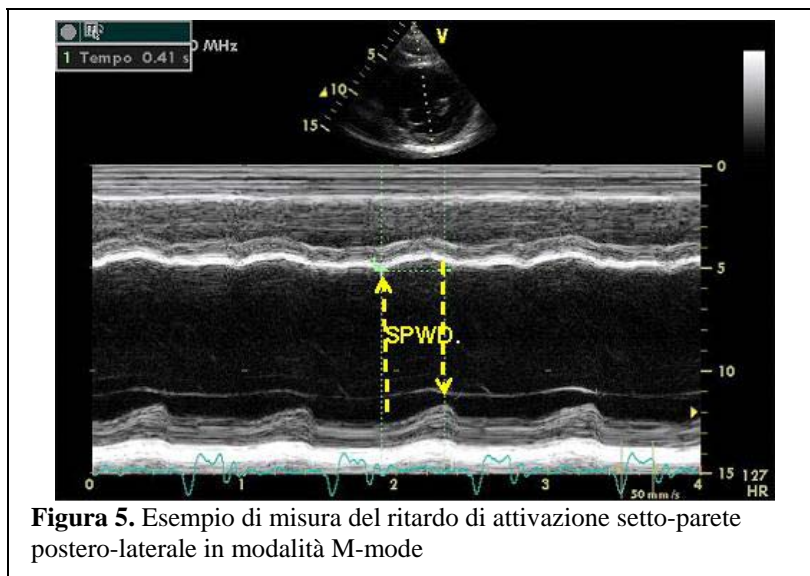
Pertanto la maggior parte delle evidenze in letteratura indicano che la dissincronia interventricolare non aiuta a identificare i pazienti che beneficeranno della TERV. Del resto Bader e coll.(10) hanno identificato la dissincronia intra-, ma non quella inter-ventricolare come predittore indipendente (indipendente anche dalla frazione d'eiezione e dalla durata del

QRS) di peggioramento dello scompenso (intesa come nuova ospedalizzazione per scompenso).

**Valutazione ecocardiografica della dissincronia intraventricolare.** Le tecniche ecocardiografiche di valutazione della dissincronia intraventricolare includono sia metodiche convenzionali, come l'ecocardiografia M-mode e Doppler, ma anche nuove metodiche di imaging come il TDI, lo strain imaging e l'ecocardiografia tridimensionale in tempo reale (25). Tra queste, la metodica ecocardiografica più utilizzata è stata senz'altro il TDI nelle sue varie modalità, pulsato, a codifica colore, strain e strain rate, tissue tracking e tissue synchronization imaging.

Un parametro globale di dissincronia intraventricolare viene considerato il prolungamento dell'attivazione elettromeccanica del ventricolo sinistro. Si ritiene infatti che un intervallo pre-eiettivo aortico prolungato oltre i 140 ms sia un marker di dissincronia intraventricolare (Figura 3).

**Ecocardiografia M-mode.** Utilizzando la modalità M-mode, in asse corto o in asse lungo parasternale parasternale, a livello dei muscoli papillari si ottiene il ritardo dell'attivazione



setto-parete postero-laterale misurando il tempo che intercorre tra l'acme dello spostamento sistolico posteriore del setto interventricolare all'acme dello spostamento sistolico anteriore della parete postero-laterale (Figura 5). Il valore cut-off per la diagnosi di dissincronia ventricolare capace di predire

la risposta alla TERC è  $> 130$  msec(26). Recentemente Pitzalis e coll.(27) hanno documentato il valore prognostico di questo parametro nell'identificare i pazienti in cui la TERC riduce la progressione dello scompenso. Tra i punti di forza di questo parametro vi è il fatto che è ottenibile con qualunque ecocardiografo ed è quindi utilizzabile come parametro di screening. I punti deboli di questo parametro sono diversi: non sempre è possibile ottenere un corretto allineamento del fascio M-mode; esso confronta i tempi tra 2 soli segmenti del ventricolo sinistro; è difficile se non impossibile da misurare quando il setto o la parete postero-laterale sono severamente ipo- o a-cinetiche; lo spostamento posteriore precoce del setto in pazienti

con blocco di branca sinistro è un fenomeno passivo secondario alla precoce contrazione del ventricolo destro (per cui tale parametro non è una misura del ritardo di contrazione tra setto e parete postero-laterale)(17).

Di fatto Marcus e coll (28) hanno analizzato il database del trial CONTAK-CD per valutare la fattibilità e l'accuratezza del parametro proposto da Pitzalis e coll nel predire la risposta alla TERV. La fattibilità è risultata del 45%, mentre la sensibilità e la specificità nel predire la risposta alla TERV sono risultate del 24% e 66%, rispettivamente, senza differenze tra cardiomiopatia ischemica e idiopatica.

Un altro metodo di valutazione della dissincronia intraventricolare è rappresentato dalla misurazione del tempo che intercorre tra l'inizio del QRS e l'acme del spostamento sistolico anteriore della parete postero-laterale (definito D1), che può essere misurato con l'M-mode dalla sezione parasternale o in sezione apicale analizzando lo spostamento sistolico della porzione laterale dell'annulus mitralico, e del tempo che intercorre tra l'inizio del QRS e l'inizio dell'onda E nel Doppler del flusso transmitralico (definito D2). Quando la contrazione della parete laterale è così tardiva da continuare durante il riempimento ventricolare ( $D1 > D2$ ) è presente dissincronia intraventricolare e, secondo gli Autori predice la efficacia della TERV(19). Questo indice è stato utilizzato nel CARE-HF per documentare la presenza di dissincronia ventricolare nei pazienti con durata del QRS tra 120 e 149 ms (2), ma condivide con il precedente indice le difficoltà tecniche di individuare l'acme dello spostamento anteriore della parete postero-laterale ed il fatto di esplorare l'eventuale ritardo di una sola delle 6 pareti del ventricolo sinistro.

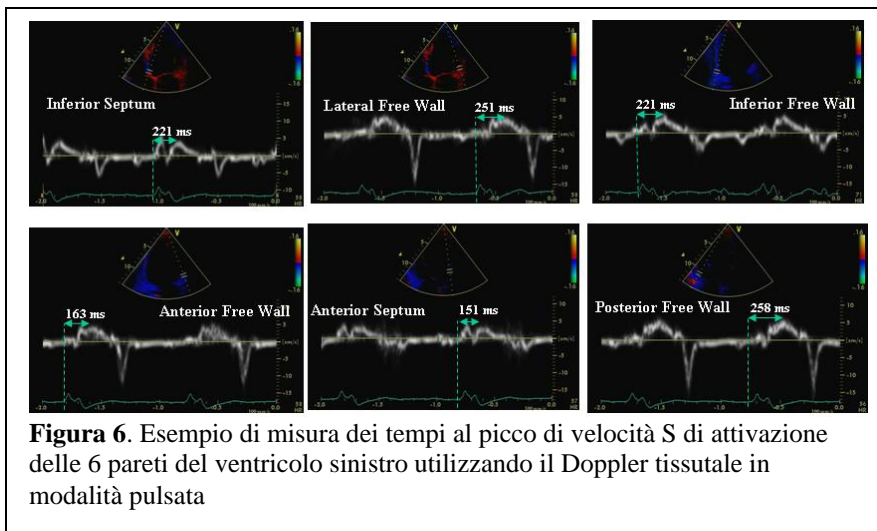
**Ecocardiografia bidimensionale.** La metodica bidimensionale è stata impiegata per valutare il ritardo della parete laterale rispetto al setto interventricolare in sezione 4-camere apicale sia utilizzando un algoritmo semiautomatico di identificazione del bordo endocardio e confrontando le curve di movimento endocardio generate mediante analisi matematica basata sulla trasformata di Fourier (29), che utilizzando agenti di contrasto per migliorare la definizione del bordo endocardio, calcolare la frazione di accorciamento dell'area ventricolare che messa in relazione al tempo, forniva una mappa di spostamento su cui identificare un eventuale ritardo della parete laterale (30). In entrambi gli studi è stata osservata, dopo TERV, una riduzione acuta della dissincronia ventricolare che era significativamente correlata al miglioramento della frazione d'eiezione del VS<sub>n</sub>.

Questo tipo di analisi della cinetica di parete ventricolare risulta essere piuttosto laborioso e richiede la disponibilità di appositi software per valutare un eventuale dissincronia, infatti la limitata risoluzione temporale dell'occhio umano non permette, neanche ad

ecocardiografisti esperti, di identificare sfasamenti temporali di contrazione tra pareti diverse < 70 ms(31). Inoltre non sono mai stati pubblicati studi che confermassero la validità di tali metodi con un follow-up a lungo termine.

**Doppler tissutale.** Il TDI permette la registrazione della velocità miocardica longitudinale utilizzando le sezioni apicali del ventricolo sinistro e di mettere in relazione tali velocità con markers elettrici e/o meccanici (QRS, apertura/ chiusura delle valvole semilunari e/o atrioventricolari) per temporizzare le diverse fasi del ciclo cardiaco: tempo pre-eiettivo, eiezione, rilasciamento isometrico, riempimento ventricolare. Le misure di velocità miocardiche con il TDI possono essere registrate direttamente, utilizzando la modalità TDI pulsato, o indirettamente utilizzando la modalità color TDI (la loro misura richiede un post-processing delle immagini con appositi software). Infine dalle velocità miocardiche misurate con il TDI si può derivare la deformazione (*strain*), la velocità di deformazione (*strain rate*), e lo spostamento (*displacement*) del miocardio. I parametri più frequentemente riportati in letteratura nello studio della dissincronia ventricolare sono il tempo tra l'inizio del QRS e l'inizio dell'onda sistolica S, e l'intervallo tra l'inizio del QRS e il picco di velocità dell'onda S.

I principali punti di forza del TDI pulsato, che misura le velocità istantanee, stanno

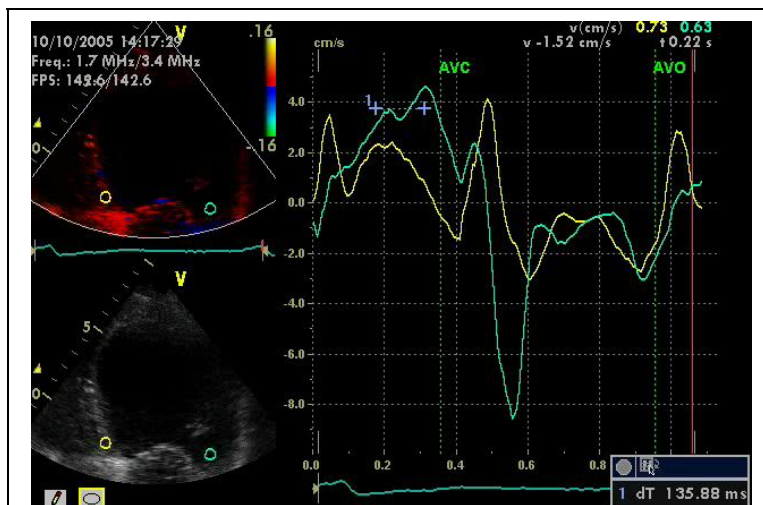


nella sua semplicità di esecuzione ed interpretazione (non richiede post-processing mediante softwares dedicati), e nella risoluzione temporale che è circa 4-5 ms (200-250 Hz). I punti deboli stanno nel fatto che con il TDI

pulsato: solo una parete ventricolare per volta può essere registrata con la conseguenza che l'esame di tutte e 6 le pareti ventricolari (Figura 6) richiede molto tempo; a causa dei movimenti di traslazione e rotazione del cuore, il volume campione può non rimanere localizzato perfettamente all'interno dello spessore della parete miocardica per tutta la durata del ciclo cardiaco; non possono essere confrontate direttamente le pareti ventricolari; e, infine, a causa alla lunga durata dell'acquisizione la frequenza cardiaca, la fase del ciclo respiratorio e le condizioni emodinamiche potrebbero non essere le stesse durante la registrazione dei

tracciati delle diverse pareti ventricolari, soprattutto in pazienti con irregolarità del ritmo o emodinamicamente instabili. In letteratura sono presenti 3 studi che hanno evidenziato la relazione tra l'entità della dissincronia intraventricolare valutata con TDI pulsato e il miglioramento dei sintomi e della frazione d'eiezione del VSn (32;33), o l'aumento della portata cardiaca e la riduzione dell'insufficienza mitralica(21) dopo la TERV. Un unico studio ha utilizzato la dissincronia intraventricolare ed interventricolare valutate con TDI pulsato per predire la risposta alla TERV, riportando una sensibilità ed una specificità del 96% e del 77%, rispettivamente(22).

La modalità color bidimensionale del TDI delle sezioni 4-, 2-camere e asse lungo apicale permette di valutare i 6 segmenti basali ed i 6 segmenti medi del VSn, con varie mappe di colore di cui la più utilizzata prevede la mappa dal blu al bianco per le velocità miocardiche tissutali in allontanamento dalla sonda e la mappa dal rosso al rosa per le velocità miocardiche in avvicinamento alla sonda. Utilizzando un apposito software si possono ricostruire caratteristiche curve simili a quelle del TDI pulsato a livello del/dei segmenti di parete VSn di interesse (tuttavia le curve ricostruite rappresentano velocità medie di quel segmento di parete) che hanno il vantaggio di poter essere ricostruite off-line da cicli cardiaci registrati.



**Figura 7.** Misura del ritardo della parete laterale rispetto al setto interventricolare in sezione apicale 4 camere con modalità Doppler tissutale color. Le curve di velocità medie a livello dell'annulus settale (curva gialla) e laterale (curva verde) sono state ottenute con il software EchoPAC (BT 05, GE Vingmed Ultrasound). AVO= apertura valvola aortica; AVC= chiusura valvola aortica

Analizzando e sovrapponendo le curve ottenute nei diversi segmenti di parete ventricolare, è possibile fare una dettagliata analisi quantitativa e qualitativa (visiva) della sincronia di contrazione dei vari segmenti di parete del VSn (Figura 7). La maggior parte degli studi effettuati per predire la risposta funzionale ed emodinamica alla TERV hanno utilizzato la metodica TDI color. I primi studi hanno limitato l'analisi alla sola sezione 4-camere apicale

ed hanno confrontato i tempi dall'inizio del QRS al picco di velocità S dei segmenti basali del setto interventricolare e della parete laterale (Figura 7) dimostrando come un ritardo  $\geq 60$  ms fosse predittivo di aumento  $\geq 5\%$  della frazione d'eiezione del VSn il giorno successivo alla TERV con una sensibilità del 76% ed una specificità dell'88%(34). Successivamente, l'analisi



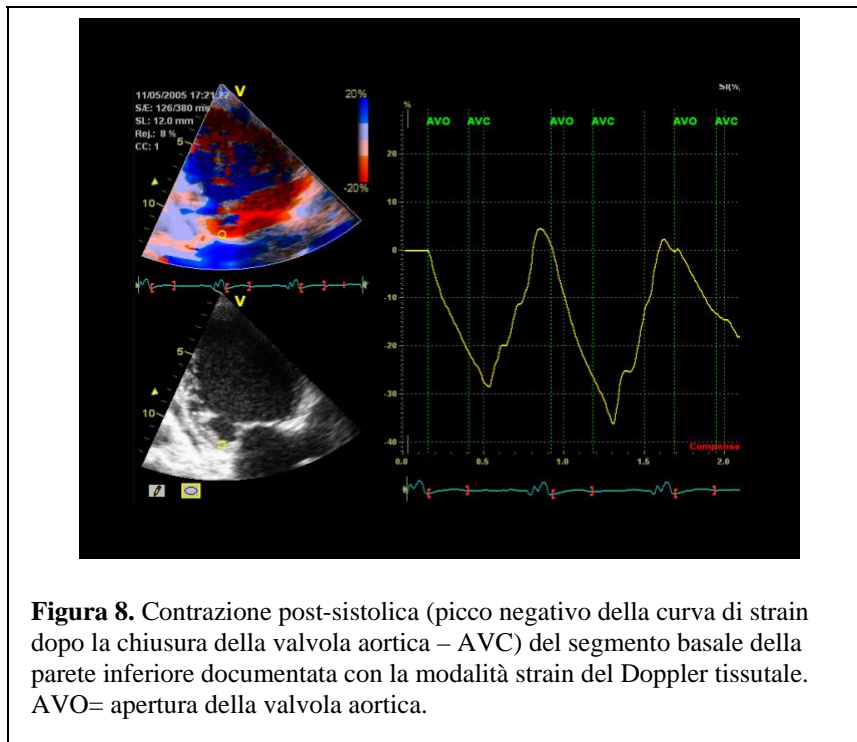
è stata estesa alla sezione apicale 2 camere valutando i segmenti basali di 4 pareti del VS<sub>n</sub>(23). Utilizzando un valore soglia del massimo ritardo tra i 4 segmenti  $\geq 65$  ms la sensibilità e la specificità nel predire il miglioramento clinico (riduzione di almeno 1 classe NYHA ed incremento di almeno il 25% del cammino percorso al test dei 6 minuti) furono entrambe 80%, mentre la sensibilità e la specificità nel predire il rimodellamento favorevole del ventricolo sinistro (riduzione  $>15\%$  del volume telesistolico) furono entrambe del 92%. Yu e coll.(24;35;36) hanno esteso l'analisi con il color TDI alle 3 sezioni apicali ed ai segmenti medi del VS<sub>n</sub> per un totale di 12 segmenti ed hanno dimostrato come la deviazione standard dei tempi al picco dei 12 segmenti  $>31$  ms fosse in grado di predire il rimodellamento positivo del ventricolo sinistro (riduzione  $> 15\%$  del volume telesistolico) con una sensibilità del 96% ed una specificità del 78%(24).

I principali punti di forza della metodica color TDI sono: la velocità di acquisizione dei dati; il fatto che possono essere acquisite contemporaneamente le velocità di 2 pareti ventricolari; l'utilizzo del color TDI per rilevare i tempi di attivazione delle pareti ventricolari risentono poco dell'angolo di scansione (in pratica non possono essere analizzati i soli segmenti apicali); e, inoltre, le informazioni acquisite in formato digitale come "dati grezzi" possono essere elaborate off-line, utilizzando software dedicati, per derivarne modalità diverse di rappresentazione della funzione miocardica come il "*tissue synchronization imaging*", il "*tissue tracking*", lo "*strain*" e lo "*strain rate imaging*". I principali limiti sono legati: al fatto che la velocità sistolica non necessariamente riflette una contrazione attiva del miocardio, ma può essere la conseguenza dello stiramento del miocardio da parte dei segmenti adiacenti o dei movimenti passivi di traslazione e rotazione del cuore; alla risoluzione temporale che, a seconda dei sistemi usati, varia dai 10 msec degli ecografi di prima generazione 5 msec dei nuovi ecografi full-digital; alle limitate possibilità di quantizzazione on-line e al fatto che l'occhio umano può cogliere non più di 4-5 gradazioni per ogni colore, mentre in un'immagine color TDI sono contenuti circa 30000 colori diversi, il che costringe a utilizzare software dedicate per analizzare queste immagini; alla non contemporaneità di acquisizione delle 3 sezioni apicali con i possibili limiti (seppur ridotti) citati per il TDI pulsato; e, infine, che non è sempre agevole identificare il punto con la velocità sistolica di picco, specie nei segmenti con contrattilità molto ridotta.

Il limite della reale rappresentatività della contrazione cardiaca (e quindi della possibilità di utilizzare la metodica per valutare la sincronia VS<sub>n</sub>) delle velocità TDI è stato dimostrato, almeno nei pazienti con cardiomiopatia idiopatica e blocco di branca sinistro,

documentando la dissociazione temporale tra le curve di velocità miocardica (indicative dello spostamento) e quelle di deformazione (indicative della contrazione)(37;38).

Per ovviare a questa limitazione si potrebbe utilizzare il calcolo della deformazione miocardica (*strain*) a partire dalle informazioni color TDI. Lo *strain* calcolabile con il TDI rappresenta la deformazione di un'area di miocardio durante la contrazione e viene espressa come variazione percentuale della lunghezza di una zona miocardica da uno stato di riposo a quello raggiunto durante la contrazione(39). Lo *strain* viene ottenuto partendo dalla misura del gradiente di velocità istantaneo tra 2 punti misurato con il Doppler tissutale (*strain rate*) attraverso un'operazione matematica di integrazione rispetto al tempo(39). Breithardt e coll.(38) hanno dimostrato che dopo TERV si ha la resincronizzazione dei tracciati di *strain* della parete laterale e del setto interventricolare che, in pazienti con scompenso cardiaco e blocco di branca sinistro, sono di base in opposizione di fase (quando uno si contrae, l'altro di

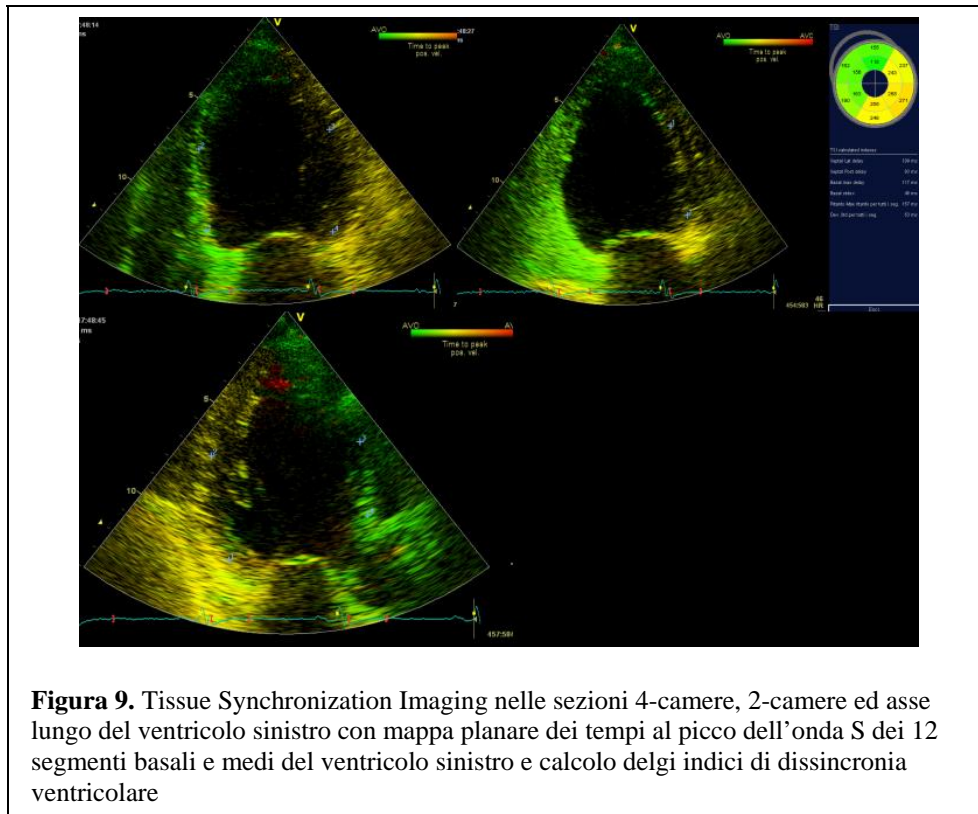


rilascia). Soogard e coll.(40) hanno dimostrato che il numero di segmenti basali del VS<sub>n</sub> che presentavano contrazione post-sistolica (*strain* negativo= contrazione associato a velocità positive= spostamento dopo la chiusura dell'aorta) (Figura 8)era direttamente correlato con il miglioramento della frazione d'eiezione post-

TERV. La spiegazione fisiopatologica starebbe nel fatto che la contrazione post-sistolica identificherebbe la presenza di una riserva contrattile che si slatentizza alla diminuzione del postcarico VS<sub>n</sub> ed è reclutabile con la TERV. Tuttavia l'unico studio che ha applicato lo studio della deformazione miocardica per predire la risposta alla TERV ha dimostrato che ne' lo strain rate, ne' la contrazione post-sistolica erano predittivi del rimodellamento del favorevole del VS<sub>n</sub> (riduzione  $\geq 15\%$  del volume telesistolico) post –TERV, mentre il color TDI si(24). Nonostante i favorevoli presupposti fisiopatologici e tecnici, di fatto la tecnica non è stata utilizzata nella selezione dei pazienti candidati a TERV e questo perché le curve di

deformazione ottenute dal TDI richiedono molto tempo per essere generate (è necessario l'ancoraggio manuale del volume campione nella stessa posizione per ogni singolo fotogramma) e sono molto operatore dipendenti, per cui la loro riproducibilità è modesta.

Il maggior limite clinico del color TDI era rappresentato dal fatto che le informazioni sugli eventuali ritardi di attivazione delle varie pareti/segmenti del ventricolo sinistro sono utilizzabili solo dopo un'elaborazione a posteriori delle immagini color TDI. A questo limite è



stato ovviato con l'introduzione di una nuova modalità di imaging parametrico: il *tissue synchronization imaging* o *TSI* (GE Healthcare, Horten, N). Il TSI è una modalità di imaging parametrico derivato color

TDI che rappresenta la dissincronia regionale attraverso la codifica del tempo necessario per raggiungere il picco di velocità sistolica regionale, in relazione al QRS, in diversi colori che vanno dal verde (normale, con un tempo al picco < 200 msec), al giallo-arancio (ritardo moderato, con un tempo al picco compreso tra 200-300 msec), fino al rosso (ritardo severo, con un tempo al picco > 300 msec), permettendo una valutazione visiva e quantitativa del ritardo regionale in sistole attraverso la comparazione della mappa dei colori dei diversi segmenti di parete che può essere rappresentata su una mappa (Figura 9). L'intervallo di tempo di rilevazione delle informazioni viene selezionato dall'operatore ed in genere inizia con l'apertura della valvola aortica (temporizzata sul tracciato Doppler dell'eieizione VS<sub>n</sub>), per evitare di rilevare la velocità durante la contrazione isometrica che è dovuta alla traslazione/rotazione del ventricolo e non a contrazione, e può essere limitato alla chiusura dell'aorta, per analizzare solo le velocità della fase elettiva, o essere esteso alla fase di riempimento rapido del ventricolo sinistro, se si vogliono rilevare anche eventuali contrazioni

post-sistoliche. Le codifiche a colore sulle immagini vengono poi utilizzate dall'operatore per posizionare una regione di interesse di 15 mm x 7 mm nei segmenti basali e medi delle pareti ventricolari (in genere si posiziona sul colore che codifica almeno il 70% di quel segmento) in modo che il software rileva automaticamente i tempi al picco e calcola automaticamente diversi parametri di dissincronia: ritardo massimo tra 2 pareti, deviazione standard dei tempi tra tutti i segmenti, deviazione standard dei tempi dei soli segmenti basali ecc (Figura 9). Pertanto il TSI non solo visualizza i tempi di attivazione dei singoli segmenti sulle immagini bidimensionali, ma velocizza ed automatizza anche il calcolo dei vari parametri di dissincronia derivabili dal color TDI.

Gorcsan e coll.(41) sono stati i primi ad utilizzare il TSI per predire la risposta acuta alla TERV (incremento della gittata sistolica di almeno il 15%) ed hanno rilevato come i tempi al picco (media di 12 segmenti su 6 pareti del VS<sub>n</sub>) erano maggiori in coloro che beneficiavano della TERV (120±148 ms vs 35±153 ms, p<0.05) ed utilizzando un valore soglia ≥ 65 ms di ritardo tra il setto anteriore e la parete postero-laterale, in sezione asse lungo apicale, identificavano i pazienti che beneficiavano della TERV con una sensibilità ed una specificità di 87% e 100%, rispettivamente. E' interessante notare che il valore soglia ≥ 65 ms è lo stesso trovato in uno studio che utilizzava il color TDI classico(23).

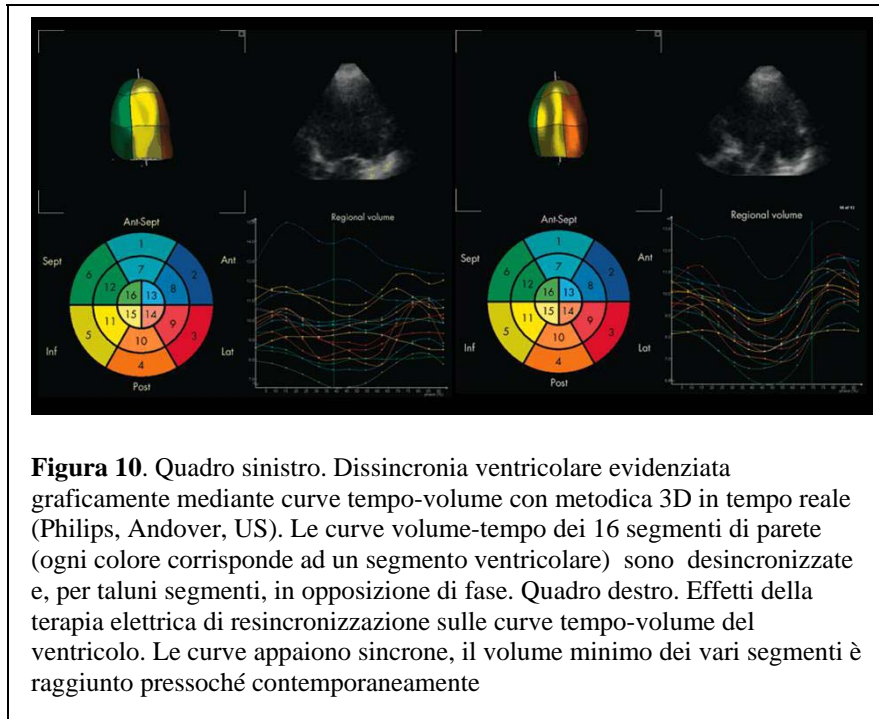
Recentemente, Yu e coll.(42) hanno utilizzato il TSI per predire l'incremento della frazione d'eiezione e il rimodellamento positivo (riduzione del volume telesistolico>15%) del VS<sub>n</sub> post TERV. Gli Autori hanno rilevato come la deviazione standard dei tempi al picco durante la fase eiettiva rilevata su 12 segmenti (6 basali e 6 medi) > 34.4 ms era in grado di predire la risposta alla TERV con una sensibilità ed una specificità dell'87% e 81%, rispettivamente. Interessante rilevare come gli Autori abbiano documentato che il valore predittivo del TSI era maggiore quando questi era limitato alla rilevazione dei tempi durante la sola fase eiettiva, rispetto alla sua estensione anche alla eventuale contrazione post-sistolica.

**Ecocardiografia tridimensionale o multiplanare.** Un limite che accomuna tutte le metodiche ecocardiografiche che abbiamo analizzato fino ad ora è il fatto di analizzare i tempi di attivazione ventricolare delle varie pareti del VS<sub>n</sub> su immagini acquisite su cicli cardiaci diversi (acquisiti a distanza di minuti l'una dall'altra), il che comporta la possibilità che importanti determinanti dei tempi di attivazione ventricolare come la frequenza cardiaca, la fase del ciclo respiratorio e le condizioni di carico del VS<sub>n</sub> potrebbero non essere le stesse durante la registrazione delle diverse sezioni o tracciati del VS<sub>n</sub>, soprattutto in pazienti con irregolarità del ritmo e/o emodinamicamente instabili. Di fatto, tutti i pazienti con fibrillazione atriale (che rappresentano il 20-30% dei pazienti con scompenso cardiaco) sono stati esclusi

dagli studi di valutazione ecocardiografica della dissincronia VSn e, dato ancora più importante, da tutti i trials di valutazione della TERV.

Questo limite viene superato dall'ecocardiografia tridimensionale in tempo reale che permette l'acquisizione dei dati delle 6 pareti VSn nello stesso intervallo di tempo, aprendo quindi le porte ad un accurata analisi della sincroni di contrazione anche ai pazienti con fibrillazione atriale o altri disturbi maggiori del ritmo.

Kapetanakis e coll.(43) hanno utilizzato l'intero dataset volumetrico del ventricolo



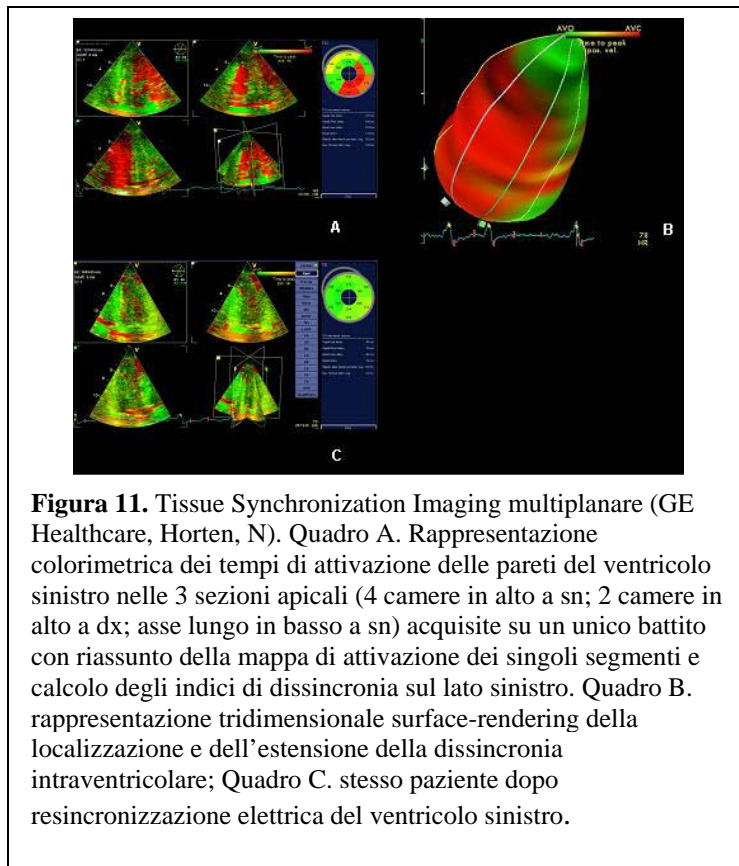
**Figura 10.** Quadro sinistro. Dissincronia ventricolare evidenziata graficamente mediante curve tempo-volume con metodica 3D in tempo reale (Philips, Andover, US). Le curve volume-tempo dei 16 segmenti di parete (ogni colore corrisponde ad un segmento ventricolare) sono desincronizzate e, per taluni segmenti, in opposizione di fase. Quadro destro. Effetti della terapia elettrica di resincronizzazione sulle curve tempo-volume del ventricolo. Le curve appaiono sincrone, il volume minimo dei vari segmenti è raggiunto pressoché contemporaneamente

sinistro (Sonos 7500, Philips S.p.A, Andover, US) per sviluppare un indice di dissincronia sistolica calcolando la deviazione standard del tempo impiegato da ogni segmento VSn a raggiungere il suo volume sistolico minimo (Figura 10). Tale indice viene espresso come valore percentuale rispetto alla durata del

ciclo cardiaco per poter confrontare fra loro pazienti con frequenze cardiache (durata del ciclo cardiaco) diverse. I pazienti che beneficiavano della TERV (intesa come una persistente riduzione della classe NYHA) mostrarono riduzione significativa dell'indice di dissincronia sistolica e del volume telediastolico associati ad un significativo aumento della frazione d'eiezione. Tuttavia la capacità di questo indice di predire quali pazienti beneficavano della TERV non è stata valutata. Punti di forza della metodica sono: la possibilità di analizzare tutti i segmenti del ventricolo sinistro; le variazioni volumetriche dei vari segmenti del VSn tengono conto delle varie componenti (radiale, longitudinale e circonferenziale) della contrazione. Punti deboli questo approccio sono: la fattibilità, in quanto l'analisi automatica del movimento endocardico è possibile solo in una percentuale dei pazienti potenzialmente candidati a TERV (79% nella casistica di Kapetanakis); la risoluzione temporale (frame rate 20-25 fps; risoluzione temporale 40-50 ms); il fatto che il metodo non distingue tra contrazione attiva e movimenti passivi dell'endocardio; la necessità di 4 intervalli RR stabili (il metodo non è

utilizzabile nei pazienti con fibrillazione atriale o aritmie maggiori) e ridotti movimenti di traslazione per evitare artefatti.

Un approccio del tutto differente al problema è quello proposto da GE Healthcare



(Horten, Norvegia) che utilizza la metodica 3D in tempo reale per acquisire 3 sezioni apicali a 60° (l'angolazione è regolabile dall'utente) su un unico battito cardiaco su cui viene applicato il TSI con un frame rate intorno a 100 fps (Figura 11). I risultati dell'analisi possono essere mostrati in modalità surface-rendering per la visualizzazione tridimensionale dell'estensione della dissincronia (Figura 11, quadro B). Il metodo ha i suoi punti di forza nella velocità e semplicità di esecuzione;

fattibilità; acquisizione in tempo reale su un unico battito per tutte e 6 le pareti del VSn; tempi di elaborazione di pochi secondi. I limiti sono gli stessi del TSI bidimensionale con, in aggiunta, la limitazione del frame rate che in genere non supera i 100 fps (risoluzione temporale= 10 ms) che, tuttavia, sono un frame rate adeguato per analizzare gli eventi sistolici del VSn. Al momento non sono stati pubblicati studi di validazione di questa metodica, ma dati preliminari di confronto diretto con TSI bidimensionale dimostrerebbero la superiore capacità predittiva del TSI 3 D (Mara Baldassi, Tesi di specialità in cardiologia).

**La documentazione ecocardiografica della dissincronia non è un criterio richiesto dalle linee guida per l'indicazione a TERV.** Il costo della TERV(44), i rischi per il paziente insiti nella procedura(45) e l'elevata percentuale di pazienti che non beneficiano della TERV riportata nei vari studi(25) pongono il problema di identificare accuratamente i pazienti che potenzialmente andranno incontro a rimodellamento positivo e miglioramento dei sintomi dopo TERV. Il presupposto fondamentale per cui la TERV comporti beneficio clinico ed emodinamico ai pazienti è che sia presente una dissincronia ventricolare da resincronizzare ed i numerosi lavori pubblicati che dimostrano la relativa indipendenza della dissincronia dalla

durata del QRS e dalla frazione d'eiezione del ventricolo sinistro(25) pongono il problema di quale sia la metodica strumentale migliore per identificare la presenza della dissincronia ventricolare ed individuare i pazienti che beneficeranno della TERV. La metodica di imaging ideale dovrebbe essere largamente disponibile, facilmente interpretabile, riproducibile ed avere un favorevole rapporto costo/efficacia nell'identificare anomalie clinicamente rilevanti nella tempistica di attivazione delle varie regioni del VSn. L'ecocardiografia per le sue caratteristiche di disponibilità, elevata risoluzione temporale e basso costo sembrerebbe essere la metodica ideale, ma nonostante siano stati pubblicati circa 24 lavori su riviste *peer-review* che documentano la superiore efficacia dell'ecocardiografia rispetto all'elettrocardiogramma nell'identificare la dissincronia ventricolare, le recenti linee guida sul trattamento dello scompenso cardiaco identificano nella durata del QRS > 120 ms l'unico criterio strumentale indicativo di dissincronia ventricolare(14). Il grosso limite di questi studi è che sono tutti monocentrici, retrospettivi, hanno arruolato un numero limitato di pazienti, i criteri di definizione della risposta alla TERV sono variabili, così come la durata dei follow-up. Gli Autori delle linee guida riconoscono i limiti della metodica elettrocardiografia, ma rilevano anche che, sebbene promettente, la metodica ecocardiografica manca di due presupposti fondamentali per essere inclusa nelle linee guida: mancanza di valori di riferimento nella popolazione normale per i criteri ecocardiografici, consenso sui criteri da adottare per definire la presenza di dissincronia e la mancanza di ampi studi prospettici, multicentrici che documentino l'accuratezza della metodica. Uno studio multicentrico internazionale (Predictors of response to cardiac resynchronization therapy – PROSPECT) è attualmente in corso (la fase di arruolamento è conclusa e si sta concludendo anche il follow-up) che valuta la predittività dei vari indici ecocardiografici relativamente al miglioramento dello scompenso (valutato con il Clinical composite Score) ed al rimodellamento positivo del ventricolo sinistro su circa 300 pazienti arruolati in 75 centri in Europa, Asia e Stati Uniti. Uno studio multicentrico nazionale (EVER PACING) che ha coinvolto 6 laboratori italiani e 37 pazienti è stato concluso ed è in fase di pubblicazione sullo European Heart Journal (comunicazione personale dott. Donato Mele). Relativamente ai valori di riferimento nella popolazione normale un altro studio multicentrico, internazionale (Ablate and Pace in Atrial Fibrillation –APAF- pilot echocardiographic trial] che si è chiuso recentemente, ha valutato i valori di riferimento per i tempi dall'inizio del QRS all'inizio del flusso di eiezione aortico misurato con DTI pulsato in 59 soggetti (59±8 anni, 63% maschi) senza cardiopatia organica e con durata del QRS < 100 ms(46).

### Bibliografia

1. Cleland JG, Swedberg K, Follath F. The Euroheart failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur Heart J* 2003;24 :442-63.
2. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-49.
3. Rouleau F, Merhen 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.
4. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation* 2003;108:2596-603.
5. Reuter S, Garrigue S, Barold S, et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89:346-50.
6. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, Chatterjee K, Kumar UN, Foster E. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation* 2002;105:1304-10.
7. Lecoq G, Leclercq C, Leray E et al. Clinical and electrocardiographic predictors of a positive response to cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1094-100.
8. Molhoek SG, van Erven L, Bootsma M, Steendijk P, van der Wall EE, Schalij MJ. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004;27:308-13.
9. Bleeker GB, 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.
10. Bader H, Garrigue S, Lafitte S et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A New independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 :248-56.
11. 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* 2003;25 :571-8.



12. Cho GY, Song JK, Park WJ et al. Mechanical dyssynchrony assessed by tissue Doppler imaging is a powerful predictor of mortality in congestive heart failure with normal QRS duration. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2237-43.
13. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1-9.
14. Hunt SA, Abraham WT, Chin M et al. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the ACC/AHA task force on practice guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1-82.
15. Lane RE, Chow AWC, Chin D, Mayet J. Selection and optimisation of biventricular pacing: the role of echocardiography. *Heart* 2004;90(Suppl VI):vi10-vi16.
16. Fox DJ, Fitzpatrick AP, Davidson NC. Optimisation of cardiac resynchronization therapy: addressing the problem of "non-responders". *Heart* 2005;91:1000-2.
17. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79:845-53.
18. Cazeau S, Gras D, Lazarus A, Ritter P, Mugica J. Multisite stimulation for correction of cardiac asynchrony. *Heart* 2000;84 :579-81.
19. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:137-43.
20. Porciani MC, Dondina C, Macioce R et al. Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005;95:1108-10.
21. Bordachar P, Lafitte S, Reuter S et al. Echocardiographic parameters of ventricular dyssynchrony validation in patients with heart failure using sequential biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004;44 :2157-65.
22. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004;109:978-83.

23. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834-40.
24. Yu CM, Fung JW, Zhang Q et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110:66-73.
25. Bax JJ, Abraham WT, Barold S et al. Cardiac resynchronization therapy. Part 1-Issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;47:2153-67.
26. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1615-22.
27. 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;45:65-9.
28. Marcus GM, Rose E, Vioria EM et al. Septal to posterior wall motion delay fails to predict reverse remodeling or clinical improvement in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2208-14.
29. 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;40:536-45.
30. Kawaguchi M, Murabayashi T, Fetis BJ et al. Quantitation of basal dyssynchrony and acute resynchronization from left or biventricular pacing by novel echo-contrast variability imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2052-8.
31. Kvitting JE, Wingstrom L, Strotman JM, Sutherland GR. How accurate is visual assessment of synchronicity in myocardial motion? An in vitro study with computer-simulated regional delay in myocardial motion: clinical implications for rest and stress echocardiographic studies. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:698-705.
32. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R et al. Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. *Am Heart J* 2001;142:881-96.
33. Garrigue S, Reuter S, Labeque JN et al. Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block. *Am J Cardiol* 2001;88:1436-41.

34. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003;92:1238-40.
35. Yu CM, Chau E, Sanderson JE et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodelling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105 :438-45.
36. Yu CM, Fung WH, Lin H, Zhang Q, 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;91:684-8.
37. Popovic ZB, Grimm RA, Perlic G et al. Noninvasive assessment of cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure using myocardial strain and left ventricular peak power as parameters of myocardial synchrony and function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002;13:1203-8.
38. Breithardt OA, Stellbrink C, Herbots L et al. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:486-94.
39. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:788-802.
40. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:723-30.
41. Gorcsan J, III, Kanzaki H, Bazaz R, Dohi K, Schwartzman D. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004;93:1178-81.
42. Yu CM, Zhang Q, Fung JW et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:677-84.
43. Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, Gall N, Cooklin M, Monaghan M. Real-Time Three-Dimensional Echocardiography: A Novel Technique to Quantify Global Left Ventricular Mechanical Dyssynchrony. *Circulation* 2005;112:992-1000.
44. Feldman AM, de Lissovoy G, Bristow MR et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillator in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2311-21.

45. Leon AR, Abraham WT, Curtis AB et al. Safety of transvenous cardiac resynchronization system implantation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2348-56.
  
46. Badano LP, Gaddi O, Peraldo C et al. Left ventricular electromechanical activation in patients with heart failure and normal QRS duration, and in patients with wide QRS complexes. Submitted 2006.