

# Fibrillazione atriale permanente e scompenso cardiaco: ablazione a radiofrequenza della giunzione atrioventricolare e terapia di resincronizzazione cardiaca. Revisione della letteratura e delle nuove tecniche di valutazione ecocardiografica

Alessandro Proclemer, Giuseppe Allocca, Luigi P. Badano, Daisy Pavoni, Mara Baldassi, Gaetano Nucifora, Domenico Facchin, Paolo M. Fioretti

U.O. di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Cardiopolmonari, Fondazione IRCAB, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine

*Key words:*

Atrial fibrillation;  
Echocardiography;  
Heart failure.

Radiofrequency ablation of atrioventricular junction plus pacing therapy (“ablate and pace”) is an effective non-pharmacological therapy in patients with medically refractory permanent atrial fibrillation and heart failure. However, the chronic right ventricular pacing may result in regional wall motion abnormalities and adverse hemodynamic effects. These findings imply that patients with permanent atrial fibrillation who undergo “ablate and pace” may benefit from cardiac resynchronization therapy. The review of both observational and randomized studies suggests an important role of biventricular pacing combined with atrioventricular junction ablation only in patients with severe reduction of left ventricular ejection fraction and advanced heart failure. In all other patients with permanent atrial fibrillation, the comparison of conventional right ventricular pacing with respect to cardiac resynchronization therapy showed conflicting results. The assessment of cardiac dyssynchrony by means of new echocardiographic technology, including three-dimensional analysis, may improve the selection of the best pacing modality in patients undergoing “ablate and pace” for drug refractory permanent atrial fibrillation.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (4): 215-224)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 28 agosto 2006; nuova stesura il 20 dicembre 2006; accettato il 20 dicembre 2006.

Per la corrispondenza:

Dr. Alessandro Proclemer

U.O. di Cardiologia  
Azienda Ospedaliero-  
Universitaria  
Piazzale S. Maria  
della Misericordia, 15  
33100 Udine  
E-mail:  
ap.ircab@tiscali.it

La prevalenza della fibrillazione atriale (FA) nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica appare relativamente alta e pari al 20%<sup>1,2</sup>, ma può raggiungere il 40% nei pazienti più compromessi<sup>3</sup>. La relazione esistente tra FA ed insufficienza cardiaca risulta complessa, ma tre sono i fattori che vi contribuiscono in modo più rilevante: 1) la perdita del contributo atriale, 2) l'irregolarità della frequenza cardiaca, 3) la frequenza ventricolare spesso non controllata.

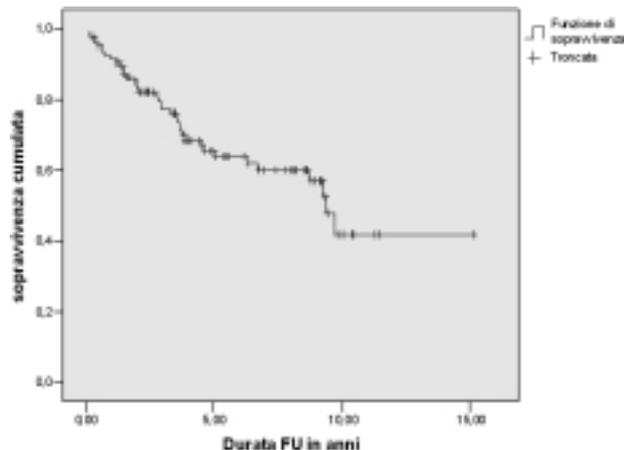
Nei pazienti con insufficienza cardiaca e FA ad elevata risposta ventricolare nonostante terapia farmacologica, il trattamento con ablazione della giunzione atrioventricolare (AV) ed impianto di pacemaker convenzionale (“ablate and pace”) si associa ad un significativo miglioramento clinico-strumentale. I presupposti all'impiego della procedura tradizionale di “ablate and pace” sono costituiti dalla regolarizzazione della frequenza cardiaca e dalla normalizzazione dei suoi valori; l'efficacia di tale te-

rapia nel miglioramento della sintomatologia sia nelle forme parossistiche che in quelle permanenti è stata convalidata da studi randomizzati<sup>4-8</sup>. Nell'ampia casistica della Mayo Clinic<sup>9</sup>, includente 150 pazienti trattati con “ablate and pace” per FA refrattaria o permanente e refrattaria ai farmaci, la sopravvivenza a 36 mesi dei pazienti senza storia di infarto miocardico, scompenso cardiaco congestizio, non trattati con farmaci cardioattivi, è risulta analoga alla sopravvivenza di una popolazione confrontabile per età e sesso. In presenza di pregresso infarto miocardico, episodi di insufficienza cardiaca e uso di farmaci cardioattivi, la sopravvivenza è risulta significativamente inferiore rispetto ad una popolazione di controllo con le stesse caratteristiche cliniche. Se da un lato questi dati confermano la relativa sicurezza della terapia con “ablate and pace” in un sottogruppo di pazienti con caratteristiche cliniche più favorevoli, dall'altra fanno ipotizzare un ruolo sfavore-

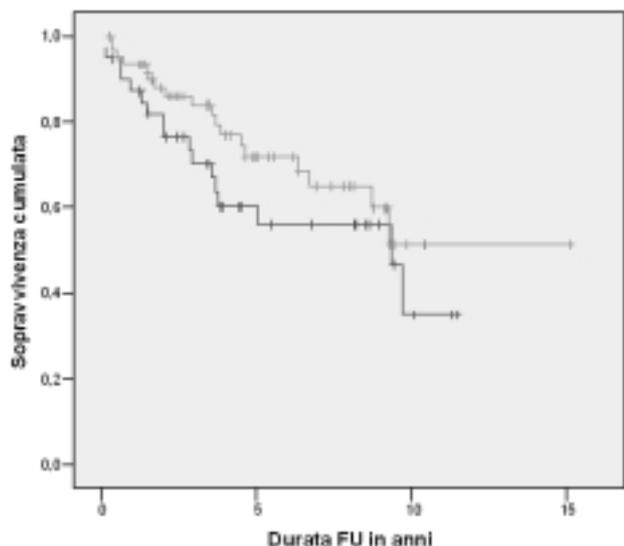
vole della stimolazione ventricolare destra apicale nei pazienti più compromessi. Geelen et al.<sup>10</sup> per primi hanno segnalato come la fibrillazione ventricolare e la morte improvvisa possano costituire possibili complicanze precoci della procedura di “ablate and pace” in quanto correlate alla riduzione brusca ed eccessiva della frequenza ventricolare; tali eventi possono peraltro essere prevenuti da una transitoria stimolazione ventricolare a frequenze superiori alla norma (80-90 b/min). La mortalità totale e la morte improvvisa ad 1 anno di osservazione clinica dopo “ablate and pace” sono risultate pari nella metanalisi di Wood et al.<sup>11</sup> rispettivamente al 6.9% e 2.0%. Due successive esperienze multicentriche<sup>12,13</sup> hanno valutato in 558 pazienti sottoposti ad “ablate and pace” l’incidenza a lungo termine (follow-up medio di 33.6 ± 24.2 mesi) di tromboembolia e mortalità improvvisa che sono risultate entrambe estremamente contenute (1.04% per anno). La mortalità totale (6% a poco meno di 3 anni di follow-up) è risultata inferiore ai dati della precedente metanalisi<sup>11</sup> e correlabile alla presenza di cardiopatia organica. Si può pertanto affermare che il rischio teorico di aritmie ventricolari maligne e di deficit severi del sistema di elettrostimolazione, causa potenziale di morte improvvisa in pazienti che diventano pacemaker-dipendenti, non presenta una incidenza clinicamente rilevante.

La nostra più recente esperienza comprende 117 pazienti (66 di sesso femminile, 56%, età media 69 ± 11 anni), sottoposti a procedura di “ablate and pace” in era di pre-resincronizzazione con sito di stimolazione ventricolare destra apicale per FA permanente, ad alta frequenza ventricolare, refrattaria alla terapia farmacologica. La maggior parte dei pazienti era affetta da cardiopatia strutturale (n = 85, 76%), rappresentata da cardiomiopatia dilatativa (n = 28), cardiopatia valvolare (n = 29), ipertensiva (n = 16), ischemica (n = 12) e da altre cardiopatie (n = 10). Nei 103 pazienti in cui era nota la frazione di eiezione (FE), essa risultava >40% in 63 pazienti (61%) e ≤40% in 40 pazienti (39%); in tali casi abbiamo analizzato retrospettivamente la mortalità totale durante un follow-up medio di 4.5 anni ± 3.4 anni (Figura 1). Nel corso del follow-up non si è osservata una differenza significativa in termini di sopravvivenza tra il gruppo di pazienti con FE >40% e il gruppo con FE ≤40%, fenomeno in parte attribuibile ad un numero non trascurabile di morti non cardiache in entrambi i gruppi (Figura 2).

Negli ultimi anni è emerso che la stimolazione ventricolare destra apicale, causando una dissincronia di attivazione interventricolare e intraventricolare sinistra, può comportare degli effetti emodinamici e metabolici sfavorevoli. Un modello clinico che ben si presta alla valutazione degli effetti clinici della terapia di resincronizzazione cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca e FA permanente è rappresentato dai pazienti trattati con “ablate and pace”. È noto che alcuni di essi possono presentare un quadro clinico di scompenso cardiaco persistente o progressivo se stimolati in modo



**Figura 1.** Curva di sopravvivenza (secondo Kaplan-Meier) dei pazienti trattati con “ablate and pace” per fibrillazione atriale permanente (stimolazione ventricolare destra apicale) negli Ospedali di Udine e Vicenza. FU = follow-up.



**Figura 2.** Curve di sopravvivenza (secondo Kaplan-Meier) osservate nei due sottogruppi di pazienti (gruppo A: frazione di eiezione ≤40% linea blu, gruppo B: frazione di eiezione >40%, linea verde; p = NS) trattati con “ablate and pace” per fibrillazione atriale permanente (stimolazione ventricolare destra apicale) negli Ospedali di Udine e Vicenza. FU = follow-up.

convenzionale a causa dell’anormale sequenza di attivazione del ventricolo sinistro. La stimolazione apicale del ventricolo destro produce infatti lo stesso pattern elettrocardiografico e le stesse alterazioni elettromeccaniche che si osservano in presenza di un significativo rallentamento della conduzione intraventricolare sinistra, potendo comportare quindi un peggioramento dello stato clinico soprattutto nei soggetti con preesistente disfunzione ventricolare sinistra<sup>14-17</sup>. Di recente lo studio di Tops et al.<sup>18</sup> ha confermato tramite valutazione ecocardiografica che la stimolazione ventricolare destra apicale induce una dissincronia ventricolare sinistra in circa il 50% dei pazienti trattati con ablazione del nodo AV per FA cronica. In concomitanza allo svi-

luppo della dissincronia, solo in tali paziente è stato osservato un peggioramento dell'insufficienza cardiaca, una diminuzione della FE ventricolare sinistra (dal 48 al 43%) e un aumento significativo del volume telediastolico<sup>18</sup>.

Un modello di stimolazione che può prevenire la dissincronia interventricolare iatrogena da pacing apicale destro tradizionale nei pazienti con preservata conduzione intraventricolare è rappresentato dalla stimolazione hisiana/para-hisiana sia in presenza di ritmo sinusale<sup>19</sup> che di FA<sup>20</sup>. Recentemente, in pazienti sottoposti ad "ablate and pace", Occhetta et al.<sup>20</sup> hanno riscontrato, in uno studio randomizzato e con crossover, della durata totale di 12 mesi, un miglioramento della capacità funzionale e dell'emodinamica associati alla stimolazione para-hisiana rispetto al pacing apicale destro.

Negli ultimi anni studi osservazionali e randomizzati hanno confrontato gli effetti clinici della resincronizzazione cardiaca rispetto alla stimolazione convenzionale permanente in pazienti con FA di lunga durata e blocco AV di grado avanzato, nella maggior parte dei casi indotto dall'ablazione della giunzione AV. Verranno qui di seguito considerati i risultati principali di tali studi ed i risvolti clinico-pratici.

## Studi osservazionali

Leon et al.<sup>21</sup> hanno valutato 20 pazienti consecutivi con classe funzionale molto compromessa (classe NYHA III-IV), FE del ventricolo sinistro <35%, pregressa ablazione a radiofrequenza della giunzione AV (oltre 6 mesi) abbinata a pacing ventricolare destro apicale. Nei 17 pazienti sopravvissuti, dopo "up-grading" a stimolazione biventricolare, si è osservato ad un follow-up medio di 17 mesi un miglioramento significativo della classe funzionale (-29%), della FE (+44%) e una riduzione del diametro diastolico (-6.5%) e sistolico (-8.5%) del ventricolo sinistro. Contemporaneamente il numero delle ospedalizzazioni annuali è diminuito dell'81% ed i parametri che definivano la qualità della vita sono migliorati del 33%. Tali benefici sono risultati comparabili a quelli osservati negli studi condotti su pazienti in ritmo sinusale, a conferma che la stimolazione biventricolare agisce prevalentemente per mezzo della resincronizzazione ventricolare più che per ottimizzazione della sincronizzazione AV<sup>22-24</sup>. Il fatto che tali vantaggi siano stati ottenuti ad un intervallo di tempo di oltre 6 mesi dopo "ablate and pace" fa escludere che la regolarizzazione della risposta ventricolare in corso di FA sia stata responsabile di tale andamento.

Risultati del tutto sovrapponibili sono stati riportati nello studio di Valls-Bertault et al.<sup>25</sup>, che ha incluso 16 pazienti con FA permanente trattati con "ablate and pace" e stimolazione ventricolare destra apicale. Ad un follow-up medio di 20 mesi è stato necessario un "up-grading" a stimolazione biventricolare per comparsa

dopo l'iniziale ablazione di insufficienza cardiaca (8 pazienti), o per persistenza di scompenso cronico in altri 8. Ad un successivo follow-up medio di 6 mesi, tali pazienti hanno presentato un miglioramento significativo della classe NYHA e dei principali parametri ecocardiografici di funzionalità ventricolare sinistra. Nonostante tale andamento, la distanza percorsa nel test dei 6 min e il picco di consumo di ossigeno rimasero invariati.

Gasparini et al.<sup>26</sup>, in una casistica ancor più recente, più ampia e con lungo tempo di osservazione clinica, hanno dimostrato che i benefici della terapia di resincronizzazione in termini di incremento della FE, di rimodellamento positivo e di aumento della tolleranza allo sforzo risultavano maggiori nei pazienti con FA permanente sottoposti ad "ablate and pace" rispetto ai pazienti con controllo della frequenza soltanto farmacologico e con percentuale di stimolazione ventricolare apparentemente superiore all'85%. I vantaggi ottenuti con la terapia di resincronizzazione e "ablate and pace" nei pazienti con FA permanente apparivano inoltre sovrapponibili a quelli osservati nei pazienti resincronizzati e in ritmo sinusale.

## Studi randomizzati

Uno dei primi studi che ha confrontato in acuto gli effetti emodinamici della stimolazione ventricolare destra apicale, dal tratto di efflusso, o combinata, con quelli della stimolazione ventricolare sinistra e biventricolare è stato effettuato da Hay et al.<sup>27</sup> su 9 pazienti con insufficienza cardiaca, FE ventricolare sinistra tra 14 e 30%, FA permanente e blocco AV di grado avanzato (in 6 casi ottenuto dopo ablazione della giunzione AV). In tale studio è stato valutato anche il ruolo della stimolazione sequenziale tra ventricolo destro e ventricolo sinistro nell'incremento della funzionalità ventricolare sinistra. La stimolazione biventricolare ha comportato un significativo miglioramento della contrattilità (dP/dt max 983 mmHg/s) rispetto alla stimolazione ventricolare sinistra (dP/dt max 924 mmHg/s) e destra (dP/dt max 810 mmHg/s,  $p < 0.05$ ) e dei parametri di funzionalità diastolica espressi dagli indici di rilasciamento isovolumetrico. Variando gli intervalli tra la stimolazione ventricolare destra e sinistra si è osservata una risposta ottimale in termini di aumento della gittata cardiaca, della FE e del dP/dt max con una stimolazione contemporanea tra i due ventricoli. I vantaggi emodinamici di quest'ultima modalità di stimolazione rispetto alla stimolazione destra apicale o dal tratto di efflusso, o combinata, sono emersi a frequenze di stimolazione normali (80 b/min) ed elevate (120 b/min), a conferma di un beneficio anche sulla riserva di funzionalità sistolica frequenza-dipendente.

In una sottoanalisi dello studio MUSTIC<sup>28</sup> è stata valutata l'efficacia clinica e la sicurezza della stimolazione biventricolare rispetto alla stimolazione conven-

zionale in un gruppo iniziale di 59 pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra (FE 25%), classe NYHA III, FA cronica a lenta risposta ventricolare (indotta da ablazione della giunzione AV nel 60% dei casi), durata del QRS elettroindotto >200 ms. Lo studio è stato condotto in singolo cieco e con crossover e ha confrontato i principali parametri clinici durante 3 mesi di trattamento con pacing convenzionale verso pacing biventricolare. Si è osservata una frequenza elevata di “drop-outs” (42%), per cui solo 37 pazienti hanno completato la fase di crossover. In base all’analisi “intention to treat” non sono state osservate differenze significative tra le due modalità di stimolazione, ma considerando soltanto i pazienti con terapia efficace di resincronizzazione (analisi di efficacia) la distanza compiuta durante il test dei 6 min è aumentata del 9.3% ( $p = 0.05$ ), il picco del consumo di ossigeno del 13% ( $p = 0.04$ ), mentre le ospedalizzazioni sono diminuite dell’80%. La modalità di stimolazione preferita dai pazienti è risultata quella biventricolare nell’85% dei casi.

Lo studio PAVE<sup>29</sup> ha confrontato in modo prospettico l’efficacia della stimolazione biventricolare cronica rispetto alla stimolazione ventricolare destra apicale in pazienti che richiedevano l’ablazione della giunzione AV per il trattamento di FA di durata >30 giorni e con risposta ventricolare non controllata. Presupposti di questo studio erano rappresentati dalla possibilità che i pazienti con scompenso cardiaco e dissincronia di contrazione generata dalla stimolazione convenzionale potessero beneficiare della terapia di resincronizzazione cardiaca e della prevenzione delle anomalie emodinamiche dovute alla stimolazione apicale destra anche in assenza di cardiopatia strutturale. Lo studio ha inizialmente arruolato 305 pazienti randomizzati in singolo cieco e con disegno 2:1 a pacing biventricolare (gruppo A) verso pacing ventricolare destro (gruppo B). Hanno completato il protocollo e quindi sono stati oggetto dell’analisi finale di efficacia 103 dei 146 pazienti inizialmente assegnati al gruppo A e 81 dei 106 pazienti inclusi nel gruppo B. L’età media era pari a 70 anni nel gruppo A e 67 anni nel gruppo B ( $p = \text{NS}$ ), la FE rispettivamente al 47% e al 45% ( $p = \text{NS}$ ) e anche le altre principali caratteristiche cliniche e la terapia farmacologica non differivano tra i due gruppi. L’endpoint principale dello studio, costituito dal test del cammino dei 6 min, presentava a 6 mesi dall’ablazione della giunzione AV un incremento rispetto al valore basale significativamente maggiore nel gruppo A rispetto al gruppo B (+31 vs +24%,  $p = 0.04$ ). L’incremento della distanza percorsa in corso di stimolazione biventricolare appariva ancora più evidente nel sottogruppo di pazienti con FE <45% (+73%) o in classe NYHA II-III (+53%). Gli endpoint secondari includevano il cambiamento dei parametri di qualità della vita (questionario SF-36) e le variazioni della FE. Pur migliorando alcune categorie dei test di benessere in entrambi i gruppi, non si osservavano differenze significative tra la fa-

se di trattamento e lo stato basale. Nel caso della FE, essa risultava significativamente maggiore a 6 mesi nel gruppo A (46%) rispetto al gruppo B (41%) e ciò era attribuibile esclusivamente ad una sua diminuzione rispetto al valore basale nei pazienti trattati con stimolazione ventricolare destra. Quest’ultimo dato appare in controtendenza rispetto a quanto osservato in studi precedenti<sup>4-8</sup> e anche in un’ampia metanalisi<sup>11</sup> di studi condotti su pazienti trattati con “ablate and pace”. Secondo gli autori il beneficio clinico osservato con la stimolazione biventricolare era pertanto attribuibile all’assenza di effetti deleteri della stimolazione apicale destra.

Recentemente lo studio OPSITE<sup>30,31</sup> ha confrontato in maniera prospettica, in singolo cieco e con crossover gli effetti prima in acuto e successivamente in cronico del singolo sito di stimolazione ventricolare destra apicale nei confronti del singolo sito di stimolazione ventricolare sinistra, in un gruppo di pazienti affetti da FA permanente con indicazioni a procedura di “ablate and pace”. Come endpoint secondario gli autori hanno confrontato gli effetti in acuto e cronico dei due diversi siti di stimolazione in due diversi sottogruppi: gruppo A con FE  $\geq 40\%$ , gruppo B con FE  $\leq 40\%$  e/o blocco di branca sinistra. Gli effetti in acuto sono stati valutati in 44 pazienti, a 24 h dalla procedura, tramite esame ecocardiografico e misurazione della durata del QRS. Entrambi i siti di stimolazione ventricolare determinavano un incremento della FE rispetto alle condizioni basali, ma la stimolazione ventricolare sinistra determinava un incremento maggiore della FE (+11.2 vs +17.6%,  $p = 0.002$ ) e solo per quest’ultimo tipo di stimolazione si notava una significativa riduzione del grado di insufficienza mitralica (grado di rigurgito mitralico -16.7%,  $p = 0.001$ ). Il tempo di riempimento diastolico aumentava per entrambe le modalità di stimolazione, ma senza differenza significativa (+12.7 vs +15.6%,  $p = \text{NS}$ ). La durata del QRS risultava minore del 4.8% con stimolazione ventricolare sinistra ( $p = 0.04$ ). Nei due sottogruppi venivano riscontrati risultati simili, eccetto il miglioramento dell’insufficienza mitralica che risultava maggiore nel gruppo A (-31.8 vs -6.3%,  $p = 0.01$ ).

Successivamente sono stati pubblicati<sup>31</sup> i risultati in cronico dello stesso studio, composto da un follow-up suddiviso in due fasi della durata di 6 mesi. Nella prima fase sono state messe a confronto dopo ablazione della giunzione AV la stimolazione ventricolare destra e sinistra, nella seconda fase la stimolazione biventricolare verso la stimolazione ventricolare destra. Tutti i 56 pazienti arruolati possedevano le stesse caratteristiche dello studio precedente ed erano stati sottoposti a tutti e due i siti di stimolazione che venivano attivati e disattivati ogni 3 mesi, in modo che i pazienti venissero sottoposti nelle diverse fasi a tutti e tre i tipi di stimolazione. L’endpoint primario includeva la valutazione dei test della qualità della vita e della capacità di esercizio valutati alla fine di ciascun periodo di randomizzazione, l’endpoint secondario era costituito dalle

stesse valutazioni nei due gruppi di pazienti con FE  $\geq 40\%$  o  $\leq 40\%$ . Hanno completato la prima fase 52 pazienti. La durata del QRS era sostanzialmente uguale nei due tipi di stimolazione.

Nella fase 1 la stimolazione ventricolare sinistra non mostrava un significativo miglioramento rispetto alla stimolazione ventricolare destra degli endpoint primari e secondari e solo i parametri ecocardiografici raggiungevano il limite della significatività. Rispetto alle condizioni di base (pre-“ablate and pace”) si osservava invece un miglioramento significativo per entrambi i siti di stimolazione riguardo alla qualità della vita, il grado dei principali sintomi, la classe funzionale, la distanza percorsa durante i 6 min ed i più importanti parametri ecocardiografici. Dato sorprendente è che al termine della prima fase il 43% dei pazienti preferiva la stimolazione ventricolare sinistra, il 31% quella destra e il 25% dei pazienti era indifferente, a conferma dell'eterogeneità della risposta clinica legata all'ampia variabilità interpaziente.

La fase 2 fu completata soltanto da 41 pazienti. La durata del QRS risultava più breve per la stimolazione biventricolare rispetto a quella ventricolare destra ( $170 \pm 29$  vs  $156 \pm 29$  s,  $p = 0.001$ ). La stimolazione biventricolare mostrava un miglioramento significativo del questionario Karolinska ( $-0.6\%$ ,  $p = 0.03$ ), della classe NYHA ( $-0.2\%$ ,  $p = 0.03$ ), della FE ( $+2\%$ ,  $p = 0.02$ ) e dell'entità del rigurgito mitralico ( $-25\%$ ,  $p = 0.001$ ). Al termine della seconda fase, il 61% dei pazienti preferiva la stimolazione biventricolare, il 20% quella ventricolare destra, il 19% non mostrava preferenza ( $p = 0.001$ ). Dall'analisi dei due sottogruppi, completavano la prima fase 19 pazienti del gruppo A e 33 del gruppo B. Gli effetti emodinamici delle due modalità di stimolazione non presentavano differenze statisticamente significative nei due gruppi. Viceversa, i 17 pazienti del gruppo A che completavano la fase 2 mostravano un significativo miglioramento di tutti i parametri clinici ed ecocardiografici con la stimolazione biventricolare rispetto ai pazienti del gruppo B. Gli autori concludono che la regolarizzazione del ritmo ottenuta con l'ablazione della giunzione AV migliora la qualità di vita dei pazienti e la capacità di esercizio con i vari tipi di stimolazione e che la stimolazione ventricolare sinistra e quella biventricolare aggiungono soltanto un modesto miglioramento dei parametri clinici ed ecocardiografici nei confronti della stimolazione ventricolare destra apicale.

Recentemente lo studio HOBIPACE<sup>32</sup>, randomizzato e controllato, ha confermato che la stimolazione apicale destra in pazienti con scompenso cardiaco cronico e indicazione tradizionale a stimolazione cardiaca permanente peggiora la qualità di vita, la funzione sistolica del ventricolo sinistro e la capacità di esercizio massimale e/o submassimale nei confronti della stimolazione biventricolare. Nella popolazione esaminata, il 37% di pazienti presentava FA cronica con blocco AV di grado avanzato.

## Valutazione ecocardiografica della dissincronia ventricolare in pazienti con fibrillazione atriale

Il razionale della terapia di resincronizzazione è legato all'individuazione di una dissincronia meccanica intra-ventricolare che possa essere corretta con la stimolazione biventricolare. L'ecocardiografia è la metodica che, per la sua versatilità e diffusione, è stata più utilizzata per l'individuazione della dissincronia meccanica in pazienti con scompenso cardiaco<sup>33</sup>. Un limite che accomuna tutte le metodiche ecocardiografiche che utilizzano l'ecocardiografia M-mode, bidimensionale e il Doppler tissutale è il fatto di analizzare i tempi di attivazione ventricolare delle varie pareti del ventricolo sinistro 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 ventricolo sinistro potrebbero non essere le stesse durante la registrazione delle diverse sezioni o tracciati del ventricolo sinistro, soprattutto in pazienti con irregolarità del ritmo e/o emodinamicamente instabili. Di fatto, tutti i pazienti con FA (che rappresentano il 20-30% dei pazienti con scompenso cardiaco) sono stati esclusi dagli studi di valutazione ecocardiografica della dissincronia ventricolo sinistro e, dato ancora più importante, dalla maggior parte dei trial di valutazione della terapia elettrica di resincronizzazione ventricolare<sup>22-24</sup>.

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

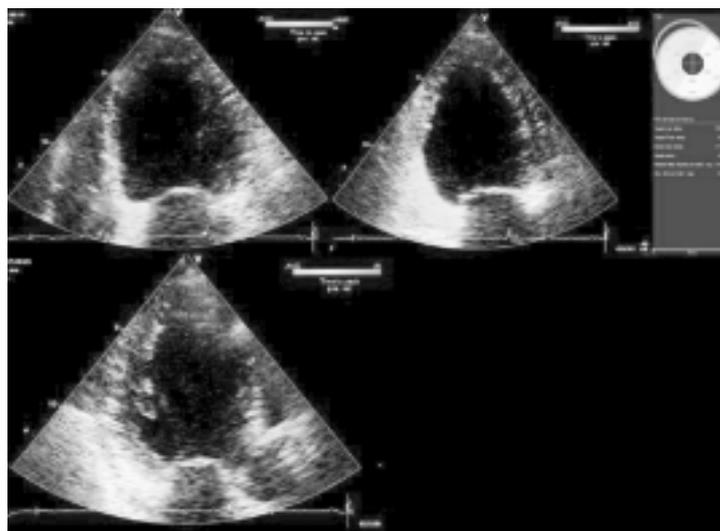
Kapetanakis et al.<sup>34</sup> hanno utilizzato l'intero dataset volumetrico del ventricolo sinistro (Sonos 7500, Philips, Andover, MA, USA) per sviluppare un indice di dissincronia sistolica calcolando la deviazione standard del tempo impiegato da ogni segmento del ventricolo sinistro a raggiungere il suo volume sistolico minimo. Tale indice viene espresso come valore percentuale rispetto alla durata del ciclo cardiaco per poter confrontare fra loro pazienti con frequenze cardiache diverse. I pazienti che beneficiavano della resincronizzazione (intesa come una persistente riduzione della classe NYHA) mostrarono una riduzione significativa dell'indice di dissincronia sistolica e del volume telediastolico, associati ad un significativo aumento della FE. Tuttavia, non è stata valutata la capacità di questo indice di predire quali pazienti avrebbero potuto beneficiare della resincronizzazione. Punto di forza della metodica è rappresentato dalla possibilità di analizzare le variazioni volumetriche dei vari segmenti del ventricolo sinistro tenendo conto delle varie componenti (radiale, longitudinale e circonferenziale) della contrazione. Punti

deboli di questo approccio includono: 1) la fattibilità su larga scala, in quanto l'analisi automatica del movimento endocardico è possibile solo in una percentuale dei pazienti potenzialmente candidati a resincronizzazione (79% nella casistica di Kapetanakis et al.); 2) la risoluzione temporale non inferiore a 40-50 ms; 3) il fatto che il metodo non distingue tra contrazione attiva e movimenti passivi dell'endocardio; 4) la necessità di quattro intervalli RR stabili e di ridotti movimenti di traslazione per evitare artefatti.

Un approccio del tutto differente al problema è quello recentemente proposto da GE Healthcare (Horten, Norvegia), che utilizza la metodica tridimensionale in tempo reale per acquisire tre sezioni apicali a 60° (l'angolazione è regolabile dall'utente) su un unico battito cardiaco su cui viene applicata la modalità "tissue synchronization imaging" (TSI) con un "frame rate" intorno a 100 fps. Il TSI è una modalità di imaging parametrico derivato dal color Doppler tessutale 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 ms), al giallo-arancio (ritardo moderato, con un tempo al picco compreso tra 200-300 ms), fino al rosso (ritardo severo, con un tempo al picco >300 ms), 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 (Figure 3 e 4). I risultati dell'analisi possono essere illustrati in modalità "surface rendering" per la visualizzazione tridimensionale dell'estensione della dissincronia (Figura 5)<sup>35</sup>. Il metodo ha i suoi punti di forza nella velocità e semplicità di esecuzione, nella fattibilità su larga scala, nell'acquisizione in tempo

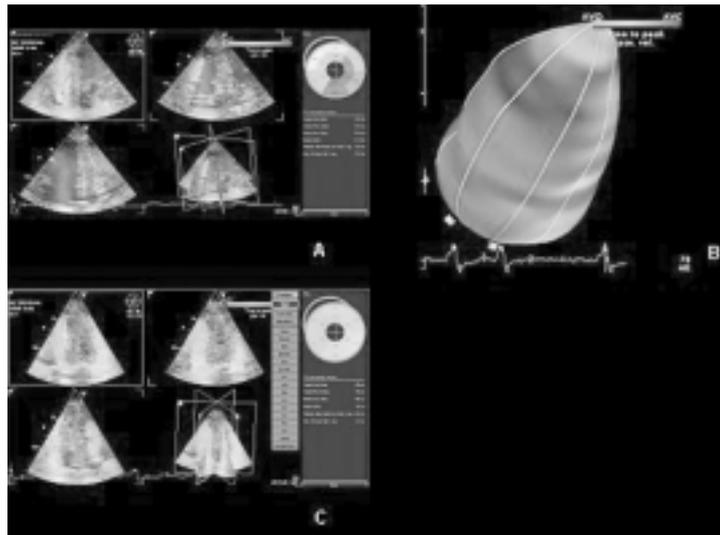
reale su un unico battito per tutte e sei le pareti del ventricolo sinistro, nei tempi di elaborazione di pochi secondi. Tale approccio è limitato da un "frame rate" che in genere non supera i 100 fps (risoluzione temporale di 10 ms), che tuttavia appare sufficientemente adeguato per analizzare gli eventi sistolici del ventricolo sinistro. 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 tridimensionale prescindendo dal ritmo sopraventricolare presente (ritmo sinusale o FA).

Tale approccio con TSI tridimensionale è oggetto di studio nel nostro laboratorio di ecocardiografia. Allo stato attuale la nostra esperienza comprende 19 pazienti (79% di sesso maschile), età media  $68 \pm 8$  anni, affetti da scompenso cardiaco (FE  $25 \pm 6\%$ , classe NYHA II-IV), che sono stati valutati a 3 mesi dall'impianto di pacemaker defibrillatore biventricolare per verificare l'induzione di rimodellamento positivo (definito come riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro del 10% almeno) tramite ecocardiografia. La dissincronia intraventricolare è stata valutata come la misura del tempo tra inizio del QRS e picco della velocità sistolica nella fase di eiezione usando il TSI sia in modalità bidimensionale che tridimensionale. La dissincronia valutata con modalità tridimensionale è apparsa un predittore indipendente di rimodellamento inverso insieme all'indice di sfericità diastolica del ventricolo sinistro ( $r^2 = 0.643$ ;  $p = 0.006$ ). Una possibile spiegazione può essere data dal fatto che la metodica tridimensionale valuta il "tissue synchronization" di tutti i 12 segmenti in un unico battito cardiaco, eliminando la variabilità interbattito, mentre la metodica bidimensionale richiede perlomeno tre differenti battiti cardiaci acquisiti anche a distanza di minuti l'uno dall'altro<sup>36</sup>.



**Figura 3.** Tissue synchronization imaging nelle sezioni 4 camere, 2 camere ed asse lungo del ventricolo sinistro con mappa planare dei tempi al picco dell'onda S dei 12 segmenti basali e medi del ventricolo sinistro e calcolo degli indici di dissincronia ventricolare. Da Badano et al.<sup>35</sup>, con il permesso dell'Editore.





**Figura 5.** Tissue synchronization imaging multiplanare. A: rappresentazione colorimetrica dei tempi di attivazione delle pareti del ventricolo sinistro nelle tre sezioni apicali (4 camere in alto a sinistra; 2 camere in alto a destra; asse lungo in basso a sinistra) acquisite su un unico battito con riassunto della mappa di attivazione dei singoli segmenti e calcolo degli indici di dissincronia sul lato sinistro. B: rappresentazione tridimensionale surface rendering della localizzazione e dell'estensione della dissincronia intraventricolare. C: stesso paziente dopo resincronizzazione elettrica del ventricolo sinistro. Da Badano et al.<sup>35</sup>, con il permesso dell'Editore.

le<sup>39</sup>. Pur tuttavia, un recente studio ha confermato l'efficacia della terapia di resincronizzazione nei pazienti con FA permanente<sup>26</sup>.

- Una migliore valutazione della dissincronia meccanica ottenibile con ecocardiografia Doppler tessutale tridimensionale potrà probabilmente rappresentare un valido ausilio nell'identificazione della più idonea modalità di stimolazione nei pazienti con FA persistente o permanente<sup>40</sup>. A tal proposito, appaiono necessari studi di confronto tra la metodica bidimensionale e tridimensionale, da validare sia in pazienti in ritmo sinusale che in FA.

## Riassunto

Nei pazienti con insufficienza cardiaca e fibrillazione atriale permanente ad elevata risposta ventricolare nonostante terapia farmacologica, il trattamento con ablazione della giunzione atrio-ventricolare ed impianto di pacemaker convenzionale ("ablate and pace") si associa ad un significativo miglioramento clinico-strumentale. Tuttavia, la stimolazione ventricolare destra apicale, causando una dissincronia di attivazione interventricolare e intraventricolare sinistra, può comportare degli effetti emodinamici e metabolici sfavorevoli. In considerazione di ciò, i pazienti con fibrillazione atriale permanente che vengono sottoposti ad "ablate and pace" potrebbero beneficiare della terapia di resincronizzazione cardiaca. La revisione degli studi osservazionali e randomizzati suggerisce un ruolo importante del pacing biventricolare combinato all'ablazione della giunzione atrioventricolare solo nei pazienti con importante riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco avanzato. In tutti gli altri pazienti con fibrillazione atriale permanente, il confronto tra pacing convenzionale in apice del ventricolo destro e terapia di resincronizzazione cardiaca mostra risultati contraddittori. La valutazione della dissincronia cardiaca mediante nuove metodiche ecocardiografiche, inclusa l'analisi tridimensionale, può migliorare la selezione della modalità di stimolazione car-

diaca nei pazienti che vengono trattati con "ablate and pace" per fibrillazione atriale permanente refrattaria alla terapia farmacologica.

*Parole chiave:* Ecocardiografia; Fibrillazione atriale; Scompenso cardiaco.

## Bibliografia

1. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
2. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
3. Middelkauf HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. *Circulation* 1991; 84: 40-8.
4. Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR mode-switching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 1997; 96: 2617-24.
5. Marshall HJ, Harris ZI, Griffith MJ, Holder RL, Gammage MD. Prospective randomized study of ablation and pacing versus medical therapy for paroxysmal atrial fibrillation: effects of pacing mode and mode-switch algorithm. *Circulation* 1999; 99: 1587-92.
6. Brignole M, Menozzi C, Gasparini M, et al, for the PAF 2 Study Investigators. An evaluation of the strategy of maintenance of sinus rhythm by antiarrhythmic drug therapy after ablation and pacing therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 892-900.
7. Queiroga A, Marshall HJ, Clune M, Gammage MD. Ablate and pace revisited: long term survival and predictors of permanent atrial fibrillation *Heart* 2003; 89: 1035-8.
8. Proclemer A, Della Bella P, Tondo C, et al. Radiofrequency

- ablation of atrioventricular junction and pacemaker implantation versus modulation of atrioventricular conduction in drug refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1437-42.
9. Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1043-51.
  10. Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20 (Pt 1): 343-8.
  11. Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000; 101: 1138-44.
  12. Gasparini M, Mantica M, Brignole M, et al. Thromboembolism after atrioventricular nodal ablation and pacing: long term follow up. *Heart* 1999; 82: 494-8.
  13. Gasparini M, Mantica M, Brignole M, et al. Long-term follow-up after atrioventricular nodal ablation and pacing: low incidence of sudden cardiac death. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23 (Pt 2): 1925-9.
  14. Simantirakis EN, Vardakis KE, Korchiadakis GE, et al. Left ventricular mechanics during right ventricular apical or left ventricular-based pacing in patients with chronic atrial fibrillation after atrioventricular junction ablation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1013-8.
  15. Nahlawi M, Waligora M, Spies SM, Bonow RO, Kadish AH, Goldberger JJ. Left ventricular function during and after right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1883-8.
  16. Kang SJ, Song JK, Yang HS, et al. Systolic and diastolic regional myocardial motion of pacing-induced versus idiopathic left bundle branch block with and without left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1243-6.
  17. Karpawich PP, Rabah R, Haas JE. Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22: 1372-7.
  18. Tops LF, Schalij MJ, Holman ER, van Erven L, van der Wall EE, Bax JJ. Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1642-8.
  19. Deshmukh PM, Romanyshyn M. Direct His-bundle pacing: present and future. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27 (Pt 2): 862-70.
  20. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1938-45.
  21. 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.
  22. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 111-8.
  23. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
  24. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al, for the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effects of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
  25. Valls-Bertault V, Fatemi M, Gilard M, Pennec PY, Etienne Y, Blanc JJ. Assessment of upgrading to biventricular pacing in patients with right ventricular pacing and congestive heart failure after atrioventricular junctional ablation for chronic atrial fibrillation. *Europace* 2004; 6: 438-43.
  26. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 734-43.
  27. Hay I, Melenovsky V, Fetisov BJ, et al. Short-term effects of right-left heart sequential cardiac resynchronization in patients with heart failure, chronic atrial fibrillation, and atrioventricular nodal block. *Circulation* 2004; 110: 3404-10.
  28. 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.
  29. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1160-5.
  30. Puggioni E, Brignole M, Gammage M, et al. Acute comparative effect of right and left ventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 234-8.
  31. Brignole M, Gammage M, Puggioni E, et al, for the Optimal Pacing SITE (OPSITE) Study Investigators. Comparative assessment of right, left, and biventricular pacing in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 712-22.
  32. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Bohm M, Frohlig G. Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1927-37.
  33. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al. Cardiac resynchronization therapy: Part I - Issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2153-67.
  34. Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, Gall N, Cooklin M, Monaghan MJ. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation* 2005; 112: 992-1000.
  35. Badano LP, Baldassi M, Ghio S, et al. Ruolo dell'ecocardiografia nella selezione dei pazienti da candidare alla terapia di resincronizzazione ventricolare. *G Ital Cardiol* 2006; 7: 724-38.
  36. Badano LP, Baldassi M, Proclemer A, et al. Single-beat 3D tissue synchronization imaging is the most effective parameter to predict left ventricular remodelling after cardiac resynchronization therapy. (abstr) *Eur J Heart Fail* 2006; 5 (Suppl): 50.
  37. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 854-906.
  38. Hunt SA. 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). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: e1-e82.
39. Molhoek SG, Bax JJ, Bleeker GB, et al. Comparison of response to cardiac resynchronization therapy in patients with sinus rhythm versus chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1506-9.
40. Stellbrink C. Heart rate, regularity, and synchronicity in heart failure: a tale of three brothers. *Eur Heart J* 2005; 26: 637-8.