

# Ruolo dell'ecocardiografia nella selezione dei pazienti da candidare alla terapia di resincronizzazione ventricolare

Luigi P. Badano<sup>1</sup>, Mara Baldassi<sup>1</sup>, Stefano Ghio<sup>2</sup>, Donato Mele<sup>3</sup>, Fausto Rigo<sup>4</sup>, Paolo Trambaiolo<sup>5</sup>, Paolo M. Fioretti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cardiopolmonari, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Udine, <sup>2</sup>Divisione di Cardiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, <sup>3</sup>U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara, <sup>4</sup>Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Umberto I, Mestre (VE), <sup>5</sup>U.O.C. di Cardiologia, Ospedale Sandro Pertini, Roma

**Key words:**  
Cardiac resynchronization therapy;  
Doppler tissue imaging;  
Echocardiography;  
Heart failure;  
Pacemaker;  
Three-dimensional echocardiography.

**Patients with heart failure, marked systolic dysfunction and dyssynchronous myocardial contraction are at increased risk for exacerbated pump failure and arrhythmias, and suffer higher mortality rates. In these patients, cardiac resynchronization therapy (CRT), achieved by a biventricular pacing, can lead to clinical improvement, reverse left ventricular remodeling and prolonged survival, although a substantial subset of non-responders has been reported. The electrocardiographic QRS width does not predict long-term CRT benefit, while direct measures of mechanical dyssynchrony obtained by various ultrasound techniques have been shown to have a better predictive value. However, currently there is no consensus on the optimal ultrasound technique to use for assessing mechanical dyssynchrony and select candidates for CRT. In this review, the clinical role of both conventional and new ultrasound techniques applied to the study of cardiac dyssynchrony will be discussed, focusing on patient selection for CRT.**

(G Ital Cardiol 2006; 7 (11): 724-738)

© 2006 CEPI Srl

Ricevuto il 21 febbraio 2006; nuova stesura il 6 giugno 2006; accettato l'11 luglio 2006.

Per la corrispondenza:

Dr. Luigi P. Badano

Laboratorio di Ecocardiografia  
Dipartimento di Scienze Cardiopolmonari  
Azienda Ospedaliero-Universitaria  
Piazzale S. Maria della Misericordia, 15  
33100 Udine  
E-mail: badano.luigi@aoud.sanita.fvg.it

## Introduzione

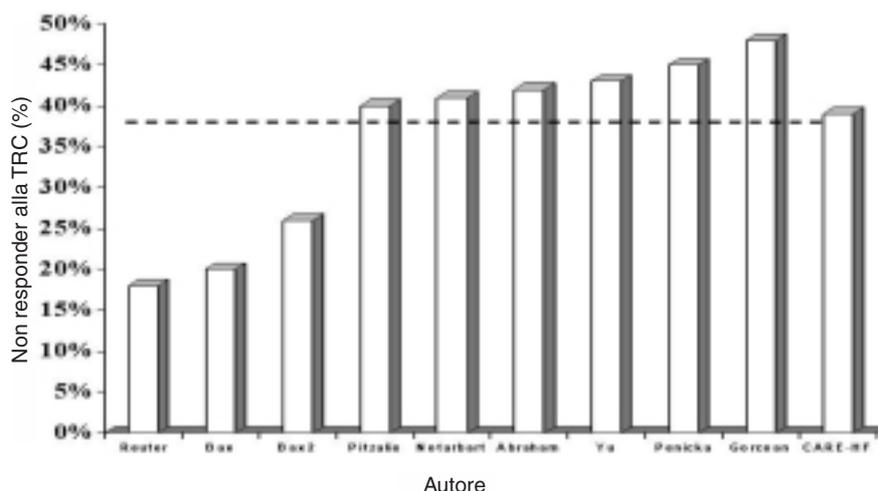
Nonostante la disponibilità di farmaci molto efficaci come i betabloccanti, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e lo spironolattone, la morbilità e la mortalità dei pazienti affetti da scompenso cardiaco rimangono elevate<sup>1</sup>. Recentemente, la terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC) si è dimostrata efficace nel migliorare la capacità funzionale e ridurre la mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco refrattario in classe NYHA III-IV, marcata disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (VS) (frazione di eiezione  $\leq 35\%$  e diametro diastolico  $> 30$  mm/m<sup>2</sup>) e durata del QRS  $> 120$  ms all'elettrocardiogramma (ECG) di superficie<sup>2</sup>.

Nella selezione dei pazienti da sottoporre a TRC la durata del QRS viene utilizzata basandosi sul presupposto che essa riflette la presenza di dissincronia ventricolare<sup>3</sup>. Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che tale approccio è poco efficiente poiché circa il 30-40% dei pazienti selezionati sulla base della presenza del QRS "largo" non trae giovamento dalla TRC<sup>4-7</sup> (Figura 1). Altri studi, inoltre, hanno evidenziato che la durata del QRS non è in grado di discriminare i pazienti che rispondono e che

non rispondono alla TRC<sup>8</sup>. La conclusione che emerge da queste osservazioni è che la durata del QRS non è un indice affidabile di dissincronia ventricolare meccanica<sup>9-12</sup>.

Appare invece evidente dalla letteratura accumulatasi negli ultimi anni che la valutazione ecocardiografica della dissincronia ventricolare può predire il miglioramento della funzione e l'inversione del rimodellamento del VS ottenibili con la TRC<sup>13</sup>. Tuttavia, nonostante i numerosi lavori pubblicati, non vi è ancora consenso su quale sia l'approccio ecocardiografico più corretto e il migliore parametro da utilizzare nella pratica clinica per selezionare i pazienti con scompenso cardiaco da sottoporre a TRC. Ciò si riflette nelle attuali linee guida sul trattamento dello scompenso cardiaco che non contemplano l'uso delle metodiche ultrasuone per porre l'indicazione a tale terapia<sup>14</sup>.

Scopo di questa rassegna è fare il punto sul ruolo attuale dell'ecocardiografia nella selezione dei pazienti da sottoporre a TRC. In particolare, ci proponiamo sia di analizzare criticamente i vari metodi ecocardiografici oggi disponibili per lo studio dei diversi tipi di dissincronia cardiaca (atrioventricolare [AV], interventricolare e intraventricolare)<sup>15</sup> sia di valutare se esistono evidenze sufficienti per proporre l'ecocardiografia



**Figura 1.** Incidenza dei non responder alla terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC). La linea tratteggiata rappresenta l'incidenza media ricalcolata dai dati riportati nei vari studi.

grafia come approccio alternativo all'ECG nell'indicazione alla TRC. Se l'ecocardiografia diventasse la metodica di riferimento per l'indicazione alla TRC ci sarebbero due importanti conseguenze cliniche e di economia sanitaria, i pazienti con QRS "ampio", ma senza evidenza ecocardiografica di dissincronia cardiaca potrebbero evitare l'impianto con conseguente riduzione dei costi e mancata esposizione di questi pazienti ai rischi relativi all'impianto; d'altro canto, pazienti con dissincronia cardiaca e scompenso, ma con QRS "stretto", che oggi sono esclusi dal trattamento con TRC, potrebbero beneficiare di tale terapia.

### Dissincronia atrioventricolare

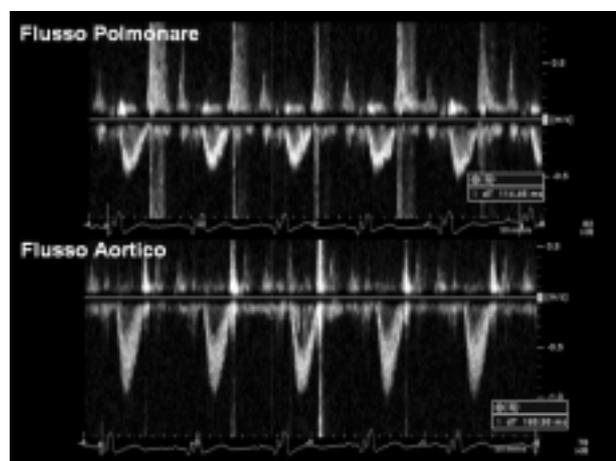
All'inizio degli anni '90 la dissincronia AV è stata l'oggetto dei primi tentativi di resincronizzazione cardiaca con pacemaker bicamerale in pazienti con cardiomiopatia dilatativa e blocco AV di I grado<sup>16,17</sup>. La manifestazione più evidente della dissincronia AV è l'insufficienza diastolica mitralica (e tricuspoidale) che interferisce con il riempimento ventricolare, riducendone la durata, e di conseguenza riduce anche la gittata sistolica. Il riscontro di questa alterazione comporta che in tutti i pazienti sottoposti a impianto di dispositivi atrio-biventricolari l'intervallo AV venga ottimizzato. Abitualmente l'intervallo AV ottimale è un intervallo breve; tuttavia, sono possibili casi in cui può essere più lungo (ad esempio, se coesiste un ritardo di conduzione interatriale). L'ottimizzazione dell'intervallo AV viene in genere guidata dal Doppler pulsato del flusso transmitralico<sup>18,19</sup>.

### Dissincronia interventricolare

La dissincronia interventricolare è la risultante di un ritardo di attivazione del VS rispetto al ventricolo destro

(VD). La conseguenza meccanica è che viene invertita la normale sequenza di chiusura delle valvole semilunari e AV dei due ventricoli; tale sequenza, in condizioni fisiologiche, è caratterizzata da eventi più precoci a livello del VS rispetto al VD<sup>20,21</sup>.

La dissincronia interventricolare può essere agevolmente documentata con ecocardiografia Doppler convenzionale registrando i traccati spettrali dell'eiezione aortica e polmonare e misurando la durata del periodo pre-eiettivo di entrambi i ventricoli (Qa e Qp). Il periodo pre-eiettivo viene definito come l'intervallo compreso tra l'inizio dell'onda Q dell'ECG e l'inizio del flusso eiettivo attraverso le due valvole semilunari. La differenza tra questi due tempi (Qa - Qp) determina il ritardo meccanico interventricolare, essa sarà tanto maggiore quanto più i due ventricoli sono desincronizzati (Figura 2). Un ritardo meccanico > 40 ms è stato considerato il valore soglia per la diagnosi di dissincro-



**Figura 2.** Misura del ritardo interventricolare con il Doppler convenzionale (tempo pre-eiettivo aortico - tempo pre-eiettivo polmonare = 166 ms - 114 ms = 52 ms).

nia interventricolare<sup>3,22,23</sup>. Tuttavia, uno studio di Bordachar et al.<sup>24</sup> ha evidenziato che la dissincronia interventricolare valutata come sopra descritto prima dell'impianto non era correlata al miglioramento emodinamico dopo TRC. Risultati simili sono stati recentemente pubblicati da Porciani et al.<sup>23</sup>. Il ritardo meccanico interventricolare è stato valutato prospetticamente nello studio CARE-HF, i cui risultati di mortalità/morbilità sono stati recentemente pubblicati<sup>2</sup>.

La dissincronia interventricolare può anche essere documentata mediante Doppler tissutale (DTI) pulsato misurando la differenza tra gli intervalli compresi tra l'inizio del QRS e l'inizio (*onset*) o il picco della velocità miocardica sistolica delle pareti libere del VD e del VS (Figura 3)<sup>25-27</sup>. Penicka et al.<sup>25</sup> hanno mostrato che la dissincronia interventricolare consentiva di predire la risposta alla TRC meglio dell'ECG, ma con un'ampia sovrapposizione dei valori di dissincronia fra il gruppo dei responder e dei non responder; altri studi non hanno documentato alcuna capacità predittiva degli indici DTI di dissincronia interventricolare<sup>26,27</sup>.

In conclusione, la maggioranza delle evidenze della letteratura<sup>25-28</sup> indica che la dissincronia interventricolare non aiuta a identificare i pazienti che beneficeranno della TRC. Può non essere un caso il fatto che tale dissincronia, a differenza di quella intraventricolare<sup>11,12</sup>, non ha mostrato di possedere un significato prognostico nei pazienti con scompenso cardiaco.

### Dissincronia intraventricolare

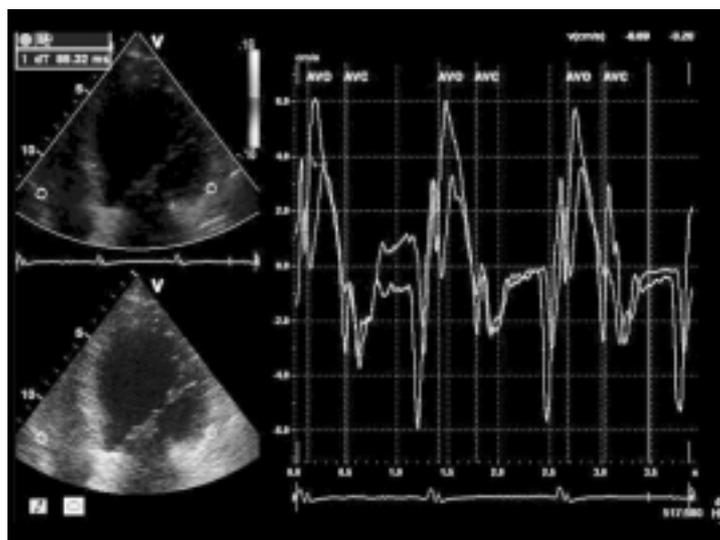
La valutazione ecocardiografica della dissincronia intraventricolare può essere effettuata sia con metodiche convenzionali, come l'ecocardiografia M-mode e Doppler, sia utilizzando nuove metodiche di imaging, come

il DTI, lo *strain rate imaging* (derivato dal DTI o misurato sulle immagini bidimensionali) e l'ecocardiografia tridimensionale "real-time" (Tabella 1)<sup>14, 28-40</sup>.

### Ecocardiografia convenzionale

Pitzalis et al.<sup>28,29</sup> hanno misurato, utilizzando tracciati M-mode ottenuti nella sezione parasternale asse corto a livello medio-ventricolare, l'intervallo di tempo che intercorre tra l'acme dello spostamento sistolico posteriore del setto e l'acme dello spostamento sistolico anteriore della parete posteriore (SPWMD) (Figura 4). Tali autori hanno inizialmente riportato che un valore > 130 ms consente di predire una risposta favorevole alla TRC dopo 1 mese di trattamento<sup>28</sup>. Successivamente, gli stessi ricercatori hanno documentato il valore prognostico di questo parametro nell'identificare i pazienti in cui la TRC riduce la progressione dello scompenso<sup>29</sup>. Studi di altri autori, tuttavia, non hanno confermato questi risultati. Marcus et al.<sup>30</sup> hanno riportato una bassa sensibilità e specificità del SPWMD nel predire la risposta alla TRC (rispettivamente 24 e 66%) senza differenze tra cardiomiopatia ischemica e idiopatica. In un altro studio<sup>41</sup> il SPWMD preimpianto non è risultato in grado di predire il successo della TRC dopo 6 mesi di trattamento.

In effetti, il SPWMD presenta numerosi limiti. Innanzitutto, solo la porzione basale di due segmenti del VS viene presa in considerazione da questo parametro assumendo implicitamente che essi esprimano la massima dissincronia intraventricolare (la parete laterale, la più frequentemente ritardata in caso di dissincronia, non viene esaminata). Un tracciato M-mode perfettamente perpendicolare non è sempre facilmente ottenibile nei pazienti con scompenso cardiaco e cuore globoso e un tracciato non perpendicolare può determinare artificialmente una dissincronia poiché vengono

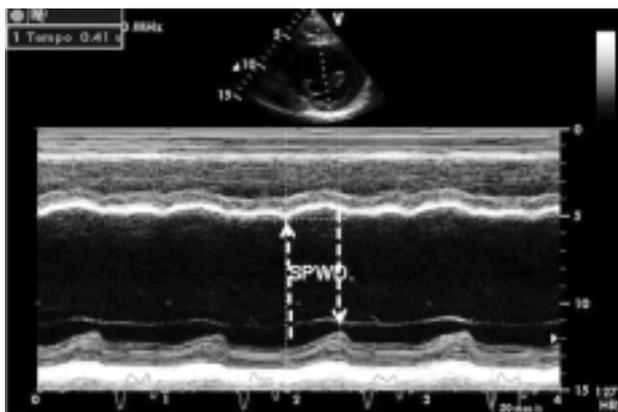


**Figura 3.** Misura del ritardo interventricolare con il color Doppler tissutale. La differenza di tempo tra i picchi dell'onda S del versante laterale dell'anello tricuspide (traccia più chiara) e mitralico (traccia più scura) rappresenta il ritardo interventricolare. AVC = chiusura della valvola aortica; AVO = apertura della valvola aortica.

**Tabella 1.** Riassunto dei parametri ecocardiografici di dissincronia intraventricolare che hanno dimostrato capacità predittiva della risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC).

Autore	Parametro	Valore soglia (ms)	Variabilità osservatori		N. pazienti	Definizione di risposta alla TRC	Accuratezza diagnostica (%)				
			Intra-	Inter-			Sensibilità	Specificità	VPN	VPP	Accuratezza
Pitzalis et al. <sup>28</sup>	SPWMD	130	ND	ND	20	-15% VTS	100	63	100	80	85
Pitzalis et al. <sup>29</sup>	SPWMD	130	ND	ND	51	+5% FE	92	78	91	79	84
Marcus et al. <sup>30</sup>	SPWMD	130	Alta	Alta	79	-15% VTS	24	66	61	29	ND
Bax et al. <sup>31</sup>	Tp-2	60	ND	ND	25	+5% FE	76	88	64	93	80
Bax et al. <sup>26</sup>	Tp-4	65	ND	ND	80	Clinica	80	80	59	92	80
Bax et al. <sup>26</sup>	Tp-4	65	ND	ND	80	-15% VTS	92	92	ND	ND	ND
Yu et al. <sup>32</sup>	DS Tp-12	32.6	<5%	<5%	30	-15% VTS	100	100	100	100	100
Notabartolo et al. <sup>33</sup>	Tp-6 (PWD)	110	ND	ND	49	Clinica	78	33	33	78	67
Notabartolo et al. <sup>33</sup>	Tp-6 (PWD)	110	ND	ND	49	-15% VTS	97	55	92	76	80
Yu et al. <sup>27</sup>	DS Tp-12	31.4	3%	5%	54	-15% VTS	96	78	95	86	89
Penicka et al. <sup>25</sup>	REM-3	60	6.8%	8.5%	49	+25% FE	85	77	81	82	82
Penicka et al. <sup>25</sup>	REM VS-VD	60	6.8%	8.5%	49	+25% FE	85	64	78	74	76
Penicka et al. <sup>25</sup>	ΣREM	60	6.8%	8.5%	49	+25% FE	96	77	94	84	88
Dohi et al. <sup>34</sup>	SRI	130	2%	4%	38	+15% GS	95	88	94	91	92
Gorcsan et al. <sup>35</sup>	Tp-2 TSI	29	4%	6%	29	+15% GS	87	100	88	100	93
Yu et al. <sup>36</sup>	Rit Lat TSI	-	4.2%	5.9%	56	-15% VTS	47	88	59	82	66
Yu et al. <sup>36</sup>	DS Tp-12 TSI	34.4	4.2%	5.9%	56	-15% VTS	87	81	84	84	84
Yu et al. <sup>36</sup>	Tp-12 TSI	105	4.2%	5.9%	56	-15% VTS	83	85	81	86	84
Yu et al. <sup>36</sup>	DS Tp-6 TSI	34.5	4.2%	5.9%	56	-15% VTS	70	92	73	91	80
Yu et al. <sup>36</sup>	Tp-6 TSI	78	4.2%	5.9%	56	-15% VTS	73	77	71	79	75
Kapetanakis et al. <sup>37</sup>	SDI	8.3%	0.63%	6.4%	26	NYHA↓	ND	ND	ND	ND	ND
Yu et al. <sup>38</sup>	DS Tp-12	31.4	ND	ND	55	-15% VTS	96	78	ND	ND	ND
Yu et al. <sup>38</sup>	Tp-12	98.5	ND	ND	55	-15% VTS	90	76	ND	ND	ND
Yu et al. <sup>38</sup>	DS Spost-12	75	ND	ND	55	-15% VTS	66	73	ND	ND	ND
Yu et al. <sup>38</sup>	Spost-12	205	ND	ND	55	-15% VTS	62	62	ND	ND	ND
Suffoletto et al. <sup>39</sup>	2D Rad strain	130	6%	8%	74	+15% GS	91	75	ND	ND	ND
Suffoletto et al. <sup>39</sup>	2D Rad strain	130	6%	8%	50	+15% FE	89	83	ND	ND	ND
Mele et al. <sup>40</sup>	Tp-12 strain	60	-5.4/+5.4*	-8.8/+7.8*	37	+20% FE e/o	ND	ND	ND	ND	ND
Mele et al. <sup>40</sup>	SPWTD	194	-10.9/+12.7*	-13.4/+14.4*	37	-15% VTS	ND	ND	ND	ND	ND

2D Rad strain = differenza massima tra i tempi al picco dello strain radiale delle 6 pareti del ventricolo misurato con la metodica strain bidimensionale; DS Tp-6 = deviazione standard tra i ritardi del tempo al picco delle velocità S dei 12 segmenti basali di parete ventricolare; DS Tp-12 = deviazione standard tra i ritardi del tempo al picco delle velocità S di 12 segmenti di parete ventricolare (6 basali e 6 medio-ventricolari); FE = frazione di eiezione del ventricolo sinistro; GS = gittata sistolica; ND = non disponibile; REM-3 = maggior ritardo elettromeccanico tra setto, parete posteriore e laterale; REM VS-VD = ritardo interventricolare; ΣREM = combinazione ritardo intra- e interventricolare; Rit Lat = ritardo della parete laterale; SDI = systolic dyssynchrony index; SPWMD = septal-to-posterior wall motion delay; SPWTD = septal-to-posterior wall thickness delay; Spost-12 = tempi al massimo spostamento sistolico dei 12 segmenti di parete del ventricolo sinistro; Tp-2 = ritardo massimo tra 2 pareti ventricolari; Tp-4 = ritardo massimo tra 4 pareti ventricolari; Tp-2 TSI = ritardo massimo tra 2 pareti ventricolari valutato con la metodica tissue synchronization imaging; Tp-6 TSI = ritardo massimo tra 6 pareti ventricolari valutato con la metodica tissue synchronization imaging; Tp-12 TSI = ritardo massimo tra 12 segmenti di parete ventricolare valutato (6 basali e 6 medio-ventricolari) con la metodica tissue synchronization imaging; VPN = valore predittivo negativo; VPP = valore predittivo positivo; VTS = volume telesistolico del ventricolo sinistro. \* variabilità osservatori calcolata in termini di concordanza con metodo Bland-Altman.



**Figura 4.** Esempio di misura M-mode del ritardo fra il setto e la parete posteriore.

confrontate sezioni di parete ventricolare poste a livelli differenti di profondità nel VS. Questo limite non è superabile neanche con la modalità M-mode direzionale in quanto la risoluzione temporale calerebbe a livelli inaccettabili per questo tipo di analisi. Quando il setto e la parete posteriore sono acinetici o fibrosi può essere difficile, se non impossibile, identificare correttamente l'acme dello spostamento sistolico dell'endocardio. Infine, la valutazione dello spostamento endocardico può esporre a misure erronee soprattutto in presenza di blocco di branca sinistra (BBS): in questo caso, infatti, si verifica abitualmente uno spostamento posteriore precoce del setto che non va considerato nella misura del SPWMD trattandosi di un fenomeno passivo e non attivo, secondario alla contrazione del VD<sup>20</sup>. Per superare quest'ultimo limite è stato proposto di considerare non lo spostamento massimo dell'endocardio ma il ritardo fra l'ispessimento massimo del setto e della parete posteriore (SPWTD), con risultati migliori, anche se non ottimali, in termini di predittività della risposta alla TRC rispetto al SPWMD<sup>41</sup>. Marcus et al.<sup>30</sup> hanno osservato che, nonostante l'apparente semplicità del SPWMD, la sua fattibilità, a causa delle ragioni sopra riportate, è molto bassa, pari al 45%, il che limita fortemente l'applicazione di questo parametro nella pratica clinica.

È stato anche proposto di valutare la dissincronia intraventricolare con un metodo misto, Doppler e M-mode. Lo studio M-mode viene fatto nella sezione parasternale asse lungo a livello della parete postero-basale o nella sezione apicale 4 camere a livello della parete latero-basale: in entrambe queste sezioni viene misurato il tempo che intercorre tra l'inizio del QRS e l'acme dello spostamento sistolico della parete postero-laterale (definito D1). Viene poi misurato il tempo che intercorre tra l'inizio del QRS e l'inizio dell'onda E sul tracciato Doppler del flusso transmitralico (definito D2). Quando la contrazione della parete postero-laterale è così tardiva da continuare durante il riempimento ventricolare (D1>D2) è presente una marcata dissincronia intraventricolare<sup>22</sup>. Questo indice è stato utilizzato nel-

lo studio CARE-HF insieme al Qa - Qp, ma non ha fornito informazioni aggiuntive<sup>31</sup>. I limiti di questo indice sono vari: l'uso di una sola parete ventricolare, il cui ritardo contrattile viene confrontato con l'apertura della valvola mitrale, così che, piuttosto che di un vero indice di dissincronia (SDI), si tratta in realtà di un singolo ritardo elettromeccanico; la difficoltà di visualizzare adeguatamente, in alcuni pazienti, la traccia M-mode della parete latero-basale nella sezione apicale 4 camere; la difficoltà nel riconoscere il picco dello spostamento endocardico quando la parete postero-laterale è acinetica o fibrosa, come già spiegato a proposito del SPWMD. Anche questo indice, pertanto, appare poco utile per lo studio della dissincronia intraventricolare.

Infine, un ulteriore indice ricavabile con l'ecocardiografia convenzionale è il tempo pre-eiettivo aortico (misurato come il tempo che intercorre tra l'inizio del QRS e l'inizio dell'eiezione ventricolare identificata sul Doppler spettrale del flusso aortico). Una durata del tempo pre-eiettivo aortico > 140 ms sarebbe considerata indicativa di dissincronia intraventricolare<sup>22</sup>. Tuttavia questo indice, più che essere rappresentativo della dissincronia intraventricolare, è il risultato della complessa interazione tra la contrattilità e le condizioni di carico (pre- e postcarico) del VS.

#### **Ecocardiografia bidimensionale**

Applicando software specifici per il riconoscimento automatico dei bordi endocardici alle immagini bidimensionali è possibile studiare la dissincronia delle pareti del VS, con e senza l'uso di agenti di contrasto<sup>42,43</sup>. Per poter procedere a questo tipo di analisi si rende necessario l'utilizzo di software dedicati a causa dei limiti dell'occhio umano, la cui limitata risoluzione temporale non permette di identificare sfasamenti temporali di contrazione tra pareti diverse < 70 ms<sup>44</sup>. In due studi effettuati utilizzando l'ecocardiografia bidimensionale<sup>42,43</sup> è stata osservata, dopo TRC, una riduzione acuta della dissincronia ventricolare, significativamente correlata al miglioramento della frazione di eiezione del VS. Tuttavia, non vi sono, fino ad ora, evidenze che tale approccio sia in grado di predire il successo a medio o a lungo termine della TRC.

I limiti dei metodi basati sull'ecocardiografia bidimensionale sono, oltre alla necessità di software specifici, la complessità dell'analisi della cinetica parietale ventricolare e la necessaria qualità delle immagini ecocardiografiche, che in alcuni pazienti non consentono l'applicazione in modo affidabile delle tecniche per il riconoscimento automatico dei bordi endocardici.

#### **Doppler tissutale**

Il DTI registra la velocità miocardica longitudinale delle pareti ventricolari nelle sezioni apicali del VS. L'informazione di velocità così ottenuta può essere rappresentata con curve Doppler spettrali (nel caso della tecnica ad onda pulsata), con profili di velocità (nel caso della tecnica color DTI bidimensionale) o con imma-

gini color M-mode. Ognuna di queste modalità consente di misurare, per i vari segmenti miocardici esaminati, la durata delle diverse componenti del ciclo cardiaco: contrazione isovolumetrica, eiezione, rilasciamento isovolumetrico, diastasi e contrazione atriale. Gli intervalli elettromeccanici generalmente utilizzati per lo studio della dissincronia ventricolare sono due, l'intervallo compreso tra l'inizio del QRS e l'inizio dell'onda sistolica S di velocità (tempo all'onset della velocità della fase elettiva o ritardo elettromeccanico) e l'intervallo compreso tra l'inizio del QRS e il picco di velocità dell'onda S (tempo al picco di velocità). In letteratura sono stati proposti numerosi parametri per lo studio della dissincronia intraventricolare a seconda della tecnica DTI utilizzata: M-mode DTI, DTI pulsato, color DTI.

*Doppler tissutale M-mode e Doppler tissutale pulsato*  
Ansalone et al.<sup>45</sup> in uno dei primi lavori pubblicati sull'utilizzo del M-mode DTI nella valutazione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco e BBS hanno identificato sei pattern qualitativi caratteristici: I) normale; IIA e IIB) rispettivamente moderatamente e severamente dissincroni; IIIA, IIIB e IV) dissincroni e anche progressivamente più scoordinati o discinetici. Questi autori hanno osservato che i pazienti con il più rilevante miglioramento clinico dopo TRC erano quelli con il maggior numero di segmenti che passavano da pattern "più scoordinati" a "meno scoordinati" (ad esempio, da IV a II) per effetto della stimolazione biventricolare. Inoltre, Ansalone et al. hanno proposto di misurare l'intervallo tra apertura-chiusura della valvola mitrale (CO) sulle curve DTI pulsato ottenute posizionando il volume campione al confine tra la porzione basale e media delle sei pareti miocardiche nelle sezioni apicali (CO regionali) (Figure 5 e 6), in modo tale da poter mi-

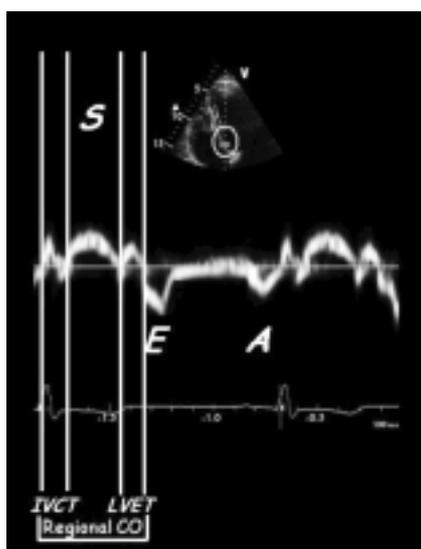
surare la durata della contrazione di ogni singola parete. Gli autori hanno concluso che il DTI è utile nel determinare il grado di severità della dissincronia pre-impianto e nel valutare degli effetti della TRC. Un altro effetto della TRC è quello di ridurre di almeno un terzo i segmenti basali asincroni e/o discinetici e di preccitare almeno il 10% di tutti i segmenti. Queste variazioni sono responsabili di una migliore sincronizzazione nella metà dei pazienti impiantati. In un secondo lavoro<sup>46</sup> gli stessi autori hanno dimostrato, utilizzando il CO regionale, che il sito di maggiore ritardo è localizzato nella parete laterale nel 35% dei casi, seguito dalle regioni anteriore e posteriore (26 e 23%) e inferiore (16%). Solo quando il sito di pacing e quello di maggior ritardo coincidono si ottiene una resincronizzazione ottimale e la miglior risposta clinica e funzionale alla TRC.

Altri autori hanno valutato la dissincronia intraventricolare misurando i tempi tra l'onda Q dell'ECG e l'inizio dell'onda sistolica S, e l'intervallo tra l'onda Q e il picco di velocità dell'onda Q e il picco di velocità dell'onda S. I principali punti di forza del DTI pulsato, che misura velocità istantanee sono soprattutto la semplicità di esecuzione e di interpretazione (non richiede ulteriore elaborazione mediante software dedicati) e l'elevata risoluzione temporale (circa 4-5 ms, pari a 200-250 Hz). Vi sono tuttavia vari limiti: a) può essere registrata solo una parete ventricolare per volta (con la conseguenza che l'esame di tutte e 6 le pareti ventricolari richiede molto tempo) (Figura 7); b) a causa della 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 cardiaco (extrasistolia frequente o fibrillazione atriale) o emodinamicamente instabili; c) 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.

Sono stati pubblicati tre studi che hanno evidenziato l'esistenza di una relazione tra l'entità della dissincronia intraventricolare valutata con DTI pulsato prima dell'impianto e il miglioramento dei sintomi e della frazione di eiezione del VS<sup>45,47</sup>, nonché l'aumento della portata cardiaca e la riduzione dell'insufficienza mitralica<sup>24</sup> dopo TRC. Un solo studio ha utilizzato insieme la dissincronia intraventricolare e interventricolare con DTI pulsato per predire la risposta alla TRC, riportando una sensibilità e una specificità rispettivamente del 96 e 77%<sup>25</sup>.

#### *Doppler tissutale color bidimensionale*

Utilizzando il color DTI bidimensionale vengono acquisite e memorizzate in formato digitale le immagini bidimensionali delle 3 sezioni apicali (4 camere, 2 camere ed asse lungo) contenenti tutte le informazioni relative alle velocità longitudinali del miocardio delle 6 pareti del VS. Con appositi software è possibile ottene-



**Figura 5.** Intervallo di tempo intercorrente tra la chiusura e l'apertura della valvola mitrale (CO) regionale ottenuto mediante Doppler tissutale pulsato della parete miocardica. IVCT = tempo di contrazione isovolumetrica; LVET = tempo di eiezione del ventricolo sinistro.

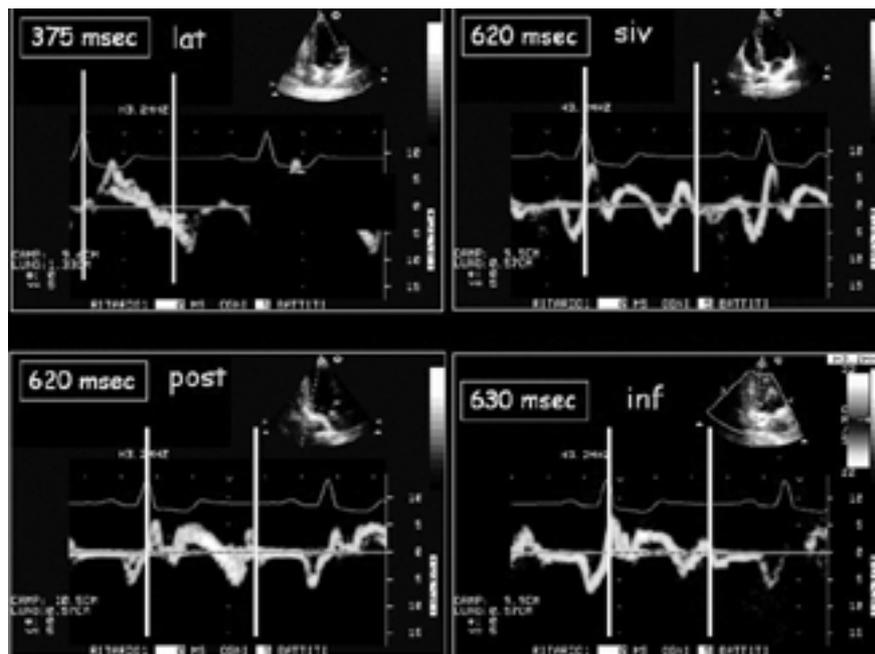


Figura 6. Esempio di valutazione della dissincronia intraventricolare confrontando gli intervalli di tempo regionali intercorrenti tra la chiusura e l'apertura della valvola mitrale ottenuti dalle 6 pareti del ventricolo sinistro mediante Doppler tissutale pulsato.

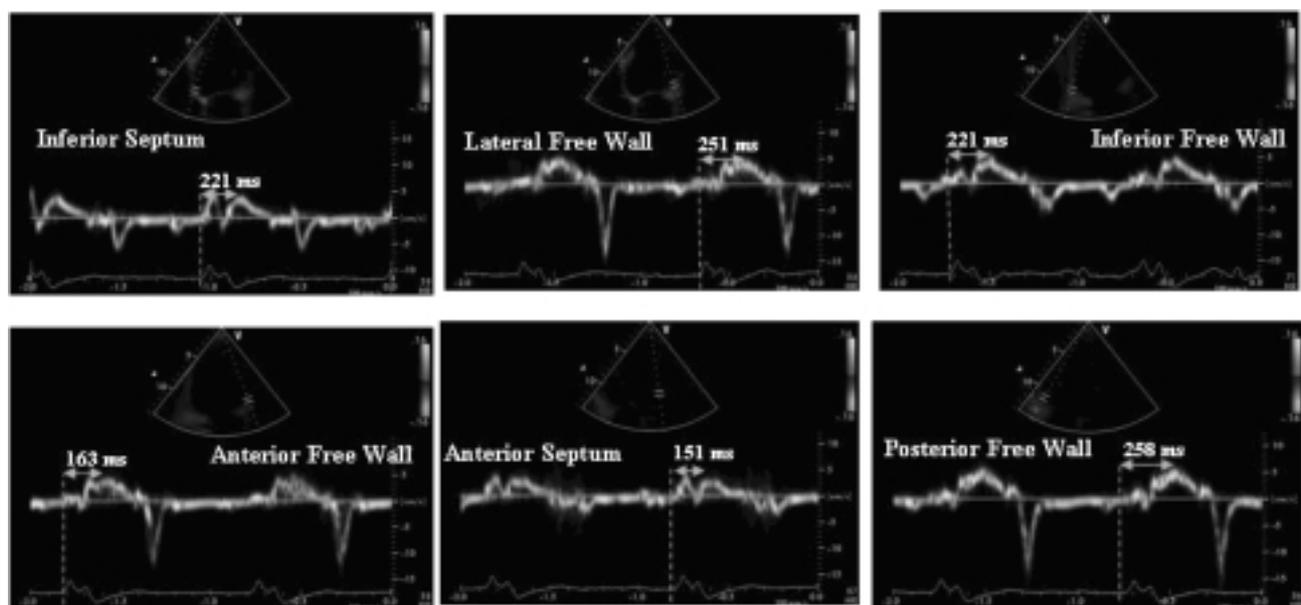
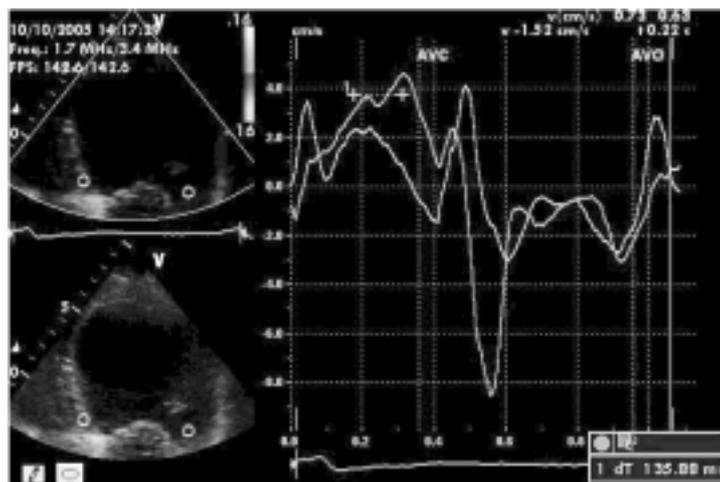


Figura 7. Esempio di misura dei tempi al picco di velocità sistolica delle 6 pareti del ventricolo sinistro visualizzate nelle 3 sezioni apicali standard. Le curve sono state ottenute posizionando il cursore del Doppler tissutale pulsato a livello del miocardio basale.

re, a livello delle zone di interesse, i cosiddetti profili di velocità; si tratta di curve simili a quelle del DTI pulsato che si differenziano, però, per il fatto di rappresentare le velocità medie delle zone analizzate (Figura 8). Grazie a questo approccio è possibile ottenere, da uno stesso *cine-loop* color DTI, profili di velocità relativi a pareti diverse: tali profili possono essere poi sovrapposti in modo da effettuare un'analisi qualitativa (visiva) e quantitativa della sincronia di contrazione dei vari segmenti miocardici ventricolari<sup>26,31-33,48</sup> (Figura 8). La

maggior parte degli studi effettuati per predire la risposta alla TRC ha utilizzato la metodica color DTI bidimensionale. I primi studi hanno limitato l'analisi alla sola sezione apicale 4 camere confrontando i tempi al picco di velocità dei segmenti basali del setto e della parete laterale (Figura 8): un ritardo  $\geq 60$  ms è risultato predittivo di un aumento acuto  $\geq 5\%$  della frazione di eiezione del VS con una sensibilità del 76% e una specificità dell'88%<sup>31</sup>. Successivamente, è stata considerata anche la sezione apicale 2 camere ed è stata propo-



**Figura 8.** Misura del ritardo della parete laterale rispetto al setto interventricolare valutato nella sezione apicale 4 camere mediante color Doppler tissutale. Si apprezzano i profili di velocità a livello dell'anello settale (curva più chiara) e laterale (curva più scura). AVC = chiusura della valvola aortica; AVO = apertura della valvola aortica.

sta, come parametro di dissincronia, la massima differenza fra i tempi al picco dei 4 segmenti basali del VS<sup>26</sup>: un valore  $\geq 65$  ms era in grado di predire il miglioramento clinico (riduzione di almeno una classe NYHA ed incremento di almeno il 25% della distanza percorsa al test dei 6 min) con sensibilità e specificità dell'80% nonché di predire l'inversione del rimodellamento ventricolare (riduzione  $> 15\%$  del volume telesistolico) con sensibilità e specificità del 92%. Yu et al.<sup>27,32,36,48</sup> hanno esteso l'analisi color DTI alle 3 sezioni apicali e ai segmenti medi del VS considerando un totale di 12 segmenti e hanno utilizzato come SDI la deviazione standard dei 12 tempi al picco: un valore  $> 31$  ms era in grado di predire l'inversione del rimodellamento ventricolare (riduzione  $> 15\%$  del volume telesistolico) con sensibilità del 96% e specificità del 78%<sup>27</sup>. Dal confronto diretto con la risonanza magnetica nucleare, la metodica DTI si è dimostrata molto accurata nel valutare la dissincronia tra setto e parete laterale sia in soggetti normali (dissincronia =  $-2 \pm 15$  ms con il DTI e  $-5 \pm 17$  ms alla risonanza) che nei 20 pazienti con scompenso cardiaco (dissincronia =  $55 \pm 37$  ms con il DTI e  $49 \pm 38$  ms alla risonanza)<sup>49</sup>. I punti di forza della metodica color DTI sono la velocità di acquisizione dei dati, la possibilità di acquisire contemporaneamente le velocità di 2 pareti ventricolari e quella di elaborare i dati grezzi memorizzati in forma digitale per ottenere altre modalità di rappresentazione dei tempi al picco di velocità (*tissue synchronization imaging*, TSI) o altri parametri di funzione miocardica (come il *displacement*, lo *strain* e lo *strain rate*).

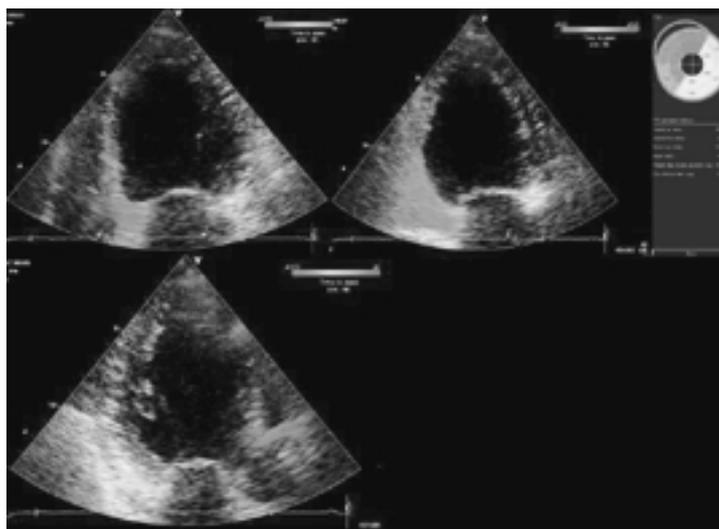
I limiti della metodica color DTI bidimensionale sono i seguenti: a) la velocità sistolica non necessariamente riflette una contrazione attiva del miocardio, ma può essere la conseguenza del trascinarsi di miocardio asinergico da parte di segmenti adiacenti normocontrattili oppure dei movimenti passivi di traslazione e rotazione del cuore; b) la risoluzione temporale

è inferiore a quella del DTI pulsato, anche se i continui avanzamenti tecnologici dei moderni ecocardiografi *full-digital* forniscono *frame rate* sempre più elevati; c) l'acquisizione non contemporanea delle 3 sezioni apicali; d) difficoltà nel riconoscere la velocità sistolica di picco, specie nei segmenti con contrattilità molto ridotta; e) incertezza su come valutare i tempi al picco delle velocità regionali quando queste ultime presentano un profilo negativo, indicativo di discinesia parietale.

#### *Tissue synchronization imaging*

Si tratta di una nuova modalità di imaging derivata dal color DTI che misura automaticamente tutti i tempi al picco delle velocità miocardiche del VS e li rappresenta con un codice di colori. In verde sono rappresentati i tempi al picco  $< 200$  ms, in giallo-arancio i tempi al picco compresi tra 200-300 ms (ritardi moderati), in rosso i tempi al picco  $> 300$  ms (ritardi gravi). Questo tipo di rappresentazione parametrica permette una immediata valutazione visiva dei ritardi sistolici regionali (Figura 9).

L'intervallo di tempo entro cui viene rilevato il tempo al picco delle velocità viene selezionato dall'operatore. In genere, tale intervallo a) inizia con l'apertura della valvola aortica per evitare di rilevare le velocità della fase isometrica che sono dovute a movimenti di traslazione/rotazione del ventricolo e non alla contrazione miocardica; b) viene esteso alla fase di riempimento rapido del ventricolo sinistro se si vogliono rilevare anche eventuali contrazioni post-sistoliche. Il tempo di apertura dell'aorta e dell'inizio del riempimento rapido sono ricavati dai tracciati spettrali Doppler dell'efflusso aortico e dell'afflusso mitralico. La codifica a colori dei ritardi può essere utilizzata dall'operatore per posizionare una regione di interesse nei vari segmenti ventricolari (in genere si posiziona sul colore che codifica almeno il 70% di quel segmento) in modo da ottenere automaticamente i relativi tempi al picco e i



**Figura 9.** Immagini ottenute mediante tissue synchronization imaging nelle sezioni 4 camere, 2 camere e asse lungo del ventricolo sinistro. Sono anche illustrati la mappa planare dei tempi al picco dell'onda S dei 12 segmenti basali e medi del ventricolo sinistro e il calcolo degli indici di dissincronia ventricolare. AVC = chiusura della valvola aortica; AVO = apertura della valvola aortica.

parametri di dissincronia derivati: il ritardo massimo tra 2 segmenti, la deviazione standard della media dei ritardi di tutti i segmenti, ecc. (Figura 9). Pertanto il TSI non solo visualizza la dissincronia esistente all'interno del VS, ma velocizza e automatizza anche il calcolo di vari parametri di dissincronia<sup>50</sup>.

Gorcsan et al.<sup>35</sup> per primi hanno utilizzato il TSI per predire la risposta acuta alla TRC (incremento della gittata sistolica di almeno il 15%). Questi autori hanno osservato che la differenza fra i tempi al picco di velocità di 12 segmenti era maggiore in coloro che beneficiavano della TRC ( $120 \pm 148$  vs  $35 \pm 153$  ms,  $p < 0.05$ ). Inoltre, un ritardo tra il setto anteriore e la parete postero-laterale  $\geq 65$  ms valutato nella sezione apicale asse lungo identificava i pazienti che avrebbero risposto alla TRC con una sensibilità e una specificità rispettivamente dell'87 e 100%. Il valore di 65 ms è simile a quello riportato da altri autori che hanno valutato la dissincronia utilizzando il color DTI classico<sup>26</sup>.

Recentemente, Yu et al.<sup>36</sup> hanno applicato il TSI per predire l'incremento della frazione di eiezione e l'inversione del rimodellamento ventricolare (riduzione del volume telesistolico  $> 15\%$ ) dopo TRC. Questi autori hanno utilizzato come SDI la deviazione standard dei tempi al picco di velocità sistolica di 12 segmenti miocardici (6 basali e 6 medio-ventricolari). Un valore  $> 34.4$  ms era in grado di predire la risposta alla TRC con una sensibilità e una specificità rispettivamente dell'87 e 81%. Il valore predittivo del TSI era maggiore quando era limitato alla rilevazione dei tempi al picco durante la fase eiettiva rispetto alla valutazione di questi tempi anche durante la fase post-sistolica.

#### Strain rate imaging

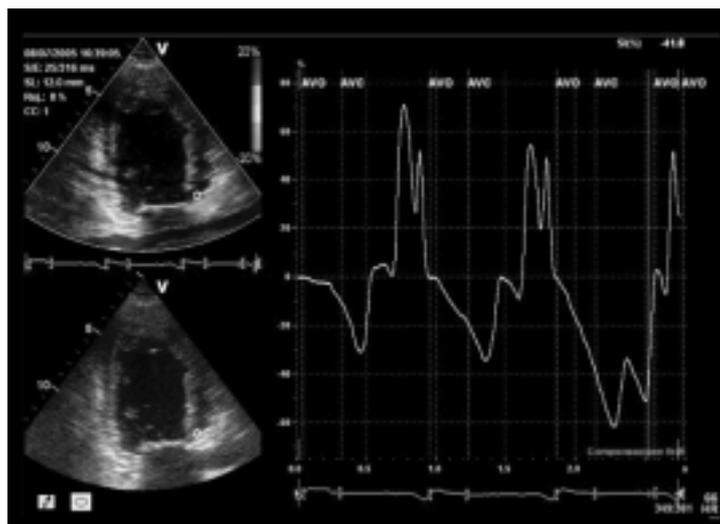
Questa tecnica consente la misura della deformazione miocardica (in termini di *strain* e *strain rate*) a partire

dalle informazioni color DTI. Lo *strain* rappresenta l'entità della deformazione miocardica espressa come variazione percentuale della lunghezza telediastolica iniziale, lo *strain rate* la velocità con cui si attua tale deformazione<sup>51</sup>.

Breithardt et al.<sup>52</sup> hanno dimostrato che la TRC determina la resincronizzazione delle curve di *strain* della parete laterale e del setto che, in pazienti con scompenso cardiaco e BBS, sono in opposizione di fase (quando una si contrae, l'altra si rilascia e viceversa). Sogaard et al.<sup>53</sup> hanno mostrato che il numero di segmenti basali del VS con contrazione post-sistolica (Figura 10) era direttamente correlato con il miglioramento della frazione di eiezione dopo TRC. La spiegazione fisiopatologica è che la contrazione post-sistolica identifica la presenza di una riserva contrattile che si slatenizza alla diminuzione del postcarico del VS ed è reclutabile con la TRC. È interessante notare come la contrazione post-sistolica sia stata descritta inizialmente per indicare la persistenza di vitalità miocardica, recuperabile mediante rivascolarizzazione<sup>54</sup>.

In uno studio recentemente pubblicato<sup>40</sup> lo *strain* miocardico longitudinale è stato usato per il calcolo di un parametro di dissincronia definito *time-to-peak strain-standard deviation*. Per ottenere tale parametro vengono estratte le curve di *strain* relative a 12 segmenti miocardici nelle 3 sezioni apicali standard e viene calcolata la deviazione standard della media dei 12 tempi al picco. Un valore  $\geq 60$  ms è in grado di predire il successo della TRC dopo 6 mesi di trattamento in termini di miglioramento della frazione di eiezione del VS e di inversione del rimodellamento ventricolare.

Tuttavia, questi dati non sono stati confermati in uno studio di confronto diretto tra i parametri di dissincronia (deviazione standard dei tempi al picco di velocità di 12 segmenti ventricolari; differenza massima tra



**Figura 10.** Curva di strain miocardico che documenta una contrazione post-sistolica del segmento basale della parete inferiore (il picco negativo della curva di strain si verifica dopo la chiusura della valvola aortica [AVC]). AVO = apertura della valvola aortica.

i tempi al picco fra il più precoce e il più tardivo dei 12 segmenti ventricolari; deviazione standard dei tempi al picco di velocità di 6 segmenti ventricolari basali; differenza massima tra i tempi al picco fra il più precoce e il più tardivo dei 6 segmenti ventricolari basali; differenza assoluta tra i tempi al picco di velocità S tra i segmenti basali del setto e della parete laterale; differenza assoluta tra i tempi al picco di velocità S tra i segmenti basali del setto e della parete posteriore) in 55 pazienti con scompenso cardiaco in cui è stata valutata la risposta alla TRC (in termini di riduzione del 15% del volume telesistolico del VS a 3 mesi dalla TRC) ha dimostrato la superiore accuratezza degli indici derivati dalle curve di velocità rispetto a quelli ottenuti dalle curve di spostamento di parete o *strain* longitudinale e come le curve di spostamento diventassero ugualmente accurate rispetto ai parametri ottenuti dalla velocità, solo quando veniva ottenuta la deviazione standard dei tempi al picco dello spostamento di tutti e 12 i segmenti<sup>38</sup> (Tabella 1).

Il valore predittivo dello *strain* (deformazione) miocardico radiale sia in termini di risposta acuta (aumento della gittata cardiaca) sia a lungo termine (incremento stabile della frazione di eiezione) è stato, però, ribadito da Suffoletto et al.<sup>39</sup> che hanno utilizzato una nuova metodica ecocardiografica, lo *strain* bidimensionale, che, misurando lo *strain* dallo spostamento relativo dei pixel sull'immagine bidimensionale, permette la misura dello strain senza le limitazioni delle tecniche Doppler. Gli autori hanno riportato che una differenza temporale  $\geq 130$  ms tra il picco di *strain* radiale della parete posteriore rispetto al setto era altamente predittiva del miglioramento della frazione di eiezione a distanza.

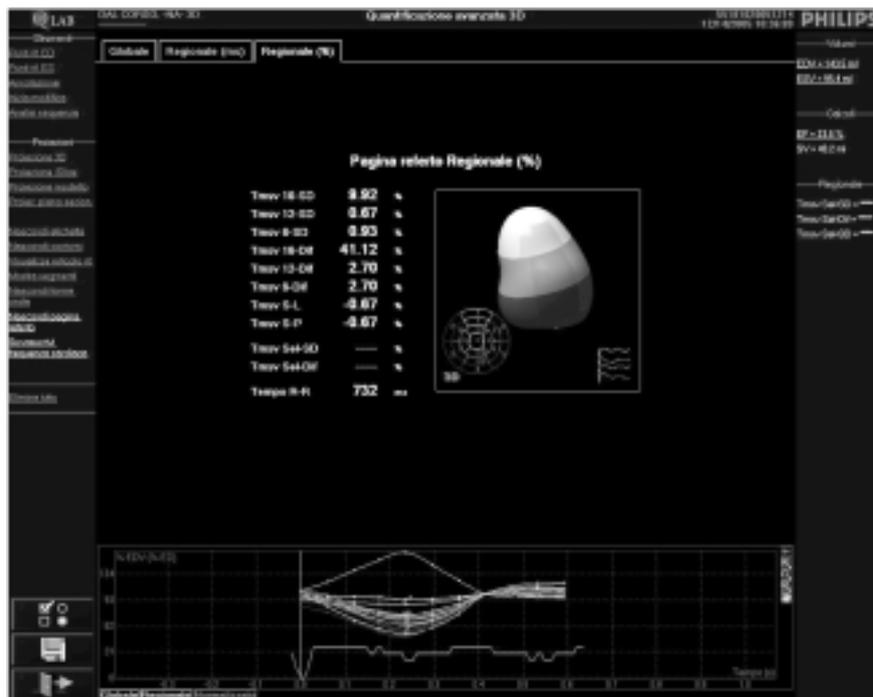
Risultati deludenti sono invece stati ottenuti con l'uso dello *strain rate* per il calcolo di parametri analoghi<sup>27</sup>. Ciò dipende soprattutto dalla bassa riproducibilità dello *strain rate* ottenuto con la metodica Doppler:

a differenza delle curve di *strain*, infatti, le curve di *strain rate* sono molto rumorose e talvolta interpretabili con molta difficoltà. In uno studio che ha confrontato la deviazione standard della media di 12 tempi al picco di *strain rate* e 12 tempi al picco di velocità sistolica, quest'ultimo parametro è risultato un predittore più accurato nei confronti del rimodellamento del VS (riduzione  $\geq 15\%$  del volume telesistolico) dopo TRC<sup>27</sup>.

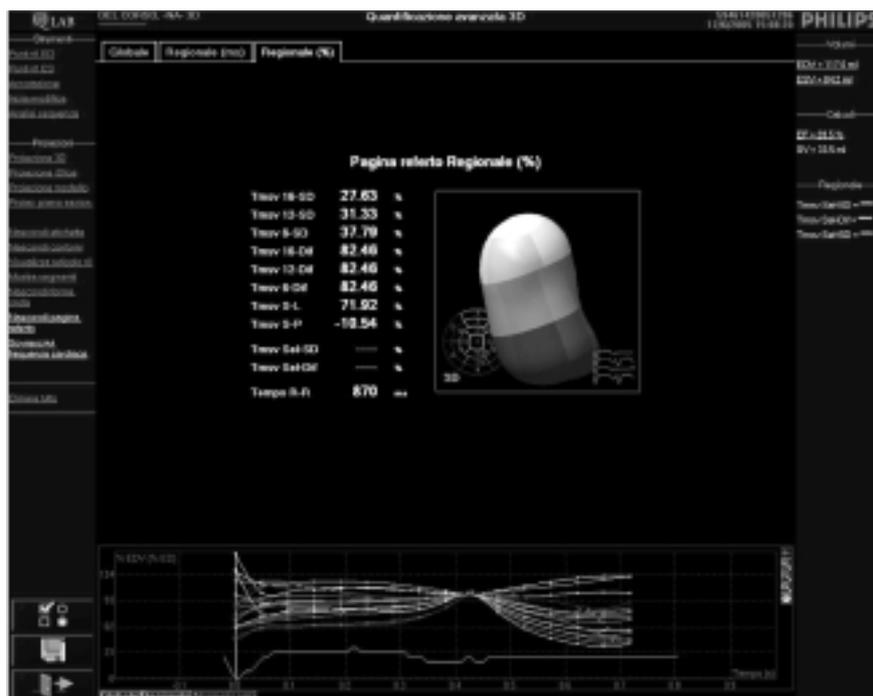
#### **Ecocardiografia tridimensionale e multiplanare**

Un limite comune alla maggior parte dei metodi analizzati fino ad ora per la valutazione della dissincronia ventricolare è il fatto che i ritardi elettromeccanici dei vari segmenti ventricolari sono misurati su immagini raccolte in tempi diversi e quindi corrispondenti a cicli cardiaci diversi. Ciò espone al rischio di misure imprecise poiché vi sono vari fattori che, variando nel tempo, possono influenzare i tempi elettromeccanici: la frequenza cardiaca, gli atti del respiro, le condizioni di carico del ventricolo, soprattutto in pazienti con irregolarità del ritmo e/o emodinamicamente instabili.

Kapetanakis et al.<sup>37</sup> hanno utilizzato l'intero dataset volumetrico del VS per sviluppare un SDI calcolato come la deviazione standard della media dei tempi impiegati dai vari segmenti ventricolari a raggiungere il minimo volume sistolico (Figura 11). Tale indice viene espresso come valore percentuale rispetto alla durata del ciclo cardiaco per poter confrontare fra loro pazienti con diversa frequenza cardiaca. I pazienti che beneficiavano della TRC (intesa come riduzione persistente della classe NYHA) hanno mostrato una riduzione significativa del SDI e del volume telediastolico nonché un significativo aumento della frazione di eiezione. Tuttavia, la capacità di questo indice di predire il beneficio della TRC non è stata valutata in maniera prospettica e non è stato fornito un valore cut-off che consenta di discriminare i responder dai non responder.



A



B

**Figura 11.** Effetto della terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC) valutata mediante ecocardiografia tridimensionale “real-time”. A: la dissincronia ventricolare pre-TRC è evidenziata graficamente utilizzando le curve volume-tempo dei 16 segmenti di parete (ogni segmento ventricolare viene codificato con una curva di colore diverso). Come si può notare, le curve sono desincronizzate e, per taluni segmenti, in opposizione di fase. L'indice di dissincronia è elevato (27.63). B: l'effetto positivo della TRC sulla dissincronia si apprezza dal fatto che le curve volume-tempo assumono un andamento più sincrono, con una riduzione dell'indice di dissincronia (9.9). Il paziente è andato incontro anche ad un miglioramento clinico (da classe NYHA III a classe I).

Punti di forza della metodica sono la possibilità di analizzare tutti i segmenti del VS e il fatto che la variazione volumetrica segmentaria tiene conto delle varie componenti della contrazione (radiale, longitudinale e

circonferenziale). Punti deboli di questo approccio sono la fattibilità (l'analisi automatica del movimento endocardico è possibile solo nel 79% dei pazienti), la risoluzione temporale (in media il *volume rate* è 20-25

fps, corrispondente ad una risoluzione temporale di 40-50 ms), l'incapacità di distinguere tra contrazione attiva e movimenti passivi, nonché la necessità di quattro intervalli RR stabili (il metodo non è utilizzabile nei pazienti con fibrillazione atriale o aritmie maggiori) e di ridotti movimenti di traslazione del cuore per evitare artefatti.

Esistono altri approcci tridimensionali "real-time" che acquisiscono le 3 sezioni apicali durante un unico battito cardiaco. Tale acquisizione può essere effettuata anche in modalità TSI (Figura 12A) e consente la visualizzazione tridimensionale *surface-rendering* dell'estensione della dissincronia (Figura 12B). Il metodo ha i suoi punti di forza nella velocità e semplicità di esecuzione, con tempi di elaborazione di pochi secondi<sup>50</sup>. I limiti sono gli stessi del TSI bidimensionale, ma la risoluzione temporale è maggiore, pur non superando i 100 fps o 10 ms. Al momento non sono stati pubblicati studi di validazione di questa metodica, ma nostri dati preliminari lasciano intravedere interessanti prospettive per questo approccio<sup>55,56</sup>.

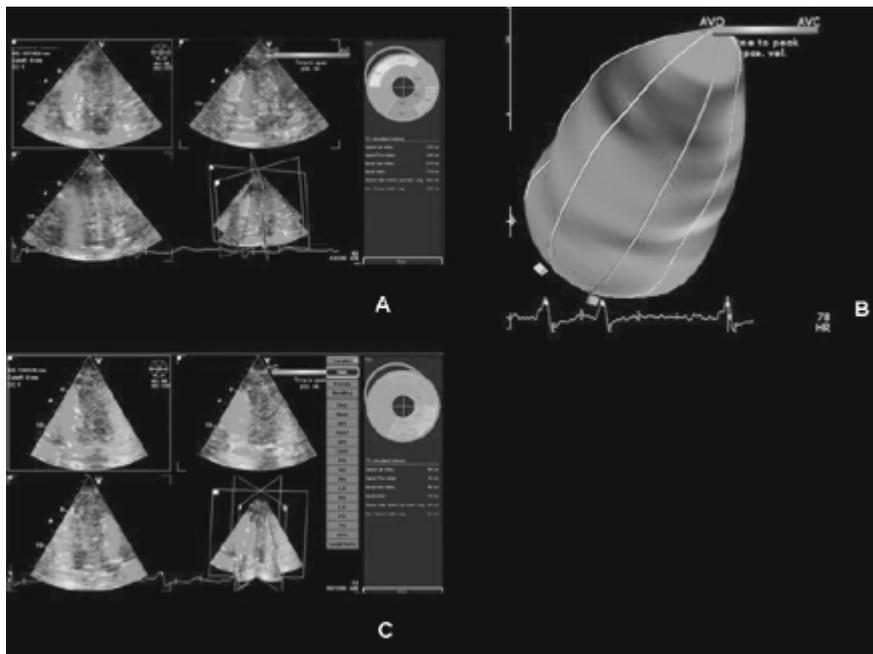
## Conclusioni

Il costo della TRC<sup>57</sup>, i rischi per il paziente insiti nella procedura di impianto<sup>58</sup> e l'elevata percentuale di non responder (Figura 1) pongono il problema di identificare accuratamente coloro che potenzialmente beneficeranno dell'impianto di un pacemaker biventricolare. Occorre ricordare a questo proposito che il presupposto

fondamentale per la TRC è che vi sia la presenza non soltanto della disfunzione sistolica, ma anche della desincronizzazione del VS; appare pertanto di cruciale importanza stabilire quali siano le tecniche e gli indici di dissincronia più adatti ad identificare sia la presenza della dissincronia sia i pazienti che si gioveranno della TRC.

È oggi evidente che la durata del QRS all'ECG, nonostante sia il criterio di dissincronia suggerito dalle attuali linee guida internazionali<sup>59</sup>, non è un approccio affidabile (Figura 1)<sup>8,14</sup>: tale criterio dovrebbe probabilmente considerarsi concettualmente superato. D'altra parte, è stato riportato da molti ricercatori che le metodiche ecocardiografiche, che invece non sono suggerite dalle recenti linee guida, sono in grado di predire il successo della TRC (Tabella 1). In particolare, se si analizzano gli studi in cui le metodiche ultrasonore sono state direttamente confrontate con l'ECG negli stessi pazienti, l'ecocardiografia ha sempre dimostrato una maggiore capacità predittiva<sup>13,14</sup>.

Il problema, dunque, non sembra essere se l'ecocardiografia abbia un contenuto informativo maggiore e migliore rispetto all'ECG nella valutazione della dissincronia ventricolare, ma se vi siano evidenze sufficienti per proporre le metodiche ultrasonore come alternativa all'ECG nella selezione dei pazienti da sottoporre alla TRC. Sotto questo aspetto occorre considerare che l'ECG ha, in effetti, due grandi vantaggi: il primo è che il criterio elettrocardiografico di dissincronia, e cioè la durata del QRS, è unico e facilmente rilevabile dal clinico; il secondo è che i soli studi che



**Figura 12.** Tissue synchronization imaging multiplanare. A: rappresentazione colorimetrica dei tempi a velocità delle pareti del ventricolo sinistro nelle 3 sezioni apicali (4 camere in alto a sinistra, 2 camere in alto a destra, asse lungo in basso a sinistra) acquisite durante un unico battito. Sul lato sinistro è rappresentata la mappa dei ritardi dei singoli segmenti e il calcolo degli indici di dissincronia. B: rappresentazione tridimensionale *surface-rendering* della localizzazione e dell'estensione della dissincronia intraventricolare. La zona di massimo ritardo è rappresentata in colore. C: stesso paziente dopo resincronizzazione cardiaca. AVC = chiusura della valvola aortica; AVO = apertura della valvola aortica.

documentano l'efficacia della TRC sono studi su ampie popolazioni in cui l'arruolamento dei pazienti è avvenuto sulla base del criterio elettrocardiografico: pertanto il reale significato predittivo dell'ECG è noto. Per quanto riguarda gli ultrasuoni, invece, non vi è altrettanta chiarezza. Innanzi tutto, sono stati proposti numerosi criteri ultrasonori, anche molto diversi fra di loro dal punto di vista concettuale, della fattibilità, della complessità tecnica e dell'accuratezza predittiva (Tabella 1); talvolta, addirittura, il calcolo dei parametri richiede tecniche e software non disponibili in tutti gli ecocardiografi. In secondo luogo, occorre sottolineare che quasi tutti gli studi che hanno utilizzato le tecniche ultrasonore hanno esaminato popolazioni relativamente piccole di pazienti, spesso provenienti da un unico Centro. Inoltre, i vari studi hanno utilizzato criteri molto variabili anche per quanto riguarda la durata del follow-up dopo l'impianto del pacemaker e la definizione della risposta alla TRC. Questa grande disomogeneità ha finito con il rendere più deboli, per così dire, i risultati sia pur positivi osservati con l'uso delle metodiche ultrasonore nella gran parte degli studi eseguiti sull'argomento. Questa situazione così complessa trova oggi il suo paradosso in uno studio multicentrico internazionale attualmente in corso, lo studio PROSPECT<sup>60</sup>. Questo studio è nato per confrontare la capacità di predire il beneficio della TRC da parte di tutti i diversi indici di dissincronia proposti in letteratura, ma si tratta di un trial già superato prima ancora di essere ultimato a causa dei più recenti avanzamenti delle nuove tecnologie ultrasonore. Infatti, non sono stati inseriti in questo studio alcuni fra gli indici di dissincronia più interessanti, e cioè quelli basati sullo *strain* regionale e quelli ricavabili con l'ecocardiografia tridimensionale. Infine, un'altra lacuna è costituita dal fatto che vi sono solo poche informazioni sui valori di riferimento dei parametri ultrasonori nella popolazione normale. A questo proposito un altro studio multicentrico internazionale, lo studio APAF (Ablate and Pace in Atrial Fibrillation)<sup>61</sup>, chiusosi recentemente, ha valutato i parametri DTI in una popolazione di soggetti senza cardiopatia organica e con durata del QRS < 100 ms. La sua pubblicazione potrà probabilmente fornire informazioni interessanti.

In definitiva, riteniamo che allo stato attuale dell'arte l'ecocardiografia costituisca in senso generale una metodica di grande valore nell'ambito della selezione dei pazienti potenzialmente candidati alla TRC, ma che necessita ancora di puntualizzazioni applicative. Essa è stata utilizzata per l'ottimizzazione del pacing dopo l'impianto, per valutare gli effetti del sito di stimolazione in relazione al sito di maggior ritardo elettromeccanico e per predire il successo della TRC. Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, sono stati proposti numerosi parametri (Tabella 1): al momento quelli basati sul DTI, sul TSI e sullo *strain* hanno le maggiori evidenze di affidabilità mentre quelli basati sulle tecniche convenzionali (M-mode, Doppler convenzionale) sem-

brano poco utili e quelli basati sulle metodiche tridimensionali appaiono promettenti, ma con evidenze ancora insufficienti per indicarne l'uso clinico. Ciò che oggi appare necessario, dunque, è pianificare studi prospettici, ampi e multicentrici nei quali verificare il valore dei parametri ultrasonori di maggiore rilievo: solo così, probabilmente, sarà possibile portare a pieno titolo l'ecocardiografia nel processo decisionale della TRC.

## Riassunto

I pazienti con scompenso cardiaco e dissincronia di contrazione delle pareti ventricolari presentano un rischio aumentato di instabilizzazione emodinamica, aritmie e mortalità. La resincronizzazione della contrazione ventricolare può essere ristabilita con la terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC) e determina miglioramento clinico, rimodellamento ventricolare favorevole e aumenta la sopravvivenza dei pazienti. C'è, tuttavia, un significativo gruppo di pazienti che nonostante presenti un QRS "largo" all'elettrocardiogramma di superficie non trae beneficio clinico o emodinamico dalla TRC. L'ampiezza del QRS non è predittiva degli effetti della TRC e correla debolmente con la dissincronia meccanica documentata con l'ecocardiografia. Al contrario, la valutazione diretta della dissincronia meccanica utilizzando l'ecocardiografia tradizionale o le nuove tecnologie come il Doppler tissutale o l'ecocardiografia tridimensionale sembra capace di fornire una migliore capacità predittiva, anche se non è ancora stato raggiunto un consenso sul metodo ecocardiografico migliore per valutare la dissincronia ventricolare. Inoltre, sono attualmente in corso di studio nuove metodologie ecocardiografiche di valutazione della dissincronia intraventricolare che potrebbero migliorare la selezione dei pazienti da sottoporre a TRC. Scopo di questa rassegna è fare il punto sul ruolo attuale dell'ecocardiografia nella selezione dei pazienti da sottoporre a TRC.

*Parole chiave:* Doppler tissutale; Ecocardiografia; Ecocardiografia tridimensionale; Pacemaker; Scompenso cardiaco; Terapia di resincronizzazione cardiaca.

## 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. Hawkins NM, Petrie MC, Macdonald MR, Hogg KJ, McMurray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J* 2006; 27: 1270-81.
9. 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.
10. 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 Electro-physiol* 2004; 15: 544-9.
11. 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.
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. 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.
15. Ghio S. *Ecocardiografia nell'insufficienza cardiaca*. Milano: Poletto Editore, 2005.
16. Brecker SJD, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 340: 1308-12.
17. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR, Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 281-8.
18. Jansen AH, Bracke FA, van Dantzig JM, et al. Correlation of echo-Doppler optimization of atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy with invasive hemodynamics in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 552-7.
19. Jansen AH, Bracke F, van Dantzig JM, et al. Optimization of pulsed wave tissue Doppler to predict left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 185-91.
20. 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.
21. Cazeau S, Gras D, Lazarus A, Ritter P, Mugica J. Multisite stimulation for correction of cardiac asynchrony. *Heart* 2000; 84: 579-81.
22. Cazeau S, Bordachar P, Jauvert G, et al. Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study. *Pacing Clin Electro-physiol* 2003; 26: 137-43.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Notabartolo D, Merlino JD, Smith AL, et al. Usefulness of the peak velocity difference by tissue Doppler imaging technique as an effective predictor of response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2004; 94: 817-20.
34. Dohi K, Suffoletto MS, Schwartzman D, Ganz L, Pinsky MR, Gorcsan J. Utility of echocardiographic radial strain imaging to quantify left ventricular dyssynchrony and predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96: 112-6.
35. Gorcsan J, 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.
36. 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.
37. 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.
38. Yu CM, Zhang Q, Chan YS, et al. Tissue doppler velocity is superior to displacement and strain mapping in predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2006; 92: 1452-6.
39. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 113: 960-8.
40. Mele D, Pisanisi G, Capasso F, et al. Left intraventricular

- myocardial deformation dyssynchrony identifies responders to cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 1070-8.
41. Ghio S, Freemantle N, Serio A, et al. Baseline echocardiographic characteristics of heart failure patients enrolled in a large European multicentre trial (Cardiac Resynchronisation Heart Failure study). *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 373-8.
  42. 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.
  43. Kawaguchi M, Murabayashi T, Fetters 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.
  44. 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.
  45. 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.
  46. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 489-99.
  47. 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.
  48. 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.
  49. Westenberg JJM, Lamb HJ, van der Geest RJ, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony in patients with conduction delay and idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2042-8.
  50. Badano LP, Baldassi M, Tosoratti E, et al. 3D echocardiography reduces the time needed to assess left ventricular synchronicity in heart failure patients with clinical indication to cardiac resynchronization therapy. (abstr) *Eur Heart J* 2006; 27: 822.
  51. 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.
  52. 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.
  53. 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.
  54. Turschner O, D'hooge J, Dommke C, et al. The sequential changes in myocardial thickness and thickening which occur during acute transmural infarction, infarct reperfusion and the resultant expression of reperfusion injury. *Eur Heart J* 2004; 25: 794-803.
  55. Badano LP, Baldassi M, Tosoratti E, et al. Accuracy of 3D echocardiography in assessing left intra-ventricular synchronicity using tissue synchronization imaging. (abstr) *Eur Heart J* 2006; 27: 859.
  56. Badano LP, Miani D, Baldassi M, 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: 50.
  57. 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.
  58. 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.
  59. 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.
  60. Yu CM, Abraham WT, Bax JJ, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT): study design. *Am Heart J* 2005; 149: 600-5.
  61. Badano LP, Gaddi O, Peraldo C, et al. Left ventricular electromechanical activation time in patients with heart failure and normal QRS duration, and in patients with wide QRS complexes. *Europace* 2006, in press.