



“SAPIENZA” Università di Roma

**Dottorato di Ricerca in
Tecnologie Biomediche in Medicina Clinica**

Coordinatore: Prof. Sebastiano Filetti

Tesi Sperimentale di Dottorato

**Analisi dello svuotamento ventricolare sinistro
mediante Ecocardiografia Tridimensionale in tempo
reale prima e dopo terapia di resincronizzazione
cardiaca (CRT)**

Tutor:

Chiar.mo Prof. Carlo Gaudio

Dottoranda:

Dr.ssa Francesca Mirabelli

Anno Accademico 2012/2013

INDICE

| | |
|---|----|
| §1 Cenni di fisiopatologia e aspetti clinici dell'insufficienza cardiaca cronica | 3 |
| §2 Ottimizzazione della terapia medica nell'insufficienza cardiaca cronica | 6 |
| §3 La terapia di resincronizzazione cardiaca | 10 |
| §4 Tecniche ecocardiografiche nella valutazione della dissincronia meccanica | 22 |
| §5 Integrazione delle metodiche di imaging non ecocardiografico nella terapia di resincronizzazione cardiaca | 52 |
| §6 Obiettivo dello studio | 54 |
| §7 Materiali e Metodi | 55 |
| §8 Risultati | 61 |
| §9 Discussione | 66 |
| §10 Bibliografia | 69 |

CENNI DI FISIOPATOLOGIA E ASPETTI CLINICI DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA

L'insufficienza cardiaca è definita come uno stato fisiopatologico in cui il cuore è incapace di garantire una portata cardiaca adeguata alle esigenze metaboliche dell'organismo in presenza di normali pressioni di riempimento ventricolare. Ciò può dipendere da un deficit contrattile o da condizioni di carico alterate pur in presenza di una contrattilità conservata ¹.

L'insufficienza cardiaca cronica è una patologia molto frequente con una stima di più di 10 milioni di pazienti affetti in Europa ².

La cardiopatia ischemica rappresenta la principale causa di insufficienza cardiaca nella società industrializzata. Le possibili cause di insufficienza cardiaca non ischemica sono l'ipertensione arteriosa, le malattie tiroidee, le valvulopatie, l'abuso di alcol, la miocardite, le forme peri-partum, la cardiopatia diabetica, le cardiomiopatia dilatativa idiopatica ³. La cardiopatia ischemica è nella maggior parte dei casi associata a disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, anche se una disfunzione diastolica è spesso concomitante.

Una disfunzione diastolica predominante è relativamente rara nei pazienti giovani; è più frequente negli anziani, nei quali la presenza di ipertensione arteriosa, ipertrofia miocardica e fibrosi svolgono un ruolo fondamentale nella determinazione della disfunzione ventricolare ³.

Dal punto di vista fisiopatologico, un danno miocardico di qualsiasi natura determina una riduzione della performance cardiaca, con conseguente attivazione di meccanismi di compenso a breve, medio e lungo termine.

L'attivazione rapida del sistema nervoso simpatico comporta aumento della frequenza cardiaca e della forza di contrazione, vasocostrizione periferica. Si ha inoltre una maggiore estrazione periferica di ossigeno. L'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) innescata dall'ipoperfusione renale, comporta la formazione di angiotensina II che è un potente vasocostrittore e che stimola il rilascio di aldosterone con conseguente ritenzione idrosalina. Quindi il sistema RAA determina aumento del precarico e del postcarico. L'aumento del precarico da un lato migliora la performance ventricolare (legge di Starling), ma nel contempo aumenta la pressione telediastolica del ventricolo sinistro e contribuisce ad aggravare la disfunzione. Un meccanismo di compenso a lungo termine è rappresentato dallo sviluppo di ipertrofia ventricolare che dovrebbe ridurre lo stress parietale. Ricordiamo infatti la Legge di Laplace, secondo cui lo stress telediastolico (σ) è inversamente proporzionale allo spessore delle pareti (s), direttamente proporzionale alla pressione telediastolica (p) e al raggio (r) della cavità².

$$\sigma = (P \times r) / s$$

Ad ogni danno miocardico segue un tentativo di rimodellamento che, modificando la geometria dell'intera camera, aggrava nel tempo la disfunzione ventricolare.

L'insufficienza cardiaca sistolica è caratterizzata dunque da un aumento dei volumi telediastolico e telesistolico, delle pressioni di riempimento e dello stress parietale, nonché da una riduzione della frazione di eiezione. In accordo con la legge di Frank-Starling, l'aumento del volume telediastolico contribuisce a mantenere la gittata sistolica entro limiti accettabili, ma ciò avviene a costo di alte pressioni di riempimento ventricolare. Le elevate pressioni di riempimento si

ripercuotono a monte sul circolo polmonare con conseguente congestione. La presenza di elevate pressioni di riempimento e congestione polmonare con normale frazione di eiezione e volumi conservati configura il quadro di insufficienza cardiaca diastolica, associato a cardiopatia ipertensiva, cardiomiopatia ipertrofica, restrittiva o a forme infiltrative ⁴.

L'insufficienza cardiaca è associata a un gran numero di segni e sintomi, elencati nella tabella I, ma nessuno di essi possiede elevata specificità.

Tabella I: segni e sintomi di insufficienza cardiaca

- dispnea da sforzo, a riposo, dispnea parossistica notturna
- ortopnea
- astenia
- pallore, cianosi
- tachicardia, presenza di III tono
- rumori umidi da stasi polmonare o da broncospasmo in caso di asma cardiaco
- turgore giugulare, fegato da stasi, reflusso epatogiugulare positivo
- disturbi addominali (dolore, nausea, tensione),
- edemi declivi, versamento pleurico trasudatizio, ascite

I sintomi e i segni fisici che caratterizzano l'insufficienza cardiaca derivano sia dal sovraccarico di volume intravascolare e interstiziale, sia dall'inadeguata perfusione tissutale conseguente a bassa portata circolatoria.

E' comunque necessario escludere l'esistenza di patologie differenti da quella cardiaca, che siano in grado di simularla, aggravarne la severità o accelerarne il decorso. In particolare, e' necessario valutare l'eventuale coesistenza di una patologia polmonare, considerata la stretta interdipendenza tra cardiopatie e pneumopatie.

OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA

Il trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca deve proporsi i seguenti obiettivi:

- 1) eliminare la causa ove possibile
- 2) alleviare i sintomi e migliorare la qualità di vita
- 3) prevenire la progressione dell'insufficienza cardiaca
- 4) aumentare la sopravvivenza

I presidi farmacologici utilizzabili nel paziente con insufficienza cardiaca cronica da disfunzione sistolica sono elencati nella tabella II.

Tabella II.

Terapia farmacologica

- a. Diuretici
- b. ACE inibitori o sartani
- c. Betabloccanti
- d. Antagonisti recettoriali dei mineralcorticoidi
- e. Inibitori canali *f*
- f. Nitroderivati
- g. Glicosidi cardioattivi
- h. antiaggreganti e anticoagulanti

I diuretici dell'ansa (es. furosemide, torasemide) sono la terapia cardine in presenza di sovraccarico di volume con conseguente congestione venosa polmonare e periferica ⁵. I tiazidici (idroclorotiazide, clortalidone) sono molto meno efficaci, specie se la filtrazione glomerulare è inferiore a 30 ml/min, situazione frequente nel paziente anziano o con insufficienza cardiaca di grado moderato o severo. Il metolazone è un diuretico simil-tiazidico, efficace anche se

la filtrazione glomerulare è inferiore a 30 ml/min, spesso usato in combinazione ai diuretici dell'ansa nei pazienti resistenti. L'associazione con antialdosteronici (spironolattone, eplerenone, triamterene, amiloride e canrenoato di K) può essere utile in pazienti refrattari o che hanno sviluppato resistenza alla terapia diuretica oppure per prevenire l'ipokaliemia indotta dai diuretici dell'ansa ⁶. Molti studi hanno inoltre evidenziato un effetto positivo sul rimodellamento ventricolare e sulla sopravvivenza⁷.

Gli ACE inibitori sono indicati in tutti i pazienti con insufficienza cardiaca da disfunzione sistolica. I dati della letteratura indicano che l'ACE inibizione può ritardare lo sviluppo di scompenso nei pazienti asintomatici con disfunzione ventricolare sinistra moderata-severa (frazione di eiezione $\leq 40\%$) ⁸.

Gli effetti collaterali sono riassunti in Tabella III.

Tabella III. Effetti collaterali degli ACE inibitori

| |
|--|
| Ipotensione Aumento della concentrazione di creatinina serica Iperkaliemia Tosse secca Vertigine Angioedema |
|--|

Le controindicazioni assolute all'impiego degli ACE inibitori sono rappresentate dalla stenosi bilaterale dell'arteria renale, gravidanza, pregressa storia di angioedema. L'insufficienza renale cronica di grado moderato (<3,5 mg/dl) non impedisce l'impiego degli ACE inibitori ma impone la necessità di controllare la funzionalità renale in modo ravvicinato all'inizio della terapia. I pazienti intolleranti agli ACE inibitori potranno beneficiare della terapia con antagonisti

del recettore per l'angiotensina II (ARA II) che forniscono evidenze sempre più convincenti ⁹.

L'impiego dei betabloccanti nell'insufficienza cardiaca è stato a lungo oggetto di controversie. Alla luce delle recenti evidenze, i pazienti con disfunzione sistolica e/o dilatazione del ventricolo sinistro in assenza di controindicazioni dovrebbero essere trattati con questa classe di farmaci, in grado di indurre una riduzione del volume ventricolare e un aumento degli indici di funzione sistolica ¹⁰. Vari studi hanno dimostrato che sia i Beta-bloccanti β_1 selettivi (bisoprololo, metoprololo), sia i non selettivi (carvedilolo) riducono la morbilità e la mortalità del 30-40% ¹⁰. Le forme molto avanzate di insufficienza cardiaca, purchè emodinamicamente stabili, non costituiscono una controindicazione alla terapia con β -Bloccanti, seppur richiedono particolare cautela. In tali situazioni potrebbero essere di maggiore ausilio i β -Bloccanti con effetto vasodilatante (α -bloccante) come il carvedilolo ⁹.

La ivabradina è un inibitore dei canali I_f nel nodo del seno e pertanto rallenta la frequenza cardiaca nei pazienti in ritmo sinusale. Lo studio SHIFT ha dimostrato che la terapia con ivabradina riduce la necessità di ospedalizzazione, migliora la funzione ventricolare e la qualità di vita ¹¹.

La digossina svolge un ruolo ormai marginale nella terapia dell'insufficienza cardiaca, essendo indicata nei pazienti sintomatici nonostante terapia massimale con ACE inibitori, sartani, antialdosteronici, ivabradina ⁴. Nei pazienti con insufficienza cardiaca e fibrillazione atriale può essere utilizzata per il controllo della frequenza cardiaca, qualora altri presidi farmacologici (beta bloccanti) non siano tollerati a dosaggi adeguati a controllare la frequenza ventricolare in modo

adeguato. Controindicazioni all'uso dei glicosidi digitalici sono i blocchi AV II o III grado, la malattia del nodo del seno, la sindrome di WPW, l'ipokaliemia. Va utilizzata con cautela nell'insufficienza renale cronica. La determinazione della digossinemia aiuta a evitare il sovradosaggio; per ottimizzare il rapporto rischio-beneficio bisognerebbe mantenere la digossinemia attorno a un valore di 1 ng/ml⁹. I nitroderivati riducono sia il precarico e quindi la congestione polmonare sia, a dosi più elevate, il postcarico ventricolare sinistro. Migliorando le condizioni di carico ventricolari, migliorano l'emodinamica del paziente. Inoltre l'effetto anti-ischemico e coronarodilatatore allevia l'eventuale sintomatologia anginosa residua nei pazienti con cardiopatia dilatativa post-ischemica ¹². Il loro ruolo è comunque marginale e limitato ai pazienti refrattari alla terapia standard.

L'aspirina è ampiamente usata nei pazienti con malattia coronarica, causa frequente di insufficienza cardiaca. Gli anticoagulanti sono utilizzati, in assenza di controindicazioni, nei pazienti con concomitante fibrillazione atriale, con storia di pregresso embolismo (sistemico o polmonare), o se è presente una formazione trombotica endocavitaria¹³.

LA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Circa un terzo dei pazienti con insufficienza cardiaca presenta un blocco di branca sinistra (BBS) all'elettrocardiogramma di superficie. Questi pazienti hanno una prognosi peggiore rispetto ai soggetti con insufficienza cardiaca e QRS stretto: la frequenza di decessi ad un anno è del 16.1% per i portatori di BBS contro il 10.5% di coloro che hanno un QRS stretto ¹⁴. Nei pazienti con BBS la conduzione dell'impulso elettrico nel ventricolo sinistro è fortemente alterata procedendo dal setto anteriore, attraverso il miocardio, alla parete inferiore, anteriore e laterale del ventricolo sinistro (Figura 1a). Come risultato si ha una dissincronia di contrazione poiché il setto si contrae prima della parete libera del ventricolo sinistro. Ne consegue una meccanica di contrazione alterata e inefficace, con un decremento della FE e della portata cardiaca.

Queste osservazioni hanno portato al concetto che nei pazienti con insufficienza cardiaca e BBS, la stimolazione elettrica di entrambi i ventricoli possa resincronizzare la contrazione ventricolare e migliorare la funzione cardiaca. La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) mediante impianto di PM biventricolare secondo le attuali linee guida ESC del 2013 è indicata (raccomandazione di classe I) in pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica in classe NYHA II-IV nonostante terapia medica ottimale, in ritmo sinusale con presenza di BBS o di QRS slargato > 150 msec, e con rilievo ecocardiografico di FE <30-35%⁴. Tuttavia utilizzando i criteri di selezione attualmente in uso, il 20-40% dei pazienti sottoposti a impianto di PM biventricolare non trae alcun beneficio e viene classificato come non responder ¹⁴. Essendo tale procedura

costosa e non scevra da rischi, si stanno cercando dei parametri predittivi di buona risposta alla terapia di resincronizzazione. Il principale parametro di selezione attualmente contemplato dalle linee guida è la presenza di BBS o di un QRS significativamente slargato che esprime la presenza di dissincronia elettrica, cioè dissincronia nella conduzione dell'impulso elettrico lungo il tessuto di conduzione del cuore. Tuttavia la dissincronia elettrica non necessariamente si associa a dissincronia meccanica, cioè dissincronia nel movimento parietale del ventricolo sinistro (VS), che è l'unico parametro realmente modificabile mediante CRT. Uno studio autorevole pubblicato su *Circulation* ha individuato tra le principali cause di mancata risposta alla CRT proprio l'assenza di dissincronia meccanica¹⁵. Per ottimizzare la selezione dei pazienti sottoposti a CRT e ridurre il numero dei non risponder sono state utilizzate numerose tecniche ecocardiografiche in grado di valutare il movimento parietale miocardico e quindi l'eventuale presenza di dissincronia meccanica. Inoltre, è stato segnalato che una piccola percentuale di pazienti con QRS stretto presenta dissincronia meccanica che può essere corretta mediante pacing biventricolare¹⁶. Le tecniche ecocardiografiche giocano un ruolo di primo piano nell'individuare tali soggetti.

Le recenti acquisizioni tecnologiche (Tissue Doppler Imaging, Speckle Tracking bidimensionale e tridimensionale, Velocity Vector Imaging, Ecocardiografia Tridimensionale in tempo reale) hanno consentito di individuare la presenza di dissincronia meccanica, indipendentemente dalla presenza di BBS all'ECG di superficie¹⁷.

Attivazione elettrica del cuore in condizioni fisiologiche

Nel cuore normale l'attivazione elettrica origina dal nodo del seno: questa struttura presenta elementi cellulari specializzati, le "cellule P", che si depolarizzano automaticamente e spontaneamente e generano potenziali di azione con una frequenza regolare. In un cuore normale la loro frequenza di scarica è maggiore rispetto a qualunque altra cellula del tessuto di conduzione, per cui svolgono la funzione di *pacemaker*. La frequenza di scarica delle cellule nodali in condizioni di riposo varia tra 60 e 100 bpm; essa dipende dalle richieste metaboliche, lo stretching atriale e l'attivazione neuro-umorale ¹⁸. Dopo la sua origine nel nodo del seno, il potenziale d'azione si propaga attraverso gli atri fino alla giunzione atrio-ventricolare. La presenza di vie di conduzione specializzate negli atri è oggetto di discussione. Evidenze fisiologiche ma non anatomiche indicano la presenza di tre vie intra-atriali che conducono l'impulso dal nodo del seno fino al nodo atrio-ventricolare percorrendo l'atrio destro anteriormente, centralmente e posteriormente ¹⁹⁻²⁰. L'annulus fibroso isola elettricamente il miocardio atriale e ventricolare in modo che il nodo atrioventricolare (AV) rappresenti l'unica connessione elettrica tra atri e ventricoli. Il nodo AV conduce gli impulsi molto lentamente: l'impulso impiega circa 80 ms per passare dal versante atriale a quello ventricolare. Questo ritardo tra l'attivazione atriale e quella ventricolare ha un'importanza funzionale notevole, perché permette un riempimento ventricolare ottimale. Come in ogni altro punto del tessuto miocardico, la conduzione nel nodo AV non ha una direzione preferenziale e di conseguenza gli impulsi possono essere condotti anche per via retrograda.

Dal nodo AV gli impulsi raggiungono il fascio di His, perforano l'annulus fibroso e penetrano nel setto membranoso. Il sistema di conduzione ventricolare viene descritto come una struttura trifascicolare che comprende una branca destra e una branca sinistra, suddivisa a sua volta in due fascicoli, anteriore e posteriore (Figura 1a). Queste strutture originano dal fascio di His, in corrispondenza del margine superiore del setto muscolare interventricolare, immediatamente sotto al setto membranoso. La branca destra decorre lungo la porzione destra del setto interventricolare continuando nelle fibre di Purkinje. Allo stesso modo, la branca sinistra ha un porzione intramiocardica prima di dividersi nelle sue due branche che si continuano nella rete di fibre del Purkinje. Il fascicolo anteriore della branca sinistra è molto più lungo e sottile del posteriore e per questa ragione molto più vulnerabile a qualsiasi insulto: ciò spiega perchè i disturbi di conduzione lungo questo fascicolo siano molto più comuni di quelli che interessano il fascicolo posteriore ²¹.

Il fascio di His e le sue branche sono isolati elettricamente dal restante miocardio; l'unica regione dove il sistema di conduzione è accoppiato elettricamente alle cellule miocardiche di lavoro è la cosiddetta "giunzione Purkinje-miocardica" localizzata in posizione subendocardica sia nel ventricolo destro che in quello sinistro. Nel ventricolo sinistro in condizioni normali la prima sede di attivazione è rappresentata dal setto interventricolare a livello subendocardico. Il fronte di depolarizzazione procede simultaneamente nel ventricolo sinistro e in quello destro, principalmente dall'apice alla base e dal setto alla parete laterale. L'ultima regione endocardica del ventricolo destro a essere attivata è rappresentata dalla porzione basale vicino al solco AV e dal cono polmonare. La regione basale

postero-laterale del ventricolo sinistro è anch'essa l'ultima porzione del cuore a essere depolarizzata. L'onda di depolarizzazione procede in direzione centrifuga dall'endocardio all'epicardio. In un cuore normale la durata totale dell'attivazione elettrica è di 50-80 ms²².

Attivazione elettrica nei pazienti con BBS

Il BBS risulta dal blocco o dal ritardo di conduzione in un punto della parte sinistra del sistema di conduzione intraventricolare che comprende la porzione principale della branca sinistra, uno dei suoi fascicoli o, meno comunemente, la parte terminale del fascio di His. Il risultato è un *pattern* di attivazione elettrica anomalo e lento nel ventricolo sinistro dovuto alla conduzione attraverso il miocardio di lavoro. Alcuni studi hanno dimostrato che la sequenza di attivazione elettrica è simile in pazienti con BBS e in soggetti con elettrocaterete stimolatore in ventricolo destro²⁰. Difatti, l'attivazione endocardica inizia nel ventricolo destro e si estende al setto, all'apice, al tratto di efflusso e alle regioni basali del ventricolo destro attraverso la parte destra del sistema di Purkinjie normofunzionante. Simultaneamente l'onda di attivazione si diffonde lentamente verso il lato sinistro del setto interventricolare (conduzione trans-settale). E' stato dimostrato che in pazienti con BBS la conduzione trans-settale ha una distribuzione binaria con due estremi: al di sotto di 20 msec o al di sopra di 40 msec²³. Nei pazienti con un tempo trans-settale ≤ 20 msec il punto di partenza dell'onda di depolarizzazione in ventricolo sinistro è situato a livello del setto basale o della parete anteriore. Invece nei pazienti con un tempo trans-settale prolungato (>40 msec) il sito di attivazione primario si trova a livello medio-

settale o medio-apicale. Ciò suggerisce che nel primo caso l'attivazione procede attraverso uno dei fascicoli della branca sinistra, mentre nel secondo caso c'è un'attivazione lenta dal ventricolo destro al ventricolo sinistro attraverso il miocardio di lavoro.

L'onda di depolarizzazione elettrica procede quindi dal setto verso le pareti anteriore e inferiore. L'ultima porzione del ventricolo sinistro a essere attivata risulta essere il segmento basale della parete laterale.

Quasi tutti i pazienti con BBS e durata del QRS ≥ 150 msec hanno un tempo di conduzione trans-settale prolungato. Viceversa, i pazienti con BBS e QRS < 150 msec hanno più comunemente un tempo di conduzione trans-settale più breve con un processo di attivazione elettrica più omogeneo e quindi un minor grado di dissincronia inter e intraventricolare.

Attivazione elettrica durante pacing biventricolare

Le regioni del ventricolo sinistro più ritardate sono rappresentate dalla parete laterale o dalla posterolaterale, che quindi rappresentano il sito di stimolazione preferenziale in corso di CRT ²⁴. Durante pacing biventricolare, il ventricolo destro e il ventricolo sinistro possono essere stimolati in modo simultaneo o sequenziale. In genere i cateteri stimolatori sono posizionati sulla superficie endocardica del ventricolo destro a livello dell'apice e sulla superficie epicardica del ventricolo sinistro, da una vena laterale o posterolaterale. La stimolazione biventricolare con un breve intervallo AV che preceda la conduzione intrinseca attraverso il nodo AV genera due onde di depolarizzazione che convergono in corrispondenza della regione anterosuperiore del ventricolo

sinistro, abolendo il tipico pattern “U-shaped” che caratterizza l’attivazione ventricolare nei soggetti con BBS.

In caso di stimolazione del ventricolo sinistro con elettrodo epicardico, se il ritardo AV è adeguato il pattern di attivazione elettrica diventa piu’ sincrono per la fusione tra il fronte d’onda che si propaga dal sito di stimolazione epicardico e quello intrinseco che viaggia attraverso la branca destra. In presenza di un intervallo AV troppo breve, il pattern di attivazione risulta nuovamente asincrono perché non avviene la fusione con l’onda depolarizzante intrinseca. Allo stesso modo, un eccessivo prolungamento dell’intervallo AV determina un pattern di attivazione elettrica asincrono ²⁵⁻²⁶.

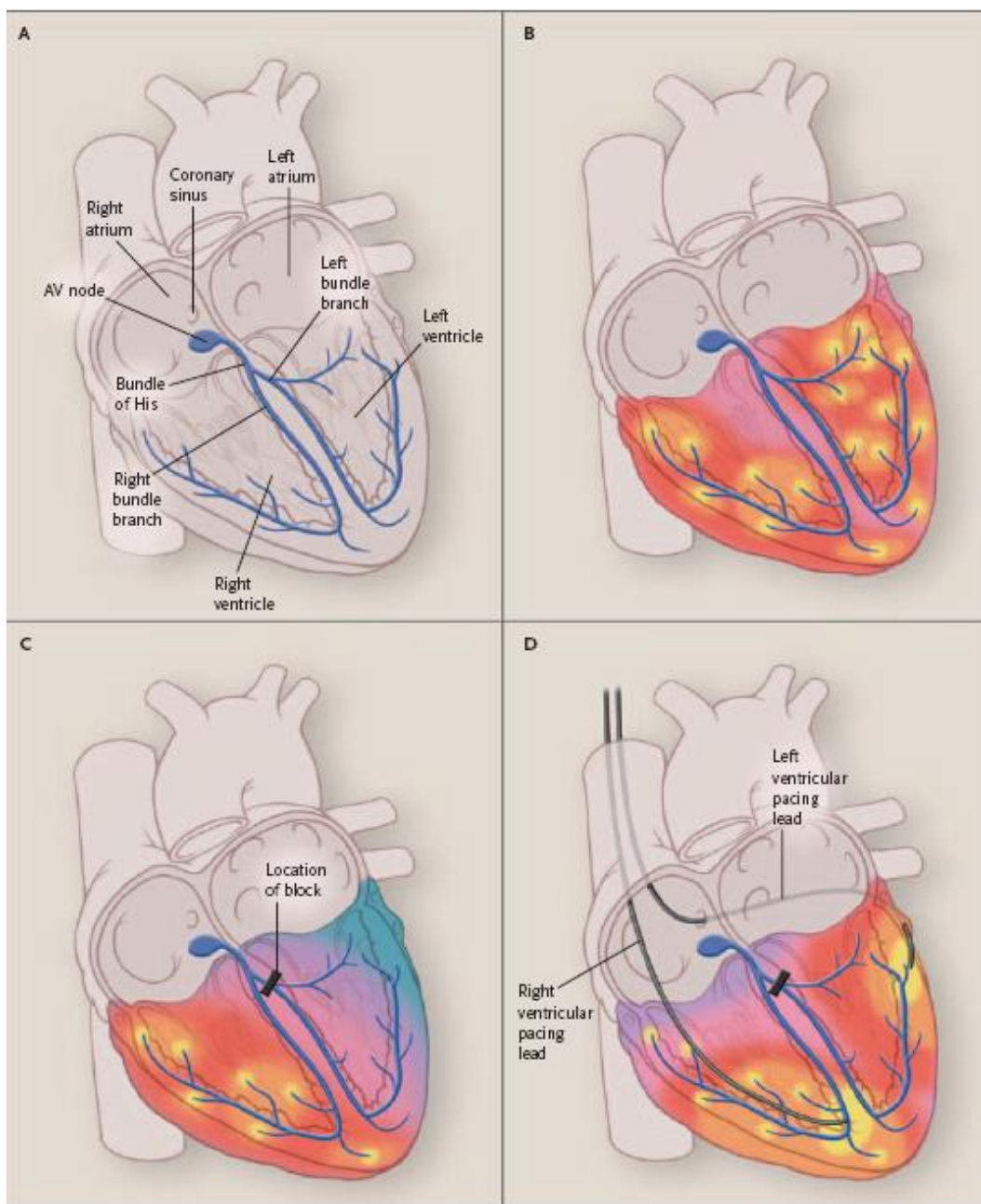


Figura 1a. Attivazione elettrica del cuore in condizioni normali, in soggetti con BBS e in pazienti sottoposti a pacing bi ventricolare

Basi fisiopatologiche della terapia resincronizzante

La contrazione del ventricolo sinistro avviene di norma in modo altamente coordinato. Esiste una normale sequenza di attivazione del miocardio ventricolare,

conseguente alla distribuzione delle fibre del Purkinje, dall'endocardio verso l'epicardio e dall'apice verso la base del ventricolo ²⁶.

La dissincronia di contrazione ha effetti negativi sulla funzione contrattile. In genere la parete attivata più tardivamente è la laterale. Pertanto, la contrazione del setto e della parete anteriore nella prima parte della sistole avviene mentre la parete laterale è ancora rilasciata, ritardando l'incremento della pressione ventricolare e quindi la chiusura della valvola mitralica. La contrazione tardiva della parete laterale determina a sua volta lo stiramento della regione anterosettale, in fase di rilasciamento, per cui parte del lavoro contrattile della parete ritardata viene dissipato e non si traduce in gittata sistolica. Il risultato è il prolungamento della fase di contrazione isovolumetrica e di rilasciamento isovolumetrico con una riduzione del tempo di eiezione. In tal modo, la gittata sistolica e la portata cardiaca si riducono, compare rigurgito mitralico funzionale causato dal ritardo di incremento della pressione ventricolare e dalla contrazione scoordinata dei muscoli papillari ¹⁶.

La combinazione di questi fattori porta alla dilatazione del ventricolo sinistro e al peggioramento della disfunzione ventricolare. Le conseguenze meccaniche della dissincronia intraventricolare possono essere ridotte dal pacing biventricolare. La stimolazione del ventricolo destro e della parete posterolaterale sinistra risulta in una discreta percentuale di casi in un ricoordinamento della contrazione interventricolare e intraventricolare sinistra con riduzione dei volumi ventricolari, aumento dello stroke volume e della frazione di eiezione. Durante la stimolazione simultanea del ventricolo destro e di quello sinistro le due onde di contrazione partono da siti opposti congiungendosi approssimativamente nel mezzo. In tal

modo, il *pacing* biventricolare è capace di creare un *pattern* di contrazione molto simile a quello normale. Un ulteriore miglioramento per la funzionalità di pompa del ventricolo sinistro può dipendere dalla riduzione dell'insufficienza mitralica e dal prolungamento del tempo di riempimento diastolico ²⁶.

Selezione clinica dei pazienti da sottoporre a terapia di resincronizzazione cardiaca

La maggior parte degli studi sui quali si sono basate le evidenze a supporto della CRT hanno selezionato i pazienti sulla base di semplici criteri clinici ²⁷. La durata del QRS è stata considerata nei trials maggiori come l'unico indice di dissincronia per la selezione dei pazienti senza una valutazione diretta dei parametri meccanici di dissincronia. Sulla base dei criteri di inclusione di questi studi, le linee guida internazionali raccomandano la terapia di resincronizzazione in classe I nei pazienti con (Figura 1b):

1. insufficienza cardiaca cronica in classe funzionale II, III IV nonostante terapia medica ottimale;
2. FE \leq 30-35%;
3. Ritmo sinusale e presenza di BBS o di QRS slargato, \geq 150 msec²⁷.

Tuttavia in tutti i maggiori studi clinici, una quota consistente di pazienti (tra il 20 e il 40%) non risponde clinicamente al trattamento ("non-responder") ²⁸⁻²⁹. I criteri utilizzati per definire la risposta alla CRT variano considerevolmente e includono parametri clinici come il miglioramento di classe funzionale NYHA, del test del cammino di 6 minuti, dello score di qualità di vita (MLHF-QOL), o la riduzione del numero di ospedalizzazioni, o parametri strumentali come il

miglioramento del consumo di ossigeno di picco durante esercizio, dei volumi ventricolari o della FE. In un contesto di limitate risorse, la selezione dei pazienti che risponderanno al trattamento rappresenta l'elemento cruciale di un appropriato utilizzo di una terapia complessa, invasiva, non priva di complicanze e ad alto costo come la CRT. Il grado di dissincronia non può essere stimato in base alla sola durata del QRS che non predice in modo accurato la risposta alla CRT ²⁸. I criteri elettrocardiografici raccomandati dalle linee guida sono pertanto inadeguati. Sono stati sviluppati diversi metodi basati prevalentemente sull'impiego dell'ecocardiografia per valutare i candidati al trattamento. La maggior parte degli studi concorda nell'indicare che il grado di dissincronia intraventricolare è il principale fattore predittivo di buona risposta ²⁹. Maggiore è il grado di dissincronia basale, maggiore l'effetto di resincronizzazione del pacing. Tuttavia esiste ancora una notevole difformità nei criteri utilizzati con le diverse metodiche diagnostiche per definire la presenza e il grado di dissincronia

30.

Recommendations for the use of CRT where the evidence is strong—patients in sinus rhythm with NYHA functional class III and ambulatory class IV heart failure and a persistently reduced ejection fraction, despite optimal pharmacological therapy

| Recommendations | Class ^a | Level ^b | Ref ^c |
|--|--------------------|--------------------|------------------|
| LBBB QRS morphology CRT-P/CRT-D is recommended in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 120 ms, LBBB QRS morphology, and an EF $\leq 35\%$, who are expected to survive with good functional status for > 1 year, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death. | I | A | 156, 157 |
| Non-LBBB QRS morphology CRT-P/CRT-D should be considered in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 150 ms, irrespective of QRS morphology, and an EF $\leq 35\%$, who are expected to survive with good functional status for > 1 year, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death. | IIa | A | 156, 157 |

Recommendations for the use of CRT where the evidence is strong—patients in sinus rhythm with NYHA functional class II heart failure and a persistently reduced ejection fraction, despite optimal pharmacological therapy

| Recommendations | Class ^a | Level ^b | Ref ^c |
|--|--------------------|--------------------|------------------|
| LBBB QRS morphology CRT, preferably CRT-D is recommended in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 130 ms, LBBB QRS morphology, and an EF $\leq 30\%$, who are expected to survive for > 1 year with good functional status, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death. | I | A | 154, 155 |
| Non-LBBB QRS morphology CRT, preferably CRT-D should be considered in patients in sinus rhythm with a QRS duration of ≥ 150 ms, irrespective of QRS morphology, and an EF $\leq 30\%$, who are expected to survive for > 1 year with good functional status, to reduce the risk of HF hospitalization and the risk of premature death. | IIa | A | 154, 155 |

Figura 1b. Linee Guida della Società Europea di Cardiologia per la terapia di resincronizzazione cardiaca – Update 2013.

TECNICHE ECOCARDIOGRAFICHE NELLA VALUTAZIONE DELLA DISSINCRONIA MECCANICA

Ruolo dell' ecocardiografia convenzionale nella terapia di resincronizzazione

E' stato già sottolineato che la semplice misurazione della durata del QRS all'ECG è un indice grossolano, scarsamente correlato con la presenza di dissincronia meccanica. Al contrario, l'ecocardiografia sembra essere la metodica piu' idonea per l'identificazione dei pazienti da sottoporre a CRT, così da minimizzare il numero dei "*non-responder*"²⁹⁻³⁰.

Il ruolo dell'ecocardiografia consiste quindi in:

- a) valutazione della dissincronia meccanica nei pazienti con insufficienza cardiaca e BBS, con selezione pre-impianto dei soggetti che potranno beneficiare della CRT (distinzione tra responders e non-responders);
- b) selezione dei pazienti con dissincronia di contrazione pur in presenza di QRS stretto, potenziali candidati alla CRT;
- c) ottimizzazione della programmazione dei PM biventricolari, in particolare ottimizzazione degli intervalli atrio-ventricolare e inter-ventricolare.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca possiamo identificare tre differenti livelli di dissincronia¹⁸:

- 1) dissincronia atrio-ventricolare: ritardo di attivazione ventricolare in relazione all'attività atriale dovuto a un allungamento dell'intervallo PR (nei pazienti in ritmo sinusale);

- 2) dissincronia interventricolare: ritardo di attivazione elettrica del ventricolo sinistro rispetto al ventricolo destro con conseguente ritardo dell'inizio della sistole del ventricolo sinistro;
- 3) dissincronia intraventricolare: ritardo di attivazione di alcuni segmenti del ventricolo sinistro nel periodo di eiezione e/o prolungamento della contrazione dopo la chiusura della valvola aortica.

Dissincronia atrio-ventricolare

Nei pazienti in ritmo sinusale, il prolungamento dell'intervallo PR porta a un ritardo dell'inizio della sistole ventricolare in relazione alla contrazione atriale che determina un precarico subottimale e quindi compromette la performance ventricolare. Il prolungamento dell'intervallo tra la contrazione atriale e l'attivazione ventricolare va a discapito del riempimento diastolico precoce. Il tempo totale di riempimento diastolico (dFT) risulta accorciato con fusione delle onde E e A (Fig. 2). In presenza di severa dissincronia AV, il dFT misura meno del 40-45% del corrispondente ciclo cardiaco e le onde E e A sono fuse. Ottimizzando il tempo di conduzione atrioventricolare, si può migliorare il tempo di riempimento diastolico (circa il 50-60% del corrispondente ciclo cardiaco) e si elimina il rigurgito mitralico diastolico. Difatti il ritardo tra la contrazione atriale e l'inizio dell'incremento pressorio in ventricolo sinistro può causare un flusso retrogrado dal ventricolo in atrio sinistro durante questa fase con conseguente rigurgito mitralico diastolico ³¹.

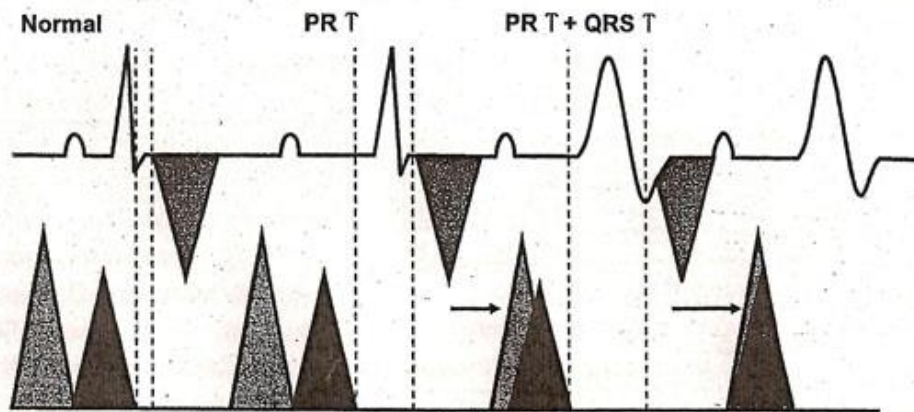


Figura 2. Il prolungamento del PR ritarda il flusso aortico e di conseguenza il riempimento diastolico precoce che si avvicina notevolmente alla contrazione atriale. Ciò determina la fusione delle onde E e A e la riduzione del tempo di riempimento diastolico.

Dissincronia interventricolare

In condizioni normali la fase eiettiva dei due ventricoli avviene in maniera quasi simultanea e il ritardo meccanico interventricolare (IVMD) è prossimo allo zero. Questo parametro è definito come la differenza tra gli intervalli di pre-eiezione del ventricolo sinistro e quello destro (LV-PEI, RV-PEI) ed è misurato mediante Doppler pulsato come l'intervallo di tempo tra l'inizio del QRS e l'inizio del flusso eiettivo aortico o polmonare. Un ritardo interventricolare superiore a 40 ms in pazienti con $QRS \geq 120$ ms indica la presenza di significativa dissincronia interventricolare. Un altro indice di dissincronia interventricolare è rappresentato dalla differenza tra il tempo al picco della velocità sistolica a livello della porzione basale della parete libera del ventricolo destro e della parete laterale del ventricolo sinistro, calcolato mediante doppler tissutale.

Il valore prognostico della dissincronia interventricolare, specie in pazienti con durata del QRS <150 ms, è limitato, mentre risulta di maggior rilievo la valutazione della dissincronia intraventricolare ³¹.

Dissincronia intraventricolare

Probabilmente la valutazione più importante nell'ambito dei soggetti candidati a CRT riguarda la presenza di dissincronia intraventricolare sinistra, cioè la misurazione del ritardo di contrazione tra i diversi segmenti miocardici.

La stima più semplice è ottenibile analizzando la contrazione a livello delle pareti anteroseptale e posteriore mediante tecnica M-Mode dalla proiezione parasternale asse corto. Il ritardo di movimento delle pareti settale e posteriore (SPWMD) è misurato tra il massimo movimento sistolico verso l'interno della parete settale e quello della parete posteriore. Secondo Pitzalis et al, un SPWMD > 130 ms predice un buon recupero clinico e funzionale dopo stimolazione biventricolare (Fig. 3) ³². Uno dei limiti di questa metodica è dovuto al fatto che nell'insufficienza cardiaca in stadio avanzato è presente una bassa frazione di eiezione e il movimento delle pareti ventricolari è gravemente ridotto, cosicché identificare un picco sistolico di spostamento della parete verso l'interno risulta molto difficile.

Una delle più importanti manifestazioni della dissincronia intraventricolare è rappresentata dalla presenza della contrazione post-sistolica (contrazione che avviene dopo la chiusura della valvola aortica). Gli ultimi segmenti attivati possono trovarsi ancora in uno stato di contrazione mentre quelli che si sono attivati per primi sono già in fase di rilasciamento. Quindi, il riempimento

ventricolare coincide con questa fase di contrazione post-sistolica dei segmenti ritardati, con conseguente sovrapposizione tra sistole e diastole ²⁹. Questo fenomeno può essere elegantemente visualizzato mediante Doppler tissutale, ma anche mediante ecocardiografia convenzionale. L'inizio del riempimento ventricolare può essere misurato con il Doppler pulsato transmitralico come intervallo tra l'inizio del QRS e l'inizio del riempimento ventricolare (Q-E). Questo intervallo di tempo deve essere paragonato con il tempo al picco dell'escursione sistolica della parete posterolaterale (intervallo Q-PL) o del setto interventricolare (Q-IVS), misurabile anche mediante tecnica M-Mode. In situazioni normali gli intervalli Q-PL e Q-IVS non devono eccedere l'intervallo Q-E (Fig. 4) ²⁹.

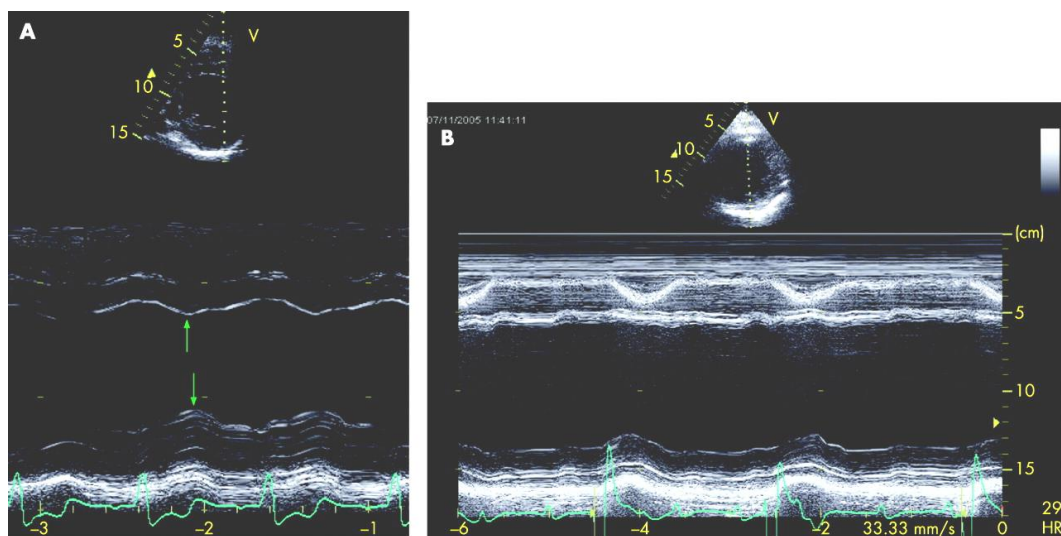


Figura 3. Indice di Pitzalis

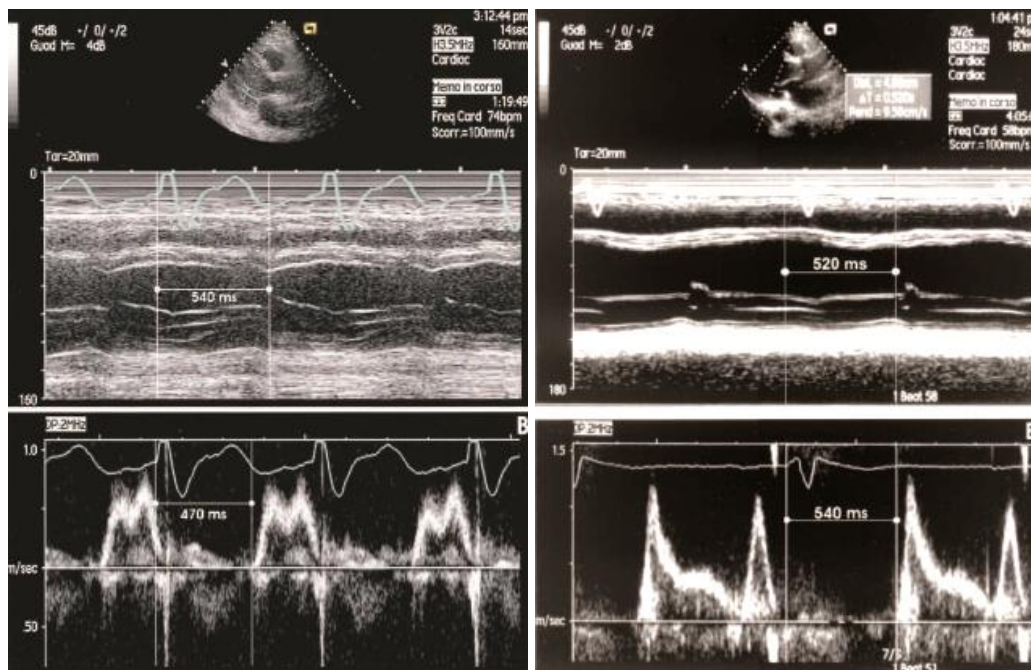


Figura 4. Confronto tra intervallo Q-IVS e Q-E a sinistra e tra intervallo Q-PL e Q-E a destra.

Recenti tecniche ecocardiografiche nella valutazione della terapia di resincronizzazione cardiaca

Le nuove tecniche ecocardiografiche hanno permesso una migliore valutazione quantitativa della funzione cardiaca globale e regionale e in particolare della dissincronia sistolica. Queste includono il *Doppler tissutale pulsato* (TDI), il *color-TDI* e le tecniche di post-processing delle immagini TDI come lo *strain* e lo *strain rate* e il *tissue synchronization imaging*. Altre nuove tecnologie sono rappresentate dal *velocity vector imaging*, dallo *speckle tracking* e dall'*ecocardiografia tridimensionale in tempo reale*.

Tissue Doppler Imaging

Il TDI è un particolare tipo di Doppler usato per determinare la direzione e la velocità di movimento del miocardio. Piuttosto che registrare le

elevate velocità del flusso ematico, il TDI utilizza filtri che rimuovono questi segnali per rilevare esclusivamente le basse velocità di movimento del tessuto miocardico. Le velocità di parete sono in genere inferiori a 15 cm/sec, molto più basse rispetto alle velocità del flusso ematico. Nell'analisi TDI, le immagini bidimensionali sono utilizzate per costruire curve di velocità miocardica, posizionando il volume campione in una specifica regione di interesse. La curva di velocità miocardica può essere ottenuta in tempo reale mediante TDI pulsato o ricostruita *off line* dalle immagini 2D del color-TDI. Per valutare la funzione e il grado di dissincronia cardiaca, il TDI deve essere effettuato dalla proiezione apicale 4-, 2- e 3-camere se si vuole esaminare il movimento delle fibre miocardiche longitudinali; in alternativa può essere usata la proiezione parasternale asse corto per valutare il movimento delle fibre circolari. Da tempo è noto che le fibre miocardiche endocardiche e epicardiche sono disposte longitudinalmente mentre le fibre centrali sono allineate in senso circolare. Le curve di velocità miocardiche consistono di onde sistoliche relative alla contrazione isovolumetrica e alla fase di eiezione, entrambe positive. Durante la diastole si registra un'onda relativa al rilasciamento isovolumetrico (negativa o bifasica), l'onda E' proto diastolica e l'onda E' telediastolica che sono negative (Fig. 5)³¹.

Quando si utilizza il TDI pulsato spettrale si analizza on-line la velocità di movimento di un segmento della parete ventricolare. Ciò preclude la possibilità di analizzare siti multipli durante lo stesso ciclo cardiaco. È possibile allora memorizzare le sequenze 2D color TDI di uno o più cicli cardiaci ed effettuare

l'analisi in un secondo momento (*off line*) così da paragonare la velocità di movimento di più segmenti simultaneamente (Figg. 6-7).

In letteratura la valutazione quantitativa della dissincronia è stata effettuata prendendo come riferimento il tempo dall'inizio del complesso QRS al piede o al picco dell'onda sistolica di eiezione. Bax ha proposto come indice di dissincronia predittivo di buona risposta alla CRT un ritardo tra setto basale e parete laterale basale di 60 ms o maggiore, prendendo come riferimento il tempo tra l'inizio del QRS e il picco dell'onda sistolica ³³. In un successivo lavoro, Bax et al hanno proposto come indice di dissincronia la presenza di un ritardo tra le velocità dei segmenti basale del setto, parete anteriore, laterale e inferiore di 65 msec o più ³⁴. Yu ha proposto un indice di dissincronia corrispondente alla deviazione standard tra i tempi al picco della velocità sistolica miocardica. Tale indice, calcolato su un modello a 12 segmenti (6 basali e 6 medi), predice una buona risposta alla CRT se superiore a 32,6 msec ³⁵.

Nel lavoro pubblicato da Penicka et al, veniva misurato il tempo onda Q – piede onda sistolica a livello del tratto basale del setto, della parete laterale e posteriore. Una differenza ≥ 102 msec tra il segmento più precoce e il più tardivo risultava avere un'accuratezza dell' 88% nel predire la risposta alla CRT ³⁶.

Ansalone ha proposto la misurazione di un indice definito "Closing Opening", cioè il tempo tra la fine dell'onda A' e l'inizio dell'onda E' del ciclo cardiaco successivo, corrispondente all'intervallo tra la chiusura e l'apertura della valvola mitrale. Il CO comprende le onde relative al rilascio isovolumetrico, alla fase di eiezione e alla contrazione isovolumetrica (Fig. 8) ²⁸.

Yu et al hanno riportato l'utilizzo del Tissue Synchronization Imaging (TSI) per l'analisi della dissincronia di contrazione. Il TSI rappresenta la dissincronia regionale su immagini bidimensionali trasformando in codice di colore le informazioni temporali derivanti dalle curve di velocità del TDI. Il parametro di riferimento è il tempo alla velocità di picco sistolico regionale ³⁷. Confrontando la mappa di colore delle pareti, è possibile visualizzare direttamente il ritardo regionale in sistole, essendo le zone più precoci rappresentate in verde e le più tardive in rosso (Fig. 9) .

E' inoltre possibile acquisire simultaneamente un volume triplano con immagini color TDI del ventricolo sinistro. Nel post-processing la tecnica TSI può essere applicata al volume triplano, così da rappresentare contemporaneamente le velocità di picco sistolico registrate sulle varie pareti del ventricolo in un unico battito cardiaco (Fig. 10) ²⁹.

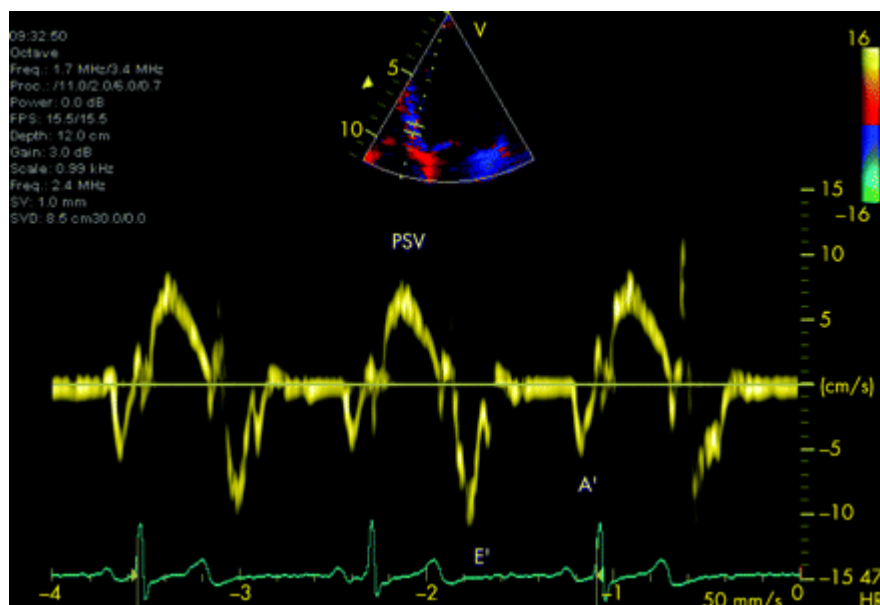


Figura 5. TDI pulsato spettrale.

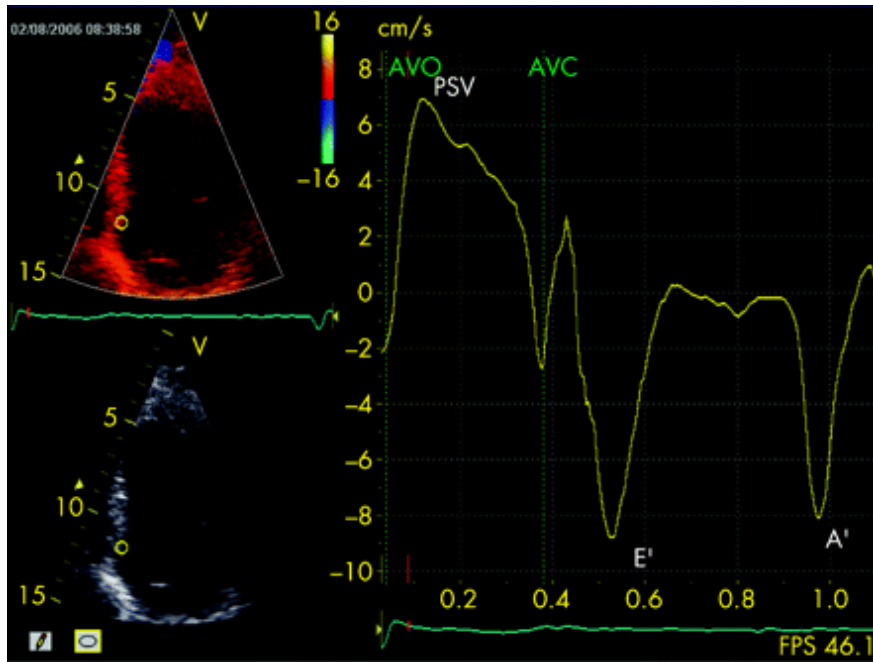


Figura 6. Curva di velocità miocardica ottenuta off-line dal 2D Color TDI.

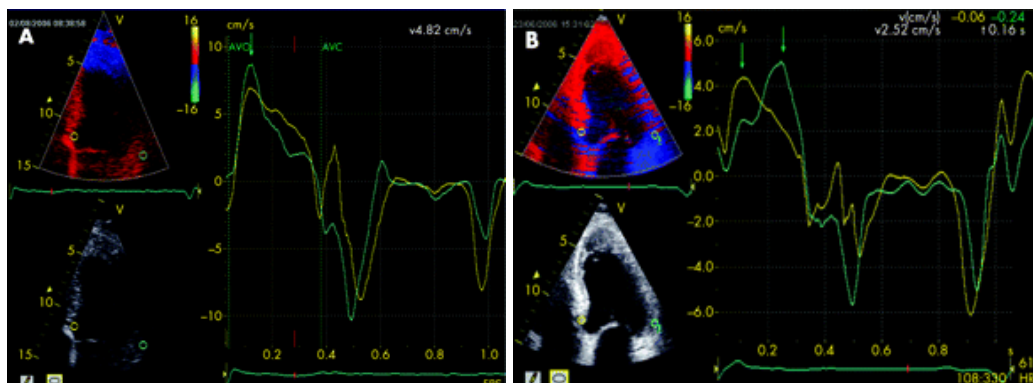


Figura 7. Confronto tra le due curve di velocità dei segmenti basali del setto e della parete laterale in un soggetto normale (A) e in un paziente con dissincronia (B).

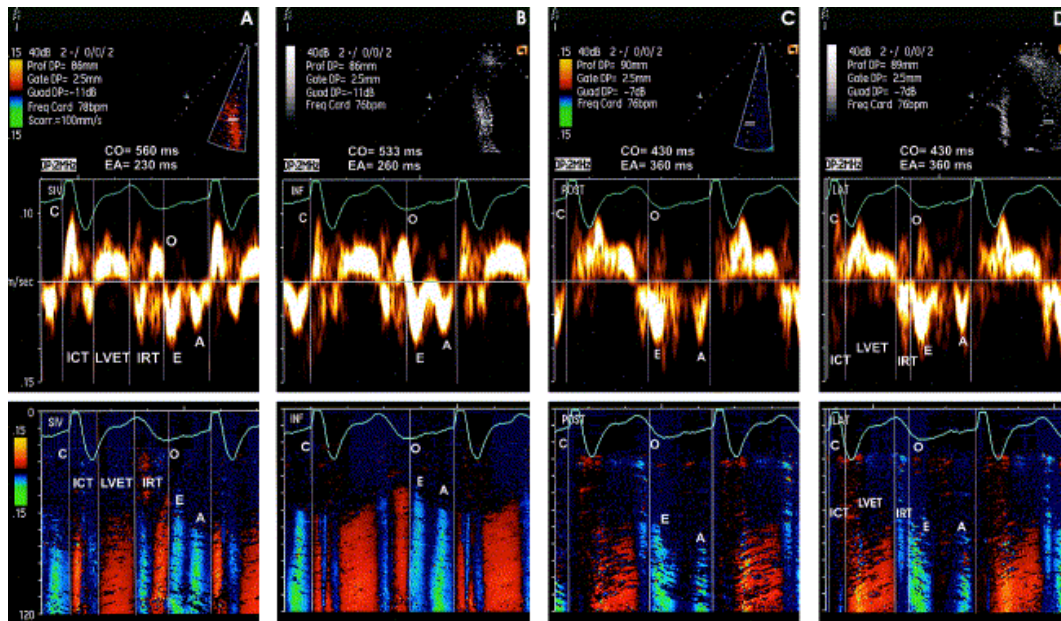


Figura 8. TDI pulsato e color M-Mode TDI: calcolo del “CO”.

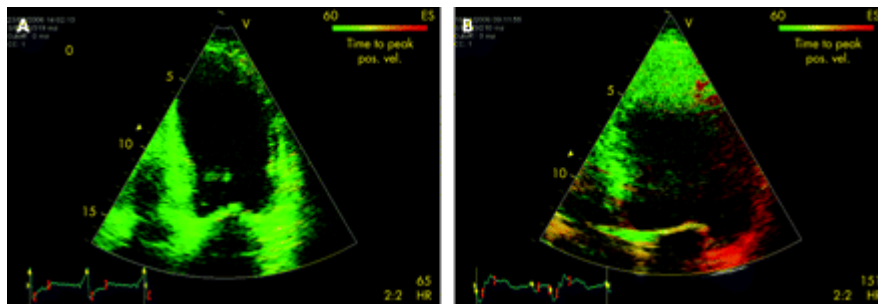


Figura 9. Tissue Synchronisation Imaging

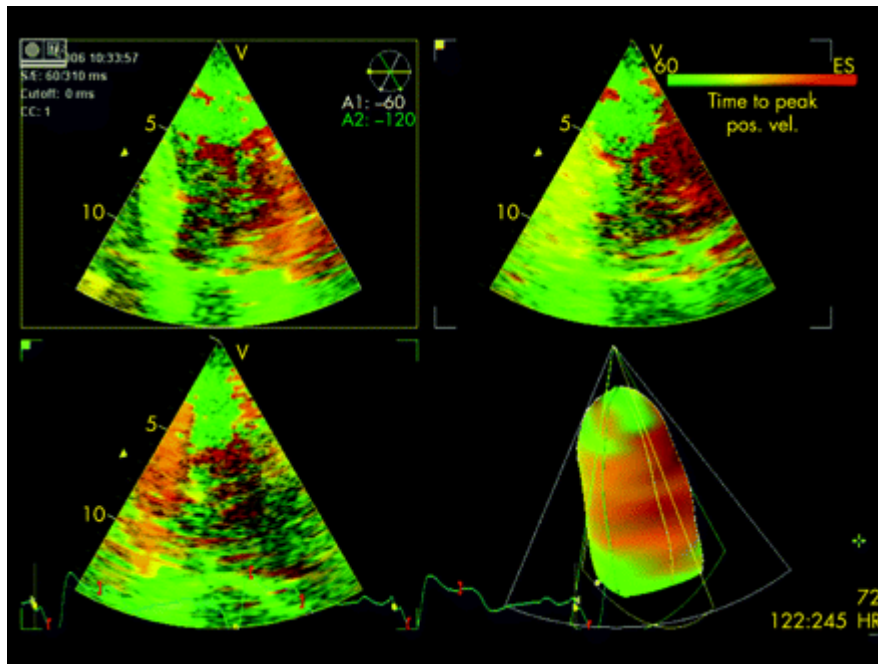


Figure 10. Esempio di tissue synchronization imaging applicato a un volume triplano.

Strain, Strain Rate

Lo strain è la misura della deformazione regionale miocardica, cioè dell'allungamento o accorciamento di un segmento di parete. Si calcola come il cambiamento di distanza tra due punti diviso la distanza iniziale, secondo la formula:

$$\varepsilon = (l-l_0)/l_0*100$$

dove l è la lunghezza istantanea, l_0 è la lunghezza iniziale.

Lo strain rate riflette il tasso di variazione dello strain durante un ciclo cardiaco (cioè la derivata prima della curva di strain). Quindi lo strain rate è dato da $\Delta\varepsilon/\Delta t$, cioè rappresenta la velocità di deformazione del miocardio nel tempo. I valori di strain e strain rate possono essere ottenuti dai dati TDI: lo strain rate è ottenuto dal gradiente di velocità istantanea in un piccolo segmento miocardico, mentre lo strain è calcolato come l'integrale dei valori di strain rate ²⁹.

Quindi lo strain sistolico riflette l'entità dell'accorciamento delle fibre miocardiche, mentre lo strain rate riflette la velocità di accorciamento delle stesse. Il tempo al picco sistolico della curva di strain o di strain rate è stato utilizzato per la valutazione della dissincronia (Figg. 11-12). Studi comparativi hanno dimostrato un'utilità inferiore al TDI, nonostante le curve di strain presentino minori artefatti da traslazione o da tethering delle strutture adiacenti ³⁷. Studi iniziali hanno infatti misurato dalle proiezioni apicali lo strain longitudinale, ottenendo bassi valori predittivi ³⁷. Risultati lievemente superiori sono stati ottenuti valutando la presenza di dissincronia dalla misura dello strain radiale in proiezione parasternale asse corto. Una differenza >130 msec nel picco di strain tra setto e parete posteriore era predittiva di reverse remodeling post-CRT ³⁰.

Il TDI, le curve di strain e strain rate, come tutte le tecniche derivate dal doppler, risentono dell'angolo tra fascio ultrasonoro e vettore di movimento della regione esaminata. Il TDI valuta lo strain solo lungo la direzione del fascio ultrasonoro, trascurando lo strain perpendicolare e azimutale. Per superare queste limitazioni, è stata sviluppata una nuova tecnica nota come speckle-tracking³⁸.

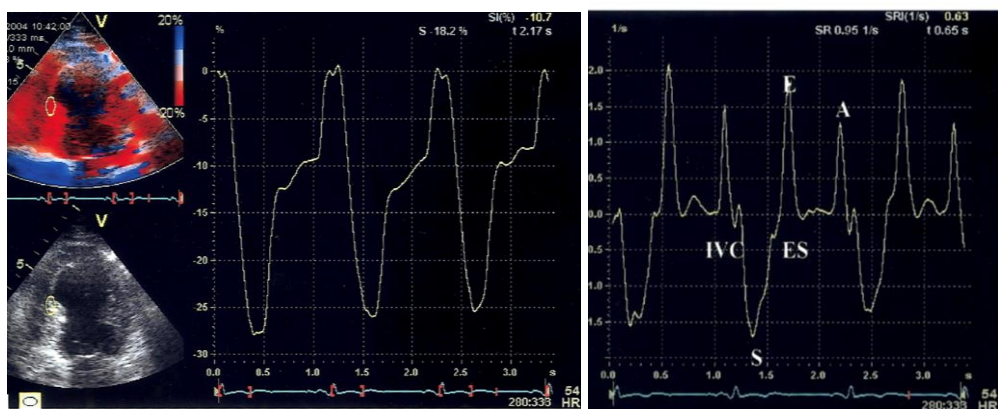


Figura 11. Curve di strain (sinistra) e strain rate (destra) longitudinale derivate dal TDI.

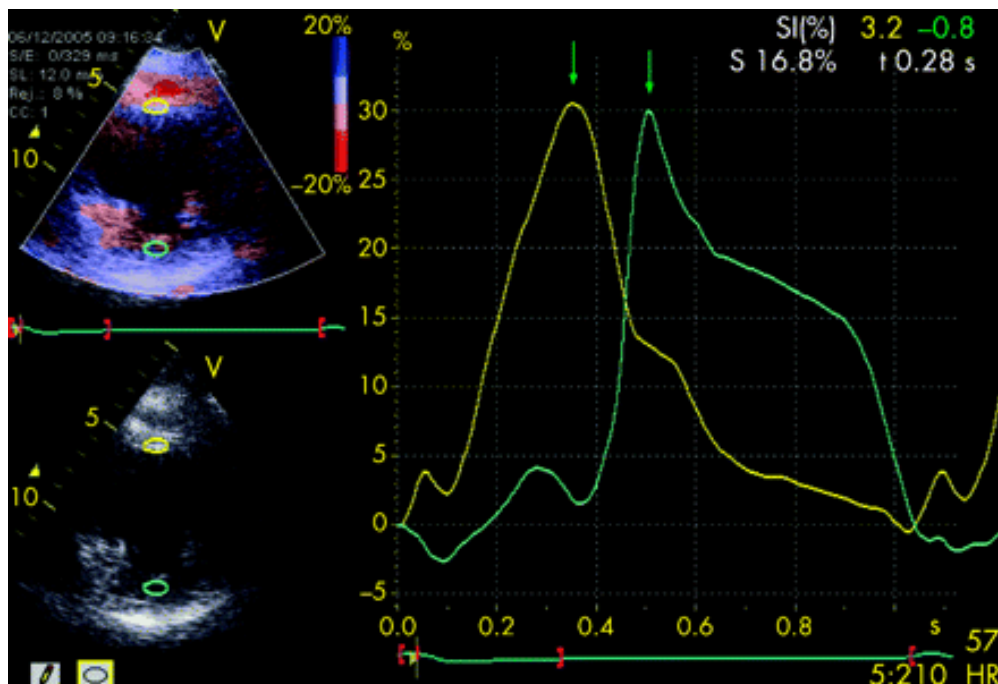


Figura 12. Curva di strain radiale derivata dal TDI in un paziente con dissincronia.

Speckle Tracking

In un'immagine in scala di grigi l'interferenza tra fascio ultrasonoro e tessuto miocardico crea un insieme di speckle, cioè di piccoli punti iperecogeni. Il pattern di speckle rappresenta "l'impronta digitale" del miocardio poichè è caratteristico per ogni segmento di parete e rimane costante durante il ciclo cardiaco. Possiamo quindi individuare aree definite di tessuto miocardico, ciascuna delle quali presenta un caratteristico pattern di speckle che può essere seguito durante tutto il ciclo cardiaco in ogni direzione (Fig. 13). La posizione geometrica degli speckle cambia infatti con il movimento del tessuto circostante. Seguendo lo spostamento degli speckle nei vari frame si può calcolare la velocità di movimento, lo strain e lo strain rate. Poiché non è basata su misurazioni Doppler, la tecnica è indipendente dall'angolo di incidenza del fascio ultrasonoro. Dal punto di vista pratico, l'esame richiede l'acquisizione di un cineloop con un frame rate di 60-90 fps comprendente almeno un ciclo cardiaco, dalle tre proiezioni apicali standard o dalla proiezione parasternale asse corto a livello dei muscoli papillari. Il ventricolo viene suddiviso in 6 segmenti in ciascuna delle 3 proiezioni apicali standard o nella proiezione parasternale asse corto. Per ciascun segmento il software calcola in base allo spostamento degli speckle la velocità di movimento, lo strain, lo strain rate longitudinale, radiale e circonferenziale (Figg. 14-16) ³⁸.

Suffoletto ha dimostrato che il calcolo dello strain bidimensionale radiale dalla proiezione parasternale asse corto fornisce informazioni aggiuntive nell'individuare la presenza di dissincronia e nel predire la risposta alla CRT. Sono stati confrontati i tempi al picco di strain sistolico radiale delle pareti

anterosettale e posteriore e la presenza di dissincronia è stata definita come una differenza ≥ 130 ms (Figg. 17-18). I risultati hanno dimostrato che lo strain radiale calcolato mediante speckle tracking è un buon predittore di risposta alla CRT e che correla con lo strain radiale derivato dal TDI ($r=0,93$). Tuttavia essendo indipendente dall'angolo di incidenza lo speckle-tracking può valutare lo strain anche sulle pareti non allineate col fascio ultrasonoro e quindi non analizzabili mediante TDI. In tal modo, aggiunge informazioni più precise sulla sede di maggior ritardo e consente di ottimizzare il posizionamento dell'elettrocaterete, ottenendo risultati migliori a lungo termine ³⁹.

Sebbene lo speckle-tracking non è influenzato dall'angolo di incidenza come gli altri indici doppler-derivati, il movimento perpendicolare al fascio ultrasonoro presenta un maggior rischio di errore. Una limitazione comune a tutte le tecniche bidimensionali è il movimento attraverso i piani. Durante la sistole la base del ventricolo si muove verso l'apice, si hanno movimenti di traslazione e di torsione del ventricolo. Questo implica che il pattern di speckle presente in un frame potrebbe essere differente sul frame successivo. La risoluzione temporale dello speckle-tracking è più bassa del TDI (30-90 fps vs 100-200 fps): bassi frame rate fanno sì che il pattern di speckle cambi eccessivamente da frame a frame e impedisca una precisa caratterizzazione del movimento regionale miocardico. Il frame rate deve essere di almeno 30 Hz, con una media accettabile di 65 Hz ³⁸. Queste limitazioni possono essere superate con la recente introduzione del 3D Speckle Tracking in cui il movimento degli speckle può essere seguito in ogni direzione in uno spazio tridimensionale (Fig. 19). Non sono ancora disponibili

sufficienti dati scientifici che indichino il valore predittivo del 3D Speckle Tracking nel predire la risposta alla CRT.

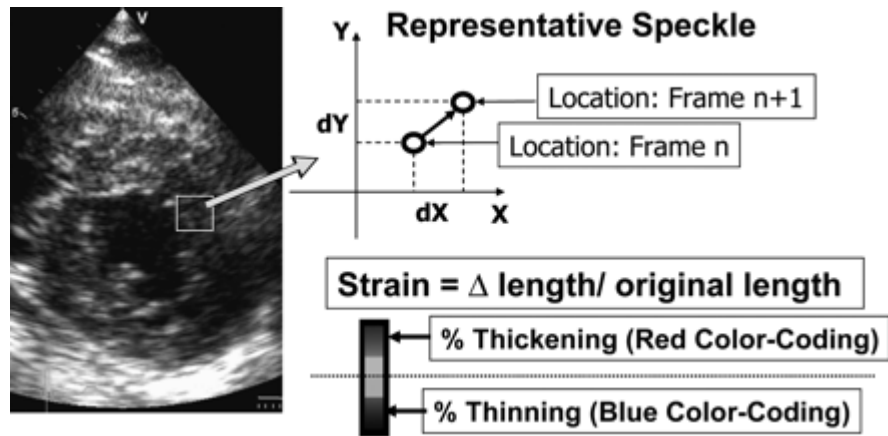


Figura 13. Calcolo dello strain bidimensionale mediante tecnica Speckle Tracking.

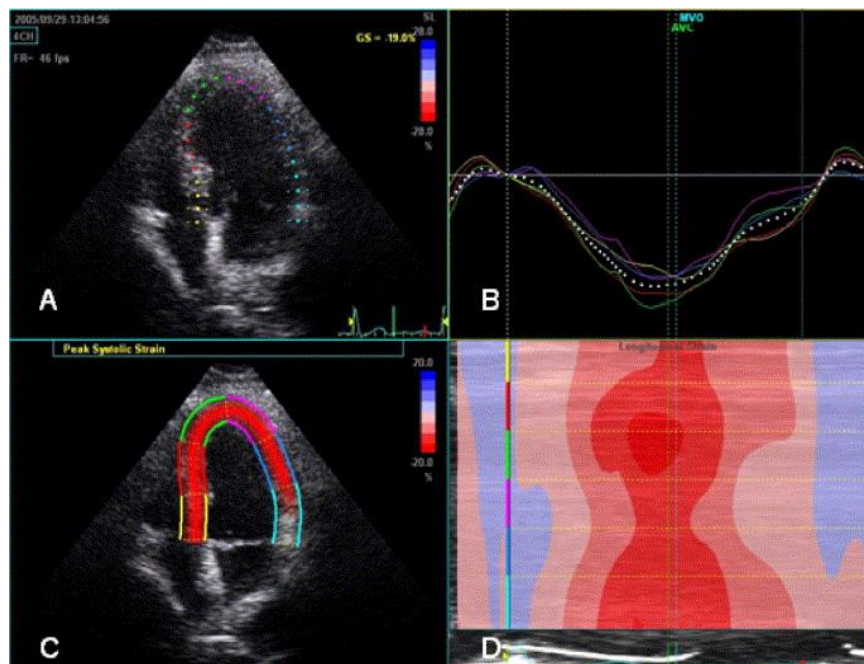


Figura 14. Calcolo dello strain longitudinale mediante speckle-tracking in un soggetto normale.

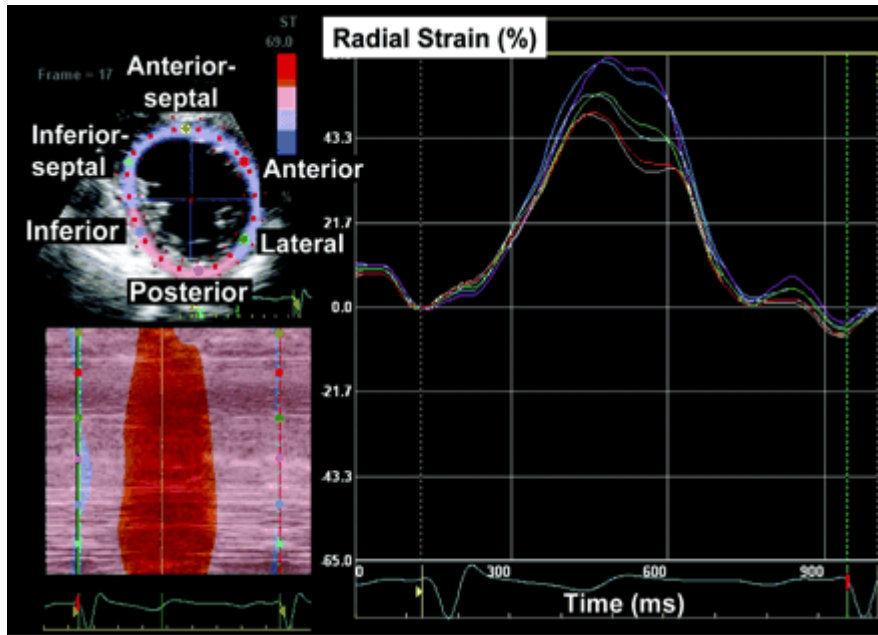


Figura 15. Curve di strain radiale in un soggetto normale che mostrano come il picco di strain sia sincrono per i 6 segmenti ventricolari considerati.

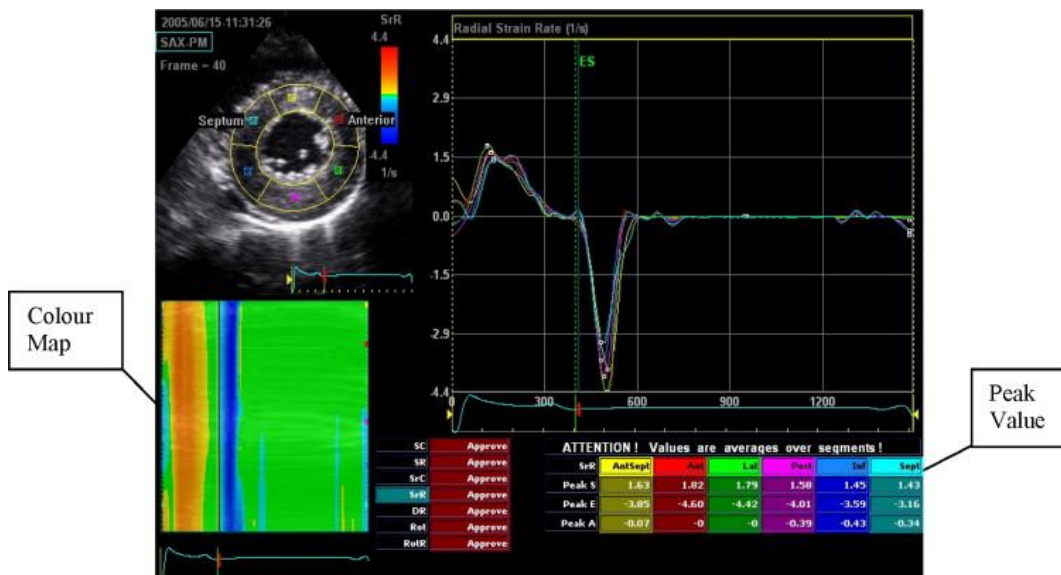


Figura 16. Curve di strain rate radiale in un soggetto normale.

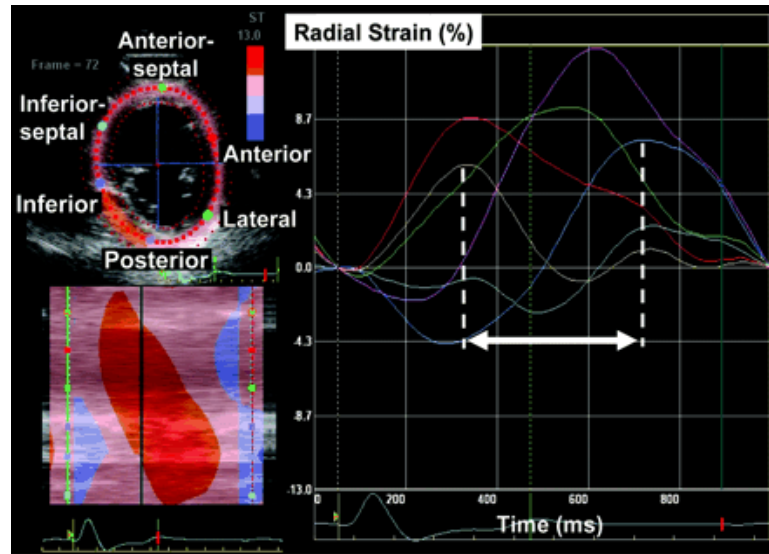


Figura 17. Curve di strain radiale in un paziente con insufficienza cardiaca e BBS che mostrano una differenza di tempo tra la curva piu' precoce (anterosettale) e la più tardiva (parete inferiore) >130 msec.

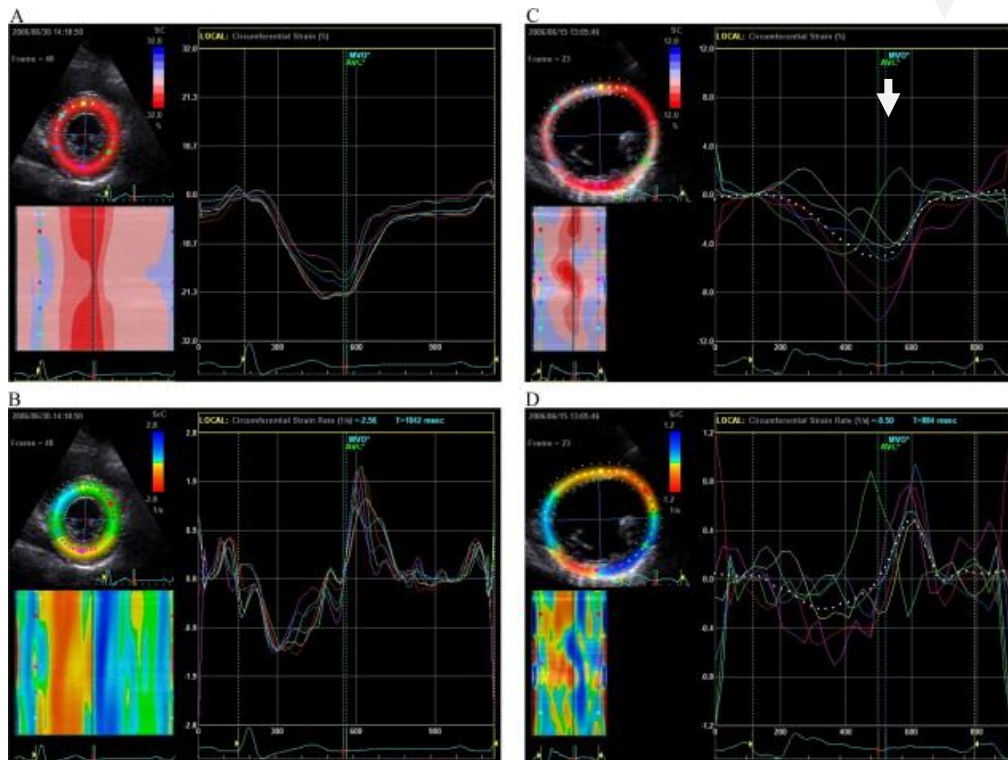


Figura 18. Strain e strain rate circonferenziale in un soggetto normale (A,B) e in un paziente con dissincronia (C,D).

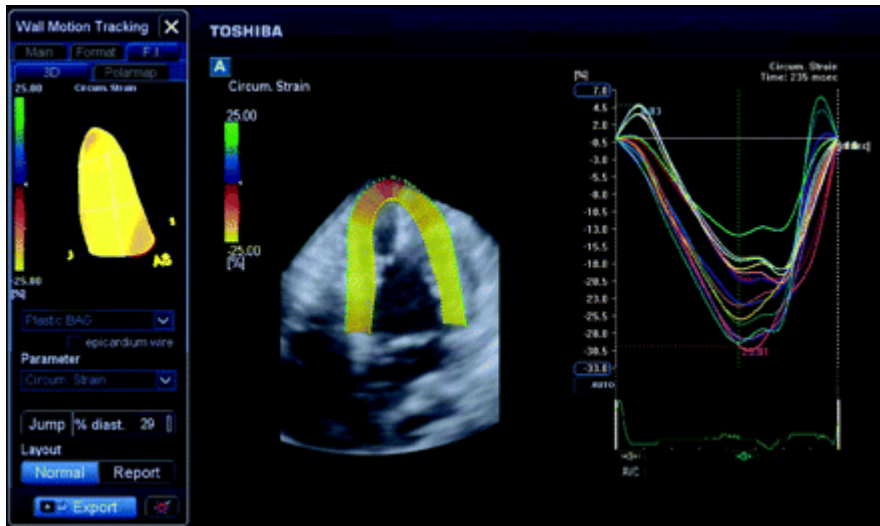


Figura 19. Calcolo dello strain mediante 3D speckle-tracking

Velocity Vector Imaging (VVI)

Il VVI è una metodica bidimensionale, indipendente dall'angolo di incidenza del fascio ultrasonoro, utilizzata per valutare la funzione globale e regionale del ventricolo sinistro. Questa tecnica misura la velocità e la direzione di movimento del bordo endocardico che vengono rappresentate sotto forma di vettori (Fig. 20). Posizionando la regione di interesse su un qualsiasi punto dell'immagine 2D si ottengono le relative curve di velocità, strain e strain rate. Il VVI è stato proposto per la valutazione della dissincronia sistolica del ventricolo sinistro (Fig. 21) ⁴⁰.

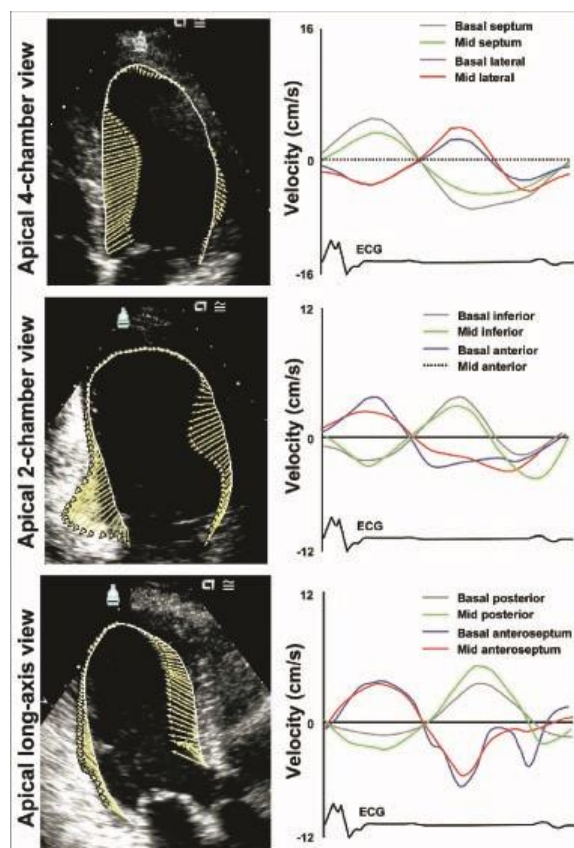


Figura 20. Rappresentazione vettoriale della direzione e velocità di movimento endocardica in un soggetto con BBS e ritardo della parete inferoposterolaterale.

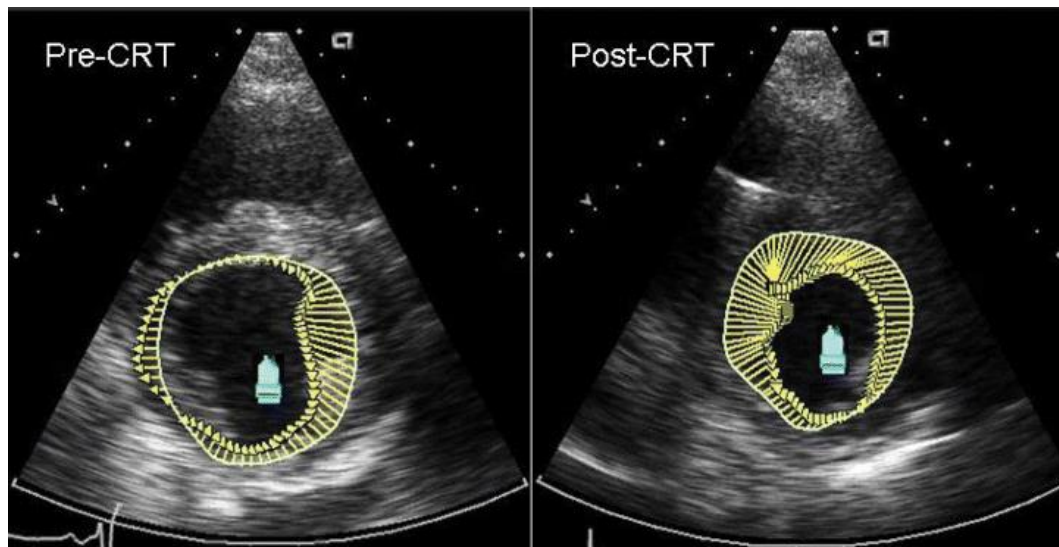


Figura 21. Rappresentazione vettoriale della direzione e velocità di movimento endocardica in un paziente con dissincronia in condizioni di base e dopo pacing biventriolare.

Ecocardiografia Tridimensionale in tempo reale

L'ecocardiografia tridimensionale in tempo reale (RT3DE) consente di valutare la presenza di dissincronia intraventricolare in modo semplice e riproducibile, analizzando contemporaneamente tutti i 16 segmenti ventricolari descritti dall'American Society of Echocardiography²⁹⁻³⁰. Il rationale dell'uso del RT3DE risiede nel presupposto che in un ventricolo sincrone, tutti i segmenti dovrebbero raggiungere il minimo volume sistolico simultaneamente (Fig. 22). Variazioni in questo timing tra i diversi segmenti indica la presenza di dissincronia (Figg. 23-24). L'esame richiede l'acquisizione di un volume piramidale del ventricolo sinistro dalla proiezione apicale utilizzando una sonda Matrix X4. La successiva analisi off-line prevede la determinazione

semiautomatica del bordo endocardico con elaborazione di un modello tridimensionale a 16 o 17 segmenti, da cui si derivano le curve volumetriche globale e regionali. Il volume ottenuto viene infatti suddiviso in sottovolumi piramidali con la base posizionata sulle pareti del ventricolo e l'apice di ciascuno confluyente verso il centro della cavità. Dalle curve volume-tempo si può ricavare il tempo di raggiungimento del minimo volume sistolico sia globale che regionale, cioè relativo a ciascuno dei 16 segmenti ventricolari ⁴¹. L'indice di dissincronia sistolica (SDI) può essere calcolato come la deviazione standard dei tempi tele sistolici misurati su tutti i 16 segmenti. Per poter confrontare soggetti con diverse frequenze cardiache, l'SDI è espresso come percentuale della durata del ciclo cardiaco, piuttosto che in millisecondi. Uno studio recente di Kapetanakis et al ha dimostrato che il calcolo dell'SDI è riproducibile, avendo una variabilità interosservatore <10%. I valori di SDI, che nei soggetti normali sono <5%, aumentano con il peggiorare della disfunzione sistolica, indipendentemente dalla durata del QRS ⁴². Inoltre, i valori di SDI si riducono significativamente dopo CRT nei responders, ma non nei non responders. I responders presentavano prima dell'impianto valori più elevati di SDI rispetto ai non-responders ⁴².

Il RT3DE consente di valutare simultaneamente la funzione di tutti i 16 segmenti ventricolari, comprendendo nell'analisi anche i segmenti apicali, inevitabilmente esclusi per motivi di inadeguatezza tecnica dall'esame TDI.

Il complesso movimento sistolico del ventricolo sinistro, che si estrinseca contemporaneamente in direzione longitudinale, radiale, circonferenziale e elicoidale, ha notevolmente limitato l'affidabilità e l'accuratezza delle metodiche ecocardiografiche basate sull'analisi del movimento di parete. Il RT3DE supera

questo complesso problema, valutando il prodotto finale del movimento di parete, cioè lo svuotamento regionale del ventricolo sinistro, rappresentato dalle curve volume-tempo.

Uno studio eseguito da Burgess et al su 100 pazienti affetti da cardiopatia ischemica ha valutato la correlazione tra i dati ottenuti mediante RT3DE e TDI, in particolare per l'identificazione della sede di massimo ritardo. I risultati hanno dimostrato una scarsa correlazione tra i dati ottenuti con le due metodiche, sia per quanto riguarda gli indici globali di dissincronia, sia nell'identificazione della parete più ritardata. Inoltre è stato preso come riferimento l'M-Mode anatomico (AMM) eseguito off-line dalle proiezioni apicali 4-, 3- e 2-camere a livello dei segmenti basali e medi ed è emersa una scarsa correlazione tra TDI e AMM, mentre la concordanza tra RT3DE e AMM è risultata decisamente migliore (χ^2 16,2 – $p < 0,001$)⁴³. Il TDI e il RT3DE campionano due eventi fisiologici differenti. Da una parte si misura la velocità di picco tissutale che viene raggiunta in protosistole, dall'altra si calcola il tempo al minimo volume sistolico che è un evento telesistolico. Inoltre il TDI valuta i movimenti sul piano longitudinale, mentre il RT3DE rileva un evento che si estrinseca in direzione radiale. Allo stato attuale non è chiaro se le misure tissutali di dissincronia siano da preferire ai cambiamenti volumetrici regionali e nessuno studio ha messo in confronto la capacità delle due tecniche di predire la risposta alla CRT²⁹⁻³⁰. La differenza nella stima della dissincronia può influenzare la selezione dei pazienti da sottoporre a CRT, e la divergenza nel sito di massimo ritardo meccanico può influire sulla scelta del posizionamento dell'elettrocattetero.

I principali limiti del RT3DE sono dati dal basso frame rate che riduce la sensibilità della metodica, dalla limitata applicabilità della metodica nei soggetti con subottimale definizione del bordo endocardico, dalla presenza di artefatti da traslazione. L'utilizzo di mezzi di contrasto che migliorano la visualizzazione del bordo endocardico potrebbe aumentare la fattibilità del RT3DE ⁴¹. Inoltre, il modello 3D deriva da un'acquisizione effettuata in 4 cicli cardiaci successivi, per cui la quantificazione dello svuotamento regionale viene di fatto eseguita su cicli cardiaci differenti.

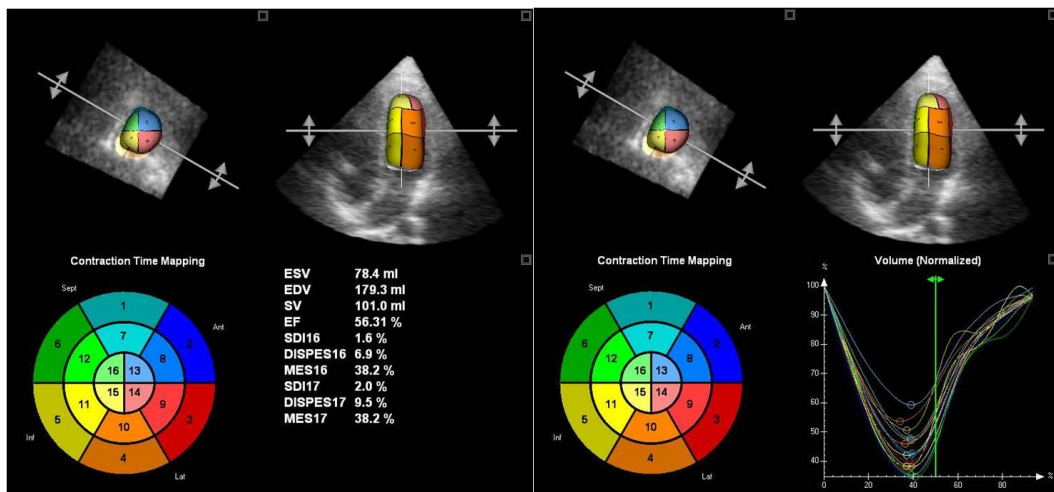


Figura 22. Analisi dello svuotamento regionale del ventricolo sinistro mediante RT3DE in un soggetto normale.

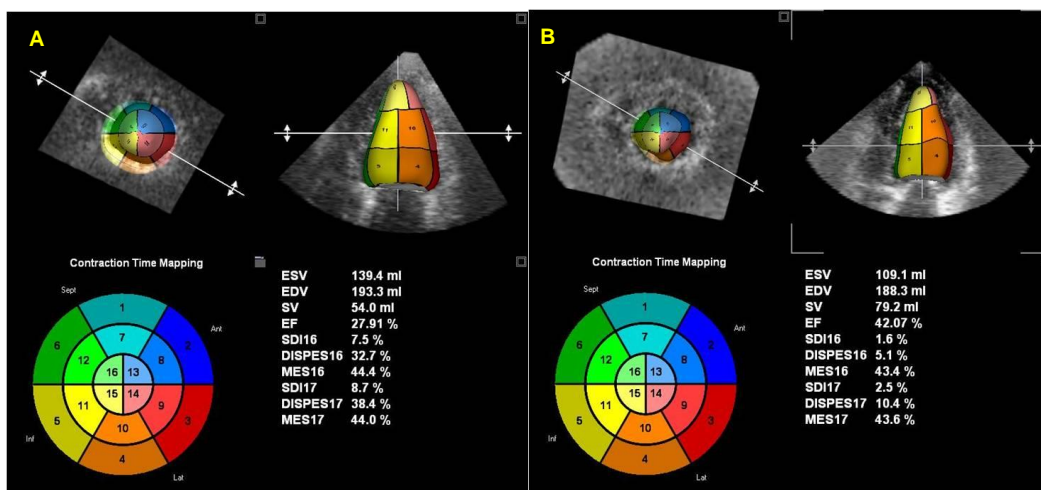


Figura 23. Analisi dello svuotamento regionale del ventricolo sinistro pre (A) e post CRT (B).

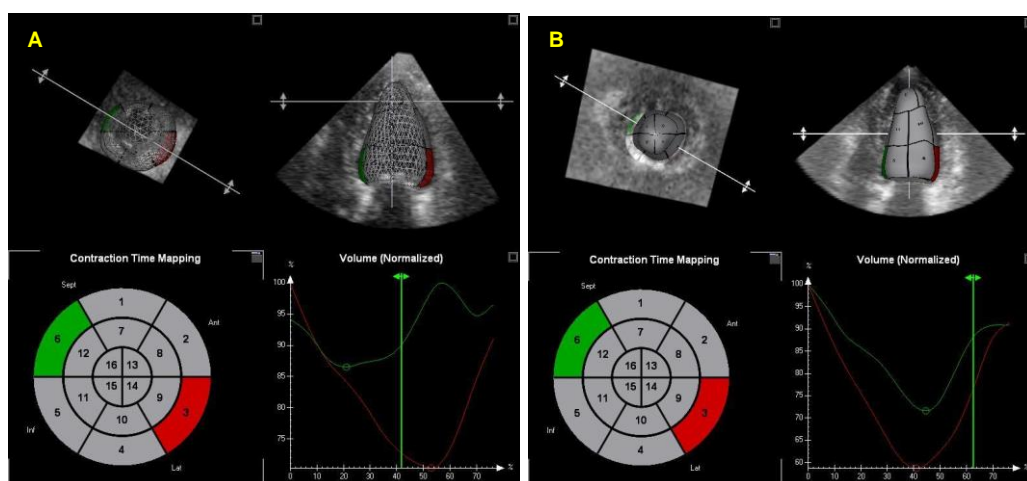


Figura 24. Curve volume-tempo regionali in un paziente con BBS che mostrano ritardo nello svuotamento della parete laterale rispetto al setto (A), non più evidente dopo pacing ventricolare (B).

Correlazioni anatomo-funzionali

Le moderne tecniche istopatologiche hanno analizzato l'architettura del miocardio e hanno stabilito che l'orientamento delle fibre è longitudinale nelle regioni subendocardiche e subepicardiche, circonferenziale nella porzione centrale della parete. Questo è possibile grazie ad un' architettura spirale delle fibre miocardiche che assumono un decorso elicoidale discendente destrorigiro nella regione subendocardica, per poi convertirsi in una geometria elicoidale ascendente levogira in sede subepicardica ⁴⁴.

Il modello proposto da Torrent-Guasp afferma che le fibre muscolari ventricolari formano una struttura elicoidale e, partendo dalla base del ventricolo stesso a livello degli osti valvolari aortico e polmonare, si dirigono verso l'apice avvolgendolo a spirale per poi riportarsi nuovamente verso l'alto terminando nella porzione basale-laterale (Fig. 25) ⁴⁵.

La disposizione elicoidale delle fibre muscolari cardiache ricorda i pattern spiralforni e vorticosi presenti in natura, come la struttura elicoidale del DNA, gli uragani, l'aspetto rotazionale delle galassie. I sistemi vorticosi presentano due forme principali di movimento: una corrente in ingresso, a rapida discesa, e una corrente rotazionale ascendente in uscita. Questo sistema fisico genera contemporaneamente forze di suzione e di espulsione con massima efficienza energetica ed è applicabile anche alla meccanica del ventricolo sinistro. L'efficienza della dinamica di riempimento e di eiezione del cuore risulta compromessa in presenza di alterata geometria della camera, di disfunzione globale e/o regionale del ventricolo sinistro, di disturbi di conduzione. L'attivazione elettrica si diffonde dalle fibre di Purkinje all'endocardio e da qui

verso l'epicardio, in direzione apico-basale. Durante la fase di contrazione isometrica, mentre le fibre subendocardiche si accorciano, le fibre subepicardiche vengono stirate. Lo stiramento, per la legge di Starling, incrementa la forza contrattile generata durante la fase di eiezione. La disposizione spirale delle fibre genera un movimento rotazionale del ventricolo durante la fase di eiezione: si ha una rotazione in senso antiorario dell'apice e in senso orario della base con conseguente torsione o twist del ventricolo sinistro. Durante il rilasciamento isovolumetrico le fibre subendocardiche sottoposte precedentemente a torsione si comportano come una molla compressa che scatta rilasciando l'energia potenziale accumulata. Questo fenomeno produce una rapida caduta della pressione intraventricolare sinistra e determina un meccanismo di suzione attiva in protodiastole⁴⁴. Vari studi sperimentali in vitro e in vivo hanno dimostrato che il passaggio del sangue dall'atrio in ventricolo durante la protodiastole genera un flusso vorticoso (Fig. 26). Lo spostamento di fluido ottenuto mediante un moto vorticoso è più efficiente rispetto a un jet laminare se sulla massa deve essere impressa un'accelerazione come accade durante l'eiezione⁴⁶.

In conclusione, il complesso movimento sistolico del ventricolo sinistro, che si estrinseca contemporaneamente in direzione longitudinale, radiale, circonferenziale e elicoidale, ha notevolmente limitato l'affidabilità e l'accuratezza delle metodiche ecocardiografiche basate sull'analisi del movimento di parete³⁰. Il RT3DE supera questo complesso problema, valutando il prodotto finale del movimento di parete, cioè lo svuotamento regionale del ventricolo sinistro e pertanto potrebbe essere una delle tecniche più promettenti per l'analisi della dissincronia intraventricolare⁴¹.

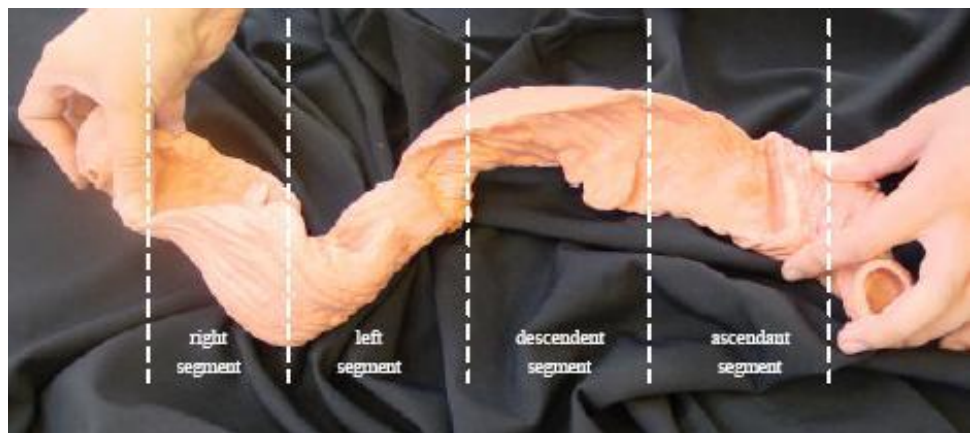
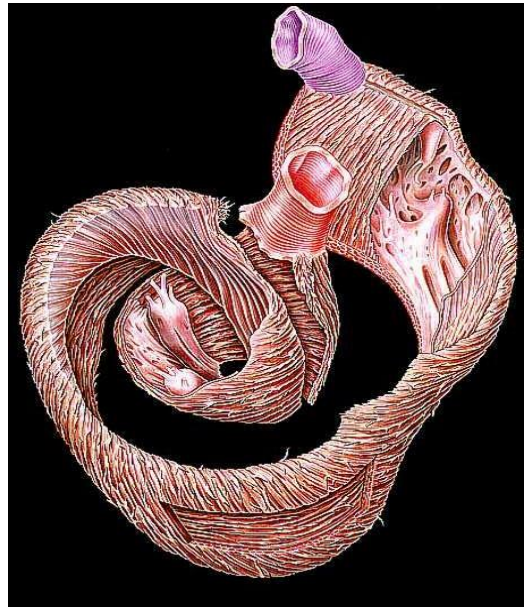
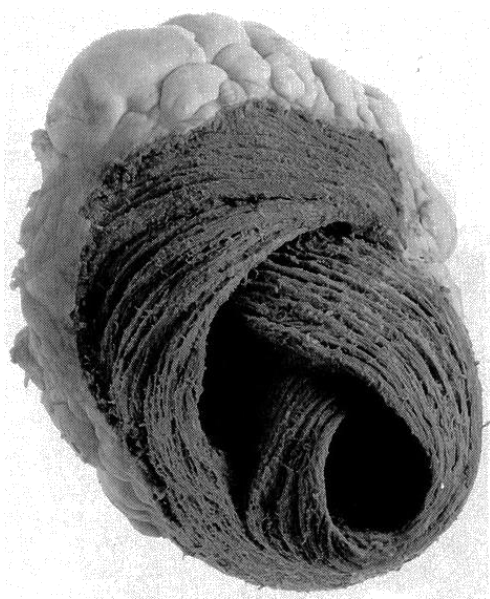


Figura 25. Modello di Torrent-Guasp

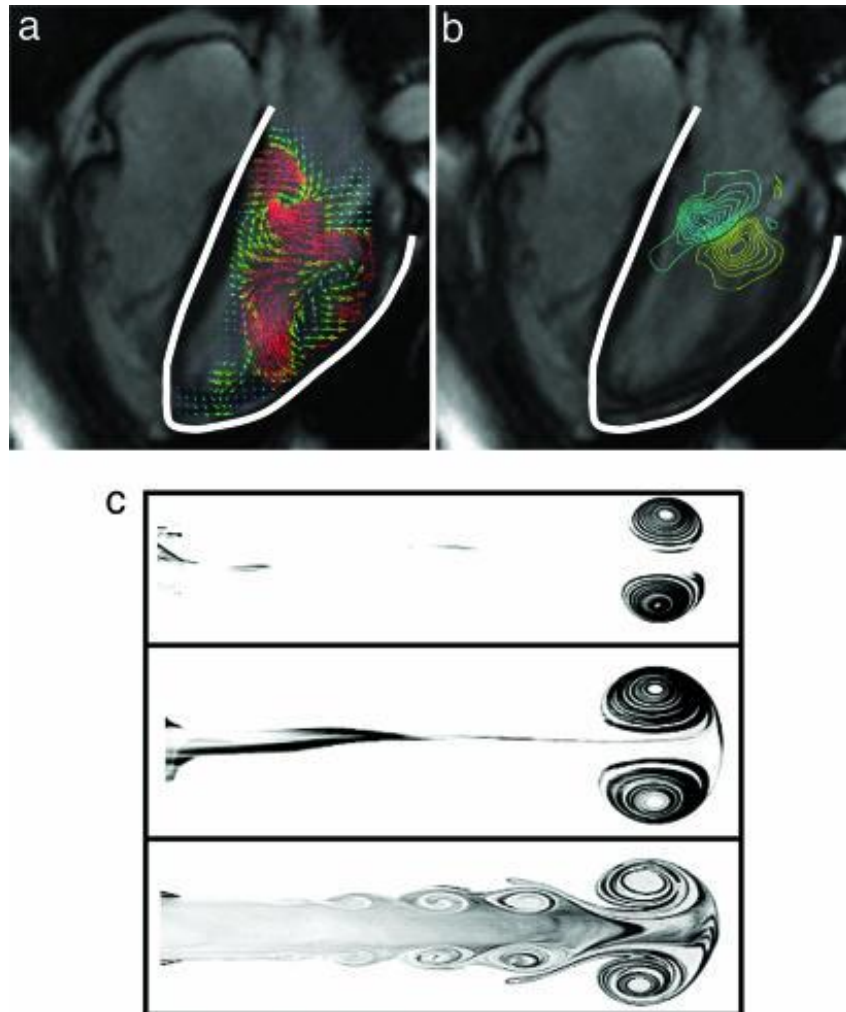


Figura 26. Formazione di un vortice in ventricolo sinistro in protodiastole.

**INTEGRAZIONE DELLE METODICHE
DI IMAGING NON ECOCARDIOGRAFICO
NELLA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA**

Le tecniche di “*imaging*” non ecocardiografico applicabili alla valutazione pre e post-CRT sono rappresentate dalla Risonanza Magnetica (MRI) e dalla Tomografia Computerizzata Multidetettore (MDCT).

La “*tagging*” MRI è rappresentata dall’apposizione di una griglia reticolare che va a marcare (*tag*) il tessuto miocardico nell’immagine precedentemente acquisita, consentendo una valutazione precisa del movimento di parete e quindi quantizzando l’eventuale dissincronia intraventricolare. La MRI, mediante la tecnica del contrast-enhancement, permette una precisa delimitazione del tessuto cicatriziale, differenziando inoltre un infarto transmurale da uno subendocardico. In tal modo la MRI potrebbe essere di grande ausilio nella selezione dei pazienti da sottoporre a CRT: escludere i pazienti con estese cicatrici tessutali nella sede di stimolazione o ottimizzare il posizionamento dell’elettrocattetero sulla base delle informazioni di vitalità potrebbe ridurre il numero di non-responder⁴⁷. Inoltre, la MRI consente di eseguire l’analisi dello svuotamento ventricolare sinistro con un software analogo a quello utilizzato nel RT3DE (Fig. 27).

La MDCT (Fig. 28) risulta molto utile nella visualizzazione dell’anatomia del sistema venoso del cuore. E’ possibile visualizzare il seno coronarico, tributario di tutto il sistema venoso cardiaco, fornendo all’operatore informazioni importanti circa le modalità di posizionamento del catetere stimolatore⁴⁸.

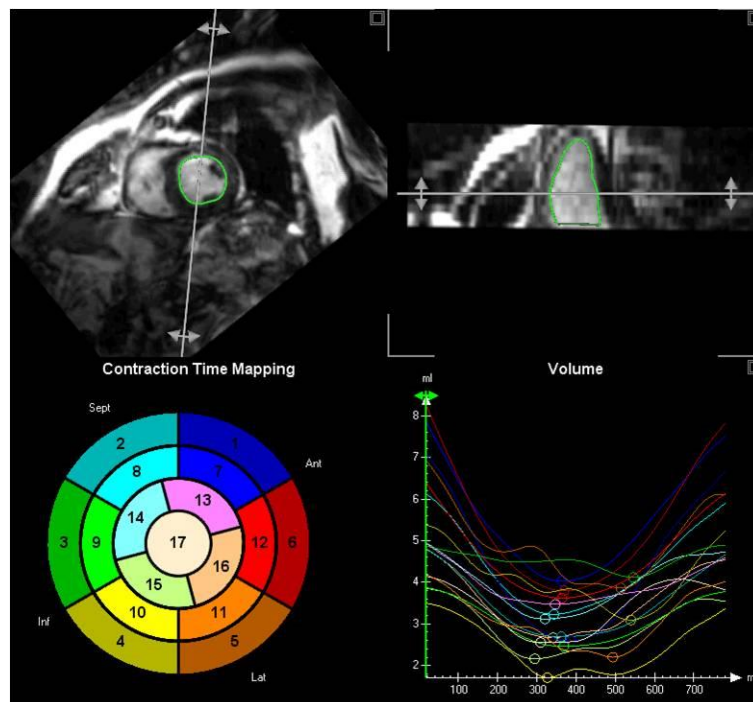


Figura 27: Analisi dello svuotamento regionale del ventricolo sinistro mediante MRI.

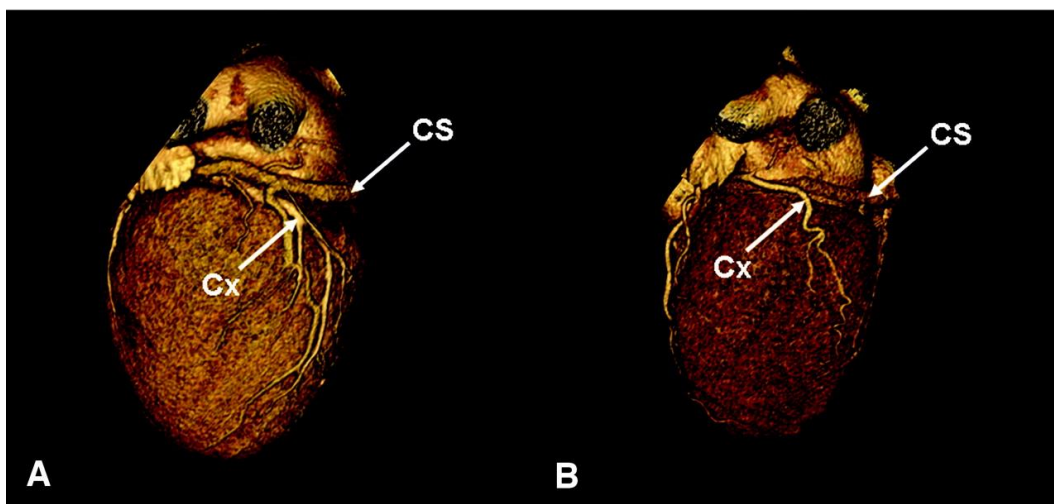


Figura 28. Visualizzazione del seno coronarico mediante MDCT.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

La dissincronia meccanica del VS viene riscontrata frequentemente nei pazienti con insufficienza cardiaca e la sua presenza è un parametro altamente predittivo di risposta alla CRT. Molte tecniche ecocardiografiche consentono di studiare il movimento parietale miocardico e, pertanto, sono state utilizzate per valutare la presenza di dissincronia meccanica del VS ⁴⁹. Tuttavia, la meccanica di contrazione del VS è estremamente complessa, avendo una componente radiale, longitudinale, torsionale ⁴⁵. Pertanto quantizzare il movimento di parete è estremamente difficile. Alla luce di queste considerazioni, anzichè studiare il complesso movimento di parete, possiamo valutare il prodotto finale della contrazione miocardica, cioè lo svuotamento sistolico, globale e regionale, del VS. Ciò può essere effettuato mediante RT3DE. L'introduzione del RT3DE ha consentito lo studio della funzione volumetrica globale e regionale del ventricolo sinistro e quindi l'analisi dello svuotamento ventricolare ⁵⁰.

Studi precedenti hanno suggerito che nei soggetti normali la sequenza di contrazione procede come un'onda peristaltica dall'apice verso la base del ventricolo sinistro analogamente all'attivazione elettrica ⁵⁰. Tale fisiologica sequenza di contrazione (apice-medio-base) è assente nella maggior parte dei pazienti con disfunzione sistolica del VS e BBS ⁵⁰.

Scopo del nostro studio è stato quello di analizzare mediante RT3DE i seguenti parametri:

- la presenza e la distribuzione della dissincronia intraventricolare sinistra in pazienti sottoposti a terapia di resincronizzazione cardiaca, prima e dopo CRT, mediante il calcolo dell'indice di dissincronia
- la sequenza di svuotamento sistolico del VS prima e dopo CRT
- Il potere predittivo dei parametri sopra elencati nel predire la risposta alla CRT, singolarmente e in associazione.

MATERIALI E METODI

Popolazione oggetto di studio e selezione dei pazienti

La popolazione oggetto di studio comprendeva 175 pazienti con insufficienza cardiaca in classe NYHA II-IV, BBS o QRS slargato, FE \leq 30-35%, sottoposti all'impianto di pacing biventricolare secondo le attuali linee guida ESC. Sono stati esclusi pazienti con recente sindrome coronarica acuta (< 3 mesi) o insufficienza cardiaca in fase di scompenso. L'eziologia dell'insufficienza cardiaca era considerata ischemica in presenza di malattia coronarica emodinamicamente significativa rilevata all'esame coronarografico (stenosi \geq 50% in una o piu' coronarie epicardiche) oppure in pazienti con storia di pregresso infarto miocardico o di precedente rivascolarizzazione. Prima della CRT veniva effettuata la valutazione della classe NYHA, compilazione del questionario "Minnesota" per la qualità di vita nell'insufficienza cardiaca, test dei 6 minuti. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a esame ecocardiografico 2D e 3D prima della CRT e dopo un intervallo di 6 mesi. Le caratteristiche basali della popolazione studiata sono riportate nella Tabella IV.

Ecocardiografia Bidimensionale

L'ecocardiogramma bidimensionale è stato effettuato utilizzando apparecchiature di ultima generazione, fornite di sonda S3 (2-4 MHz). Ogni soggetto è stato sottoposto a esame ecocardiografico completo; la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) è stata stimata dalle finestre apicali 2 e 4 camere utilizzando il metodo di Simpson modificato.

Ecocardiografia Tridimensionale

L'ecocardiografia tridimensionale in tempo reale (RT3DE) è stata effettuata utilizzando apparecchiature di ultima generazione fornite di sonda X4. L'acquisizione è stata effettuata dalla proiezione apicale 4 camere, sincronizzata con la traccia elettrocardiografica, durante una singola apnea. La sonda acquisisce in quattro battiti cardiaci consecutivi 4 o 7 "spicchi" che formeranno il volume piramidale completo (90° di larghezza e 90° di profondità). Poiché i ventricoli disfunzionanti presentano spesso dimensioni notevolmente aumentate, l'acquisizione è stata effettuata con tecnica "wide-angled", in modo che il volume 3D potesse contenere l'intera cavità ventricolare.

I volumi telediastolico (LVEDV) e telesistolico (LVESV) del VS sono stati calcolati dopo determinazione semi-automatica frame-by-frame del bordo endocardico, corretto manualmente ove necessario con l'ausilio di un software specifico (4D LV analysis, version 5.2, TomTec, Unterschleissheim, Germany). I muscoli papillari sono stati inclusi nella cavità ventricolare.

Durante l'analisi dei dati, una volta individuati i frame corrispondenti alla telesistole e alla telediastole, si delimita il bordo endocardico nella proiezione

apicale 4-, 3-, e 2- camere. Si avvia quindi l'analisi automatica della volumetria regionale e globale del VS. In tal modo, si ottengono informazioni riguardanti i volumi globali, le curve volume-tempo globale e regionale, la mappa dei tempi di contrazione statica sotto forma di bull's eye e quella dinamica sotto forma di "contraction front mapping". E' possibile eseguire l'analisi per singolo segmento, per parete o considerando contemporaneamente più segmenti. Nel nostro studio abbiamo suddiviso il VS in 3 regioni anulari (apicale, media e basale).

Analisi dello svuotamento volumetrico regionale e della sincronia

Tutte le misurazioni sono state effettuate da 2 ricercatori esperti nell'interpretazione delle immagini ecocardiografiche. Il modello tridimensionale del ventricolo sinistro è stato suddiviso in 16 segmenti volumetrici, così da ottenere le curve volume-tempo globale e per ogni segmento ventricolare.

Successivamente i segmenti ventricolari sono stati raggruppati in 3 principali regioni anulari: basale (n = 6), media (n = 6) e apicale (n = 4) (Fig. 29). Sono stati quindi calcolati i seguenti valori per il VS nel suo insieme e per ciascuna regione anulare selezionata:

- il tempo al minimo volume sistolico (Tmsv) globale e per ciascun segmento, calcolato dall'inizio del ciclo cardiaco (inizio QRS all'elettrocardiogramma) al minimo volume per ogni segmento;
- l'indice di dissincronia, calcolato come la deviazione standard (SD) dei tempi telesistolici dei 16 segmenti;
- la media dei tempi telesistolici (MES);
- la curva volume-tempo regionale più precoce e più tardiva (DISPES)

- La sequenza di svuotamento sistolico del VS.

L'indice di dissincronia sistolica (SDI), definito come la deviazione standard dei tempi al minimo volume sistolico, è stato calcolato su tutti i 16 segmenti ventricolari e per ogni regione anulare. Tutti i dati sono stati espressi come percentuale del ciclo cardiaco (%). È stato considerato significativo un valore di $SDI \geq 5\%$ ⁴. Inoltre sono stati calcolati il volume telediastolico, il volume telesistolico, la frazione di eiezione.

Sono stati considerati responder alla CRT dopo 6 mesi dall'impianto, i pazienti in cui veniva osservata una riduzione del 3D LV ESV maggiore o uguale al 15% ⁵. Viceversa, i pazienti che non mostravano questo reverse remodeling sono stati classificati come non-responder.

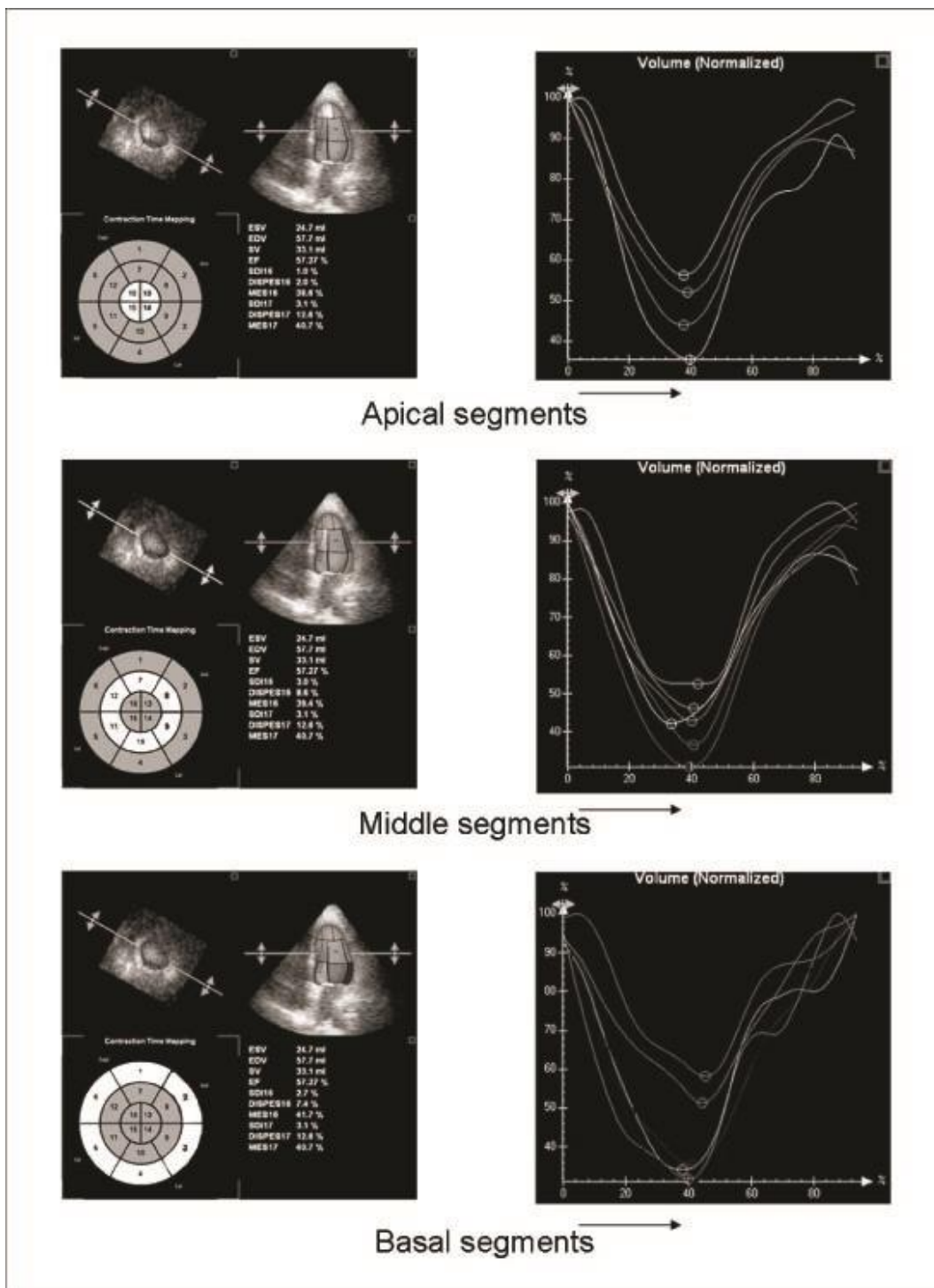


Figura 29. Analisi dello svuotamento ventricolare sinistro secondo le tre regioni anulari apicale, media, basale (sequenza apice-medio-base).

Tabella IV. Caratteristiche basali della popolazione oggetto di studio (n=166; n=9 esclusi dall'analisi per problemi tecnici)

Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come media \pm deviazione standard (SD) e sono state confrontate utilizzando il *t* test. Le variabili categoriche sono state espresse come numeri o percentuali e sono state paragonate utilizzando il test chi-square. Per l'identificazione dei parametri indipendenti predittivi di risposta alla CRT, è stato utilizzato un modello di regressione logistica multivariata, introducendo variabili univariate come covariabili (stepwise enter method). Per ogni variabile sono stati calcolati l'hazard ratio e gli intervalli di confidenza al 95%. Il valore incrementale dei parametri ecografici nel predire la risposta alla CRT rispetto alle sole variabili cliniche è stato calcolato mediante test chi-square. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato significativo.

RISULTATI

Non è stato possibile eseguire l'analisi dei dati 3D in 9 dei 175 pazienti perché le dimensioni cardiache eccedevano il volume di scansione piramidale (n=4) o per problemi tecnici dei dati DICOM acquisiti (n. 5). Nei rimanenti pazienti (n. 166), le immagini acquisite avevano una qualità sufficiente per eseguire l'analisi.

Le caratteristiche basali della popolazione sono rappresentate nella Tabella IV. In base ai valori di SDI, il 69.3% dei pazienti (n=115) presentava una significativa dissincronia intraventricolare sinistra preimpianto ($SDI \geq 5\%$). Il 68.1% dei pazienti (n=113) mostrava l'assenza della normale sequenza di svuotamento apice-medio-base. Inoltre, il 57.2% dei pazienti (n=95) presentava entrambi i parametri di dissincronia, il 22.9% (n=38) mostrava un solo criterio 3D e il 19.9% (n=33) non mostrava nessuno dei 2 criteri.

Dopo 6 mesi di follow-up dall'impianto, il 62% dei pazienti (n=103) è stato classificato come responder alla CRT e il 38% (n=63) come non-responder. Il confronto tra le caratteristiche basali dei pazienti responder e non responder sono mostrati nella tabella V. La maggior parte dei pazienti non-responder non presentava in condizioni basali i criteri ecocardiografici di dissincronia intraventricolare sinistra (n=32, 97%). Viceversa, la maggior parte dei pazienti che mostrava entrambi i criteri di dissincronia erano responder (n=82, 86.3%). I pazienti che presentavano un solo criterio di dissincronia mostravano una probabilità intermedia di risposta alla CRT (n=20 responder, 52.6%, vs n= 18 non responder, 47.4%, $p<0.001$). La Tabella VI presenta l'analisi univariata e multivariata effettuata per identificare i predittori di risposta alla CRT.

I valori basali di SDI, l'assenza della sequenza di svuotamento apice-medio-base e l'etiologia ischemica/non ischemica erano gli unici parametri predittori indipendenti di risposta alla CRT.

La potenza relativa dei 2 criteri 3D di dissincronia nel predire la risposta in associazione alle variabili cliniche è mostrata nella figura 30. Le variabili introdotte nel modello clinico erano l'età, il sesso, l'etiologia ischemica/non ischemica, la classe NYHA basale e la LVEF basale. L'utilizzo di entrambi i criteri di dissincronia intraventricolare sinistra ha un valore incrementale sulla sola valutazione clinica nel predire la risposta alla CRT (aumento del chi-square da 11.63 a 59.32, $p < 0.0001$). Inoltre, la conferma della dissincronia intraventricolare sinistra con entrambi i metodi aumenta l'accuratezza del modello nel predire la risposta alla CRT (aumento del chi-square a 90.18 con i due criteri, $p < 0.001$).

Nel gruppo dei responder abbiamo confrontato i parametri ecocardiografici basali e dopo CRT (Tabella VII). E' stata osservata la riduzione dei valori di SDI sotto la soglia del 5%, nonché la ricomparsa della fisiologica sequenza di svuotamento apice-medio-base, presente nel 72/103 pazienti (70%). Tale sequenza era presente in condizioni basali in 23/103 pazienti (22.3%). Quindi la risposta alla CRT comporta il recupero della fisiologica sequenza di svuotamento AMB e la sua assenza in condizioni basali è un parametro predittivo di risposta a medio termine. Viceversa, nel gruppo dei non responder, la sequenza apice-medio-base, è già presente in condizioni basali in 41/63 pazienti (65%) (Tabella VIII).

Tabella V: Caratteristiche basali dei pazienti responder e non responder alla CRT (riduzione del volume telesistolico $\geq 15\%$)

Tabella VI. Parametri predittivi di risposta alla CRT (riduzione del volume telesistolico $\geq 15\%$) – Analisi univariata e multivariata

Tabella VII. Caratteristiche basali e post-CRT nei pazienti responder

Tabella VIII. Caratteristiche basali e post CRT nei pazienti non-responder.

Figura 30. Potere predittivo della valutazione combinata (clinica + ecocardiografica)

DISCUSSIONE

Questo studio dimostra che i pazienti che hanno una significativa dissincronia ventricolare sinistra rilevata mediante RT3DE hanno una elevata probabilità di risposta alla CRT (86.3%). Viceversa i pazienti che non presentano dissincronia al RT3DE hanno una elevata probabilità di non-risposta (97%). Nel nostro studio sono stati considerati due principali parametri di dissincronia: lo SDI (calcolato come la deviazione standard dei tempi telesistolici dei 16 segmenti) e la sequenza di svuotamento apice-medio-base. Ciascuno dei due parametri è un predittore indipendente di reverse remodeling 6 mesi dopo CRT, in aggiunta all'etiologia ischemica/non ischemica dell'insufficienza cardiaca. Vari studi hanno dimostrato la capacità dell'eco 3D di valutare la presenza di dissincronia e predire la risposta alla CRT mediante il calcolo dello SDI ³⁰⁻⁴². I risultati del nostro studio supportano tali dati precedentemente riportati in letteratura e introducono l'utilizzo di un nuovo parametro, la sequenza di svuotamento, validando l'approccio combinato nell'analisi della dissincronia ventricolare sinistra.

Un nostro studio precedente effettuato mediante RT3DE nei volontari sani aveva dimostrato che esiste uno svuotamento peristaltico del ventricolo sinistro diretto dall'apice verso la base⁵¹. Le informazioni ottenute da volontari sani e atleti hanno confermato un dato facilmente intuibile, cioè che esiste una sequenza progressiva con un preciso gradiente temporale che determina il corretto svuotamento del VS ⁵⁰. Così nei pazienti con disfunzione ventricolare e BBS, alcuni segmenti del ventricolo sinistro ritardano il movimento di contrazione determinando uno svuotamento incoordinato e irregolare del VS ⁵⁰. La CRT può correggere questa alterata sequenza di svuotamento. Infatti, i dati ottenuti dai pazienti sottoposti a

pacing biventricolare sembrano mostrare un recupero della normale sequenza di svuotamento nei responders e, la sua assenza in condizioni basali è un parametro predittivo di risposta a medio termine. Nel gruppo di non responder la sequenza apice-medio-base è già presente in condizioni basali nel 65% dei casi. Probabilmente in questi pazienti la dissincronia di contrazione gioca un ruolo marginale nella fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca per motivi ad oggi non ben chiari e, pertanto, questi pazienti hanno un'elevata probabilità di non trarre alcun beneficio dalla terapia di resincronizzazione.

Questa tecnica semplice e affidabile si aggiunge all'ampia gamma di metodiche che analizzano la presenza di dissincronia ventricolare, ma anzichè misurare il complesso movimento miocardico, valuta il suo prodotto finale, cioè lo svuotamento del ventricolo sinistro. Il TDI, lo strain e lo strain rate da esso derivati, pur presentando un'alta risoluzione temporale, hanno un'accuratezza ridotta dovuta alla complessa architettura e meccanica del ventricolo sinistro ⁵¹. Abbiamo già sottolineato che la contrazione miocardica si estrinseca in direzione longitudinale, radiale, circonferenziale e torsionale: analizzare una sola componente di questo movimento plurivettoriale fornisce dati incompleti e scarsamente affidabili sotto il profilo clinico. Tuttavia, per superare le limitazioni dei dati derivati dal Doppler, è stato introdotto il calcolo dello strain bidimensionale mediante speckle-tracking⁵². Questa nuova tecnica fornisce informazioni indipendenti dall'angolo di incidenza del fascio ultrasonoro, riguardanti il movimento e la deformazione del miocardio in ogni direzione. Essa è utile per analizzare lo strain longitudinale e trasverso dalle proiezioni apicali e lo strain radiale dalla proiezione parasternale asse corto. Il vantaggio dell'analisi

volumetrica regionale è che non fa riferimento a parametri influenzati dalla distorsione e dalla traslazione del ventricolo sinistro, come accade per il movimento di parete. L'introduzione recente del 3D Speckle tracking consente di valutare il movimento miocardico in uno spazio tridimensionale, offrendo nuove e promettenti prospettive per l'analisi della funzionalità ventricolare, al momento oggetto di studi scientifici ⁵³.

Il nostro studio ha alcune limitazioni tecniche. Il basso frame-rate, pari a 16 Hz, è tuttavia paragonabile a quello riportato negli studi di cine-MRI. Inoltre, per effettuare un'analisi off-line è necessaria un'ottima finestra acustica che garantisca una chiara definizione del bordo endocardico.

Questi risultati confermano l'utilità del RT3DE nello studio della dissincronia intraventricolare sinistra e, in particolare, dimostrano che la combinazione di due indici differenti di dissincronia può identificare con maggior precisione i responder. Tuttavia, non è stato valutato l'impatto degli indici 3D di dissincronia sull'outcome a lungo termine dei pazienti sottoposti a CRT, né l'effetto della posizione del catetere ventricolare sinistro sugli indici di dissincronia.

BIBLIOGRAFIA

1. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, *et al.* Controlled trials in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 2119-2131.
2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, *et al.* ACC/AHA guideline update for the management of patients with heart failure: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2005;106: 1893-900.
3. Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-60.
4. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-1847.
5. Cody RJ, Kubo SH, Pickworth KK. Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure. *Arch Intern Med* 2001; 154: 1905-1914.
6. Channer KS, McLean KA, Lawson MP, *et al.* Combination diuretic treatment in severe heart failure. A randomized controlled trial. *Br Heart J* 1994; 71: 146-150.
7. Cohn JN. Myocardial structural effects of aldosterone receptor antagonism in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007 14;50(7):597-9.
8. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.
9. Stevenson LW, Couper G, Naterson D, *et al.* Target heart failure populations for older and newer therapies. *Circulation* 2004; 92 (suppl II): 174-181).
10. Hoffman D. B-blockers and mortality. *Circulation* 2003;91:211-20.

11. Swedberg K, Komaida M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo controlled study. *Lancet* 2010; 376:875-885
12. Franciosa JA, Nordstrom LA, Cohn JN. Nitrate therapy for congestive heart failure. *JAMA* 1978;240: 443-446.
13. Hirsh J, Fuster V. Guide to antiaggregant and anticoagulant therapy in heart failure. *Circulation* 2001; 89: 1449-1468
14. Burkhardt JD, Wilkoff BL. Interventional electrophysiology and cardiac resynchronization therapy: delivering electrical therapies for heart failure. *Circulation* 2007; 115:2208-2220.
15. Kass D. Highlighting the R in CRT. *Circulation* 2007. 116(13).1434-6.
16. Beshai GF, Grimm RA, Nagueh SF et al. Cardiac-Resynchronization Therapy in Heart Failure with Narrow QRS Complexes. *New Engl J Med* 2007; 32-367-98.
17. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J et al. Echocardiography in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50-381-96).
18. Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Farré J *et al.* Sinus node revisited in the era of electroanatomical mapping and catheter ablation. *Heart* 2005; 91: 189-194.
19. Sherf L, James TN. Fine structure of cells and their histologic organization within internodal pathways of the heart: clinical and electrocardiographic implications. *Am J Cardiol* 1999; 44: 345-369.
20. Ho SY, McComb JM, Scott CD *et al.* Morphology of the cardiac conduction system in patients with electrophysiologically proven dual atrioventricular nodal pathways. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4: 504.
21. Spach MS, Barr RC. Analysis of ventricular activation and repolarization from intramural and epicardial potential distributions. *Circ Res* 1999; 37: 830-843.
22. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F *et al.* Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle branch block. *Circulation* 2004; 109: 1133-1139.

23. Rosenbaum MB. Types of left bundle branch block and their clinical significance. *J Electrocardiol* 1998; 1: 221-229.
24. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(3):489-99.
25. Wyman BT, Hunter WC, Prinzen FW *et al*. Mapping propagation of mechanical activation in the paced heart. *Am J Physiol* 1999; 276: H881-H891.
26. Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T *et al*. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 1990; 259: H300-H308.
27. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart Journal* 2013;34(29):2281-329.
28. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R et al. Biventricular pacing in heart failure: back to basics in the pathophysiology of left bundle branch block to reduce the number of nonresponders. *Am J cardiol* 2003: 91 (suppl):55F-61F.
29. Flachskampf FA and Voigt JU. Echocardiographic methods to select candidates for cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2006;92:424-429.
30. Bleeker GB, YU CM, Nihoyannopoulos P et al. Optimal use of echocardiography in cardiac resynchronization therapy. *Heart* 2007; 93:1339-1350.
31. Zamorano J, Perez de Isla L, Roque C, et al. The role of echocardiography in the assessment of mechanical dyssynchrony and its importance in predicting response to cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:91-97.
32. Pitzalis M, McComb JM, Scott CD et al. Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;23:675-79.
33. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefits of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J cardiol* 2003;92:1238-40.

34. Bax JJ, Bleeker GB, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834-40.
35. Yu CM, Fung JW, Chan CK et al. 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.
36. 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.
37. Yu CM, Fung WH, Lin H et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and post-systolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and non-ischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110:66-73.
38. Non Doppler two dimensional strain imaging by echocardiography: from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:234-243.
39. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, et al. Novel speckle-tracking radial strain from routine black and white echocardiography images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:960-8.
40. Chen J, Cao T, Duan Y, et al. Velocity vector imaging in assessing the regional systolic function of patients with post myocardial infarction. *Echocardiography* 2007;24:940-8.
41. Lang RM, Avi MV, Sugeng L, et al. Three-dimensional echocardiography: the benefits of the additional dimension. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2053-69.
42. Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A et al. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation* 2005;112:992-1000.
43. Burgess MI, Jenkins C, Chan J et al. Measurement of left ventricular dyssynchrony in patients with ischemic cardiomyopathy: a comparison of

- real time three dimensional echocardiography and tissue Doppler echocardiography. *Heart* 2007;93:1191-1196.
44. Sengupta et al, Krishnamoorthy VK, Korinek J et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(5):539-551.
 45. Torrent-Guasp F, Ballester M, Buckberg M et al. Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 2001;122:389-92.
 46. Gharib M, Rambod E, Kheradvar A, et al. Optimal vortex formation as an index of cardiac health. *PNAS* 2006;103(16):6305-6308.
 47. Kaandorp TAM, Lamb HJ, Van der Wall EE, De Roos A, Bax JJ. Cardiovascular MR to assess myocardial viability in chronic ischaemic LV dysfunction. *Heart* 2005; 91: 1359-1365.
 48. Mao S, Shinbane JS, Girsky MJ *et al.* Coronary venous imaging with multidetector computed tomographic angiography: Three-dimensional mapping and relationship with coronary arteries. *Am Heart J* 2005; 150: 315-322.
 49. Gorcsan J III, Oyenuga O, Habib PJ, et al. Relationship of echocardiography dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010;122:1910-1918.
 50. De Castro S, Faletta F, Di Angelantonio E, et al. Tomographic left ventricular volumetric emptying analysis by real time 3-dimensional echocardiography: influence of left ventricular dysfunction with and without electrical dyssynchrony. *Circulation Cardiovascular Imaging* 2008; 1(1); 41-9.
 51. Helm RH, Leclercq C, Faris OP, et al. Cardiac dyssynchrony analysis using circumferential versus longitudinal strain: implications for assessing cardiac resynchronization. *Circulation* 2005;111:2760-7.
 52. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:789-93.

53. Matsumoto K, Tanaka H, Tatsumi K, et al. Left ventricular dyssynchrony using three-dimensional speckle-tracking imaging as a determinant of torsional mechanics in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2012 Apr 15;109(8):1197-205.