

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

Dottorato di ricerca in diagnostica avanzata con tecniche
tridimensionali applicata alla cardiologia interventistica

Ciclo XX

Utilizzo della gated-SPECT nella valutazione di pazienti
sottoposti a terapia di resincronizzazione cardiaca

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. U. Squarcia

Tutor:

Chiar.mo Prof. E. Astori

Dottorando: Dr. Luigi Moschini

anno accademico 2008-2009

INDICE

ABSTRACT

1. Introduzione

1.1 Lo scompenso cardiaco: epidemiologia e prognosi

2. Terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT)

3. Metodiche per riconoscere i pazienti responder; gated-SPECT

4. Scopo dello studio

5. Pazienti e metodi

5.1 Pazienti

5.2 Gated-SPECT

5.3 Esame ecocardiografico transtoracico

5.4 Valutazione clinica

5.5 Impianto di pace-maker biventricolare

5.6 Valutazione pazienti responder

5.7 Analisi statistica

6. Risultati

7. Discussione e conclusioni

Tabelle e figure

Bibliografia

Utilizzo della gated-SPECT nella valutazione di pazienti sottoposti a terapia di resincronizzazione cardiaca

Luigi Moschini

Tutor: Prof. E. Astorri

BACKGROUND: La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) mediante stimolazione biventricolare è una procedura consolidata nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, in classe NYHA III-IV, nel caso in cui la terapia medica ottimizzata non sia risultata efficace. Gli studi condotti in letteratura hanno dimostrato come la CRT sia in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti oltre a determinare la regressione del rimodellamento ventricolare sinistro in circa il 70% dei pazienti. Una percentuale tuttavia rilevante, circa 30%, non risponde positivamente a tale terapia. Negli ultimi anni diversi metodi sono stati proposti per identificare i pazienti best-responder a questa terapia senza tuttavia arrivare ad un risultato definitivo. Il riconoscimento preventivo di tali fattori è di rilevante importanza al fine di riservare la CRT a quei pazienti che hanno la maggiore probabilità di rispondere positivamente.

SCOPO: Valutare la risposta clinica e funzionale alla CRT in pazienti con scompenso cardiaco affetti da cardiopatia ipocinetica ischemica; studiare la perfusione miocardica basale mediante gated-SPECT in questi pazienti candidati alla CRT per verificare se lo stato di perfusione basale può giocare un ruolo nell'identificare i pazienti best-responder a tale terapia; esaminare se lo studio della perfusione miocardica mediante gated-SPECT risulti affidabile per identificare i pazienti responder e se esiste una correlazione tra risposta clinica e parametri di reverse remodeling.

MATERIALI E METODI: nel periodo tra il 2007-2008, 22 pazienti affetti da cardiopatia ipocinetica di natura ischemica, FE < 35%, classe NYHA III-IV, QRS > 120 msc sono stati sottoposti a gated SPECT per valutare la perfusione miocardica prima e dopo 6 mesi l'impianto di pacemaker biventricolare. Sono stati misurati i parametri LVEF, LVED, LVES, WMSI (wall motion score index), SRS (summed rest score); i pazienti erano sottoposti ad esame ecocardiografico, valutazione clinica (ECG, determinazione classe NYHA, QoL mediante Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire), esami ematici prima della procedura e dopo 6 mesi dall'impianto del dispositivo. Sono stati considerati responder i pazienti con miglioramento di almeno 1 grado di classe NYHA correlato ad un miglioramento del QoL oppure con reverse remodeling efficace se LVEF \geq 25% o LVESV < 15%.

RISULTATI: Ad un follow-up di 6 mesi 20 pazienti sono rimasti nel follow up; la percentuale di pazienti non responder è risultata elevata: infatti 11 pts (55%) non hanno risposto positivamente e le condizioni cliniche sono rimaste stabili mentre 9 pazienti hanno risposto positivamente alla terapia di resincronizzazione cardiaca secondo i parametri clinici. Se valutiamo globalmente i pazienti non si è assistito ad un miglioramento significativo della FE (LVEF $27.6\% \pm 5.1\%$ vs $29.1 \pm 4.6\%$) e dei parametri volumetrici LVED (163 ± 46 ml vs 158 ± 38 ml) LVES (118 ± 41 vs 112 ± 32 ml) e degli altri parametri, WMSI (2.3 ± 0.3 vs 2.2 ± 0.2), SRS (24 ± 3 vs 22 ± 2); differenziando i pts responder (gruppo A) da quelli non responder (gruppo B) invece si nota come i pazienti responder presentino non solo un miglioramento clinico ma anche reverse remodeling con miglioramento della FE (27.5 ± 4.2 vs $30.9 \pm 4.6\%$ p < 0.05), e riduzione significativa dell'LVES (123 ± 35 ml vs 105 ± 30 ml p < 0.05). La differenza basale tra i due gruppi più significativa riguarda i difetti di captazione di perfusione basale, infatti i pts non responder presentano maggiori difetti di perfusione rispetto ai pazienti responder WMS e SRS (P < 0.05) oltre che ridotti volumi diastolici ventricolari basali.

CONCLUSIONI: La scintigrafia miocardica gated SPECT, in associazione alle altre metodiche, sembra essere utile nell'identificare i pazienti potenziali responder alla terapia di resincronizzazione cardiaca tra i pazienti affetti da cardiopatia dilatativa ipocinetica postischemica; infatti i pazienti con gravi difetti di perfusione miocardica basale, ridotti volumi ventricolari telediastolici non sembrano presentare un miglioramento da tale terapia. Inoltre gated-SPECT può assicurare di caratterizzare lo stato basale dei pazienti con scompenso cardiaco e definire un metodo oggettivo di valutazione nel follow-up durante CRT correlando bene i parametri volumetrici e di funzione e le variazioni cliniche.

1. Introduzione

1.1 Lo scompenso cardiaco: epidemiologia e prognosi

Nella popolazione europea le cause più importanti di mortalità sono rappresentate da cause cardiovascolari: la cardiopatia ischemica, la morte cardiaca improvvisa e lo scompenso cardiaco (SC).^{1,2}

Le analisi epidemiologiche evidenziano come lo scompenso cardiaco sia una sindrome in progressivo aumento; solo in Europa si calcola che, su una popolazione di circa 900 milioni di persone, ce ne siano circa 10 milioni affette da tale patologia ed in Italia circa 2.000.000; è sulla base di questi numeri che si parla di epidemia.³

Le recenti analisi hanno evidenziato come si assista ad un suo incremento sia in termini di prevalenza che incidenza. Il motivo di tale incremento risiede probabilmente nell'effetto combinato di più fattori: il progressivo invecchiamento della popolazione, i miglioramenti raggiunti nel trattamento delle patologie cardiovascolari in particolare le sindromi coronariche acute, la riduzione della mortalità in fase acuta di molte patologie cardiovascolari e la diffusione delle misure di prevenzione cardiovascolare.^{4,5}

La prevalenza è estremamente variabile in relazione ai diversi studi epidemiologici, ma si stima che colpisca circa il 3-5% della popolazione totale superando il 10% nei soggetti di età superiore ai 65anni. Le stime della prevalenza variano ampiamente in rapporto alle differenti metodologie di analisi con stime che oscillano dai 3 ai 10 casi per 100 persone; in Italia, sulla base del CHF Italian Study policentrico, si stima sulla popolazione una prevalenza di SC di circa il 5% in soggetti tra 65 e 69 anni, e di oltre il 12% nei soggetti ultraottantenni.⁶

Un aspetto interessante riguarda la distinzione di forme di SC sistolico con ridotta funzione sistolica globale, e i quadri di SC a funzione sistolica ventricolare sinistra conservata, definito come SC diastolico; è stimato che circa il 40% dei pazienti con diagnosi di SC presentano una frazione di eiezione nella norma o solo lievemente ridotta⁷, ed in particolare proprio questa tipologia presenta una incidenza ed una prevalenza che aumentano esponenzialmente con l'incremento dell'età. Più di recente, alcuni studi epidemiologici di comunità hanno rilevato come la percentuale di nuove diagnosi di SC che si presentano con funzione ventricolare conservata sia di circa 40-60%^{8,9}. Una percentuale inoltre rilevante è costituita da pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra asintomatica e se analizziamo i dati degli studi, tra cui quello del SOLD, che prevedono una mortalità del 10-15% a 2 anni in tali pazienti (di cui il 70% per morte improvvisa), se ne può rilevare l'importanza di un approccio diagnostico-terapeutico il più possibile precoce rivolto a soggetti di qualsiasi età in cui la patologia non ha raggiunto ancora lo stadio della silenziosità clinica.¹⁰

L'incidenza dello SC è lievemente in aumento. L'incidenza annuale è di circa 3-5 nuovi casi per 1000 persone, approssimativamente raddoppiando per ogni decade oltre i 45 anni; questi dati spiegano come lo SC sia responsabile del 5-10% di tutte le ospedalizzazioni, risultando la più frequente causa di ricovero oltre i 65 anni di età.^{11,12} Se analizziamo la percentuale di incidenza di SC sulla base di grandi studi di popolazione si evidenzia come essa varia tra 2-3 casi per 1000 individui per anno con un aumento esponenziale con l'avanzare dell'età come detto precedentemente.¹³ I dati provenienti dalle dimissioni ospedaliere confermano questo andamento anche se questa stima non è ritenuta attendibile date le numerose limitazioni di queste valutazioni. I dati provenienti dagli studi di popolazione, invece, sembrerebbero dimostrare una controtendenza nell'incidenza di tale patologia. Dalle analisi del Framingham Heart Study l'incidenza, durante un intervallo di 50 anni, non si è addirittura sostanzialmente modificata per il sesso maschile, mentre è diminuita significativamente, circa il 25%, nel sesso femminile, così come segnalato nell'Olmsted

Study.^{14,15} Per spiegare questo fenomeno si può ipotizzare che si sia verificato un bilanciamento tra i fattori che ne dovrebbero determinare un aumento (diminuzione della mortalità per eventi cardiovascolari acuti, progressivo invecchiamento della popolazione) e quelli teoricamente responsabili di una riduzione (ad esempio efficacia della terapia di rivascolarizzazione cardiaca, diffusione della terapia antipertensiva e prevenzione degli altri fattori di rischio cardiovascolare).
5,16

Tuttavia se l'incidenza dello SC rimane costante o aumenta lievemente, la prevalenza come abbiamo detto precedentemente, cresce significativamente e progressivamente.

Ci concentreremo successivamente nei pazienti affetti da scompenso cardiaco associato a disfunzione ventricolare sinistra che rappresentano l'oggetto del nostro studio. Infatti circa il 30% dei pazienti affetti da SC presenta una compromissione funzionale di grado moderato-severo (classe NYHA III-IV) e prognosi infausta a breve termine.¹⁷ La mortalità annuale in questi pazienti risulta elevata: del 24.8% per i soggetti in classe NYHA III e del 36.7% per quelli in classe NYHA IV. Le cause di morte prevalenti sono rappresentate dal 50% dalla progressione dell'insufficienza cardiaca, dal 40% da morte improvvisa, per il restante 10% da altre cause. Se analizziamo le singole classi funzionali: in classe NYHA II la causa di morte è prevalentemente (50-80%) di tipo improvviso, mentre in classe NYHA IV è correlata invece alla progressione della disfunzione ventricolare (70-95%); in classe NYHA III risulta di tipo intermedio ma con una prevalenza della morte cardiaca improvvisa (60%).¹⁸

2. Terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT)

Lo scompenso cardiaco, nonostante i sostanziali benefici apportati dalle terapie farmacologiche, continua ad essere caratterizzato da elevati tassi di morbilità e mortalità; quest'ultima soprattutto correlata a morte improvvisa o al progressivo aggravamento della cronica disfunzione ventricolare sinistra. Numerosi trial in passato hanno dimostrato i benefici derivanti da un'ottimizzazione della terapia medica mediante l'utilizzo combinato di diverse terapie farmacologiche (beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina e anti-aldosteronici).¹⁹⁻²³ Tuttavia, nonostante i progressi raggiunti, la sola terapia farmacologica ha mostrato risultati discreti ma insufficienti in termini di riduzione di mortalità e di miglioramento della qualità di vita. Sulla base di queste osservazioni negli ultimi anni l'attenzione si è concentrata su terapie alternative ed in particolare sulla terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), anche in considerazione del rischio di morte bradiaritmica nella sottopopolazione di pazienti affetti da cardiomiopatia ipocinetica e della possibilità di associare alla terapia resincronizzante un dispositivo defibrillatore per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa.

Il razionale del pacing biventricolare si basa sull'elevata prevalenza di disturbi di conduzione intraventricolare nei pazienti affetti da CHF e sulla conseguente incoordinazione di contrazione e rilascio del ventricolo sinistro con conseguente peggioramento della funzione sistolica e diastolica. Gli studi condotti in questi anni hanno evidenziato come la terapia di resincronizzazione sia in grado di migliorare l'emodinamica cardiaca sia ristabilendo un sincronismo intra- e interventricolare sia ottimizzando il ritardo atrio-ventricolare, determinando pertanto un incremento

della gittata cardiaca, riduzione dei valori delle pressioni di riempimento e inoltre effetti benefici sull'assetto neuro-ormonale per mezzo di una modulazione dell'attività del sistema adrenergico.²⁴⁻²⁶

Storicamente, il primo dispositivo dotato di funzione di pacing biventricolare fu impiantato nel 1994; si dovette aspettare fino al 2001 per la definitiva approvazione della FDA statunitense. Da allora, numerosi trial clinici sono stati condotti allo scopo di dimostrare l'effettivo beneficio clinico della resincronizzazione cardiaca ed alla ricerca di parametri clinico-strumentali che potessero permettere di identificare sottogruppi di pazienti identificabili come non-responder o best-responder. Il PATH-CHF (PACing THerapies for Congestive Heart Failure), il MUSTIC (MULtisite STimulation In Cardiomyopathy) e il MIRACLE (Multicenter Insync RANdomized CLinical Evaluation) sono stati i primi studi randomizzati su larga scala finalizzati alla valutazione dell'effettivo impatto clinico della terapia di resincronizzazione.²⁷⁻²⁹ I risultati, su un totale di 562 pazienti complessivamente arruolati, furono certamente incoraggianti in termini di miglioramento clinico: incremento statisticamente significativo, rispetto al gruppo di controllo, della classe NYHA, della tolleranza allo sforzo (6-minute walk max), della qualità di vita (questionario test e VO Minnesota living with HF) e concomitante riduzione della frequenza di ospedalizzazione. Una metanalisi pubblicata nel 2003, che prendeva in considerazione i principali trial sulla resincronizzazione (e che comprendeva i risultati degli studi In-Sync ICD e CONTAK ICD) per un totale di 809 CRT (vs 825 no CRT), non dimostrò tuttavia differenze significative in termini di mortalità totale nei due gruppi (odds ratio 1,15; IC 95% 0,65-2,02); inoltre, gli studi erano gravati da follow-up troppo brevi.³⁰ Successivamente lo studio COMPANION (COMparision of Medical therapy, Pacing, And defibrillatION in Chronic Heart Failure) rappresentò il primo trial prospettico randomizzato multicentrico su un'ampia popolazione (n° pazienti = 2200) di pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato di qualsiasi eziologia, finalizzato alla valutazione dell'impatto della CRT sulla mortalità (endpoint primario: combinazione di mortalità totale e ospedalizzazione per qualsiasi causa). Il trial fu interrotto prematuramente in seguito alla dimostrazione del beneficio

statisticamente significativo associato alla CRT da sola (riduzione del 20% dell'endpoint combinato mortalità totale/ospedalizzazione) e, soprattutto, associato alla terapia con defibrillatore (CRT-D) (riduzione del 36% dell'endpoint secondario: mortalità totale).³¹ Successivamente lo studio SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial), il più ampio (2521 pazienti inclusi) e con follow-up più lungo (follow-up minimo di 2,5 anni) studio randomizzato di mortalità su pazienti con scompenso cardiaco sintomatico e ridotta frazione di eiezione, ha dimostrato inequivocabilmente i benefici della terapia ICD in termini di riduzione del rischio di morte per ogni causa (endpoint primario).³² Nella sottoanalisi dell'endpoint primario del COMPANION, relativamente alla sola mortalità, si evidenziava una riduzione del rischio di morte non significativa ($p = 0.06$), soprattutto se confrontato con il braccio CRT + ICD ($p = 0.003$); in realtà il trial non era stato disegnato allo scopo di investigare le differenze tra l'utilizzo di dispositivi dotati unicamente di funzione di resincronizzazione e dispositivi con funzione associata di defibrillazione.

Nel 2005 è stato pubblicato il Cardiac Resynchronization Heart Failure (CARE-HF) trial³³, uno studio multicentrico, randomizzato che si è proposto di confrontare l'efficacia, in termini di morbilità e mortalità, della sola terapia medica ottimale rispetto alla combinazione di terapia farmacologica e CRT (senza defibrillatore) in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra ($FE \leq 35\%$). L'endpoint primario era rappresentato dalla combinazione mortalità totale-ospedalizzazione, mentre la sola mortalità costituiva un endpoint secondario (oltre alla valutazione di una serie di parametri clinico-strumentali). I risultati hanno dimostrato, al pari dei trial precedenti, gli effetti favorevoli della CRT su sintomi, qualità di vita e parametri strumentali di funzione ventricolare sinistra, nonché sulla frequenza di ospedalizzazione nel follow-up. Tuttavia, a differenza degli altri studi, il CARE-HF ha dimostrato che la CRT riduceva significativamente il rischio di mortalità (CRT vs terapia medica, $p < 0,002$). Tale dato è risultato sovrapponibile a quello osservato nella popolazione CRT + ICD dello studio COMPANION e il beneficio era simile sia nei

pazienti affetti da cardiopatia ischemica che in quelli nei quali la disfunzione ventricolare sinistra non era secondaria a patologia coronarica sottostante.

Possiamo quindi affermare che i risultati del CARE-HF e dei trial che lo hanno preceduto hanno rivoluzionato negli ultimi anni le metodologie di gestione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, espandendo le indicazioni alla terapia di resincronizzazione e modificando le attuali linee guida ACC/AHA. Certamente il contributo dei trial più recenti costituisce un valore aggiunto di fondamentale importanza nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici e nella gestione clinica dell'insufficienza cardiaca; tuttavia, come abbiamo visto, esistono alcune riserve di carattere metodologico che devono imporre un'analisi critica dei risultati raggiunti seppur importanti. Inoltre, anche i più convinti sostenitori della resincronizzazione cardiaca non possono non tenere conto dei numerosi problemi aperti che richiedono ulteriori approfondimenti con studi controllati. In ultima analisi ed è il motivo del nostro lavoro, gli studi futuri dovranno permettere l'accurata identificazione dei pazienti best-responder alla terapia di resincronizzazione cardiaca perché questo rappresenta il più grande limite all'approccio di tale metodica.

3. Metodiche per identificare i pazienti best-responder; gated-SPECT

Per identificare i pazienti responder alla CRT sono stati proposti diversi strumenti: criteri ECG, come la sua durata del QRS prima dell'impianto e il suo accorciamento durante stimolazione ma il suo valore è in discussione³⁴. Negli ultimi anni sono stati proposti multipli e i più diversi parametri ecocardiografici, ma come ha dimostrato recentemente lo studio PROSPECT³⁵ non esistono parametri attendibili che possano identificare correttamente i pazienti responder. L'unico dato da ritenersi conclusivo è che più elevato in un paziente è il numero di parametri ecocardiografici predittivi di buona risposta alla CRT maggiore sarà la probabilità di identificare un best-responder. Diverse sono state le segnalazioni di valutazioni di parametri emodinamici in acuto, senza tuttavia dimostrare nulla di significativo e convincente. Le stesse variabili epidemiologiche e cliniche per identificare i pazienti responsivi alla terapia non hanno dimostrato nulla di definitivo³⁶⁻³⁷; altri studi hanno suggerito un possibile ruolo dell'eziologia della cardiopatia e hanno correlato l'assenza di cardiopatia ischemica ad un significativo miglioramento in corso di terapia biventriolare. Reuter e altri hanno osservato che la cardiopatia ischemica associata all'età avanzata, ed in assenza di insufficienza valvolare mitralica, rappresentava un predittore di assenza di risposta alla terapia biventriolare³⁸. Concordemente, anche nello studio MUSTIC, si è evidenziato un ridotto reverse remodeling nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica così come Duncan e al. hanno evidenziato come le forme di cardiopatia ipocinetica non ischemica presentavano più spesso invece reverse remodeling.³⁹

Abbiamo quindi pensato di studiare la correlazione tra perfusione miocardica basale e la resincronizzazione cardiaca e la conseguente risposta emodinamica per vedere se lo stato di perfusione basale potesse ricoprire un ruolo nell'identificare i pazienti potenzialmente responsivi

alla terapia biventricolare. Abbiamo deciso di studiare la perfusione miocardica mediante gated SPECT, che è una metodica che si è dimostrata essere efficace e accurata nel determinare correttamente i volumi del ventricolo sinistro e la frazione di eiezione (FE) ed inoltre permette di stimare le anomalie della cinetica regionale con accuratezza.⁴⁰⁻⁴¹

La scintigrafia miocardica di perfusione con tecnica gated SPECT permette la valutazione della perfusione e della funzione contrattile regionale e globale sia in condizioni basali che durante stimolazione inotropa. Per questo, oltre a rendere in generale più affidabile l'interpretazione dei difetti di perfusione e a migliorare la stratificazione prognostica, può contribuire ad una più accurata classificazione dei segmenti asinergici in termini di vitalità miocardica. Questo è possibile sia ottimizzando l'uso di soglie di perfusione in rapporto alla gravità della disfunzione regionale, sia combinando al segnale di preservata integrità di membrana fornito dalla captazione del tracciante di perfusione la valutazione della riserva contrattile.

Lo studio della perfusione miocardica si avvale anche di diverse tecniche ma tra tutte, quelle scintigrafiche rappresentano l'indagine più ampiamente eseguita. Il primo tracciante utilizzato negli studi di perfusione miocardica è stato il Tallio, sostituito oggi, in gran parte nella pratica clinica, dai traccianti tecneziati. La tecnica Gated-SPECT prevede l'acquisizione dello studio di perfusione sincronizzata con il segnale elettrocardiografico (ECG) del paziente, permettendo in tal modo, la contemporanea valutazione della perfusione miocardica e della funzione ventricolare sinistra. La metodica gated-SPECT viene eseguita generalmente con l'acquisizione di 8-16 frames per ciclo cardiaco. Esistono in letteratura alcuni studi che hanno studiato la perfusione miocardica mediante gated-SPECT in pazienti sottoposti a terapia di resincronizzazione cardiaca ma i risultati sono stati discordanti e la popolazione esaminata estremamente variegata.⁴²⁻⁴³

4. Scopo dello studio

- 1) studiare la perfusione miocardica basale nei pazienti affetti da cardiopatia ipocinetica su base ischemica candidati alla CRT per verificare se lo stato di perfusione basale può giocare un ruolo nell'identificare i pazienti best-responder a tale terapia.
- 2) valutare se lo studio della perfusione miocardica mediante gated-SPECT risulti affidabile per identificare i pazienti responder a tale terapia e se esiste una correlazione tra risposta clinica e parametri di reverse remodeling.

5. Pazienti e Metodi

E' stato condotto uno studio prospettico osservazionale. Nel periodo tra il 2006 e 2007 sono stati arruolati nello studio 22 pazienti consecutivamente, affetti da scompenso cardiaco correlato a cardiopatia ipocinetica, in classe NYHA New York Heart Association (NYHA) III-IV, frazione di eiezione < 35%, con blocco di branca sinistra e durata QRS > 120 msc, in ritmo sinusale. I pazienti venivano seguiti presso l'ambulatorio dedicato allo scompenso cardiaco dell'ospedale di Oglio-Po, Ist. Ospitalieri di Cremona, trattati dal punto di vista terapeutico con terapia considerata ottimale e con sintomi tuttavia persistenti nonostante la terapia. I pazienti erano tutti affetti da cardiopatia ipocinetica ad eziologia ischemica documentata, ed erano stati sottoposti a procedura di rivascularizzazione miocardica, sia di tipo percutaneo (singola o multiple) che chirurgica; alcuni di questi non erano stati sottoposti a procedura di rivascularizzazione miocardica.

I pazienti sono stati sottoposti prima e dopo 6 mesi dall'impianto del pace-maker biventriolare a gated SPECT, ecocardiografia transtoracica, visita clinica, questionario di qualità di vita (QOL) ed esami ematici. La terapia medica ottimale di ogni paziente era proseguita durante tutto il periodo dello studio e il paziente non veniva sottoposto a procedure di rivascularizzazione miocardica.

La tabella I riassume le caratteristiche dei pazienti al momento dell'arruolamento.

5.1 Pazienti

I pazienti erano tutti seguiti presso il nostro ambulatorio dedicato allo scompenso cardiaco e sono stati arruolati tra il 2006 e 2007. I criteri di selezione dei pazienti inclusione ed esclusione sono enunciati successivamente. Dopo aver accettato il consenso informato riguardante la procedura il paziente veniva sottoposto ad impianto di pacemaker biventriolare ICD disponibile in commercio.

Tutti i pazienti venivano seguiti clinicamente durante la durata dello studio e valutazioni cliniche e funzionali erano ripetute al termine dei sei mesi.

Criteri inclusione: Indicazione a terapia di resincronizzazione cardiaca o ad upgrading a terapia biventricolare, LVEF $\leq 35\%$, BBSn con QRS durata $> 120\text{msc}$, Classe NYHA III-IV refrattaria a terapia medica ottimale

Criteri esclusione: aritmie sopraventricolari, cardiopatia ipocinetica non di origine ischemica; necessità di rivascolarizzazione miocardica

5.2 Gated SPECT

L'acquisizione Gated spect veniva eseguita con Tecnezio-sestamibi a riposo, usando una doppia camera ad alta risoluzione modello General Electrics (figura 1). Tutte le immagini erano ECG-gated. Le immagini e la funzione regionale erano stimate da due specialisti nucleari, usando uno schema di 4 punti (I: normale, 2 ipocinesia, 3 acinesia, 4 discinesia) su un modello di 20 segmenti ed il wall motion score index (WMSI) era calcolato dividendo lo score totale per il numero dei segmenti oltre al SRS (summed rest score), un ulteriore indice scintigrafico che assegnando un punteggio al difetto di perfusione in ogni singolo segmento è utile per ottenere un parametro dell'estensione dell'anormalità. Il SRS rispecchia efficacemente la quantità di miocardio infartuato o ibernato.

Il difetto di perfusione era quantificato come percentuale di parete del ventricolo sinistro, con un difetto al 50% al picco di uptake, per identificare il miocardio non vitale.

Inoltre erano calcolati: LV end-diastolic volume (LVED), LV end-systolic volume (LVES) e la frazione di eiezione (FE) usando il programma quantitative gated spect. Inoltre venivano eseguite rappresentazioni tridimensionali di supporto alla valutazione della cinetica segmentaria realizzate mediante tecniche di "surface rendering".

5.3 Esame Ecocardiografico transtoracico

Tutti i pazienti erano sottoposti ad esame ecocardiografico 2-D, doppler prima e dopo 6 mesi dall'impianto del pacemaker biventricolare. Le misure ecocardiografiche rilevate comprendono i volumi telediastolico, telesistolico, la frazione di eiezione e i tempi di ritardo intra ed interventricolare. L'esame era condotto da due specialisti cardiologi.

5.4 Valutazione clinica

Il paziente era sottoposto a valutazione clinica e funzionale prima della procedura, a distanza di 1 mese, dopo 3 mesi e 6 mesi dall'impianto del dispositivo. Sono stati eseguiti esami ematici prima dell'impianto, dopo 3 e 6 mesi dall'impianto del pacemaker biventricolare. Durante la valutazione clinica il paziente era inoltre sottoposto ad un questionario che valuta la qualità di vita, il Minnesota Living with Heart Failure questionnaire ⁴⁴.

5.5 Impianto di pace-maker biventricolare

Veniva impiantato un pacemaker biventricolare ICD definitivo (marca Boston o Medtronic) per via transvenosa in questi pazienti sempre dallo stesso personale medico (figura 2 e 3). La scelta del vaso target era decisa sulla base dell'anatomia dei vasi venosi coronarici, sulle caratteristiche della stabilità di stimolazione, sui valori di soglia dell'elettrocatteter ventricolare, sulla distanza ottimale rispetto agli elettrocatteteri destri, sulla base dell'immagine fluoroscopica, e sulla riduzione della durata del QRS dopo stimolazione. Il ritardo atrio-ventricolare era ottimizzato usando l'ecocardiografia doppler dopo l'impianto e venivano impostati i parametri di una corretta e permanente stimolazione biventricolare (> 90% della stimolazione). Una procedura è risultata inefficace, e in un altro paziente è stato necessario procedere ad una successiva procedura per

sposizionamento precoce dell'elettrocattetero sinistro. Tutte le procedure si sono svolte senza complicanze maggiori.

5.6 Valutazione dei pazienti responder.

Sono state definite delle determinanti per identificare i pazienti che hanno risposto con beneficio alla terapia di resincronizzazione cardiaca utilizzando i parametri proposti dalle linee guida internazionali. Sono stati considerati pazienti responder i pazienti con miglioramento di almeno I grado di classe NYHA correlato ad un miglioramento del QOL; oppure comparsa di reverse remodeling considerato efficace se $LVEF \geq 25\%$ o $LVESV \leq 15\%$.⁴⁵

5.7 Analisi statistica

I risultati sono stati espressi come media \pm DS. Le singole variabili erano comparate con la t Student per campioni appaiati e non appaiati ed il Wilcoxon test. Un valore $p < 0.05$ era considerato statisticamente significativo.

6. Risultati

Dei 22 pazienti reclutati, 20 pazienti hanno completato lo studio; uno di questi è stato escluso perchè l'impianto di pacemaker biventricolare non ha avuto successo per l'impossibilità di posizionare l'elettrocattetero sinistro nel vaso target e successivamente il paziente ha rifiutato una procedura di posizionamento epicardico. Un altro paziente ha sviluppato durante il follow-up fibrillazione atriale permanente.

Prima dell'impianto i parametri misurati alla gated SPECT erano: LVEF $27.6\% \pm 5.1\%$, LVED 163 ± 46 ml, LVES 118 ± 41 , WMSI 2.3 ± 0.3 , SRS 24 ± 3 . Almeno un difetto di perfusione era presente in tutti i pazienti, un difetto di perfusione marcato era presente in 12 dei 20 pazienti; la localizzazione del difetto di captazione era prevalente in sede antero-settale ed apicale in 7 pazienti ed infero-laterale in 5 pazienti. Dei 20 pazienti 17 erano stati sottoposti a rivascolarizzazione miocardica, di questi pazienti 12 erano stati sottoposti a rivascolarizzazione miocardica completa, i restanti incompleta. I restanti 3 pazienti non erano stati sottoposti a rivascolarizzazione completa sia per l'impossibilità tecnica nell'eseguire la procedura di rivascolarizzazione che per l'assenza di miocardio vitale.

Alla gated-SPECT di controllo non si assisteva ad un miglioramento significativo della funzione sistolica globale, FE $29.1 \pm 4.6\%$ ($p= NS$) comparandola con i valori misurati prima dell'impianto (figura 4), così come si assisteva ad un miglioramento tuttavia non significativo dell'LVED (158 ± 38 ml) dell'LVES (112 ml ± 32 ml), del WMSI (2.2 ± 0.2) e dell'SRS (22 ± 2). All'esame ecocardiografico invece di controllo invece si assisteva ad un miglioramento significativo sia della FE (29.7 vs 36.8 $p < 0.05$) che dei volumi ventricolari.

Un gruppo di pazienti (9 pts) rispondeva clinicamente positivamente alla terapia biventriolare se si utilizzavano i parametri clinici migliorando di almeno I grado la classe NYHA ed i parametri di QoL (72 ± 14 vs 54 ± 10 , $P < 0.05$). Nessun paziente aveva presentato segni di reverse remodeling senza miglioramento clinico.

Al controllo separato per gruppi in relazione alla risposta clinica, i pazienti del gruppo A (best-responder) e i pazienti del gruppo B (non responder) presentavano differenti valori dei parametri di funzione sistolica e dei volumi ventricolari (figura 5,6,7,8).

A) Pazienti responder a CRT: 9 (45% dei pazienti) pazienti hanno dimostrato l'efficacia della terapia biventriolare dimostrando un miglioramento clinico utilizzando il parametro del QOL, della classe funzionale NYHA e dei parametri ecocardiografici oltre che degli esami ematici. In questi pazienti si assisteva ad un miglioramento significativo della FE (27.5 ± 4.2 vs 30.9 ± 4.6 % $p < 0.05$), dell'LVED (171 ± 39 ml vs 152 ± 40 ml $p < 0.05$) e dell'LVES (123 ± 35 ml vs 105 ± 30 ml $p < 0.05$) che diminuiva del 15% indice di reverse remodeling; in questi pazienti inoltre si assisteva ad un miglioramento significativo del WMSI (2.1 ± 0.2 vs 1.7 ± 0.1 $p < 0.05$) e dell'SRS (22 ± 2 vs 18 ± 1 $p < 0.05$). Quindi in questo gruppo esiste una concordanza tra la risposta clinica e presenza di reverse remodeling.

B) Pazienti non responder a CRT: 11 (55%) pazienti non hanno dimostrato miglioramento ne clinico ne tramite reverse remodeling dalla terapia biventriolare e le loro condizioni sono tuttavia rimaste stabili. L'unica differenza significativa è stata nella valutazione della FE mediante esame ecocardiografico che è migliorata significativamente FE (29.4 vs 35.1 $p < 0.05$). Non si è assistito ad una differenza significativa dell'LVED, LVES, WMSI e SRS. Anche in questo caso c'è stata concordanza tra risposta clinica ed assenza di reverse remodeling.

WMSI score e SRS: c'è una stretta relazione tra il WMSI ed il miglioramento dei parametri emodinamici; un valore < 2.1 si associava ad un miglioramento clinico associato a reverse remodeling. Nessuno dei pazienti con valore di WMSI > 2.6 ha dimostrato reverse remodeling o miglioramento clinico e quindi risposta positiva alla terapia biventriolare. Un valore di WMSI $<$

2.6 identifica un sottogruppo di pazienti potenziali responder sui criteri volumetrici, in particolare un valore < 2.1 un gruppo di pazienti potenzialmente best-responder alla CRT. Anche l'SRS correla con i parametri volumetrici, funzionali ed emodinamici; un valore di SRS < 21 si associa ad un miglioramento clinico associato a reverse remodeling. Nessuno dei pazienti con valore di SRS > 27 ha dimostrato invece reverse remodeling o miglioramento clinico.

Non esistono tra i gruppi responder e non responder differenze significative in condizioni basali per quanto riguarda la FE e il volume ventricolare telesistolico, mentre esiste una differenza al limite della significatività tra i gruppi per quanto riguarda i volumi telediastolici ventricolari basali (LVED 171 ± 39 ml vs 157 ± 36 ml $p = 0.05$) ma soprattutto tra i valori di WMSI e SRS ($P < 0.05$) e la rivascolarizzazione miocardica. Tra i pazienti non responder rientravano tutti i pazienti non rivascolarizzati o rivascolarizzati parzialmente. La tabella II riassume le differenze basali tra i due gruppi.

7. Discussione

Scopo essenziale dello studio era di cercare di capire i motivi dell'assenza di efficacia della resincronizzazione cardiaca in una rilevante percentuale di pazienti (circa il 30%) in particolare tra quelli affetti da cardiopatia ipocinetica post-ischemica. Come abbiamo detto precedentemente per identificare questi pazienti sono state proposte diversi strumenti: criteri ECG, multipli e diversificati parametri ecocardiografici, misurazioni delle variazioni emodinamiche in acuto, analisi delle variabili epidemiologiche, cliniche, eziologiche, ma nessuno di questi ha dato risultati definitivi.

E' stato quindi pensato di studiare la perfusione miocardica basale correlandola all'efficacia della resincronizzazione cardiaca e di valutarne quindi l'eventuale ruolo nel miglioramento clinico. Sappiamo come la perfusione e vitalità miocardica siano fattori noti per essere essenziali nel determinare l'outcome dei pazienti. I pazienti con ridotta perfusione e vitalità miocardica hanno minore sopravvivenza; un cuore scarsamente perfuso ha ridotte possibilità di andare incontro a reverse remodeling e la scarsa vitalità può essere un forte predittore negativo di non efficace risposta alla terapia di re sincronizzazione⁴⁶. L'evidenza maggiore di questo è che tra i pazienti non responder si trovavano tutti i pazienti non sottoposti a procedure di rivascularizzazione miocardica oppure rivascularizzati parzialmente a ricordare che il trattamento di scelta nel cuore ipoperfuso ma vitale è la rivascularizzazione miocardica. E' inoltre noto come la presenza di difetti di perfusione miocardica possano essere presenti non solo in pazienti affetti da cardiopatia ischemica, ma anche in cardiopatie di altra eziologia, ed in questo le cause possono essere diverse, alterazioni fibrotiche, anormalità perfusive, alterazioni cinetiche correlate al blocco di branca sinistro.

In questo studio abbiamo cercato di eliminare il fattore eziologico limitandolo solo a quello ischemico, cercando quindi di selezionare anche la causa della ridotta perfusione; pertanto è stata valutata la perfusione miocardica basale e dopo 6 mesi in tali pazienti e valutata la risposta clinica

sulla base di dati clinici (classe NYHA, BNP, esami ematici, QoL) e quella emodinamica dai parametri di reverse remodeling e miglioramento della FE confrontati con quello ecocardiografico.

La maggior parte di questa popolazione di pazienti (il 55%) non ha ottenuto un beneficio clinico rilevante dalla CRT anche se questa valutazione può essere limitata dal breve follow-up dello studio. Questo dimostra l'elevata incidenza di pts non responder alla CRT ed in particolare in questa selezionata popolazione.

Il più importante risultato di questo studio è che un significativo difetto di perfusione a riposo non determina un miglioramento clinico dalla terapia di resincronizzazione cardiaca, e non si associa a miglioramento dei volumi ventricolari o della FE. I pazienti invece con minore difetti di perfusione basale hanno dimostrato un miglioramento clinico significativo confermato dalla riduzione dei volumi ventricolari ed incremento della frazione di eiezione. Una migliore perfusione basale predispone maggiormente quindi a reverse remodeling. Un aumentato scar burden, come evidenziato nei pazienti con elevati valori di WMSI e SRS, si associa quindi ad una bassa probabilità di risposta alla CRT valutato sia dai parametri di reverse remodeling che da parametri clinici. L'osservazione che il burden scar totale è associato ad una risposta funzionale alla CRT è di estrema importanza; sulla base dei nostri criteri infatti i pazienti con $WMSI > 2.6$ e $SRS > 27$ risultano essere poco responsivi e non dimostrando reverse remodeling.

Era già stato riportato in letteratura che valori elevati di scar burden (in particolare valori di SPS elevati) rappresentassero dei cut-off di risposta alla CRT. Studi simili utilizzando RMN hanno dimostrato che la presenza di scar transmurale nella regione postero-laterale vicino al posizionamento del catetere sinistro hanno mostrato scarsa risposta alla CRT, mentre basso scar burden era associato ad una migliore prognosi^{47,48}.

Lo studio della perfusione miocardica mediante gated SPECT è una metodica di valutazione funzionale che permette di stimare lo scar burden segmentario e globale, l'ischemia, la contrattilità e può quindi diventare una parte della valutazione funzionale routinaria che precede l'impianto del dispositivo per meglio identificare i pazienti responder. Inoltre la metodica è maggiormente

disponibile e meno costosa della RMN, che anche se è considerata il gold standard per la definizione della scar mass e non espone i pazienti a radiazioni ionizzanti, non è fattibile come controllo dopo l'impianto del dispositivo.

Un dato quindi molto interessante risultato è che gated SPECT sembra essere una tecnica fattibile per la definizione della funzione sinistra e le sue modifiche a medio e lungo termine nei pazienti sottoposti a CRT in particolare se confrontato con l'esame ecocardiografico, sicuramente più frequentemente utilizzato e fattibile, ma la cui corretta esecuzione può essere notevolmente limitata dalla finestra acustica e la riproducibilità dei volumi e della funzione sistolica risulta essere difficile, inadeguata ed estremamente soggettiva ⁴⁹.

Gated SPECT permette invece una valutazione accurata della funzione segmentaria e globale del ventricolo sinistro, la misura simultanea dei volumi ventricolari e le eventuali modifiche; soprattutto i miglioramenti significativi di tali parametri sono risultati strettamente correlati al miglioramento clinico; questo dimostra come la gated SPECT sia in grado di valutare efficacemente l'evoluzione della funzione del VS nei pazienti sottoposti a CRT e confermi il reverse remodeling nei pazienti rispondenti al trattamento a differenza dell'esame ecocardiografico.

Un elemento non trascurabile e che andrebbe maggiormente indagato riguarda la discrepanza tra risposte cliniche e funzionali alla CRT. I pazienti che abbiamo considerato best-responder hanno avuto un miglioramento di QOL e classe NYHA dimostrando seppur reverse remodeling ma di entità modesta. Si potrebbe quindi speculare che i meccanismi della risposta alla CRT siano diversi e ancora da approfondire; alcuni pazienti potrebbero infatti avere avuto un miglioramento non per effetto placebo o reverse remodeling ma anche per altri motivi o meccanismi ancora non completamente chiariti (es. riduzione BNP, creatinina); così come tuttavia è già stato descritto in letteratura, di pazienti con reverse remodeling e nessun miglioramento clinico.

Resta inoltre da chiarire, seppur segnalato in altri studi, come la terapia biventricolare sia in grado in alcuni pazienti di migliorare, seppur modestamente, la perfusione miocardica basale. E' già stato

evidenziata la capacità della CRT di rendere la perfusione miocardica più omogenea mediante studi condotti con F-FDG PET^{50,51} ma resta da definire se anche gli altri meccanismi già noti della CRT (miglioramento emodinamico mediante sincronismo intra- e interventricolare, incremento della gittata cardiaca, riduzione dei valori delle pressioni di riempimento e bilanciamento neuro-ormonale per mezzo di una modulazione dell'attività del sistema adrenergico) siano coinvolti in questo meccanismo.

Oltre alla ricerca di parametri attendibili per identificare e differenziare i best-responder dai non responder occorre ricordare che riguardo alla resincronizzazione cardiaca numerosi sono i problemi ancora aperti che richiedono ulteriori approfondimenti con studi controllati: un'analisi accurata costo-beneficio su vasta scala, l'identificazione e l'applicabilità clinica di metodologie strumentali di valutazione della funzione ventricolare sinistra con un grado di riproducibilità maggiore di quelle attuali (esempi RMN vs ecocardiografia vs SPECT), la reale correlazione tra entità del disturbo di conduzione elettrica ed il beneficio clinico della CRT (durata del QRS pre- e post-impianto ha un senso?), l'effettiva importanza dell'ottimizzazione del VV delay, l'impatto clinico della resincronizzazione nella sottopopolazione di pazienti con fibrillazione atriale cronica, l'applicabilità della terapia nei pazienti con blocco di branca destra, i limiti di età (possiamo e dobbiamo impiantare anche in pazienti anziani e sino a che età?) ed a quale classe NYHA ci possiamo spingere per selezionare pazienti che potrebbero beneficiare della CRT^{52,53}.

Diversi sono i limiti di questo studio: tra i più importanti il ridotto numero di pazienti, il follow-up breve, l'assenza di comparazione con altri metodi di imaging.

Conclusioni

Lo studio della perfusione miocardica basale può essere utile nel selezionare i pazienti potenziali non responder alla CRT; infatti difetti di perfusione importanti a riposo in pazienti candidati identifica i pazienti poco responsivi a tale terapia.

Gated spect può assicurare di caratterizzare lo stato basale dei pazienti con scompenso cardiaco e assicurare un metodo oggettivo di valutazione nel follow-up durante CRT correlando bene i parametri volumetrici e di funzione e le variazioni cliniche.

Tabella I

Caratteristiche basali dei pazienti

Caratteristiche	N° pazienti
Sesso (maschio/femmina)	13/7
Età media	73 anni
Classe NYHA III	14 pts
Classe NYHA IV	6 pts
Diabete mellito	6 pts
Creatinina	1.6 mg/dL
Terapia medica	
- ACE-I o sartano	18
- Diuretici	20
- Digossina	3
- Beta-bloccanti	13
- Nitrati	9
Rivascolarizzazione miocardica	17
- Incompleta	5

Tabella II

Caratteristiche basali dei pazienti responder (gruppo A) da quelli non responder (gruppo B)

Caratteristiche	gruppo responder A	gruppo non responder B	P
Classe NYHA III-IV	6/3	6/5	
QRS durata prima	138± 15	144 ± 15	NS
QRS dopo	128 ± 12	139 ± 13	NS
QoL	72 ± 14	68 ± 5	NS
Età	71 ± 8	73 ± 7	NS
Creatinina	1.58 ± 0.3	1.65 ± 0.4	NS
BNP	420 ± 59	399 ± 43	NS
FE ECOTT	30.2 ± 3.5	29.5 ± 4.2	NS
Rivascolarizzazione Miocardica completa	8/9	1/11	P 0.001



Figura 2 *Immagine radiologica di CRT-D*



Figura 3 *Esempio di dispositivo CRT*

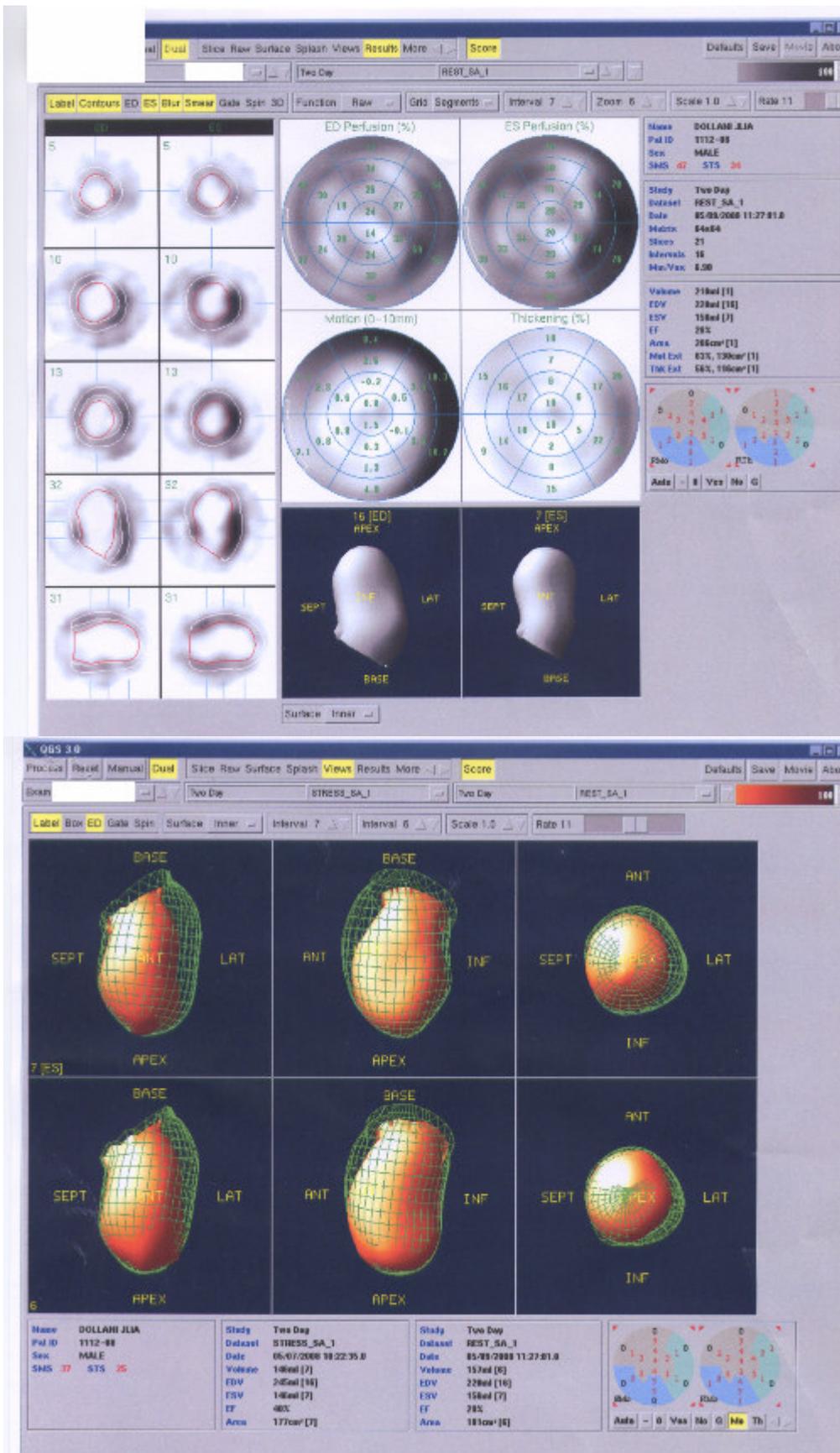


Figura 1: *gated-SPECT*

Modificazione FE

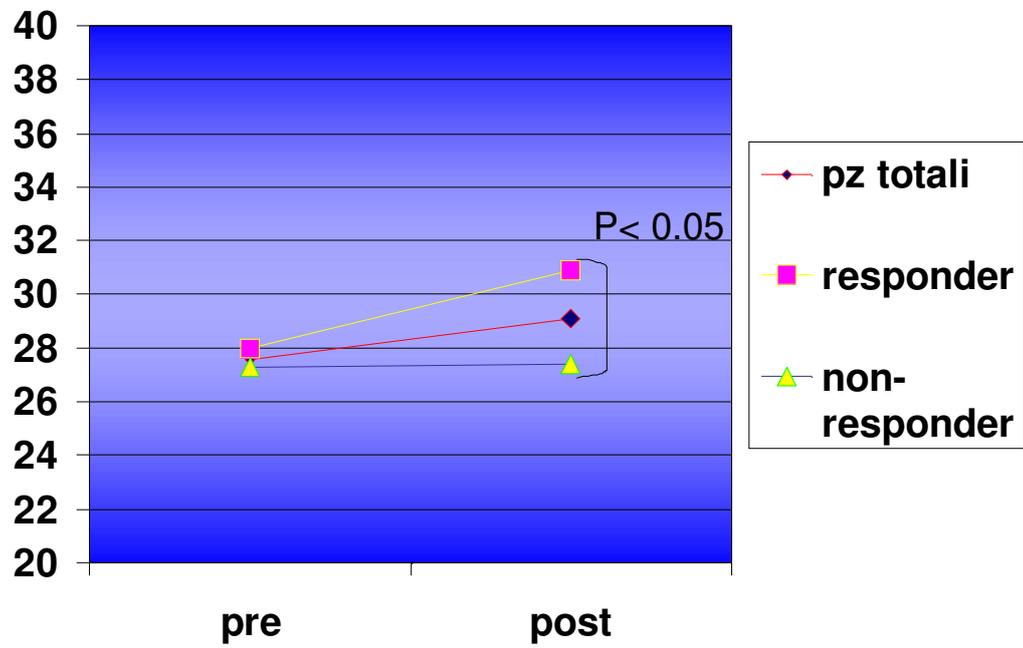


Figura 4. Modificazione FE pre e post-impianto in pts totali, pts responder, pts non responder

Modificazione LVED

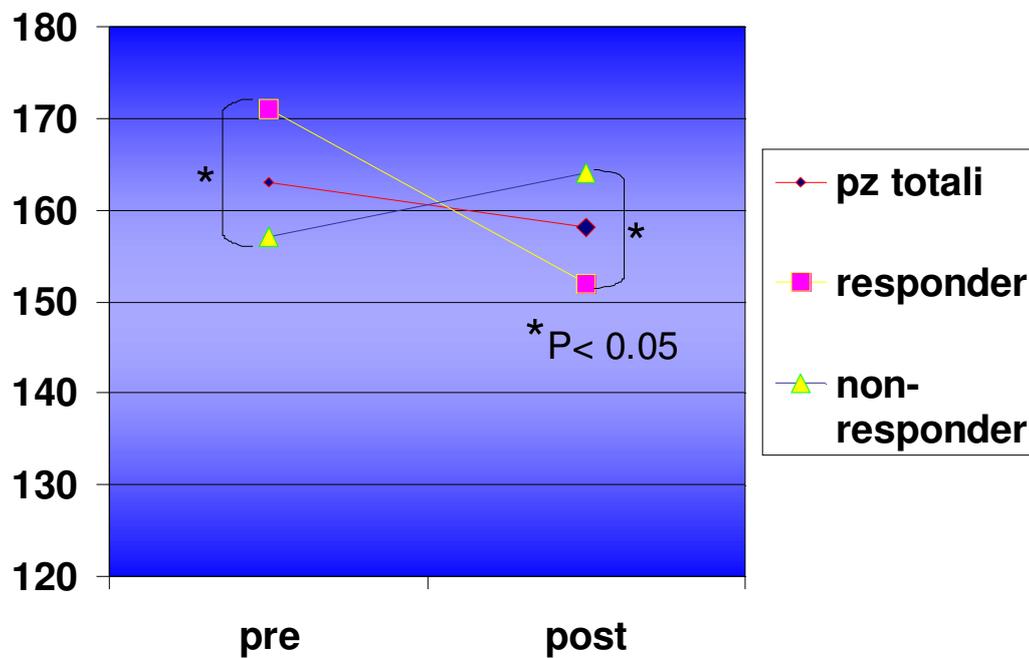


Figura 5. Modificazione LVED pre e post-impianto in pts totali, pts responder, pts non responder

Modificazione LVES

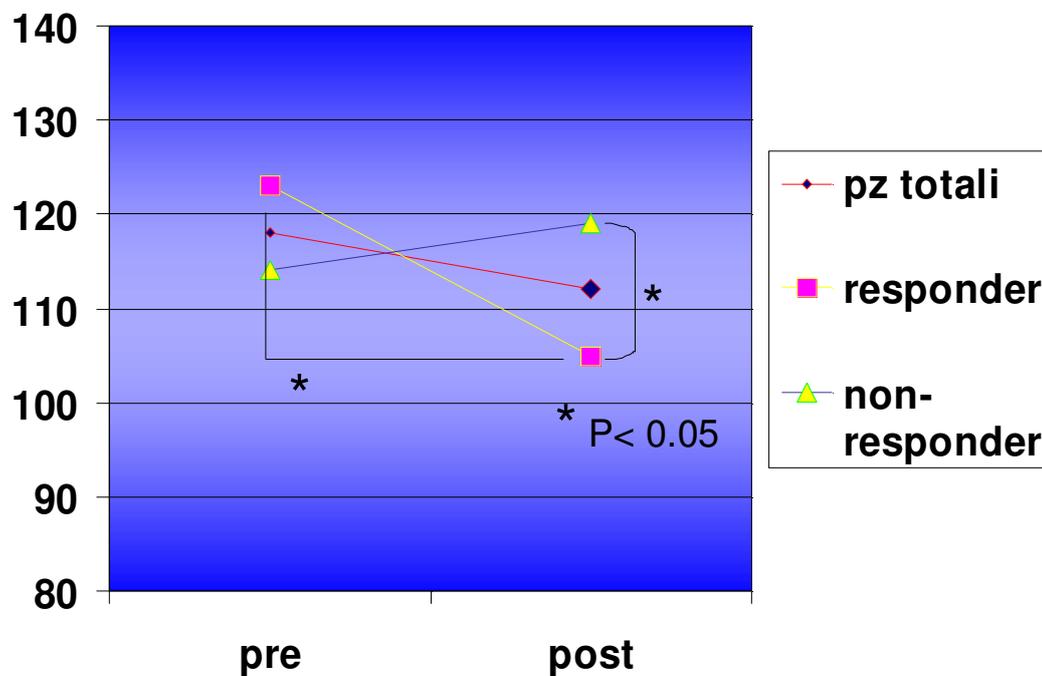


Figura 6. Modificazione LVES pre e post-impianto in pts totali, pts responder, pts non responder

Modificazione WMSI

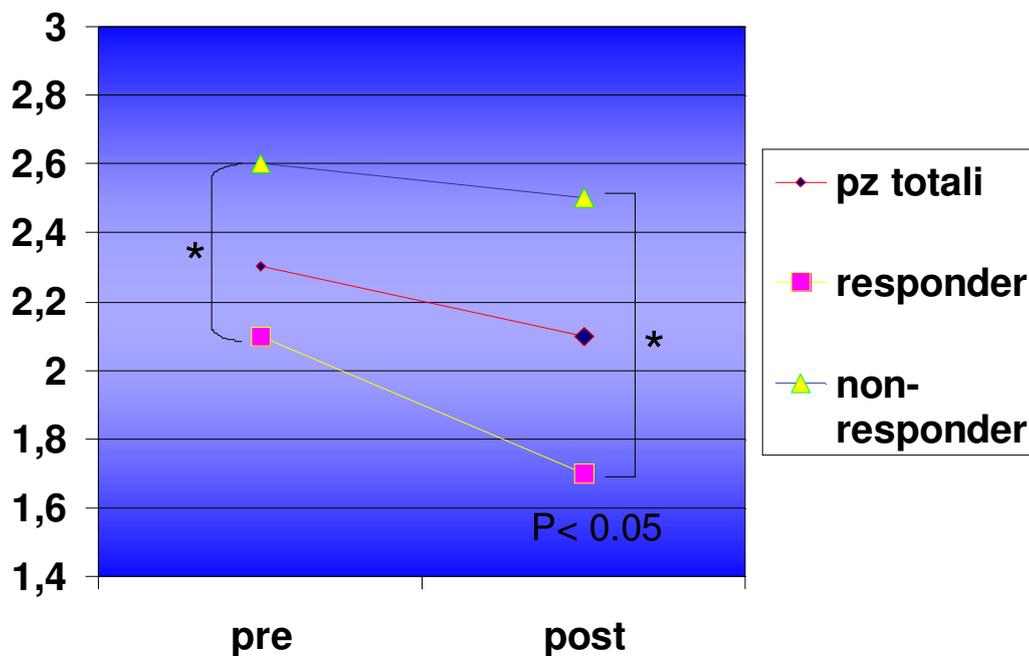


Figura 7. Modificazione WMSI pre e post-impianto in pts totali, pts responder, pts non responder

Modificazione SRS

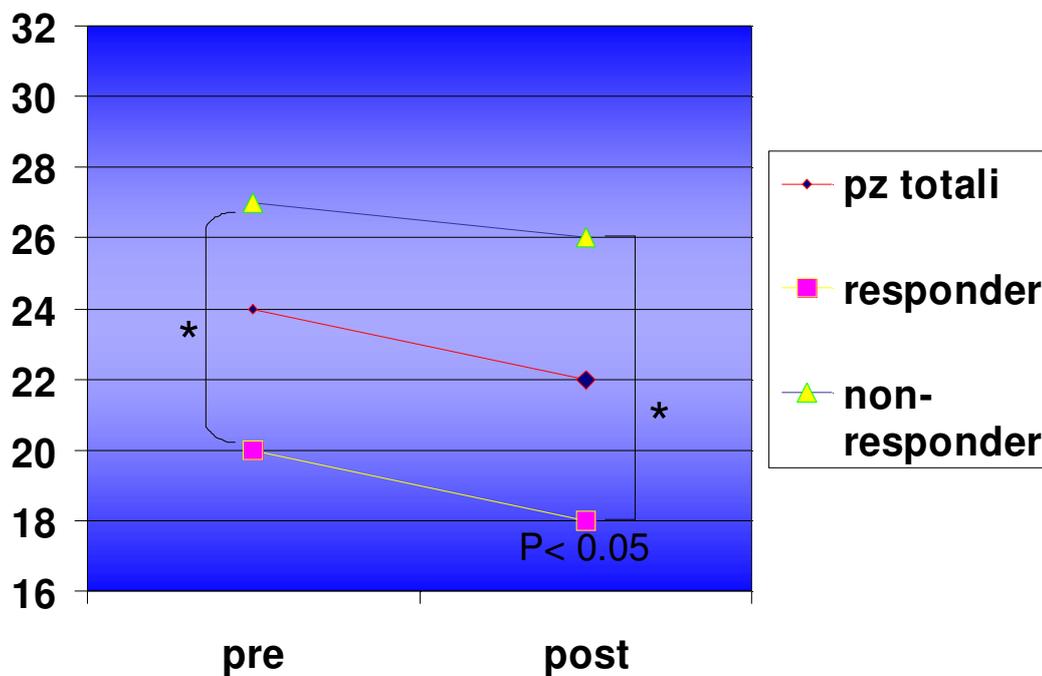


Figura 84. Modificazione SRS pre e post-impianto in pts totali, pts responder, pts non responder

Bibliografia

1. Hoes AW, Mosterd A, Wood DA, et al. An epidemic of heart failure? Recent evidence from Europe. *Eur Heart J* 1998;19: L2-L9.
2. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis of heart failure. *Eur Heart J* 2003; 16: 741-51.
3. Hamerman D. Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med* 1999; 130: 945-50.
4. Rich MW. Heart failure in the 21st century: a cardiogeriatric syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M88-M96.
5. Gambassi G, Forman DE, Lapane KL, et al. Management of heart failure among very old persons living in long-term care: has the voice of trials spread? *Am Heart J* 2000; 139: 85-93.
6. Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, et al, on behalf of IN-CHF Investigators. Clinical features and outcomes of heart failure elderly outpatients followed in hospital cardiology units: data from a large, nationwide, cardiological database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 2002; 143: 45-55.
7. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 2003 guidelines for the evaluation and management of heart failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2004; 104:2996-3007.
8. Eriksson H, Svardsudd K, Larsson B, et al. Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913. *Eur Heart J* 1989; 10: 647-56.

9. Senni M, Tribouillois CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999; 159: 29-34.
10. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
11. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure: a population-based study. *Eur Heart J* 1999; 20: 421-8.
12. Senni M, Redfield MM. Congestive heart failure in elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 453-60.
13. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397-402.
14. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl 4): 6A-13A.
15. Senni M, Tribouillois CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-9.
16. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1999; 26: 1565-73.
17. MERIT-HF Study Group. Effect of Metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *LANCET*. 1999;353:2001-07.
18. New Medicine Report #501, 2006, Congestive Heart Failure Worldwide markets: clinical status and product development opportunities

19. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
20. Packer M, et al.; for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (COPERNICUS). Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
21. Poole-Wilson PA, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
22. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429-1435.
23. Cohn JN, et al.; for the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) Investigators. A randomised trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:
24. Leclercq C, et al. Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *JACC* 2002;39:194-201.
25. Auricchio A, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *JACC* 2002;39:2026-2033.
26. Cazeau S, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-880.

27. PATH CHF Study. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(12):2026-2033.
28. MUSTIC Study. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MULTISite STimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(1):111-118.
29. MIRACLE Study. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346(24):1845-1853.
30. Yu CM, Fung WH, Lin H, 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;91:684-688.
31. COMPANION Study. Bristow MR, et al. Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure. *Circulation* 1-25, 2003.
32. Bardy GH. Sudden Cardiac Death-Heart Failure Trial. American College of Cardiology (SCD-H). *NEJM* 2004, 238: 1190-98.
33. CARE-HF Study. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al.; for the Cardiac resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352: 1539-1549.
34. Gottipaty VK, et al.; for the VEST Investigators. The resting electrocardiogram provides a sensitive and inexpensive marker of prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *JACC* 1999;33:145.

35. Chung ES et al: Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008 20;117 (20):2573-6
36. Lunati M, Paolucci M, Oliva F, et al. Patient selection for biventricular pacing *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13(1 suppl):S63-S67.
37. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, et al. Effectiveness of resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Am J Cardiol.* 2002;90:379-383
38. Reuter S, Garrigue S, Bordachar P, et al. Intermediate-term results of biventricular pacing in heart failure: correlation between clinical hemodynamic data. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:1713-1717.
39. Duncan A, Wait D, Gibson D, Daubert JC. Left ventricular remodeling and haemodynamic effects of multisite biventricular pacing in patients with left ventricular systolic dysfunction and activation disturbance in sinus rhythm: substudy of the MUSTIC (Multisite Stimulation in Cardiomyopathies) trial. *Eur Heart J.* 2003;24:430-441.
40. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med.* 1995;36:2138-2147.
41. Paeng JC, Lee DS, Cheon GJ, et al. Reproducibility of automatic quantitation of regional myocardial wall motion and systolic thickening on gated Tc-sestamibi myocardial SPECT. *J Nucl Med.* 2001;42:695-700.
12. Leoncini M et al. Nitrate-enhanced gated technetium ^{99m}sestamibi SPECT for evaluation of regional wall motion at baseline and during low-dose dobutamine infusion in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction: comparison with two-dimensional echocardiography. *J Nucl Cardiol.* 2000;7:426-431.453

43. Sciagrà R et al: MPI using gated SPECT in heart failure patients undergoing CRT; JNM 2004 45, 2: 164-170.
44. Rector S et al: Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. Heart failure 1987; 3: 198-209
45. Bleeker G et al: Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to CRT; JACC 2006, 97 (2), 260-263
46. Marwick TH. The viable myocardium: epidemiology, detection and clinical implication. Lancet 1998; 351:815-19
47. Adelstein E, Saba S: Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to CRT in ischemic cardiomyopathy. American Heart J 2007 153 (1) 105-112
48. Ypenburg C et al: Impact of viability and scar tissue on response to CRT in ischemic heart failure. European Heart J 2007 28, 33-41
49. Henneman M et al: Nuclear imaging in CRT J Nucl Med 2007; 48:2001-10
50. Knaappen P et al: Effect of CRT on myocardial perfusion reserve. Circulation 2004; 110: 645-
51. Chen J et al: Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by SPECT imaging: J Nucl Cardiol 2005; 12:687-695
52. Orlov M et al: Baseline MP predicts response to CRT: a prospective observational study. J Interv Card Electroph. 2008
- 53 Cappato R: Fatti e misfatti della resincronizzazione cardiaca; GIAC 2005 vol 8, 3; 155-159
- ACC/AHA/NASPE Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Summary Article. Circulation 2006;106:2145-2161.

