

Parametri predittivi di “reverse remodeling” del ventricolo sinistro dopo impianto di pacemaker biventricolare in pazienti con scompenso cardiaco cronico

Paolo Gallo, Michele Damiano, Giancarlo Scognamiglio, Angelo Russo^o, Manlio Cocozza^o, Ciro De Simone, Salvatore Nilo, Elia De Maria, Antonio Curnis*, Pasquale Guarini

Divisione di Cardiologia con UTIC, Clinica Villa dei Fiori - Acerra (NA)

^oDivisione di Cardiologia, Clinica Sanatrix - Napoli

*U.O. di Cardiologia, Laboratorio di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione Cardiaca, Spedali Civili - Brescia

Left Ventricular Reverse Remodeling in Biventricular Paced Patients: Our Experience

Summary Aim: to evaluate short term efficacy and reliability of cardiac resynchronization therapy (CRT), and to test possible differences induced by CRT on clinical and technical end-points. **Methods:** we studied 15 pts (9 males, mean age 67.3 ± 7.8 yrs) affected with dilated cardiomyopathy (DCM) and congestive heart failure (CHF) refractory to conventional medical therapy, in NYHA III (10 pts) and IV (5 pts) classes, left ventricular (LV) ejection fraction (EF) $<35\%$, and ECG basal QRS ≥ 110 ms. Nine pts were in sinus rhythm, 6 in chronic AF. We performed in all pts ECG, quality-of-life test (QoL, Minnesota), M-B and tissue Doppler (TDI) echocardiogram (Echo), 6-min walking test (6-MWT). On echo basis pts were classified as responders (A) and non-responders (B). **Results:** During the follow-up (FU) one pt died for electromechanical dissociation. Mean QRS shortened from 156 ± 21 ms to 132 ± 16 ms ($p < 0.001$). Ten pts (71%) were A with reduction of LVESV $> 15\%$. In four B pts (29%) LVESV unchanged in 3, and furtherly increased in 1 ($p < 0.001$ vs A). QSm-QSt significantly changed in A from 48.6 ± 10.8 ms to 28.7 ± 7.7 ms ($p = 0.002$) and was correlated to LVESV reduction during FU ($r = -0.8$, $p < 0.001$). A QSm-QSt basal value of 38 ms well discriminated A from B. NYHA class improved in all A group, but in 1 pt in B ($p = 0.003$). A significant improvement of 6MWT in A was observed ($p = 0.007$). QoL improved in both of them. Only A showed LVEF improvement during FU compared to basal ($p < 0.001$). **Conclusions:** high basal indices of interventricular dyssynchrony can guide the correct selection of pts that can benefit from CRT. However, in our experience QSm-QSt represents the best independent predictor of LV reverse remodeling after CRT.

Riassunto La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) si è dimostrata utile nel migliorare le condizioni cliniche ed emodinamiche nei pazienti (pz) con scompenso cardiaco refrattario alla terapia medica convenzionale. Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia a breve-medio termine della terapia resincronizzante e di testare le possibili differenze indotte dalla terapia stessa sugli end-points clinici e strumentali tra soggetti “responders” e “non-responders”. **Metodi** Sono stati studiati 15 pz (9 maschi, età media 67.3 ± 7.8 anni) affetti da cardiomiopatia dilatativa e scompenso cardiaco cronico refrattario alla terapia medica convenzionale, in classe NYHA III (10 pazienti) e NYHA IV (5 pazienti), frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro $<35\%$, intervallo QRS ≥ 110 ms all'ECG di superficie. Nove pz erano in ritmo sinusale, 6 in fibrillazione atriale permanente. Tutti i pz sono stati sottoposti ad esame clinico ed ECG a 12 derivazioni, test valutativo sulla qualità di vita (QoL, Minnesota), Ecocardiogramma M-B mode e Doppler Tissue Imaging (DTI), test del cammino (6-MWT). In base ai dati ecocardiografici i pz sono stati classificati come “responders” (A) e “non-responders” (B). **Risultati** Durante il follow-up (media 4 mesi) un pz è deceduto per dissociazione elettromeccanica. La durata del QRS medio si è ridotta da 156 ± 21 ms a 132 ± 16 ms ($p < 0.001$). Dieci pazienti (71%) classificati come A hanno evidenziato una riduzione del volume telesistolico (VTS) del ventricolo sinistro (VS) $>15\%$. Dei 4 pazienti classificati nel gruppo B (29%), 3 non hanno mostrato alcuna modificazione del VTS del VS ed in un paziente si è avuto un peggioramento ($p < 0.001$ vs A). La percentuale media di variazione del volume telediastolico del VS è stata di $-22.4 \pm 10.1\%$ in A vs $1.8 \pm 0.9\%$ in B ($p < 0.001$). La differenza QSm-QSt al DTI si è ridotta in A passando da 48.6 ± 10.8 ms a 28.7 ± 7.7 ms ($p = 0.002$) ed è risultata direttamente correlata alla riduzione del VTS del VS durante il follow-up ($r = -0.8$, $p < 0.001$). Il valore del QSm-QSt in condizioni basali pari a 38 ms è risultato il migliore discriminante tra i due gruppi. La classe NYHA è migliorata in tutti i pz del gruppo A ed in uno solo del gruppo B ($p = 0.003$). Si è rilevato un significativo miglioramento al 6-MWT nel gruppo A ($p = 0.007$). Il QoL è migliorato in entrambi i gruppi. Nel solo gruppo A si è registrato un significativo miglioramento della FE durante il follow-up rispetto ai valori basali ($p < 0.001$). **Conclusioni** La terapia resincronizzante si è dimostrata affidabile nel trattamento di pz con scompenso cardiaco cronico. La definizione di indici elevati di dissincronismo interventricolare può guidare nella corretta selezione dei pz che possono beneficiare di tale terapia. Tuttavia nel nostro studio l'indice QSm-QSt si è dimostrato il miglior predittore indipendente di reverse remodeling del VS dopo terapia con pacemaker biventricolare.

Introduzione

Nello scompenso cardiaco cronico la terapia resincronizzante (“Cardiac Resynchronization Therapy” - CRT -) ha dimostrato di migliorare i parametri emodinamici in acuto^{1,2}, la classe NYHA, la qualità di vita, la tolleranza allo sforzo e la VO₂ di picco³ e, con ogni probabilità,

di ridurre la mortalità⁴. Essa è in grado di indurre un “reverse remodeling” del ventricolo sinistro con riduzione dei volumi e dei diametri, aumento della FE e riduzione dell'insufficienza mitralica⁵. Tuttavia il 20-30% dei pazienti non risponde positivamente alla procedura in termini di miglioramento clinico e strumentale^{1,4}. In questo lavoro ci siamo proposti due scopi principali: a) valutare la sicurezza



za e l'efficacia a breve e medio termine della terapia resincronizzante; b) esaminare eventuali differenze indotte dalla CRT sugli end-points clinici e strumentali tra soggetti "responders" e "non-responders".

Pazienti

Quindici pazienti (9 maschi e 6 femmine; età media $67,3 \pm 7,8$ anni, range 52-83 anni) con cardiomiopatia dilatativa (CMD) e scompenso cardiaco congestizio (SCC) in classe NYHA III (10 pazienti) e IV (5 pazienti), frazione di eiezione del ventricolo sinistro $<35\%$ e durata basale del QRS ≥ 110 msec, sono stati candidati ad impianto di pacemaker biventricolare. Di questi pazienti, 9 (60%) erano in ritmo sinusale e 6 (40%) in fibrillazione atriale cronica. Un blocco completo di branca sinistra era presente in 10 pazienti (67%); 4 soggetti (26%) avevano un ritardo di conduzione intraventricolare aspecifico diffuso e 1 (7%) aveva QRS di 110 msec. L'intervallo PR era superiore a 200 msec in 4 soggetti (44% di quelli in ritmo sinusale).

L'eziologia della CMD era ischemica in 8 casi (53%; 6 maschi e 2 femmine) e non ischemica in 7 casi (47%; 3 maschi e 4 femmine). Un pacemaker per sola stimolazione biventricolare era impiantato in 9 pazienti (60%; 6 con eziologia non ischemica), mentre negli altri 6 (40%; 5 con eziologia ischemica) veniva posizionato un device per CRT con defibrillatore impiantabile (ICD). Due pazienti erano già portatori di un pacemaker "tradizionale" (1 in modalità DDD e 1 in VDD). La terapia farmacologica comprendeva diuretici in tutti i pazienti; farmaci interferenti col sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori in 12 soggetti e sartanici in 3); beta bloccanti (carvedilolo) in 11 pazienti (i restanti 4 non lo assumevano al momento dell'arruolamento per controindicazioni o intolleranza);

spironolattone in 10 pazienti (3 soggetti lo avevano sospeso per iperpotassiemia e 1 per ginecomastia); digossina in 8 pazienti. Tutti i pazienti erano sintomatici per dispnea, ma emodinamicamente stabili, nonostante l'assunzione delle dosi massime tollerate di ogni farmaco per almeno un mese prima dell'arruolamento.

Metodi

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame clinico con ECG di base, test di valutazione della qualità di vita (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire for Quality-of-Life assessment - QoL -), Ecocardiogramma mono e bidimensionale e 6-minutes hall-walking test (6MWT) sia al momento dell'arruolamento che durante il follow up (media 4 mesi). Lo studio è stato condotto in linea con le attuali direttive etiche e tutti i pazienti hanno dato il loro consenso informato.

Ecocardiografia

Un esame ecocardiografico standard era effettuato in tutti i pazienti basalmente e durante il follow up (sistema Philips ATL HDI 5000). I volumi ventricolari e la frazione di eiezione ventricolare sinistra sono stati calcolati con il sistema di Simpson in proiezione apicale 2 e 4 camere. I pazienti sono stati classificati come "responders" al "reverse remodeling" se il volume ventricolare sinistro telesistolico si riduceva di almeno il 15% rispetto ai valori basali; "non-responders" se la riduzione era $<15\%$. La funzione diastolica del ventricolo sinistro veniva valutata tramite lo studio dello spettro Doppler pulsato transmitralico e/o tramite Tissue Doppler Imaging (DTI) pulsato. La presenza e la severità del rigurgito mitralico era stabilita dal rapporto tra area jet e area atriale sinistra in proiezione apicale 4 camere. Per la valutazione dell'asinchronia ventricolare veniva effettuato

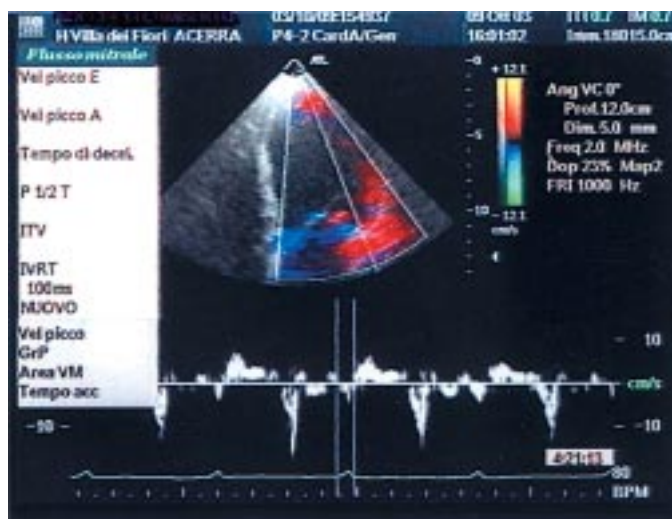


Fig. 1

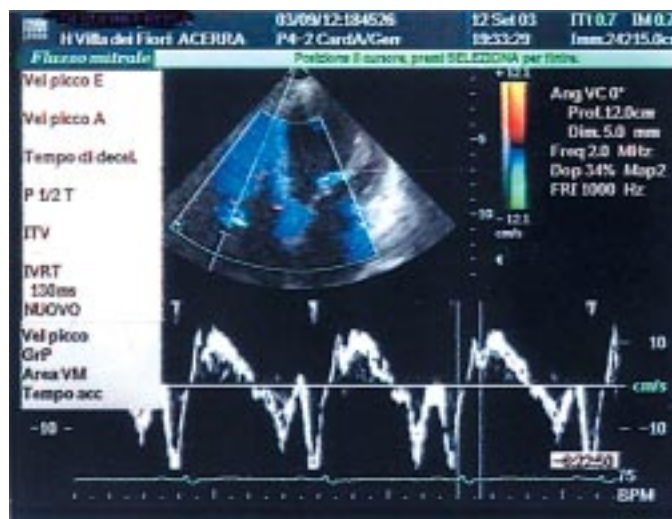


Fig. 2

◀◀◀ Continua da pag. 26

uno studio con Doppler continuo (CW) e DTI pulsato nelle proiezioni apicali 4 e 2 camere e asse lungo, secondo gli assi principali di movimento della parete miocardica.

Dopo regolazione della "filter frequency", del gain, del colore e della Pulse Repetition Frequency (PRF), almeno 3 battiti consecutivi venivano registrati, digitalizzati e analizzati off-line. Il ritardo *interventricolare* è stato calcolato al CW Doppler come differenza tra gli intervalli "Q-inizio flusso aortico" e "Q-inizio flusso polmonare". Valori di Q

aorta-Q polmonare >50 msec sono stati considerati indicativi di significativa dissincronia interventricolare.

Con il DTI la dissincronia interventricolare era valutata calcolando l'intervallo tra "Q-inizio onda sistolica S" registrata sull'emianulus laterale mitralico (tempo QS mitrale) e l'intervallo "Q-inizio onda S" sul versante laterale dell'anello tricuspide (tempo QS tricuspide) (Fig. 1-2). La differenza QSm-QSt rappresenta il ritardo interventricolare e risulta patologica se positiva⁶⁻⁷⁻⁸. La valutazione della sincronia interventricolare era effettuata anche su 11

soggetti normali di controllo (età media 65 ± 5 anni, range 55-70, 6 maschi) senza storia di malattie cardiovascolari o metaboliche e con normali reperti all'esame obiettivo, all'ECG e all'ecocardiogramma di base.

Impianto del dispositivo

Il sistema utilizzato per l'impianto del catetere ventricolare sinistro è stato Easytrak over-the-wire lead (Guidant modello 4517) in tutti i pazienti tranne uno (che riceveva il sistema Attain della Medtronic, modello 2187). Il device biventricolare utilizzato era Contak TR CHFDF modello 1241 (Guidant) o InSync (Medtronic). L'elettrocattetere ventricolare sinistro veniva inserito tramite approccio transvenoso coronarico in una vena cardiaca: vena laterale in 6 casi; postero-laterale in 4 casi; antero-laterale in 3 casi e anteriore in 2 casi. Tutte le procedure erano portate a termine con successo e senza complicanze. Dopo l'impianto veniva eseguito un esame ecocardiografico Doppler al fine di ottimiz-

zare l'intervallo atrio-ventricolare utile per ottenere il migliore riempimento ventricolare in diastole.

Analisi statistica

Tutti i dati sono stati espressi come media ± SD; un valore di p <0,05 è stato considerato statisticamente significativo. Per esaminare i potenziali indici predittivi di "reverse remodeling" in un modello univariato, è stata usata l'analisi di correlazione per le variabili parametriche e il test chi-quadro per le variabili non-parametriche.

L'analisi di regressione multivariata è stata effettuata usando le variazioni del volume telesistolico del ventricolo sinistro come co-variata dipendente.

Risultati

L'impianto del dispositivo è avvenuto con successo e senza complicanze in tutti i pazienti. Nessun paziente era pacing dipendente. Nel corso dei 4 mesi un paziente (portatore di BIV+ICD) è deceduto per dissociazione elettromeccanica. Tra i restanti 14 pazienti studiati tutti mantenevano durante il

follow up la stimolazione biventricolare; la durata media del QRS si riduceva da 156 ± 21 msec a 132 ± 16 msec (p <0,001).

Responders e non-responders

Dieci pazienti (71%) risultavano "responders" con riduzione del diametro telesistolico ventricolare sinistro >15% rispetto al basale (con riduzione media di -31,2 ± 5,5%). Nei 4 pazienti "non-responders" (29%) il volume telesistolico era invariato in 3 pazienti e ulteriormente aumentato in un soggetto (con variazione media di +1,4 ± 1,1% rispetto al basale; p <0,001 vs "responders"). La variazione media dei volumi telediastolici del ventricolo sinistro risultava -22,4 ± 10,1% nei "responders" e +1,8 ± 0,9% nei "non-responders" (p <0,001). Sia il volume telesistolico che quello telediastolico del ventricolo sinistro erano significativamente ridotti rispetto al basale nei "responders" (p <0,001), mentre erano immutati nei "non-responders" (Tab. 1).

PARAMETRI	NON RESPONDERS (n=4)			RESPONDERS (n=10)		
	BASALE	4 MESI	P value	BASALE	4 MESI	P value
Età (anni)	69,7 ± 4,6			66,6 ± 9,1		
Donne/Uomini	1/3			5/5		
Eziologia	2 ischemica/2 non ischemica			5 ischemica/5 non ischemica		
BBS	1			8		
Classe NYHA	3,25	3	0,06	3,4	2	0,003
Durata QRS(ms)	149±15	132±16	0,01	168±30	139±18	0,005
6MWT (mt)	335±151	371±22	NS	312±32	397±28	0,007
Quality of life	40,9±30,6	22,7±18,7	0,03	35,6±24,7	19,2±15,7	<0,001
METS	3,8±1,2	3,6±0,7	NS	4,1±1,1	6,2±1,4	0,003
Volume Telediast. (cc)	155,2±40,9	156,5±12,6	NS	197,3±44,7	139,4±28,1	<0,001
Volume Telesistol. (cc)	114,7±38,6	116,3±41,1	NS	155,4±19,9	85,6±12,2	<0,001
FE (%)	29,2±7,4	30,4±6,6	NS	27,6±4,7	38,7±11,6	<0,001
Insuff. Mitrale (% area atrio sin)	36±20	29±12	NS	30±12	14±7	<0,001
Durata riempimento VS (ms)	345±101	366±99	NS	354±17	478±15	<0,001
QSm-QSt (ms)	28,4±7,8	30,3±6,7	NS	48,6±10,8	28,7±7,7	0,002

Tab. 1



Funzione sistolica e diastolica e indici di dissincronia

Solo nei "responders" la frazione di eiezione ventricolare sinistra risultava migliorata in modo significativo al follow up rispetto al basale ($p < 0,001$); nei "non-responders" essa risultava pressochè invariata. Il tempo di riempimento complessivo del ventricolo sinistro aumentava in modo significativo rispetto al basale solo nei "responders" ($p < 0,001$). I "responders" avevano una più severa dissincronia prima dell'impianto rispetto ai "non-responders", in termini di QSm-QSt, indice di dissincronia interventricolare ($p < 0,001$). Quest'ultimo indice si riduceva in modo significativo nei "responders" dopo pacing biventricolare ($p = 0,002$), mentre era lievemente aumentato nei "non-responders" (Tab. 1).

Indici predittivi di "reverse remodeling"

All'analisi univariata non c'era nessuna differenza statisticamente significativa in termini di età, sesso, eziologia della CMD, classe NYHA basale, durata basale del QRS e intervallo PR basale tra "responders" e "non-responders". Vi era una tendenza verso la presenza di un numero maggiore di pazienti con BBS nei "responders" rispetto ai "non-responders" ($\chi^2 = 3,3$; $p = 0,07$). Il grado di accorciamento del QRS dopo pacing mostrava la stessa tendenza non significativa nel predire il "reverse remodeling" ($\chi^2 = 2,9$; $p = 0,09$). Nessuno degli altri parametri clinici pre-impianto prediceva una riduzione del volume telesistolico. Tra i parametri ecocardiografici il più potente predittore di "reverse remodeling" era la severità della dissincronia valutata prima dell'impianto. In particolare, un elevato QSm-QSt basale era correlato con una più marcata riduzione del volume telesistolico ventricolare sinistro a 4

mesi ($r = -0,8$, $p < 0,001$). Per gli altri parametri ecocardiografici valutati abbiamo trovato solo una debole correlazione non significativa tra un volume telesistolico molto elevato basalmente ($r = -0,4$, $p = 0,07$) e un più efficace "reverse remodeling". All'analisi multivariata unico predittore indipendente di rimodellamento inverso del ventricolo sinistro dopo pacing biventricolare era il valore basale del QSm-QSt ($\beta = -1,7$, $p = 0,005$). Tutti gli altri parametri considerati non erano predittivi in questo tipo di analisi. Un valore pre-impianto di QSm-QSt pari a 38 msec (+2 SD dalla media dei soggetti normali del gruppo di controllo) separava in modo completo i "responders" dai "non-responders": tutti i "responders" avevano un valore >38 msec e tutti i "non-responders" avevano un valore <38 msec (Fig. 3).

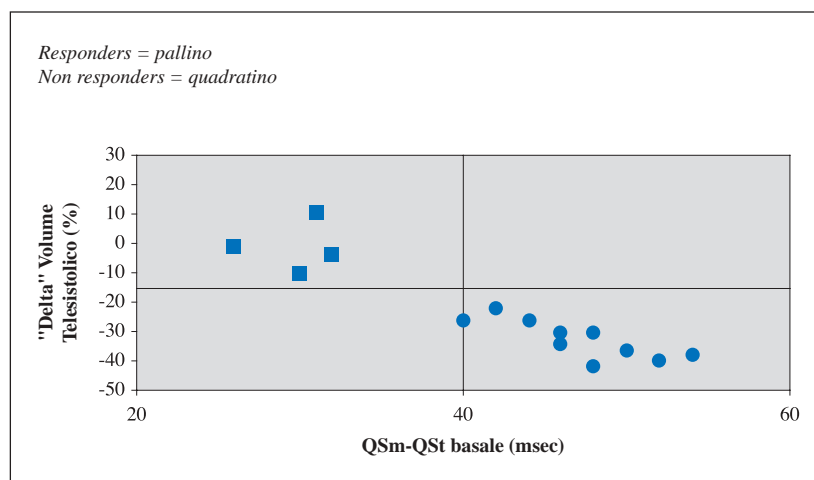


Fig. 3

Valutazione clinica

La classe NYHA migliorava in tutti i "responders" (100%) ma solo in 1 dei "non-responders" (25%) ($\chi^2 = 9,4$, $p = 0,003$).

Gli equivalenti metabolici raggiunti durante il test da sforzo ed altri parametri ergometrici ($p < 0,05$) così come il 6MWT ($p = 0,007$) miglioravano in modo statisticamente significativo rispetto al basale solo nei "responders".

Lo score QoL migliorava in entrambi i gruppi (Tab. 1).

Eventi aritmici

Nel follow up dei 14 pazienti non si registrava alcun evento aritmico maggiore (TV sostenuta, fibrillazione ventricolare) sia nel gruppo CRT che in quello CRT+ICD. Il paziente deceduto dopo tre mesi era portatore di CRT+ICD e l'evento responsabile dell'exitus era stato una dissociazione elettromeccanica.

Discussione

Anche nella nostra esperienza l'impianto di un device per stimolazione biventricolare si è rivelato un utile strumento per trattare forme refrattarie di scompenso cardiaco in pazienti accuratamente selezionati, con ottima fattibilità e sicurezza. Esiste un'ampia diversità nella risposta individuale alla resincronizzazione e non è facile prevedere chi risponderà positivamente: il 20-30% dei pazienti non trae giovamento dalla CRT¹⁻⁴.

I responders possono essere individuati sulla base di diversi parametri: emodinamici, clinici, volumetrici. I parametri emodinamici (indice cardiaco, FE, dP/dT, pressione sistolica e pulsatoria, pressioni wedge) sono normalmente valutati "in acuto" subito dopo l'impianto; quelli clinici e volumetrici sono valutati "in cronico". I responders "volumetrici" sono i pazienti che mostrano il "reverse remodeling", cioè una riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro $>15\%$ rispetto al basale¹⁰⁻¹¹. Esiste una buona corrispondenza tra la riduzione dei volumi ventricolari e il miglioramento dei parametri clinico-funzionali dopo l'impianto¹². Un problema rilevante è quello di trovare un metodo per stabilire, con la maggiore accuratezza possibile, chi è un potenziale responder nel momento in cui si pone l'indicazione all'impianto, in modo da evitare procedure inutili. La durata basale del QRS è da alcuni considerata un parametro identificativo dei responders alla CRT,

altri escludono tale relazione; sembra, in ogni caso, esserci un trend verso la presenza di un maggior slargamento del QRS basale nei pazienti responders rispetto ai non responders¹²⁻¹³⁻¹⁴.

Il grado di accorciamento del QRS in risposta al pacing biventricolare sembra essere un parametro più indicativo e valutabile subito dopo l'impianto: in genere, maggiore è l'accorciamento, migliori saranno i risultati clinico-funzionali. Il problema, però, resta: tale parametro non può essere usato prima dell'impianto per identificare i responders, ma solo per predire la risposta clinico-funzionale nei pazienti già sottoposti alla procedura. Nessuno tra i parametri clinici valutati prima dell'impianto (6MWT, QoL, METS, VO2 peak) si è mostrato in grado di predire la riduzione dei volumi ventricolari; una debole associazione è stata trovata tra una FE particolarmente depressa e volumi molto aumentati al basale, e un più efficace reverse remodeling⁸. Tuttavia, pazienti con estreme dilatazioni ventricolari e FE drammaticamente ridotte ($<20\%$) difficilmente potranno giovare della CRT¹⁵. Altri studi identificano nella presenza di insufficienza mitralica massiva un parametro predittivo di scarso miglioramento dopo CRT⁵.

Allo stato attuale la metodica più promettente è rappresentata dal Doppler Tissutale (DTI). Di recente Cheuk-Man et al.⁸ hanno dimostrato che un indice di dissincronia intraventricolare al DTI distingue prima dell'impianto i responders dai non-responders: il rimodellamento inverso sarebbe limitato solo ai soggetti identificati come responders al DTI; i non-responders sono i pazienti con minore grado di dissincronia basale. Anche nella nostra casistica elevati valori basali degli indici di dissincronia, permettono di selezionare i pazienti che con maggiore probabilità rispondono positivamente alla CRT. Rispetto al lavoro citato, però, nella nostra esperienza abbiamo valutato il grado di dissincronia interventricolare: il QSm-QSt è risultato il più potente predittore di risposta tra tutti i parametri da noi studiati. Alcuni autori ipotizzano che dal punto di vista emodinamico sia più importante ottenere la resincronizzazione intraventricolare (perseguibile anche solo con il pacing ventricolare sinistro) rispetto a quella interventricolare (ottenibile solo con pacing biventricolare)¹⁶⁻¹⁷. Altri lavori, invece, hanno messo in evidenza come l'ottimizzazione della resincronizzazione interventricolare sia fondamentale e come il pacing asincrono tra i due ventricoli (sinistro anticipato di alcuni msec rispetto al destro) possa dare risultati anche migliori rispetto alla stimolazione sincrona¹⁸⁻¹⁹.

Conclusioni

In base ai nostri dati è importante valutare il grado di dissincronia interventricolare e intraventricolare e l'obiettivo dovrebbe essere di ottenere sia la resincronizzazione intraventricolare sinistra che tra entrambe i ventricoli. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per esaminare più a fondo il ruolo di questi parametri predittivi e il loro relativo contributo per ottimizzare le indicazioni all'impianto di un pacemaker biventricolare.

Bibliografia

- Achilli A, Sassara M. La terapia di resincronizzazione cardiaca. Edizioni Grafiche Manfredi. Cultura Cardiologica 2002.
- Auricchio A, Stellbrink C, Block M et al. The effect of pacing chamber and atrio-ventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999;99:2993-3001.
- Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T et al. For the Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intra-ventricular conduction delay. *New Engl J Med* 2001;344:873-880.
- Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA, for the COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. *J Card Fail* 2000;6:276-285.
- Etienné Y, Mansourati J, Touiza A et al. Evaluation of left ventricular function and mitral regurgitation during left ventricular-based pacing in patients with heart failure. *Eur J Heart Failure* 2001;3:441-447.
- Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003;89:54-60.
- Faber L, Lamp B, Vogt J, et al. Predictive value of tissue doppler echocardiographic findings on positive left ventricular remodeling induced by cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41 (Suppl A) : 196A. Abstract 1159MP-172.
- Cheuk-Man Yu, Wing-Hong Fung, Hong Lin, Qing Zhang, John E. Sanderson, Chu-Pak Lau. Predictors of Left Ventricular Reverse Remodeling After Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure Secondary to Idiopathic Dilated or Ischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;91:684-688.
- Tsuji H., Venditti F.J., Manders E.S. et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90:878-83.
- Sutton MG, Abraham WT, Fisher WG et al. Cardiac resynchronization results in left ventricular reverse remodeling: evidence from the MIRACLE trial. (Abstr.) *Circulation* 2001;104 (Suppl 2) : 617.
- Reuter S, Garrigue S, Jais P et al. Long-term hemodynamic assessment of biventricular pacing. (Abstr.) *EUROPACE* 2001;2: (Suppl): B11.
- Leclercq C, Alonso C, Revault D'Allonnes et al. Is the long-term benefit of biventricular pacing in patients with advanced heart failure influenced by baseline QRS duration? (Abstr.) *PACE* 2001, 24.
- Alonso C, Leclercq C, Victor F et al. Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:1417-1421.
- Padeletti L, Porciani MC, Michelucci A et al. QRS duration to identify patients with chronic heart failure potentially responder to biventricular pacing. (Abstr.) *EUROPACE* 2000;1: (Suppl D):D217.
- Huneycutt DC Jr, Langberg J, Leon AR, Smith A. Experience with cardiac resynchronization in heart failure patients requiring inotropic support. *PACE* 2003;26 (Pt II): 1041.
- Pappone C, Rosanio S, Oreto G et al. Cardiac pacing in heart failure patients with left bundle branch block: impact of pacing site for optimizing left ventricular resynchronization. *Ital Heart J* 2000; 1:464-469.
- Yu Y, Auricchio A, Ding J, et al. Is resynchronization between left and right ventricles responsible for improving hemodynamic function of heart failure patients with LBBB? (abstr.) *PACE* 2000; 23:589.
- Touiza A, Etienné Y, Gilard M, et al. Long-term left pacing: assessment and comparison with biventricular pacing in patients with severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1966-1970.
- Auricchio A, Klein H, Spinelli J, et al. Pacing for heart failure: selection of patients, techniques and benefits. *Eur J Heart Failure* 1999;1:275-279.