

Che novità possiamo attenderci dalla terapia chirurgica dello scompenso cardiaco avanzato

Paolo Ferrazzi, Michele Triggiani, Caterina Simon, Attilio Iacovoni, Samuele Pentiricci, Michele Senni, Eugenio Quaini, Antonello Gavazzi

Dipartimento Cardiovascolare Clinico e di Ricerca, Ospedali Riuniti, Bergamo

Key words:

Cardiac surgery;
Heart failure;
Ischemic cardiomyopathy.

Despite considerable improvement in the medical treatment of heart failure, cardiac transplantation remains the gold standard for the treatment of end-stage patients. However, organ shortage forces to look for alternative therapies. A number of innovative approaches are being investigated in terms of improved survival and quality of life in patients refractory to medical therapy.

The main cause of heart failure is represented by ischemic cardiomyopathy, responsible for up to 65% of its prevalence in the population. Long-term survival of patients affected by advanced heart failure due to ischemic cardiomyopathy is still unsatisfactory, in spite of improved medical therapy. Besides heart transplantation and the implantation of ventricular assist devices, a surgical option is represented by conventional heart surgery, consisting of myocardial revascularization associated with surgical ventricular restoration, correction of mitral valve regurgitation, and cardiac resynchronization therapy. The STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), an international multicenter trial sponsored by the US National Heart Lung and Blood Institute, will provide important information regarding the effectiveness of such surgical treatment.

A new therapeutic option could be represented in the next future by the clinical use of intracardiac elastic devices, currently under investigation, which can be implanted at the mitral annulus and at the level of the left ventricular equator.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (10): 658-667)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 4 aprile 2008;
nuova stesura il 15
maggio 2009; accettato
il 9 luglio 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Paolo Ferrazzi

Dipartimento
Cardiovascolare Clinico
e di Ricerca
Ospedali Riuniti
Largo Barozzi, 1
24128 Bergamo
E-mail: pferrazzi@
ospedaliriuniti.bergamo.it

Introduzione

L'avvio di un efficiente programma di trapianto cardiaco (TC) in Italia, più di 20 anni fa, ha dato ai cardiocirurghi l'illusione di poter risolvere il problema dello scompenso cardiaco avanzato, ma la progressiva riduzione del numero di donatori e la crescente consapevolezza che il trapianto non può rappresentare la soluzione per tutti questi pazienti, hanno stimolato linee di ricerca medico-chirurgiche alternative¹.

I risultati del trattamento chirurgico dei pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa idiopatica, mediante TC, assistenza ventricolare meccanica o plastica mitralica restrittiva, sono soddisfacenti. Non altrettanto si può dire, soprattutto in termini di sopravvivenza a distanza, per quanto riguarda il trattamento chirurgico della cardiopatia dilatativa post-ischemica (CDI), la causa principale (circa 65% dei casi) di scompenso cardiaco nei pazienti di età >65 anni, che non possono usufruire del TC².

Nell'ultimo decennio si è andato affermando un approccio integrato e multidisciplinare per il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco in fase terminale. Il Dipartimento Cardiovascolare degli Ospedali Riuniti di Bergamo si occupa di clinica e ricerca nell'ambito del trattamento medico-chirurgico

dello scompenso cardiaco, utilizzando tutte le unità che ad esso afferiscono (Figura 1). Tale organizzazione permette il pieno utilizzo dell'armamentario diagnostico-terapeutico oggi disponibile, definendo il ruolo fondamentale della chirurgia non sostitutiva.

Scopo di questa rassegna, partendo da opzioni terapeutiche attualmente disponibili, è quello di presentare le novità in ambito chirurgico che potrebbero riguardare in un prossimo futuro il trattamento integrato dello scompenso cardiaco, in particolare di quello secondario alla CDI. Gli interventi chirurgici attualmente praticati si possono distinguere in procedure sostitutive, di "salvataggio", e procedure che possono prevenire o ritardare la progressione della malattia, utilizzate singolarmente o in combinazione (Tabella 1).

Trapianto di cuore

Il TC rappresenta la terapia *gold standard* dello scompenso cardiaco refrattario e intrattabile. In pazienti ben selezionati la sopravvivenza a 1, 3, 5 e 10 anni dopo TC è circa 81%, 75%, 68% e 50%, rispettivamente³. Il TC non rappresenta tuttavia, in termini epidemiologici, la soluzione ideale al problema della CDI. Infatti, a fronte di un numero annuo di

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Essendo i risultati della chirurgia non sostitutiva soddisfacenti, sia in termini di rischio operatorio sia di risultati a distanza relativi a sopravvivenza e qualità di vita, nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato è opportuno indagare l'eventuale presenza di una sottostante coronaropatia e di miocardio vitale, per potere offrire l'opportunità di un moderno approccio terapeutico integrato medico-chirurgico ed elettrofisiologico. Al momento dell'inserimento in lista d'attesa per trapianto cardiaco, in ogni paziente deve essere prima esclusa la possibilità di procedere ad un intervento correttivo convenzionale, non sostitutivo.

Questioni aperte. Occorre definire l'efficacia della chirurgia dello scompenso non sostitutiva come alternativa al trapianto in un gruppo selezionato di pazienti affetti da cardiopatia ischemica dilatativa, riducendo le liste d'attesa dei centri trapianto e rendendo così disponibili un maggior numero di organi per i pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa idiopatica.

Le ipotesi. La messa a punto di un dispositivo elastico intracardiaco (anello), finalizzato al miglioramento della funzione cardiaca globale, impiantabile a livello dell'anulus mitralico e dell'equatore ventricolare, potrebbe migliorare ulteriormente i risultati della chirurgia dello scompenso. Gli anelli elastici sono concepiti in modo da accumulare parte di quell'energia che altrimenti sarebbe dissipata durante la diastole (fase di espansione dell'anello), e durante la telesistole (fase di contrazione dell'anello); l'energia accumulata è restituita durante la sistole e successivamente durante la fase diastolica attiva, influenzando positivamente sulla meccanica cardiaca.

circa 3000 TC eseguiti in tutto il mondo, per lo più in pazienti di età <65 anni, si stima che solo negli Stati Uniti ogni anno vengano diagnosticati 550 000 nuovi casi di insufficienza cardiaca terminale, prevalentemente nella popolazione oltre i 65 anni di età. Con il progressivo incremento dell'età media della popolazione, questa discrepanza non potrà che divenire ancora più evidente. Inoltre, i risultati del TC nella CDI sono peggiori, in termini di mortalità perioperatoria e di sopravvivenza a distanza, rispet-

Tabella 1. Opzioni chirurgiche per lo scompenso cardiaco avanzato, suddivise in procedure sostitutive e non sostitutive.

Procedure sostitutive	Procedure non sostitutive
Trapianto cardiaco LVAD	Terapia elettrica (ICD - CRT) Rivascolarizzazione miocardica Riparazione/sostituzione della valvola mitrale Ricostruzione ventricolare sinistra

CRT = terapia di resincronizzazione cardiaca; ICD = cardioverter-defibrillatore impiantabile; LVAD = dispositivo di assistenza ventricolare sinistra.

to a quelli osservati nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica². Questa evidenza sembra suggerire che i pochi organi disponibili potrebbero essere destinati a quest'ultimo gruppo di pazienti, in accordo alla missione originaria del TC di assicurare un'equa, obiettiva e giustificata allocazione dei cuori da donatore per i pazienti con le maggiori possibilità di riabilitazione e sopravvivenza a distanza.

Il Dipartimento Cardiovascolare degli Ospedali Riuniti di Bergamo comprende un attivo programma di trapianti, nell'ambito del quale, dal 1985 ad oggi, sono stati effettuati 778 TC, sia in età adulta sia pediatrica, di cui più di 242 (31%) in pazienti affetti da CDI. Una delle peculiarità del Centro Trapianti di Bergamo, rispetto ad altre realtà italiane ed internazionali, è rappresentata dall'attenta selezione dei pazienti inseriti in lista d'attesa, dal conseguente breve tempo d'attesa e relativa minore mortalità durante l'attesa. Il raggiungimento di questo obiettivo è stato reso possibile dalla particolare dedizione del nostro Dipartimento alla chirurgia non sostitutiva dello scompenso cardiaco praticata soprattutto nei pazienti affetti da CDI.

Assistenza ventricolare sinistra

Attualmente l'impianto di un dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (*left ventricular assist device*, LVAD) come

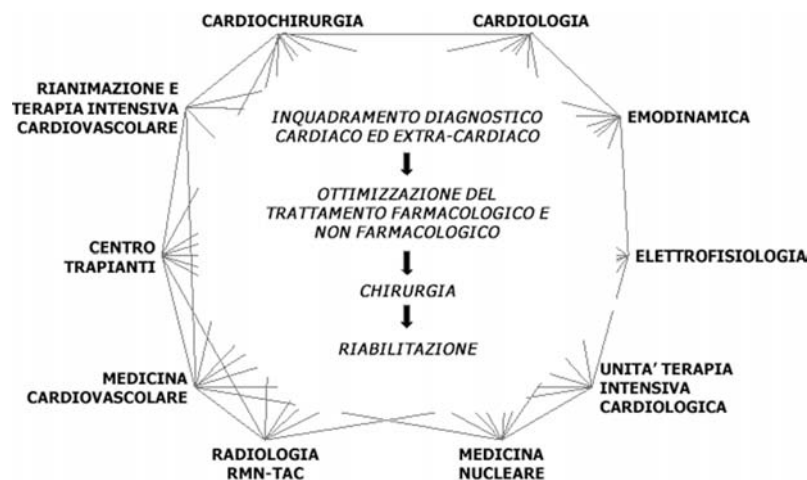


Figura 1. Approccio clinico integrato e multidisciplinare al trattamento dello scompenso cardiaco avanzato. RMN = risonanza magnetica nucleare; TAC = tomografia assiale computerizzata.

ponte al trapianto si considera indicato nei pazienti con scompenso cardiaco terminale candidabili al TC, il cui grado di compromissione, nonostante terapia infusiva con inotropi, rende impossibile l'attesa di un cuore da donatore (che applicando il criterio di urgenza nazionale può durare fino a 2-3 settimane), e che quindi senza un supporto circolatorio meccanico sarebbero destinati alla disfunzione multiorgano e al decesso. L'indicazione all'impianto di un LVAD come ponte al trapianto, spostando sui pazienti supportati con un LVAD un certo numero di organi, non incide sul numero complessivo di TC.

L'indicazione all'impianto di un LVAD come alternativa al trapianto o *destination therapy* (DT), che potrebbe invece incidere positivamente sulla sopravvivenza complessiva dei pazienti con cardiomiopatia ischemica terminale, è tuttora appannaggio di un piccolo numero di pazienti. Il trial REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure) nel 2001 ha dimostrato per la prima volta che l'impianto di un LVAD come DT è in grado di migliorare, più efficacemente di ogni altro tipo di terapia medica conosciuta, la sopravvivenza di pazienti con scompenso cardiaco terminale non candidabili a TC. Tuttavia l'elevata mortalità ospedaliera dopo l'impianto (27%) e la mortalità ad 1 anno (44%) del gruppo complessivo suggeriscono che, per migliorare questi risultati, sia necessaria un'appropriata selezione dei candidati a DT, tenuto conto che i peggiori risultati sono stati osservati in pazienti in terapia con farmaci inotropi, con associata disfunzione ventricolare destra, o in condizioni nutrizionali subottimali⁴. Un'altra motivazione della scarsa diffusione della DT è rappresentata dall'elevata incidenza di complicanze legata all'impianto dei LVAD. L'impianto di un LVAD sembra quindi caratterizzato da un rapporto rischio-beneficio e costo-beneficio non particolarmente favorevole, soprattutto nei pazienti con CDI.

Nuove speranze vengono offerte dalla seconda generazione di LVAD impiantabili miniaturizzati a flusso continuo come l'HeartMate II e l'Incor Berlin Heart, che, essendo caratterizzati da minori dimensioni, minore trauma chirurgico e minore incidenza di complicanze tromboemboliche, potrebbero rappresentare un significativo miglioramento rispetto a quelli a flusso pulsatile. Tuttavia gli studi in corso su tali dispositivi non hanno sinora fornito dati certi circa la loro presunta superiorità in termini di migliore sopravvivenza e minore reale incidenza di complicazioni.

A fronte di tutto ciò in Italia l'impianto di LVAD oscilla tra i 25 ed i 35 all'anno. I dispositivi di assistenza circolatoria per via endovascolare non sembrano allo stato attuale in grado di costituire una valida alternativa.

Presso il Dipartimento Cardiovascolare degli Ospedali Riuniti di Bergamo, parallelamente all'esperienza sul TC, è maturata nel corso delle ultime due decadi anche un'importante esperienza sul supporto circolatorio meccanico di pazienti con scompenso terminale. Questa viene assicurata nel maggior numero dei casi mediante pompe centrifughe esterne al paziente (BioMedicus), che possono essere utilizzate con costi sostenibili, ma che permettono una durata totale limitata dell'assistenza circolatoria. L'impianto di questo tipo di assistenza circolatoria viene il più delle volte eseguito in pazienti in shock cardiogeno, come ponte al TC e solo raramente con funzione di *bridge-to-recovery*.

L'esperienza complessiva degli Ospedali Riuniti di Bergamo sui LVAD si riferisce a 137 pazienti supportati dal 1988 al 2008 mediante pompa BioMedicus. Di questi, 91 erano in età adulta e 46 in età pediatrica, la durata media di assistenza è stata di 8 ± 5 giorni (range 5-30 giorni), con una percentuale di svezzamento pari al 70% per i pazienti con indicazione a *bridge-to-recovery* ed una percentuale di sopravvivenza dopo TC pari al 40%.

Attualmente l'impianto di assistenza circolatoria viene eseguito con assistenze a flusso continuo per un supporto temporaneo a breve termine in attesa del reperimento di un donatore, specialmente nel gruppo dei pazienti pediatrici.

Dispositivi ventricolari restrittivi

Rifacendosi al principio fisiopatologico enunciato nella legge di Laplace, secondo cui all'interno di una cavità (come il ventricolo sinistro) lo stress di parete (tensione parietale) è direttamente proporzionale al raggio della cavità stessa, sono stati sviluppati e testati in trial clinici diversi dispositivi da applicare esternamente al cuore, finalizzati alla riduzione del diametro ventricolare.

Tra questi alcuni non vengono attualmente più utilizzati, come il Cardioclas (costituito da due barre rigide da applicare lateralmente al ventricolo secondo l'asse longitudinale, con tensione regolabile, in grado di ridurre fino al 25% il diametro ventricolare sinistro telediastolico antero-posteriore) ed il Myosplint (costituito da *patch* esterni al ventricolo e collegati in modo da determinare una tensione all'interno del ventricolo riducendo l'asse corto). Altri ancora sono in fase di sperimentazione clinica, come l'Acorn (che consiste in una rete esterna in polietilene, quindi rigida ed inestensibile, applicabile con una procedura a cuore battente) ed il Paracor (che consiste in una rete esterna, ma in nitinolo, e quindi dotata di caratteristiche elastiche)⁵⁻⁸.

L'obiettivo generale di questi dispositivi, applicabili senza circolazione extracorporea, è quello di modificare la forma del ventricolo sinistro, riducendone il diametro, e di prevenire un'ulteriore dilatazione. Tuttavia, uno dei limiti di queste procedure è rappresentato dalla differente dinamica di espansione dell'epicardio e dell'endocardio. L'espansione volumetrica dell'epicardio, che è pari al 7%, ed è diretta verso l'esterno, è corretta dai dispositivi ventricolari restrittivi, mentre quella endocardica, diretta internamente e corrispondente ad una variazione del 26%, non è influenzata dai dispositivi ventricolari restrittivi⁹.

Questo comporta un margine molto stretto tra il fenomeno di contenimento effettuato da questi dispositivi, che è auspicato, e quello di restrizione, ovviamente deleterio. Inoltre, i dispositivi ventricolari restrittivi per produrre un'efficace riduzione volumetrica, tendono ad aumentare la rigidità del ventricolo sinistro; in definitiva un supposto miglioramento della funzione sistolica legato alla riduzione di dimensioni e volume, rischia di essere controbilanciato negativamente da un peggioramento della funzione diastolica passiva. Per questo motivo, agli Ospedali Riuniti di Bergamo, non sono stati utilizzati dispositivi costrittivi esterni.

Chirurgia convenzionale dello scompenso cardiaco: stato dell'arte

Per chirurgia dello scompenso cardiaco oggi si intende un complesso di procedure convenzionali che, da sole od opportunamente associate, sono in grado di migliorare la funzione della pompa cardiaca e di arrestare la progressione della malattia. Un intervento di chirurgia dello scompenso cardiaco può comprendere la rivascolarizzazione miocardica, la correzione dell'insufficienza mitralica, la ricostruzione ventricolare sinistra (*surgical ventricular reconstruction, SVR*) e la resincronizzazione cardiaca.

Rivascolarizzazione miocardica isolata

La cardiopatia ischemica rimane ad oggi la causa più frequente di scompenso cardiaco. Dopo più di 30 anni di chirurgia coronarica, non sono stati ancora chiariti del tutto il ruolo ed i potenziali benefici della rivascolarizzazione miocardica isolata nei pazienti con cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco, essendone stato riportato il vantaggio solo in studi condotti in singoli Centri, e caratterizzati da casistiche di numerosità limitata, con un solo studio randomizzato a cui si può fare riferimento, risalente a circa 20 anni fa (lo studio CASS, Coronary Artery Surgery Study)¹⁰.

Favorevoli alla rivascolarizzazione sono le linee guida 2005 dell'American Heart Association, che pongono in classe I l'indicazione al bypass aortocoronarico nella cardiomiopatia ischemica in caso di stenosi critica del tronco comune della coronaria sinistra, o di lesioni a questa anatomicamente equivalenti, ed in caso di coronaropatia trivascolare coinvolgente la porzione prossimale dell'arteria discendente anteriore. L'intervento di bypass aortocoronarico viene anche raccomandato in caso di disfunzione ventricolare sinistra, se è presente una quota significativa di miocardio vitale non contrattile e rivascolarizzabile (classe IIa)¹¹. In effetti, nella pratica clinica quotidiana, la rivascolarizzazione miocardica continua a rappresentare uno strumento terapeutico di primaria importanza per la cura della CDI, anche nei pazienti con segni e sintomi di scompenso e che non presentano angina. L'intervento di rivascolarizzazione miocardica in questo contesto clinico è tuttavia gravato da un maggiore rischio, con una mortalità operatoria che può raggiungere anche il 7%¹². L'indicazione all'intervento richiede pertanto l'attenta considerazione di differenti variabili (concomitanti malattie croniche polmonari, renali, metaboliche, neoplastiche).

In fase preoperatoria, la dimostrazione di vitalità miocardica è estremamente importante in quanto presupposto di recupero funzionale del ventricolo sinistro dopo rivascolarizzazione e quindi di migliore prognosi. Una meta-analisi di studi condotti tra il 1992 ed il 1999 su un totale di 3088 pazienti con frazione di eiezione di $32 \pm 8\%$, seguiti per un follow-up di 25 ± 10 mesi, ha mostrato che nei pazienti con vitalità miocardica la rivascolarizzazione era associata ad un 79.6% di riduzione della mortalità annuale rispetto alla terapia medica (16 vs 3.2% , $p < 0.0001$)¹³. Tuttavia, la proporzione di pazienti con miocardio vitale che mostra un significativo incremento della funzione ventricolare sinistra è estremamente variabile, essendo riportata nei differenti studi tra il 36%¹⁴ e l'80%¹⁵. Altri fattori possono impedire il recupero di funzione post-rivascolarizzazione nonostante la documentata presenza della quota

minima di miocardio vitale (25-30% del ventricolo sinistro) ritenuta necessaria per un recupero funzionale significativo (aumento della frazione di eiezione superiore a 5 punti percentuali)^{14,16-19}. In particolare, la presenza di un esteso rimodellamento ventricolare sinistro^{20,21}, la presenza di esteso tessuto cicatriziale²² e il *timing* non ottimale della rivascolarizzazione miocardica²³ possono ostacolare il recupero funzionale del ventricolo sinistro e, probabilmente proprio in virtù di ciò, possono anche avere un valore prognostico sfavorevole, indipendente e aggiuntivo alla vitalità miocardica²⁴. Per quanto sopra, nel nostro Dipartimento questi pazienti vengono sottoposti ad un'accurata valutazione ecocardiografica basale e con stress mediante dobutamina, che rappresenta nella nostra esperienza uno strumento estremamente utile e valido per porre una difficile indicazione chirurgica²⁵.

Correzione dell'insufficienza mitralica isolata

L'insorgenza di insufficienza mitralica si verifica frequentemente nei pazienti affetti da scompenso cardiaco e cardiopatia ischemica, come conseguenza di molteplici meccanismi fisiopatologici. Il coinvolgimento dei muscoli papillari in un infarto miocardico può determinarne fibrosi, retrazione e/o acinesia (Carpentier tipo IIIb), mentre il complesso processo di rimodellamento ventricolare che si può verificare nella fase post-infartuale può portare ad una dilatazione dell'anulus mitralico (Carpentier tipo I) e, talora, all'allontanamento dei muscoli papillari. Queste cause possono determinare un malfunzionamento dell'apparato anulo-ventricolare mitralico, che si manifesta con *tethering* e/o ridotta mobilità dei lembi, conseguente deficit di coaptazione, e quindi insufficienza valvolare.

Grigioni et al.²⁶ hanno riportato che la presenza di insufficienza mitralica ischemica dopo un infarto miocardico acuto determina una significativa riduzione della sopravvivenza a 5 anni. In effetti non è stato ancora chiarito se l'insufficienza mitralica sia puramente un indice della severità della disfunzione ventricolare oppure se contribuisca ad un ulteriore peggioramento della disfunzione, favorendo il processo del rimodellamento²⁷. Pertanto, non è ancora chiaro se la correzione dell'insufficienza mitralica debba essere considerata un obiettivo del trattamento terapeutico, e se abbia un impatto favorevole sui sintomi, qualità di vita e sopravvivenza.

L'indicazione ad una correzione del vizio mitralico è ancora controversa, essendo stato riportato un dato di sopravvivenza sovrapponibile a quella ottenuta con terapia medica²⁸. Pur in assenza di dati certi, la pratica di correggere il rigurgito mitralico, mediante riparazione o sostituzione valvolare (conservando interamente l'apparato valvolare nativo), si è progressivamente affermata nell'ambito della chirurgia dello scompenso cardiaco, con una preferenza per l'anuloplastica mitralica nei confronti della sostituzione, essendo state riportate evidenze di una minore mortalità operatoria²⁹. Bach e Bolling³⁰ sono stati i primi a dimostrare che la plastica mitralica può essere eseguita, in pazienti con bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra, con una bassa mortalità ed utilizzando un anello restrittivo. Bax et al.³¹ hanno riportato che l'anuloplastica mitralica restrittiva può essere eseguita con basso rischio di mortalità perioperatoria, condizionando un processo di rimodellamento inverso, di miglioramento emodinamico e

della classe funzionale. La valutazione ecocardiografica preoperatoria, con la ricerca del meccanismo responsabile dell'insufficienza (dilatazione anulare, *tethering* dei lembi, *restricted motion* dei lembi, asinergie contrattili) è fondamentale nel guidare la scelta del tipo di correzione più idonea (sostituzione valvolare vs plastica). È inoltre opportuno, prima dell'ispezione e dell'analisi diretta della valvola dopo l'atriotomia sinistra, eseguire un ecocardiogramma transesofageo intraoperatorio per l'analisi definitiva della valvola e la decisione sul tipo di correzione. Nel Dipartimento Cardiovascolare degli Ospedali Riuniti di Bergamo negli ultimi 10 anni sono state eseguite 433 plastiche valvolari mitraliche per insufficienza mitralica di cui 116 ad etiologia ischemica.

Ricostruzione ventricolare sinistra

La procedura di SVR ha l'obiettivo di escludere aree di parete miocardica non contrattile, restituendo al ventricolo sinistro dimensioni e forma più vicine a quelle fisiologiche. L'importanza di associare all'intervento di rivascolarizzazione miocardica una riduzione dei volumi del ventricolo sinistro mediante SVR risiede nella convinzione che senza un'adeguata riduzione dello stress di parete, la perfusione miocardica rimanga subottimale anche dopo l'esecuzione di bypass aortocoronarico. L'intervento di SVR più diffuso è rappresentato dalla tecnica descritta da Dor³² che, per ridurre il volume del ventricolo sinistro, utilizza due suture circolari endoventricolari e un *patch* suturato obliquamente a chiudere la ventricolotomia, escludendo la zona infartuata e ricostruendo l'apice del ventricolo. Tale intervento, pur efficace nel ridurre i volumi del ventricolo sinistro, tende a renderlo più sferico³³, probabilmente perché non agisce sul diametro equatoriale. In circa il 20% dei casi è necessario associare una plastica mitralica. L'esperienza più ampia riportata in letteratura sull'intervento di SVR è rappresentata da quella del gruppo RESTORE (Reconstructive Endoventricular Surgery returning Torsion Original Radius Elliptical shape to the left ventricle), che in un arco temporale di 5 anni ha raccolto 1198 pazienti, associando bypass aortocoronarico nel 95%, plastica mitralica nel 22% e sostituzione mitralica nell'1%. La mortalità a 30 giorni dopo SVR era pari al 5.3% (8.7% nei pazienti con associata riparazione mitralica e 4% negli altri), il miglioramento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro da 29.6 ± 11.0 a $39.5 \pm 12.3\%$, la riduzione del volume telesistolico ventricolare sinistro indicizzato da 80.4 ± 51.4 a 56.6 ± 34.3 ml/m² e la sopravvivenza complessiva pari al $68.6 \pm 2.8\%$ a 5 anni di follow-up. Tali risultati hanno permesso agli autori di concludere che l'intervento di SVR è sicuro ed efficace nel migliorare la funzione ventricolare sinistra nei pazienti con CDI di grado avanzato³⁴.

Per decidere quali pazienti affetti da scompenso cardiaco siano da candidare a questo tipo di chirurgia, è molto importante disporre di un metodo semplice ed efficace di stratificazione prognostica. La selezione dei pazienti affetti da CDI è particolarmente difficile, trattandosi spesso di soggetti anziani e affetti da comorbilità, da quelle condizioni cioè che usualmente non vengono considerate nei principali modelli di stratificazione prognostica dello scompenso cardiaco. Presso il Dipartimento Cardiovascolare degli Ospedali Riuniti di Bergamo è stato messo a punto un nuovo ed originale sistema di punteggio, basato su

dati anagrafici, variabili cardiologiche e di comorbilità che, comparato negli stessi pazienti ai modelli prognostici più comunemente utilizzati (*Charlson index* e *Heart Failure Risk Scoring System*), si è dimostrato maggiormente efficace, con un'area sotto la curva (AUC) pari a 0.84 nel predire l'outcome³⁵. Un'indagine multicentrica, cui hanno collaborato 24 Centri clinici in Italia ed in Europa, arruolando 6398 pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico da disfunzione sistolica o diastolica, ha permesso un ulteriore miglioramento dell'indice elaborato dal Dipartimento Cardiovascolare degli Ospedali Riuniti di Bergamo, con un AUC pari a 0.86 (intervallo di confidenza 95% 0.84-0.88) per la mortalità a 1 anno e con un'adeguata calibrazione (Senni et al., dati non pubblicati). Questo modello, denominato Bergamo 3C-HF Score (Cardiac and Comorbid Condition Heart Failure Score), è basato su età e 10 variabili, di cui 6 relative alle condizioni cardiache e 4 alle comorbilità. Il Bergamo 3C-HF Score ha permesso di discriminare efficacemente i pazienti in quattro classi di rischio rispetto alla probabilità di morire a 1 anno: rischio basso (<2%), intermedio (<15%), elevato (<50%) e molto elevato (>85%). Nelle classi di rischio elevato le cure palliative sono forse da preferirsi ad un atteggiamento diagnostico e terapeutico più aggressivo. Il gruppo di pazienti a rischio intermedio è quello in cui è necessario un approccio intensivo multidisciplinare, ed è quello in cui si osserva un favorevole rapporto rischio-beneficio del trattamento chirurgico rispetto al trattamento medico. La possibilità di utilizzare uno strumento di valutazione del rischio che tenga conto, oltre che del dato anagrafico, delle condizioni cardiache e delle comorbilità permette di ipotizzare la sopravvivenza a 1 anno del singolo paziente al meglio della terapia medica multifarmacologica. Ciò consente nel paziente suscettibile di procedura cardiocirurgica di comparare il rischio con la sola terapia medica, calcolato mediante il Bergamo 3C-HF Score, rispetto al rischio operatorio, calcolato mediante EuroSCORE o Parsonnet.

Chirurgia dello scompenso cardiaco non sostitutiva a Bergamo

Esperienza clinica

Presso il Dipartimento Cardiovascolare degli Ospedali Riuniti di Bergamo la chirurgia ricostruttiva del ventricolo sinistro è iniziata nel 1991. Fino al marzo 2008, sono stati operati 132 pazienti con disfunzione ventricolare severa (frazione di eiezione <35%) ed infarto anteriore. I primi 85 pazienti sono stati oggetto di uno studio³⁶. L'intervento ha compreso le seguenti procedure: rivascolarizzazione miocardica nel 96.5% (82/85); correzione dell'insufficienza mitralica nel 18.8% (16/85); di cui 15 plastiche ed una sostituzione valvolare); stimolazione biventricolare e impianto di defibrillatore nel 2.4% (2/85). La sopravvivenza dopo 1, 3, 5 e 10 anni è risultata rispettivamente pari all'89%, 79%, 75% e 75%. Ad un follow-up medio di 43.7 mesi (range 3-144 mesi) si è osservato un significativo miglioramento della classe funzionale NYHA (da 2.9 ± 1.0 a 1.3 ± 0.5 , $p < 0.0001$), della frazione di eiezione (da 27.6 ± 6.3 a $43.0 \pm 10.1\%$, $p < 0.0001$), con una riduzione del volume telesistolico indicizzato del ventricolo sinistro (da 89.6 ± 27.6 a 56.5 ± 34.5 ml/m², $p < 0.00001$). La sopravvivenza a distanza è

stata valutata anche in base alla natura prevalentemente acinetica (39/85, 46%), o discinetica (46/85, 54%), dei segmenti miocardici esclusi e al diametro equatoriale (diametro trasversale del ventricolo sinistro, misurato a metà dell'asse longitudinale) >70 o <70 mm, rispettivamente presente nel 22.3% (19/85) e nel 77.7% (66/85). Questa analisi ha messo in evidenza che i migliori risultati in termini di sopravvivenza a distanza si ottengono nel gruppo di pazienti con discinesia e in quelli con un diametro equatoriale del ventricolo sinistro ≤ 70 mm (Figura 2). Nella nostra esperienza il diametro equatoriale >70 mm è risultato un nuovo importante fattore prognostico.

Negli ultimi anni (2003-2008) si è osservato un incremento dell'utilizzo della plastica valvolare mitralica (dal 18.8% al 52.5%) e della terapia di resincronizzazione cardiaca. Nel 37.5% è stato posizionato chirurgicamente un elettrodo permanente sul ventricolo sinistro, per permettere un successivo impianto agevolato di uno stimolatore biventricolare, mentre nel 12.5% si è proceduto all'impianto definitivo, intraoperatorio o comunque prima della dimissione, del pacemaker per la stimolazione biventricolare.

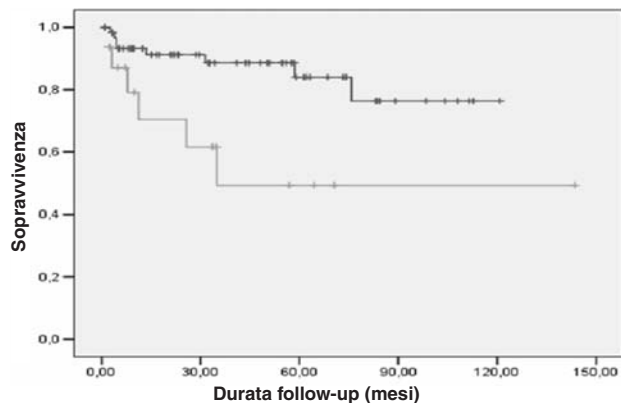


Figura 2. Curve di sopravvivenza: pazienti con diametro equatoriale <70 mm (linea superiore) oppure ≥ 70 mm (linea inferiore) ($p < 0.01$).

Ricerca clinica

Lo studio STICH

Lo STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) è uno studio clinico multicentrico (più di 120 centri), internazionale, randomizzato, sponsorizzato dal National Heart Lung and Blood Institute degli Stati Uniti, disegnato per rispondere ai principali quesiti tuttora aperti sul trattamento chirurgico dello scompenso cardiaco ischemico mediante l'intervento di SVR³⁷. In particolare lo STICH si è proposto di esplorare due ipotesi principali in pazienti con classe funzionale NYHA II-IV, frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$ ed anatomia coronarica adatta alla rivascolarizzazione chirurgica: l'ipotesi 1 aveva l'obiettivo di verificare se l'intervento di bypass aortocoronarico associato alla terapia medica ottimizzata migliori la sopravvivenza a distanza rispetto alla sola terapia medica (endpoint primario mortalità per qualsiasi causa a 3 anni), mentre l'ipotesi 2 valutava, in pazienti con elevati volumi del ventricolo sinistro, se l'associazione bypass aortocoro-

narico + SVR migliorasse la sopravvivenza e la libertà da nuove ospedalizzazioni rispetto al bypass aortocoronarico da solo (endpoint primario mortalità e ricovero per scompenso cardiaco).

Il Dipartimento Cardiovascolare degli Ospedali Riuniti di Bergamo ha partecipato allo studio ed è stato uno dei Centri più attivi nell'arruolamento dei pazienti. L'arruolamento dei pazienti per l'ipotesi 2 si è chiuso nel gennaio 2006. Dopo 3 anni di follow-up, sono stati recentemente presentati i risultati^{38,39}. Il bypass aortocoronarico + SVR ha mostrato un'efficacia superiore (6 vs 19%) nella riduzione del volume ventricolare sinistro rispetto al bypass aortocoronarico isolato, ma a questo risultato non è associato un miglioramento della sintomatologia né una riduzione di mortalità o del tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. In termini di endpoint primari e secondari le due soluzioni chirurgiche si sono dimostrate equivalenti. Sono possibili alcune considerazioni:

- i risultati dello studio STICH appaiono diffusi e discordanti in relazione alle aree geografiche dei Centri partecipanti, rispecchiando una probabile differenza di esperienza nei principi di tecnica chirurgica necessari ad un'ottimale correzione anatomico-funzionale del ventricolo sinistro;
- la popolazione dello STICH è rappresentata nel ~75% dei casi da pazienti anginosi e nel ~50% dei casi si tratta di pazienti in classe funzionale NYHA I o II. Questi dati impongono ulteriori analisi di sottogruppi in cui verificare la valenza dei risultati dell'intera popolazione;
- come sottolineato dagli autori^{37,38}, una possibile ragione della mancanza di beneficio della SVR è dovuta al peggioramento della funzione diastolica condizionata da una ridotta distensibilità diastolica indotta dalla tecnica chirurgica.

Lo studio STICH rappresenta un punto di partenza per una nuova produzione di conoscenza nell'individuazione di possibili benefici della SVR in gruppi selezionati di pazienti e nell'applicazione di concetti nuovi alla tecnica chirurgica. L'equivalenza tra bypass aortocoronarico isolato e bypass aortocoronarico + SVR non solo consente ma stimola la prosecuzione dell'esperienza con tecniche non sostitutive nel trattamento dello scompenso cardiaco.

Plastica setto-equatoriale a ferro di cavallo (horseshoe repair): una nuova tecnica di ricostruzione ventricolare sinistra per preservare la funzione diastolica

È noto che uno dei possibili limiti dell'intervento di SVR eseguito secondo Dor è costituito dal peggioramento della funzione diastolica^{40,41}. Tale concetto è stato ribadito ultimamente anche dal recente lavoro pubblicato sui risultati dello studio STICH e dall'editoriale^{36,39}. Il motivo di tale rigidità è facilmente intuibile pensando alla tecnica di ricostruzione secondo Dor con due suture concentriche, che limitano in modo circonferenziale l'espansione sistodiastolica dei segmenti miocardici interessati dalla sutura, e alla chiusura della ventricolotomia con materiale sintetico non distensibile.

Nel tentativo di prevenire, o almeno limitare, l'aumentata rigidità ventricolare sinistra e per poter ridurre selettivamente il diametro equatoriale, è stata messa a punto, presso la Cardiocirurgia del Dipartimento Cardiovascola-

re degli Ospedali Riuniti di Bergamo, una nuova tecnica di ricostruzione ventricolare, che è stata applicata consecutivamente in 34 pazienti. Tale tecnica prevede il posizionamento di due suture semicircolari anelastiche, in corrispondenza dell'equatore del ventricolo sinistro (Figura 3). La semicircularità della sutura presenta il duplice vantaggio di ridurre il diametro equatoriale, cosa non possibile con le suture circolari e di non irrigidire la parete miocardica laterale, spesso vitale e normocontrattile. La chiusura della ventricolotomia viene effettuata senza l'utilizzo di un *patch* sintetico, ma direttamente mediante sutura lineare dei suoi margini. Questa tecnica, pur riducendo il volume ventricolare e migliorando la funzione sistolica, sembra, in base ai risultati preliminari, non interferire con la funzione diastolica⁴².

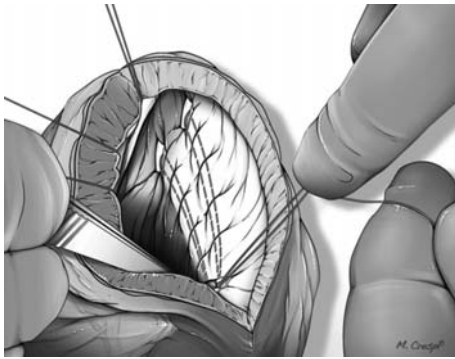


Figura 3. Disegno schematico della plastica setto-equatoriale a ferro di cavallo.

Ricerca sperimentale

Gli anelli elastici mitralici ed equatoriali

È ben noto che le proprietà elastiche del cuore sono essenziali per consentire il mantenimento dell'architettura durante i cambiamenti di forma/volume che caratterizzano il ciclo cardiaco, ma è meno noto che l'elasticità del cuore è un elemento fondamentale per il corretto funzionamento dello stesso, poiché l'elasticità/tensione passiva influenza fortemente la fase attiva di contrazione/svuotamento⁴³.

L'elasticità del ventricolo sinistro è alterata nello scompenso cardiaco sia a livello macroscopico, come conseguenza della dilatazione e della sfericizzazione, che microscopico (sarcomero, miociti e matrice extracellulare). L'alterazione delle proprietà elastiche passive contribuisce ad alterare la funzione sistolica, con effetti deleteri sulla capacità della pompa. Le tecniche di ricostruzione del ventricolo sinistro, descritte in precedenza, sono state sviluppate con l'obiettivo di ridurre il volume e di conseguenza lo stress di parete ma, fino ad oggi, non sono stati ideati interventi che tenessero conto delle proprietà elastiche del miocardio per migliorare la funzione di pompa.

Gli sforzi congiunti di clinici del Dipartimento Cardiovascolare degli Ospedali Riuniti di Bergamo, di bioingegneri, e dell'industria hanno portato allo sviluppo di un dispositivo elastico intracardiaco (coperto da brevetto internazionale), finalizzato al miglioramento della funzione cardiaca globale. Si tratta di anelli elastici, ideati per poter

essere impiantati a livello dell'anulus mitralico e/o dell'equatore ventricolare. Tali anelli sono concepiti in modo da accumulare energia in due differenti momenti del ciclo cardiaco: durante la diastole (fase di espansione dell'anello), come parte di quella energia che altrimenti sarebbe dissipata, e durante la telesistole (fase di contrazione dell'anello). L'energia accumulata è restituita durante la sistole e successivamente durante la diastole, influenzando positivamente sulla meccanica cardiaca.

Il lavoro sperimentale si è basato sull'ipotesi che l'aggiunta di un anello elastico all'equatore di un ventricolo sinistro dilatato e disfunzionante avrebbe migliorato la performance cardiaca globale, pur non agendo sulla riduzione del volume. Per testare questa ipotesi, è stato indotto uno scompenso cardiaco acuto in 13 pecore, mediante l'applicazione di un ampio *patch* di Dacron nella parete ventricolare sinistra. Tale procedura portava ad una dilatazione e sfericizzazione della camera, con conseguente aumento del volume telediastolico e ad una disfunzione sistolo-diastolica puramente meccanica. La presenza dell'anello elastico impiantato all'equatore del ventricolo sinistro in 6 animali migliorava significativamente tutti i parametri di funzione sistolica e della fase attiva della diastole senza danneggiare la fase diastolica passiva⁴⁴.

Questo primo lavoro ha dimostrato che agendo sull'elasticità cardiaca è possibile ripristinare una corretta meccanica ventricolare, aprendo possibili soluzioni terapeutiche chirurgiche per il trattamento dello scompenso cardiaco nella CDI.

Procedure chirurgiche che prevedono l'utilizzo di dispositivi elastici, impiantati a livelli differenti del ventricolo sinistro (mitrale, equatore, apice), potrebbero positivamente influenzare la storia naturale dello scompenso cardiaco avanzato. A questo proposito, è già stato sperimentato un anello elastico per il trattamento dell'insufficienza mitralica ischemica (Figura 4), impiantato su 12 pecore e testato fino a 6 mesi⁴⁵.

Conclusioni

Attualmente la terapia chirurgica non sostitutiva dello scompenso cardiaco avanzato è considerata una scelta estrema e non di routine. Solo tra alcuni anni saranno disponibili i risultati dell'ipotesi 1 dello studio STICH, che potranno fornire utili informazioni sulla sopravvivenza a lungo termine dei pazienti affetti da CDI randomizzati nei gruppi medico e chirurgico. I dati attuali della letteratura sembrano mostrare che non sia giustificato l'atteggiamento della comunità medica, la quale, sovrastimando i rischi chirurgici, tende a preferire in molti pazienti con scompenso cardiaco ad alto rischio e con insufficienza mitralica ischemica una gestione clinica che fa affidamento alla sola terapia medica.

L'approccio integrato del paziente con scompenso cardiaco in fase terminale ed i risultati della ricerca clinica e sperimentale potranno portare nei prossimi anni ad una migliore comprensione della fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca terminale e ad una più accurata identificazione dei pazienti che possono trarre vantaggio dalla chirurgia. In particolare, attendiamo risultati positivi derivanti dalla ricerca sulla disfunzione diastolica nelle patologie

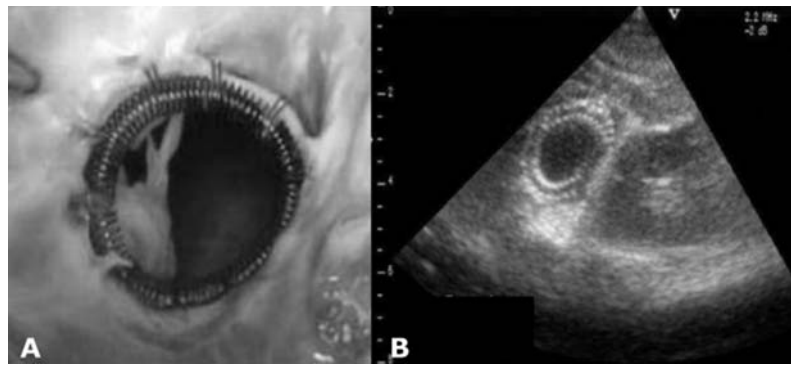


Figura 4. Anello elastico mitralico, fotografato in situ (pecora) al sacrificio a 3 mesi (A) e visualizzato mediante ecocardiografia (B).

Tabella 2. Possibile scenario futuro delle indicazioni chirurgiche per lo scompenso cardiaco avanzato dopo terapia farmacologica ed elettrica ottimizzata.

Trapianto cardiaco	Cardiomiopatia dilatativa idiopatica in fase terminale, con o senza LVAD Cardiomiopatia dilatativa post-ischemica, dopo fallimento della chirurgia dello scompenso cardiaco non sostitutiva
Chirurgia dello scompenso cardiaco con approccio integrato	Cardiomiopatia dilatativa post-ischemica con insufficienza mitralica Cardiomiopatia dilatativa post-ischemica in fase terminale

LVAD = dispositivo di assistenza ventricolare sinistra.

cardiache dilatative e da nuovi parametri ecocardiografici che possano in maniera semplice definire la funzione diastolica passiva.

La comprensione di questa fase del ciclo cardiaco potrà portare allo sviluppo di nuove terapie medico-chirurgiche in grado di ottimizzare il dispendio energetico di un cuore scompensato in fase terminale. In considerazione di quanto sopra esposto e della progressiva riduzione del numero di trapianti, si potrebbe ipotizzare un possibile scenario a medio termine in cui l'indicazione al TC possa essere riservata prevalentemente alle cardiomiopatie dilatative idiopatiche in fase terminale (Tabella 2).

Riassunto

L'avvio nel nostro paese, a metà degli anni '80, del programma di trapianto cardiaco aveva alimentato la speranza di essere sulla giusta strada per risolvere il problema dello scompenso cardiaco avanzato. Dopo più di 20 anni, per la scarsità di donatori in rapporto al numero di pazienti in lista d'attesa, è chiaro che il trapianto non può rappresentare la soluzione per tutti i pazienti. Questo ha spinto la comunità cardiocirurgica ad impegnarsi nell'esplorazione di nuove linee di ricerca.

La principale causa dello scompenso cardiaco, con percentuali intorno al 65%, è rappresentata dalla cardiopatia ischemica. Nonostante gli importanti progressi della terapia medica, la sopravvivenza a medio e lungo termine dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica non è soddisfacente. Una possibile soluzione chirurgica, oltre al trapianto cardiaco e all'impianto di dispositivi di assistenza ventricolare, è rappresentata dalla chirurgia non sostitutiva, che consiste nella rivascularizzazione miocardica associata o meno alla ricostruzione ventricolare sinistra, alla correzione dell'insufficienza mitralica e alla terapia di resincronizzazione cardiaca. Lo STICH trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure, studio clinico multicentrico internazionale sponsorizzato dal National Heart

Lung and Blood Institute degli Stati Uniti) sta fornendo importanti informazioni sulla reale efficacia di questi tipi di trattamento chirurgico.

Nuove possibilità terapeutiche potrebbero essere offerte dall'introduzione nella pratica clinica di nuovi dispositivi elastici intracardiaci, attualmente in fase di sperimentazione, ideati per poter essere impiantati a livello dell'anulus mitralico e dell'equatore ventricolare.

Parole chiave: Cardiocirurgia; Cardiopatia ischemica; Scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. Massad MG, Prasad SM, Chedrawy EG, Lele H. A perspective on the surgical management of congestive heart failure. *World J Surg* 2008; 32: 375-80.
2. Hertz MI, Aurora P, Christie JD, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: a quarter century of thoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 937-42.
Dal sito ufficiale dell'International Society for Heart and Lung Transplantation, è possibile visualizzare e scaricare i set completi delle diapositive che descrivono l'andamento dei pazienti con cardiopatia dilatativa post-ischemica sottoposti a trapianto.
3. Pham MX, Chen JM, Berry GJ, Rose EA, Schroeder JS. Surgical treatment of heart failure, cardiac transplantation, and mechanical ventricular support. In: Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, Poole-Wilson PA, eds. *Hurst's The Heart*. 12th edition. New York, NY: McGraw-Hill, 2008: 761-9.
4. Lietz K, Long JW, Kfoury AG, et al. Outcomes of left ventricular assist device implantation as destination therapy in the post-REMATCH era: implications for patient selection. *Circulation* 2007; 116: 497-505.
5. Kashem A, Santamore WP, Hassan S, Crabbe DL, Marculies KB,

- Melvin DB. CardioClasp: a new passive device to reshape cardiac enlargement. *ASAIO J* 2002; 48: 253-9.
6. Schenk S, Reichenspurner H, Groezner JG, et al. Myosplint implantation and ventricular shape change in patients with dilative cardiomyopathy - first clinical experience. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 217.
 7. Shelton RJ, Velavan P, Nikitin NP, et al; American Heart Association. Clinical trials update from the American Heart Association meeting: ACORN-CSD, primary care trial of chronic disease management, PEACE, CREATE, SHIELD, A-HeFT, GEMINI, vitamin E meta-analysis, ESCAPE, CARP, and SCD-HeFT cost-effectiveness study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 127-35.
 8. Magovern JA. Experimental and clinical studies with the Paracor cardiac restraint device. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 17: 364-8.
 9. Spotnitz HM. Macro design, structure, and mechanics of the left ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1053-77.
 10. Emond M, Mock MB, Davis KB, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation* 1994; 90: 2645-57.
 11. **Hunt SA ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure).** *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: e1-e82.
Il testo delle linee guida congiunte ACC/AHA, con i relativi aggiornamenti, è reperibile sui siti web dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association.
 12. Goldstein DJ, Smego D, Michler RE. Surgical aspects of congestive heart failure. *Heart Fail Rev* 2006; 11: 171-92.
 13. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1151-8.
 14. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 163-9.
 15. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S, Gimble LW. Quantitative planar rest-redistribution 201Tl imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993; 87: 1630-41.
 16. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314: 884-8.
 17. Cuocolo A, Petretta M, Nicolai E, et al. Successful coronary revascularization improves prognosis in patients with previous myocardial infarction and evidence of viable myocardium at thallium-201 imaging. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 60-8.
 18. Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, et al. Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in LVEF and heart failure symptoms. *J Nucl Med* 2001; 42: 79-86.
 19. Sciagrà R, Leoncini M, Cannizzaro G, Marcucci G, Pupi A, Bisi G. Predicting revascularization outcome in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction (data from the SEMINATOR study). *Am J Cardiol* 2002; 89: 1369-73.
 20. Nijland F, Kamp O, Verhorst PM, de Voogt WG, Bosch HG, Vissers CA. Myocardial viability: impact on left ventricular dilatation after acute myocardial infarction. *Heart* 2002; 87: 17-22.
 21. Mandegar MH, Yousefnia MA, Roshanali F, Rayatzadeh H, Alaeddini F. Interaction between two predictors of functional outcome after revascularization in ischemic cardiomyopathy: left ventricular volume and amount of viable myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 930-6.
 22. Beanlands RS, Ruddy TD, deKemp RA, et al, for the PARR Investigators. Positron emission tomography and recovery following revascularization (PARR-1): the importance of scar and the development of a prediction rule for the degree of recovery of left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1735-43.
 23. Bax JJ, Schinkel AF, Boersma E, et al. Early versus delayed revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy and substantial viability: impact on outcome. *Circulation* 2003; 108 (Suppl 1): I139-I142.
 24. Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. *Circulation* 2008; 117: 103-14.
 25. Pezzano A, Gentile F, Mantero A, Morabito A, Ravizza P. RITED (Registro Italiano Test Eco-Dobutamina): side effects and complications of echo-dobutamine stress test in 3041 examinations. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 102-11.
 26. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759-64.
 27. Cirillo M, Amaducci A, Brunelli F, et al. Determinants of postinfarction remodeling affect outcome and left ventricular geometry after surgical treatment of ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1648-56.
 28. Wu AH, Aaronson KD, Bolling SF, Pagani FD, Welch K, Koelling TM. Impact of mitral valve annuloplasty on mortality risk in patients with mitral regurgitation and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 381-7.
 29. Gillinov AM, Wierup PN, Blackstone EH, et al. Is repair preferable to replacement for ischemic mitral regurgitation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 1125-41.
 30. Bach DS, Bolling SF. Early improvement in congestive heart failure after correction of secondary mitral regurgitation in end-stage cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 129: 1165-70.
 31. Bax JJ, Braun J, Somer ST, Klautz R, Holman E, Versteegh M, Dion R. Restrictive annuloplasty and coronary revascularization in ischemic mitral regurgitation results in reverse left ventricular remodeling. *Circulation* 2004; 110 (11 Suppl 1): I1103-I1108.
 32. Dor V. Left ventricular aneurysms: the endoventricular circular patch plasty. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 9: 123-30.
 33. Di Donato M, Sabatier M, Dor V, et al. Effects of the Dor procedure on left ventricular dimension and shape and geometric correlates of mitral regurgitation one year after surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 91-6.
 34. Athanasuleas CL, Buckberg GD, Stanley AW, et al, for the RESTORE Group. Surgical ventricular restoration: the RESTORE experience. *Heart Fail Rev* 2004; 9: 287-97.
 35. Senni M, Santilli G, Parrella P, et al. A novel prognostic index to determine the impact of cardiac conditions and co-morbidities on one-year outcome in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1076-82.
 36. Ferrazzi P, Matteucci ML, Merlo M, et al. Surgical ventricular reverse remodeling in severe ischemic dilated cardiomyopathy: the relevance of the left ventricular equator as a prognostic factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 357-63.
 37. Velazquez EJ, Lee KL, O'Connor CM, et al, for the STICH Investigators. The rationale and design of the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 1540-7.
 38. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al, for the STICH Hypothesis 2 Investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009; 360: 1705-17.

39. Eisen HJ. Surgical ventricular reconstruction for heart failure. *N Engl J Med* 2009; 360: 1781-4.
40. Schreuder JJ, Castiglioni A, Maisano F, et al. Acute decrease of left ventricular mechanical dyssynchrony and improvement of contractile state and energy efficiency after left ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129: 138-45.
41. Tulner SA, Steendijk P, Klautz RJ, et al. Surgical ventricular restoration in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: evaluation of systolic and diastolic ventricular function, wall stress, dyssynchrony, and mechanical efficiency by pressure-volume loops. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 610-20.
42. Ferrazzi P, Triggiani M, Iacovoni A, et al. Surgical ventricular restoration by means of a new technique to preserve left ventricular compliance: the horseshoe repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 1382-3.
43. Ferrazzi P, Iacovoni A, Senni M, Quaini E. The Titan can help titin: from micro to macro myocardial elasticity. *J Cardiovasc Med* 2006; 7: 153-8.
44. Ferrazzi P, Senni M, Iacovoni A, et al. Implantation of an elastic ring at the equator of the left ventricle influences cardiac mechanics in experimental acute ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1791-8.
45. Ferrazzi P, Iacovoni A, Pentiricci S, et al. Toward the development of a fully elastic mitral ring: preliminary, acute, in vivo evaluation of biomechanical behavior. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 174-9.