

Variazioni della durata e dell'asse del QRS con differenti siti ed intervalli di stimolazione in ventricolo destro

Franco Mascia, Luciano Fattore, Miguel Viscusi, Pasquale Golino, Vincenzo Di Donna, Vincenzo Ricciardiello

U.O. di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione, Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliera, Caserta

Key words:
Pacing; Right ventricular pacing; Ventricular resynchronization.

Background. The aim of this study was to achieve left ventricular resynchronization by means of right ventricular pacing.

Methods. We studied 12 patients (9 males, 3 females, mean age 61.7 ± 19.5 years), with syncope, II degree atrioventricular block or ventricular arrhythmias, without intraventricular conduction disturbances. Single and dual site pacing, synchrony or at different delay, was made in the right ventricular, outflow tract from the apex, and midseptal areas.

Results. In all patients we obtained the shortest QRS duration with synchrony or delayed bisite pacing (standard ventricular apex pacing 170 ± 20 ms; bisite pacing 137 ± 13 ms).

Conclusions. Our data demonstrate that appropriate right ventricular pacing can lead to left ventricular resynchronization.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (11): 1106-1111)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 22 luglio 2002; nuova stesura il 23 ottobre 2002; accettato il 25 ottobre 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Franco Mascia

U.O. di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione
Dipartimento di Cardiologia
Azienda Ospedaliera
Via Palasciano
81100 Caserta
E-mail:
elettrofisiologia-ce@libero.it

Introduzione

La stimolazione apicale destra è responsabile dell'asincronia di contrazione del ventricolo sinistro (VS) attraverso l'inversione e l'allungamento dei tempi di attivazione intraventricolari con conseguenti effetti elettrofisiologici ed emodinamici¹⁻³. Inoltre, nei pazienti ischemici e con insufficienza cardiaca, l'asincronia di contrazione del VS, durante il pacing apicale destro, è più marcata per un ulteriore allungamento dei tempi di attivazione²⁻⁴. Da più autori è stato documentato il ruolo determinante dell'anomala sequenza di attivazione nel determinismo del rigurgito mitralico nei pazienti stimolati con modalità apicale destra⁵⁻⁷. Tale rigurgito, condizionato da un alterato tempo di contrazione dei muscoli papillari, sarebbe più evidente nelle donne, per la particolare configurazione dell'apparato sottovalvolare mitralico⁸. Nei pazienti con insufficienza cardiaca il deleterio effetto elettromeccanico del pacing apicale destro può contribuire alla spiegazione dell'insuccesso della stimolazione DDD e DDDR sulla funzione contrattile, anche dopo un'ottimale personalizzazione della sincronia atrioventricolare⁹⁻¹². La resincronizzazione del VS è oggi ottenibile solo con la stimolazione biventricolare, con evidenti benefici clinici in

pazienti con blocco di branca sinistro ed insufficienza cardiaca¹³⁻¹⁷.

Grass et al.¹⁸ con la stimolazione biventricolare hanno ottenuto in pazienti con frazione di eiezione ridotta e classe funzionale NYHA elevata (III o IV), un netto miglioramento della qualità di vita, del test del cammino di 6 min e della stessa classe funzionale.

Lo studio MUSTIC¹⁹ ha mostrato simili risultati emodinamici, evidenziando inoltre una riduzione significativa della durata del QRS.

Siti alternativi di stimolazione, condotti in un numero limitato di pazienti, hanno mostrato favorevoli effetti emodinamici ed una riduzione della durata del QRS. In particolare ciò è stato ottenuto con la stimolazione diretta del fascio di His o del tratto di efflusso del ventricolo destro^{20,21}.

Scopo dello studio è stato quello di ottenere, con la tecnologia attualmente disponibile, una resincronizzazione elettrica dei ventricoli, con stimolazione bisito destra in varie combinazioni.

Materiali e metodi

Tra il 1° ottobre 2001 ed il 15 febbraio 2002 abbiamo studiato 12 pazienti (9 ma-

schi e 3 femmine, età media 61.7 ± 19.5 anni) senza turbe di conduzione intraventricolare, sottoposti a studio elettrofisiologico endocavitario per blocco atrioventricolare di tipo Wenkeback grado II (2 pazienti), extrasistolia ventricolare complessa senza evidenza di patologia coronarica al test ergometrico o coronarografico (6 pazienti) e sincope recidivante senza anomalie della conduzione atrioventricolare con “head-up tilting test” ed esame neurologico negativo (4 pazienti). L’indagine è stata condotta introducendo per via femorale destra, previa anestesia locale, tre elettrocateri modello TORQR (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA), uno con curva Cournand e due con curva Josephson. I tre cateteri sono stati posizionati in ventricolo destro: all’apice nel tratto di efflusso e sul setto medio. In tutti i pazienti il pacing è stato effettuato a frequenza di dieci battiti superiori alla frequenza spontanea per 60 s ed al doppio del valore di soglia, con stimolatore EP-2. Ogni periodo di pacing è stato intervallato da un periodo di recupero di 2 min. L’intero esame è stato registrato con poligrafo Manta con 12 derivazioni ecografiche di superficie. Tutti i pazienti sono stati sottoposti, prima di eventuali test farmacologici, a stimolazione in sequenza dall’apice (A), dalla zona medio-settale (S) e dal tratto di efflusso (E) del ventricolo destro (VD), singolarmente e con stimolazione contemporanea da due dei tre siti: A-S e A-E. Inoltre la stimolazione bisito, A versus S, S versus A, A versus E ed E versus A, è stata effettuata con un ritardo di stimolazione a 10, 20 e 30 ms.

Sono state quindi effettuate in ogni paziente 17 modalità di stimolazione con altrettante morfologie di QRS stimolati in VD. Abbiamo individuato, tra le 12 derivazioni dell’ECG standard, quella con la massima durata del QRS in condizioni basali, durante stimolazione singola, bisito e bisito ai vari ritardi. Il calcolo del QRS è stato effettuato a una velocità di 300 mm/s, sulla derivazione in cui esso presenta la maggiore durata.

Tutti i valori riportati esprimono la durata media del QRS \pm DS, per ogni modalità di stimolazione in tutti i pazienti. L’analisi statistica è stata condotta con il test t di Student per variabili accoppiate con programma SPSS (Bologna, Italia).

Risultati

I risultati ottenuti nei singoli pazienti sono riportati nella tabella I.

Nella nostra popolazione la durata media del QRS basale è stata di 89 ± 17 ms, con stimolazione apicale di 170 ± 20 ms, con stimolazione dal tratto medio-settale di 146 ± 11 ms, e con stimolazione dal tratto di efflusso di 157 ± 17 ms. Con la stimolazione bisito abbiamo valutato il maggiore accorciamento del tempo di attivazione del VS ottenuto in assoluto tra tutti i tipi di stimolazione, e la durata media del QRS è risultata di 137 ± 13 ms (Fig. 1). In particolare il complesso QRS più stretto è stato ottenuto in 4 pazienti con stimolazio-

Tabella I. Durata del QRS basale e durante le varie modalità di stimolazione.

| Nome | Sesso | Età (anni) | QRS basale (mm/s) | A (ms) | E (ms) | A → E (ms) | A → E (ms) | | | E → A (ms) | | | S (ms) | | | A → S (ms) | | | S → A (ms) | | | |
|-------|-------|------------|-------------------|--------|--------|------------|------------|-------|-------|------------|-------|-------|--------|-------|-------|------------|-------|-------|------------|-------|-------|-------|
| | | | | | | | 10 ms | 20 ms | 30 ms | 10 ms | 20 ms | 30 ms | 10 ms | 20 ms | 30 ms | 10 ms | 20 ms | 30 ms | 10 ms | 20 ms | 30 ms | 10 ms |
| VA | M | 64 | 93 | 160 | 161 | 155 | 169 | 162 | 162 | 154 | 150 | 159 | 160 | 158 | 165 | 164 | 168 | 164 | 164 | 160 | 160 | 159 |
| OV | M | 80 | 80 | 157 | 132 | 118 | 115 | 124 | 130 | 117 | 124 | 128 | 128 | 125 | 133 | 141 | 143 | 130 | 135 | 135 | 135 | 135 |
| BC | M | 81 | 65 | 168 | 198 | 154 | 158 | 161 | 161 | 161 | 164 | 166 | 163 | 170 | 168 | 180 | 178 | 189 | 198 | 198 | 209 | 209 |
| SA | M | 43 | 100 | 163 | 160 | 150 | 150 | 150 | 150 | 155 | 147 | 156 | 152 | 149 | 154 | 156 | 156 | 149 | 148 | 148 | 154 | 154 |
| SA | M | 61 | 80 | 170 | 145 | 150 | 160 | 150 | 150 | 135 | 140 | 136 | 150 | 150 | 152 | 154 | 160 | 147 | 152 | 152 | 150 | 150 |
| CS | M | 79 | 123 | 225 | 150 | 161 | 156 | 155 | 158 | 146 | 151 | 153 | 145 | 139 | 150 | 154 | 160 | 149 | 150 | 152 | 152 | 152 |
| CG | M | 61 | 118 | 190 | 177 | 152 | 159 | 162 | 165 | 157 | 159 | 157 | 146 | 142 | 159 | 165 | 174 | 145 | 144 | 144 | 149 | 149 |
| CS | M | 74 | 83 | 162 | 154 | 159 | 164 | 158 | 168 | 162 | 163 | 161 | 147 | 134 | 159 | 156 | 171 | 154 | 140 | 142 | 142 | 142 |
| CG | F | 44 | 72 | 168 | 153 | 153 | 167 | 169 | 165 | 149 | 154 | 148 | 142 | 118 | 125 | 130 | 143 | 116 | 135 | 135 | 138 | 138 |
| AA | F | 88 | 88 | 146 | 147 | 142 | 133 | 137 | 141 | 130 | 143 | 148 | 148 | 143 | 134 | 137 | 136 | 133 | 135 | 135 | 133 | 133 |
| FL | M | 31 | 89 | 156 | 159 | 148 | 147 | 150 | 150 | 143 | 145 | 150 | 135 | 134 | 140 | 140 | 146 | 144 | 145 | 145 | 148 | 148 |
| DA | F | 35 | 82 | 173 | 148 | 148 | 162 | 160 | 165 | 150 | 152 | 148 | 130 | 130 | 157 | 158 | 156 | 152 | 156 | 156 | 160 | 160 |
| Media | | 62 | 89 | 170 | 157 | 149 | 153 | 153 | 156 | 147 | 149 | 151 | 146 | 141 | 150 | 153 | 158 | 148 | 150 | 150 | 152 | 152 |
| DS | | 19 | 17 | 20 | 17 | 11 | 16 | 12 | 11 | 13 | 11 | 11 | 11 | 14 | 14 | 14 | 14 | 18 | 17 | 17 | 20 | 20 |

A = stimolazione in sequenza dall’apice; E = stimolazione in sequenza dal tratto di efflusso; S = stimolazione in sequenza dalla zona medio-settale.

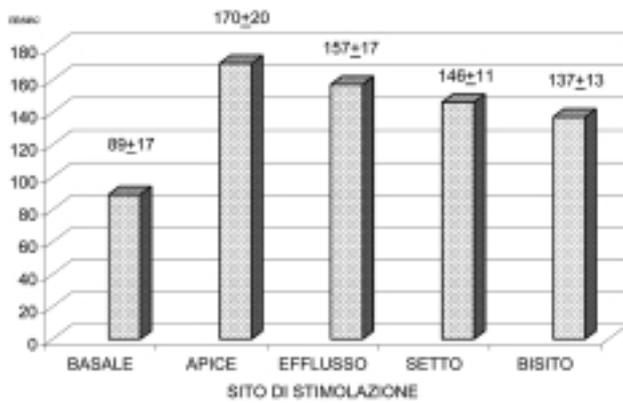


Figura 1. Durata media ± DS in ms del QRS, ottenuto con le varie modalità di stimolazione.

ne bisito contemporanea A-S, in 2 con stimolazione contemporanea A-E, in 2 con stimolazione E versus A e ritardo di 10 ms, in 2 con stimolazione E versus A di 20 ms, in 1 con stimolazione A versus E e ritardo di 10 ms, ed in 1 con stimolazione S versus A a 10 ms (Fig. 2). In tutti i pazienti è stato possibile modificare l'asse elettrico dell'ECG, dalla deviazione assiale sinistra, tipica della classica stimolazione apicale, fino al graduale ottenimento di un asse elettrico verticale, simile alla fisiologica attivazione ventricolare. Tale risultato è ottenibile con la variazione dei siti e della modalità di stimolazione bisito (Fig. 3). La durata del complesso QRS è stata maggiore in tutti i pazienti durante la tradizionale stimolazione apicale del VD (170 ± 20 ms), riducendosi con la stimolazione dal tratto di efflusso (157 ± 17 ms) e dalla regione medio-settale (146 ± 11 ms). Tuttavia, nella nostra casistica, la differenza tra stimolazione apicale e dal tratto di efflusso non raggiunge la significatività statistica, significatività raggiunta invece tra stimolazione in A e in S e tra E e S. La stimolazione bisito contemporanea in VD o con intervallo di accoppiamento variabile ha ridotto in media del 19.4% il QRS

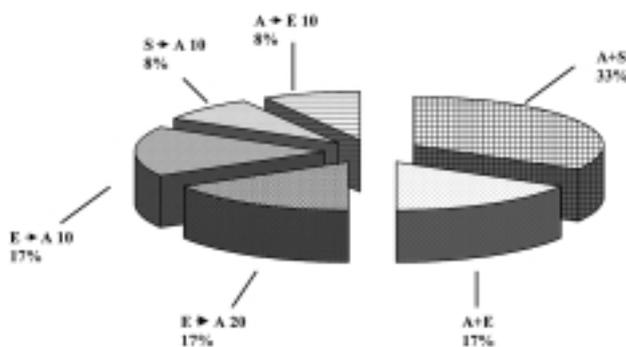


Figura 2. Modalità di stimolazione, in percentuale, in cui si è ottenuta la migliore resincronizzazione elettrica del ventricolo sinistro. A + E = stimolazione apice-efflusso contemporanea; A + S = stimolazione apice-setto contemporanea; A → E 10 = stimolazione apice-efflusso con ritardo di 10 ms; E → A 10 = stimolazione efflusso-apice con ritardo di 10 ms; E → A 20 = stimolazione efflusso-apice con ritardo di 20 ms; S → A 10 = stimolazione setto-apice con ritardo di 10 ms.

stimolato dall'apice del VD. In tutti i pazienti la media della durata del QRS stimolato con metodica bisito è risultata significativamente più breve che durante stimolazione dal tratto di efflusso ($p < 0.01$), ma non statisticamente differente da quella ottenuta con la stimolazione medio-settale.

Discussione

È noto che il tradizionale pacing dall'apice del VD condiziona un'asincronia di contrazione del VS, in grado di alterare la meccanica cardiaca e che tale effetto può essere parzialmente corretto modificando il sito di stimolazione del pacing. Tradizionalmente il sito di impianto è l'apice, tuttavia l'avanzata tecnologia degli elettrodi offre, oggi, la possibilità di pacing ventricolare permanente in siti alternativi nel VD (His-setto, tratto di efflusso) e VS^{22,23}.

Deshmukh et al.²⁰, con la stimolazione diretta del fascio di His in 14 su 18 pazienti con cardiopatia dilatativa, fibrillazione atriale permanente e normale attivazione ventricolare, hanno ottenuto un miglioramento dei parametri emodinamici, utilizzando in 12 casi cateteri a fissaggio attivo.

Nello studio ROVA Stambler et al.²⁴, in pazienti con cardiopatia dilatativa e fibrillazione atriale permanente, hanno evidenziato che il pacing cronico dal tratto di efflusso del VD riduce significativamente la durata del QRS, senza tuttavia miglioramenti della qualità di vita, della classe NYHA e della frazione di eiezione²¹.

Anche gli investigatori dello studio MIRACLE hanno recentemente confermato, in 453 pazienti, che il pacing biventricolare causa un significativo miglioramento clinico nei pazienti con scompenso cardiaco²⁵.

Saxon et al.²⁶ hanno studiato l'attivazione ventricolare con approccio epicardico mono e multisito, valutando la durata del QRS stimolato in biventricolare VD-VS, VD efflusso-VS, ed in monovernicolare VD efflusso e VS. La media della durata del QRS più breve in assoluto è stata di 139 ± 39 ms nella configurazione VD-VS contro 165 ± 36 ms nella tradizionale stimolazione VD.

Alonso et al.²⁷, analizzando la durata e l'asse del QRS con stimolazione in VD, VD efflusso, VD setto, VS posteriore, VS posterolaterale, VS laterale e VS anterobasale, hanno evidenziato una normalizzazione dell'asse elettrico con la stimolazione VD efflusso o setto piuttosto che una significativa riduzione della durata del QRS.

Pachon et al.²⁸ in uno studio su 39 pazienti con insufficienza cardiaca e blocco atrioventricolare, utilizzando una stimolazione permanente bisito in VD setto e apice, hanno rilevato che la durata del QRS era significativamente ridotta con il pacing bisito.

In uno studio in acuto Cochlain et al.²⁹, in 10 pazienti con blocco di branca sinistro, variando i tempi di stimolazione apicale destra e sinistra da +50 a -50 ms e

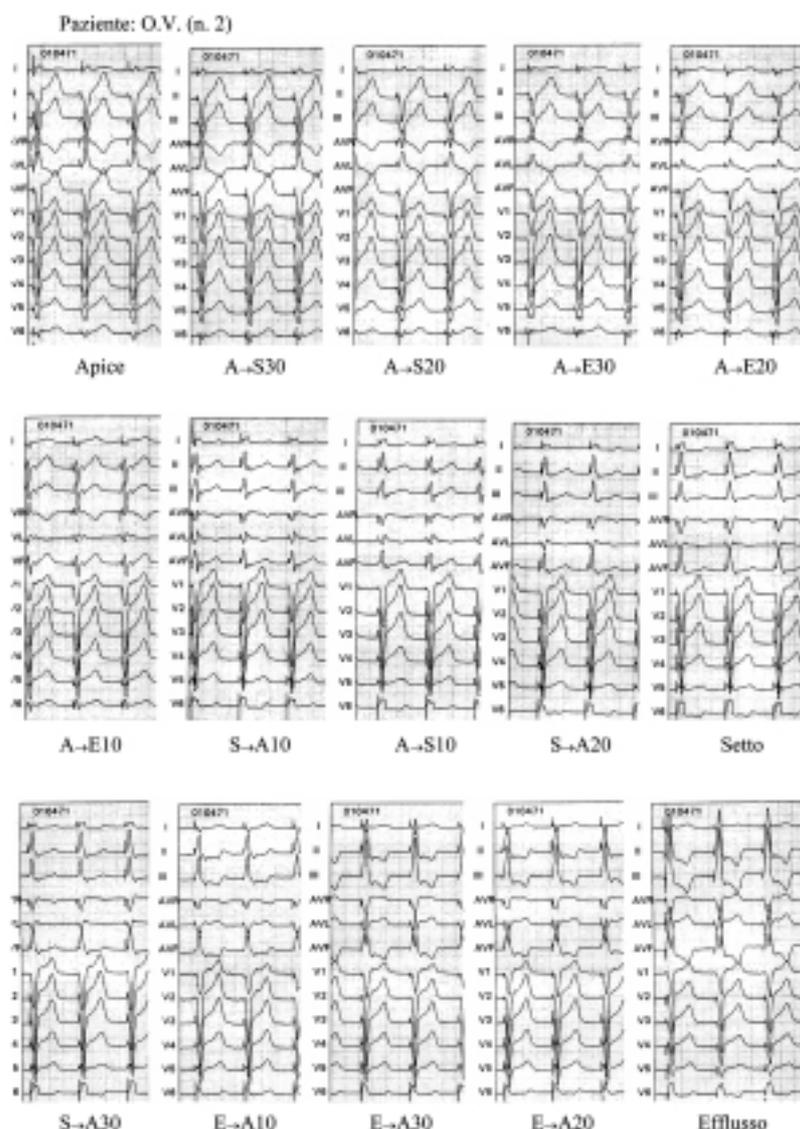


Figura 3. Evidente normalizzazione e variazione dell'asse elettrico dell'elettrocardiogramma e riduzione della durata del QRS, rispetto alla stimolazione apicale. Durata del QRS minore con stimolazione bisito A versus E con ritardo di 10 ms. A = stimolazione in sequenza dall'apice; E = stimolazione in sequenza dal tratto di efflusso; S = stimolazione in sequenza dalla zona medio-settale.

calcolando la durata del QRS, riportano che si ha la riduzione maggiore della durata del QRS in 4 pazienti con un ritardo di 25 ms e con attivazione VS versus VD, in 1 paziente con attivazione inversa ed in 5 pazienti con pacing biventricolare contemporaneo.

Dai dati ottenuti nel nostro studio appare evidente che esiste la possibilità, stimolando il solo VD, di ridurre la durata del QRS e di modificare costantemente l'asse di depolarizzazione ventricolare (Fig. 4). Esiste infatti, nei 16 modi possibili di stimolazione alternativa all'apice del VD, la possibilità di normalizzare o modificare l'asse elettrico dell'ECG e di ottenere un QRS stimolato più stretto dal 7 al 40% (media 19.4%) rispetto al QRS standard apicale. I nostri risultati sono pressoché sovrapponibili a quelli ottenuti da Saxon et al.²⁶ con la stimolazione biventricolare VD-VS. Ciò fa intravedere la possibilità che lo studio elettrofisiologico possa essere utile nell'identificare il miglior sito o i

migliori siti di stimolazione da utilizzare nella stimolazione permanente, che potrebbe essere perseguita con cateteri a fissaggio attivo nella sede migliore precedentemente identificata.

Che tutto ciò possa dare un miglioramento emodinamico è senza dubbio da valutare in acuto e anche nel tempo. Nel nostro studio non è stata effettuata la valutazione emodinamica, e ciò rappresenta un limite, perché abbiamo ritenuto che, ancor prima di poter verificare, con dati emodinamici, che alla correzione dell'asincronia elettrica possa corrispondere un miglioramento della contrattilità, era ed è assolutamente necessario dimostrare, in primis, che è possibile ottenere con certezza una resincronizzazione elettrica con stimolazione del solo VD. L'effettivo beneficio emodinamico potrebbe essere valutato, a lungo termine, in un gruppo di pazienti trattati secondo questa modalità di stimolazione ventricolare destra personalizzata.

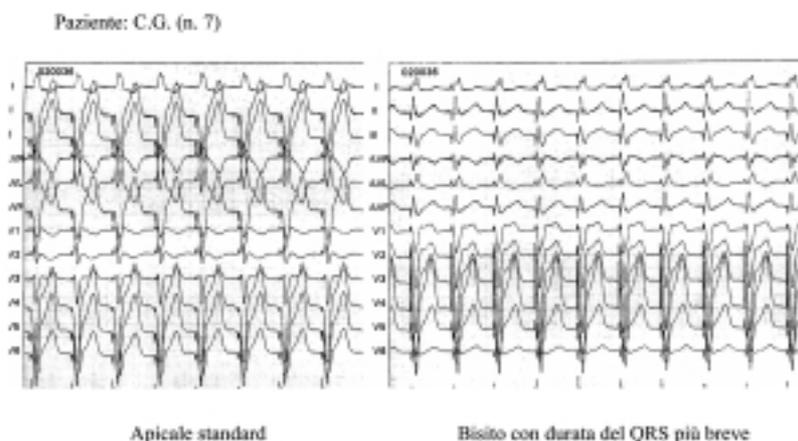


Figura 4. Evidente riduzione della durata del complesso QRS mediante stimolazione bisito.

Riassunto

Razionale. Scopo del nostro lavoro è stato quello di ottenere, con stimolazioni alternative nel solo ventricolo destro, una resincronizzazione dell'attivazione del ventricolo sinistro.

Materiali e metodi. In 12 pazienti (9 maschi e 3 femmine, età media 61.7 ± 19.5 anni), affetti da sincope senza alterazioni della conduzione intraventricolare, durante studio elettrofisiologico endocavitario, abbiamo effettuato in ventricolo destro stimolazione monosito dall'apice, dall'efflusso e dal setto medio, e bisito contemporanea ad intervalli variabili di 10, 20 e 30 ms. Complessivamente sono state effettuate 16 stimolazioni alternative alla tradizionale apicale in ogni paziente.

Risultati. In tutti i pazienti è stata documentata la possibilità di una normalizzazione o variazione dell'asse elettrico dell'ECG. La minore durata media del QRS è stata ottenuta con stimolazione bisito contemporanea o ad intervalli variabili e precisamente il QRS medio è stato di 137 ± 13 vs 170 ± 20 ms della tradizionale apicale destra.

Conclusioni. I nostri dati dimostrano che è possibile ottenere una resincronizzazione del ventricolo sinistro con la sola stimolazione ventricolare destra. La metodica consente di identificare il sito o i siti ottimali di stimolazione e di ottenere il QRS più stretto possibile e personalizzato per ogni paziente. Sono da valutare con ulteriori studi gli eventuali e potenziali benefici emodinamici.

Parole chiave: Pacing; Pacing ventricolare destro; Resincronizzazione ventricolare.

Bibliografia

1. Furman S, Escher DJW. Principle and techniques of cardiac pacing. New York, NY: Harper & Row, 1970: 165.
2. Daubert JC, Leclerc C, Pavin D, et al. Recent advances in cardiac pacing: goals for the 21st century. In: Barold SS, Mugica J, eds. Armonk, NY: Futura Publishing, 1997: 51-80.

3. Finney J. Hemodynamic alterations in left ventricular function consequent to ventricular pacing. *Am J Physiol* 1965; 208: 275-82.
4. Vassallo J, Cassidy D, Miller J, et al. Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing. Effect of underlying heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1978; 7: 1218-33.
5. Murer G, Torres MAR, Cordary E, et al. Two-dimensional echocardiographic contrast assessment of pacing-induced mitral regurgitation: relation to altered regional left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 986-91.
6. Mark JB, Chetham PM. Ventricular pacing can induce hemodynamically significant mitral valve regurgitation. *Anesthesiology* 1991; 74: 375-7.
7. Cannan CR, Higano ST, Holmes D. Pacemaker induced mitral regurgitation: an alternative form of pacemaker syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20 (Part 1): 735-8.
8. Sassone B, De Simone N, Perlangieri L, et al. Pacemaker-induced mitral regurgitation: prominent role of abnormal ventricular activation sequence versus altered atrioventricular synchrony. *Ital Heart J* 2001; 2: 441-7.
9. Benchimol A, Ellis JG, Dimond EG. Hemodynamic consequences of atrial and ventricular pacing in patients with normal and abnormal hearts. Effect of exercise at a fixed atrial and ventricular rate. *Am J Med* 1965; 39: 911-22.
10. Rosenqvist A, Isaaz K, Botvinck EH, et al. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. *Am J Cardiol* 1995; 67: 148-56.
11. Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, et al. Effect of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 340: 1308-12.
12. Brecker SJ, Gibson DG. What is the role of pacing in dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* 1996; 17: 819-24.
13. Baccker PF, Meijburg H, De Jonge N, et al. Beneficial effects of biventricular pacing in congestive heart failure. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 820.
14. Ritter P, Cazeau S, Mundler O, et al. Modification of ventricular activation sequences during biventricular pacing in end-stage congestive heart failure. (abstr) *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 6: 139.
15. Ricci R, Ansalone G, Toscano S, et al. Resynchronization: materials, technique, and results: the InSync Italian Registry. *Eur Heart J* 2000; 2 (Suppl J): J6-J15.
16. Lieberman R, Martini W, Vegaleti L, et al. Relationship between electrical and hemodynamic parameter using biventricular and univentricular pacing in heart failure patients. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1551.

17. Barold SS. What is cardiac resynchronization therapy? *Am J Med* 2001; 111: 224-32.
18. Gras D, Mabo P, Tang T, et al. Multisite pacing as a supplemental treatment of congestive heart failure: preliminary results of the Medtronic Inc InSync Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21 (Part 2): 2249-55.
19. Linde C, Cazeau L, Kappenberger L, Sutton R, Bailleul C, Daubert JC. Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure. One year results from patients in sinus rhythm in the MUSTIC (Multisite Stimulation In Cardiomyopathy) study. (abstr) *Eur Heart J* 2001; 22 (Suppl): 129.
20. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K. Permanent, direct His-bundle pacing. A novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 2000; 101: 869-77.
21. Barin ES, Jones SM, Ward DE, et al. The right ventricular outflow tract as an alternative permanent pacing site. Long-term follow-up. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14: 3-6.
22. Mabo P, Scherlag BB, Munsif A, et al. A technique for stable His-bundle recording and pacing: electrophysiological and hemodynamic correlates. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 1894-901.
23. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al. Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure. *Circulation* 1997; 96: 3273-7.
24. Stambler BS, Ellenbogen KA, Zhong X, et al. Right ventricular outflow tract versus apical pacing (ROVA): results of a randomized, single-blind, crossover trial in pacemaker recipients with congestive heart failure. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 557.
25. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
26. Saxon LA, Kerwin WF, Cahalan MK, et al. Acute effects of intraoperative multisite ventricular pacing on left ventricular function and activation/contraction sequence in patients with depressed ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 13-21.
27. Alonso C, Leclercq C, Donal E, et al. Influence of left and right ventricular pace sites on QRS. Characteristics during biventricular pacing in advanced heart failure. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22 (Part 2): 861.
28. Pachon JC, Pachon EI, Albornoz RN, et al. Ventricular endocardial right bifocal stimulation in the treatment of severe dilated cardiomyopathy heart failure with wide QRS. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24 (Part 1): 1369-76.
29. Cochlain B, Cristopher T, Walter P, et al. The effect on the interval between right and left ventricular activation on synchronization in patients with biventricular pacemaker. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 4.