

# Ruolo dell'ecocardiografia nel trattamento dello scompenso cardiaco con elettrostimolazione permanente

Roberto Neri, Antonio Silvio Cesario, Piero Palermo, Maria Luisa d'Ettorre, Susanna Franzin, Giancarlo Gambelli

Divisione di Cardiologia, Ospedale G.B. Grassi, Roma

**Key words:**  
Cardiac pacing;  
Echocardiography.

Permanent cardiac pacing has been proposed for the treatment of atrioventricular and intraventricular conduction defects and related hemodynamic alterations which may worsen the performance of the failing heart.

The initial positive results of right sided atrioventricular synchronous pacing have not been confirmed in later studies involving a larger number of patients with different clinical characteristics. The reason of these conflicting results may be related to the poor understanding of the complex interaction between the adopted pacing mode and the different type, grade and hemodynamic significance of conduction defects. The negative hemodynamic effects of the altered sequence and synchrony of ventricular activation during right sided pacing may outweigh the benefits of an optimal atrioventricular synchrony.

Biventricular stimulation has been proposed to improve the electromechanical activation of the left ventricle in patients with left bundle branch block. Ongoing prospective studies are evaluating the potential benefits of biventricular stimulation versus alternative treatments.

Although there are no standard indications to cardiac pacing in heart failure it seems that this therapeutic tool may be of value in selected patients with conduction defects which unfavorably affect the cardiac function and that are amenable to be corrected by an appropriate pacing modality.

Doppler echocardiography, in its different applications, emerges as a key technique for the selection of patients who may benefit from permanent pacing and for the selection of the best pacing modality. Doppler echocardiography criteria may also be useful in the selection of homogeneous groups of patients to be enrolled in prospective studies aimed at assessing the potential benefits of permanent pacing versus alternative treatments.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (11): 1437-1442)

Ricevuto il 21 giugno 2000; accettato il 12 luglio 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Roberto Neri

Via Passeroni, 30

00122 Roma

E-mail:

mc4177@mclink.it

## Introduzione

La disfunzione elettromeccanica del cuore dilatato riconosce una genesi multifattoriale. La presenza di anomalie della conduzione atrioventricolare (AV) e intra-ventricolare può essere responsabile di deterioramento ulteriore della funzione ventricolare che si aggiunge a quello secondario alla disfunzione contrattile miocellulare. Il rationale per l'impiego dell'elettrostimolazione definitiva come trattamento dell'insufficienza cardiaca risiede nella potenziale capacità del pacing artificiale di correggere le anomalie della conduzione e le alterazioni emodinamiche che ne derivano.

Nel 1990 Hochleitner et al.<sup>1</sup> hanno utilizzato la stimolazione bicamerale con intervallo AV breve (100 ms) in pazienti con insufficienza cardiaca refrattaria da cardiomiopatia dilatativa primitiva. Dopo l'impianto i pazienti hanno avuto importante

miglioramento delle condizioni cliniche e dei parametri emodinamici; tali benefici sono persistiti anche nel follow-up fino a 5 anni<sup>2</sup>. Tuttavia, i risultati favorevoli riportati da Hochleitner et al. non sono stati confermati in studi successivi<sup>3-6</sup> che hanno valutato i risultati del pacing DDD anche in pazienti con insufficienza cardiaca ad eziologia ischemica. La stimolazione DDD con intervallo AV corto si è dimostrata efficace nel ridurre la durata del rigurgito mitralico e aumentare il tempo di riempimento del ventricolo sinistro (TRVS)<sup>7</sup>, ma uno studio randomizzato che aveva utilizzato questi criteri per guidare la programmazione dell'intervallo AV non ha mostrato significativi benefici del pacing DDD<sup>8,9</sup>. Sebbene, in linea teorica, l'elettrostimolazione potrebbe migliorare la funzione cardiaca con diversi meccanismi<sup>10</sup> (riduzione del tempo di rigurgito mitralico, incremento del tempo di riempimento ventricolare, ottimizzazio-

ne del sincronismo AV, miglioramento della sequenza e sincronismo di attivazione ventricolare), il risultato emodinamico netto può risultare sia positivo che negativo in dipendenza della disfunzione elettromeccanica di base e di come questa venga modificata dal tipo di terapia elettrica adottata.

In realtà la stimolazione ventricolare destra, alterando la sequenza e il sincronismo di attivazione elettromeccanica dei ventricoli, può causare effetti negativi sulla funzione di pompa che possono eccedere i benefici di un ottimale sincronismo AV<sup>11,12</sup>. Allo stato attuale la stimolazione sequenziale destra si ritiene sia proponibile solo nei pazienti dimostratisi *responders* ad una valutazione preliminare con stimolazione temporanea<sup>13</sup>. Per cercare di ovviare ai limiti della stimolazione ventricolare destra è stata proposta, nei pazienti con blocco di branca sinistro, la stimolazione di entrambi i ventricoli (biventricolare) al fine di ottenere una più favorevole attivazione elettromeccanica del ventricolo sinistro<sup>14</sup>. Il sito ideale di stimolazione del ventricolo sinistro non è noto, ma sembra che buoni risultati si ottengano stimolando nella sede di attivazione più tardiva<sup>15</sup>. Sono in corso studi prospettici che dovranno valutare il reale beneficio clinico della stimolazione biventricolare<sup>16,17</sup>.

Pur non esistendo, allo stato attuale, indicazioni standardizzate all'elettrostimolazione nell'insufficienza cardiaca, questa modalità terapeutica sembra possa offrire benefici in pazienti selezionati per la presenza di anomalie della conduzione responsabili di un aggravamento della disfunzione contrattile e suscettibili di essere migliorate con un'appropriata elettrostimolazione. In questo contesto l'ecocardiografia riveste un ruolo chiave nella caratterizzazione non invasiva delle alterazioni elettromeccaniche basali del singolo paziente e nella valutazione dei risultati della terapia elettrica.

Le prossime sezioni tratteranno sinteticamente la valutazione ecocardiografica delle alterazioni del sincronismo AV e della sequenza e sincronia di contrazione ventricolare sinistra in funzione della possibilità di un loro trattamento mediante elettrostimolazione definitiva.

### Valutazione del sincronismo atrioventricolare

La valutazione degli effetti emodinamici del sincronismo AV è stata oggetto di numerosi studi in animali da esperimento che hanno dimostrato come, anche nel cuore non scompensato, una contrazione atriale efficace ed adeguatamente temporizzata è necessaria per un'ottimale funzione sistolica del ventricolo sinistro. I meccanismi con cui la contrazione atriale contribuisce alla performance cardiaca includono un aumento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro (*atrial kick*) e il mantenimento di una bassa pressione media dell'atrio sinistro<sup>18-20</sup>. In pazienti con insufficienza cardiaca è stato osservato che il ripristino di un ottimale

sincronismo meccanico AV può produrre un aumento della portata cardiaca, mentre nei pazienti con un ritardo meccanico AV già appropriatamente temporizzato non si ha alcun beneficio e talvolta, perfino un deterioramento della performance ventricolare sinistra<sup>21</sup>. Il ritardo elettromeccanico ottimale è risultato quello che determina l'inizio dell'ascesa della pressione ventricolare sinistra subito dopo il picco dell'incremento della pressione telediastolica secondario alla contrazione atriale sinistra. L'incremento della portata cardiaca è correlato linearmente con l'entità dell'incremento della pressione telediastolica secondaria alla contrazione atriale sinistra<sup>21</sup>. Il miglioramento della portata cardiaca non si verifica in tutti i pazienti con inappropriato sincronismo AV (PR  $\geq$  200 ms). Infatti è stato osservato che la portata cardiaca può non variare significativamente in caso di contrazione atriale assente o inefficace che generi un incremento della pressione telediastolica ventricolare sinistra  $< 5$  mmHg. Pertanto il semplice aumento del tempo di riempimento ventricolare che non includa un adeguato contributo atriale al riempimento ventricolare (aumento della pressione telediastolica  $> 5$  mmHg) può non produrre adeguati benefici emodinamici<sup>21</sup>. La portata cardiaca può inoltre non migliorare nonostante l'ottimizzazione del sincronismo meccanico AV nei pazienti in cui la stimolazione dell'apice del ventricolo destro determina un'importante alterazione della sequenza e del sincronismo di attivazione ventricolare sinistra con conseguente peggioramento della funzione ventricolare che oscura i benefici dell'ottimizzazione del sincronismo AV. Questo aspetto verrà preso in esame più diffusamente nella prossima sezione.

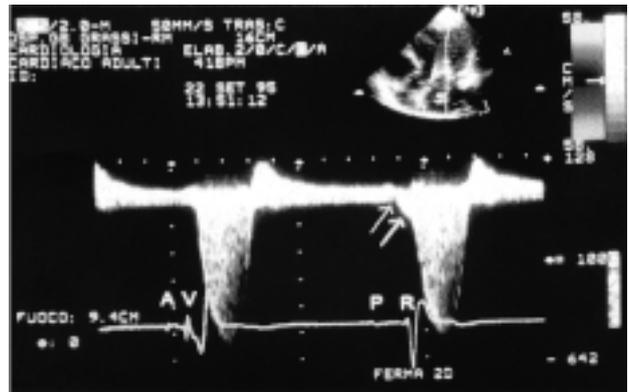
Un ulteriore meccanismo con cui l'ottimizzazione del sincronismo AV può migliorare le condizioni emodinamiche del cuore scompensato è l'abolizione dell'insufficienza mitralica diastolica<sup>1,2,7,21</sup>. L'insufficienza mitralica diastolica si verifica come risultato di un aumento della pressione diastolica ventricolare sinistra, al di sopra di quella atriale, causato da una contrazione atriale che induce una chiusura incompleta e prematura della valvola mitrale<sup>22</sup>. L'abolizione di un rigurgito mitralico diastolico, emodinamicamente significativo, può migliorare la funzione cardiaca riducendo la pressione atriale sinistra e aumentando il precarico del ventricolo sinistro all'inizio della contrazione. L'importanza dell'abolizione del rigurgito mitralico diastolico nel miglioramento della performance ventricolare sinistra non è chiara anche per la difficoltà di quantizzare accuratamente il reflusso presistolico<sup>21</sup>. Inoltre è stato riportato che l'ottimizzazione del sincronismo AV può migliorare le condizioni emodinamiche anche in pazienti senza rigurgito mitralico diastolico<sup>21,23,24</sup>.

Lo studio ecocardiografico deve mirare a mettere in evidenza i possibili effetti deleteri sulla performance del ventricolo sinistro di un intervallo non ottimale tra la contrazione atriale e quella ventricolare sinistra. L'ecocardiografia deve inoltre guidare la ricerca dell'inter-

vallo AV che produca i migliori risultati emodinamici (ottimizzazione dell'intervallo AV). La valutazione ecocardiografica si basa principalmente sullo studio di parametri rilevabili con Doppler pulsato e continuo in condizioni basali e durante elettrostimolazione con diversi intervalli AV.

**Tempo di riempimento diastolico del ventricolo sinistro.** Tale misura si effettua ponendo il volume campione del Doppler pulsato a livello del margine libero dei lembi mitralici e calcolando il tempo che intercorre tra l'inizio dell'onda di flusso protodiastolica (onda E) e la fine dell'onda di flusso telediastolica (onda A)<sup>25</sup>. È stato osservato che l'ottimizzazione dell'intervallo di contrazione AV produce un significativo aumento del TRVS<sup>8-21</sup>. Tuttavia, l'allungamento del tempo di riempimento diastolico non dovrebbe essere usato isolatamente come criterio di ottimizzazione dell'intervallo AV in quanto intervalli AV molto brevi (ad esempio 60 ms) possono produrre un significativo allungamento del tempo di riempimento diastolico ma provocare una contrazione simultanea dell'atrio e del ventricolo sinistro con un incremento della pressione atriale sinistra, rigurgito di sangue nelle vene polmonari e riduzione della portata cardiaca<sup>21-26</sup>. Pertanto perché l'intervallo AV possa essere definito ottimale l'incremento della durata totale del tempo di riempimento deve essere associato alla presenza di un'onda A che termini giusto prima dell'inizio dell'eiezione ventricolare<sup>21</sup>. La valutazione del rapporto temporale tra onda A ed eiezione ventricolare può essere effettuata sia in registrazioni indipendenti del flusso transmitralico e di eiezione aortica utilizzando come riferimento l'elettrocardiogramma o anche in registrazioni simultanee dei due flussi ponendo il volume campione del Doppler pulsato in una posizione intermedia tra l'afflusso e l'efflusso ventricolare sinistri. D'altro canto intervalli AV molto brevi non possono essere esclusi a priori, in quanto possono corrispondere ai migliori risultati emodinamici<sup>21</sup>. La ragione di queste osservazioni risiede verosimilmente nel fatto che ad un intervallo AV breve (ad esempio 60 ms) tra atrio e ventricolo destri può corrispondere un intervallo AV ottimale tra atrio e ventricolo sinistri in presenza di ritardi della conduzione intratriale e interatriale. Una stimolazione biatriale è stata proposta nei casi di marcato prolungamento della conduzione interatriale<sup>14</sup>. Pertanto nella ricerca dell'intervallo AV sinistro ottimale va inclusa una valutazione in condizioni basali e durante stimolazione sequenziale di un indice di funzione ventricolare sinistra. I parametri più usati sono derivati dalla curva della velocità di eiezione aortica registrata in Doppler pulsato appena al di sotto delle cuspidi aortiche. Tali parametri presentano (velocità di picco, massimo incremento della velocità nell'unità di tempo) un'eccellente correlazione con i parametri invasivi di funzione ventricolare sinistra come il massimo incremento di pressione durante la fase eiettiva ( $dp/dt \max$ )<sup>27</sup>.

**Valutazione del rigurgito mitralico.** È stato osservato che un inappropriato intervallo AV può essere associato ad un prolungamento del tempo di rigurgito mitralico totale (TRM) e alla presenza di rigurgito presistolico<sup>21</sup>. L'ottimizzazione dell'intervallo AV può abolire l'insufficienza mitralica diastolica, riducendo il tempo di rigurgito mitralico (Fig. 1). Tuttavia, anche in questo caso, l'abolizione dell'insufficienza mitralica diastolica non dovrebbe essere utilizzata isolatamente nella determinazione dell'intervallo AV ottimale. Infatti intervalli AV molto brevi, pur determinando un'abolizione dell'insufficienza mitralica diastolica e incremento del tempo di riempimento ventricolare, possono determinare un peggioramento della performance cardiaca a causa della contrazione simultanea di atrio e ventricolo sinistri. Pertanto anche l'abolizione dell'insufficienza mitralica diastolica e la riduzione del TRM devono essere ricercate senza compromettere l'ottimizzazione del ritardo meccanico tra atrio e ventricolo sinistri.



**Figura 1.** Registrazione in Doppler continuo del flusso transmitralico. Durante stimolazione sequenziale destra e intervallo atrioventricolare ottimizzato (primo complesso) si osserva la scomparsa dell'insufficienza mitralica diastolica (freccette) presente durante conduzione atrioventricolare spontanea e intervallo PR lungo (secondo complesso).

### Valutazione della sequenza e asincronia di attivazione ventricolare

I pazienti con cardiomiopatia dilatativa di varia eziologia presentano frequentemente un ritardo di attivazione sinistra cui è associata una prognosi meno favorevole<sup>28</sup>. Gli effetti emodinamici sfavorevoli della presenza di blocco di branca sinistra in soggetti con e senza dimostrabile cardiopatia sono noti da lungo tempo<sup>29-31</sup>.

**Effetti del blocco di branca sinistro sul rigurgito mitralico.** Il blocco di branca sinistro oltre ad essere associato ad un accorciamento della diastole ventricolare sinistra che risulta più breve di quella destra provoca anche una riduzione della frazione di eiezione regionale e globale<sup>29</sup>. Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa, inoltre, la presenza di blocco di branca sinistro pro-



## Riassunto

Il razionale per l'impiego dell'elettrostimolazione definitiva come trattamento dell'insufficienza cardiaca risiede nella potenziale capacità del pacing artificiale di correggere le anomalie della conduzione e le conseguenti alterazioni emodinamiche presenti nel cuore scompensato.

I risultati favorevoli riportati inizialmente con la stimolazione bicamerale destra ed intervallo atrioventricolare breve non sono stati confermati in studi successivi che includevano un maggior numero di pazienti con diverse caratteristiche cliniche. La ragione di questi risultati contraddittori potrebbe risiedere nella scarsa comprensione dell'interazione tra le varie modalità di elettrostimolazione e le varie forme di disfunzione elettromeccanica del cuore dilatato. In realtà la stimolazione ventricolare destra, alterando la sequenza e il sincronismo di attivazione elettromeccanica dei ventricoli, può causare effetti negativi sulla funzione di pompa che possono eccedere i benefici di un ottimale sincronismo atrioventricolare.

Per cercare di ovviare ai limiti della stimolazione ventricolare destra è stata proposta, nei pazienti con blocco di branca sinistro, la stimolazione di entrambi i ventricoli (biventricolare) al fine di ottenere una più favorevole attivazione elettromeccanica del ventricolo sinistro. Sono in corso studi prospettici che dovranno valutare il reale beneficio clinico della stimolazione biventricolare.

Pur non esistendo, allo stato attuale, indicazioni standardizzate all'elettrostimolazione nell'insufficienza cardiaca, questa modalità terapeutica sembra possa offrire benefici in pazienti selezionati per la presenza di anomalie della conduzione responsabili di un aggravamento della disfunzione contrattile e suscettibili di essere migliorate con un'appropriata elettrostimolazione. L'ecocardiografia Doppler nelle sue diverse applicazioni svolge un ruolo importante nell'identificazione di pazienti con insufficienza cardiaca che possono beneficiare dell'elettrostimolazione definitiva e nel guidare la ricerca della modalità di stimolazione che offra i migliori risultati emodinamici.

I parametri rilevati con ecocardiografia Doppler potrebbero inoltre risultare utili nella selezione di gruppi omogenei di pazienti da arruolare in studi disegnati per valutare i possibili benefici dell'elettrostimolazione definitiva in comparazione con altri trattamenti alternativi.

*Parole chiave:* Elettrostimolazione; Ecocardiografia.

## Bibliografia

- Hochleitner M, Hortnagl H, Ng CK, Hortnagl H, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 198-202.

- Hochleitner M, Hortnagl H, Hortnagl H, Fridrich L, Gschnitzer F. Long-term efficacy of physiologic dual chamber pacing in the treatment of end stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1320-5.
- Innes D, Leitch JW, Fletcher PJ. VDD pacing at short atrioventricular intervals does not improve cardiac output in patients with dilated heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 959-65.
- Feliciano Z, Fisher ML, Patten RD, et al. The optimal AV delay in heart failure patients. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 884.
- Linde C, Gadler F, Edner M, et al. Is atrioventricular synchronous pacing with short AV delay a beneficial treatment in patients with severe heart failure? (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 744.
- Gold M, Feliciano Z, Gottlieb S, Fisher ML. Dual chamber pacing with short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 967-73.
- Brecker SJ, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effect of dual chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 340: 1308-12.
- Peraldo C, Puglisi A, Capucci A, et al. Dual chamber pacing with optimized AV delay in congestive heart failure (CHF) patients: 6th month results of a randomized study. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 1103.
- Neri R, Santini M, Gentilucci G, et al. Dual chamber pacing in patients with dilated cardiomyopathy and various degree of altered diastolic function. (abstr) *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 1103.
- Auricchio A, Salo RW. Acute hemodynamic improvement by pacing in patients with severe congestive heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 313-24.
- Leclercq C, Mabo Ph, Berder V, et al. The importance of preserving normal intrinsic conduction in permanent cardiac pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15: 511.
- Rosenqvist M, Isaz K, Botvinick EH, et al. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in LV function. *Am J Cardiol* 1991; 67: 148-56.
- Sack S, Frank R, Dages N, et al. Can right sided atrioventricular sequential pacing provide benefit for selected patients with severe congestive heart failure? *Am J Cardiol* 1999; 83: 124D-129D.
- Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 1974-9.
- Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999; 99: 1567-73.
- Saxon LA, Boehmer JP, Hummel J, et al. Biventricular pacing in patients with congestive heart failure: two prospective randomized trials. The VIGOR CHF and the VENTAK CHF Investigators. *Am J Cardiol* 1999; 83: 120D-123D.
- Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design and endpoints of a prospective randomized multicenter study. *Am J Cardiol* 1999; 83: 130D-135D.
- Jochim K. The contribution of the auricles to ventricular filling in complete heart block. *Am J Physiol* 1938; 122: 639-45.
- Gesell RA. Auricular systole and its relation to ventricular output. *Am J Physiol* 1911; 29: 32-63.
- Mitchell JH, Gilmore JP, Sarnoff SJ. The transport function of the atrium: factors influencing the ratio between mean left atrial pressure and left ventricular end diastolic pressure. *Am J Cardiol* 1962; 9: 237-47.

21. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 281-8.
22. Schnittger I, Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Diastolic mitral and tricuspid regurgitation by Doppler echocardiography in patients with atrioventricular block: new insight into the mechanism of atrioventricular valve closure. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 83-8.
23. Kataoka H. Hemodynamic effect of physiological dual chamber pacing in a patient with end-stage dilated cardiomyopathy: a case report. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14: 1330-5.
24. Auricchio A, Sommariva L, Salo RW, Scafuri A, Chiariello L. Improvement of cardiac function in patients with severe heart failure and coronary artery disease by dual chamber pacing with shortened AV delay. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 2034-43.
25. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part II. Clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 181-204.
26. Ammirati F, Amici A, Neri R, et al. Utilità dell'ecocardiografia transesofagea nello studio della sindrome da pacemaker. *Cardiostimolazione* 1993; 11: 139-45.
27. Saeian K, Wann LS, Sagar KB. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular function. *Echocardiography* 1990; 7: 21-5.
28. Huang X, Shen W, Gong L. Clinical significance of complete left bundle branch block in dilated cardiomyopathy. *Chin Med Sci J* 1995; 10: 158-60.
29. Curtius JM, Knuppel S, Meschig R, Balkenhoff K, Arnold G, Loogen F. Course of left ventricular contraction in left bundle-branch block and its hemodynamic effects. *Z Kardiol* 1986; 75: 138-46.
30. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of intraventricular asynchrony. *Circulation* 1989; 79: 845-53.
31. Xiao HB, Lee CH, Gibson DG. Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1991; 66: 443-7.
32. Brecker SJ, Gibson DG. What is the role of pacing in dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* 1996; 17: 819-24.
33. Capucci C, Villani GQ, Pagani M, et al. Hemodynamic benefits of dual chamber pacing with optimized AV delay in congestive heart failure: preliminary results of a randomized study. *Heart Web* 1997; 2: 4.
34. Leclercq C, Gras D, Le Helloco A, Nicol L, Mabo P, Daubert C. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent cardiac pacing. *Am Heart J* 1995; 129: 1133-41.
35. Prinzen FW, Van Oosterhout MF, Vanagt WY, Storm C, Reneman RS. Optimization of ventricular function by improving the activation sequence during ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 256-60.
36. Leclercq C, Cazeau S, Le Breton H, et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end-stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1825-31.
37. Rahko PS, Shaver JA, Salerni R. Reversed closure sequence of the mitral and tricuspid valves in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1114-23.
38. Bach DS. Quantitative Doppler tissue imaging as a correlate of left ventricular contractility. *Int J Card Imaging* 1995; 12: 191-5.
39. Palermo P, Amici E, Cocchetto F, et al. Color kinesis: un nuovo metodo di valutazione della cinesi parietale ventricolare. *Giornale Italiano di Ecografia Cardiovascolare* 1997; 7: 35-43.
40. Ansalone G, Trambaiolo P, Giorda GP, Giannantoni P, Ricci R, Santini M. Multisite stimulation in refractory heart failure. *G Ital Cardiol* 1999; 29: 451-9.