

ELETTROFISIOLOGIA ED ELETTROSTIMOLAZIONE AGLI ALBORI DEL 2005

Jorge A. Salerno-Uriarte*

In questa breve revisione di alcuni aspetti dell'elettrofisiologia e dell'elettrostimolazione, considereremo alcuni dei più rilevanti progressi compiuti nel settore del trattamento non farmacologico delle cardiopatie, in particolare dell'ablazione transcatetere delle aritmie e dell'impianto di elettrostimolatori biventricolari per il trattamento dell'insufficienza cardiaca. Molti di questi progressi riguardano tali modalità di trattamento in tema di aritmie della cardiopatia ischemica

Parole chiave: aritmie, ablazione, radiofrequenza, pace-maker biventricolare, defibrillatore impiantabile

Molti dei più importanti aspetti di prevenzione, di diagnosi e di terapia in tema di elettrofisiologia ed elettrostimolazione cardiaca hanno compiuto un notevole balzo in avanti negli ultimi anni ed in particolare nell'ultimo decennio. Molte delle aritmie, la cui prevenzione avviene oggi con successo, riguardano

la cardiopatia ischemica. Data la vastità della materia, questa breve revisione sarà per ovvie ragioni incompleta. Essa mira a puntualizzare i progressi più rilevanti compiuti in due settori: l'ablazione transcatetere (ATC) delle aritmie e il pace-maker nel trattamento dell'insufficienza cardiaca (IC).

* *Cattedra di Cardiologia, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Università degli Studi dell'Insubria, Varese, Italia*

Ablazione Transcatetere delle Aritmie

Negli ultimi anni si è verificato un definitivo consolidamento di questa modalità di trattamento curativo di gran parte delle disritmie e l'ATC delle aritmie mediante radiofrequenza (RF) è entrata a pieno titolo nel bagaglio terapeutico non farmacologico a disposizione del medico¹. Due sono gli argomenti nei quali la ricerca con ATC appare sempre più tumultuosa: la Tachicardia Ventricolare (TV) e la Fibrillazione Atriale (FA); in tali settori si stanno ormai intravedendo i primi ragguardevoli successi.

Al di là dei particolari tecnici inerenti l'ATC stessa (tipo di energia utilizzata e modalità di somministrazione), sono innumerevoli i progressi diagnostici conseguiti mediante l'affina-

mento delle differenti metodiche di mappaggio elettrofisiologico. Com'è noto la ricostruzione della sequenza di attivazione cardiaca mediante mappaggio elettrico è una metodica indispensabile quale guida all'ATC². Oltre al mappaggio convenzionale, sono sempre maggiormente utilizzate tecniche di mappaggio automatico mediante sistemi "contact"³ e "non contact"⁴ (ci si riferisce all'avvicinamento della punta del catetere mappante all'endocardio relativo al focolaio cardiaco che si vuole abla-
re). Sono numerosi i sistemi utilizzabili nelle differenti condizioni morbose responsabili di diverse aritmie e le informazioni che ne derivano dall'applicazione di queste tecniche sono preziose nell'ambito sia delle aritmie atriali che di quelle ventricolari (Fig. 1).

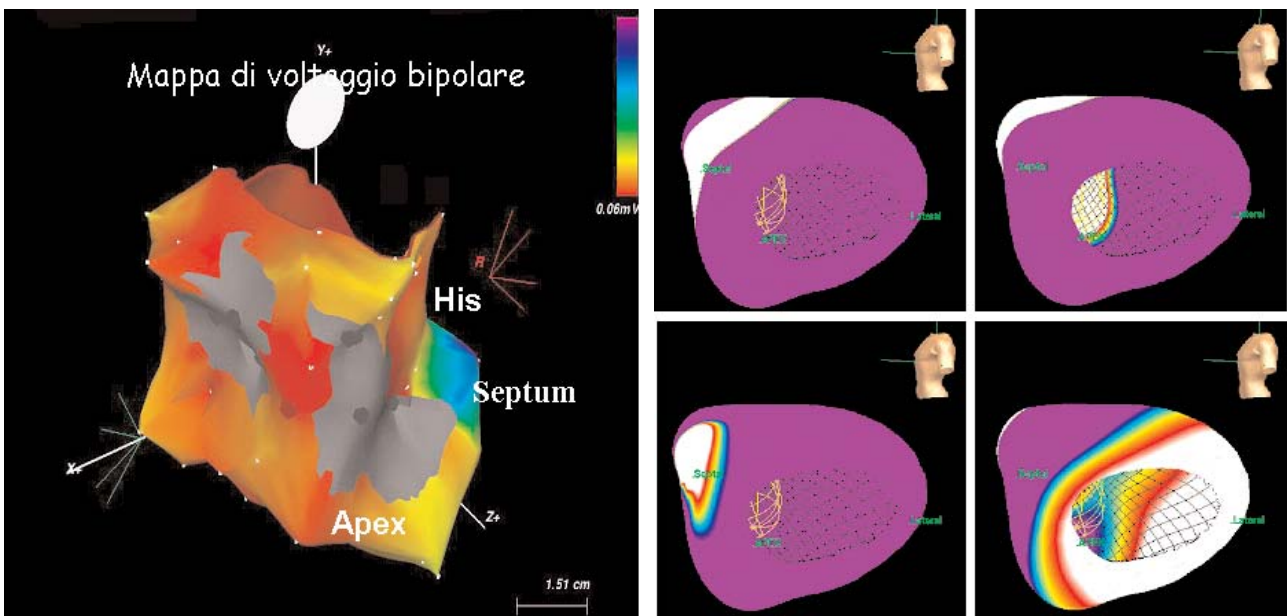


Fig 1 – A sinistra, è riportato un mappaggio elettroanatomico del VS in ritmo sinusale in un paziente con pregresso infarto anteriore e TV. Il mappaggio “contact” del ventricolo sinistro con sistema CARTO è visto dall’apice. La barra con i colori di riferimento indica la sequenza di attivazione. Le zone rosse sono le prime ad attivarsi e l’istmo di tessuto più sano fra le due cicatrici (in grigio) è responsabile delle TV. A destra, un mappaggio del VS durante TV a frequenza molto alta (ciclo 240) e quindi molto instabile dal punto di vista emodinamico, in un paziente con pregresso infarto anteriore esteso. Le quattro mappe “non contact”, registrate con il sistema Endocardial Solutions, indicano in sequenza la depolarizzazione ventricolare che ha inizio nella parte alta del setto interventricolare. Il catetere multielettrodo utilizzato per questa acquisizione è posizionato al centro della cavità della camera che si esplora. La proiezione utilizzata è riferita dai torsi in alto a destra.

Fra le varie forme di energia proposte allo scopo di eseguire l'ATC (LASER, micro-onde, ultrasuoni, ecc.) quella che ha un seguito diffuso è la crioenergia. Essa è stata utilizzata nel settore della chirurgia delle aritmie negli anni

'80 e '90; ora è possibile adoperarla attraverso cateteri ed eseguire ATC con grande sicurezza in soggetti portatori di substrati aritmici posti in posizione a rischio (nodo A-V, vie accessorie settali, ecc. -Fig. 2-)^{5,6}.

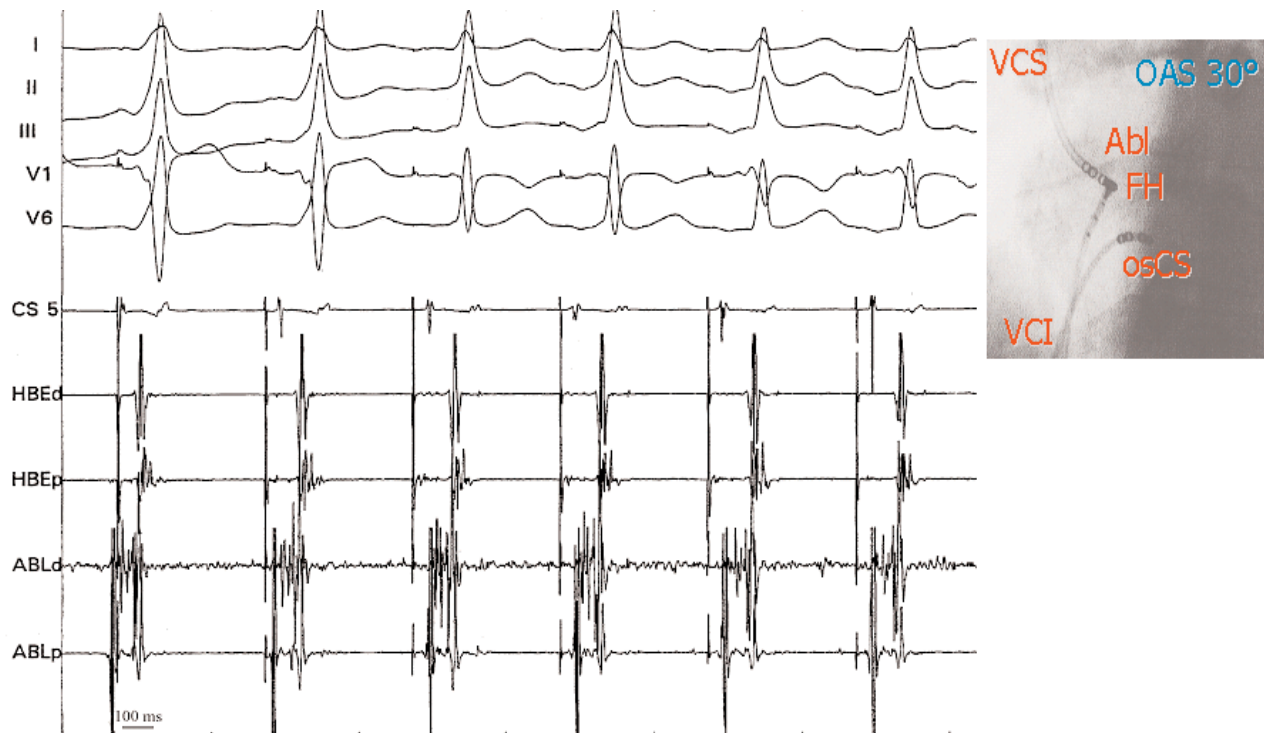


Fig 2 – Sindrome di Wolff-Parkinson-White dovuta a via accessoria A-V a sede parahissiana. Graduale scomparsa della pre-eccitazione durante applicazione di crioenergia. In alto a destra il radiogramma in proiezione obliqua sinistra (OAS 30°) mostra il posizionamento dei cateteri. Quello dal quale viene erogata la crioenergia, è localizzato sull'area "target" dalla vena cava superiore (VCS). Durante l'applicazione dell'energia, date le caratteristiche della crio, il catetere (Abl) aderisce fermamente all'endocardio. Perciò il posizionamento del catetere ablatore è possibile dalla VCS e non solo, come abitualmente, dalla vena cava inferiore (VCI). Si noti la vicinanza dell'area "target" al fascio di His (FH). Un catetere di riferimento è posizionato all'ostio del seno coronarico (osCS)

Sempre avvalendosi di crioenergia sono in corso esperienze che fanno intravedere la possibilità di utilizzo di questa modalità di ATC anche nell'ambito della FA^{7,8}.

L'ATC della FA viene più frequentemente eseguita adoperando la RF quale fonte di energia. Sia per deconnettere le vene polmonari dall'atrio sinistro che per eseguire ATC della FA in altre parti degli atri o praticare delle ATC sequenziali costruendo delle linee a livello atriale, viene utilizzata la RF⁹⁻¹¹. La deconnessione della giunzione atrio-venosa a livello dell'atrio sinistro è stata proposta da

Häisseguerre et al.⁹ i quali per primi hanno dimostrato che la maggioranza delle FA vengono innescate da extrasistoli atriali che prendono origine dal contesto della parete venosa⁹. L'insuccesso, cioè la recidiva della FA, è quasi sempre dovuta alla ripresa della conduzione a livello della giunzione atrio-venosa. Per questo motivo è stato proposto di ritenere raggiunto l'end-point ricercato (cioè la deconnessione atrio-venosa) solo dopo somministrazione di adenosina in grado di condizionare la ripresa di tale conduzione apparentemente bloccata (Fig. 3).

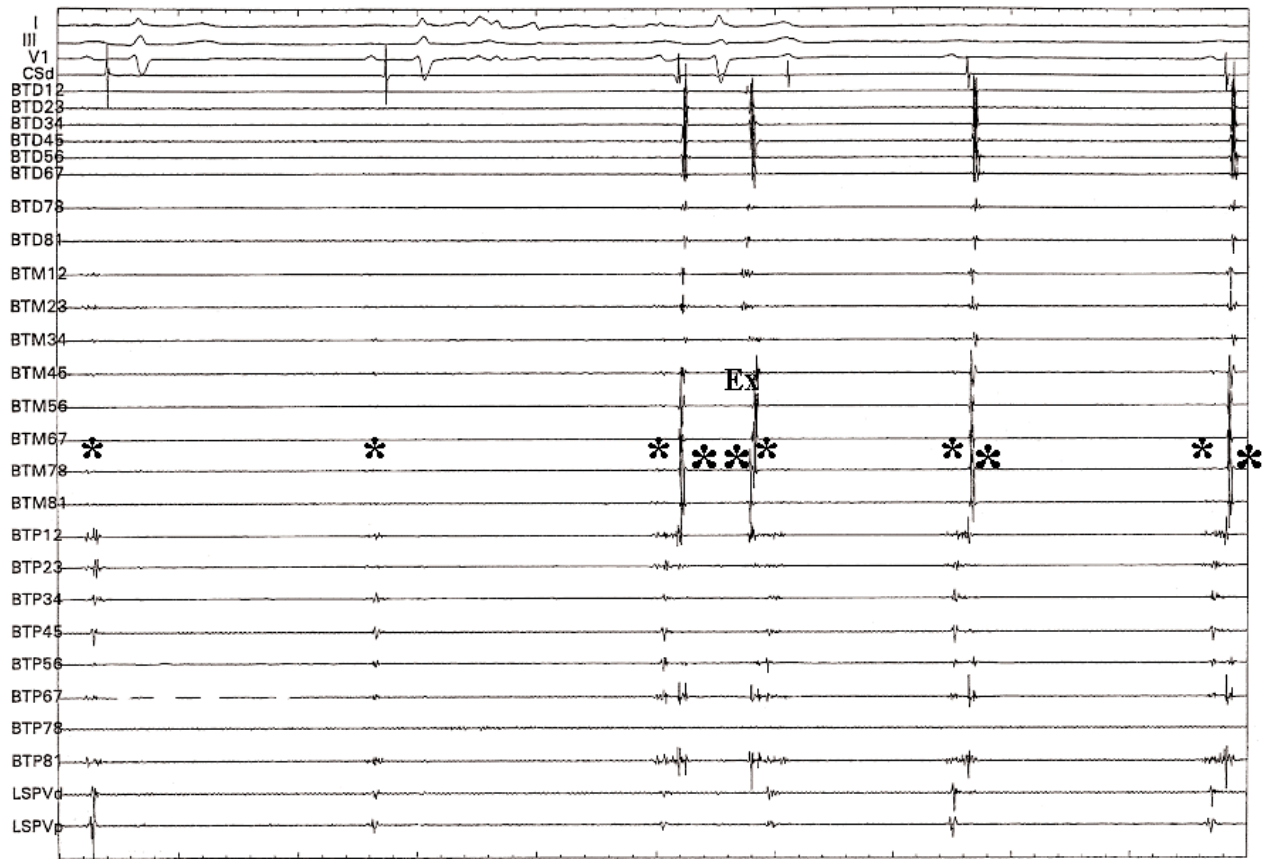


Fig. 3 - Ripresa della conduzione atrio-venosa durante somministrazione di adenosina e.v. Gli asterischi piccoli indicano gli atriogrammi e quelli grandi i venogrammi. Ex.: extrasistole venosa.

Il definitivo blocco di tale giunzione viene sempre ottenuto mediante ulteriore erogazione di RF¹².

La modalità di mappaggio elettrico più frequentemente utilizzata finora nel caso di FA si è avvalsa di un catetere denominato Lasso¹³ che consente l'esplorazione circonfenziale dell'orifizio delle vene polmonari (fig. 4 a.).

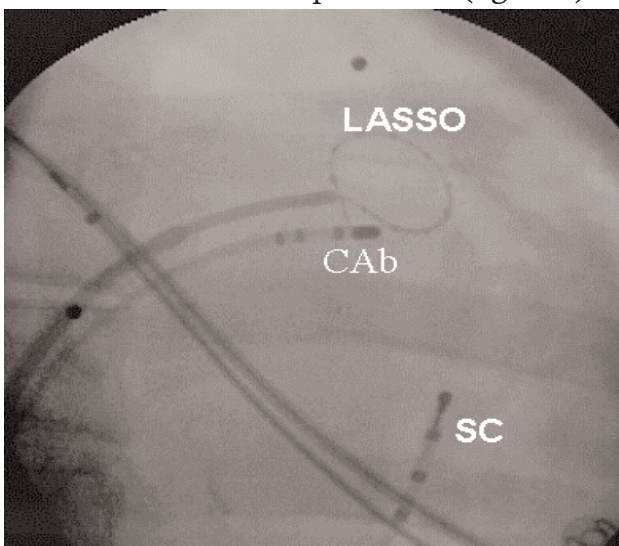


Fig. 4 a -Deconnessione della Vena Polmonare Superiore sn. sotto la guida di un catetere LASSO

Maggiori informazioni derivano dall'utilizzazione di un catetere "basket" che mediante l'esplorazione elettrica di 64 punti riesce a compiere un mappaggio più affidabile e più completo (fig. 4 b.) ai fini della miglior comprensione dei fenomeni fisiopatologici via via esplorati^{14,15}.

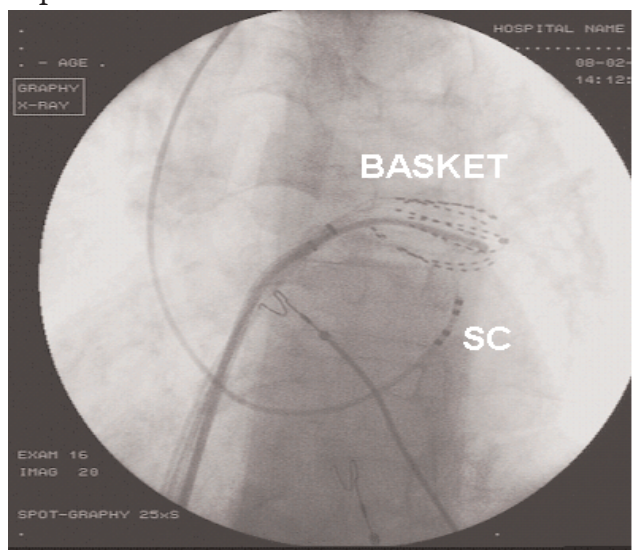


Fig. 4 b -Deconnessione della Vena Polmonare Superiore sn. sotto la guida di un catetere BASKET

Stimolatore biventricolare (StBIV) nel trattamento dell'insufficienza cardiaca (terapia di risincronizzazione cardiaca)

I disturbi di conduzione, in particolare i disturbi della conduzione inter- ed intra-ventricolare, espressi da un prolungamento della durata del QRS all'ECG di superficie sono un fattore di rischio indipendente di mortalità e morbilità, in particolare nei pazienti con IC¹⁶.

Questa evidenza epidemiologica trova il suo razionale nella stretta relazione che esiste tra eventi cardiaci elettrici ed eventi cardiaci meccanici: i disturbi di conduzione si traducono in un'asincronia di contrazione, che a sua volta determina un'espressione regionale anormale di geni che regolano la sintesi proteica e quindi il rimodellamento ventricolare, responsabile a sua volta di disfunzione meccanica che depaupera progressivamente la funzione cardiaca, sia sistolica che diastolica^{17,18}. In tale contesto, la terapia di risincronizzazione cardiaca (RC), che si effettua con una stimolazione elettrica multi-sito, migliora la meccanica cardiaca ed il profilo emodinamico del paziente, ripristinando una più fisiologica sequenza di attivazione elettrica. In tale ottica ben si comprende il razionale per cui quella che un tempo veniva comunemente chiamata StBIV, oggi è stata più correttamente rinominata "terapia di RC"¹⁹.

I disturbi della conduzione A-V hanno una prevalenza nella popolazione di pazienti con IC cronica, stimata tra 20 ed il 47% nei diversi studi. Questo disturbo elettrico comporta un ritardo della sistole ventricolare rispetto a quella atriale, che si traduce in un ritardo del rilasciamento ventricolare e quindi del riempimento passivo (onda E), che viene in tal modo a sovrapporsi al riempimento attivo secondario alla sistole atriale (onda A). Ciò comporta una riduzione del tempo diastolico, cioè del tempo utile per il riempimento ventricolare e quindi una riduzione del precarico e della successiva gittata pulsatoria. Inoltre la perdita di

sincronia atrio-ventricolare è responsabile dell'instaurarsi di un patologico gradiente ventricolo-atriale tele-diastolico, causa di un rigurgito mitralico funzionale pre-sistolico, che ulteriormente riduce il precarico ventricolare sinistro²⁰.

Sulla base di tali considerazioni fisiopatologiche, i primi tentativi di terapia elettrica dell'IC si rivolsero alla sola modulazione del ritardo A-V, mediante una stimolazione sequenziale dell'atrio e del ventricolo di destra²¹. Il ripristino del contributo meccanico atriale al riempimento ventricolare si evidenzia immediatamente con aumenti della gittata cardiaca del 10-15%. Sebbene l'esperienza di Hochleitner et al.²² condotta con sistemi di stimolazione bicamerale convenzionale (atrio destro-ventricolo destro) ed intervallo A-V molto breve (100 ms) abbia inizialmente suscitato notevoli speranze, tale modalità di stimolazione non si è rivelata cronicamente benefica in studi randomizzati, probabilmente per gli effetti negativi secondari alla cronica stimolazione del solo ventricolo destro, in grado di contrastare i benefici dell'accorciamento dell'intervallo A-V.

Come detto in precedenza il BBS comporta un effetto molto deleterio sulla funzione ventricolare sinistra. Tale effetto sulla contrattilità cardiaca è legato a due motivi differenti: da un lato ad alterazioni della contemporaneità degli eventi meccanici tra camera destra e sinistra (ritardo inter-ventricolare) e dall'altro lato ad alterazioni cinetiche regionali all'interno del ventricolo sinistro, quali il movimento paradossale del setto ed una tardiva, rallentata e prolungata contrazione della parete laterale sinistra (ritardo intra-ventricolare)²³.

La propagazione lenta del fronte di attivazione nella camera sinistra, fa sì che allorché il setto sia contratto, la parete libera del VS è elettricamente muta e subisce passivamente un aumento di tensione generato dalla contrazione settale, con conseguente aumentato consumo di

ossigeno. Successivamente, quando la parete laterale sinistra si contrae, le porzioni settali cominciano a rilassarsi e di conseguenza subiscono un aumento di stress parietale. Quindi, dato che viene generata pressione in maniera asincrona dalle diverse porzioni ventricolari, senza effettivi vantaggi in termini di capacità eiettiva, ne deriva un aumento diffuso dello stress parietale, con consumo metabolico e dissipazione di energia nello spostamento intracavitario di volumi. Oltre a ciò, la contrazione tardiva della parete laterale del VS è causa di un ritardo di contrazione del muscolo papillare postero-laterale, di per sé già dislocato e quindi disfunzionante per la dilatazione ventricolare sinistra. Sinergicamente, tali condizioni aggravano il rigurgito mitralico funzionale, che si associa a quello organico secondario alla dilatazione dell'anello mitralico. Infine il ritardo e l'asincronismo di contrazione e quindi anche di rilasciamento tra le pareti ventricolari ostacola il riempimento passivo, riducendo il precarico e la successiva performance sistolica.

Infine, la dissincronia meccanica tra le diverse pareti ventricolari, molto verosimilmente determina una redistribuzione dei flussi cardiaci regionali con ipoperfusione cronica di alcune regioni²⁴ e quindi, probabile facilitazione di processi apoptotici.

La terapia di RC, più precisamente la PMBIV o la stimolazione isolata del VS, pre-eccitando la parete libera ventricolare sinistra e restaurando quindi un fisiologico sincronismo tra i due ventricoli e tra le diverse pareti del singolo VS, contrasta tutti gli effetti deleteri indotti dai disturbi della conduzione inter- ed intra-ventricolare²⁵.

La terapia di RC, associando la pre-eccitazione della parete libera ventricolare sinistra ad una ottimizzazione del ritardo A-V, si è dimostrata in grado, nelle valutazioni emodinamiche acute, di: a) ridurre il tempo di pre-eiezione;

b) aumentare il tempo di eiezione e di riempimento; c) aumentare la contrattilità come espresso da un aumento del dP/dt ; d) aumentare la gittata sistolica e la pressione pulsatoria; e) ridurre l'entità del rigurgito mitralico e conseguentemente la pressione di incuneamento capillare polmonare²⁶.

E' stato anche definitivamente dimostrato che la terapia di risincronizzazione cardiaca, nonostante un chiaro effetto inotropo positivo, sia in grado di ridurre il consumo miocardico di ossigeno, sia direttamente per un'immediata riduzione dello stress parietale, che indirettamente inducendo un rimodellamento inverso²⁷. Verosimilmente per tale motivo, gli effetti del PMBIV sulla prognosi dei pazienti con IC, differiscono da quelli indotti dai farmaci inotropi.

La pre-eccitazione della parete libera ventricolare sinistra, cardine della terapia di RC, è stata in origine ottenuta mediante l'impianto di una sonda epicardica, attraverso una mini-toracotomia laterale. Nel 1998 Daubert et al.²⁸ dimostrano la possibilità concreta di una stimolazione cronica, efficace e sicura della parete libera ventricolare sinistra attraverso un approccio trans-venoso, mediante il posizionamento di particolari cateteri nelle vene epicardiche, tributarie del seno coronarico.

Tutte le valutazioni emodinamiche acute hanno univocamente evidenziato che il sito ottimale di stimolazione del VS risulta essere una vena postero-laterale, od al più laterale od antero-laterale, con evidenti minori benefici del PM del VS effettuato da una vena anteriore²⁹. Tuttavia, le varianti anatomiche dei rami tributari del seno coronarico o l'impossibilità tecnica di cateterizzare determinati collaterali, rendono spesso impossibile un posizionamento ottimale del catetere di stimolazione ventricolare sinistra, con conseguenti minori benefici emodinamici e clinici (Fig. 5).

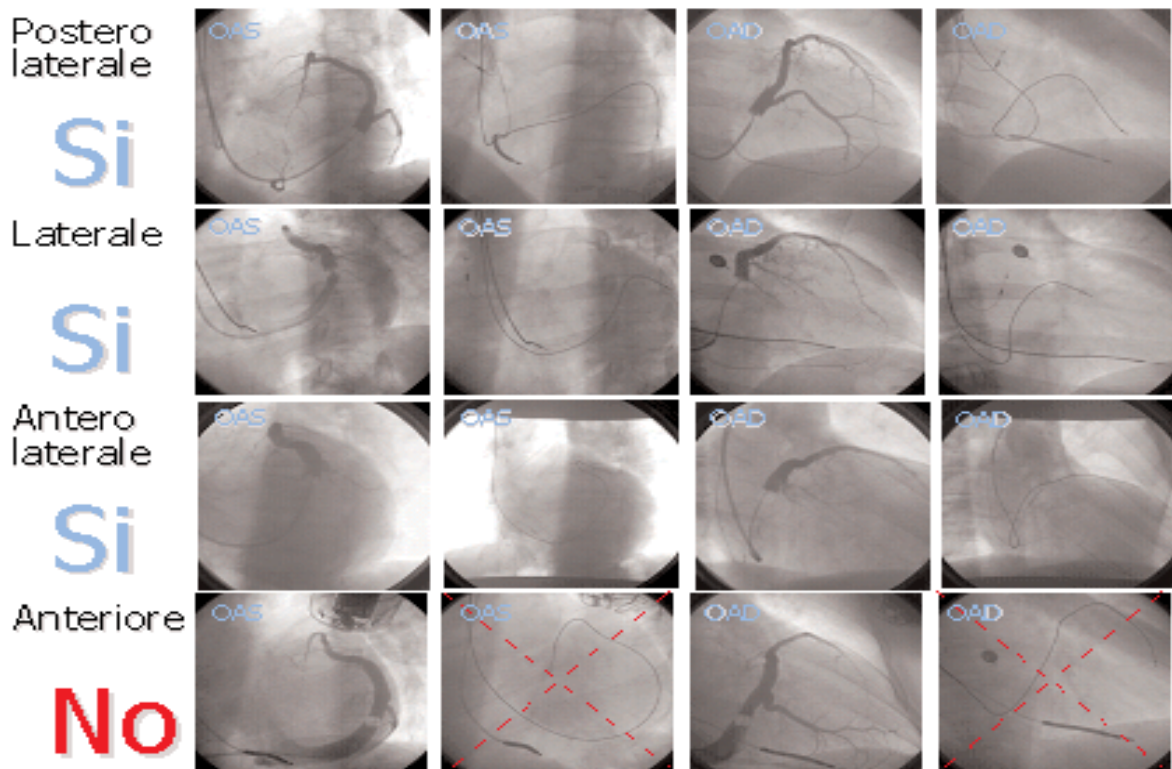


Fig. 5 - per le spiegazioni ved. testo

Attualmente il successo d'impianto si avvicina all'85%, anche se per raggiungere tale percentuale di successo è necessaria un'adeguata curva di apprendimento.

Vari studi clinici, sia osservazionali che randomizzati e controllati, in maniera indipendente, hanno confermato in cronico i benefici acuti indotti dalla terapia di risincronizzazione cardiaca.

L'**InSync Trial**³⁰ è uno studio prospettico, lon-

gitudinale, non randomizzato che ha arruolato 103 pazienti in classe funzionale NYHA III o IV, in ritmo sinusale, con frazione d'eiezione (FE) del VS < 35%, diametro tele-diastolico ventricolare sinistro (DTDVS) > 60mm e durata del QRS > 150 ms. In osservazioni personali eseguite nell'ambito di tale studio e nei casi "responders" alla RC, si è dimostrato mediante tecniche eco-Doppler, un rilevante incremento del dP/dt del VS (Fig. 6).

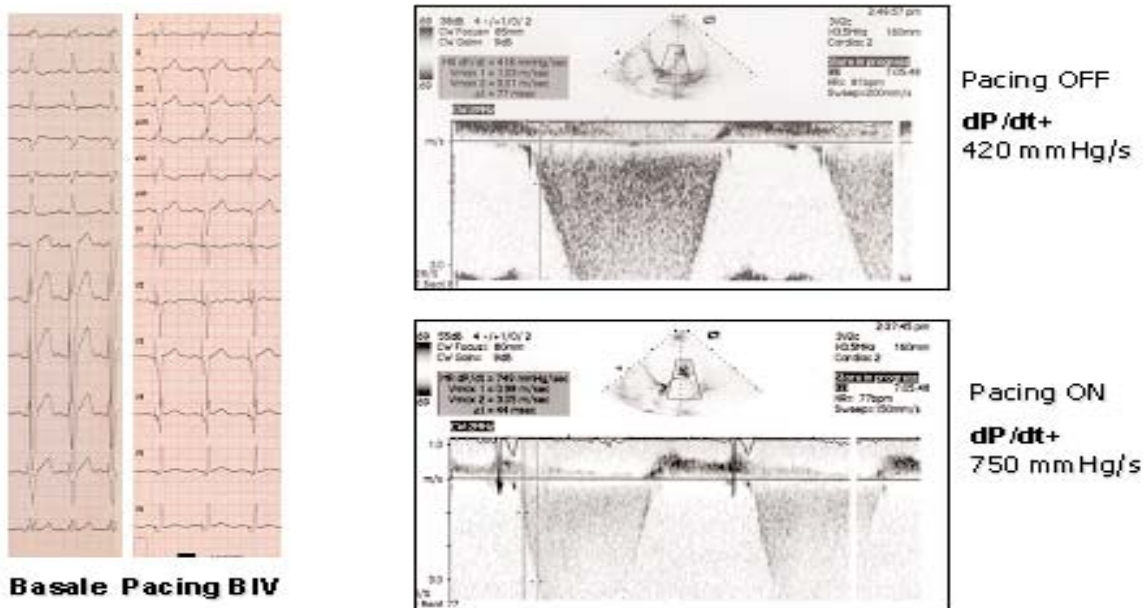


Fig. 6 – In condizioni basali è presente un BBS (sn) con QRS di 170 ms ed a pacing spento il dP/dt+ al Doppler è di di 420 mmHg/s (in alto a ds.). Durante pacing biventricolare (sn) il QRS è di 130 ms ed a pacing acceso il dP/dt+ è di 750 mmHg/s (in basso a ds.)

E' stato dimostrato, già dopo un mese di terapia di RC, un miglioramento significativo della classe funzionale NYHA, della capacità funzionale (CF) valutata mediante il test del cammino dei sei minuti, e della qualità di vita QV, valutata mediante il Questionario Minnesota.

Lo studio **MUSTIC** (Multisite Stimulation in Cardiomyopathy)³¹ è stato il primo trial prospettico, controllato, randomizzato, in singolo cieco. Ha arruolato 58 pazienti in ritmo sinusale, in classe NYHA III, con FE < 35%, DTDVS > 60mm e durata del QRS >150 ms. La StBIV è stata attivata o mantenuta disattiva per tre mesi a seconda del braccio di randomizzazione, quindi è stata spenta per altri tre mesi in ambedue i bracci ed in una ulteriore fase di tre mesi è stato effettuato il cross-over. Sono stati dimostrati miglioramenti della CF e QV ed una riduzione delle ospedalizzazioni (RO). Inoltre la StBIV è stata preferita dall'86% dei pazienti. Un sottostudio ha valutato i medesimi obiettivi in 55 pazienti in fibrillazione atriale: i miglioramenti sono risultati significativi seppur di entità inferiore. Lo studio **PATH-CHF** (Pacing Therapy in Congestive Heart Failure)³² è uno studio longitudinale, controllato che ha arruolato 42 pazienti in classe NYHA III-IV, ritmo sinusale e durata del QRS >120ms. Lo studio consisteva di tre fasi di 4 settimane ciascuna: una prima fase di stimolazione BIV o univentricolare (sinistra o destra in base ai risultati della valutazione acuta), una seconda fase di non stimolazione ed infine una terza fase di cross-over all'altra modalità di stimolazione. Anche in questo studio vi è stato un miglioramento significativo della classe funzionale, della CF, della QV ed una RO.

Lo studio **MIRACLE** (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation)³³ è uno studio prospettico, randomizzato in doppio cieco, controllato. Ha arruolato 56 pazienti con simili criteri di inclusione (NYHA III-IV, FE < 35%, DTDVS > 55mm QRS > 130 ms). I pazienti, dopo l'impianto del dispositivo, sono stati randomizzati a terapia di risincronizzazione attiva o disattiva per sei mesi. E' stato dimostrato anche in questo caso un

miglioramento significativo della classe funzionale, della CF e della QV. Inoltre sono stati evidenziati un incremento significativo della FE ed una riduzione dei volumi e della massa del VS e dell'entità del rigurgito mitralico.

Lo studio **COMPANION** (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure)³⁴ è uno studio multicentrico, controllato, randomizzato, in doppio cieco che ha arruolato 1520 pazienti in ritmo sinusale, classe NYHA III-IV, FE < 35%, DTDVS > 60mm, durata del QRS >120ms e del PR >150ms. I pazienti sono stati randomizzati in tre bracci: terapia medica ottimizzata, terapia medica associata a RC, terapia medica associata a RC con back-up di defibrillazione. Lo studio è stato prematuramente interrotto per la significativa riduzione dell'end-point primario combinato nei due bracci di terapia elettrica rispetto al braccio della sola terapia medica (riduzione rispettivamente del 18,6% nel braccio con sola stimolazione BIV e del 19,3% in quello con back-up di defibrillazione). La mortalità per ogni causa (end-point secondario) è risultata ridursi, a 12 mesi, del 24% nel braccio di sola RC e del 43% nel braccio RC + defibrillatore rispetto al braccio trattato con sola terapia medica ottimizzata. Per la prima volta, quindi, viene dimostrato che la terapia di risincronizzazione cardiaca ha un effetto positivo anche in termini di sopravvivenza nei pazienti con IC cronica. Di particolare nota il **CARE-HF** (Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure), che ha randomizzato 800 pazienti a terapia medica ottimizzata verso StBIV ed ha come end-points primari la valutazione della mortalità e dei ricoveri per cause cardiovascolari. Il follow-up previsto è di 18 mesi.

Una recentissima meta-analisi di Bradley et al.³⁵ svolta sui risultati di quattro importanti studi (InSync ICD, CONTAK CD, MIRACLE, MUSTIC), su un totale di 1634 pazienti, ha evidenziato che la terapia di RC è in grado di ridurre la mortalità per IC del 51%, e l'incidenza di ospedalizzazioni per IC del 29%.

Sulla base dei risultati dei molteplici studi sino ad oggi portati a termine, sono state

recentemente pubblicate dall'American College of Cardiology/American Heart Association/North American Society of Cardiology le Linee-guida per la Terapia di RC. Tale opzione risulta un'indicazione di classe IIa (con livello di evidenza A) per

pazienti con IC refrattario a terapia medica, in classe funzionale avanzata (NYHA III o IV), con cardiomiopatia di origine primitiva o secondaria, con durata del QRS maggiore od uguale a 130ms, DTDVS maggiore od uguale a 55 mm e FE minore od uguale al 35%.

Bibliografia

1. Zipes D, Jalife J. *Cardiac Electrophysiology: from Cell to Bedside*. Philadelphia, PA: W B Saunders, 2004.
2. Zybes DP, Di Marco JP, Gillette CP et al: ACC/AHA Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 555-73
3. Smeets JL, Ben Haim S, Rodriguez LM et al: Preliminary experience with no fluoroscopic catheter-based mapping method in patients with an accessory pathway. In: Farrè J, Moro C. *Ten years of radiofrequency catheter ablation*. Armonk, NY: Futura Publishing Co Inc.,1998: 193-202.
4. Peters NS, Jackman WM, Schilling RJ, et al: Images in cardiovascular medicine. Human left ventricular endocardial activation mapping using a novel noncontact catheter. *Circulation* 1997; 95: 1658-60.
5. Lanzotti ME, De Ponti R, Tritto M, Spadacini G, Salerno-Uriarte JA: Successful treatment of anteroseptal accessory pathways by transvenous cryomapping and cryoablation. *Ital Heart J* 2002; 3: 128-32.
6. Friedman PL, Dubuc M, Green MS, et al: Catheter cryoablation of supraventricular tachycardia: results of the multicenter prospective "frosty" trial. *Heart Rhythm* 2004; 1: 129-38.
7. Rodriguez LM, Geller JC, Tse HF, et al: Acute results of transvenous cryoablation of supraventricular tachycardia (atrial fibrillation, atrial flutter, Wolff-Parkinson-White syndrome, atrioventricular nodal reentry tachycardia). *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 13: 1082-9.
8. Avitall B, Urboniene D, Rozmus G, et al: New cryotechnology for electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 281-6.
9. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al : Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-66.
10. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, et al: Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* 1999; 100: 1203-8.
11. Oral H, Knight BP, Tada H, et al: Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002;105: 1077-81.
12. Tritto M, De Ponti R, Salerno-Uriarte JA, et al: Adenosine restores atrio-venous conduction after apparently successful ostial isolation of the pulmonary veins. *Eur Heart J* 2004; 25 (in press).
13. Haïssaguerre M, Shah DC, Jais P, et al: Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000; 102: 2463-5.
14. De Ponti R, Tritto M, Lanzotti ME, et al: Computerized high-density mapping of the pulmonary veins: new insights into their electrical activation in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2004; 6: 97-108.
15. Salerno-Uriarte JA, De Ponti R, Tritto M, et al: Ablation of atrial fibrillation: are we still "learning while burning"? In: Raviele A, ed. *Springer-Verlag Italia, Milano, 2004. Cardiac Arrhythmias* 2003: 149-58.

16. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al: Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 398-405.
17. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, et al: Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996; 53:163-70.
18. Murkofsky RL, Dangas G, Diamond JA, et al: A prolonged QRS duration on surface electrocardiogram is a specific indicator of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 2: 76-82.
19. Barold SS. What is cardiac resynchronization therapy? *Am J Med* 2001; 111: 224-32.
20. Ishikawa T, Sumita S, Kimura K, et al: Critical PQ interval for the appearance of diastolic mitral regurgitation and optimal PQ interval in patients implanted with DDD pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 1989-94.
21. Brecker SJD, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 340: 1308-12.
22. Hochleitner M, Hörtnagl H, Ng CK, Gschnitzer F, Zechmann W. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 198-202.
23. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989; 79: 845-53.
24. Prinzen FW, Van Oosterhout FM, Arts T, Bassingthwaite JB. Mismatch of local myocardial growth and blood flow during chronic ventricular pacing. *Circulation* 2000; 102: II-196.
25. Blanc JJ, Etienne Y, Gilard M, et al: Evaluation of different ventricular pacing sites in patients with severe heart failure: results of an acute hemodynamic study. *Circulation* 1997; 96: 3273-7.
26. 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.
27. Nelson G, Berger RD, Fetters BJ, et al: Left or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Circulation* 2000; 102: 3053-9.
28. Daubert JC, Ritter P, Le Breton H, et al: Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 239-45.
29. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al: Should stimulation site be tailored in the individual heart failure patient. *Am J Cardiol* 2000; 86: 144 - 151.
30. Zardini M, Tritto M, Bargiggia G, et al: The InSync Italian Registry: analysis of clinical outcome and considerations on the selection of candidates to left ventricular resynchronization. *Eur Heart J*. 2000; 2 (suppl J): 16-22.
31. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al : MULTISITE STIMULATION in Cardiomyopathies (MUSTIC) study investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med*. 2001; 344: 873-80.
32. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al: Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026-33.
33. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 46: 1845-53.

34. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al : Cardiac resynchronization therapy (CRT) reduces hospitalizations, and CRT with an implantable defibrillator (CRT-D) reduces mortality in chronic heart failure: preliminary results of the COMPANION trial. Available at: <http://www.uchsc.edu/cvi/ clb.pdf>. Accessed August 13, 2003.
35. Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al. Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 289: 730-40.