

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI SIENA
DIPARTIMENTO: CUORE TORACE E VASI
UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI FIRENZE
DIPARTIMENTO: MEDICINA SPERIMENTALE E CLINICA

DOTTORATO DI RICERCA IN

Medicina Molecolare

CICLO XXIX

COORDINATORE Professoressa Antonella Naldini

TITOLO DELLA TESI:

**Stimolazione Simultanea del Fascio di His e Del Ventricolo Sinistro Per
Una Ottimale Terapia di Resincronizzazione Cardiaca:
Valutazione Emodinamica con le Curve Pressione-Volume In Acuto**

SETTORE SCIENTIFICO-DISCIPLINARE: Malattie dell'Apparato Cardiovascolare.

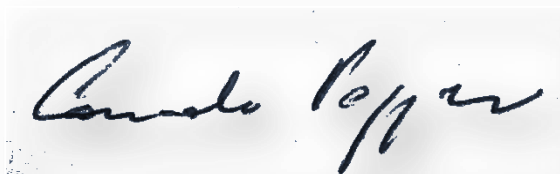
DOTTORANDO

Margherita Padeletti, MD



TUTOR

Professor Corrado Poggese



ANNO ACCADEMICO: 2015/2016

Introduzione

- La terapia di resincronizzazione cardiaca

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) è un trattamento delle cardiomiopatie ipocinetico - dilatative che prevede l'utilizzo di un dispositivo impiantabile, un pacemaker biventricolare, dotato di un catetere atriale e di 2 cateteri ventricolari, uno posizionato all'apice del ventricolo destro e l'altro a livello del ventricolo sinistro, posizionato in seno coronarico.

Gli impulsi elettrici per ripristinare il corretto sincronismo nella contrazione interventricolare (fra ventricolo destro e ventricolo sinistro) e, se necessario, in quella atrio-ventricolare (AV), vengono erogati dalla batteria posta in una tasca sottocutanea generalmente al di sotto della clavicola sinistra. (Figura 1).

In un pacemaker convenzionale, quando si parla di stimolazione ventricolare si fa riferimento alla stimolazione del solo ventricolo destro. La CRT, invece, prevede la stimolazione di entrambi i ventricoli. Ciò determina un miglioramento della sincronia di contrazione dei due ventricoli, ovvero, una maggiore quantità di sangue pompata nell'organismo.

La CRT, associata a un programma terapeutico ottimizzato, ha dimostrato di poter migliorare la qualità della vita, riducendo i sintomi dello scompenso cardiaco, aumentando la tolleranza allo sforzo e consentendo a molti pazienti di ricominciare a svolgere varie attività abituali. Inoltre ha dimostrato di ridurre significativamente la mortalità in questi pazienti. Questo trattamento non sostituisce la terapia farmacologica e si raccomanda a chiunque decida di sottoporsi a CRT di continuare ad assumere i farmaci prescritti.

I candidati alla CRT sono pazienti con scompenso cardiaco per la presenza di una cardiopatia ipocinetico dilatativa, primitiva o secondaria all'ischemia, con classe funzionale NYHA (New York Heart Association) III-IV nei quali, nonostante l'ottimizzazione della terapia medica, la frazione di eiezione (FE) permanga tra $<35\%$ e abbiano un blocco di branca sinistra con durata del QRS ≥ 120 msec. (1)

Figura 1 .

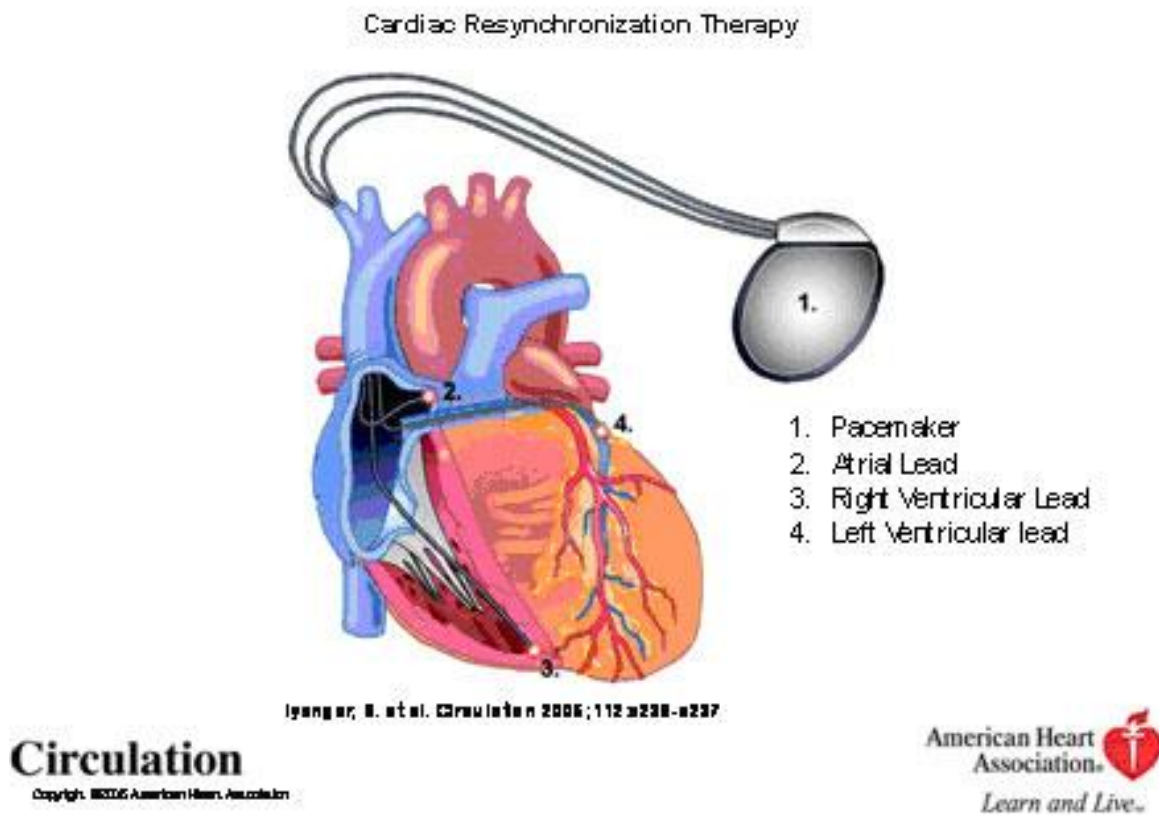


Figura 1.

Rappresentazione del posizionamento standard dei cateteri del pacemaker biventricolare per erogare la terapia di resincronizzazione cardiaca.

I cateteri sono posizionati in atrio destro (2), apice del ventricolo destro (3) e in seno coronarico (4). L'erogazione dell' impulso elettrico viene data dalla batteria (1) posizionata nella tasca sottocutanea.

- Scopo dello studio

I benefici effetti della CRT sono stati valutati in molteplici trials e sono stati riportati vari gradi di risposta a tale terapia (1); la ottimizzazione dei siti di stimolazione ed i tempi di stimolazione sembrano essere i maggiori determinanti della risposta emodinamica del cuore (2).

Per assicurare una CRT costante l'intervallo di stimolazione atrio-ventricolare è sempre ridotto per assicurare una cattura costante dei cateteri del ventricolo sinistro e del destro. Da alcuni studi è stato suggerito che, oltre all'attivazione dei fronti d'onda generate della stimolazione del ventricolo sinistro (LV) e del ventricolo destro (RV), la fisiologica attivazione propagata dalla branca destra potesse essa stessa far parte essa stessa del meccanismo di resincronizzazione (3). Inoltre, è stato ipotizzato che l'intervallo AV potesse influenzare con la attivazione della conduzione intrinseca fino alla totale attivazione ventricolare, fondendo l'onda della conduzione intrinseca con l'onda di attivazione generata dai siti di stimolazione (4). Il ruolo dell'attivazione della stimolazione e della conduzione intrinseca è stato studiato in precedenti studi su modelli canini (5).

In questo studio abbiamo voluto studiare il ruolo della fusione tra l'attivazione indotta dalla stimolazione e dalla conduzione intrinseca nella CRT, valutando gli effetti della modulazione dell'intervallo atrioventricolare e del posizionamento del catetere ventricolare destro sulla funzione ventricolare sinistra. Per studiare questi effetti abbiamo valutato gli effetti emodinamici in acuto della stimolazione simultanea del fascio di His e del ventricolo sinistro per la terapia con CRT in pazienti con scompenso cardiaco, analizzando la correlazione con le curve pressione-volume.

Metodi

- Selezione dei pazienti e procedure

Abbiamo arruolato 12 pazienti consecutivi con scompenso cardiaco e con indicazione a CRT. La commissione etica ha rivisto ed approvato il protocollo e tutti i pazienti hanno firmato il consenso informato. I criteri di esclusione erano: la presenza di un pacemaker già impiantato in precedenza, una grave insufficienza mitralica considerata non di interesse chirurgico prima dell'inizio della CRT e una stenosi aortica di qualsiasi grado per evitare difficoltà all'inserzione del catetere. I cateteri destro e sinistro sono stati posizionati nell'atrio destro e nel ventricolo destro rispettivamente, in pazienti blandamente sedati. Il catetere ventricolare sinistro è stato posizionato in seno coronarico e avanzato fino alla vena laterale o postero laterale come da procedura standard. Un elettrodo temporaneo è stato posizionato sul fascio di His e la sua corretta posizione è stata verificata con il fluoroscopio e con la registrazione endocavitaria del potenziale del fascio di His sulla base di criteri precedentemente stabiliti (6-8). La cattura del fascio di His è stata verificata assicurandosi che il QRS stimolato e la morfologia fossero identici alla durata del QRS intrinseco (fig 2). Nessun catetere è stato posizionato permanentemente nel fascio di His. Un catetere a conduttanza pressione-volume (F7, CD Leycom, Zoetermeer, The Netherlands) è stato inserito nella arteria femorale; una punta *pig-tail* è stata avanzata fino all'apice del ventricolo sinistro posizionato lungo l'asse lungo del ventricolo sinistro (10). Il catetere è stato connesso ad un analizzatore (CFL 512 CD Leycom) per acquisire e monitorare i segnali pressione-volume del ventricolo sinistro e ECG in maniera simultanea. Lo spazio inter-elettrodo è stato aggiustato sulla base dell'asse lungo del LV e i volumi originati dalla aorta prossimale ascendente sono stati esclusi. La calibrazione del volume è stata eseguita come precedentemente pubblicato (10).

Lo stroke-volume effettivamente misurato è stato definito come la differenza tra i volumi misurati al massimo ed al minimo della derivazione delle pressioni.

- Protocollo di stimolazione

Lo stato emodinamico è stato valutato sotto condizioni stabili dopo un minimo di 2 minuti di stabilizzazione in ogni configurazione di stimolazione. La stimolazione è stata modulata da uno stimolatore esterno (Analyzer model 2290, Medtronic, Minneapolis, MN, USA). Per ottenere una stimolazione biventricolare è stato usato uno *splitter* per unire il catetere ventricolare destro o il catetere temporaneo nel fascio di His al catetere in seno coronarico. Tutti gli interventi di stimolazione sono stati testati ad una frequenza di 10 bpm più alta della frequenza sinusale e i valori sono stati registrati in continuo durante *overdrive* atriale con una

attivazione spontanea ventricolare (AAI). Abbiamo testato le seguenti configurazioni di stimolazione: la stimolazione biventricolare standard (RV+LV), LV-only, Fascio di His e simultaneamente e LV (His+LV). Le configurazioni della sequenza di pacing e gli intervalli AV sono stati assegnati casualmente. Le configurazioni della stimolazione (DDD) sono state assegnate a multipli intervalli AV (11,12). Per le configurazioni delle stimolazioni HIS e HIS+LV, l'intervallo più lungo è stato programmato a 10 ms più corto rispetto al intervallo PH (PH) intrinseco. Gli intervalli AV rimanenti sono stati programmati al 66% e al 33% di questo valore. Per le configurazioni RVA+LV e LV-only, l'intervallo è stato programmato 10 ms più corto dell'intervallo PQ. Alla fine del protocollo di stimolazione il catetere temporaneo è stato rimosso e il pacemaker biventricolare è stato impiantato.

Figura 2

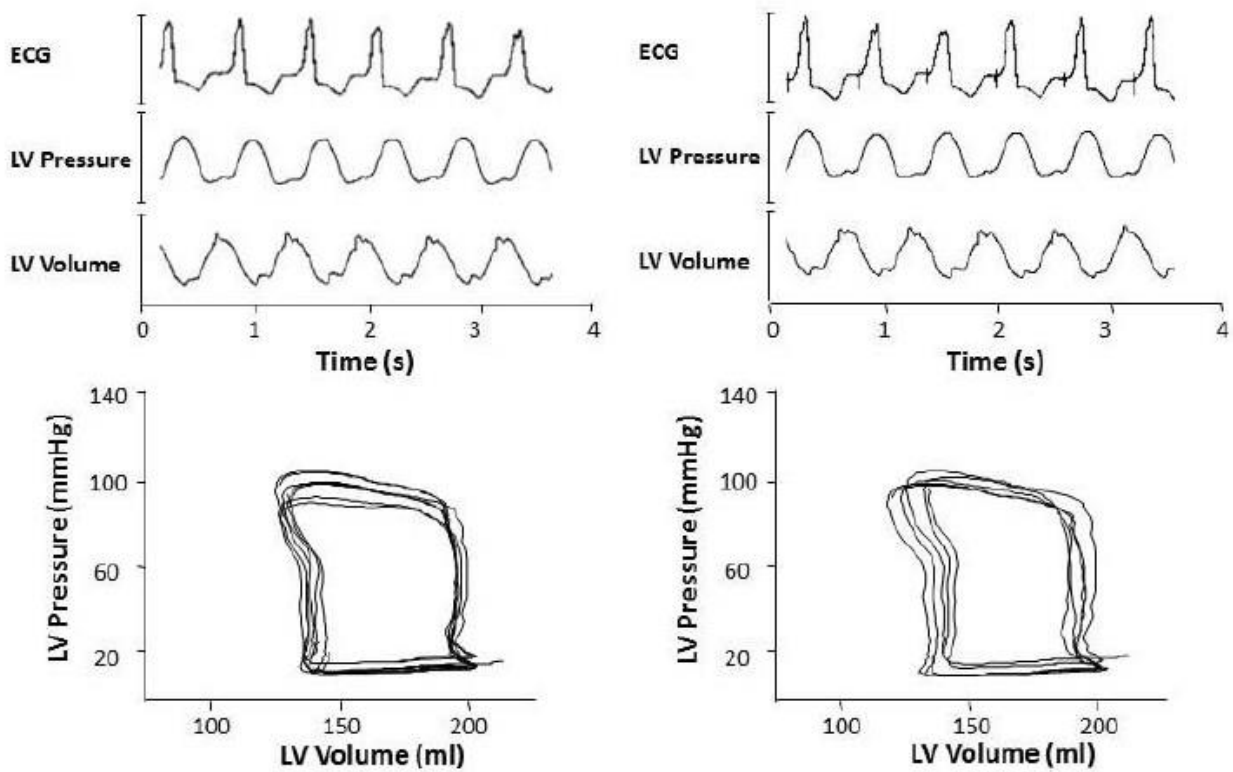


Figura 2.

Dati emodinamici, elettrocardiogramma (ECG), volume del LV, Pressione del LV, e curve pressione volume durante la stimolazione AAI (sinistra) e la stimolazione del'His. Nessun cambiamento nella morfologia del QRS, della morfologia del QRS e della pressione del LV, del segnale globale o combinato del LV segnale pressione volume è stato osservato.

Analisi dei dati

Ciascuna configurazione è stata comparata con la modalità AAI e a diversi intervalli AV. In tutti i pazienti l'intervallo che è stato identificato come il miglior intervallo AV era quello che procurava la migliore risposta emodinamica per ciascuna configurazione testata. La migliore risposta emodinamica al miglior intervallo AV è stata misurata. Il criterio usato per la migliore configurazione per il paziente è stato la massimalizzazione dello stroke-volume. Molti indici di performance del LV (LV end-systolic and end-diastolic pressure, maximum and minimum LV pressure-derivative, LV end-diastolic volume, stroke volume, stroke work, il tempo di rilassamento isovolumetrico) sono state calcolati ed è stata fatta la media dei valori su 8-10 battiti a fine espirazione delle misurazioni pressione-volume del LV attraverso un software dedicato (Conduct NT, Leycom). La fine della diastole è stata identificata immediatamente prima dell' aumento isovolumetrico nella curva della pressione del LV, la fine della sistole è stata identificata al massimo del rapporto tra la pressione ed il volume del LV.

La prestazione non uniforme del LV è stata determinata dai segnali di conduttanza segmentali del LV calcolando la percentuale del tempo entro il ciclo cardiaco in cui un segmento specifico era dissincrono (in fase opposta rispetto agli altri segmenti nel segnale volumetrico globale del LV). Comunque, la dissincronia meccanica è stata determinata come la media delle dissincronie ad ogni intervallo specifico: durante la sistole (DYSS) e durante la diastole (DYSd) (13).

I dati sono espressi come la media $\pm$ le deviazioni standard. One way analysis della varianza di misure ripetute è stata usata per testare le differenze nei dati emodinamici ottenuti durante la stimolazione a differenti configurazioni e ritardi AV. Il test Student-Neuman-Keuls è stato usato per i paragoni post hoc. Un valore della $p < 0.05$ è stato considerato significativo per tutti i test. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite con software SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Risultati

Un paziente è stato escluso dall'analisi perché il catetere pressione-volume non è potuto entrare nella cavità del LV. I dati demografici sono in tabella 1. Tutti i pazienti avevano scompenso cardiaco e blocco di branca sinistro con una durata del QRS 151 ± 19 msec; intervallo PQ 204 ± 35 ms) e avevano i criteri di impianto della CRT. Quattro pazienti avevano una documentata coronaropatia. Il catetere da stimolazione temporaneo è stato posizionato nel fascio di HIS e il suo posizionamento è stato confermato in tutti i pazienti. In nessun caso la stimolazione del fascio di His è risultato in una stimolazione QRS più stretto rispetto al nativo. Nessun cambiamento è stato osservato nell'emodinamica durante la stimolazione in AAI a diversi intervalli (figura 2 e tabella 2). Negli 11 pazienti inclusi nella analisi, tutte le condizioni di stimolazione biventricolare sono state eseguite. La stimolazione RVA+LV e LV-only comparata con la stimolazione AAI sono risultate superiori nell'aumentare lo stroke volume, stroke-work e la contrattilità (dP/dt) del LV a intervalli intermedi (66% PH 10 msec). (Figura 3). Un intervallo di stimolazione più corto (33% PH 10 msec) sembrava produrre meno beneficio emodinamico e è stato provato come intervallo migliore solo in 2 pazienti con stimolazione in RVA + LV e 1 paziente in stimolazione con LV-only. In maniera simile, un intervallo più lungo (PQ 10 ms) è risultato in una risposta ottimale solo in 1 paziente in stimolazione LV-only. L'intervallo ottimale atrio-ventricolare è stato 140 ± 83 ms in stimolazione RVA+LV e 152 ± 43 ms in stimolazione LV-only. A intervalli ottimali di stimolazione individuale, la media della durata del QRS è stata 133 ± 20 ms in modalità RVA+LV e 125 ± 18 ms in stimolazione LV-only (entrambi $p<0.05$ contro la stimolazione in AAI). Il miglioramento emodinamico della stimolazione RVA+LV e della stimolazione LV-only ad intervalli ottimali per ciascun paziente è stato significativamente più alta di quella fissa con intervalli atrio-ventricolari corti o lunghi (figura 3). Invece, la stimolazione HIS+LV ha migliorato tutti gli indici emodinamici per tutti gli intervalli di stimolazione atrioventricolare, l'intervallo ottimale è stato 132 ± 36 ms e la durata del QRS 127 ± 17 ms ($p<0.05$ contro la stimolazione AAI). La funzione diastolica, espressa come il minimo della derivata della pressione, è aumentata nella maggioranza degli intervalli atrioventricolari in tutte le configurazioni di stimolazione, mentre gli indici sistolici e diastolici di dissincronia sono migliorati solo ad intervalli intermedi quando la stimolazione era in RVA+LV e LV-only, e in tutti gli intervalli per la stimolazione HIS+LV (tabella 3). La figura 4 mostra le curve caratteristiche pressione-volume ottenute in un paziente con CRT con le configurazioni di stimolazione testate e a intervalli di stimolazione atrioventricolari ottimali.

Tabella 1 Caratteristiche demografiche e cliniche

Patient	Sex	Age (years)	Etiology	NYHA Class	LV Ejection Fraction (%)	PQ interval (ms)	QRS duration (ms)
1	M	70	CAD	II	20	240	160
2	F	49	DC	III	18	200	130
3	M	82	CAD	II	33	240	160
4	F	65	DC	III	30	200	200
5	M	75	DC	II	32	250	150
6	M	66	DC	II	30	160	140
7	F	66	DC	II	33	200	140
8	M	75	CAD	II	23	190	150
9	F	69	DC	III	24	160	140
10	M	82	DC	II	35	240	150
11	M	55	CAD	III	30	160	140

NYHA: New York Heart Association; M, maschio; F, femmina; CAD, coronaropatia; DC, cardiomiopatia dilatativa

Tabella 2

Emodinamica durante stimolazione del fascio di His a diversi intervalli atrioventricolari.

Parameter	33%(PH-10ms)	66%(PH-10ms)	PH-10ms	AAI	P-value
Heart Rate (bpm)	82±9	83±9	82±12	81±11	0.348
Stroke Volume (ml)	68±35	66±41	64±39	58±23	0.372
Stroke Work (l*mmHg)	5.6±2.8	5.5±2.9	5.4±3.0	5.2±2.4	0.418
End-diastolic Volume (ml)	206±60	202±66	202±76	203±66	0.721
Pressure-derivative Maximum (mmHg/s)	624±129	630±150	649±135	629±131	0.558
End-diastolic Pressure (mmHg)	13±5	13±6	13±7	12±6	0.883
End-systolic Pressure (mmHg)	84±14	85±14	86±15	87±18	0.627
Pressure-derivative Minimum (mmHg/s)	-670±147	-679±165	-669±146	-675±130	0.558
Time Constant of Relaxation (ms)	45±8	46±12	45±8	45±7	0.593
Systolic Dyssynchrony Index (%)	23±8	22±10	22±9	24±7	0.581
Diastolic Dyssynchrony Index (%)	28±7	26±10	26±9	28±8	0.705

Tabella 3 Emodinamica durante stimolazione con diverse configurazioni e diversi intervalli atrioventricolari.

Atrioventricular interval	Pacing Configuration	Heart Rate (bpm)	End-diastolic Volume (ml)	Pressure-derivative Minimum (mmHg/s) (1)	Time Constant of Relaxation (ms)	Systolic Dyssynchrony Index (%) (1)	Diastolic Dyssynchrony Index (%) (1)
AAI		81±11	203±66	-675±130	45±7	24±7	28±8
PQ-10ms	RVA+LV	83±9	214±65	-772±128*	44±5	22±10	24±11
	LV-only	83±10	211±58	-721±144*	45±10	23±9	25±10
PH-10ms	RVA+LV	83±9	201±68	-751±150*	45±6	20±10*	22±11*
	LV-only	83±8	205±62	-720±123*	45±7	20±9*	21±9*
	HIS+LV	82±10	219±67	-713±138	45±7	21±8*	24±6*
66% (PH-10ms)	RVA+LV	81±11	201±69	-739±137*	45±6	21±12*	23±10*
	LV-only	83±8	208±67	-707±131	46±8	22±10	21±12*
	HIS+LV	82±11	214±60	-718±145*	45±8	21±9*	24±10*
33% (PH-10ms)	RVA+LV	82±10	203±62	-711±136	45±7	22±12	23±12
	LV-only	83±10	216±61	-682±132	47±9	21±11	24±11
	HIS+LV	83±10	208±64	-710±129*	45±8	21±9*	24±10*
Optimal AV	RVA+LV	82±11	202±67	-740±150*	46±6	21±11*	23±9*
	LV-only	83±9	204±63	-707±146*	47±9	19±9*	22±11*
	HIS+LV	83±8	204±69	-720±131*	46±8	20±6*	23±7*

AAI, stimolazione atriale; RVA+LV, CRT stimolazione biventricolare standard; LV-only, LV-only pacing; HIS+LV, stimolazione simultanea His bundle e LV. (1) overall one-way analysis of variance for repeated measures, P<0.01; *P<0.05 vs AAI (pairwise comparison with Student-Neuman-Keuls test).

Figura 3

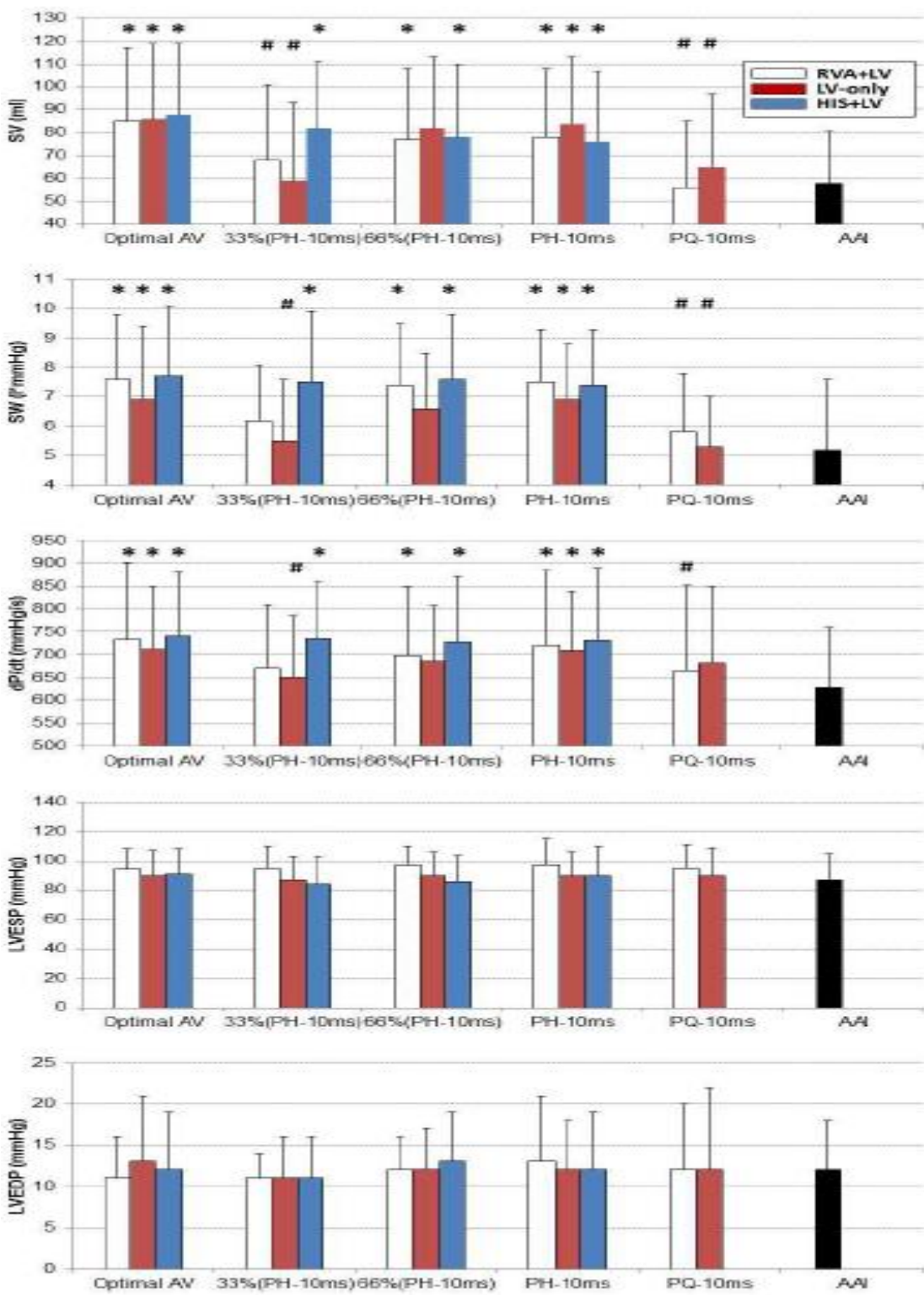


Figura 3.

Alterazioni nello stroke volume, stroke work e della contrattilità del LV (dP/dt), pressione di fine sistole (LVESP) del LV e della fine diastole (LVEDP) durante la CRT nella stimolazione standard biventricolare (RVA+LV), LV-only, His e LV (HIS+LV) e controllo (stimolazione AAI).

Numero di pazienti =11. * $P < 0.05$ vs AAI, # $P < 0.05$ vs Optimal AV)

Figura 4

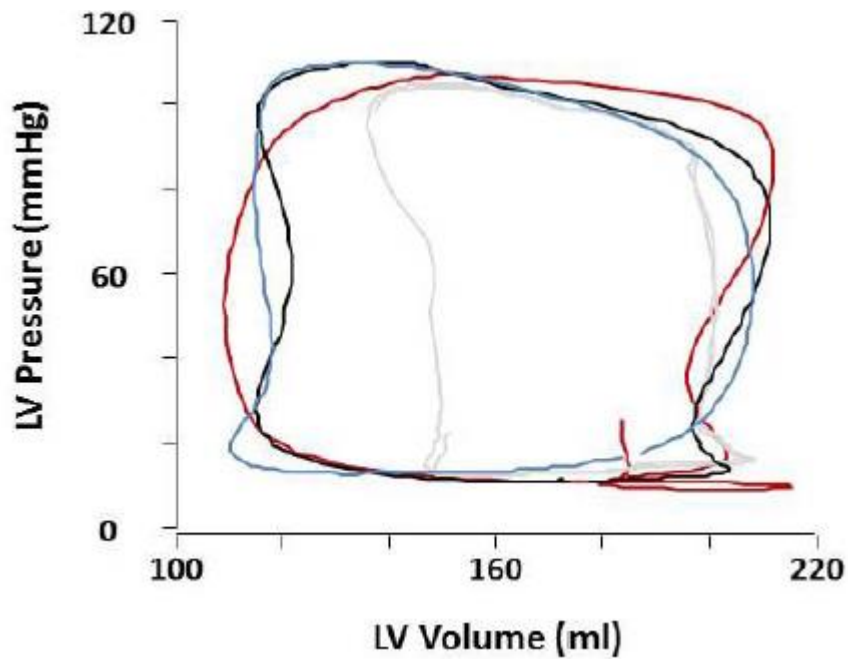


Figura 4. Esempio di curva pressione-volume durante un overdrive atriale (AAI in grigio), CRT con stimolazione biventricolare standard (RVA+LV, linea nera), LV da solo (LV-only, linea rossa), e simultaneo fascio di His e LV (HIS+LV, linea blu). Tutte le configurazioni della CRT sono state comparate a ciascun intervallo individuale dell'intervallo AV.

Discussione

In questo studio condotto su pazienti con scompenso cardiaco e blocco di branca sinistra, l'analisi delle curve pressione-volume ha mostrato che la CRT aumenta significativamente la funzione sistolica e la sincronia del ventricolo sinistro indipendentemente dalla configurazione della stimolazione (standard RVA+LV, LV-only e stimolazione simultanea di HIS+LV).

Durante la stimolazione biventricolare standard RVA+LV e LV-only, la funzione sistolica ottimale è stata ottenuta con intervalli atrio-ventricolari vicino all'intervallo PH intrinseco, forse perché tali intervalli permettono una contribuzione della conduzione intrinseca ventricolare destra. Invece, l'originale simultanea stimolazione HIS+LV ha portato a risultati comparabili a quelli ottenuti con stimolazioni individualmente ottimizzate di RVA+LV e LV-only, indipendentemente dall'intervallo atrio-ventricolare scelto.

E' stato precedentemente ipotizzato che, durante la stimolazione standard con la CRT, l'attivazione dei fronti d'onda generati dal catetere ventricolare sinistro potessero variabilmente interagire con quelle generate dalla conduzione intrinseca e il catetere ventricolare destro (3). Un precedente studio su modelli animali ha mostrato che, in cuori con blocco di branca sinistro, il fronte di attivazione generato dal catetere ventricolare destro domina e collide con quello generato dal catetere ventricolare sinistro ad intervalli atrio-ventricolari brevi. Invece, ad intervalli più lunghi, la conduzione intrinseca emerge e contribuisce alla resincronizzazione (5). Il presente studio condotto su umani ha confermato i dati mostrati dal modello animale. Infatti, diversamente dalla stimolazione del RV, la stimolazione tramite il fascio di His, non rilascia un fronte d'onda elettrico addizionale al ventricolo destro, ma si avvantaggia della conduzione intrinseca della branca destra, che è preservata in pazienti con blocco di branca sinistro (14), e attiva la fusione tra il fronte d'onda indotta dalla stimolazione del ventricolo sinistro e la conduzione intrinseca, indipendente dall'intervallo atrio-ventricolare scelto.

Strick et al. (5), hanno investigato sulle interazioni dei fronti d'onda, come possibile determinante della risposta alla CRT, tramite un modello animale canino con blocco atrio-ventricolare completo. Quindi, in cuori con blocco completo AV, la resincronizzazione può solo risultare dalla stimolazione biventricolare, in quanto l'attivazione della branca destra è inesistente.

Nel loro modello, la migliore risposta emodinamica è stata raggiunta a intervalli interventricolari fissi su una vasta schiera di intervalli atrio-ventricolari.

La stimolazione simultanea del HIS+LV che abbiamo testato in questo studio ha riprodotto tale modello negli umani e ci ha permesso di modulare gli intervalli atrio-ventricolari (entro i limiti dell'intervallo spontaneo PH per assicurare la cattura del fascio di HIS) senza cambiare il grado di resincronizzazione elettrica e meccanica. Inoltre, i nostri risultati confermati dalla

risposta emodinamica acuta durante la CRT è stata raggiunta in associazione con la resincronizzazione meccanica, mentre cambiamenti di riempimento ventricolare sinistro sembrano non avere un ruolo. Infatti, in accordo con precedenti risultati (4,5,15), non abbiamo osservato alcun cambiamento nel volume telediastolico del ventricolo sinistro per i diversi intervalli atrio-ventricolari testati.

Durante la stimolazione LV-only, intervalli atrio-ventricolari brevi non erano associati ad una risposta emodinamica ottimale. E' stato dimostrato in precedenza che, con la stimolazione LV-only, la tipica attivazione a blocco di branca sinistro è invertita, con l'attivazione della parete libera ventricolare destra per ultima, ma con un incremento del tempo totale di attivazione (5). Alla stessa maniera, ad intervalli atrio-ventricolari lunghi, (vicini all' intervallo PH), la stimolazione biventricolare standard RVA+LV e la stimolazione LV-only hanno portato a risultati subottimali. In entrambe le configurazioni, una onda di attivazione intrinseca origina dal branca destra e collide con il fronte d'onda di attivazione del LV. In questo caso, il tipico blocco di branca sinistro persiste con l'attivazione più ritardata della parete libera del LV (5).

Nella nostra popolazione, l'entità di un ulteriore miglioramento dopo l'ottimizzazione dell'intervallo atrio-ventricolare nella stimolazione RVA+LV e LV-only è stato considerevole, in accordo con dati precedentemente pubblicati (2). Comunque, l'intervallo ottimale atrio-ventricolare ha mostrato sensibili variazioni interindividuali, quindi suggerendo la necessità per ottimizzazioni individuali (certo con un aumento del tempo di settaggio individuale). Varie tecniche sono state proposte per l'ottimizzazione della CRT, alcune guidate dagli indici ecocardiografici di riempimento del ventricolo sinistro o di funzione sistolica (16) e altri basati sugli algoritmi degli apparecchi impiantati (17, 18). In particolare, un algoritmo è stato sviluppato per sincronizzare la stimolazione del LV con l'attivazione intrinseca (18). Al fine di raggiungere ciò, l'apparecchio misura il ritardo tra i segnali sentiti atriale e ventricolare destro, e fornisce una stimolazione del LV che anticipa la conduzione intrinseca di un intervallo empirico determinato da circa 40 ms (19). Infatti, come confermato dai nostri test con intervalli atrio-ventricolari vicini all'intervallo del PQ (10) la stimolazione rilasciata simultaneamente con il segnale sentito dal RVA non risulterebbe in una resincronizzazione effettiva.

Tuttavia, i nostri risultati suggeriscono che i risultati ottimali possono essere ottenuti nella maggioranza dei pazienti posizionando un catetere da stimolazione nel fascio di His. Questo può attivare una stimolazione del LV sincronizzata con l'HIS tramite un modo di stimolazione innescata (triggered) oppure ugualmente effettiva una stimolazione simultanea HIS+LV a qualsiasi intervallo atrio-ventricolare.

Questi risultati in acuto dovrebbero essere confermati a medio e lungo termine e certamente i benefici di questo approccio devono essere pesati a fronte di una procedura attualmente estremamente complessa.

Infatti, benché il successo della stimolazione del fascio di His sia aumentato in questi anni, la metodica rimane tuttora più complessa del semplice posizionamento di un catetere in ventricolo destro (20).

Le osservazioni preliminari hanno suggerito che la stimolazione tramite il fascio di His sono utili e possono portare ad un significativo accorciamento del QRS in alcuni pazienti che necessitano della CRT, se il sito della lesione intra Hisiana responsabile del blocco di branca sinistra è al di sopra del sito di stimolazione (21).

Comunque, in questi casi, il relativo e possibile aggiuntivo effetto della stimolazione His e LV richiederebbe un assetto specifico. In un precedente studio, sono stati analizzati i cambiamenti della funzione del LV con stimolazione del fascio di His e del LV in pazienti senza indicazione alla CRT, usando le curve pressione-volume (22). I risultati hanno suggerito che, nonostante si mantenga la durata del QRS intrinseco, la stimolazione diretta dell'His è risultata in un ridotto stroke-work e ridotto stroke-volume comparandole con la stimolazione AAI e LV-only. I risultati attuali ottenuti in pazienti con scompenso cardiaco e indicazione a CRT, hanno confermato che la stimolazione del LV è superiore alla stimolazione dell'His da solo, ma non ci sono differenze tra la stimolazione in AAI e la stimolazione del fascio di His.

Precedenti risultati sulla stimolazione del fascio di His in pazienti con cardiopatia dilatativa sono stati riportati da Deshmukh et al (6). In una sottopopolazione di pazienti con fibrillazione atriale cronica, hanno registrato una riduzione delle dimensioni del ventricolo sinistro e miglioramento della funzione cardiaca con un follow up a lungo termine. In realtà, la possibile applicazione della stimolazione simultanea del HIS e LV in pazienti con fibrillazione atriale cronica e indicazione alla CRT è particolarmente intrigante. Infatti, in questo tipo di popolazione, posizionando un catetere nel fascio di His può attivare una stimolazione HIS+LV nella presenza di battiti atriali condotti lentamente senza mettere a repentaglio l'effetto della stimolazione sulla stabilizzazione del ritmo (23), e l'ottimale stimolazione del LV-only in battiti velocemente condotti. Comunque anche tutto questo richiederà una verifica diretta.

Conclusioni

In conclusione, pazienti con scompenso cardiaco e blocco della branca sinistra, la stimolazione standard di RVA+LV e LV-only aumentano significativamente la funzione sistolica del ventricolo sinistro e la sincronia a intervalli atrio-ventricolari ottimizzati vicini all'intervallo PH intrinseco. Invece, la stimolazione originale simultanea HIS+LV ha condotto miglioramenti indipendentemente dall'intervallo atrio-ventricolare. Questi risultati supportano l'ipotesi del ruolo cruciale della conduzione intrinseca ventricolare destra per una ottimale terapia di resincronizzazione cardiaca.

Bibliografia

1. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Kirchhof P, Blomstrom-Lundqvist C, Badano LP, Aliyev F, Bänsch D, Baumgartner H, Bsata W, Buser P, Charron P, Daubert JC, Dobeanu D, Faerestrland S, Hasdai D, Hoes AW, Le Heuzey JY, Mavrakis H, McDonagh T, Merino JL, Nawar MM, Nielsen JC, Pieske B, Poposka L, Ruschitzka F, Tendera M, Van Gelder IC, Wilson CM. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34:2281-329.
2. Bogaard MD, Doevendans PA, Leenders GE, Loh P, Hauer RN, van Wessel H, Meine M. Can optimization of pacing settings compensate for a non-optimal left ventricular pacing site? *Europace*. 2010;12:1262-9.
3. Vernooy K, Verbeek XA, Cornelussen RN, Dijkman B, Crijns HJ, Arts T, Prinzen FW. Calculation of effective VV interval facilitates optimization of AV delay and VV interval in cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2007;4:75-82.
4. Verbeek XA, Auricchio A, Yu Y, Ding J, Pochet T, Vernooy K, Kramer A, Spinelli J, Prinzen FW. Tailoring cardiac resynchronization therapy using interventricular asynchrony. Validation of a simple model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H968-77.
5. Strik M, van Middendorp LB, Houthuizen P, Ploux S, van Hunnik A, Kuiper M, Auricchio A, Prinzen FW. Interplay of electrical wavefronts as determinant of the response to cardiac resynchronization therapy in dyssynchronous canine hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:924-31.
6. 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.
7. Zanon F, Baracca E, Aggio S, Pastore G, Boaretto G, Cardano P, Marotta T, Rigatelli G, Galasso M, Carraro M, Zonzin P. A feasible approach for direct is-bundle pacing using a new steerable catheter to facilitate precise lead placement. *J Cardiovasc Electrophysiol*.

2006;17:29-33.

8. Lieberman R, Grenz D, Mond HG, Gammage MD. Selective site pacing: defining and reaching the selected site. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2004;27:883-6.

9. Cantù F, De Filippo P, Cardano P, De Luca A, Gavazzi A. Validation of criteria for selective his bundle and para-hisian permanent pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29:1326-33.

10. Baan J, van der Velde ET, de Bruin HG, Smeenk GJ, Koops J, van Dijk AD, Temmerman D, Senden J, Buis B. Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation*. 1984;70:812-23.

11. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, Klein H, Kramer A, Ding J, Salo R, Tockman B, Pochet T, Spinelli J. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation*. 1999;99:2993-3001.

12. van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A, Pijls NH. The hemodynamic effect of intrinsic conduction during left ventricular pacing as compared to biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2305-10.

13. Steendijk P, Tulner SA, Schreuder JJ, Bax JJ, van Erven L, van der Wall EE, Dion RA, Schalij MJ, Baan J. Quantification of left ventricular mechanical dyssynchrony by conductance catheter in heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286:H723-30.

14. Fantoni C, Kawabata M, Massaro R, Regoli F, Raffa S, Arora V, Salerno-Uriarte JA, Klein HU, Auricchio A. Right and left ventricular activation sequence in patients with heart failure and right bundle branch block: a detailed analysis using three-dimensional non-fluoroscopic electroanatomic mapping system. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:112-9.

15. Steendijk P, Tulner SA, Bax JJ, Oemrawsingh PV, Bleeker GB, van Erven L, Putter H, Verwey HF, van der Wall EE, Schalij MJ. Hemodynamic effects of long-term cardiac resynchronization therapy: analysis by pressure-volume loops. *Circulation*. 2006;113:1295-304.

16. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, Gorcsan J 3rd, Hayes DL, Kass DA, Knuuti J, Leclercq C, Linde C, Mark DB, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Schalij MJ, Stellbrink C, Yu CM. Cardiac resynchronization therapy: Part 2--issues during and after device implantation and unresolved questions. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:2168-82.

17. Ellenbogen KA, Gold MR, Meyer TE, Fernandez Lozano I, Mittal S, Waggoner AD,

- Lemke B, Singh JP, Spinale FG, Van Eyk JE, Whitehill J, Weiner S, Bedi M, Rapkin J, Stein KM. Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2010;122:2660-8.
18. Martin DO, Lemke B, Birnie D, Krum H, Lee KL, Aonuma K, Gasparini M, Starling RC, Milasinovic G, Rogers T, Sambelashvili A, Gorcsan J 3rd, Houmsse M; Adaptive CRT Study Investigators. Investigation of a novel algorithm for synchronized left-ventricular pacing and ambulatory optimization of cardiac resynchronization therapy: results of the adaptive CRT trial. *Heart Rhythm*. 2012;9:1807-14.
19. Krum H, Lemke B, Birnie D, Lee KL, Aonuma K, Starling RC, Gasparini M, Gorcsan J, Rogers T, Sambelashvili A, Kalmes A, Martin D. A novel algorithm for individualized cardiac resynchronization therapy: rationale and design of the adaptive cardiac resynchronization therapy trial. *Am Heart J*. 2012;163:747-752.
20. Zanon F, Barold SS. Direct His bundle and paraHisian cardiac pacing. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17:70-8.
21. Lustgarten DL, Calame S, Crespo EM, Calame J, Lobel R, Spector PS. Electrical resynchronization induced by direct His-bundle pacing. *Heart Rhythm*. 2010;7:15-21.
22. Padeletti L, Lieberman R, Schreuder J, Michelucci A, Collella A, Pieragnoli P, Ricciardi G, Eastman W, Valsecchi S, Hettrick DA. Acute effects of His bundle pacing versus left ventricular and right ventricular pacing on left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2007;100:1556-60.
23. Padeletti L, Fantini F, Michelucci A, Pieragnoli P, Colella A, Musilli N, Ricciardi G, Buhr TA, Valsecchi S. Rate stabilization by right ventricular apex or His bundle pacing in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2005;7:454-9.