

Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisinden Yarar Gören Bir Olgu

Doç. Dr. Erdem DİKER, Dr. Deniz ŞAHİN, Dr. Telat KELEŞ, Dr. Hülya ÇİÇEKÇİOĞLU,
Dr. Kadir POLAT*, Dr. Alper CANBAY, Doç. Dr. Sinan AYDOĞDU

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği *Ankara City Hospital, Kardiyoloji Bölümü

Özet

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, kalp yetersizlikli hastaların tedavisinde kullanılan yeni bir non-farmakolojik yaklaşımdır. Yapılan çalışmalar bu tedavinin güvenliğini ve etkinliğini göstermiştir. Fakat, kardiyak resenkronizasyon tedavisinden yarar görecektir hastayı seçmek, kritik ve hala tartışmalı bir konudur. Bu seçim için çeşitli klinik, elektrokardiyografik ve ekokardiyografik kriterler öne sürülmüştür. Hala, bu tedaviden yarar görecektir hasta alt grubunu belirleyecek tatmin edici seçim kriterlerine sahip değiliz. Bu makalede kardiyak resenkronizasyon tedavisi amacıyla atriobiventriküler kalıcı kalp pili implante edilmiş 60 yaşındaki bir kadın hasta sunulmuştur. Olgumuzun, QRS süresinin 190 ms olması, PQ süresinin 170 ms olması, mitral yetersizliği süresinin 380 ms olması ve septum-posterior duvar hareket gecikmesi süresinin > 130 ms olması nedeniyle kardiyak resenkronizasyon tedavisinden yarar görecektir beklenmiştir. Tedavi sonrasında da hastanın semptomları, fonksiyonel kapasitesi ve egzersiz toleransı belirgin düzelmiştir ve bu düzelmelerin bir plasebo etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu vesile ile kardiyak resenkronizasyon tedavisinden en çok kimin yarar görecektir, klasik kriterlere ek olarak kullanılacak yeni kriterlerin ne olacağı tartışılmıştır. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 44-51)

Anahtar kelimeler: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi, atriobiventriküler kalp pili, kronik kalp yetersizliği

Summary

A Case Who Benefited From Cardiac Resynchronization Therapy

Cardiac resynchronization therapy is a novel non-pharmacological treatment approach in the treatment of heart failure. Previous studies proved the safety and efficacy of this treatment. The selection of the most suitable candidate for cardiac resynchronization therapy is a crucial issue and still a matter of debate. Variable clinical, electrocardiographic and echocardiographic criteria have been proposed for appropriately selecting candidates for this therapy. Unfortunately, we still do not have satisfactory selection criteria set, which determines patients who will mostly benefit from this therapy. In this case report, we present a 60-year-old woman with dilated cardiomyopathy, who underwent atriobiventricular pacemaker implantation for cardiac resynchronization therapy. This patient would presumably benefit from this therapy due to long (180 ms) QRS duration, long (170 ms) PQ duration, long (380 ms) mitral regurgitation duration and relatively long (> 130 ms) septum-posterior wall motion delay. As expected, symptoms, functional class and exercise capacity improved dramatically after therapy and it is shown that this improvement is not a placebo effect. We discussed which patient will benefit mostly from cardiac resynchronization therapy. (Türk Kardiyol Dern Arş 2004; 32: 44-51)

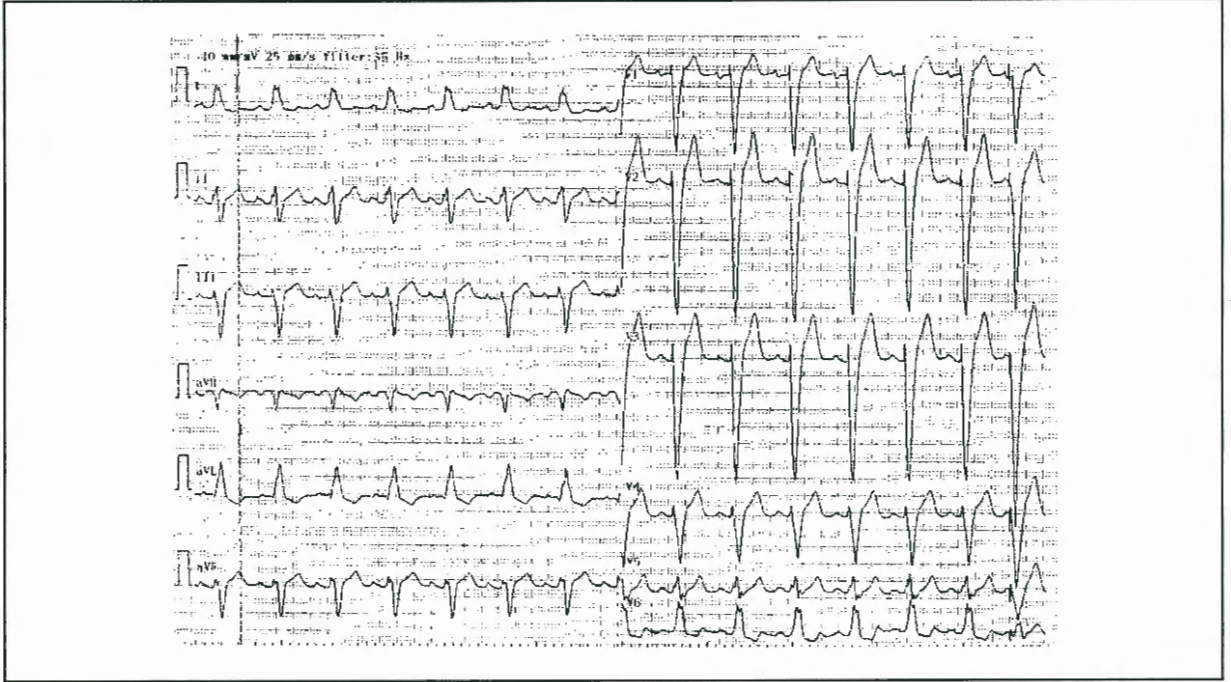
Key words: Cardiac resynchronization therapy, atriobiventricular pacing, chronic heart failure

Yaklaşık 10 yıl önce idiyopatik dilate kardiyomiyopati bazı hastaların atriyoventriküler gecikme aralığının kısa ayarlandığı çift odacıklı kalp pili (pacemaker) tedavisinden yarar gördüğü tespit edilmiştir (1). Aynı grup yaklaşık 2 yıllık takip periyodu sonunda hastalardaki iyilik halinin devam ettiğini, fakat ani ölümlerin sık olduğuna dair gözlemlerini yayınlamışlardır (2). Bir başka grup da, sol ventrikül doluş süresinin kısa, transmitral akım örneğinin bozulduğu dilate kardiyomiyopatilerde kısa atriyoventriküler gecikmeli çift odacıklı kalp pili uygulaması ile semptomlarda ve bazı klinik parametrelerde düzelme bildirmiştir (3). Ancak, daha sonra gelen raporlar tedavinin geleceği açısından hayal kırıcı olmuştur (4-6). Daha sonraki yıllarda biventriküler uyarılma kavramı ortaya atılmış ve atriyoventriküler gecikmesi optimal ayarlanan, hem sol ventrikül, hem de sağ ventrikülden uyarılma yapılan dilate kardiyomiyopati hastalarda, bu tedaviden klinik yarar gördüğüne ait birbirini destekleyen çalışmalar yayınlanmıştır (7-12). Fakat problem, kardiyak resenkronizasyon tedavisi olarak adlandırılan bu yöntemin teknik olarak zor, pahalı olması ve her hastanın aynı derecede fayda görmemesi nedeniyle, hangi hastalara uygulanmasının gerektiğinin belirlenmesinde yatmaktadır. Bu olgu sunusunda atriyoventriküler uyarılma ile kardiyak resenkronizasyon tedavisi uygulanan ve tedaviden belirgin yarar gördüğü gösterilen bir hasta nedeniyle, tedaviden yarar görecektir hastaların belirlenmesi konusu tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

İdiyopatik dilate kardiyomiyopati tanısıyla takip edilen 60 yaşındaki kadın hasta, optimal medikal tedaviye rağmen ileri nefes darlığının devam etmesi nedeniyle kardiyak resenkronizasyon tedavisi programına alındı. EKG'de sol dal bloku görünümü vardı. QRS süresi 190 ms, PQ aralığı 170 ms olarak ölçüldü. Ekokardiyografik değerlendirmede diffüz sol ventrikül hipokinezisi, sol ventrikül diyastol sonu çapı 7.0 cm, sol ventrikül sistol sonu çapı 6.4 cm, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %20 bulundu. Doppler Ekokardiyografide 3-4. derece mitral yetersizliği

ve mitral yetersizlik süresi 380 ms olarak tespit edildi. Ventriküler senkroniyi gösteren ekokardiyografik ölçümlerinden septum-posterior duvar hareket gecikmesi 240 ms, sol ventrikül elektromekanik gecikme 165 ms, interventriküler gecikme 55 ms olarak ölçüldü. Yapılacak tedavinin muhtemel fayda beklentileri ve maliyeti hakkında bilgi verildikten sonra laboratuara alındı. Sol subklavian ven ponsiyonları yoluyla sol koroner sinüs sol posterolateral dalına, sağ ventrikül apeksine ve sağ atriyum appendiksine elektrod kateterler, ardından kalıcı kalp pili jeneratörü (Guidant Contact TR, Guidant Inc., St. Paul, Minnesota) yerleştirildi. Sol ventrikül uyarı (pace) eşiği 2.1 V (0.5 ms uyarı genişliği ile), sağ ventrikül uyarı eşiği 0.5 V (0.5 ms uyarı genişliği ile) ve sağ atriyum uyarı eşiği 0.8 V (0.5 ms uyarı genişliği ile) bulundu. Ritter metodu ile optimal atriyoventriküler gecikme 70 ms olarak hesaplandı ve bu şekilde ayarlandı (13). Hastanın gelişine ait ve atriyoventriküler uyarma sırasındaki EKG'leri Şekil 1 ve 2'de sunulmuştur. Görüldüğü gibi atriyoventriküler uyarma sırasında QRS süresi belirgin kısalmıştır (190 ms'den 120 ms'ye inmiş) (Şekil 2). Takip periyodu sırasında hastanın optimal medikal tedavisinde değişiklik olmamasına rağmen semptomlarda belirgin azalma, fonksiyonel kapasitede belirgin iyileşme ve diüretik kullanımında azalma oldu. Başlangıçta en ufak bir eforu tolere edemeyen, istirahatte dispnesi olan hasta 3. ayın sonunda 6 dakika yürüme testinde 317 metre yürüebilir hale geldi. Doppler ekokardiyografide mitral yetersizliği 3-4. dereceden, 2. dereceye indi ve mitral yetersizlik süresi 220 ms'ye düştü (Şekil 3 a-b). Ancak ekokardiyografik sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda belirgin değişiklik tespit edilmedi. Bu etkinin pile bağlı bir plasebo etkisi olup olmadığını test etmek için hastadan habersiz pil devreden çıkarıldı. Hasta 10 gün sonra yakınmalarında belirgin artma nedeniyle hastaneye kabul edildi. Kalp pilinin fonksiyonlarının açılmasını takiben 2 gün içerisinde yakınmaları geriledi. Bunun üzerine kateter laboratuvarına alınan hastanın uyarma fonksiyonları kapalı iken ve açık iken pulmoner arter basınç kayıtları alındı. Şekil 4 a ve b'de görüldüğü gibi uyarı kapalı iken ölçülen ortalama pulmoner basınç 47 mmHg iken, uyarı açık iken dakikalar içerisinde ortalama arter basıncının 21 mmHg'ye düştüğü izlendi. Bunun üzerine hasta aynı optimal medikal tedavi altında atriyoventriküler uyarılma fonksiyone iken (her iki ventrikül etkili bir şekilde uyarılırken) takibe alındı. Kontrollerde sol ventrikül uyarı eşiği 3.5 V, sağ ventrikül uyarı eşiği 1.1 V bulundu. Pilin çıkış voltajı 5 V'da bırakıldı.



Şekil 1. Hastaya ait bazal EKG. QRS süresinin 190 ms olduğu sol dal bloğu morfolojisinde intraventriküler iletim defekti var

TARTIŞMA

Bramlet ve arkadaşları, yapısal kalp hastalığı olmayan kişilerde egzersiz sırasında ortaya çıkan hıza bağımlı sol dal bloku esnasında sol ventrikül fonksiyonlarının ani olarak bozulduğunu göstermişlerdir (14). Daha sonra yapılan çalışmalarda da asenkron ventrikül kontraksiyonunun ventrikül performansını bozduğu teyit edilmiştir (15). Atriyoventriküler uyarılma ile kardiyak resenkronizasyon tedavisinin mantığında da bu asenkroni-dissenkroninin düzeltilmesi vardır. Böylece sol ventrikül performansının bu asenkroni nedeniyle bozulan miktarının düzelmesi beklenmektedir.

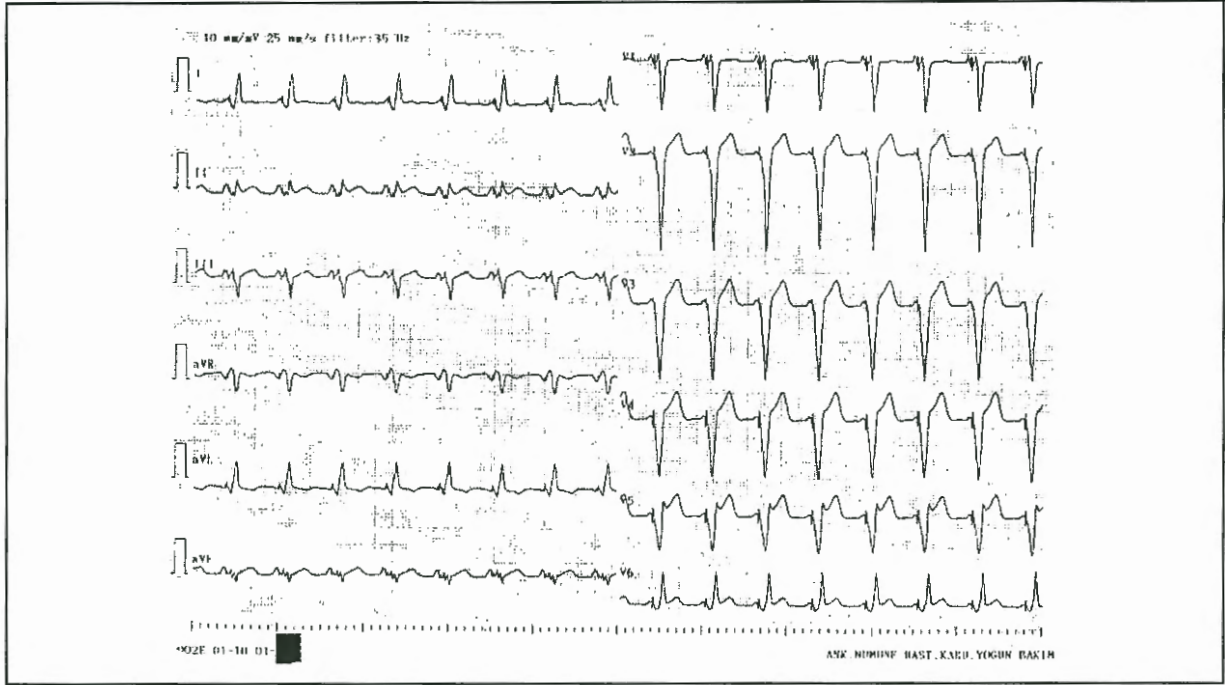
Kalp yetersizlikli bir hastada asenkroni değişik seviyelerde ortaya çıkmaktadır. Bunlardan birincisi atriyoventriküler seviye, ikincisi intraventriküler seviye ve üçüncüsü ise interventriküler seviyedir.

Atriyoventriküler senkroni optimal doluşu sağlayacak diyastol süresinin olmasını sağlar. Kalp yetersizliği olan hastalarda sıklıkla görülen PQ intervalinin uzaması mitral doluşuna ait E ve A

dalgalarının birleşmesine ve diyastolik doluşun bozulmasına yol açar. Kalp pili ayarları yapılırken atriyoventriküler gecikmenin optimizasyonu ile, Doppler ekokardiyografide, mitral doluş akımında E ve A dalgalarının birbirinden ayrılması ve mitral kapağın kapanmasına kadar diyastolik doluşun uzatılması hedeflenir. Biz burada atriyoventriküler gecikmeyi optimize edebilmek için Ritter ve arkadaşlarının tanımladığı yöntemi kullandık (13). Ancak, atriyoventriküler gecikmenin optimizasyonu tek başına kardiyak performansı arttırmada çok etkili değildir.

İnterventriküler asenkroni durumunda ventriküller arasında iletimin gecikmesi (elektromekanik gecikme) ile sol ventrikül izovolumetrik kontraksiyon ve relaksasyon süreleri uzar, mitral yetersizlik derecesi artar, sol ventrikül doluş zamanı kısalır (16). Bütün bu olaylar kalp debisinin düşmesine neden olur. Eğer her iki ventrikül eş zamanlı olarak uyarılırsa bu problemin minimize edileceği düşünülmektedir.

İntraventriküler asenkronide ise ventrikülün doluş sırasında bazı segmentlerde kontraksiyonun



Şekil 2. Atriyoventriküler uyarılma sırasında EKG'de QRS süresindeki kısalma

Tablo 1. Çeşitli çalışmalarda atriyoventriküler pacemaker tedavisine (kardiyak resenkronizasyon tedavisi) alınan hastaların tedaviden yarar görme oranları ve yarar görenlerin özellikleri

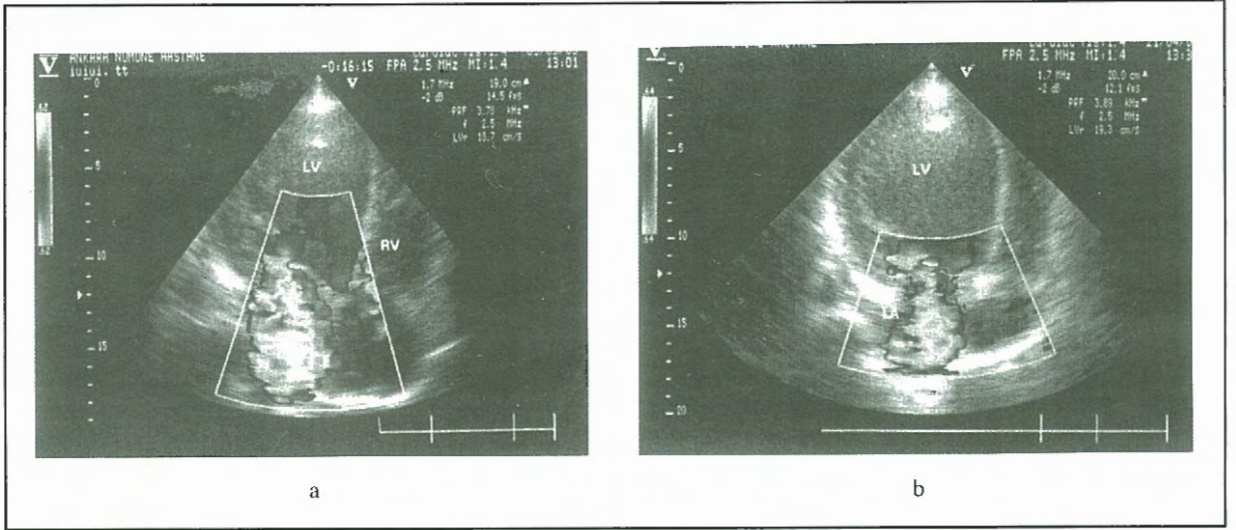
Araştırmacı	Çalışmaya giriş kriterleri	Cevap kriterleri	Atriyoventriküler pil tedavisine cevap verme oranı	Atriyoventriküler pil tedavisine cevap verenlerin özellikleri
Alonso et al 1999 (17)	1. NYHA III-IV 2. EF < %35 3. SVDSÇ > 60 mm 4. QRS > 120 ms	1. Fonksiyonel kapasitede artma 3. Pik oksijen tüketiminde artış	% 73	Pace-QRS süresinde kısalma olanlar
Oğuz et al 2002 (18)	1. NYHA III-IV 2. EF < %40 3. SVDSÇ > 55 mm 4. QRS > 120 ms	-	% 68	QRS süresi ve mitral yetersizliği süresi uzun olanlar
Pitzalis et al 2002 (19)	1. NYHA III 2. EF < %35 3. QRS > 150 ms	Sol ventrikül sistolik volüm indeksinde %15 ve üstünde azalma olması	% 68	1. QRS > 150 ms 2. SPWMD > 130 ms 3. PQ > 180 ms'nin beraber olması
Reuter et al 2002 (20)	1. NYHA III-IV 2. QRS > 120 ms 3. Ortalama EF %24	1. NYHA sınıfında azalma 2. Yaşam kalitesi skorunda düzelmeye	% 83	1. Miyokard infarktüsü geçirmiş olanlar 2. MY derecesi > 2 3. Aortik TVI > 12 cm olanlar

NYHA: New York Heart Association fonksiyonel grup sınıflandırması. EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, QRS: Yüzeysel EKG QRS süresi. SPWMD: Septal posterior duvar hareket gecikmesi, PQ: Yüzeysel EKG'de PQ süresi, MY: Mitral yetersizlik, TVI: Time-velocity integral

geç başlaması söz konusudur. Bir anlamda ventriküler sistolü ile diyastolü zamansal olarak milisaniyeler içerisinde birbiri ile çakışmaktadır. Teorik olarak biventriküler veya sadece sol

ventriküler uyarılması ile bunu önlemek mümkün olabilmektedir (16).

Atriyoventriküler uyarılma ile atriyoventriküler, interventriküler ve intraventriküler asenkro-



Şekil 3a. Çalışma başında mitral yetersizliği 3b. Takip sırasında mitral yetersizliğinde azalma

Tablo 2. Atriyobiventriküler uyarılmadan yarar görececek hastaları belirleyecek tekniği araştıran çalışmalar

ARAŞTIRICI	ÇALIŞMA SONUCU
Sogaard et al 2002 (21)	Doku Doppleri ile hesaplanan "delayed longitudinal contraction" tedaviden en fazla yarar görenleri belirlemede kullanılır.
Anselme et al NASPE 2002 (22)	QRS süresi sol ventrikül-sağ ventrikül asenkronisi hakkında bilgi vermez. Bu konuda bilgi veren konvansiyonel Doppler ve doku Doppleridir. Bu nedenle en iyi cevap verecekleri bulabilmek için bu araçlar kullanılmalıdır.
Varbeek et al NASPE 2002 (23)	İnterventriküler asenkroni resenkronizasyon tedavisinden yarar görecekları belirlemede kullanılmalıdır.
Schuster et al. NASPE 2002 (24)	Renkli doku hız görüntülemesi ile sol ventrikül bazal segmentlerinde belirgin asenkroni olanlar resenkronizasyon tedavisinden en fazla yarar görür.
Martino et al NASPE 2003 (25)	Doku Doppleri ile interventriküler gecikmesi en fazla olanlar resenkronizasyon tedavisinden en fazla yarar görürler.
Penicka et al. NASPE 2003 (26)	Doku Doppleri ile yapılan çalışmaya göre QRS süresi interventriküler değil, intraventriküler asenkroni ile ilişkilidir. Sadece QRS süresi cevabı belirlemede yetersizdir.
Uchiyama et al NASPE 2003 (27)	QRS süresi cevabı belirleyen iyi bir marker değildir.

ni-dissenkroni düzeltilebilir. Ancak, bu tedaviden hangi hastaların yarar göreceğini belirlemek için hangi parametrelere bakılması gerektiği konusu çok açık değildir. Bu konuda yapılmış çalışmalar Tablo 1'de özetlenmiştir. Alonso ve arkadaşları QRS süresi 120 ms'nin üzerinde olan ventriküler iletim defektlı hastaları aldıkları çalışmalarında, biventriküler uyarılma ile QRS süresinde en fazla kısalma olanların kardiyak resenkronizasyon tedavisinden en fazla yarar

göreceğini bildirmişlerdir (17). Oğuz ve arkadaşları da benzer bir hasta popülasyonunda, en fazla yarar görenlerin QRS süresi uzun olanlar ve mitral yetersizlik süresi uzun olanlar olduğunu tespit etmişlerdir (18). Pitzalis ve arkadaşları ise QRS süresi > 150 ms, septum-posterior duvar hareket gecikmesi > 130 ms ve PQ > 180 ms kriterlerinden üçünün de olduğu hastaların kardiyak resenkronizasyon tedavisinden en fazla yarar gördüklerini bildirmişlerdir (19).



Şekil 4a. Kalp pili kapalı iken alınan pulmoner arter basınç kaydı. Ortalama pulmoner arter basıncı 47 mmHg.
4b. Kalp pili açık iken alınan pulmoner arter basınç kaydı. Ortalama pulmoner arter basıncı 21 mmHg.

Bu seride bu kriterlerin her üçünde varlığında resenkronizasyon tedavisinden pozitif yarar görmeyi %80 tahmin ettirdiği bildirilmiştir. Reuter ve arkadaşları ise miyokard infarktüsü geçirmiş olanlar, mitral yetersizliği derecesi 2'nin üzerinde olanlar ve aortik zaman-hız integralinin 12'nin üzerinde olan hastaların bu tedaviden yarar gördüklerini rapor etmişlerdir (20). Bizim olgumuzda da QRS süresinin 190 ms olduğu, uyarılma ile QRS süresinin 120 ms'ye indiği, PQ süresinin 170 ms olduğu, optimal atriyoventriküler senkroninin PQ < 100 ms iken sağlandığı, mitral yetersizliği süresinin uzun ol-

duğu, septum-posterior duvar hareket gecikmesinin 130 ms'nin üzerinde olduğu izlenmektedir. Olgumuz QRS süresinin uzunluğu, QRS süresinin uyarılma ile kısalması, PQ süresinin uzunluğu, mitral yetersizliğinin varlığı ve mitral yetersizlik süresinin uzunluğu ve bir intraventriküler asenkroni parametresi olan septum-posterior duvar hareket gecikmesi süresinin uzunluğu kriterleri ile çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler ışığında tedaviden yarar görecektir bir hasta olarak sınıflandırılabilir ve klinik takibinde de izlendiği gibi tedaviden dramatik yarar görmüştür.

Bütün bu bulgulara rağmen tedaviden hangi hastaların yarar göreceği, intraventriküler asenkronisi mi, yoksa interventriküler asenkronisi mi olan hastaların en fazla yarar gördüğü standartlaşmamıştır. Bu konuda çalışmalar devam etmekte, ilginç sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Tablo 2'de çoğunlukla Doppler ekokardi-yografi kullanılarak yapılan ve tedaviden yarar gören hastaları belirlemeye çalışan yeni çalışma sonuçları gösterilmiştir. Bu çalışmalardan da anlaşılacağı gibi interventriküler asenkronisi olan hastaların mı, intraventriküler asenkronisi olan hastaların mı tedaviden yarar göreceği konusunda görüş birliği yoktur. Dahası QRS süresinin de tedaviye alınacakları belirlemede bir kriter olup olmadığı konusu da tartışmaya açılmıştır.

Diğer taraftan sol ventrikül uyarılması için hangi koroner sinüs veninin kullanılacağı konusu da tartışmalıdır. Auricchio ve arkadaşları PATH-CHF çalışma bulgularının analizi ile posterolateral kardiyak venin hedeflenmesi ile en optimal sonucun alınacağını öne sürmüşlerdir. Hatta anteryor kardiyak venin hedeflenmesi ile dP/dt'de kötüleşme olabileceğini bildirmişlerdir (28). Ancak, bu yıl yayınlanan InSync/InSync ICD çalışma bulgularının analizinde ise sol ventrikül uyarısının olguların %78'inde hedeflenen koroner sinüs dalından, yani lateral, posterolateral veya posterior dalından yapıldığı, %22'sinde ise hedeflenmeyen dallardan yapıldığı ve tedaviye yanıt verme açısından her iki grup arasında fark olmadığı bildirilmiştir (29). Burada önem taşıyan nokta özellikle iskemik kalp yetersizliği olan olgularda infarkt alanının üzerindeki kardiyak ven dalından uyarma yapmaktan kaçınmaktır. Tahmin edileceği gibi nekrotik alan uyarılma eşiğini yükseltip, sol ventrikül uyarılmasının başarısız hale gelmesine yol açabilir. Bu açıdan bakıldığında iskemik ve iskemik olmayan kalp yetersizliklerinin hangisinin tedaviden daha fazla yarar göreceği konusu da çok açık değildir. Büyük çalışmalarda hem iskemik, hem de non iskemik

hastalar çalışmaya alınmış, fakat bu iki grupla ilgili alt grup analizleri fazla bildirilmemiştir. Bir çalışmada her iki grup arasında erken dönem cevapta önemli bir fark olmadığı bildirilmekle beraber, uzun dönemli izlem sonuçlarını beklemekte de yarar vardır (30).

Hangi tip intraventriküler iletim gecikmesi olan hastaların daha fazla yarar göreceği de tartışmalı bir konudur. Bir laboratuvar çalışması olan Nelson ve arkadaşlarının çalışmasında sol dal bloku tarzında iletim defekti olan hastaların bu tedaviden daha fazla yarar göreceği bildirilmiştir (31). Ancak daha sonra yayımlanan ve klinik takipli çalışmalarda sağ dal bloku olan kalp yetersizlikli hastalarından kardiyak resenkronizasyon tedavisinden yarar göreceği öne sürülmüştür (32-33).

Kardiyak resenkronizasyon tedavisi kalp yetersizliği tedavisinde yeni bir non-farmakolojik yaklaşımdır. Ancak pahalı ve zor bir tedavi olan bu tedaviden hangi hastaların en fazla yarar göreceği, hangi kriterleri dolduran hastalara bu tedaviyi uygulamak gerektiği çok açık değildir.

KAYNAKLAR

1. Hochleitner M, Hortnagl H, Ng CK, et al: Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:198-202
2. Hochleitner M, Hortnagl H, Fridrich L, et al: Long-term efficacy of physiologic dual-pacing in the treatment of end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992;70:1320-5
3. Brecker SJ, Xiano HB, Sparrow J, et al: Effects of dual-chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992;340:1308-12
4. Linde C, Gadler F, Edner M, et al: Results of atrioventricular synchronous pacing with optimized delay in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995;75:919-23
5. Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, et al: Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: A randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:967-73
6. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes Dr, et al: 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
7. Cazeau S, Ritter P, Lazarus A, et al: Multisite pacing for end-stage heart failure: early experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996;19:1748-57
8. Leclercq F, 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
9. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-80
10. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-53
11. Gras D, Leclercq C, Tang ASL, et al: Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Failure* 2002;4:311-20
12. 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
13. Ritter P, Dib J, Mahaux et al: New method for determining the optimal atrioventricular delay in patients paced in DDD mode for complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995;18:855 (abstract).
14. Bramlet DA, Morris KG, Coleman RE, et al: Effect of rate-dependent left bundle branch block on global and regional left ventricular function. *Circulation* 1983;67:1059-65
15. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, et al: Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: The effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79:845-53
16. Pavia SV, Wilkoff BL: Biventricular pacing for heart failure. *Cardiol Clinics* 2001;19:1-15
17. Alonso C, Leclercq C, Victor F, et al: Electrocardiographic predictive factors of long-term clinical improvement with multisite biventricular pacing in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1999;84:1417-21
18. Oğuz E, Dağdeviren B, Bilsel T, et al: Echocardiographic prediction of long-term response to biventricular pacemaker in severe heart failure. *Eur J Heart Failure* 2002;4:83-90
19. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al: Cardiac resynchronization therapy by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1615-22
20. Reuter S, Garrigue S, Barold S, et al: Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002;89:346-50
21. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, et al: Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:723
22. Anselma F, Savoure A, Schuster I, et al: Is QRS duration a good predictor of right to left ventricular asynchrony? Comparison with conventional Doppler and tissue Doppler criteria. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:22 (abstract)
23. Varbeek XAAM, Auricchio A, Yu Y, et al: Interventricular asynchrony determines improvement of left ventricular function during resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:140 (abstract)
24. Schuster P, Faerstrand S, Olm O, et al: Responders to biventricular pacing demonstrate resynchronized left ventricular movement by color tissue velocity imaging. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:406 (abstract)
25. Martino G, Chiriaco T, Russo AD, et al: PW-TDI for identification of responders to cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:456 (abstract)
26. Penicka M, Bartunek J, Vanderheyden M, et al: Duration of QRS complex is not related to the degree of interventricular asynchrony nor to reversed left ventricular remodeling after biventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:191 (abstract)
27. Uchiyama T, Suga C, Matsumoto K, et al: QRS width does not reveal the indication for biventricular pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:764 (abstract)
28. Auricchio A, Klein H, Tockman B, et al: Transvenous biventricular pacing for heart failure: Can the obstacles be overcome? *Am J Cardiol* 1999;83:136D-142D
29. Ricci R, Santini M, Gasparini M, et al: Is left ventricular lead positioning useful to predict clinical improvement in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy? *European Society of Cardiology Congress* 2003; Abstract 1967
30. Mansourati J, Etienne Y, Gilard M, et al: Left-ventricular based pacing in patients with chronic heart failure: comparison of acute hemodynamic benefits according to underlying heart disease. *Eur J Heart Failure* 2000;2:195-9
31. Nelson GS, Curry CW, Wyman BT, et al: Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation* 2000;101:2703-9
32. Stephane G, Sylvain R, Jean-Noel L, et al: Usefulness of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and right bundle branch block. *Am J Cardiol* 2001;88:1436-41
33. Aranda MJ, Curtis AB, Conti JB, et al: Do heart failure patients with right bundle branch block benefit from cardiac resynchronization therapy? Analysis of the MIRACLE study. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:96A