

Κλινική Έρευνα

Ελάττωση της Απόστασης Μεταξύ Σημείου Σύγκλεισης της Μιτροειδούς και Δακτυλίου σε Ασθενείς με Καρδιακή Ανεπάρκεια Μετά από Θεραπεία με Καρδιακό Επανασυγχρονισμό

ΣΤΕΦΑΝΟΣ Η. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ, ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΗΣ ΜΑΟΥΝΗΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΑΘΑΝΑΣΟΠΟΥΛΟΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΑΡΑΤΑΣΑΚΗΣ, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΑΤΖΗΓΕΩΡΓΙΟΥ, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ, ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΛΕΟΝΤΙΑΔΗΣ, ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ ΚΟΚΚΙΝΟΣ

Α' Καρδιολογική Κλινική, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Αθήνα

Λέξεις ευρετηρίου:
Υπερηχοκαρδιογραφία, λειτουργικότητα αριστεράς κοιλίας, καρδιακός επανασυγχρονισμός.

Ημερ. παραλαβής εργασίας:
3 Μαρτίου 2006
Ημερ. αποδοχής:
4 Μαΐου 2006

Διεύθυνση Επικοινωνίας:
Στέφανος Καραγιάννης

Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο Α. Συγγρού 356, Τ.Κ. 176 74, Αθήνα
e-mail:
stefkarag@yahoo.gr

Σκοπός: Σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, το σημείο σύγκλεισης της μιτροειδούς στην κορυφή των γλωχίνων (ΣΣ, Mitral leaflet coaptation point-CP) μετακινείται προς την κορυφή της αριστεράς κοιλίας, έτσι ώστε η απόσταση του (ΣΣΔΜ, CPMA) από τον δακτύλιο της μιτροειδούς (ΔΜ, Mitral Annulus-MA) αυξάνει. Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμήσει την αξία της μετρήσεως της απόστασης αυτής, ως ενός απλού δείκτη των άμεσων επιδράσεων της θεραπείας με καρδιακό επανασυγχρονισμό (CRT), η οποία τείνει να καθιερωθεί ως θεραπευτική μέθοδος της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Μέθοδος-Αποτελέσματα: Μελετήσαμε 20 ασθενείς κατηγορίας III-IV κατά NYHA με κλάσμα εξώθησης (LVEF) $24,5 \pm 5,7\%$. Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες όπως η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστεράς κοιλίας (LVEDD), η τελοσυστολική διάμετρος (LVEDS), το κλάσμα εξώθησης (LVEF), η διάμετρος του μιτροειδικού δακτυλίου (MAD) και ο βαθμός του ενδοκοιλιακού δυσυγχρονισμού μετρήθηκαν προ του επανασυγχρονισμού (CRT off) και κατά τη διάρκεια του επανασυγχρονισμού (CRT on). Η απόσταση ΣΣΔΜ (CPMA) μετρήθηκε σε κορυφαία λήψη 4 κοιλοτήτων στην τελο-συστολή και πριν και κατά τη διάρκεια του επανασυγχρονισμού (CRT off και CRT on). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία επανασυγχρονισμού και υπερηχογραφήματα ελήφθησαν στις επόμενες 24-48 ώρες. Ο επανασυγχρονισμός βελτίωσε και την συσπαστικότητα και τις διαστάσεις της αριστεράς κοιλίας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η απόσταση ΣΣΔΜ (CPMA) ελαττώθηκε από $11,3 \pm 2$ mm (CRT off) σε $9,1 \pm 1,8$ mm (CTR on) ($p < 0,001$). Η διάμετρος του δακτυλίου της μιτροειδούς (MAD) ελαττώθηκε από $38,9 \pm 3,9$ mm (CRT off) σε $37,5 \pm 3,7$ mm (CRT on) ($p < 0,002$). Το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας (LVEF) βελτιώθηκε από $24,5 \pm 5,7\%$ (CRT off) σε $29,5 \pm 5,1\%$ (CRT on) ($p < 0,001$). Παρατηρήθηκε βελτίωση στο συγχρονισμό της αριστεράς κοιλίας από 88 ± 7 msec (CRT off) σε 48 ± 3 msec (CRT on) ($p < 0,001$). Η απόσταση ΣΣΔΜ (CPMA) είχε συσχέτιση με τη διάμετρο του μιτροειδικού δακτυλίου (MAD) ($r = 0,52$, $p < 0,05$ και $r = 0,59$, $p < 0,05$ σε CRT off και CRT on αντίστοιχα). Περαιτέρω η απόλυτη μεταβολή της ΣΣΔΜ (CPMA) (CPMA dif) είχε θετική συσχέτιση με την τελοσυστολική διάμετρο της αριστεράς κοιλίας (LVEDD) ($r = 0,68$), την τελοδιαστολική (LVEDD) ($r = 0,65$), ($p < 0,05$, και για τα δύο) και την χρονική διαφορά των βασικών τμημάτων του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του πλαγίου τοιχώματος σε CRT on ($r = 0,68$, $p < 0,01$). Η ίδια μεταβολή (CPMA dif) είχε αρνητική συσχέτιση με το κλάσμα εξώθησης (LVEF) ($r = -0,55$, $p < 0,05$).

Συμπέρασμα: Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού συστολική δυσλειτουργία και διάταση της αριστεράς κοιλίας η θεραπεία επανασυγχρονισμού σχετίζεται με βελτίωση των δεικτών ΣΣΔΜ (CPMA) και διάμετρο του μιτροειδικού δακτυλίου (MAD).

Η θεραπεία με καρδιακό επανασυγχρονισμό (CRT) αναδύεται ως μια νέα θεραπευτική μέθοδος για την υποομάδα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και ασύγχρονη συστολή.^{1,2} Η εκτίμηση του ενδοκοιλιακού δυσυγχρονισμού της αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, βασίζεται στη χρονική καθυστέρηση για την επίτευξη των μέγιστων συστολικών ταχυτήτων κατά τον επιμήκη άξονα συγκεκριμένων τμημάτων του μυοκαρδιακού τοιχώματος, και τον υπολογισμό των σχετικών διαφορών.^{1,2} Έχει ήδη δείξει ότι η θεραπεία με επανασυγχρονισμό βελτιώνει την αιμοδυναμική κατάσταση, τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας, την ικανότητα για άσκηση και την ποιότητα της ζωής, και μειώνει και την νοσηρότητα και την θνητότητα.³ Μελέτες έχουν δείξει ότι η καρδιακή λειτουργία βελτιώνεται χωρίς αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου, υποδεικνύοντας αύξηση της ενδογενούς λειτουργικής ικανότητας.^{4,5,6}

Σε φυσιολογικές καταστάσεις το σημείο σύγκλισης (ΣΣ, CP) της κορυφής των γλωχίνων της μιτροειδούς στη συστολή, πρακτικά ευρίσκεται στο επίπεδο του μιτροειδικού δακτυλίου.^{7,8} Το σημείο αυτό μετατοπίζεται προς την κορυφή της αριστεράς κοιλίας σε παθολογικές καταστάσεις όπως μορφολογικές ανωμαλίες των γλωχίνων ή διάταση της αριστεράς κοιλίας, με συνέπεια η απόσταση μεταξύ του σημείου αυτού και του μιτροειδικού δακτυλίου (ΣΣΔΜ, CPΜΑ) να μεγαλώνει.^{7,8,9} Έχουμε δείξει ότι αυτό είναι αποτέλεσμα της ανεπάρκειας μιας ή και των δύο γλωχίνων να προσεγγίσουν το επίπεδο του κολποκοιλιακού δακτυλίου κατά την μεγίστη τους συστολική κίνηση και αποδίδεται σε μειωμένη συστολική απόδοση της αριστεράς κοιλίας.^{7,9} Ατελής σύγκλιση των μιτροειδικών γλωχίνων συνδέεται με αυξημένη πίεση πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας¹⁰ και σχετίζεται και με το μέγεθος και με τη λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας.⁹ Δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί εάν η απόσταση αυτή αντανακλά μεταβολές της κοιλιακής γεωμετρίας και λειτουργικότητας που προκαλούνται με τον επανασυγχρονισμό. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί των επιδράσεων της αμφικοιλιακής βηματοδότησης είναι υπο διερεύνηση. Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να διερευνήσει τις άμεσες επιδράσεις της αμφικοιλιακής βηματοδότησης στο σημείο σύγκλισης των γλωχίνων της μιτροειδούς και στην απόσταση ΣΣΔΜ (CPΜΑ) σαν ένα δείκτη λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Ασθενείς και μέθοδοι

Ασθενείς

Μελετήθηκαν είκοσι (20) συνεχόμενοι ασθενείς (19 άνδρες) μέσης ηλικίας 56 ± 25 ετών (διακύμανση 21-82 έτη) οι οποίοι ευρίσκοντο υπο έρευνα και θεραπεία για συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια. Στη μελέτη περιλήφθηκαν, σύμφωνα με τις ισχύουσες ενδείξεις για αμφικοιλιακή βηματοδότηση, ασθενείς με λειτουργική κλάση κατά NYHA III-IV, με κλάσμα εξώθησης (LVEF) $\leq 35\%$, τελοδιαστολική διάμετρο αριστεράς κοιλίας (LVEDD) \geq από 55 mm, διάρκεια QRS ≥ 120 msec και φλεβοκομβικό ρυθμό.

Σε 9 ασθενείς (45%) η αιτία της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν στεφανιαία καρδιοπάθεια, με στένωση $>70\%$ σε τουλάχιστον μία κύρια αρτηρία, που διαγνώσθηκε με στεφανιαία αρτηριογραφία.

Σε 11 ασθενείς (55%) ετέθη διάγνωση διατακτικής μυοκαρδιοπαθείας, με υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια, αφού αποκλείσθηκε στεφανιαία καρδιοπάθεια ή βαλβιδοπάθεια με στεφανιογραφία ή υπερηχογραφία αντίστοιχα. Κατά το χρόνο της εισαγωγής στη μελέτη όλοι οι ασθενείς ευρίσκοντο σε σταθερή κλινικά κατάσταση και σε συνήθη φαρμακευτική αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας. Οι δόσεις των φαρμάκων διατηρήθηκαν σταθερές τουλάχιστον για τον τελευταίο ένα μήνα. Τα φάρμακα διατηρήθηκαν τα ίδια κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ή σημαντική πρωτοπαθή βαλβιδοπάθεια αποκλείσθηκαν από τη μελέτη.

Μέθοδοι

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε βασική υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση με τη χρήση GE Vivid 7 συστήματος και μορφοτροπέα 2,5 MHz, σε 24-48 ώρες μετά την εμφύτευση αμφικοιλιακού βηματοδότη. Με συχνότητα περίπου 100 εικονες (frames)/1" τα δεδομένα του ιστικού Doppler (Tissue Doppler Imaging -TDI) καταγράφηκαν από κορυφαία λήψη 4 κοιλοτήτων, και η επεξεργασία τους έγινε με τη χρήση του συστήματος Echo-PaC-PC Εκδοση 3,0x, GE Vigmed Ultrasound. Η καρδιακή συχνότητα καταγράφηκε με ταυτόχρονη λήψη ΗΚΓ/φίματος, κατά τη διάρκεια του υπερηχογραφήματος. Οι ακόλουθες μετρήσεις διενεργήθηκαν διαδοχικά, στην ίδια συνεδρία: α. Κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης αμφικοιλιακής βηματοδότησης (CRT on) β. Αμέσως μετά τον επαναπρογραμματισμό

του βηματοδότη (CRT off) στη λειτουργία ΑΑΙ στη βασική συχνότητα. Όλες οι μετρήσεις (α και β) έγιναν σε περιόδους 10 λεπτών με βηματοδότηση (CRT on) και 10 λεπτών χωρίς βηματοδότηση (CRT off). Η κολποκοιλιακή περίοδος καθυστέρησης δεν μεταβλήθηκε. Η σειρά των μελετών ήταν τυχαία και ο υπερηχογραφοειστής δεν ε γνώριζε τον τρόπο της βηματοδότησης. Η απόσταση ΣΣΔΜ (CPMA) μεταξύ του σημείου σύγκλισης των γλωχίνων της μιτροειδούς και του δακτυλίου μετρήθηκε σε κορυφαία λήψη 4-κοιλότητων στην τελοσυστολή, και σε βηματοδότηση (CRT-on) και χωρίς βηματοδότηση (CRT-off) (Εικόνες 1Α, 1Β). Υπερηχοκαρδιογραφικοί δείκτες, δηλαδή, η τελοδιαστολική (LVEDD) και τελοσυστολική διάμετρος (LVESD) της αριστεράς κοιλίας καθώς και η διάμετρος του μιτροειδικού δακτυλίου (MAD) μετρήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρίας Υπερηχοκαρδιογραφίας και σε CRT-on και σε CRT-off. Το κλάσμα εξώθησης (LVEF) υπολογίστηκε με τη μέθοδο Simpson και σε CRT on και σε CRT off.¹¹ Περαιτέρω οι συστολικές και διαστολικές ταχύτητες στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα (SepSw, SepEa) και το πλάγιο τοίχωμα (LatSw, LatEa) στο επίπεδο του μιτροειδικού δακτυλίου μετρήθηκαν με ιστικό Doppler σε κορυφαία λήψη 4-κοιλότητων. Η χρονική καθυστέρηση μεταξύ της μεγίστης συστολικής ταχύτητας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και της αντίστοιχης ταχύτητας στο πλάγιο τοίχωμα, που θεωρείται δείκτης του δυσσυγχρονισμού, αξιολογήθηκε ως δείκτης του βαθμού του ενδοκοιλιακού δυσσυγχρονισμού και σε CRT on

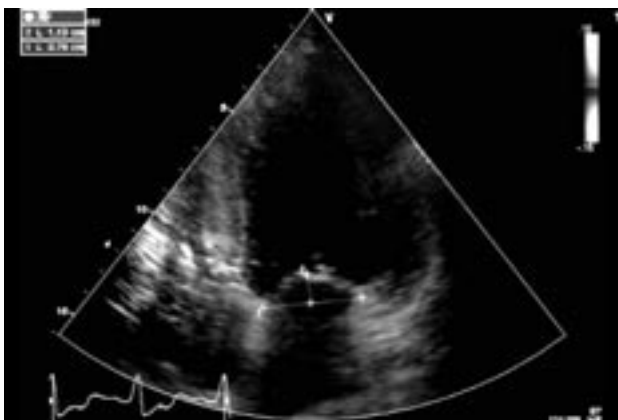
και σε CRT off. Ο βαθμός της ανεπαρκείας της μιτροειδούς δεν αξιολογήθηκε. Οι μετρήσεις των ταχυτήτων στο επίπεδο του δακτυλίου της μιτροειδούς επαναλήφθηκαν σε δεύτερο χρόνο (offline) από τον ίδιο παρατηρητή, καθώς και απο δεύτερο παρατηρητή, ώστε να υπολογισθεί η απόκλιση ανάμεσα στις μετρήσεις του ίδιου παρατηρητή (intra-observer variability) καθώς και μεταξύ δύο διαφορετικών παρατηρητών (interobserver variability).

Στατιστική

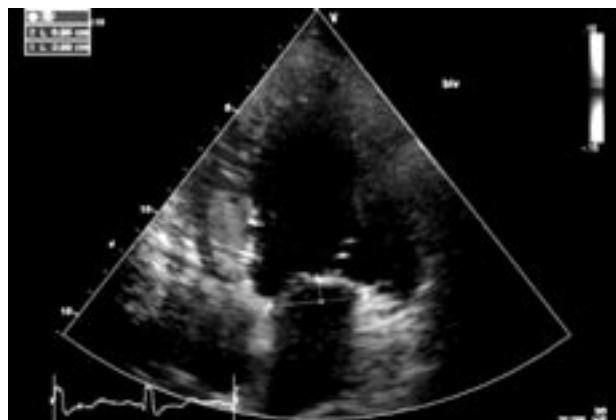
Όλες οι τιμές εκφράζονται ως μέσες τιμές \pm μία σταθερά απόκλιση. Τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Διαφορές στις μετρήσεις σε CRT on και σε CRT off ελέγχθηκαν για το βαθμό σημαντικότητας με τη δοκιμασία t κατά ζεύγη (paired t-test). Παραμετρικές και μη παραμετρικές δοκιμασίες (συσχετίσεις κατα Pearson και Spearman) εφαρμόστηκαν για τη συσχέτιση των μεταβολών της ΣΣΔΜ (CPMA) που προκλήθηκαν με τον επανασυγχρονισμό, με λειτουργικές και γεωμετρικές παραμέτρους. Η συμφωνία μεταξύ επανειλημμένων μετρήσεων του ίδιου παρατηρητού (intra-observer agreement) υπολογίστηκε με τη συσχέτιση κατα Spearman.

Αποτελέσματα

Σε εννέα (9) ασθενείς η αλληλουχία του καρδιακού επανασυγχρονισμού ήταν [NAI/OXI (on/off)] και στους υπολοίπους το αντίθετο [OXI/NAI (off/on)].



Εικόνα 1Α. Κορυφαία τομή 4-κοιλότητων, στην οποία φαίνεται η απόσταση του σημείου σύγκλισης των γλωχίνων της μιτροειδούς από τον δακτύλιο (CPMA), σε ασθενή χωρίς επανασυγχρονισμό (CRT off) (τιμή: 11.3mm).



Εικόνα 1Β. Κορυφαία τομή 4-κοιλότητων, στον ίδιο ασθενή της εικόνας 1Α, κατά τη διάρκεια του επανασυγχρονισμού (CRT on) και στην οποία φαίνεται η ελάττωση της απόστασης CPMA (τιμή: 8.6mm).

Απόκλιση μετρήσεων

Παρατηρήθηκε καλή συμφωνία μεταξύ επανειλημμένων μετρήσεων του ίδιου παρατηρητού (intraobserver variability) και για τις συστολικές και για τις διαστολικές ταχύτητες στο επίπεδο του δακτυλίου της μιτροειδούς και σε CRT on ($r=0,93$) και σε CRT off ($r=0,90$) (Όλα τα $p<0,001$). Επίσης η συμφωνία μεταξύ δύο παρατηρητών (interobserver variability) ήταν 90%.

α: Επίδραση του επανασυγχρονισμού στη λειτουργικότητα της**Αριστεράς κοιλίας και τους δείκτες της μιτροειδούς βαλβίδος**

Οι υπερηχοκαρδιογραφικές παράμετροι όλων των ασθενών και τα αποτελέσματα του επανασυγχρονισμού (CRT off και on) φαίνονται στον Πίνακα 1.

Το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας βελτιώθηκε σημαντικά. Η απόσταση ΣΣΔΜ (CPMA) ελαττώθηκε καθώς και η διάμετρος του δακτυλίου της μιτροειδούς. Οι ταχύτητες των τοιχωμάτων στα σημεία που μετρήθηκαν (SepSw, LatSw, SepEa, LatEa) με το ιστικό Doppler, βελτιώθηκαν (Πίνακας 1).

β. Μετρήσεις συγχρονισμού

Υπήρξε βελτίωση στο συγχρονισμό της αριστεράς κοιλίας (time difference, TDIF) από 88 ± 7 msec σε CRT off, σε 48 ± 3 msec σε CRT on ($p<0,001$)

γ. Συσχετίσεις

Όπως ήταν αναμενόμενο (9) η απόσταση ΣΣΔΜ (CPMA) σχετιζόταν με τη διάμετρο του δακτυλίου της μιτροειδούς ($r=0,52$, $p<0,05$ και $r=0,59$, $p<0,05$ σε CRT off και CRT on αντίστοιχα). Η απόλυτη μεταβολή της ΣΣΔΜ (CPMA dif) δηλαδή η διαφορά των τιμών σε CRT on και CRT off είχε συσχέτιση με το βαθμό της διάτασης της αριστεράς κοιλίας. Αναλυτικότερα είχε συσχέτιση και με την τελοσυστολική και με την τελοδιαστολική διάμετρο όπως μετρήθηκαν κατά τη βασική εξέταση (LVESD $r=0,67$, LVEDD $r=0,65$. Και τα δύο $p<0,05$). Περαιτέρω η ίδια μεταβολή είχε αρνητική συσχέτιση με το κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας στη βασική εξέταση ($r=-0,55$, $p<0,05$) (Εικόνα 2).

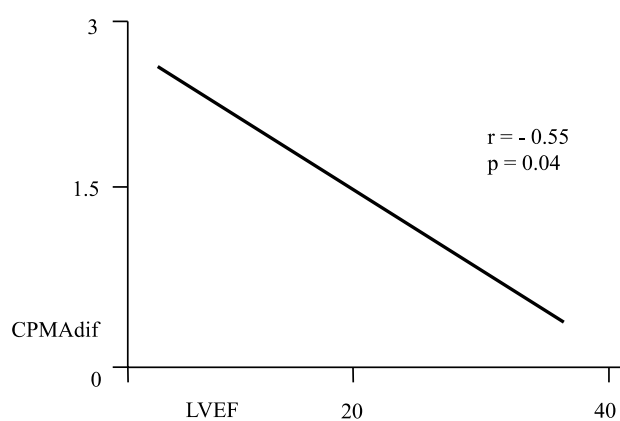
Επίσης βρέθηκε ότι η CPMA dif είχε συσχέτιση με τη χρονική διαφορά της κίνησης των βασικών τμημάτων του προσθίου και πλαγίου τοιχώματος σε CRT on ($r=0,68$, $p<0,01$) (Πίνακας 2). Η βελτίωση της χρονικής διαφοράς μεταξύ CRT on και CRT off (ΔTDIF) είχε συσχέτιση με τη βασική χρονική διαφορά σε CRT off ($r=0,89$, $p<0,001$) γεγονός που υπογραμμίζει ότι το όφελος από την θεραπεία με επανασυγχρονισμό είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς με μεγαλύτερο βαθμό δυσσυγχρονισμού.

Δύο ομάδες ασθενών, ανάλογα με την βασική τους νόσο, δηλαδή στεφανιαία καρδιοπάθεια και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, αξιολογήθηκαν στη βασική εξέταση με τη δοκιμασία t για ανεξάρτητα δείγματα (unpaired t-test). Τα αποτελέσματα δεν

Πίνακας 1. Τιμές δεικτών της αριστεράς κοιλίας και της μιτροειδούς χωρίς και με επανασυγχρονισμό.

	CRT off	CRT on	p value
LVEF	24,5 ± 5,7%	29,5 ± 5,1%	<0.001
CPMA	11,3 ± 2mm	9,1 ± 1,8mm	<0.001
MAD	38,9 ± 3,9mm	37,5 ± 3,7mm	<0.001
TDIF	88 ± 7 msec	48 ± 3 msec	<0.001
SepSw	3,2 ± 1cm/sec	4,5 ± 1,2cm/sec	<0.001
SepEa	3 ± 1,4cm/sec	3,7 ± 1,6cm/sec	<0.003
LatSw	3,1 ± 1,9cm/sec	4,6 ± 2,4cm/sec	<0.001
LatEa	2,7 ± 1,6cm/sec	3,6 ± 2,1cm/sec	<0.012

CRT: cardiac resynchronization therapy: Θεραπεία με επανασυγχρονισμό, LVEF: Left ventricular ejection fraction: Κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας, CPMA: Coaptation point mitral annulus distance: Απόσταση μεταξύ σημείου σύγκλισης γλωχίνων μιτροειδούς και δακτυλίου της βαλβίδος, MAD: Mitral annulus diameter: Διάμετρος δακτυλίου μιτροειδούς, TDIF: Time difference: Χρονική διαφορά, SepSw: Septal wall systolic wave velocity: Ταχύτητα του συστολικού κύματος του ιστικού Doppler στο πρόσθιο τοίχωμα, SepEa: Septal wall diastolic wave velocity: Ταχύτητα του διαστολικού κύματος στο πρόσθιο τοίχωμα, LatSw: Lateral wall systolic wave velocity: Ταχύτητα του συστολικού κύματος στο πλάγιο τοίχωμα, Lat Ea: Lateral wall diastolic wave velocity: Ταχύτητα του διαστολικού κύματος στο πλάγιο τοίχωμα.



Εικόνα 2. Διάγραμμα στο οποίο φαίνεται η αρνητική συσχέτιση μεταξύ της χρονικής διαφοράς CPMA (CPMA dif) και του κλάσματος εξώθησης στη βασική μελέτη. Όσο μικρότερο το κλάσμα εξώθησης τόσο μεγαλύτερη η βελτίωση στην χρονική διαφορά της CPMA (CPMA dif) με τον επανασυγχρονισμό.

έδειξαν στατιστικά αξιόλογες διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, εκτός από την τιμή ιστικού Doppler του συστολικού κύματος στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα (SepSw) σε CRT off ($p=0,032$) η οποία ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με στεφανιαία καρδιοπάθεια. Η βελτίωση με τον επανασυγχρονισμό ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες (Πίνακας 3).

Συζήτηση

Ο Kaul και συν. σε εργασία τους⁸ έδειξαν ότι η ατελής σύγκλιση των γλωχίνων της μιτροειδούς συνδέεται με μειωμένη απόδοση της αριστεράς κοιλίας. Σε προηγούμενη μελέτη μας⁹ δείξαμε ότι η απόσταση μεταξύ του σημείου σύγκλισης των γλωχίνων της μιτροειδούς και του επιπέδου του δακτυλίου ΣΣΔΜ (CPMA) σχετίζεται με το μέγεθος της αριστεράς κοιλίας και του δακτυλίου. Στην ίδια εργασία μας⁹ βρήκαμε ότι ασθενείς με στεφανιαία καρδιοπάθεια και εντοπισμένες ακινητικές περιοχές έχουν την ίδια τιμή ΣΣΔΜ (CPMA), συγκρινόμενοι με ασθενείς οι οποίοι έχουν σφαιρική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας.^{7,8,9} Η ΣΣΔΜ (CPMA) ως μέτρο της ατελούς σύγκλισης της μιτροειδούς σχετίζεται τόσο με το μέγεθος όσο και με τη λειτουργικότητα της αριστεράς κοιλίας, και ήταν παρόμοια σε δύο υποομάδες ασθενών, δηλαδή με και χωρίς ανεπάρκεια μιτροειδούς.^{8,9} Επι πλέον βρήκαμε ότι δεν υπήρχε σχέση της ΣΣΔΜ (CPMA) με το βαθμό της ανεπάρκειας της μιτρο-

ειδούς.⁹ Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η ατελής σύγκλιση των γλωχίνων της μιτροειδούς είναι αποτέλεσμα διάτασης και κακής λειτουργικότητας της αριστεράς κοιλίας, και όχι αποτέλεσμα έλξης προς τα έξω των θηλοειδών μυών κατά τη συστολή.⁹ Ο Otsuji και συν.¹⁰ μελέτησαν σε σκύλους πειραματικά την τμηματική (segmental) ανεπάρκεια της μιτροειδούς και διεπίστωσαν ότι ο δείκτης σφαιρικότητας (sphericity index) ήταν προγνωστικό σημείο της βαρύτητας της ανεπάρκειας της μιτροειδούς, αλλά όχι και το κλάσμα εξώθησης. Οι ίδιοι συγγραφείς βρήκαν επίσης ότι το στόμιο της ατελούς σύγκλισης των γλωχίνων της μιτροειδούς, και το οποίο αντιστοιχεί με τη ΣΣΔΜ (CPMA) που εμείς χρησιμοποιήσαμε, αυξάνει με τη χρόνια ανεπάρκεια της μιτροειδούς, παράλληλα με την αύξηση των διαστάσεων και την ελάττωση του κλάσματος εξώθησης. Παρά ταύτα οι μεταβολές αυτές δεν είχαν μεταξύ τους συσχέτιση.

Σε πρόσφατο άρθρο ο Kaul τόνισε ότι καθώς ο ρυθμός ανόδου της συστολικής κλίσης πίεσεως μεταξύ αριστεράς κοιλίας και αριστερού κόλπου (LV-LA pressure gradient) μειώνεται, η απόσταση ΣΣΔΜ (CPMA) στη συστολή αυξάνεται.¹²

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μηχανικό δυσσυγχρονισμό, δηλαδή με αποκλεισμό αριστερού σκέλους, ο επανασυγχρονισμός με αμφικοιλιακή βηματοδότηση θεωρείται θεραπεία εκλογής,^{1,2} ιδιαίτερα εάν η κλινική κατάσταση του ασθενούς επιδεινώνεται παρα την ενδεδειγμένη φαρμακευτική αγωγή.

Έχει επίσης βρεθεί ότι ο επανασυγχρονισμός μειώνει τη χωροταξική και χρονική ετερογένεια της συστολής, και βελτιώνει το διακοιλιακό συγχρονισμό, δηλαδή, το συγχρονισμό μεταξύ των δύο κοιλιών (interventricular synchrony) καθώς και τον ενδοκοιλιακό συγχρονισμό, δηλαδή το συγχρονισμό μεταξύ διαφορετικών τμημάτων της αριστεράς κοιλίας (intraventricular synchrony).^{1,2,4,5} Περαιτέρω η κατανομή της κατανάλωσης οξυγόνου φαίνεται ότι γίνεται με περισσότερη ομοιογένεια κατά τη διάρκεια του επανασυγχρονισμού. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι ο επανασυγχρονισμός εξισορροπεί την κατάσταση φόρτισης της καρδιάς.^{1,6}

Είναι γνωστό ότι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται από αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας. Είναι γνωστό επίσης ότι ο δυσσυγχρονισμός προκαλεί βράχυνση του χρόνου πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας και

Πίνακας 2. Συσχετίσεις υπερχολερυθροαιμικών δεικτών με και χωρίς επανασυγχρονισμό

	SepSW	SepEa	SepSW	SepEa	SepEa	LatSw	LatEa	LatSw	LatEa	EF	EF	EF	EF	CPMA	CPMA	CPMA	CPMA	MAD	MAD	MAD	MAD	LVEDD	LVESD	LVESD	LVESD
SepSW	r	1	0.22	0.72	0.19	0.31	0.3	0.32	0.1	0.08	0.09	0.55	0.22	-0.1	0.01	0.07	0.28	0.28	0.28	0.28	0.28	-0.13	-0.06	-0.13	-0.06
	p		0.53	0.01	0.58	0.37	0.39	0.36	0.76	0.81	0.78	0.09	0.53	0.77	0.97	0.83	0.59	0.42	0.59	0.42	0.59	0.72	0.86	0.72	0.86
SepEa	r	0.22	1	0.16	0.94	0.04	0.6	0.2	0.68	0.08	-0.28	0	0.31	0.16	0.33	0.32	0.31	0.03	0.31	0.03	0	0.04	0	0.04	0.04
	p	0.53		0.64	0.00	0.91	0.06	0.56	0.02	0.81	0.42	0.99	0.37	0.63	0.34	0.35	0.37	0.92	0.37	0.92	0.92	0.98	0.9	0.98	0.9
SepSW CRT	r	0.72	0.16	1	0.02	0.28	0.04	0.32	-0.13	0.48	0.52	0.55	0.29	0.01	0.16	0.28	0.51	0.61	0.51	0.61	0.61	-0.19	-0.11	-0.19	-0.11
	p	0.01	0.64		0.93	0.43	0.89	0.35	0.7	0.15	0.11	0.09	0.4	0.96	0.64	0.42	0.12	0.06	0.12	0.06	0.6	0.6	0.77	0.6	0.77
SepEa CRT	r	0.19	0.94	0.02	1	0.21	0.72	0.35	0.77	-0	-0.42	-0.11	0.3	0.05	0.21	0.29	0.23	-0.07	0.23	-0.07	-0.12	-0.06	-0.12	-0.06	-0.06
	p	0.58	0.0	0.93		0.54	0.01	0.31	0.00	0.9	0.22	0.76	0.38	0.87	0.54	0.4	0.5	0.84	0.5	0.84	0.74	0.74	0.86	0.74	0.86
LatSw	r	0.31	0.04	0.28	0.21	1	0.72	0.93	0.5	0.73	0	0.06	-0.12	0.25	0.19	0.57	0.6	0.21	0.6	0.21	-0.62	-0.57	-0.62	-0.57	-0.57
	p	0.37	0.91	0.43	0.54		0.01	0.00	0.13	0.01	0.98	0.85	0.72	0.47	0.59	0.08	0.06	0.55	0.06	0.55	0.07	0.1	0.1	0.07	0.1
LatEa	r	0.3	0.6	0.04	0.72	0.72	1	0.71	0.94	0.32	-0.29	0.01	-0.05	0.39	0.37	0.52	0.5	0.08	0.5	0.08	-0.5	-0.49	-0.49	-0.49	-0.49
	p	0.39	0.06	0.89	0.01	0.01		0.02	0.00	0.36	0.41	0.96	0.88	0.25	0.29	0.12	0.13	0.81	0.13	0.81	0.16	0.17	0.16	0.17	0.17
LatSw CRT	r	0.32	0.2	0.32	0.35	0.93	0.71	1	0.5	0.62	-0.21	-0.13	0.08	0.33	0.38	0.63	0.64	0.16	0.64	0.16	-0.31	-0.25	-0.31	-0.25	-0.25
	p	0.36	0.56	0.35	0.31	0.00	0.02		0.13	0.05	0.56	0.71	0.81	0.34	0.27	0.04	0.04	0.64	0.04	0.64	0.4	0.5	0.4	0.5	0.5
LatEa CRT	r	0.1	0.68	-0.13	0.77	0.5	0.94	0.5	1	0.19	-0.3	-0.06	-0.15	0.46	0.38	0.48	0.42	-0.01	0.42	-0.01	-0.5	-0.51	-0.5	-0.51	-0.51
	p	0.76	0.02	0.7	0.00	0.13	0.00	0.13	0.59	0.59	0.38	0.85	0.66	0.17	0.26	0.15	0.21	0.96	0.21	0.96	0.16	0.15	0.16	0.15	0.15
EF	r	0.08	-0.1	0.48	-0.04	0.73	0.32	0.62	0.19	1	0.74	-0.4	-0.55	0.21	-0.11	0.26	0.36	0.12	0.36	0.12	-0.68	-0.72	-0.68	-0.72	-0.72
	p	0.81	0.81	0.15	0.9	0.01	0.36	0.05	0.59	0.9	0.9	0.03	0.04	0.42	0.66	0.32	0.15	0.65	0.32	0.15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
EF CRT	r	0.09	-0.3	0.52	-0.42	0	-0.29	-0.2	-0.3	0.74	1	0.15	-0.21	0.12	-0.01	0.1	0.3	0.33	0.3	0.33	-0.31	-0.49	-0.31	-0.49	-0.49
	p	0.78	0.42	0.11	0.22	0.98	0.41	0.56	0.38	0.9	0.44	0.44	0.43	0.63	0.95	0.7	0.24	0.2	0.24	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.01
EFDIFF	r	0.55	0	0.55	-0.11	0.06	0.01	-0.13	-0.06	-0.4	0.15	1	0.3	-0.08	0.1	0.22	0.27	0.13	0.27	0.13	0.21	0.21	0.21	0.21	0.29
	p	0.09	0.99	0.09	0.76	0.85	0.96	0.71	0.85	0.03	0.44		0.25	0.74	0.68	0.4	0.29	0.62	0.29	0.62	0.38	0.38	0.38	0.38	0.15



CPMA DIF	r	0.22	0.31	0.29	0.3	-0.12	-0.05	0.08	-0.15	-0.55	-0.21	0.3	1	-0.16	0.46	-0.1	-0	0.27	0.67	0.65
	p	0.53	0.37	0.4	0.38	0.72	0.88	0.81	0.66	0.04	0.43	0.25		0.53	0.06	0.7	0.93	0.3	0.00	0.00
CPMA CRT	r	-0.1	0.16	0.01	0.05	0.25	0.39	0.33	0.46	0.21	0.12	-0.08	-0.16	1	0.79	0.39	0.59	0.28	0.06	0.05
	p	0.77	0.63	0.96	0.87	0.47	0.25	0.34	0.17	0.42	0.63	0.74	0.53		0.00	0.12	0.01	0.28	0.81	0.84
CPMA	r	0.01	0.33	0.16	0.21	0.19	0.37	0.38	0.38	-0.1	-0.01	0.1	0.46	0.79	1	0.29	0.51	0.42	0.48	0.45
	p	0.97	0.34	0.64	0.54	0.59	0.29	0.27	0.26	0.66	0.95	0.68	0.06	0.00		0.27	0.04	0.1	0.06	0.08
MAD	r	0.07	0.32	0.28	0.29	0.57	0.52	0.63	0.48	0.2	0.1	0.22	-0.1	0.39	0.29	1	0.86	-0.02	-0.01	-0.02
CRT																				
	p	0.83	0.35	0.42	0.4	0.08	0.12	0.04	0.15	0.32	0.7	0.4	0.7	0.12	0.27		0.00	0.94	0.95	0.91
MAD	r	0.19	0.31	0.51	0.23	0.6	0.5	0.64	0.42	0.36	0.3	0.27	-0.02	0.59	0.51	0.86	1	0.41	0.04	-0.05
	p	0.59	0.37	0.12	0.5	0.06	0.13	0.04	0.21	0.15	0.24	0.29	0.93	0.01	0.04	0.00		0.11	0.87	0.83
MAD	r	0.28	0.03	0.61	-0.07	0.21	0.08	0.16	-0.01	0.12	0.33	0.13	0.27	0.28	0.42	-0.02	0.41	1	-0.01	-0.08
DIF																				
	p	0.42	0.92	0.06	0.84	0.55	0.81	0.64	0.96	0.65	0.2	0.62	0.3	0.28	0.1	0.94	0.11		0.94	0.75
LVESD	r	-0.13	0	-0.19	-0.12	-0.62	-0.5	-0.31	-0.5	0.68	-0.31	0.21	0.67	0.06	0.48	-0.01	-0	-0.01	1	0.95
	p	0.72	0.98	0.6	0.74	0.07	0.16	0.4	0.16	0.00	0.2	0.38	0.00	0.81	0.06	0.95	0.87	0.94		1.09
LVEDD	r	-0.06	0.04	-0.11	-0.06	-0.57	-0.49	-0.25	-0.51	-0.7	-0.49	0.29	0.65	0.05	0.45	-0.02	-0.1	-0.08	0.95	1
	p	0.86	0.9	0.77	0.86	0.1	0.17	0.5	0.15	0.00	0.01	0.15	0.00	0.84	0.08	0.91	0.83	0.75	1.09	

Επεξηγήσεις: LVDD: Left ventricular end diastolic diameter; Τελοδιαστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας, LVDS: Left ventricular end systolic diameter; Τελοσυστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας
 Λοιπές συντμήσεις όπως στον Πίνακα 1.

Πίνακας 3. Στατιστική σημαντικότητα διαφορών δεικτών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω διατατικής μυοκαρδιοπαθείας (DCM) και στεφανιαίας νόσου (CAD). Οι τιμές αξιολογήθηκαν με ανεξάρτητες δοκιμασίες-t(t-test).

	DCM/CAD	N	Mean±Std.Deviation	p
SepSWCRToff	DCM	11	3,98 ± 0,81	0,032
	CAD	9	2,58 ± 0,89	
SepEaCRToff	DCM	11	2,66 ± 1,27	0,430 (NS)
	CAD	9	3,40 ± 1,54	
SepSWCRTon	DCM	11	5,22 ± 1,20	0,057 (NS)
	CAD	9	3,8 ± 0,56	
SepEaCRTon	DCM	11	3,34 ± 1,70	0,506 (NS)
	CAD	9	4,06 ± 1,56	
LATSWCRToff	DCM	11	4,22 ± 2,13	0,069 (NS)
	CAD	9	2,09 ± 0,78	
LATEaCRToff	DCM	11	3,00 ± 2,06	0,654 (NS)
	CAD	9	2,50 ± 1,24	
LATSWCRTon	DCM	11	5,88 ± 2,85	0,091 (NS)
	CAD	9	3,36 ± 0,68	
LATEaCRTon	DCM	11	3,39 ± 2,49	0,813 (NS)
	CAD	9	3,74 ± 2,03	
EFCRToff	DCM	11	24,88 ± 5,44	0,710 (NS)
	CAD	9	24,00 ± 6,58	
EFCRTon	DCM	11	29,58 ± 5,16	0,967 (NS)
	CAD	9	29,50 ± 5,50	
EFDIFF	DCM	11	5,58 ± 3,48	0,671 (NS)
	CAD	9	5,00 ± 3,33	
CPMADIF	DCM	11	2,27 ± 1,54	0,674 (NS)
	CAD	9	2,00 ± 0,81	
CPMACRTon	DCM	11	9,42 ± 1,40	0,457 (NS)
	CAD	9	8,71 ± 2,29	
CPMACRToff	DCM	11	11,70 ± 2,24	0,350 (NS)
	CAD	9	10,71 ± 1,71	
MADCRTon	DCM	11	37,67 ± 3,32	0,848 (NS)
	CAD	9	37,29 ± 4,50	
MADCRToff	DCM	11	39,55 ± 3,17	0,447 (NS)
	CAD	9	38,00 ± 4,80	
MADDIF	DCM	11	1,90 ± 2,02	0,512 (NS)
	CAD	9	1,29 ± 1,39	

Επεξήγηση συντμήσεων όπως στον πίνακα 1.

επιμήκυνση του χρόνου ανάπτυξης της τοιχωματικής τάσης κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Αυτό οδηγεί σε βράχυνση της διαστολικής περιόδου και προφανώς σε αύξηση της τελοδιαστολικής πίεσεως της αριστεράς κοιλίας.⁶ Η θεραπεία με καρδιακό επανασυγχρονισμό ελαττώνει και τις πιέσεις πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας και την τοιχωματική τάση (wall stress).

Στην παρούσα μελέτη βρήκαμε ότι ο επανασυγχρονισμός βελτιώνει όχι μόνο το κλάσμα εξώθησης αλλά και τη διάμετρο του μιτροειδικού δακτυλίου (MAD) και την απόσταση ΣΣΔΜ (CPMA), λόγω των μεταβολών που επιφέρει στην τελοδιαστολική πίεση της αριστεράς κοιλίας και στο ρυθμό ανόδου της κλίσης πίεσεως μεταξύ αριστεράς κοι-

λίας και αριστερού κόλπου (LV-LA pressure gradient).

Περαιτέρω το γεγονός ότι η βελτίωση της απόστασης ΣΣΔΜ (CPMA dif) σχετίζεται θετικά με τη βελτίωση του ενδοκοιλιακού συγχρονισμού, υπογραμμίζει το συμπέρασμα ότι η επίδραση του επανασυγχρονισμού στο σημείο σύγκλισης των γλωχίνων της μιτροειδούς εξαρτάται από το βαθμό του συγχρονισμού. Βρήκαμε επίσης ότι η βελτίωση στην απόσταση ΣΣΔΜ μετά τον επανασυγχρονισμό (CPMA dif) ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με τις χαμηλότερες τιμές κλάματος εξώθησης στη βασική μελέτη.

Περιορισμό στη μελέτη μας θα μπορούσε να αποτελέσει το γεγονός ότι δεν εκτιμήσαμε την πιθανή

βελτίωση της ανεπαρκείας της μιτροειδούς μετά τον επανασυγχρονισμό, ούτε ημιποσοτικά, ούτε με τη μέτρηση του δραστικού στομίου ανεπαρκείας, όπως έχει δειχθεί με άλλες μελέτες.¹³⁻¹⁵

Επικεντρώσαμε το ενδιαφέρον μας στις άμεσες επιδράσεις του επανασυγχρονισμού στο σημείο σύγκλεισης των γλωχίνων της μιτροειδούς ανεξάρτητα από την ύπαρξη ανεπαρκείας της βαλβίδος ή όχι. Θα πρέπει όμως να ληφθούν υπόψη οι άμεσες αιμοδυναμικές μεταβολές στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Προσπαθήσαμε πάντως να ελαχιστοποιήσουμε τα στοιχεία αυτά διατηρώντας τις δόσεις των φαρμάκων σταθερές τουλάχιστον για ένα μήνα πριν καθώς και κατά τη διάρκεια της μελέτης. Επίσης ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή η/και σημαντική πρωτοπαθή βαλβιδοπάθεια αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Συμπερασματικά βρήκαμε ότι σε ασθενείς με σοβαρή συστολική δυσλειτουργία και διάταση της αριστεράς κοιλίας, η αμφικοιλιακή βηματοδότηση σχετίζεται με άμεση βελτίωση της απόστασης από το σημείο σύγκλεισης της μιτροειδούς μέχρι το δακτύλιο καθώς και με τη διάμετρο του δακτυλίου. Τα στοιχεία αυτά έχουν ισχυρή συσχέτιση με το βαθμό του επανασυγχρονισμού, όπως εκτιμάται με το ιστικό Doppler. Συνεπώς η μέτρηση της απόστασης ΣΣΔΜ (CPMA) μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας απλός και πρακτικός δείκτης για την εκτίμηση των άμεσων επιδράσεων του επανασυγχρονισμού σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Απαιτούνται εργασίες με διπλή τυφλή μεθοδολογία και μακρά παρακολούθηση για να φανούν οι επιδράσεις του επανασυγχρονισμού στην ανάγκη νοσοκομειακής περίθαλψης και την επιβίωση, δεδομένου ότι σχετίζονται με την ελάττωση της απόστασης ΣΣΔΜ (CPMA) και της διαμέτρου του δακτυλίου της μιτροειδούς.

Βιβλιογραφία

1. Kass DA: Ventricular remodeling: chamber dyssynchrony and effects of cardiac resynchronization. *Eur Heart J Suppl* 2003; 5: 154-163.
2. Leclercq C, Kass DA: Retiming the failing heart: principles and current clinical status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 194-201.
3. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-1549.
4. Auricchio A, Stellbrink C, Sark 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: 2026-2033.
5. Linde C, Leclercq C, Rex S, et al: Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure: results from the MUltisite STimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 111-118.
6. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-1853.
7. Kinney EL, Frangi MJ: Value of two-dimensional echocardiographic detection of incomplete mitral leaflet closure. *Am Heart J* 1985; 109: 87-90.
8. Kaul S, Pearlman JD, Touchstone DA, et al: Prevalence and mechanisms of mitral regurgitation in the absence of intrinsic abnormalities of the mitral leaflets. *Am Heart J* 1989; 118: 963-972.
9. Karagiannis SE, Karatasakis GT, Koutsogiannis N, et al: Increased distance between mitral valve coaptation point and mitral annular plane: significance and correlations in patients with heart failure. *Heart* 2003; 89: 1174-1178.
10. Otsuji Y, Handschumacher MD, Liel-Cohen N, et al: Mechanism of ischemic mitral regurgitation with segmental left ventricular dysfunction: Three-dimensional echocardiographic studies in models of acute and chronic progressive regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 641-648.
11. Sciller NB, Shah PM, Crawford M, et al: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
12. Kaul S: The extents of mitral leaflet opening and closure are determined by left ventricular systolic function. *Heart* 2004; 90: 126-128.
13. Breithardt OA, Sinha AM, Schwammenthal E, et al: Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* . 2003 5; 41: 765-770.
14. Kanzaki H, Bazaz R, Schwartzman D, et al: A mechanism for immediate reduction in mitral regurgitation after cardiac resynchronization therapy: insights from mechanical activation strain mapping. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1619-1625.
15. Zanon F, Aggio S, Baracca E, et al: Reduced mitral regurgitation in heart failure patients submitted to cardiac resynchronization therapy: a short-term prospective study. *Ital Heart J* 2004; 5: 826-830.