

Kardial resynkroniseringsbehandling med biventrikulær pacemaker ved alvorlig hjertesvikt

Sammendrag

Biventrikulær pacing via en pacemakerledning plassert i en koronarvene epikardialt over venstre ventrikkel og en ledning plassert endokardialt i spissen av høyre ventrikkel kan resynkronisere kontraksjonen i venstre ventrikkel.

Dette har fått betegnelsen kardial resynkroniseringsbehandling (cardiac resynchronization therapy, CRT).

Pasienter med alvorlig hjertesvikt og grenblokk kan ha betydelig hemodynamisk og klinisk nytte av slik behandling. Randomiserte multisenterstudier viser signifikant bedring av livskvalitet, funksjonell kapasitet og venstre ventrikkels systoliske funksjon hos pasienter med alvorlig hjertesvikt. Kombinert biventrikulær pacemakerdefibrillator, som også kan behandle alvorlig ventrikulær takyarytmi, har ført til 43 % reduksjon av dødeligheten sammenliknet med optimal medikamentell behandling.

Våre studier viser at utvelgelse av pasienter for kardial resynkroniseringsbehandling ved hjelp av ekkokardiografiske metoder i tillegg til EKG kan bidra til at man unngår å implantere pacemakeren hos pasienter som ikke har nytte av behandlingen. Hos våre pasienter kunne man ved å benytte fargevevsdopplerekardiografi påvise at behandlingen resynkroniserer venstre ventrikkels kontraksjon.

Kardial resynkroniseringsbehandling representerer et betydelig fremskritt for pasienter med alvorlig hjertesvikt og asynkron kontraksjon av venstre ventrikkel som er refraktær for medikamentell behandling.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Svein Færevstrand

svein.faevestrand@med.uib.no

Hjerteavdelingen

Haukeland Universitetssykehus

5021 Bergen

Årlig insidens av hjertesvikt øker med alderen (1). Konvensjonell fysiologisk atrioventrikulær pacing hos pasienter med betydelig nedsatt venstre ventrikkel-funksjon og hjertesvikt bedrer ikke symptomer eller hjertets pumpefunksjon dersom det ikke samtidig foreligger hjerteblokk med bradykardi. Grenblokk er en uavhengig prediktor for økt dødelighet hos pasienter med alvorlig hjertesvikt. Hos pasienter med venstre grenblokk og refraktær hjertesvikt på tross av maksimal medikamentell behandling vil man kunne bedre hjertets pumpefunksjon og få færre hjertesviktsymptomer ved implantasjon av biventrikulær pacemaker som stimulerer høyre og venstre ventrikkel simultant (2). Biventrikulær pacing oppnås ved å plassere en pacemakerledning på vanlig måte endokardialt i apeks av høyre ventrikkel og en ledning epikardialt på venstre ventrikkel via en koronarvene (fig 1). Denne behandlingen har fått betegnelsen kardial resynkroniseringsbehandling (cardiac resynchronization therapy, CRT) fordi den resynkroniserer en asynkron kontraksjon av venstre ventrikkel.

Biventrikulært pacemakersystem

Pacemakersystemene som benyttes, har separate utganger til pacemakerledningene til høyre atrium, til høyre ventrikkel og til venstre ventrikkel. Pacemakeren er multi-programmerbar med en biosensor som kan øke stimuleringsfrekvensen og dermed hjertefrekvensen ved fysisk aktivitet. Det atrioventrikulære intervallet adapteres automatisk til hjertefrekvensen og avtar med økende hjertefrekvens, som hos normale. Tidsintervallet mellom stimulering av høyre ventrikkel og venstre ventrikkel kan også endres ved utvendig programmering for å optimalisere hjertets pumpefunksjon. Pacemakeren gir mulighet for å lagre de vanlige diagnostiske data som hjertefrekvens, stimuleringsmåte, episoder med unormalt rask hjertefrekvens i atriene eller ventriklene og flere andre variabler. Ledningen til koronarvenen er spesialkonstruert for å få godt feste i en vene der blodstrømmen har en tendens til å skyve ledningen tilbake til høyre atrium. Hos pasienter med alvorlig hjertesvikt og

episoder med livstruende ventrikulær takyarytmi der det er indikasjon for både resynkroniserende behandling og implanterbar kardioverterdefibrillator (implantable cardioverter defibrillator, ICD), kan begge funksjonene kombineres i den samme implanterbare resynkroniserende pacemakerdefibrillatorenheten. Slik bedres hjertets pumpefunksjon med kardial resynkroniseringsbehandling, og dersom pasienten får livstruende takyarytmi, behandles denne med kardioverterdefibrillatoren, som bryter takykardien. Ved ventrikkelflimmer gir enheten automatisk en defibrillering slik at pasientens liv reddes.

En pacemaker for resynkroniserende behandling koster i størrelsesorden ca. kr 70 000, mens en kombinert resynkroniserende pacemakerdefibrillator koster ca. kr 270 000.

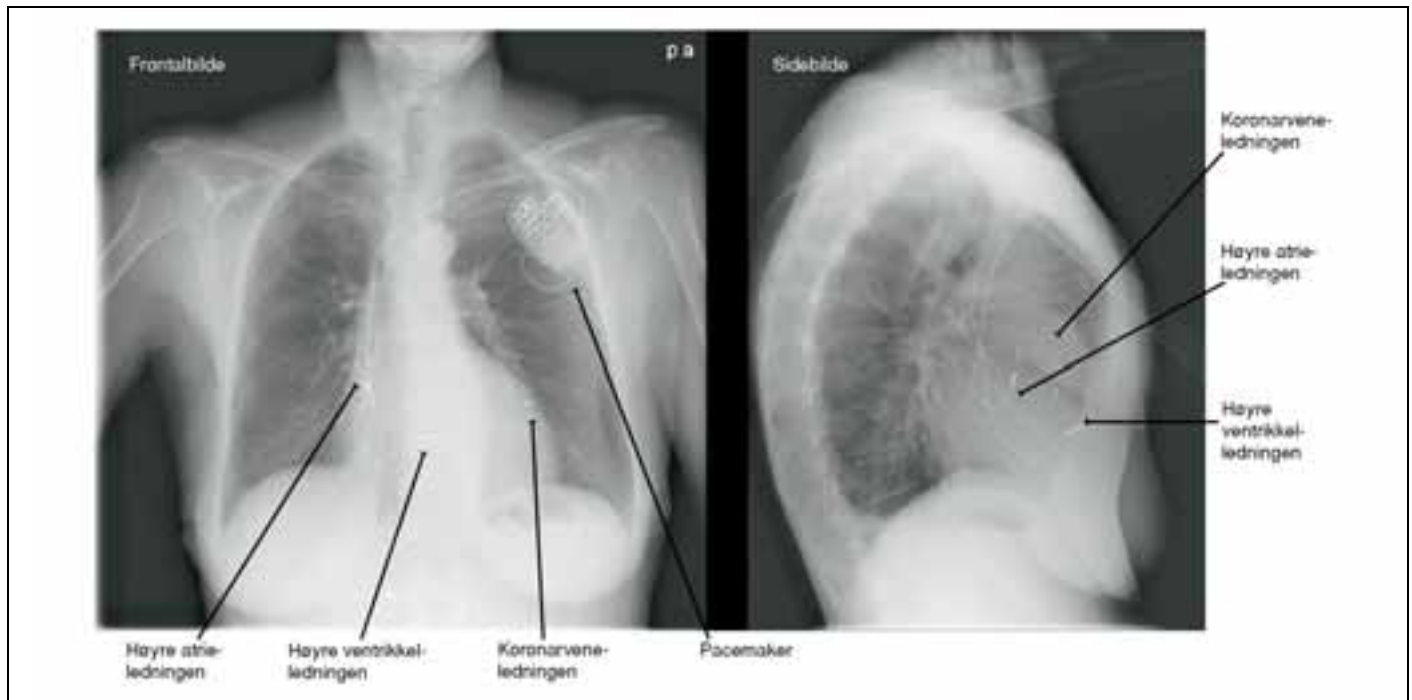
Metode for kardial resynkroniseringsbehandling

Metoden er tidligere beskrevet i Tidsskriftet (2). Via v. subclavia plasseres en innføringshylse i stabil posisjon i sinus coronarius, og gjennom denne et venografikateter med en lateksballong på tuppen (fig 2). Denne ballongen blåses opp til en diameter på 10 mm og okkluderer sinus coronarius helt eller delvis mens man injiserer kontrastvæske og tar røntgenbilde og film av koronarvenene. Man benytter også samme type tynne ledesonder med diameter 0,356–0,475 mm som ved perkutan koronar intervensjon av koronararteriestenoser for å manøvrere seg inn i de tynne koronarvenene. Pacemakerledningen føres så over denne tynne ledesonden. Man tilstreber å få spissen plassert i en lateral koronarvene. Deretter innføres pacemaker-



Hovedbudskap

- Ved kardial resynkroniseringsbehandling stimuleres hjertet biventrikulært via en ledning i en koronarvene epikardialt over venstre ventrikkel og en ledning plassert endokardialt i spissen av høyre ventrikkel
- Pasienter med alvorlig hjertesvikt og grenblokk kan få betydelig klinisk bedring av behandlingen
- Kombinert biventrikulær pacemakerdefibrillator har gitt en reduksjon av totaldødeligheten på 43 %



Figur 1 Røntgen thorax av pasient med atriobiventrikulært pacemakersystem med en ledning i høyre aurikkel, en ledning i apeks av høyre ventrikkel og en ledning i en koronarvene over venstre ventrikkel

ledninger til høyre ventrikkel og til høyre atrium (fig 1).

Indikasjoner

Pasientene i publiserte studier har hatt alvorlig dilatert kardiomyopati, har vært i NYHA (New York Heart Association) funksjonsklasse III og IV, har hatt venstre ventrikkel-ejeksjonsfraksjon (EF) ≤ 35 %, grenblokk med QRS-bredde ≥ 150 ms (i de første studier) eller ≥ 120 ms (i de seneste studier). Pasientene har stort sett vært optimalt medikamentelt behandlet med ACE-hemmer eller angiotensinreseptorblokker, betablokker, diuretika, digitalis og, i de seneste studier, også med aldosteronantagonist (3).

Publiserte randomiserte studier

I den såkalte MUSTIC-multisenterstudien (Multicite Stimulation In Cardiomyopathies), som er en enkeltblindet randomisert studie av den kliniske effekt av kardial resynkroniseringsbehandling (4), ble pasientene randomisert til enten aktiv resynkroniseringsbehandling eller inaktiv pacing i tre måneder. Deretter ble inaktivgruppens pacemakere programmert til aktiv pacing og aktivgruppens pacemakere programmert til inaktiv pacing i tre nye måneder. Resynkroniseringsbehandlingen kom i tillegg til optimal medikamentell behandling, men bare 28 % av pasientene fikk betablokker. 48 pasienter (gjennomsnittsalder 63 år) fullførte begge fasene i studien. Den gjennomsnittlige distansen pasientene gikk på seks minutter i korridoren, var 23 % lengre ved aktiv pacing (399 ± 100 m versus 326 ± 134 m, p < 0,001), vurderingen av livskvalitet forbedret seg med 32 % (p < 0,001), det maksi-

male surstoffopptak under tredemøletest økte med 8 % (15 ± 4,9 ml/kg/min til 16,2 ± 4,7 ml/kg/min p < 0,03) og antall innleggelser i sykehus ble redusert med to tredeler (tre versus ni, p < 0,05). Aktiv pacing ble foretrukket av 85 % av pasientene (p < 0,001). Dødeligheten var 7,5 % (fem av 67 pasienter) i løpet av oppfølgingstiden, som var gjennomsnittlig 7,5 måneder. Behandlingen forbedret anstrengelseskapasiteten og livskvaliteten betydelig hos disse pasientene med kronisk alvorlig hjertesvikt og intraventrikulær ledningsforstyrrelse.

MIRACLE-multisenterstudien (Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation) var en dobbeltblind studie for å evaluere den kliniske effekten av kardial resynkroniseringsbehandling (5). 453 pasienter med alvorlig hjertesvikt ble randomisert til enten kardial resynkroniseringsbehandling (228 pasienter) eller en kontrollgruppe (225 pasienter) med implantert biventrikulær pacemaker som var avslått. Resynkroniseringsbehandlingen kom i tillegg til optimal medikamentell behandling, inkludert betablokker, hos 55–62 % av pasientene. Observasjonstiden var seks måneder. De primære endepunkter var NYHA-funksjonsklasse, livskvalitetsbedømmelse og gangdistanse ved seks minutters gange i korridoren. Behandlingsgruppen forbedret sin mediane seks minutters gangdistanse med 39 m, versus 10 m for kontrollgruppen (p < 0,01). NYHA-funksjonsklasse bedret seg hos 68 % i behandlingsgruppen, versus 38 % i kontrollgruppen. I behandlingsgruppen hadde altså 30 % uforandret funksjonsklasse. Livskvalitetsvurderingen viste bedring, med 18 poengs reduksjon i behandlingsgruppen,

mot bare 9 poengs reduksjon i kontrollgruppen (p < 0,001). Den absolutte mediane endringen av venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon var +4,6 % i behandlingsgruppen versus -0,2 % i kontrollgruppen (p < 0,001). I kontrollgruppen ble 34 pasienter (15 %) innlagt i sykehus pga. forverring av hjertesvikten, det var totalt 363 dagers opphold i løpet av de seks månedene randomiseringen varte. I behandlingsgruppen måtte 18 pasienter (8 %) innlegges pga. hjertesvikt i toalt 83 dager. Det var 77 % færre sykehusdager i behandlingsgruppen enn i kontrollgruppen i løpet av seks måneders oppfølging.

Implantasjon av biventrikulær pacemaker er assosiert med høyere risiko enn implantasjon av konvensjonell pacemaker, selv om implantasjonene har vært foretatt ved spesialavdelinger og av et begrenset antall leger med særlig stor erfaring og kompetanse i slik invasiv behandling. I MIRACLE-studien greide man ikke å plassere ledningen i koronarvenen hos 8 % av pasientene, og 6 % fikk disseksjon eller perforasjon av sinus coronarius. Selv om disse hendelsene som regel ikke fører til alvorlige komplikasjoner, må man regne med hjertestans, hemoperikard eller totalblokk hos noen få pasienter. Tilgang til hjertekirurgi som øyeblikkelig hjelp vil være en trygghet ved pacemakerimplantasjonen. Ledningen til koronarvenen kan også dislokere etter lang tid, dette skjedde hos 6 % i studien. Man må derfor være forberedt på vanskelige reoperasjoner for ledningsdislokasjon. Når alle årsaker til teknisk svikt summeres, var det 8 % av pasientene i studien som ble rammet – man greide ikke å etablere eller vedlikeholde kardial

resynkroniseringsbehandling i studieperioden på seks måneder.

De preliminære resultatene av COMPANION-multisenterstudien (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure) ble presentert i mars 2003. Den inkluderte pasienter med alvorlig hjertesvikt og grenblokk. De ble randomisert i tre grupper som enten fikk optimal medikamentell behandling, optimal medikamentell behandling pluss kardial resynkroniseringsbehandling eller optimal medikamentell behandling pluss kombinert resynkroniserende pacemakerdefibrillator. Disse pasientene hadde ingen takyarytmi-indikasjon for defibrillator, slik at denne ble gitt som primærprofylakse mot alvorlige livstruende ventrikulære takyarytmier. Det primære endepunkt var tid til død eller sykehusinnleggelse. Pasientene hadde alvorlig hjertesvikt, ejeksjonsfraksjon $\leq 35\%$ og QRS-bredde ≥ 120 ms. De skulle ha vært i sykehus for hjertesvikt i løpet av siste 12 måneder, men ikke siste måneden før randomisering. Inklusjonen i studien ble stoppet i november 2002, etter at 1 600 pasienter var randomisert, pga. de positive resultatene. Resultatene viste at etter 12 måneders oppfølging var de kombinerte endepunktene død/innleggelse for forverret hjertesvikt redusert signifikant ($p < 0,001$) – med 35,8% i gruppen med kardial resynkroniseringsbehandling og med 39,5% i gruppen med kombinert resynkroniserende pacemakerdefibrillator i forhold til gruppen som kun hadde fått medikamentell behandling. Etter 12 måneders oppfølging var det sekundære endepunktet død av alle årsaker redusert med 43,4% ($p < 0,01$) i gruppen med kombinert

enhet og med 23,9% ($p = 0,12$) i gruppen med bare kardial resynkroniseringsbehandling i forhold til gruppen som kun hadde fått medikamentell behandling. Reduksjonen av de kombinerte endepunktene død og innleggelse for hjertesvikt ser ut til å være en effekt av den kardiale resynkroniseringsbehandling. Det var ingen åpenbar forskjell i dødelighetsreduksjonen hos pasienter med iskemisk versus ikke-iskemisk dilatert kardiomyopati.

Dette er den første studien av effekten av kardial resynkroniseringsbehandling der man har brukt mortalitet og morbiditet som primære endepunkter, og den første studien som har vist reduksjon av disse kombinerte endepunktene ved kardial resynkroniseringsbehandling alene og med kombinert resynkroniserende pacemakerdefibrillator. Det er den første randomiserte studien som har vist signifikant reduksjon av dødeligheten med den kombinerte resynkroniserende pacemakerdefibrillatoren i behandlingen av alvorlig hjertesvikt.

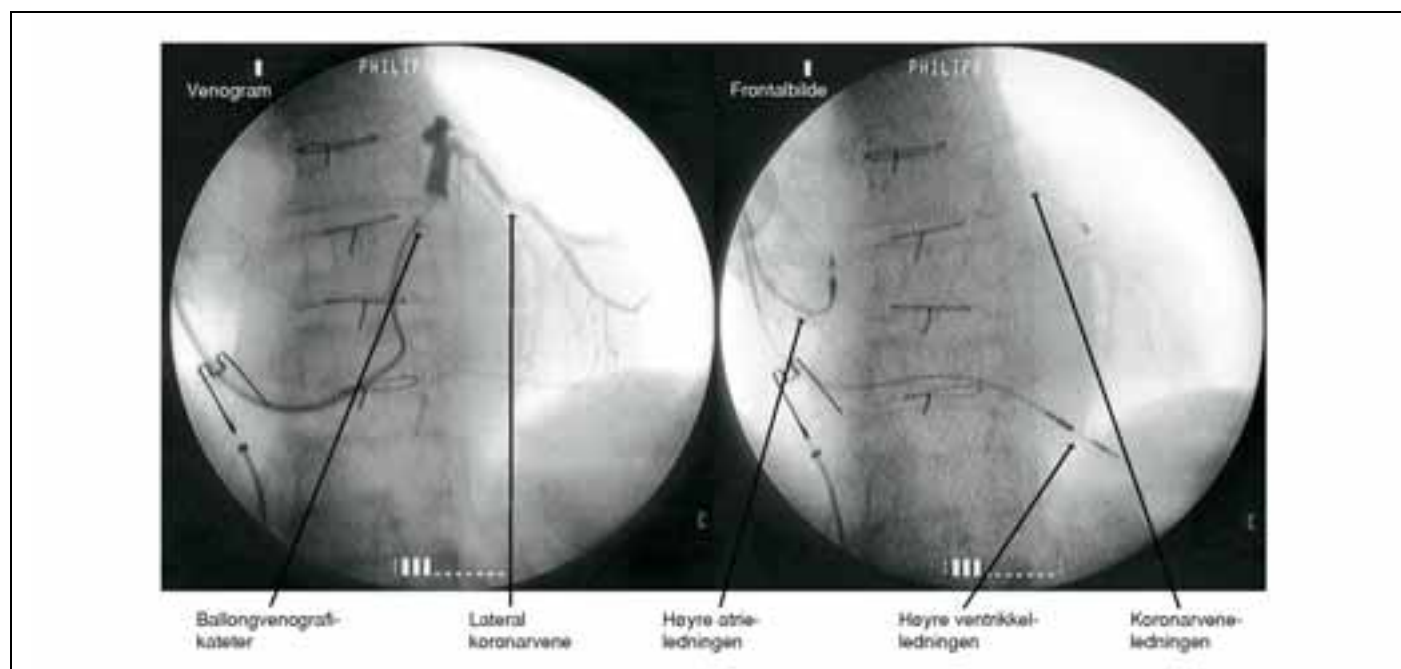
Virkningsmekanismene for resynkroniseringsbehandling

Hovedmekanismen for den hemodynamiske effekten av behandlingen ser ut til å være resynkronisering av en asynkront kontraherende venstre ventrikel. Ved venstre grenblokk vil interventrikulærseptum vanligvis trekke seg sammen først under systolen. Da er den frie vegg fortsatt i diastolen og gir dermed lavt mottrykk mot kontraksjonen av interventrikulærseptum. Dette fører til paradoks bevegelse av venstre ventrikkels frie vegg tidlig i systolen. Den sene kontraksjonen av venstre ventrikkels frie vegg inntre

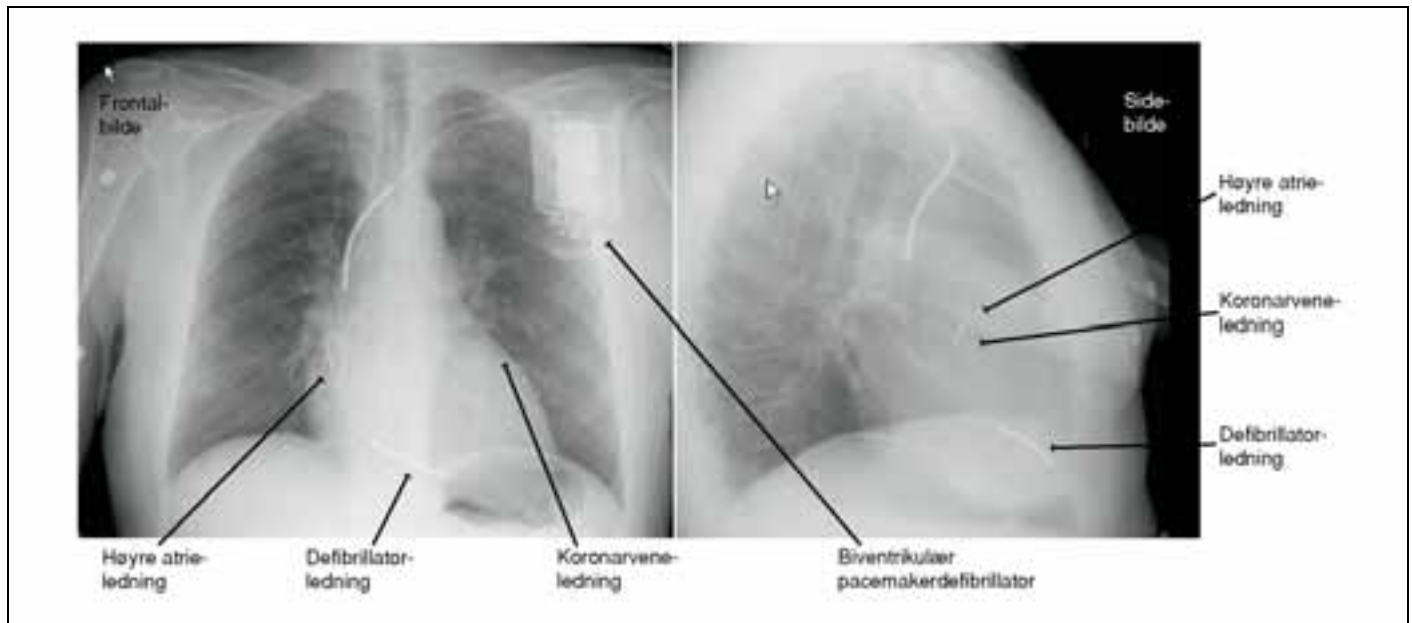
når interventrikulærseptum er i relaksjonsfasen, er elastisk og strekker seg inn i høyre ventrikel med paradoks bevegelse av interventrikulærseptum. Faseforskyvningen av den regionale kontraksjonen av venstre ventrikel kan påvises ved hjelp av ekkokardiografi.

Ved undersøkelse med fargevevdsoppløst ekkokardiografi, som har meget høy tidsoppløsning, kan man ved venstre grenblokk påvise en forsinket kontraksjon, vanligvis av venstre ventrikkels frie vegg, og resynkronisering ved biventrikulær pacing.

En annen mekanisme som ser ut til å bedre hjertets pumpefunksjon ved biventrikulær pacing, er reduksjon i graden av mitralinsuffisiens. Mange av pasientene med dilatert venstre ventrikel og hjertesvikt har betydelig mitralinsuffisiens. Dette kan skyldes dilatasjon av mitralringen med påfølgende klaffeleksasje. Den økende kuleformen og dilatasjonen av venstre ventrikel ved hjertesvikt (remodellering) fører til at papillmusklens kontraksjon ikke er så effektiv til å lukke mitralklaffene. En annen bidragende mekanisme for mitralinsuffisiens er venstre grenblokk. Mitralklafflukkingen begynner med venstre atriums kontraksjon, som øker trykket i venstre ventrikel etter atriebidraget til venstre ventrikkels fylling (den atriale komponent), deretter aktiveres venstre ventrikel og papillmuskulaturen, som lukker mitralklaffene helt (den ventrikulære komponent). Ved forsinket aktivisering av venstre ventrikel ved venstre grenblokk lukkes mitralklaffene kanskje 100 ms for sent, noe som fører til diastolisk mitralinsuffisiens og til forverret systolisk mitralinsuffisiens (2). Resynkronisering av venstre ventrikel med



Figur 2 Venogrammet viser venografikateter med oppblåst ballong på tuppen lokalisert i sinus coronarius hos en av våre pasienter. Etter kontrastinjeksjon viser venogrammet i frontalplanet avgang av en lateral koronarvene til venstre ventrikel. Frontalbildet viser plasseringen av ledningene. Koronarveneledningen ligger i en lateral koronarvene



Figur 3 Røntgen thorax av pasient med kombinert biventrikulær pacemakerdefibrillator

normal aktivering av papillmusklene vil redusere mitralinsuffisiensen (3, 5).

Grenblokk av varierende grad har vært benyttet som et surrogat for asynkron kontraksjon av venstre ventrikel i alle de publiserte studiene. I MIRACLE-studien var det 30 % av pasientene som ikke fikk forbedring av hjertesvikten ved kardial resynkroniseringsbehandling (5). Det er behov for andre metoder enn EKG for å påvise asynkron venstre ventrikel-kontraksjon, som ser ut til å være en forutsetning for å få effekt av behandlingen. Både m-mode og todimensjonal ekkokardiografi og fargevevsdopplerekkokardiografi for undersøkelse av den regionale kontraksjon av venstre ventrikel kan benyttes til å påvise asynkron kontraksjon av venstre ventrikel (6).

Ved Haukeland Universitetssykehus har vi tatt i bruk disse ekkokardiografiske metodene for å selektere pasienter med alvorlig hjertesvikt og asynkron venstre ventrikel-kontraksjon til behandlingen (7, 8). Det er den mekaniske asynkroni som skal resynkroniseres. Studier har vist at det ikke er noen sikker relasjon mellom reduksjonen av QRS-bredden ved kardial resynkroniseringsbehandling og den kliniske og hemodynamiske effekten av behandlingen. Med fargevevsdoppler har vi kunnet vise at hos pasienter med alvorlig hjertesvikt og grenblokk er den systoliske kontraksjonen av venstre ventrikkels frie vegg typisk gjennomsnittlig 42 ms forsinket i de basale deler. Etter resynkronisering var kontraksjonen av de basale deler av venstre ventrikkels frie vegg og interventrikulærseptum atskilt med bare 7 ms (9). Dette viser at simultan stimulering av lateralveggen av venstre ventrikel og av høyre ventrikel med interventrikulærseptum fører til en resynkronisering av venstre ventrikkels systoliske kontraksjon,

som øker ejeksjonsfraksjonen. Asynkron venstre ventrikel-kontraksjon har vi påvist hos hjertesviktpasienter med venstre grenblokk, med høyre grenblokk og med normal QRS-bredde (8, 9). Ved å benytte ekkokriterier i tillegg til EKG-kriterier for asynkron kontraksjon av venstre ventrikel og utvelgelse av pasienter til behandlingen kan man oppnå høyere andel av hjertesviktpasientene som responderer på resynkroniseringsbehandling (7). Et annet forhold som er viktig for å oppnå hemodynamisk effekt av pacemakerbehandlingen, er at det er viabelt vev i den veggen av venstre ventrikel som skal resynkroniseres ved elektrisk stimulering. Er veggen tynn og fibrotisk og ikke blir tykkere i systolen, taler mye for at behandlingen ikke vil bedre venstre ventrikkels systoliske funksjon.

Egne studier

Fra høsten 1999 og til nå har vi ved Haukeland Universitetssykehus implantert 73 biventrikulære pacemakere, og åtte av disse er kombinerte resynkroniserende pacemakerdefibrillatorer. I tillegg til de tidligere nevnte indikasjoner har alle pasientene hatt asynkron kontraksjon av venstre ventrikel med viabelt vev i interventrikulærseptum og venstre ventrikkels frie vegg, påvist med ekkokardiografiske metoder. Hittil er data for 33 av disse pasientene publisert, og for disse er gjennomsnittsalderen 65 år (spredning 33–79 år). I forhold til før resynkroniseringsbehandlingen viste kontroll ved en måned oppfølging bedring av ejeksjonsfraksjonen med 58 % fra $21 \pm 5\%$ til $32 \pm 6\%$ ($p < 0,001$), bedring av gangdistansen ved seks minutters gangtest på korridor med 35 %, fra gjennomsnittlig 350 ± 125 m til 471 ± 119 m ($p < 0,001$), og bedring av NYHA-funksjonsklasse, fra $3,4 \pm 0,6$ til $2,2$

$\pm 0,4$ ($p < 0,001$). I denne ukontrollerte ikke-randomiserte studien har man vist at behandlingen fører til resynkronisering av venstre ventrikkels kontraksjon og hemodynamisk og klinisk bedring av pasientene (5–9).

Etter gjennomsnittlig 1,5 år behandlingstid var ni pasienter døde (27 %), og bare tre av disse døde av progrediering av hjertesvikten. Hos fem av de seks som døde plutselig hadde pacemakere registrert dødelig ventrikulær takyarytmi på dødstidspunktet. Ytterligere en pasient hadde to nærsynkoper, og under begge disse registrerte pacemakere rask ventrikulær takyarytmi som kunne avleses via pacemakerprogrammeren etterpå. Denne pasienten fikk skiftet pacemakere til en kombinert biventrikulær pacemakerdefibrillator (fig 3). Tre andre pasienter hadde residiverende episoder med alvorlig ventrikulær takyarytmi, og disse ble behandlet med amiodaron (10).

Takyarytmier og plutselig død er et stort problem i denne pasientgruppen. Det er ikke avklart om disse pasientene med så dårlig hjertefunksjon må få kombinert biventrikulær pacemakerdefibrillator for å motvirke ventrikulær takyarytmi og hindre plutselig død. Implantasjon av defibrillatorfunksjonen vil da være en primærprofylaktisk behandling mot livstruende takyarytmier. Hittil er det bare de prelimnære data fra COMPANION-studien som har vist signifikant reduksjon av dødeligheten ved kombinert biventrikulær pacemakerdefibrillator i forhold til optimal medikamentell behandling.

Konklusjoner

Resynkroniseringsbehandling med biventrikulær pacemaker representerer et betydelig fremskritt for pasienter med alvorlig hjerte-

svikt som er refraktær for optimal medikamentell behandling, og kombinasjonen resynkroniserende pacemakerdefibrillator gir en betydelig reduksjon av dødeligheten. Pasientene som bør henvises for dette må være optimalt medikamentelt behandlet for hjerresvikt, fortsatt være i NYHA-funksjonsklasse III-IV, ha ejectionsfraksjon $\leq 35\%$ og grenblokk med QRS-bredde ≥ 120 ms. De må utredes med koronar angiografi med tanke på muligheten for revaskularisering med perkutan koronar intervensjon eller aortokoronar bypassoperasjon for å bedre venstre ventrikkels systoliske funksjon. Pasientene må også nøye undersøkes for mulig alvorlig ventrikulær takyarytmi, som kan føre til plutselig død. Dette utgjør 30–50% av dødsfallene (10).

Implantasjon av biventrikulær pacemaker er en relativt kostbar behandling som ikke er uten risiko, selv når den utføres av leger med stor erfaring i invasiv elektrofysiologi og pacemakerbehandling. Disse forhold gjør det særdeles viktig at avdelingene som utfører behandlingen har de nødvendige ressurser til å kunne ta hånd om de potensielt livstruende komplikasjonene og problemene som kan oppstå.

Litteratur

1. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Decker JW, Pool-Wilson PA, Sutton GC et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208–25.
2. Færestrand S, Schuster P, Ohm O-J. Biventrikulær pacemakerbehandling av pasienter med alvorlig hjerresvikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 925–30.
3. Gras D, Leclercq C, Tang A, Bucknall C, Luttkhuis HO, Kerstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 311–20.
4. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, Walker S, Varma C, Linde C et al for the 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.
5. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E et al for the MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845–53.
6. Sogaard P, Egeblad H, Kim WY, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen BO 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: 723–30.
7. Færestrand S, Schuster P, Ohm O-J. Responders to biventricular pacing of severe heart failure can be selected by echo-doppler. *Eur J Echocardiography* 2001; 2 (suppl): 73–4.
8. Schuster P, Færestrand S, Ohm O-J. Color doppler tissue imaging can be used to quantify regional asynchronous left ventricular contraction and relaxation caused by bundle branch block in heart failure patients. *Eur J Echocardiography* 2001; 2 (suppl): 90.
9. Schuster P, Færestrand S, Ohm O-J. Color tissue velocity imaging can demonstrate resynchronization of longitudinal left ventricular contraction pattern by biventricular pacing in patients with severe heart failure. *Heart* 2003; 8: 859–64.
10. Færestrand S, Schuster P, Ohm O-J. Is there a need to combine resynchronization with a defibrillator in patients with biventricular pacemaker? *PACE* 2003; 26 (suppl): 46.