Agència
de Gestió d'Ajuts
Universitaris
i de Recerca

Memòria justificativa de recerca de les convocatòries BCC, BE, BP, CTP-AIRE, DEBEQ, FI, INEFC, NANOS i PIV

La memòria justificativa consta de les dues parts que venen a continuació:
1.- Dades bàsiques i resums
2.- Memòria del treball (informe científic)

Tots els camps són obligatoris

1.- Dades bàsiques i resums

Nom de la convocatòria

BE

Llegenda per a les convocatòries:

BCC	Convocatòria de beques per a joves membres de comunitats catalanes a l'exterior
BE	Beques per a estades per a la recerca fora de Catalunya
BP	Convocatòria d'ajuts postdoctorals dins del programa Beatriu de Pinós
CTP-AIRE	Ajuts per accions de cooperació en el marc de la comunitat de treball dels Pirineus. Ajuts de mobilitat de personal investigador.
DEBEQ (Modalitat A3)	Beques de Cooperació Internacional i Desenvolupament
FI	Beques predoctorals per a la formació de personal investigador
INEFC	Beques predoctorals i de col·laboració, dins de l'àmbit de l'educació física i l'esport i les ciències aplicades a l'esport
NANOS	Beques de recerca per a la formació en el camp de les nanotecnologies
PIV	Beques de recerca per a professors i investigadors visitants a Catalunya

Títol del projecte: ha de sintetitzar la temàtica científica del vostre document.

PAPER DE LES TECNIQUES D'IMATGE EN LA SEL·LECCIO I SEGUIMIENT DELS PACIENTS AMB INSUFICIENCIA CARDIACA CANDIDATS A TERAPIA DE RESINCRONITZACIO CARDIACA.

Dades de l'investigador o beneficiari

Nom: VICTORIA
Cognoms: DELGADO GARCIA

Correu electrònic
victoriadelgado@catalonia.net; videlga@gmail.com

Dades del centre d'origen

LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER
Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, the Netherlands
P.O. Box 9600, 2300 RC Leiden, the Netherlands
Phone: +31 71 526 2020, Fax: +31 71 526 6809

Agència
de Gestió d'Ajuts
Universitaris
i de Recerca

Número d'expedient
2006BE-2 00013

Paraules clau: cal que esmenteu cinc conceptes que defineixin el contingut de la vostra memòria.
Insuficiència cardíaca; Terapia de resincronització; ecocardiografia; strain miocàrdic; speckle tracking

Data de presentació de la justificació
3-1-08

Nom i cognoms i signatura

del/de la investigador/a

Vistiplau del/ de la responsable de la sol·licitud

Generalitat de Catalunya
Departament d'Innovació,
Universitats i Empresa

Resum del projecte: cal adjuntar dos resums del document, l'un en anglès i l'altre en la llengua del document, on s'esmenti la durada de l'acció

Resum en la llengua del projecte (màxim 300 paraules)

Introducció: La teràpia de resincronització cardíaca (TRC), mitjançant l'estimulació biventricular, millora el pronòtic del pacients amb insuficència cardíaca i asincronia ventricular. Tot i així, fins a una tercera part dels pacients que reben TRC no presenten cap milloria clínica ni cap milloria en la funció cardíaca. L'absència d'asincronia ventricular és una de les raons que explicarien la falta de resposta. Les tècniques actuals d'ecocardiografia permeten caracteritzar la mecànica ventricular i definir l'asincronia ventricular acuradament.

Objectius: Aquest projecte té per objectiu estudiar, mitjaçant tècniques ecocardiogràfiques (strain bidimensional (2D)), la mecànica i sincronia ventriculars dels pacients amb insuficiencia cardíaca tractats amb TRC i obtenir predictors de resposta a aquesta teràpia per optimitzar la seva relació cost-eficàcia.

Mètodes: En un total de 161 pacients tractats amb TRC es varen realitzar ecocardiografies seriades (abans de la implantació del marcapàs biventricular, 24-48h després del implant i als 6 mesos de seguiment, amb el dispossitiu activat i desactivat). Els volums i la fracció d'ejecció ventriculars esquerres varen ser quantificats. L'asincronia ventricular esquerra va ser estudiada amb imatge en 2D strain, calculant el retard d'activació entre diferents segments ventriculars en els 3 direccions: longitudinal, circumferencial i radial. Tanmateix, els efectes de la TRC sobre el remodelat i la mecànica ventricular esquerra es varen avaluar amb tècniques de 2D strain, mesurant el pic sistòlic d'escurçament longitudinal (GLPSS). Una reducció d'un 15% o més del volum telesistòlic del ventricle esquerre al final del seguiment va ser considerat com a marcador de resposta favorable a la TRC.

Resultats: Als 6 mesos de seguiment, 88 (55%) pacients varen respondre a la TRC. Les diferències en l'asincronia basal entre els responedors i no responedors varen ser detectades tan sols amb l'estudi mitjançant tècniques de 2D strain en la direcció radial (251±138 mseg. vs. 94±65 mseg.; $p<0.001$), mentres que l'estudi de strain miocàrdic en les altres direccions no va aportar cap diferència significativa. Un retard d'activació entre el segment anteroseptal i el posterior del ventricle esquerre igual o superior a 130 mseg. permet predir una resposta favorable a la TRC amb una sensitivitat del 83% i una especificitat del 80%. Tanmateix, en els pacients responedors, s'objectivà una reducció significativa en el grau d'asincronia ventricular(de 251±138 mseg. a 98±92 mseg.; $p<0.001$), aconseguint una contracció ventricular molt més sincrónica i una mecànica ventricular més efectiva demostrada per l'increment en el valor de GLPSS(de 7.9±2.7% a 10.1±3.8%, $p<0.001$).

Conclusions: Les tècniques de 2D strain permeten estudiar àmpliament la sincronia i mecànica ventriculars esquerres per identificar pacients que potencialment responedors a la TRC.

Resum en anglès (màxim 300 paraules)

Background: Cardiac resynchronization therapy (CRT), through biventricular pacing, improves the outcomes of patients with heart failure and ventricular dyssynchrony. However, up to 30% of patients treated with CRT do not show either clinical or cardiac performance improvement. The lack of ventricular dyssynchrony is one of the reasons proposed to explain the non-response. Current echocardiograpic techniques allow for the characterization of the ventricular mechanics and for an accurate definition of ventricular dyssynchrony.

Objectives: The aim of the present study is to study the ventricular mechanics and synchronicity by echocardiographic techniques (bidimensional (2D)strain) in heart failure patients treated with CRT. Furthermore, we sought several markers to predict response to CRT in order to improve the cost-effectiveness ratio of the therapy.

Methods: A total of 161 patients treated with CRT underwent scheduled echocardiographies (before biventricular device implantation, 24-48h after implantation and at 6-month follow-up, with the pacemaker activated and interrupted). Left ventricular volumes and ejection fraction were measured. Left ventricular dyssynchrony was assessed by 2D strain imaging, quantifying the time delay between different ventricular segments in 3 directions: longitudinal, circumferential and radial.

Resum en anglès (màxim 300 paraules) – continuació -.
Furthermore, the CRT effects on left ventricular remodeling and mechanics were evaluated amb 2D strain techniques, measuring the systolic peak of longitudinal shortening (GLPSS). A decrease of at least 15% in left ventricular end-systolic volume at follow-up defined the positive response to CRT.

Results: At 6-month follow-up, 88 (55%) patients responded to CRT. Differences in baseline dyssynchrony between responders and non-responders could be detected by radial 2D strain (251±138 msec vs. 94±65 msec; p<0.001), whereas the study of left ventricular dyssynchrony in the other directions did not provide any significant difference. A time delay between anteroseptal and posterior left ventricular segments of at least 130 msec. predicts a positive response to CRT with a sensitivity of 83% and a specificity of 80%. Moreover, in responder patients, a significant decrease in the extent of dyssynchrony as observed (from 251±138 ms to 98±92 ms; p<0.001), resulting in a more synchronous ventricular contraction and more effective ventricular mechanics, as the increase in the GLPSS value demonstrated (from 7.9 ± 2.7% to 10.1 ± 3.8%, p<0.001).

Conclusions: Echocardiographic techniques based on 2D strain imaging allow for a comprehensive study of left ventricular synchronicity and mechanics to identify those patients who are potential responders to CRT.

2.- Memòria del treball (informe científic sense limitació de paraules). Pot incloure altres fitxers de qualsevol mena, no més grans de 10 MB cadascun d'ells.

INTRODUCCIO

La insuficiència cardíaca és una de les epidèmies més importants dels països desenvolupats dels nostres dies. Tan sols als Estats Units, 4,8 milions de persones presenten insuficiència cardíaca i cada any es diagnostiquen 500.000 casos nous. El tractament mèdic ha demostrat millorar el pronòstic dels pacients i retardar el remodelat ventricular nociu que es dona en diferents cardiopaties que tenen com a final comú la insuficiència cardíaca.[1-3] Però és la teràpia de resincronització cardíaca (TRC), amb o sense desfibril·lador associat, una de les fites més importants aconseguides en la última dècada en el tractament del pacients amb insuficiència cardíaca.
La TRC, mitjançant l'estimulació biventricular, ha demostrat ser una teràpia eficaç dels pacients amb insuficiència cardíaca i asincronia ventricular, reduint la morbi-mortalitat i revertint el remodelat ventricular amb la conseqüent millora de la funció del ventricle esquerre.[4-8] Tot i així, fins a un 30% del pacients que reben TRC no presenten cap milloria clínica ni cap milloria en la funció cardíaca.[9]

Una de les causes d'aquesta falta de resposta és l'absència d'asincronia ventricular. Les guies clíniques actuals utilitzen el criteri elèctric per definir l'asincronia ventricular: una durada del QRS en l'electrocardiograma de superfície superior a 120 msec.[10] Malauradament, el seu valor per predir resposta clínica és controvertit, com s'ha demostrat en diferents estudis, afavorint la recerca d'altres mètodes que defineixin millor l'asincronia ventricular.[9,11] Les tècniques d'imatge cardíaca (ecocardiografia, ressonància magnètica o medicina nuclear) permeten estudiar l'asincronia ventricular des del punt de vista mecànic i caracteritzen la contracció ventricular al llarg del cicle cardíac.[11-16] Pel seu caràcter incruent i la seva disponibilitat, les tècniques ecocardiogràfiques juguen un paper central en el diagnòstic de l'asincronia ventricular. Concretament, diferents estudis han demostrat que el Doppler tissular codificat en color (DTI) quantifica l'asincronia mecànica ventricular de forma acurada, permetent predir una resposta favorable a la TRC i una supervivència lliure d'esdeveniments cardíacs a un any de seguiment.[11] Tot i així, el DTI presenta algunes limitacions inherents a la tècnica: depèn de l'angle d'incidència del feix d'ultrasons i no permet diferenciar quins segments es contrauen activament i quins són arrossegats pels segments veïns.

L'estudi de la deformació ("strain") miocàrdica amb la tècnica ecocardiogràfica de strain bidimensional (2D strain) supera les limitacions del DTI.[17,18] Aquesta tècnica permet estudiar la deformació miocàrdica en dues dimensions i caracteritzar el complex moviment del ventricle esquerre determinat per la disposició helicoïdal de les fibres miocàrdiques: la torsió ventricular. Amb les imatges ecocardiogràfiques d'eix paraesternal curt del ventricle esquerre s'avaluen l'escurçament circumferencial i l'engruiximent radial i amb les imatges apicals, s'estudia l'escurçament longitudinal.

L'aplicació d'aquesta nova tècnica d'imatge en l'avaluació de la sincronia de la contracció ventricular està encara en desenvolupament, i existeixen estudis inicials amb mostres poblacionals petites que han demostrat la seva aplicabilitat en aquest camp.[19,20] Tot i així, no existeix consens sobre quin tipus de

deformitat miocàrdica prediu millor la resposta a la TRC. Igualment, els canvis en la sincronia i mecànica ventriculars avaluats mitjançant l'anàlisi de la deformitat miocàrdica tampoc han estat estudiats àmpliament.

Per tant, els objectius d'aquest estudi varen ser: 1) determinar quin tipus de deformitat miocàrdica per avaluar l'asincronia mecànica ventricular prediu millor una resposta favorable a la TRC. 2) estudiar els efectes de la TRC sobre la sincronia i mecànica ventriculars mitjançant les tècniques de 2D strain.

MÈTODES

Població d'estudi.

Un total de 161 pacients amb indicació de TRC foren inclosos en l'estudi. Els criteris d'inclusió recollits en les guies d'actuació clíniques actuals varen ser aplicats: insuficiència cardíaca refractària al tractament mèdic en classe funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA), una fracció d'ejecció del ventricle esquerre inferior al 35% i una durada del QRS superior a 120 mseg.[10] Els pacients amb un infart de miocardi recent (en els 3 mesos previs) o amb una agudització de la insuficiència cardíaca varen ser exclosos. L'etiologia de la insuficiència cardíaca era isquèmica quan el pacient presentava l'antecedent de malaltia coronària significativa (una estenosi igual o superior al 50% en una o més artèries coronàries epicàrdiques) i/o història prèvia d'infart de miocardi amb evidència electrocardiogràfica o revascularització prèvia.

Protocol d'estudi.

El protocol d'estudi va ser el següent: en tots el pacients es va realitzar un estudi ecocardiogràfic abans del implant del marcapàs biventricular (PRE), a les 24-48h després del implant (POST) i als 6 mesos de seguiment, amb el dispositiu activat (6-FU) i desactivat (OFF). Els volums i fracció d'ejecció ventriculars esquerres, així com l'asincronia mecànica ventricular, es varen quantificar als moments PRE i 6-FU. Els canvis en la funció i mecànica ventriculars esquerres va ser estudiada en el moment agut i al seguiment, amb el dispositiu activat i desactivat.

Tanmateix, les diferents paràmetres clínics varen ser avaluats a la fase basal i al 6 mesos de seguiment.

Implantació del marcapàs biventricular.

Els electrodes auricular i ventricular drets varen ser implantats seguint la tècnica convencional a través d'una vena subclàvia. Per implantar l'electrode del ventricle esquerre, primer es va visualitzar el si coronari mitjançant un venograma. Posteriorment, amb un catèter guia de 8F es posicionà l'electrode esquerre (Easytrak 4512-80, Guidant Corporation, St. Paul, Minnesota; or Attain-SD 4189, Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota) al interior del si coronari. La posició preferent fora una de les venes laterals o postero-laterals. Tots els electrodes varen ser connectats finalment a un generador biventricular amb funció de desfibril·lador (Contak CD or TR, Guidant Corporation; or Insync III or CD, Medtronic Inc.).

Seguiment clínic.

L'estat clínic del pacients va ser avaluat a la fase inicial i als 6 mesos de seguiment. Els paràmetres avaluats foren: la classe funcional de la NYHA, la qualitat de vida mitjançant el test de "Minnesota Living with Heart Failure",[21] i la distància caminada en 6 minuts.[22]

Ecocardiografia.

Les ecocardiografies es varen realitzar amb el pacient en posició de decúbit lateral esquerre amb un ecògraf disponible al mercat (Vingmed Vivid-7, General Electric Vingmed, Milwaukee, Wisconsin, USA). L'adquisició de les imatges va ser realitzada mitjançant un transductor de 3,5-MHz a una profunditat de 16 cm tant al plànol paraesternal com al plànol apical (imatges estàndard de 2-, 3- i 4-cambres). Les imatges foren adquirides en apnea de 5 segons després d'espiració per aconseguir una imatge cardíaca estable i posteriorment foren emmagatzemades en format digital amb seqüències de 3 batecs consecutius. Els volums telediastòlic (VTD) i telesistòlic (VTS) ventriculars varen ser quantificats a les imatges apicals de 2- i 4-cambres i la fracció d'ejecció fou derivada mitjançant el mètode de Simpson.[23] La funció diastòlica fou avaluada mitjançant el registre de flux transmitral obtingut amb Dòppler polsat, i classificada en paatró d'ompliment normal, patró d'alteració de la relaxació, patró pseudonormal i patró restrictiu.[24] Tanmateix, l'adquisició d'imatges en TDI codificat en color va ser duta a terme per quantificar l'asincronia ventricular (EchoPac 6.1, GE Medical Systems, Horten, Norway).[11] Per aquest tipus d'adquisicó, l'amplada i profunditat del sector d'imatge foren ajustats per obtenir el major "frame rate" possible (100-120 frames/s) i una freqüència de repetició de pulsació entre 500 Hz i 1KHz amb el resultat d'una velocitat d'aliasing al voltant de 16-32 cm/s. El grau d'asincronia ventricular fou calculat com la màxima diferència de temps entre les velocitats pic del segments basals del septum i parets lateral, anterior i inferior.[11]

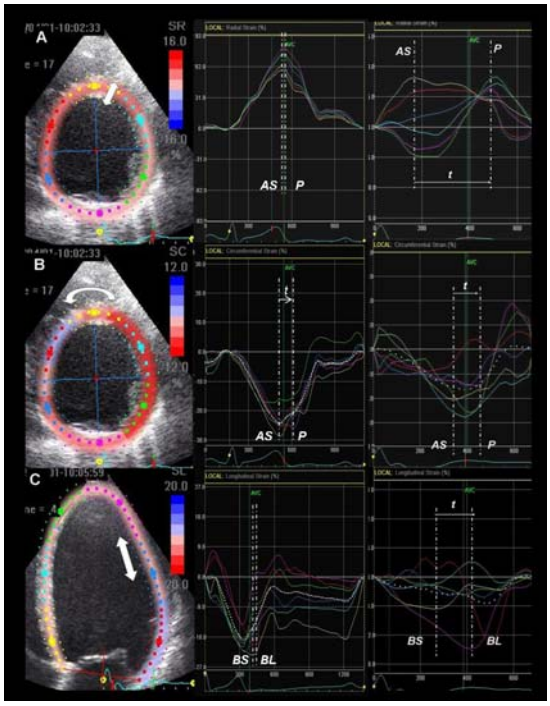
Estudi amb 2D strain mitjançant "speckle tracking".

Per analitzar la deformació miocàrdica mitjançant 2D strain amb la tècnica de "speckle tracking", es varen utilitzar les imatges adquirides en escala de grisos en els plànols paraesternal d'eix curt, a nivell mig-ventricular (on es visualitzen els músculs papilars), i les imatges apicals de 2-,3- i 4-cambres. Amb la finalitat d'obtenir la màxima fiabilitat en l'anàlisi, es va prestar especial cura per obtenir imatges en el plànol paraesternal d'eix curt amb una geometria el més circular possible, i amb un frame rate mínim de 30 frames/s (EchoPac 6.1, GE Medical Systems, Horten, Norway).[20]

Amb aquesta tècnica es varen analitzar tant l'asincronia ventricular com la funció i mecànica ventriculars:

1. *Estudi de l'asincronia ventricular*: Des d'un frame telesistòlic, es traça una regió d'interès seguint la vora endocàrdica mitjançant múltiples punts. Seguidament, un algoritme de traçat automàtic segueix l'endocardi des d'aquest punt fins a completar el cicle cardíac i es tracen dues regions d'interès concèntriques que engloben la totalitat de la paret miocàrdica. Posteriorment, es pot ajustar la regió d'interès manualment per aconseguir un seguiment del moviment de la paret ventricular el més acurat possible. En el interior d'aquesta regió d'interès es troben els anomenats "speckles", que apareixen com a partícules minúscules brillants distribuïdes homogèniament a tot el gruix miocàrdic. El canvi en longitud del patró determinat pels "speckles" respecte a la longitud inicial permet calcular la deformitat miocàrdica.[25, 26] Finalment, el miocardi és dividit en 6 segments, que són codificats en color. La deformació miocàrdica al llarg del cicle cardíac per cada segment és presentada en forma de corba temps-strain. Per cada tipus de strain (radial, circumferencial i longitudinal) en podem obtenir les diferents corbes temps-strain i calcular el temps des del inici del QRS fins al pic de màxim strain.
D'aquesta forma, per cada tipus de strain es varen obtenir 2 paràmetres diferents d'asincronia: el màxim retard entre el pic de strain de dos segments (més freqüentment observats entre el septum anterior i la paret posterolateral) així com també la desviació estàndard del temps al pic màxim de strain de tots els segments avaluats. Per tant, per strain radial (RS) i circumferencial (CS) es varen calcular la diferència entre el temps al pic màxim de strain entre els segments anteroseptal i posterior (AS-P d) i la desviació estàndard dels 6 segments en que és dividit el ventricle (SD-t_{6S}). Per strain longitudinal (LS) es varen utilitzar les imatges de 2- i 4-cambres per calcular la diferència de temps al pic de màxim strain dels segments basals del septum i la paret lateral del ventricle esquerre (BS-BL delay) així com la desviació estàndard del temps al pic de màxim strain del 12 segments ventriculars (SD-t_{12S}). (Figura 1)

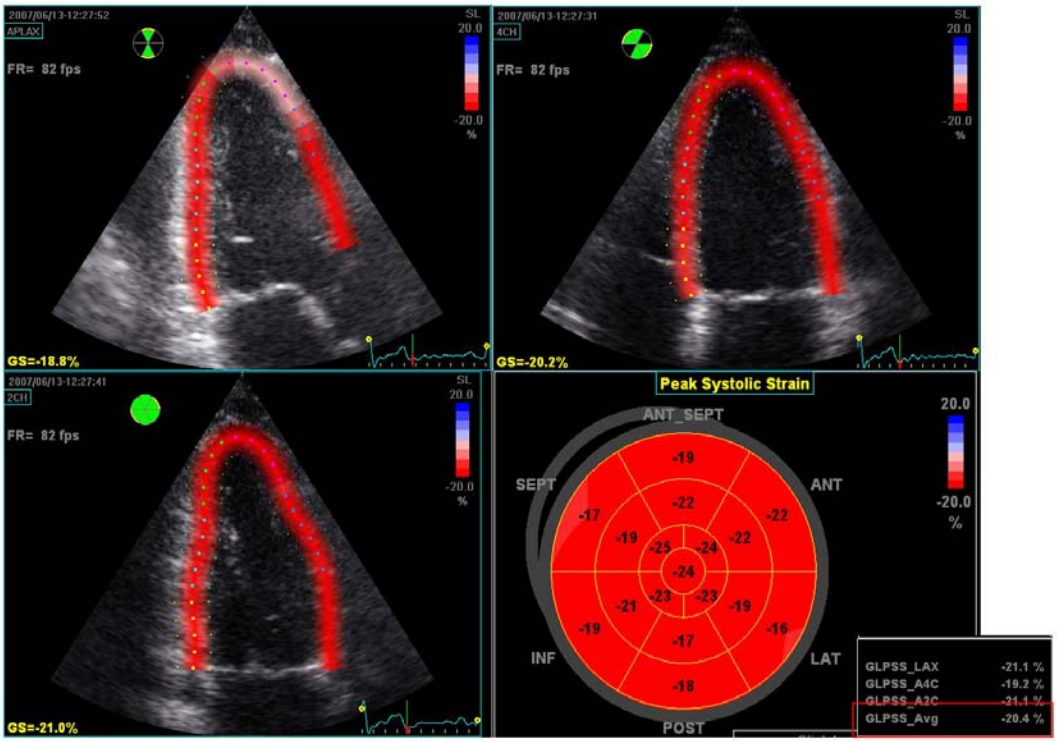
Figura 1. Imatge en 2D strain: strain radial (A), circumferencial (B) i longitudinal (C).
Als panells de l'esquerra es presenten les imatges de 2D strain. Les fletxes blanques mostren el tipus de deformitat miocàrdica avaluada a cada imatge: engruiximent radial (A), escurçament circumferencial (B) i escurçament longitudinal (C). Els panells del mig i la dreta demostren les corbes temps-strain d'un pacient amb contracció ventricular sincrònica (mig) i un pacient amb insuficiència cardíaca i asincronia mecànica (dreta). Les diferències de temps entre els pics de màxim strain (*t*) entre els segments anteropseptal (AS) i posterior (P), en els imatges d'eix curt, i entre els segments basals septal (BS) i lateral (BL), en les imatges de 4-cambres, poden ser obtingudes a partir d'aquestes corbes. *Cortesia del Leiden University Medical Center.*



2. *Estudi de la funció i mecànica longitudinal ventricular*. La funció global del ventricle esquerre es pot avaluar mitjançant diferents tècniques, entre les quals la mesura de la fracció d'ejecció biplanar és la més estesa. Tot i així, té les seves limitacions, sent les principals, el caràcter subjectiu i l'assumpció geomètriques acceptades en la seva quantificació. La mesura de la deformitat global ventricular en l'eix longitudinal permet obtenir una acurada quantificació de la funció global ventricular, evitant les limitacions inherents de la tècnica de Simpson.[25,27] El nou software "Automated Function Imaging" (AFI), basat en tècnica de 2D strain, permet la quantificació del strain longitudinal global del ventricle esquerre (GLPSS) d'una manera fàcil i ràpida.[25,28] La forma d'execució del software segueix els

mateixos principis anteriorment descrits. Pel càlcul del GLPSS es necessita l'anàlisi de les imatges de 2-, 3- i 4-cambres. Primerament, des d'un frame telesistòlic en les imatges de 3-cambres on es visualitza la vàlvula aòrtica, es defineixen 3 punts: 2 a l'anell mitral i 1 a l'àpex ventricular. Automàticament, l'algoritme traça tres regions d'interès concèntriques (a la vora endocàrdica, al miocardi i a la vora epicàrdica), englobant tot el gruix de la paret miocàrdica. Seguidament el tancament de la vàlvula aòrtica, que marca el final de la sístole, és definit, i el interval de temps entre la ona R de l'electrocardiograma i el tancament de la vàlvula aòrtica és mesurat. Aquest interval de temps és emprat pel software com a referència per la mesura del strain longitudinal en les altres imatges apicals del ventricle esquerre. Un cop el traçat automàtic és validat, el ventricle esquerre és dividit en 6 segments i per cada segment es calcula el pic de màxim strain longitudinal. Finalment, l'algoritme presenta en figura d'ull de bou el ventricle esquerre dividit en 17 segments amb el valor de strain longitudinal per cada segment i el valor global, el GLPPS (Figura 2). Convencionalment, els valors de strain longitudinal sistòlics són negatius, però en aquest estudi, hem considerat aquests valors com a positius.

Figura 2. "Automated Function Imaging". Càlcul del valor global de strain longitudinal (GLPSS) mitjançant l'algoritme AFI. Des del plànol apical de 3 cambres (cantó dalt-esquerre) on es visualitza la vàlvula aòrtica, s'inicia la detecció automàtica de la paret miocàrdica que portarà al càlcul del strain longitudinal (cantó baix-dret). *Cortesia del Leiden University Medical Center*.



Definició de resposta a la TRC.

Una reducció en el VTS del ventricle esquerre ≥15% als 6 mesos de seguiment defineix una resposta favorable a la TRC. Els pacients que presentaren una mort de causa cardiovascular o varen rebre trasplantament de cor durant el període de seguiment de 6 mesos, foren considerats no-responedors.[29]

Anàlisis estadística.

Les variables contínues es presenten amb la mitjana ± desviació estàndard i són comparades mitjançant el test de *t* de Student per dades parellades i no parellades. Les variables categòriques es presenten en nombre i percentatge i són comparades mitjançant el test de χ^2.

El valor predictiu de resposta favorable a la TRC de l'asincronia ventricular basal mesurada amb DTI o 2D strain, es determinà amb les corbes ROC, calculant l'àrea sota la corba i el punt de tall amb millor sensitivitat i especificitat.

Tanmateix, la reproductibilitat d'aquesta nova metodologia per quantificar l'asincronia ventricular fou avaluada mitjançant anàlisi de regressió lineal i anàlisis de Bland-Altman, tant per les mesures fetes per un mateix observador com per les fetes per dos observadors independents.

Les diferències en el valor de GLPSS entre responedors i no-responedors al llarg del seguiment varen ser avaluades amb l'anàlisi de la variància per mesures repetides. A més a més, pel global de la població estudiada com a l'anàlisi per subgrups, el valor de GLPSS fou comparat en diferents fases del

seguiment: 1) abans del implant del marcapàs biventricular (PRE) vs. 24-48h després del implant (POST), 2) PRE vs. Als 6 mesos de seguiment amb el dispositiu activat (6-FU), 3) 6-FU vs. Als 6 mesos de seguiment amb el dispositiu desactivat (OFF). Per ajustar l'error tipus I derivat dels múltiples test, es va aplicar la correcció posthoc de Bonferroni; conseqüentment, un valor de p <0,017 fou considerat estadísticament significatiu (0,05 dividit per 3 diferents nivells).

Per una altra banda, la relació entre el canvi en el valor de GLPSS i el canvi en els volums i la fracció d'ejecció ventriculars va ser estudiada mitjançant anàlisi de regressió.

Totes les anàlisis estadístiques varen ser realitzades mitjançant el paquet informàtic SPSS (versió 12.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois). Salvant excepcions abans esmentades, un valor de p <0,05 fou considerat estadísticament significatiu.

RESULTATS

I. Estudi de l'asincronia mecànica ventricular

Característiques basals de la població d'estudi.

Les característiques basals dels 161 pacients inclosos en l'estudi (125 homes, edat 66±11 anys) es presenten a la Taula 1. Seguint els criteris d'inclusió, tots els pacients presentaven insuficiència cardíaca crònica refractària al tractament mèdic (classe funcional mitjana 3,0±0,5), amb severa disfunció sistòlica ventricular (fracció d'ejecció mitjana 23±7%) i presentaven a l'electrocardiograma de superfície una duració del QRS >120 mseg. (mitjana 164±32 mseg). L'asincronia mecànica ventricular avaluada amb DTI fou de 84±55 mseg. Tots els pacients rebien un tractament mèdic optimitzat, incloent inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina, betabloquejants i diürètics a les dosis màximes tolerades. El implant del marcapàs biventricular va ser dut a terme amb èxit en tots els pacients, sense registrar cap complicació.

Taula 1. Característiques basals de la població estudiada

Variables	Pacients (n = 161)
Edat (anys)	66±11
Sexe, home (%)	125 (78%)
Etiologia isquèmica (%)	92 (57%)
Duració del QRS (mseg)	164±32
Ritme sinusal (%)	123 (76%)
Classe funcional de la NYHA	3,0±0,5
Puntuació de qualitat de vida	41±16
Distància recorreguda en 6 minuts (m)	279±132
VTD del ventricle esquerre (ml)	245±89
VTS del ventricle esquerre (ml)	191±82
Fracció d'ejecció (%)	23±7
Funció diastòlica (%)	
Patró d'ompliment normal	11 (7%)
Patró d'alteració de la relaxació	59 (37%)
Patró d'ompliment pseudonormal	36 (22%)
Patró d'ompliment restrictiu	55 (34%)
Asincronia ventricular per DTI (mseg)	84±55
Tractament	
Betabloquejants	100 (62%)
IECA / ARA-II	137 (85%)
Diurètics	137 (85%)
Espironolactona	64 (40%)

IECA/ARA-II: inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina/ antagonistes del receptor de l'angiotensina; NYHA: New York Heart Association; TDI: Doppler tissular; VTD: volum telediastòlic; VTS: volum telesistòlic.

Anàlisi de "strain" miocàrdic mitjançant "speckle tracking".

Donada la novetat de la tècnica, es va dur a terme un anàlisi de viabilitat. En les imatges paraesternals d'eix curt del ventricle esquerre, l'anàlisi fiable de RS per "speckle tracking" va ser possible en el 90% dels 1896 segments ventriculars estudiats. En canvi, l'anàlisi de CS va ser solament possible en el 85% dels mateixos 1896 segments ventriculars. Pel que fa a les imatges apicals de 2- i 4-cambres, la viabilitat de la tècnica per estudiar LS fou encara menor (79%), podent ser analitzats de forma fiable 2990 segments dels 3792 segments ventriculars estudiats. En aquest cas, la menor fiabilitat de la tècnica podria ser explicada per una manca de "tracking" adequat en els segments més apicals, que sovint queden fora del sector ecocardiogràfic i han de ser descartats (30% de tots els segments avaluats).

Per una altra banda, la reproductibilitat de la tècnica per la mesura de l'asincronia ventricular fou millor quan es realitzà amb RS (Taula 2).

Taula 2. Variabilitat intraobservador i interobservador per les diferents mesures d'asincronia ventricular.

	Intraobservador		Interobservador	
	Diferència	*r*	Diferència	*r*
Strain Radial				
Retard AS-P (mseg)	-3±23	0,98*	0.3±24	0,97*
SD-t_{6S} (mseg)	-5±29	0,88*	3±28	0,88*
Strain Circumferencial				
Retard AS-P (mseg)	11±53	0,91*	-10±55	0,80*
SD-t_{6S} (mseg)	6±36	0,66†	-6±27	0,70†
Strain Longitudinal				
Retard BS-BL (mseg)	-17±36	0,93*	4±22	0,92*
SD-t_{12S} (mseg)	7±22	0,72*	-7±13	0,88*

Retard AS-P: diferència entre el temps al pic de màxim strain dels segments anteroseptal i posterior; Retard BS-BL delay: diferència entre el temps al pic de màxim strain dels segments basals septal i lateral; SD-t_{6S}: desviació estàndard dels temps al pic de màxim strain dels 6 segments ventriculars; SD-t_{12S}: desviació estàndard dels temps al pic de màxim strain dels 12 segments ventriculars. *p < 0,001; †p <0,05

En la població estudiada, s'objectivà una significativa asincronia ventricular com mostren els dilatats temps dels diferents paràmetres avaluats, tant amb RS, CS o LS (Taula 3).

Taula 3. Estudi de l'asincronia ventricular abans del implant del marcapàs biventricular i als 6 mesos de seguiment.

	Basal	6 mesos de seguiment	*Valor de p*
Strain Radial			
Retard AS-P (mseg)	180±135	112±101	<0,001
SD-t_{6S} (mseg)	107±71	63±52	<0,001
Strain Circumferencial			
Retard AS-P (mseg)	162±128	165±117	0,2
SD-t_{6S} (mseg)	128±69	109±63	0,04
Strain Longitudinal			
Retard BS-BL (mseg)	136±101	112±86	0,01
SD-t_{12S} (mseg)	115±42	111±86	0,7

Abreviatures igual que a la taula 2.

Resposta a la TRC.

Durant els 6 mesos de seguiment de l'estudi, 2 pacients varen rebre un trasplantament cardíac i 4 pacients varen morir com a conseqüència de l'empitjorament de la insuficiència cardíaca.

En el global de la població, s'objectivà una milloria significativa de l'estat clínic, amb una reducció en la classe funcional (de 3,0±0,5 a 2,1±0,7, p<0,001), una reducció en la puntuació de la qualitat de vida (de 41±16 a 27±19, p<0,001) i un increment en la distància recorreguda en 6 minuts (de 279±132 m a 377±139 m, p<0,001).

En l'estudi ecocardiogràfic, la fracció d'ejecció del ventricle esquerre millorà significativament de 23±7% a 30±9% (p<0,001) i una reducció significativa en els volums ventriculars fou objectivada, tant pel VTD (191±82 ml a 155±71 ml, p<0,001) com en el VTS (245±89 ml a 215±81 ml, p<0,001).

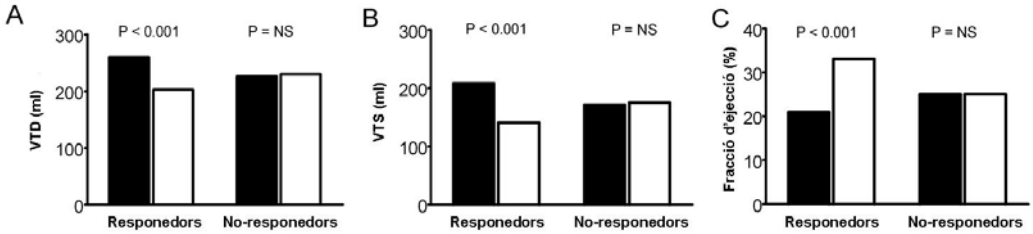
De la mateixa manera, l'asincronia mecànica ventricular es reduí significativament als 6 mesos de seguiment, quan fou mesurada mitjançant RS o amb el retard BS-BL mesurat amb LS (Taula 2). En canvi, quan l'asincronia mecànica fou mesurada amb CS o amb la SD-t_{12s} mesurada amb LS.

Diferències entre pacients responedors i no-responedors.

Als 6 mesos de seguiment, 88 pacients (55%) varen respondre a la TRC, segons el criteri predefinit amb una reducció del VTS ≥15%. Per una altra banda, els restants 73 pacients (45%) foren no-responedors, incloent els pacients que varen morir o varen rebre un trasplantament cardíac durant el període de seguiment.

Els pacients responedors varen presentar (per definició) una significativa reducció del VTS (de 208±85 ml a 140±72 ml, p<0,001) i del VTD (de 260±90 ml a 203±82 ml, p<0,001, veure Figura 3). Tanmateix, la fracció d'ejecció del ventricle esquerre va millorar significativament (de 21±6% a 33±9%, p<0,001). En canvi, els pacients no-responedors no varen presentar cap milloria significativa de la fracció d'ejecció ventricular (de 25±8% a 25±7%; p=NS) i el procés de remodelat ventricular continuà, com demostra el increment objectivat en els volums ventriculars (VTD: de 226±86 ml a 230±77 ml, p=NS; VTS: de 171±75 ml a 175±66 ml; p=0,05).

Figura 3. Canvis en els volums telediastòlic (VTD, A), telesistòlic (VTS, B) i en la fracció d'ejecció (C) segons la resposta a la TRC. Les barres negres representen els valors inicials i les barres blanques els valors als 6 mesos de seguiment.



Les característiques clíniques i els paràmetres ecocardiogràfics dels pacients responedors i no-responedors foren comprables, com mostra la taula 4. En canvi, els responedors varen mostrar un major grau d'asincronia mecànica ventricular basalment que els no-respondedors (Taula 4).

Taula 4. Característiques clíniques i ecocardiogràfiques dels responedors i no-responedors.

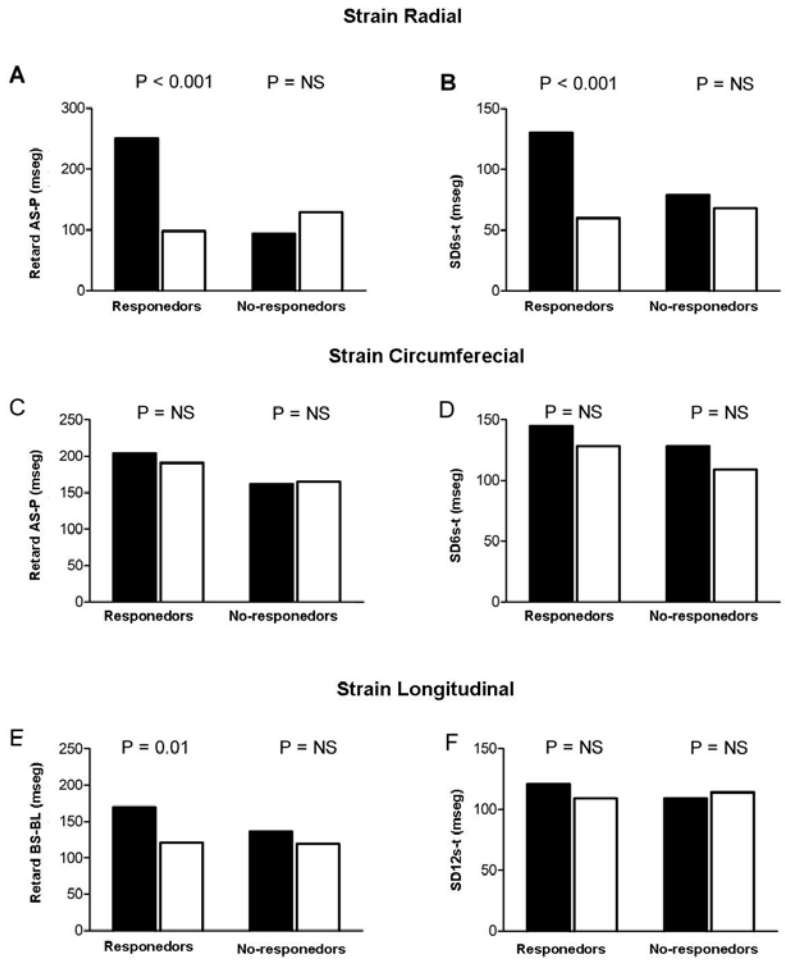
	Responedors (n = 88)	No-responedors (n = 73)	*Valor de p*
Edat (anys)	67±10	66±12	0,4
Sexe, home (%)	64 (73%)	61 (84%)	0,1
Etiologia isquèmica (%)	48 (55%)	44 (60%)	0,3
Duració del QRS (mseg)	171±31	155±32	0,002
Ritme sinusal (%)	64 (73%)	59 (81%)	0,4
Classe funcional NYHA	3.0±0.5	3.0±0.5	0,2
VTD del ventricle esquerre (ml)	260±90	226±86	0,01
VTS del ventricle esquerre (ml)	208±85	171±75	0,004
Fracció d'ejecció del ventricle esquerre (%)	21±6	25±8	0,001
Funció diastòlica (%)			0,1
Patró d'ompliment normal	3 (11%)	8 (3%)	
Patró d'alteració de la relaxació	37 (30%)	22 (42%)	
Patró d'ompliment pseudonormal	20 (22%)	16 (23%)	
Patró d'ompliment restrictiu	28 (37%)	27 (32%)	
Asincronia ventricular amb DTI (mseg)	106±54	58±44	<0,001
Strain radial			
Retard AS-P (mseg)	251±138	94±65	<0,001
SD-t_{6S} (mseg)	130±67	79±65	<0,001
Strain circumferencial			
Retard AS-P (mseg)	204±143	162±128	0,1
SD-t_{6S} (mseg)	145±59	128±69	0,1
Strain longitudinal			
Retard BS-BL (mseg)	170±134	136±101	0,1
SD-t_{12S} (mseg)	121±42	109±41	0,1

Abreviatures com a la taula 1 i 2.

Pel que fa als paràmetres d'asincronia ventricular avaluats amb "speckle tracking", els pacients responedors presentaren un retard AS-P i una SD-t_{6S} mesurats amb RS significativament majors que els pacients no-responedors (251±138 mseg. Vs. 94±65 mseg, p<0,001 i 130±67 mseg vs. 79±65 mseg, p<0,001, respectivament). En canvi, els paràmetres mesurats amb CS o LS no varen mostrar cap diferència entre els dos grups de pacients.

Als 6 mesos de seguiment, els responedors presentaren una reducció significativa de l'asincronia ventricular quan fou mesurada amb RS o mitjançant el retard BS-BL avaluat amb LS (Figura 4). En canvi, els pacients no-responedors no varen mostrar cap reducció significativa.

Figura 4. Canvis en l'asincronia ventricular avaluada mitjançant strain radial (A, B), strain circumferencial (C, D) i strain longitudinal (E, F) després de TRC en responedors i no-responedors. Les barres negres presenten els valors inicials abans del implant del marcapàs biventricular i les barres blanques, als 6 mesos de seguiment.

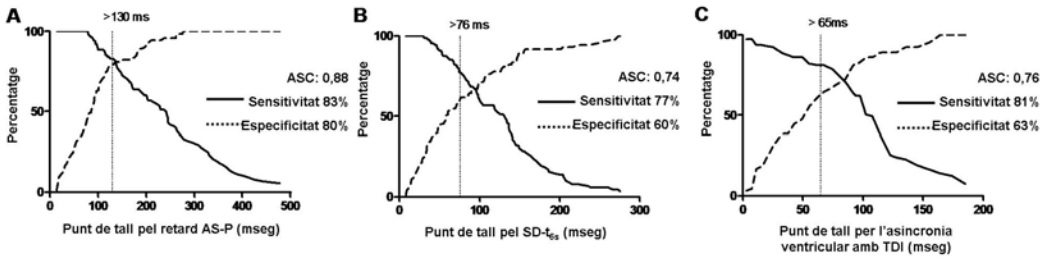


Predicció de resposta a la TRC.

Amb l'anàlisi amb corbes ROC varem determinar el punt de tall òptim del retard AS-P i de la SD-t_{6s} mesurats amb RS per predir resposta a la TRC. Tanmateix, el punt de tall per l'asincronia ventricular mesurada amb TDI va ser també calculada.

L'àrea sota la corba pel retard AS-P fou de 0,88 amb un punt de tall òptim de 130 mseg. (sensitivitat del 83% i especificitat del 80%) (Figura 5A). L'àrea sota la corba per la SD-t_{6S} fou de 0,74, amb un punt de tall òptim de 76 mseg. (sensitivitat del 77% i especificitat del 60%) (Figura 5B). Finalment, l'àrea sota la corba per l'asincronia ventricular avaluada amb TDI fou de 0,76, amb un punt de tall òptim de 65 mseg. Per predir resposta favorable a la TRC (sensitivitat del 81% i especificitat del 63%) (Figura 5C).

Figura 5. Anàlisi de corbes ROC pel retard AS-P (A) i SD-t_{6S} (B) avaluats amb strain radial i l'asincronia ventricular avaluada amb TDI (C).
Retard AS-P: diferència entre el temps al pic màxim de strain dels segments anteroseptal i posterior; ASC: àrea sota la corba; SD-t_{6S}: desviació estàndard del temps al pic màxim de strain del 6 segments.



II. Estudi dels canvis en la funció i mecànica longitudinal ventricular després de la TRC.

Característiques basals de la població d'estudi.

L'estudi de la funció i mecànica ventriculars mitjançant el mètode AFI es va realitzar en 141 pacients (edat mitjana 66 ± 11 anys, 82% homes). Les característiques clíniques i ecocardiogràfiques es resumeixen a la taula 5. Tots els pacients presentaven insuficiència cardíaca crònica (classe funcional de la NYHA mitjana 3,0 ± 0,4) amb severa disfunció sistòlica (fracció d'ejecció mitjana 25 ± 7%) i una duració del QRS (mitjana 143 ± 36 mseg). El 60% del pacients (n=84) presentaven una etiologia isquèmica. Tots els pacients rebien tractament mèdic optimitzat, incloent inhibidor de l'enzim convertidor de l'angiotensina, betabloquejants i diürètics, a les dosis màximes tolerades. La implantació del marcapàs biventricular es va dur a terme de amb èxit en tots els pacients, i no es va observar cap complicació.

Taula 5. Característiques basals

	n = 141
Edat (anys)	66 ± 11
Sexe home (%)	115 (82%)
Etiologia isquèmica (%)	84 (60%)
Duració del QRS (mseg)	143 ± 36
Ritme sinusal (%)	121 (86%)
Classe funcional NYHA	3,0 ± 0,4
Qualitat de vida	35 ± 18
Distància recorreguda en 6 minuts (m)	313 ± 114
Fracció d'ejecció del ventricle esquerre (%)	25 ± 7
VTS del ventricle esquerre (ml)	156 ± 62
VTD del ventricle esquerre (ml)	207 ± 71
Asincronia ventricular amb DTI (mseg)	74 ± 44
Tractament mèdic	
IECA	121 (86%)
Diurètics	126 (89%)
Betabloquejants	96 (68%)
Espironolactona	35 (25%)

Abreviatures com a la taula 1.

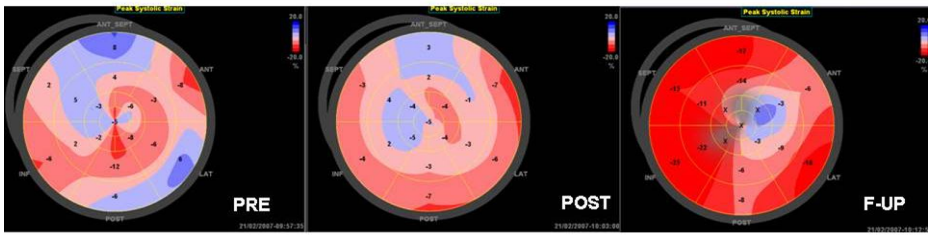
Als 6 mesos de seguiment, en el global de la població estudiada, s'objectivà una milloria significativa dels paràmetres clínics avaluats. La classe funcional de la NYHA millorà significativament des de 3,0 ± 0,4 a 2,0 ± 0,6 (p<0,001), juntament amb la qualitat de vida (de 35 ± 18 a 22 ± 20 (p<0,001)) i la distància caminada en 6 minuts (de 313 ± 114 m a 374 ± 121 m (p<0,001)).

Canvis en la funció i mecànica longitudinal del ventricle esquerre després de la TRC.

Als 6 mesos de seguiment, una milloria en la funció ventricular i un remodelat revers va ser objectivat; el VTS del ventricle esquerre es reduí de 156 ± 62 ml a 125 ± 60 ml (p<0,001); el VTD es reduí del 207 ± 71 ml a 181 ± 69 ml (p<0,001) i la fracció d'ejecció s'incrementà del 25 ± 7% al 33 ± 10% (p<0,001).

Tanmateix, el valor basal de GLPSS fou de 7,8 ± 2,8% (rang 1,1% to 15,2%). Immediatament després d'iniciar l'estimulació biventricular, no es va objectivà cap canvi significatiu en el valor de GLPSS (7,5 ± 3,1%, p=NS vs. PRE). En canvi, als 6 mesos de seguiment un increment significatiu en el valor de GLPSS va ser observat (8,5 ± 3,5% (p=0,01 vs. PRE)). La interrupció de l'estimulació biventricular no va anar seguida de cap canvi en el valor de GLPSS (8,9 ± 3,7% vs. 6-FU p=NS). La figura 6 mostra un exemple d'un pacient amb resposta positiva a la TRC.

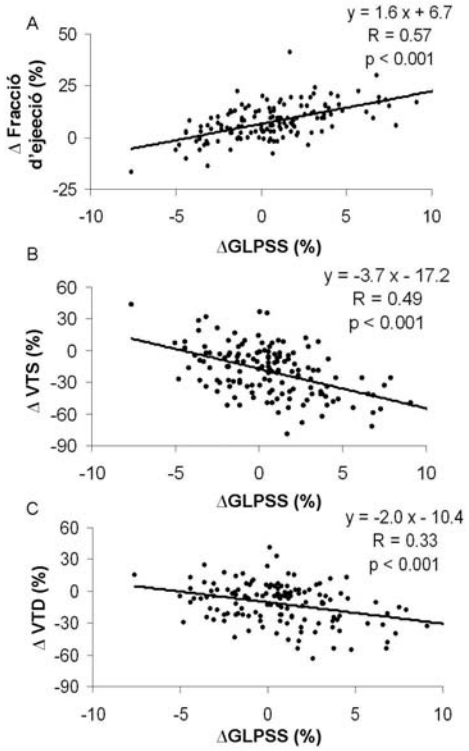
Figura 6. Canvis en el valor de strain longitudinal global del ventricle esquerre després del implant de la TRC. El color vermell mostra els segments ventriculars amb valors de strain normals, mentre que el color blau indica un valor de menor strain. Des de l'esquerra a la dreta, les imatges en ull de bou mostren el patró de strain abans del implant de TRC (PRE), immediatament després del implant (POST) i als 6 mesos de seguiment. La milloria en el valor de strain longitudinal global (GLPSS) és patent, amb un increment del color vermell homogeni.



GLPSS Avg : 4.1% GLPSS Avg : 4.8% GLPSS Avg : 8.9%

Finalment, l'anàlisi de regressió lineal demostrà una relació directa entre el canvi en el valor de GLPSS i el remodelat revers després de 6 mesos d'estimulació biventricular (Figura 7 A-C).

Figura 7. Relació entre el canvi de strain longitudinal global del ventricle esquerre i els canvis en els volums telediastòlic (VTD) i telesistòlic (VTS) i fracció d'ejecció del ventricle esquerre.



Diferències entre pacients responedors i no responedors.

D'acord amb la definició de resposta a la TRC basada en una reducció del VTS ≥15% després de la TRC, 80 (57%) pacients foren considerats responedors. La taula 6 mostra les característiques basals dels pacients responedors i no-responedors. En el grup de no-responedors el percentatge d'home era major, amb una major freqüència d'insuficiència cardíaca d'origen isquèmic i una duració del QRS menor amb menys asincronia ventricular avaluada mitjançant DTI.

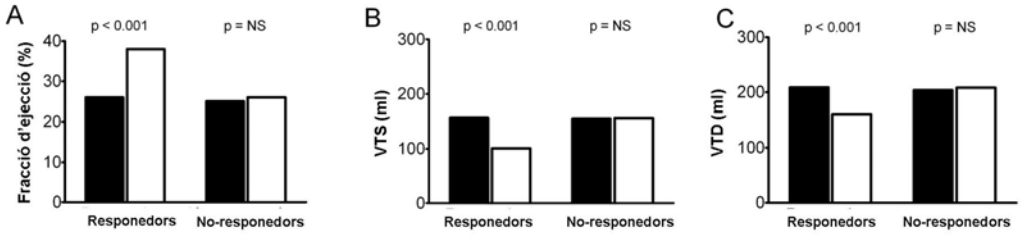
Taula 6. Característiques basals dels pacients responedors i no-responedors

	Responedors (n=80)	No-responedors (n=61)	Valor de p
Edat (anys)	67 ± 9	64 ± 13	0,1
Sexe, home (%)	60 (75%)	55 (90%)	0,02
Etiologia isquèmica (%)	40 (50%)	44 (72%)	0,01
Duració del QRS (ms)	150 ± 37	135 ± 33	0,01
Ritme sinusal (%)	67 (84%)	54 (88%)	0,7
Classe funcional NYHA	3,0 ± 0,4	3,0 ± 0,4	0,3
Qualitat de vida	33 ± 16	37 ± 19	0,2
Distància caminada als 6 minuts (m)	323 ± 108	300 ± 121	0,3
Fracció d'ejecció del ventricle esquerre (%)	26 ± 7	25 ± 7	0,4
VTS del ventricle esquerre (ml)	157 ± 63	155 ± 61	0,8
VTD del ventricle esquerre (ml)	209 ± 74	204 ± 68	0,6
Asincronia ventricular per DTI (mseg)	90 ± 40	51 ± 37	<0,001

Abreviatures com a la taula 5.

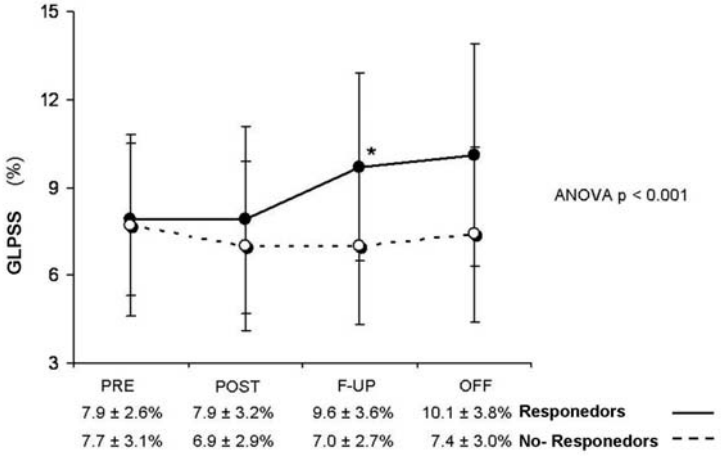
Als 6 mesos de seguiment, els pacients responedors presentaren un remodelat revers significatiu: el VTS del ventricle esquerre es reduí (de 157 ± 63 ml a 101 ± 52 ml; p<0,001), així com el VTD (de 209 ± 74 ml a 160 ± 67 ml; p<0,001). Com a conseqüència, la fracció d'ejecció millorà significativament (de 26 ± 6% a 38 ± 8%; p<0,001) (Figura 8). Els pacients no-responedors no mostraren cap canvi significatiu en els volums i fracció d'ejecció ventriculars.

Figura 8. Canvis en els volums telesistòlic (VTS) i telediàstolic (VTD) i en la fracció d'ejecció del ventricle esquerre en responedors i no-responedors. Les barres negres presenten els valors inicials i les barres blanques els valors als 6 mesos de seguiment.



La figura 9 mostra el canvi en el valor de GLPSS al llarg del seguiment en pacients responedors i no-responedors. En el grup de responedors, cap canvia agut en el GLPSS fou observat, mentre que als 6 mesos de seguiment, un significatiu increment en el GLPSS fou objectivat. El valor assolit després de la TRC va romandre estable després de desactivar el dispositiu. En els pacients no-responedors, no es va objectivar cap canvi en el valor de GLPSS.

Figura 9. Canvis en el valor de GLPSS segons la resposta a la TRC. Valor mig de GLPSS en cada punt de l'estudi: al inici (PRE), immediatament després del implant (POST) i als 6 mesos de seguiment amb el dispositiu activat (6-FU) i desactivat (OFF).



CONCLUSIONS

Aquest estudi demostra que l'avaluació de l'asincronia mecànica ventricular mitjançant 2D strain amb "speckle-tracking" és viable i demostra l'existència d'asincronia ventricular en totes les 3 direccions en les que es deforma el miocardi en els pacients amb insuficiència cardíaca candidats a la TRC. Per una altra banda, solament els paràmetres d'asincronia avaluats amb strain radial (ambdós el retard AS-P i la SD-t_{6S}) són capaços d'identificar potencials responedors a la TRC, definits per la reducció en el VTS en un 15% o més als 6 mesos de seguiment. Tanmateix, els canvis en l'asincronia mecànica ventricular al seguiment poden ser avaluats mitjançant aquesta tècnica, demostrant en els pacients responedors una reducció significativa en l'asincronia quan es mesura amb strain radial (retard AS-P i SD-t_{6S}) i amb strain longitudinal (retard BS-BL).

Per una altra banda, aquest estudi aporta nova informació sobre els efectes de la TRC en la funció i mecànica ventriculars i com poden ser avaluats de forma fàcil i reproduïble mitjançant el nou mètode

"automated function imaging". Els canvis en el valor de GLPSS es produeixen conjuntament amb el remodelat ventricular i no amb el inici o la interrupció aguda de l'estimulació biventricular.

REFERÈNCIES

1. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* Aug 1 1991;325(5):293-302.
2. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* May 23 1996;334(21):1349-1355.
3. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* Sep 6 2003;362(9386):777-781.
4. Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy for heart failure: biventricular pacing and beyond. *Curr Opin Cardiol.* Jul 2002;17(4):346-352.
5. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* May 20 2004;350(21):2140-2150.
6. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* Apr 14 2005;352(15):1539-1549.
7. Feldman AM, de Lissovoy G, Bristow MR, et al. Cost effectiveness of cardiac resynchronization therapy in the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) trial. *J Am Coll Cardiol.* Dec 20 2005;46(12):2311-2321.
8. 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.* Jul 3 2002;40(1):111-118.
9. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol.* May 2004;15(5):544-549.
10. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* Sep 2007;28(18):2256-2295.
11. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol.* Nov 2 2004;44(9):1834-1840.
12. Gorcsan J, 3rd, Kanzaki H, Bazaz R, et al. Usefulness of echocardiographic tissue synchronization imaging to predict acute response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* May 1 2004;93(9):1178-1181.
13. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol.* Nov 6 2002;40(9):1615-1622.
14. 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.* Aug 21 2002;40(4):723-730.
15. Henneman MM, Chen J, Dibbets-Schneider P, et al. Can LV dyssynchrony as assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT predict response to CRT? *J Nucl Med.* Jul 2007;48(7):1104-1111.
16. Westenberg JJ, Lamb HJ, van der Geest RJ, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony in patients with conduction delay and idiopathic dilated cardiomyopathy: head-to-head comparison between tissue doppler imaging and velocity-encoded magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* May 16 2006;47(10):2042-2048.
17. Korinek J, Kjaergaard J, Sengupta PP, et al. High spatial resolution speckle tracking improves accuracy of 2-dimensional strain measurements: an update on a new method in functional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* Feb 2007;20(2):165-170.
18. Langeland S, D'Hooge J, Wouters PF, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation.* Oct 4 2005;112(14):2157-2162.
19. Knebel F, Schattke S, Bondke H, et al. Evaluation of longitudinal and radial two-dimensional strain imaging versus Doppler tissue echocardiography in predicting long-term response to cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr.* Apr 2007;20(4):335-341.
20. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, et al. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* Feb 21 2006;113(7):960-968.
21. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am J Cardiol.* May 1 1993;71(12):1106-1107.

22. Lipkin G, Knecht ME, Rosenberg M. A potent inhibitor of normal and transformed cell growth derived from contact-inhibited cells. *Cancer Res.* Mar 1978;38(3):635-643.
23. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* Sep-Oct 1989;2(5):358-367.
24. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* Feb 2002;15(2):167-184.
25. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* Oct 2004;17(10):1021-1029.
26. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, et al. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* Jun 2004;17(6):630-633.
27. Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: speckle-tracking echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis.* Nov-Dec 2006;49(3):207-214.
28. Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non-Doppler two-dimensional strain imaging by echocardiography--from technical considerations to clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* Mar 2007;20(3):234-243.
29. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* Jan 15 2006;97(2):260-263.