



Estudio de la electromecánica cardíaca mediante postprocesado de señal e imagen cardíaca: Aplicación en un modelo clínico de terapia de resincronización cardíaca

Etelvino Silva García

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA
Divisió de Ciències de la Salut
Facultat de Medicina

**ESTUDIO DE LA ELECTROMECAÁNICA CARDÍACA
MEDIANTE POSTPROCESADO DE SEÑAL E IMAGEN
CARDÍACA: APLICACIÓN EN UN MODELO CLÍNICO
DE TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDÍACA**

Tesis doctoral

Biopatología en Medicina

Alumno: Etelvino Silva García

Directora: Marta Sitges Carreño

Departament de Medicina, Universitat de Barcelona

Barcelona, 2011

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer a mi directora de tesis, la Dra. Marta Sitges, toda la paciencia que ha tenido a la hora de revisar todos mis trabajos y que me ha sabido guiar perfectamente hasta la consecución de este proyecto.

También quiero agradecer al Dr. Brugada y a los miembros del servicio de electrofisiología, desde los adjuntos, enfermeros, técnicos, ingenieros, tanto los que están como los que ya no están en el equipo, y sobre todo al equipo de secretaría, que se llevan mucha parte del trabajo, gracias Neus y Lali.

Muchas gracias a todo el equipo de ecocardiografía, por su apoyo y por hacer de profesores conmigo, que venía de una formación totalmente distinta. Sin ellos no podría haber adquirido los conocimientos que me han servido para realizar esta tesis. Agradecer al Dr. Carles Paré, Manel Azqueta, Dra. Bárbara Vidal, Dra. Susanna Prat, Dra. Silvia Montserrat, Dra. Rocío Robles, y no quiero olvidarme de la Dra. Victoria Delgado que, aunque ya no forme parte del equipo, ha sido siempre de mucha ayuda. También agradecer al grupo de técnicos, Joan Robles y Xavier Calle, al magnífico grupo de enfermería, César Bernadó y Silvia Poyatos, y a David Sanz, gracias por vuestro trabajo.

Una parte muy importante del equipo y que también me han ayudado muchísimo y con mucha paciencia son todos los residentes y fellows que han ido rotando por el servicio, y en especial a aquellos que se han quedado dentro del equipo, la Dra. Ada Doltra y la Dra. Beatriz Merino, muchas gracias por vuestra paciencia!

Y en último lugar, agradecer el apoyo que me ha dado mi familia en todo momento, ya que sin ellos no habría ni siquiera empezado nada de todo esto. Gracias a todos porque sin vuestra ayuda, esto no habría sido posible!

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 Papel de la Ingeniería en la medicina moderna.....	6
1.2 Insuficiencia Cardíaca y Terapia de Resincronización Cardíaca.....	8
1.3 Técnicas de imagen empleadas en Terapia de Resincronización Cardíaca.....	12
1.4 Optimización de los dispositivos de resincronización.....	25
1.5 Justificación del proyecto: Necesidad de mejorar la respuesta a la terapia de resincronización.....	28
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	32
2.1 Subproyecto 1.....	35
2.2 Subproyecto 2	35
3. ARTÍCULOS PUBLICADOS	36
3.1 Subproyecto 1:	
<p>E. Silva, B Eng, M. Sitges, PhD, L. Mont, PhD, V. Delgado, MD, D. Tamborero, B Eng, B. Vidal, PhD, M. Godoy, MD, S. Poyatos, RN, C. Pare, PhD, M. Azqueta, MD, J. Brugada, PhD. Quantification Of Left Ventricular Asynchrony Throughout The Whole Cardiac Cycle With A Computed Algorithm: Application For Optimizing Resynchronization Therapy. <i>J Cardiovasc Electrophysiol.</i> 2009;20(10):1130-6.</p> <p>Silva, E., Sitges, M., Doltra, A., Mont, L., Vidal, B., Castel, M.A., Tolosana, J.M., Berruezo, A., Juanatey, J.R.G., Brugada, J., <i>Analysis Of The Temporal Delay In Myocardial Deformation Throughout The Cardiac Cycle: Utility For Selecting Candidates To Cardiac Resynchronization Therap. Heart Rhythm.</i> 2010. Nov;7(11):1580-6.</p>	
3.2 Subproyecto 2:	
<p>Silva, E., Bijnes, B., Doltra, A., Mont, L., Vidal, B., Andreu D., Tolosana, J.M., Berruezo, A., Brugada, J., Sitges M. <i>Impact Of The Underlying Myocardial Substrate On The Correlation Between Electrical Activation And Mechanical Contraction Sequences: Implications For Cardiac Resynchronization Therapy.</i> [En revisión]</p>	
4. DISCUSIÓN CONJUNTA	76
5. CONCLUSIONES	92
6. BIBLIOGRAFÍA	95

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Papel de la Ingeniería en la medicina actual

Una de las definiciones más aceptadas de Bioingeniería es la propuesta en 1972 por el "Committee of the Engineer's Joint Council" de los Estados Unidos:

"La Bioingeniería es la aplicación de los conocimientos recabados de una fértil cruzada entre la ciencia ingenieril y la médica, tal que a través de ambas pueden ser plenamente utilizados para el beneficio del hombre".

Esta definición implica una colaboración multidisciplinaria que normalmente no puede obtenerse dentro de la estructura de cada disciplina por separado.

Cuando los ingenieros biomédicos trabajan dentro de un hospital o clínica, son llamados usualmente ingenieros clínicos. Un ingeniero clínico es una persona graduada de un programa académico de ingeniería que lo acredita y que está comprometido en la aplicación del conocimiento científico y tecnológico, desarrollado a través de la docencia y de la experiencia profesional subsecuente, dentro del ambiente del cuidado de la salud, apoyando actividades clínicas.

En la actualidad, los avances en los sistemas de captación y procesamiento de imágenes médicas, permiten dotar a los clínicos de herramientas muy potentes que les ayudan en el desarrollo de su actividad clínica e investigadora. Pero no todas las herramientas comerciales permiten obtener la información necesaria para llevar a cabo ciertas investigaciones. Por esta razón surge la necesidad de realizar un procesamiento avanzado de ciertas imágenes médicas. Esta investigación estará centrada en la aplicación de los conocimientos ingenieriles en el campo de las señales e imagen cardíaca, por lo que primeramente deberemos definir una serie de conceptos.

La imagen médica, es la técnica y el procesamiento necesario para crear imágenes del cuerpo humano (o partes y función del mismo) para los propósitos clínicos

(procedimientos médicos que buscan revelar, diagnosticar o examinar la enfermedad) o de la ciencia médica (incluyendo el estudio de la anatomía y la fisiología).

El **procesado de imagen** es cualquier forma de procesado de señal en el que la entrada es una imagen, como una fotografía o un vídeo, y la salida puede ser una imagen o un conjunto de características o parámetros relacionados con esa imagen.

Sirviéndonos de los conocimientos de procesado de señal/imagen, y de las imágenes cardiacas obtenidas mediante diferentes sistemas de adquisición, propondremos nuevas técnicas que nos permitan obtener parámetros útiles en el análisis de las patologías propuestas en este estudio. Se utilizarán el principio de la correlación cruzada y una serie de herramientas de procesado de señal e imagen programadas en su mayoría en MATLAB® (MATLAB® 7.5, The MathWorks Inc., Natick, MA, 2007) aplicadas en el escenario clínico de la Insuficiencia Cardiaca y la Terapia de Resincronizacion cardiaca.

En procesamiento de señales, la **correlación cruzada** es una medida de la similitud entre dos señales, frecuentemente usada para encontrar características relevantes en una señal desconocida por medio de la comparación con otra que sí se conoce. Es función del tiempo relativo entre las señales, y tiene aplicaciones en el reconocimiento de patrones y en criptoanálisis. Si las señales son idénticas, la correlación cruzada tendrá un valor uno, y si son completamente diferentes, la correlación cruzada tendrá un valor cero.

Dadas dos funciones discretas f_i y g_i la correlación cruzada se define como:

$$(f \star g)_i \stackrel{\text{def}}{=} \sum_j f_j^* g_{i+j}$$

donde el sumatorio se realiza sobre valores enteros de j apropiados; y el asterisco está indicando el conjugado.

Para el caso de dos funciones continuas $f(x)$ y $g(x)$ la correlación cruzada se define como:

$$(f \star g)(x) \stackrel{\text{def}}{=} \int f^*(t)g(x + t) dt$$

donde la integral se realiza para valores apropiados de t .

Todo el procesamiento de los datos se realizó off-line mediante un paquete de software comercia. MATLAB[®] es un entorno de computación y desarrollo de aplicaciones totalmente integrado orientado para llevar a cabo proyectos en donde se encuentren implicados elevados cálculos matemáticos y la visualización gráfica de los mismos. MATLAB[®] integra análisis numérico, cálculo matricial, proceso de señal y visualización gráfica en un entorno completo donde los problemas y sus soluciones son expresados del mismo modo en que se escribirían tradicionalmente.

MATLAB[®] dispone también en la actualidad de un amplio abanico de programas de apoyo especializados, denominados *Toolboxes*, que extienden significativamente el número de funciones incorporadas en el programa principal. Estos *Toolboxes* cubren en la actualidad prácticamente casi todas las áreas principales en el mundo de la ingeniería y la simulación, destacando entre ellos el '*toolbox*' de proceso de imágenes, señal, estadística, etc. Es un entorno de cálculo técnico, que se ha convertido en estándar de la industria, con capacidades no superadas hasta la actualidad en computación y visualización numérica.

1.2 Insuficiencia Cardíaca y Terapia de Resincronización Cardíaca

La insuficiencia cardíaca es el estadio final de diferentes enfermedades cardiovasculares y en la actualidad es uno de los principales problemas sociosanitarios dado el presupuesto económico que conlleva^{1, 2}. En España es la primera causa de hospitalización entre los mayores de 65 años (74.000 hospitalizaciones/año), siendo este elevado número de hospitalizaciones responsable de un consumo estimado entre el 1,8 y 3,1 % del presupuesto sanitario³. Aunque los fármacos y distintas alternativas quirúrgicas han conseguido mejorar la sintomatología y la supervivencia de estos pacientes, son muchos los que continúan teniendo una baja calidad de vida y una alta tasa de mortalidad.

Hasta un 30% de los pacientes con insuficiencia cardíaca evolucionada, desarrollan un trastorno de la conducción eléctrica, que se suele manifestar en el electrocardiograma de superficie con un patrón de bloqueo de rama izquierda. Este trastorno de conducción puede provocar un empeoramiento en la función sistólica o eyectiva del ventrículo izquierdo⁴. El bloqueo de rama izquierda está asociado con una desincronización del septo respecto a la pared lateral del ventrículo izquierdo provocando una pérdida en la eficacia de la contracción mecánica del ventrículo izquierdo⁵.

En los últimos años ha adquirido un gran interés la terapia de resincronización cardíaca (TRC), que trata de contrarrestar los efectos deletéreos del trastorno de la conducción eléctrica sobre la función sistólica ventricular^{6, 7, 8}. Consiste en el implante de un dispositivo de marcapasos con 3 electrodos: uno en la aurícula derecha (si el paciente está en ritmo sinusal), otro en el ventrículo derecho y otro en el ventrículo izquierdo, con la finalidad de estimular ambos ventrículos. El ventrículo izquierdo se estimula desde el epicardio por el electrodo que se coloca habitualmente a través del seno coronario en una vena coronaria, por tanto desde el epicardio. La localización preferida

es la de una vena lateral, dado que el segmento mas retrasado desde el punto de vista eléctrico, y por ende mecánico, suele ser la pared lateral del ventrículo izquierdo cuando existe un BRIHH o bien un retraso en la conducción debido a la estimulación por un marcapasos convencional (electrodo ventricular derecho). El objetivo final de la terapia de resincronización consiste en coordinar la motilidad de los diferentes segmentos del corazón, mejorando la eficiencia en el bombeo sanguíneo.

Numerosos estudios multicéntricos, aleatorizados, incluyendo mas de 8000 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, han demostrado los efectos beneficiosos de la terapia de resincronización en pacientes con insuficiencia cardiaca y trastorno de la conducción intraventricular^{7, 8}. La estimulación biventricular del corazón mejora los síntomas, induce un remodelado reverso del ventrículo izquierdo con reducción de los volúmenes ventriculares, mejoría de la función sistólica y reducción de la insuficiencia mitral, y a la vez, mejora el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, un 20-30% de los pacientes tratados con TRC no presentan una respuesta clínica favorable y hasta un 50% de los pacientes no presentan en la ecocardiografía un remodelado ventricular reverso. La falta de asincronía del ventrículo izquierdo, la presencia de cicatriz transmural en la zona de estimulación del ventrículo izquierdo o la posición no óptima del electrodo ventrículo izquierdo son las principales razones propuestas para explicar esta significativa tasa de no respuesta. Por otra parte, la definición de respuesta a la TRC ha sido también discutida⁹. De hecho, los parámetros empleados para definir respuesta así como los criterios en los que se basa dicha respuesta, tanto clínicos (mejora clase funcional, aumento distancia en el test de los 6 minutos...) como ecocardiográficos (reducción de los volúmenes ventriculares izquierdos en el seguimiento) son motivo de continua controversia¹⁰. Las definiciones han sido variables y además la reproducibilidad de los parámetros empleados (por ejemplo la valoración de

la clase funcional o la medición de un volumen ventricular) es también limitada. Por ello, se plantea la necesidad de evaluar de forma más amplia y global la respuesta a la TRC más que basarse en un único parámetro aislado, puesto que en realidad la respuesta no se comporta de forma dicotómica sino como un espectro de respuestas.

Las guías clínicas actuales consideran el criterio eléctrico como marcador de asincronía ventrículo izquierdo (QRS >120 ms)^{11, 12} y por tanto un criterio indicador de terapia. Sin embargo, un número no despreciable de pacientes con QRS >120 ms, no responden favorablemente a la TRC y, contrariamente, pacientes con QRS <120 ms tratados con TRC han presentado una respuesta favorable en algunos estudios¹³. Todo esto ha hecho que se cuestione la correlación que existe entre la denominada asincronía eléctrica, marcada por la anchura del QRS y la asincronía mecánica entendida esta última como la asincronía existente en la contracción entre diferentes segmentos ventriculares. Esto ha conllevado que en los últimos años, la investigación se haya centrado en la evaluación de la utilidad de distintas técnicas de imagen cardíaca en la identificación de los pacientes con asincronía mecánica. La hipótesis que subyace a este planteamiento es que aquellos pacientes con asincronía mecánica son los que mejor responderían a la TRC independientemente de la anchura de su QRS, puesto que ello denota que existe un problema mecánico potencialmente corregible a través del cambio en la activación eléctrica que supone la TRC. Si pudiéramos identificar esta asincronía mecánica mediante técnicas de imagen, podremos inferir el problema eléctrico de base y corregirlo mediante la TRC. En cambio, la anchura del QRS como marcador de asincronía no siempre traduce una alteración mecánica igual y además, corregible.

Sin embargo, y a pesar del entusiasmo inicial vivido sobre el papel de las técnicas de imagen en la selección de candidatos a TRC, los resultados de los primeros estudios realizados al respecto no han conseguido mejorar el porcentaje de respondedores a la

TRC respecto a aquellos que incluían a los pacientes simplemente por presentar un QRS ancho en el ECG de superficie^{14, 15}. Esto ha llevado a poner en entredicho la utilidad de alguno de estos parámetros basados en imagen cardiaca para determinar asincronía mecánica, debido a una falta de reproducibilidad de los datos entre distintos laboratorios y la complejidad del método, entre otros.

Por otro lado, y también con el objetivo de incrementar el número de respondedores, se han introducido dispositivos con capacidad de programación tanto del intervalo de estimulación auriculoventricular como del intervalo interventricular.

1.3 Técnicas de imagen empleadas en Terapia de Resincronización Cardíaca

La ecocardiografía es actualmente la técnica más utilizada para el análisis de la asincronía mecánica de los pacientes candidatos a TRC ya que su alta resolución temporal permite estudiar fenómenos rápidos dentro del ciclo cardiaco. Las técnicas basadas en el análisis de la motilidad segmentaria son las más utilizadas (análisis de las velocidades a partir de la imagen de Doppler tisular o de deformación basada en ecobidimensional)^{16, 17} ya que permiten la evaluación de la motilidad de diversos segmentos del ventrículo izquierdo de forma simultánea, en especial con el uso de softwares específicos de postprocesado disponibles en el mercado. No obstante, existen limitaciones inherentes a la técnica que hacen que el método sea imperfecto y de hecho, su papel en la práctica clínica diaria está muy debatido: si se aplican en centros únicos con mucha experiencia, su utilidad en la identificación de pacientes candidatos a la TRC ha sido demostrada; pero en los estudios multicéntricos, la gran variabilidad obtenida en los resultados ha hecho que no se haya podido reproducir su utilidad clínica^{14, 18} y por

ello probablemente, aun no ha sido incorporados en las distintas guías de práctica clínica de las sociedades científicas.

La imagen por Doppler tisular (DTI) se obtiene a partir de aplicar el efecto Doppler a los tejidos, filtrando las velocidades altas del flujo sanguíneo y centrándose en el análisis de los ultrasonidos de alta frecuencia y bajas velocidades reflejados por los tejidos. De este modo, puede analizarse la velocidad con la que se mueve un determinado segmento miocárdico. La desventaja de esta técnica, es la necesidad de alinear de forma paralela el tejido a analizar con el haz de ultrasonidos, de otra forma, el análisis sería erróneo. Por tanto, puede analizarse básicamente la movilidad en el eje longitudinal a partir de los planos apicales o la movilidad transversal a partir de los planos paraesternales. Así podemos analizar con DTI, cómo se mueve a lo largo del ciclo cardiaco un determinado segmento, obteniendo las velocidades tisulares segmentarias sistólicas y diastólicas. Las velocidades tisulares en el eje longitudinal suelen ser máximas en la base y mínimas en el ápex.

Puede analizarse con DTI de onda pulsada un determinado segmento miocárdico y obtener el registro espectral de la velocidad sistólica y de las velocidades diastólicas de ese segmento. A partir de ahí, se puede determinar el intervalo pre-eyectivo de ese segmento, midiendo el tiempo desde el inicio del QRS en el ECG de superficie hasta el inicio o el pico de la onda de velocidad de sistólica. Si eso se aplica en varios segmentos, se puede evaluar la diferencia entre los periodos pre-eyectivos de los distintos segmentos y determinar así, la presencia de retrasos significativos o de asincronía intraventricular. Esto se puede aplicar en un mismo latido a dos paredes miocárdicas (por ejemplo, anterior e inferior en el plano apical de 2 cámaras o lateral y septal en el plano apical de 4 cámaras) (Figura 1) o incluso, a todo el volumen del ventrículo izquierdo con la aplicación del DTI al eco-tridimensional.

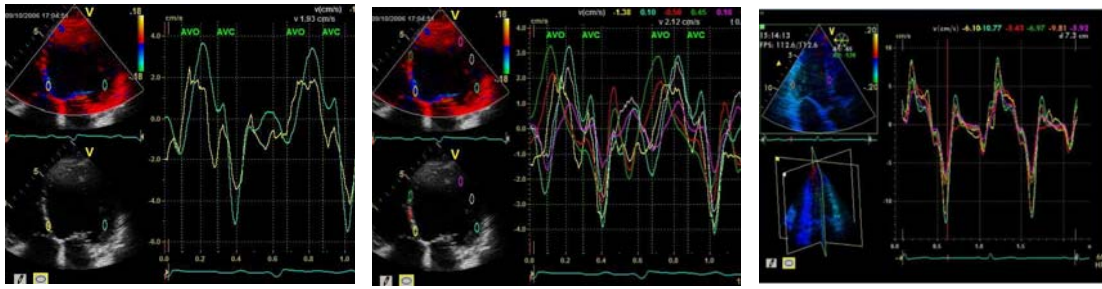


Figura 1: Análisis de velocidad miocárdica del ventrículo izquierdo a partir de la técnica Doppler Tisular aplicada en planos apicales de 4 cámaras con 2 segmentos (izquierda), 6 segmentos (centro) y tridimensional con 6 segmentos en un único latido (derecha). Cada trazo en color representa la velocidad con la que se mueve un determinado segmento del ventrículo izquierdo a lo largo de dos ciclos cardiacos.

Se han descrito múltiples parámetros basados en esta metodología que miden el periodo desde el inicio del QRS hasta el inicio o el pico o el final de la onda sistólica tisular en 2, 6 o hasta 12 segmentos, expresándose como el valor absoluto o la desviación estándar de dichos intervalos de tiempo¹⁹⁻²². Uno de los parámetros descritos más utilizado como marcador de asincronía intraventricular es el tiempo que va desde el inicio del QRS hasta el pico de máxima velocidad sistólica. Un retraso ≥ 60 ms ha demostrado ser predictivo de respuesta clínica y ecocardiográfica a la terapia de resincronización con una elevada sensibilidad y especificidad según la experiencia de autores experimentados en la adquisición e interpretación de imágenes de Doppler Tisular y en estudios realizados en centros únicos^{16, 23, 24} (Figura 2) Asimismo, la asincronía evaluada por velocidades tisulares mejora a lo largo del seguimiento tras la aplicación de la resincronización cardíaca²⁵.

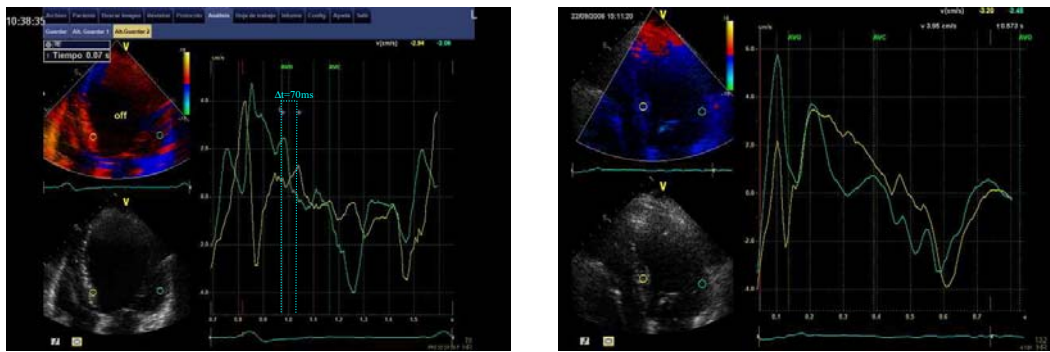


Figura 2: Curvas de velocidad miocárdica del ventrículo izquierdo a partir de la técnica Doppler Tisular en un plano apical de 4 cámaras. La imagen de la izquierda representa unas curvas de velocidad de paredes opuestas (Septal y Lateral) antes de la terapia de resincronización. La imagen de la derecha representa las curvas de velocidad correspondientes a los mismos segmentos a los 2 años de seguimiento tras el inicio de dicha terapia. Puede observarse cómo los picos sistólicos de velocidad miocárdica se han superpuesto, indicando una mejor sincronización en el movimiento del ventrículo izquierdo.

Una variante del Doppler Tisular obtenida a partir de la integración temporal de los datos de velocidad miocárdica, consiste en evaluar el desplazamiento absoluto de los distintos segmentos miocárdicos en sentido longitudinal a partir de los planos apicales del ventrículo izquierdo. La ventaja de esta modalidad es que suele presentar menos contaminación acústica que las curvas de velocidad facilitando el análisis visual cualitativo *on-line* (Figura 3). Sogaard y cols.²⁶ fueron los primeros en describir la aplicación de este método demostrando que un mayor número de segmentos miocárdicos con retraso en el desplazamiento longitudinal, se relaciona con mayor mejoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo tras la terapia de resincronización.

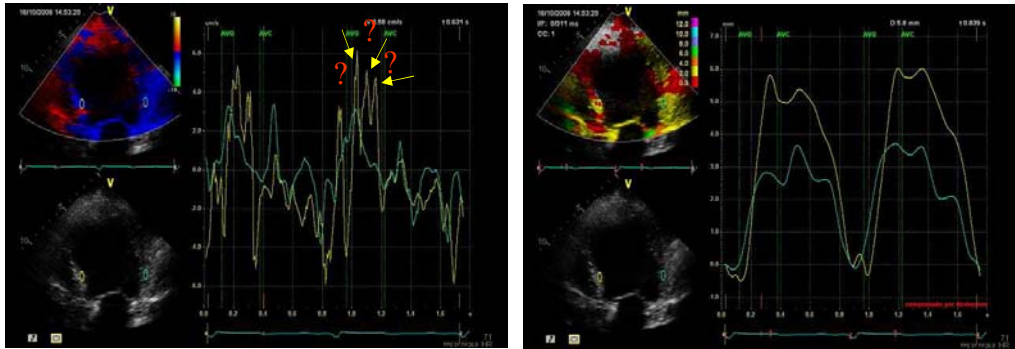


Figura 3: Análisis Doppler Tisular. A la izquierda se muestran dos trazados de velocidad miocárdica segmentaria con varios picos sistólicos. A la derecha, el mismo paciente evaluando desplazamiento derivado del Doppler Tisular. Como se puede observar en la figura de la izquierda, el elevado número de picos en la velocidad sistólica no permite determinar el pico de referencia para evaluar el retraso en la contracción sistólica entre ambas paredes del ventrículo izquierdo. En la figura de la derecha, por el contrario, se trata de información de desplazamiento derivado de la velocidad Doppler, resultando unas curvas más suavizadas, con interpretación más fácil de la asincronía mecánica.

Sin embargo cuando estas observaciones se han intentado trasladar al ámbito multicéntrico, los resultados han sido decepcionantes^{14, 15, 21}. El PROSPECT (Predictors Of Response To Cardiac Resynchronization Therapy) fue un estudio prospectivo, multicéntrico no-randomizado sobre pacientes implantados con un dispositivo resincronizador, para determinar qué medida ecocardiográfica de asincronía mecánica, podría ser utilizada en la selección de candidatos a TRC a la hora de predecir respuesta a dicha terapia. En este caso, los resultados no fueron muy esperanzadores, obteniéndose una sensibilidad y especificidad de las técnicas bastante modesta y concluyendo que no se podía recomendar ninguna medida ecocardiográfica de asincronía para mejorar la selección de pacientes sometidos a TRC.

En el estudio RethinQ(The cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and narrow QRS) se intentó demostrar que aquellos pacientes con un QRS estrecho pero asincronía mecánica demostrada mediante ecocardiografía, también se podrían beneficiar de la TRC mediante el estudio. Sin embargo, los resultados no pudieron demostrar que aquellos pacientes con QRS estrecho y demostración de

asincronía mecánica en el ecocardiograma (según criterios de Doppler Tisular), mejoraran tras la TRC. En este caso, el criterio de respuesta fue un aumento en el consumo máximo de oxígeno de al menos 10 ml por kilogramo de peso corporal por minuto durante la prueba de esfuerzo cardiopulmonar a los 6 meses del implante del dispositivo.

Los resultados negativos de estos estudios multicéntricos indican que en la actualidad no existe ningún criterio mecánico evaluado mediante técnicas de imagen que nos ayude de forma fiable en la selección de pacientes candidatos a respuesta a la TRC. Sin embargo, entrando más en detalle en el PROSPECT, se puede observar cómo los criterios de inclusión no se ajustaban completamente a los especificados en las guías, con un 20% de pacientes con una fracción de eyección superior al 35% y casi un 40% con un diámetro diastólico inferior a 65mm, surgiendo la duda de cómo puede revertir el remodelado de un ventrículo no dilatado (el criterio de respuesta ecocardiográfica a la TRC en el estudio PROSPECT fue una reducción $\geq 15\%$ en el volumen telesistólico del ventrículo izquierdo a los 6 meses de seguimiento respecto al basal). Además, existió un alto porcentaje de imágenes no evaluables, una alta variabilidad intraobservador en las medidas ecocardiográficas agravado por el hecho de utilizar diferentes máquinas con diferentes software para evaluar las señales de Doppler Tisular. Por lo tanto, la suma de las limitaciones técnicas y de una selección subóptima de la población limita la interpretación de estos primeros resultados del estudio.

En un estadio más avanzado, disponemos actualmente de técnicas de imagen que nos permiten evaluar la deformación miocárdica. A diferencia del análisis de la velocidad miocárdica, que evalúa cuan rápido o lento se mueve un segmento miocárdico, el análisis de la deformación miocárdica permite determinar cómo se estira y contrae un determinado segmento miocárdico (cómo se deforma). Por tanto, a priori, el análisis de

la deformación miocárdica nos da una idea mucho más real de lo que es la contractilidad real o activa de dicho segmento y elimina por tanto, el efecto de arrastre de un segmento normocontráctil adyacente a otro acinético, como ocurre en el análisis de la velocidad miocárdica. Actualmente, la deformación miocárdica puede evaluarse de forma incruenta a partir de imágenes de resonancia magnética cardíaca y con mayor resolución temporal de ecocardiografía. La deformación miocárdica por ecocardiografía puede evaluarse, al igual que la velocidad miocárdica, a partir de imágenes de Doppler Tisular o de ecocardiografía bidimensional. En este último caso, se aprovecha la existencia de marcadores acústicos fisiológicos en el miocardio que son seguidos o trazados a lo largo del ciclo cardíaco, hecho que permite determinar su movimiento en las tres direcciones del espacio. Las técnicas de deformación miocárdica, en especial aquellas basadas en imagen bidimensional, permiten el análisis multidireccional de la deformación miocárdica: longitudinal, circunferencial y radial, que son las tres direcciones espaciales en las que se produce deformación de las fibras miocárdicas debido a su compleja distribución tridimensional. Mediante esta técnica, teóricamente, se pueden diferenciar segmentos ventriculares que presentan contracción activa de aquellos acinéticos y que simplemente son traccionados por los segmentos colindantes. Mediante el análisis de la deformación o *strain* del ventrículo izquierdo podemos obtener un mapa polar de activación mecánica del ventrículo izquierdo y medir el *strain* sistólico global y segmentario, obteniendo el estudio completo de la mecánica ventricular izquierda. En este sentido, se ha propuesto el uso del análisis de la deformación miocárdica para analizar la asincronía mecánica del ventrículo izquierdo. Son varios los métodos basados en deformación miocárdica para evaluar asincronía mecánica. Se ha propuesto el uso de strain longitudinal²⁷ así como el uso del strain radial principalmente a partir de imagen de strain 2D (speckle Tracking). En relación a

éste último, se han utilizado dos metodologías similares, midiendo la diferencia temporal en alcanzar la máxima deformación sistólica entre el primer y el último segmento²⁸ o evaluando la diferencia temporal entre la pared anteroseptal y la pared posterior en alcanzar el pico máximo de deformación²⁹ (Figura 4).

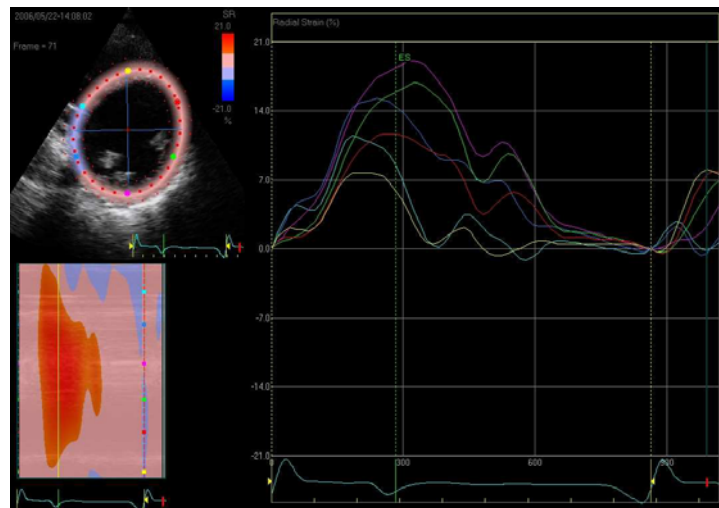


Figura 4: Análisis de la deformación radial mediante *Speckle Tracking* o imagen bidimensional. La figura ilustra un análisis en eje corto a nivel de los músculos papilares del ventrículo izquierdo. Cada color representa un segmento miocárdico determinado. Se puede observar en este paciente con bloqueo de rama izquierda, cómo los segmentos correspondientes a la pared septal y anteroseptal (cyan y amarillo) son los primeros en alcanzar la máxima contracción sistólica en sentido radial, mientras que los segmentos lateral y posterolateral (verde y morado) son los últimos en alcanzar el pico de deformación sistólica.

La ecocardiografía 3D en tiempo real (E3DTR) se ha propuesto también como una técnica de imagen cardíaca útil en la evaluación de la asincronía intraventricular ya que permite analizar simultáneamente la motilidad de todos los segmentos que conforman el ventrículo izquierdo, localizando el segmento que se mueve de forma más retrasada. Analizando la dispersión de los tiempos que tarda cada segmento ventricular en alcanzar el mínimo volumen sistólico se puede evaluar la asincronía ventricular^{30, 31} (Figura 5).

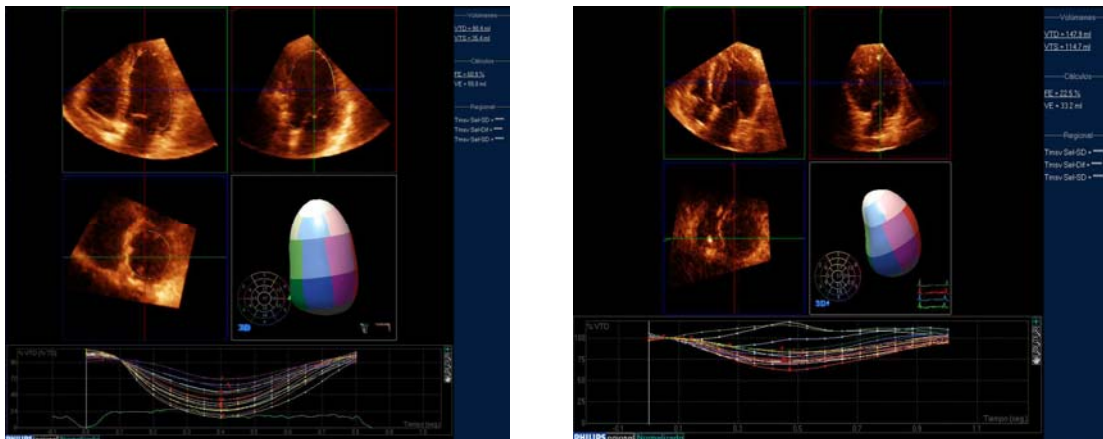


Figura 5: Representación de la contracción ventricular izquierda mediante técnicas de análisis basados en ecocardiografía tridimensional. La imagen de la izquierda representa la reconstrucción tridimensional y la cuantificación del volumen tridimensional del ventrículo izquierdo a lo largo del ciclo cardiaco además de la fracción de eyección. El volumen tridimensional es dividido en 17 segmentos, eliminando el apex, obteniendo el cambio volumétrico segmentario a lo largo del ciclo cardiaco, representando la secuencia de contracción de cada segmento del ventrículo izquierdo en alcanzar el mínimo volumen sistólico. El índice de asincronía se basa en el cálculo de la desviación estándar del tiempo de cada segmento en alcanzar la máxima contracción sistólica. En la imagen de la izquierda se observa la reconstrucción tridimensional de un ventrículo sano, con una fracción de eyección del 61% y un índice de asincronía del 2.1%. La imagen de la derecha representa un ventrículo izquierdo de un paciente candidato a terapia de resincronización cardiaca, con un patrón en la secuencia de contracción más heterogéneo, obteniendo un índice de asincronía del 11.2% y una fracción de eyección del ventrículo del 22%.

Su potencial papel en la predicción de respuesta a la TRC ha sido demostrada en algunos estudios³²⁻³⁴. Kapetanakis et al³² aplicaron este índice de asincronía en diferentes grupos de pacientes, desde voluntarios sanos hasta pacientes con severa disfunción ventricular izquierda de diferentes etiologías, algunos de los cuales recibieron terapia de resincronización. Entre estos últimos, aquellos con un mayor índice sistólico de asincronía tenían posteriormente una mayor respuesta clínica a la resincronización. Marsan et al.³³ realizaron un estudio sobre 60 pacientes sometidos a TRC, proponiendo un valor de corte de este índice (5.6%) como predictor de respuesta volumétrica aguda a la TRC.

Sin embargo, en el momento actual la ecocardiografía tridimensional en tiempo real aún tiene una limitada resolución temporal (15-20 imágenes por segundo), que limita su uso rutinario en la clínica con el objetivo de analizar la compleja mecánica cardiaca.

La Tabla 1 muestra un resumen de los índices de asincronía más empleados, basados en técnicas de imagen ecocardiografía 2D y 3D y los valores de corte propuestos como predictores de respuesta volumétrica.

Autor	Medida	Valores normales	Punto de corte
Bax et al. ²²	DTI: Diferencia temporal entre picos sistólicos de velocidad miocárdica de paredes opuestas	<50ms	≥65ms
Yu et al. ¹⁷	DTI: Desviación estándar de diferencias temporales entre picos sistólicos en 12 segmentos	<30ms	≥33ms
Delgado et al. ²⁹	Speckle Tracking-Strain Radial: Diferencia temporal del pico sistólico máximo del segmento antero-septal respecto al segmento posterior en análisis del strain radial.		≥130ms
Suffoletto et al. ²⁸	Speckle Tracking-Strain Radial: Diferencia temporal del primer al último segmento del VI en alcanzar el máximo pico de strain sistólico radial		≥130ms
Marsan et al. ³³	Eco-3D: DS del tiempo de los 16 segmentos en alcanzar el pico de mínimo volumen expresado como un porcentaje del intervalo RR		5.6%

Tabla 1: Índices de asincronía mecánica más empleados para predecir remodelado reverso, basados en diferentes técnicas de imagen ecocardiográfica bidimensional y tridimensional.

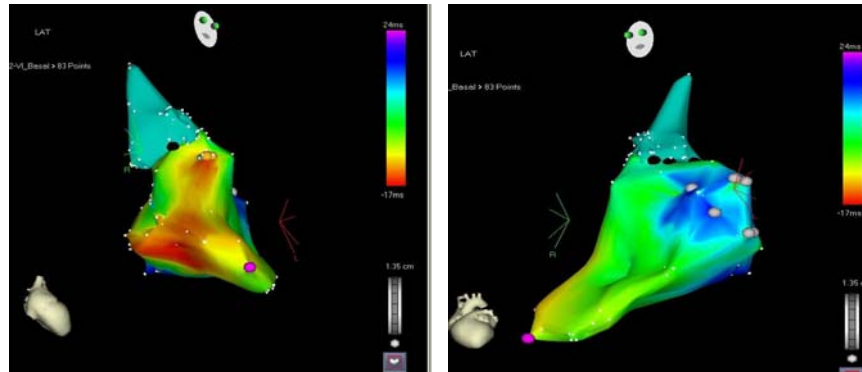
Al margen de las técnicas ecocardiográficas, las técnicas invasivas de mapeo electroanatómico permiten teóricamente conocer la secuencia real de la activación de la despolarización ventricular y por tanto valorar de forma precisa cuáles son las áreas más enlentecidas a nivel eléctrico, es decir evaluar la asincronía eléctrica de forma real (Figura 6). No está claro si existe una correlación directa entre el ECG de superficie y los datos obtenidos en los mapeos electroanatómicos; de hecho, algunos autores han descrito diferentes patrones de activación eléctrica ventricular a pesar de tener similares patrones en el ECG de superficie⁵. Ello se justificaría en parte porque la anchura del QRS en el ECG de superficie no es un indicador preciso de asincronía eléctrica y por

ello, no es un buen predictor de respuesta a la TRC. Por tanto, esta técnica podría ser más útil como método de referencia para evaluar la secuencia real de activación eléctrica que el ECG y utilizarla para compararla con la secuencia de contracción mecánica evaluada con las técnicas ecocardiográficas descritas.

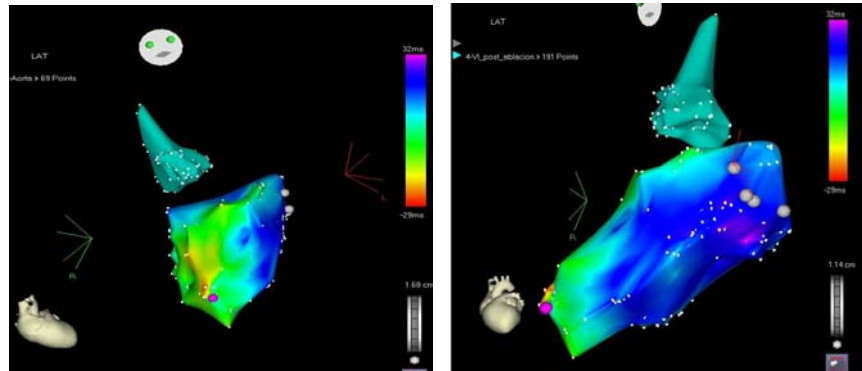
Este último punto tiene importancia dado que una importante limitación en el estudio de la asincronía mecánica del ventrículo izquierdo con técnicas de imagen es que no existe un método de referencia con el que compararse, y por este motivo, los estudios publicados utilizan para validar la técnica, su capacidad para predecir respuesta a la TRC. Sin embargo, tal y como se ha comentado previamente, la definición de respuesta a la TRC tampoco está bien establecida y aunque se acepta la respuesta clínica (con definiciones variables según los distintos autores) y la ecocardiográfica (reducción del volumen telesistólico del ventrículo izquierdo $>10-15\%$), la variabilidad de la misma tampoco es despreciable. Esto, en conjunto con los resultados discordantes de los estudios realizados sobre parámetros ecocardiográficos de asincronía mecánica como el PROSPECT y el ReThinq, nos indica que en realidad desconocemos el mecanismo de acción real de la TRC empezando por la falta de estudios que comparen la actividad mecánica y eléctrica del corazón. En este sentido debería analizarse si aquellos pacientes aparentemente resincronizados desde el punto de vista eléctrico (es decir, aquellos que muestran estrechamiento del QRS con la TRC), presentan también una mejoría en la mecánica ventricular, pues el posible papel del estrechamiento del QRS en el ECG de superficie como predictor de respuesta a la TRC ha estado también controvertido³⁵. Podría ser que la resincronización eléctrica tampoco se correlacionara con la resincronización mecánica y que esto justificara también la falta de respuesta clínica. De hecho, trabajos experimentales han sugerido que es la resincronización mecánica y no la eléctrica, la responsable del efecto beneficioso hemodinámico por

parte de la estimulación biventricular³⁶. Aun así, estos datos no han sido específicamente corroborados en el escenario clínico.

VI normal



VI BRIHH



VI Post-TRC

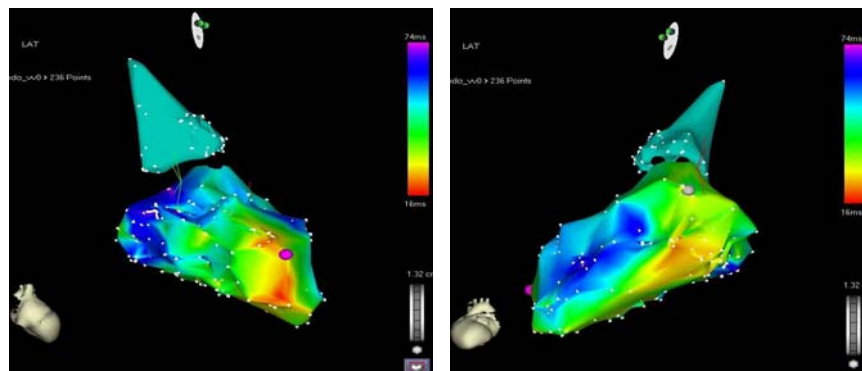


Figura 6: Representación tridimensional de la actividad eléctrica del ventrículo izquierdo obtenido mediante un sistema de navegación intracavitario. Mediante un catéter intracavitario se adquieren datos de la activación eléctrica de las diferentes cavidades, permitiendo mediante un post-procesado obtener las secuencias de activación de las mismas. En la figura, las imágenes de la derecha representan la activación eléctrica del ventrículo izquierdo desde una vista septal y las imágenes de la izquierda representan la activación eléctrica desde una vista lateral. Los colores cálidos (rojo) representan las primeras zonas en activarse, mientras que los colores más fríos (azul y morado) representan las últimas zonas a las que llega el impulso eléctrico. En el panel superior, correspondiente a un ventrículo izquierdo con conducción eléctrica normal y función sistólica normal, se puede apreciar cómo no existe ninguna alteración en el comportamiento eléctrico, con un tiempo global de activación eléctrica de 43ms, comenzando la activación eléctrica por la zona septal y terminando por la zona posterior. En el panel central, se muestra un ventrículo con bloqueo de rama izquierdo, con un tiempo global de activación de 61ms, y como se puede observar, la última zona de activación eléctrica corresponde a la pared lateral. En el panel inferior, es el mismo ventrículo que los anteriores pero con un dispositivo resincronizador implantado y activado. El tiempo de activación global es de 58ms, debido a zonas de cicatriz presentes a nivel subvalvular por debajo del tracto de salida. Así, el retraso eléctrico en la pared lateral se ha corregido mediante el resincronizador.

1.4 Optimización de los dispositivos

Los dispositivos actuales de TRC tienen la capacidad de estimular ambos ventrículos de forma simultánea o secuencial mediante la configuración del intervalo VV (interventricular). Además, en todos ellos y de forma similar a los dispositivos bicamerales (estimulación de aurícula y ventrículo derecho), puede programarse el intervalo de estimulación AV (aurículo-ventricular).

En pacientes con insuficiencia cardíaca, es frecuente la presencia de un intervalo AV prolongado. Además, el bloqueo de rama izquierda está presente en hasta un tercio de estos pacientes. Tanto la prolongación del intervalo AV como el BRIHH provocan un retraso en el periodo de eyección y, en consecuencia, una reducción del tiempo diastólico. Esto lleva a acortar el tiempo de llenado, disminuir la precarga y la consecuente disminución del volumen sistólico, especialmente importante en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Una configuración óptima del intervalo AV y de los retrasos en la activación intraventricular conlleva un tiempo de llenado más largo y un aumento de la precarga. Sin embargo, una configuración que produzca un retraso AV demasiado corto puede causar un cierre prematuro de la válvula mitral, impidiendo la contribución de la contracción auricular al llenado del ventrículo izquierdo (un truncamiento de onda A). Por lo tanto, interesa encontrar el retraso AV óptimo que produzca el tiempo de llenado diastólico más largo sin truncar la contribución auricular al llenado ventricular.

Por otro lado, estos dispositivos también vienen dotados con la capacidad de programar los intervalos de estimulación de los dos ventrículos. La optimización de la estimulación en el retraso interventricular (VV) se puede justificar de acuerdo a una serie de cuestiones.

- En primer lugar, la obtención de una buena sincronización ventricular constituye un objetivo a alcanzar y puede explicar por qué los pacientes en fibrilación auricular también se benefician de la CRT y no sólo por el beneficio producido por la corrección del llenado diastólico debido a la optimización de los intervalos AV.
- Además, la posición epicárdica del electrodo, supone que la activación transmural, por lo general de 30ms, se debe tener en cuenta al considerar los retrasos temporales entre los dos ventrículos.
- Finalmente, los segmentos más retrasados pueden estar localizados en diferentes zonas del ventrículo izquierdo debido a las cicatrices miocárdicas o a las anomalías de la conducción subyacentes.

La posibilidad de programar el intervalo VV con una estimulación biventricular secuencial consigue mejorar el gasto cardiaco de forma aguda según la experiencia descrita por algunos autores³⁷. Este beneficio se traduce en un ligero beneficio clínico a largo plazo (mejor rendimiento en el test de 6 minutos), aunque sin mejoría adicional sobre el remodelado reverso del ventrículo izquierdo ni sobre la mortalidad.³⁸

El intervalo VV óptimo y, en especial, la secuencia de activación puede variar en cada paciente y debe ser individualizado. No hay en la actualidad consenso acerca de cómo se ha de optimizar el intervalo VV. Asimismo, dado que los intervalos auriculo-ventricular y VV están relacionados, tampoco queda claro cuál hay que optimizar primero. Por otro lado, no se ha evaluado si hay que optimizar el intervalo VV de manera periódica o si es suficiente con programar una vez, tras el implante, una determinada secuencia de estimulación biventricular y este intervalo se mantiene constante con el tiempo.

El método más utilizado en la mayoría de los departamentos para optimizar la programación de los dispositivos es la evaluación del efecto agudo sobre la hemodinámica o la sincronía cardiaca mediante ecocardiografía. Así, distintos autores han descrito la optimización de los intervalos AV y VV de forma empírica probando de forma iterativa el efecto de diferentes programaciones sobre la dp/dt, sobre el gasto cardiaco (o como punto intermedio sobre la integral velocidad-tiempo del flujo de salida del ventriculo izquierdo (Figura 7)) , sobre el llenado ventricular o bien sobre la sincronía auriculo-ventricular e inter/intraventricular (Figura 1) ^{37, 39}.

El hecho de que la programación del VV se haga de forma empírica y probando distintos intervalos conlleva que este proceso sea largo y costoso en cuanto a consumo de tiempo, tecnología y personal. Por ello, sería deseable obtener un método semiautomatizado, fácil de implementar y que no requiriera cálculos o medidas repetidas como los que disponemos en la actualidad.



Figura 7: Evaluación del flujo aórtico mediante Doppler con diferentes programaciones del intervalo VV en un paciente portador de un dispositivo de TRC. En la imagen de la izquierda con pre-activación del ventrículo derecho de 30ms, observamos un valor de la integral velocidad-tiempo más reducido que en los otros casos.. La imagen central representa un análisis del flujo del tracto de salida con una configuración correspondiente a una estimulación simultánea de los dos ventrículos. La imagen de la derecha representa la mejor configuración del dispositivo, según nos indica el valor más elevado de la integral velocidad tiempo del flujo de salida, correspondiendo a una configuración de pre-activación del ventrículo izquierdo de 30ms.

1.5 Justificación del proyecto

La mejor comprensión del complejo electromecánico cardíaco, puede ayudar a optimizar los resultados de la Terapia de Resincronización Cardíaca de forma que permita obtener mejores respuestas en los pacientes candidatos a dicha terapia. Las técnicas de imagen cardíaca existentes en la actualidad nos ofrecen una serie de información que no ha sido totalmente explotada y que mediante su análisis y comprensión nos puede ayudar a mejorar los resultados ya beneficiosos de la TRC.

En primer lugar, es necesario obtener un método que nos permita realizar de una forma sencilla y semiautomática la optimización de los diferentes intervalos que nos permiten configurar los dispositivos programables existentes en la actualidad, ya que como comentamos anteriormente, los métodos existentes en la actualidad hacen que este proceso sea largo y costoso en términos de personal y utillaje.

En segundo lugar, surge la necesidad de mejorar la selección de los pacientes candidatos a la terapia, de forma que se pueda garantizar un beneficio en estos pacientes en los que se implanta el dispositivo, dado que su coste es elevado y aunque infrecuentes, no está exento de complicaciones asociadas. Para ello, y debido a los malos resultados mostrados con los parámetros propuestos hasta la actualidad¹⁴ surge la necesidad de unos métodos de evaluación de asincronía más robustos y reproducibles. Para ello se plantea realizar un mejor análisis de los datos obtenidos mediante el Doppler Tisular y de los datos de deformación cardíaca. Es deseable también realizar este análisis a lo largo de todo el ciclo cardíaco, de forma que se pueda procesar toda la información obtenida tras el procesado de las imágenes y no sólo analizar puntos discretos de dicha información. La principal limitación de los parámetros de asincronía mecánica propuestos utilizando las técnicas de Doppler Tisular es su baja reproducibilidad y elevada variabilidad, debida en gran parte a la dificultad existente en identificar el pico

sistólico. En algunos pacientes puede observarse más de un pico, o incluso variabilidad entre distintos ciclos cardíacos en un mismo paciente. En otros casos, además, el pico de velocidad más elevado puede encontrarse en el periodo post-sistólico o pre-sistólico, sin un pico claramente definido en sístole (Figura 8). Otra gran limitación del análisis de velocidad es la dependencia del ángulo inherente a la cualquier técnica Doppler. Esto es especialmente importante en los corazones dilatados propios de los pacientes con insuficiencia cardíaca, que presentan a menudo una configuración esférica de difícil medida con DTI.

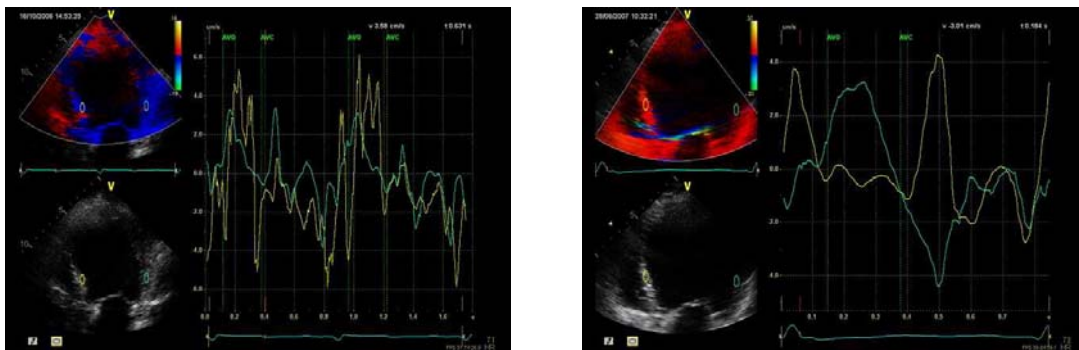


Figura 8: Análisis de asincronía mecánica mediante velocidades tisulares derivadas del Doppler Tisular. La imagen de la izquierda muestra un análisis de velocidades con varios picos sistólicos, dificultando la identificación del pico sistólico correspondiente a la pared septal para determinar el retraso intraventricular. En la imagen de la derecha, se observa una contracción presistólica, sin un pico definido durante la fase sistólica en la traza amarilla correspondiente a la pared septal del ventrículo izquierdo, impidiendo determinar el pico sistólico máximo que nos permita establecer el retraso temporal entre ambas paredes.

Estas limitaciones han llevado al desarrollo de las técnicas de deformación miocárdica basadas en ecocardiografía bidimensional (*Speckle Tracking*) como se ha comentado previamente. Nuevamente, los parámetros que se han utilizado como marcadores de asincronía mecánica se basan en la determinación de la diferencia de tiempo en alcanzar el pico sistólico de *strain* en diferentes segmentos del ventrículo izquierdo. Ello implica el reconocimiento de dichos picos sistólicos de *strain*, que no es clara en muchos casos así como la pérdida de información de lo que ocurre en todos los demás segmentos

miocárdicos y en el resto del ciclo sistólico. Además, los picos sistólicos de deformación (especialmente la radial) tienen habitualmente una forma redondeada más que un pico real, lo cual dificulta aún más su identificación. Por todo ello, pensamos que es necesario conseguir índices derivados de la imagen cardiaca más robustos que eviten las mediciones de picos sistólicos únicos y que integren toda la información disponible a lo largo del ciclo cardiaco y de todos los segmentos miocárdicos posibles.

Por último y para que esta selección de pacientes candidatos a la terapia sea más efectiva, es necesario comprender mejor la correlación entre la actividad eléctrica y mecánica existente en estos pacientes y cómo puede afectar en la respuesta. Una forma de obtener este conocimiento radica en el estudio de la información tridimensional de las cavidades cardiacas que nos proporcionan diferentes técnicas de imagen, tanto para el estudio del comportamiento eléctrico como mecánico. De esta forma se puede evaluar el comportamiento eléctrico y mecánico ante un impulso eléctrico en un ventrículo disfuncionante candidato a resincronización. Asimismo, se puede analizar el comportamiento electromecánico en el momento agudo tras el implante, viendo cómo se puede corregir o no la falta de sincronía electromecánica y estudiando las causas de esta mejoría, con el fin de optimizar la selección de los candidatos a la terapia. Para ello, el postprocesado de imágenes derivadas de los mapas electroanatómicos nos permitiría reconstruir tridimensionalmente la secuencia de activación eléctrica con el desarrollo de herramientas adecuadas. Paralelamente, el uso de ecocardiografía tridimensional en tiempo real nos aporta el conocimiento de la secuencia de contracción mecánica ventricular y finalmente la resonancia cardiaca aporta información sobre las existencia y características de cicatrices miocárdicas. La integración de todas estas técnicas de imagen proporcionaría información única para conocer mejor la compleja electromecánica ventricular y su interacción con la TRC.

Con estos fines, la aplicación de los conocimientos de bioingeniería médica sobre postprocesado de señal e imagen permitiría obtener herramientas más robustas y útiles para comprender mejor la fisiopatología y responder mejor a preguntas clínicamente relevantes en el campo de la insuficiencia cardiaca y la TRC.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Este proyecto trata de desarrollar una serie de **herramientas para el análisis computacional basado en imagen cardiaca** orientado fundamentalmente al escenario clínico de la insuficiencia cardiaca y la TRC. La **hipótesis global** del proyecto es que el análisis más preciso de la electromecánica a partir del postprocesado de técnicas de imagen cardiaca puede mejorar los resultados clínicos de la TRC.

Con el uso de estas herramientas basadas principalmente en una plataforma de procesado de señales e imágenes (MATLAB[®]) se pretende determinar de una forma cuantitativa la existencia o la ausencia de asincronía intraventricular para identificar posibles respondedores a la terapia y para optimizar los dispositivos de resincronización. Asimismo, se pretende desarrollar herramientas que permitan conocer mejor la electromecánica ventricular y conocer su interrelación con la TRC.

Emplearemos para ello diversos métodos de análisis de señal y de imagen sobre la información obtenida de las diferentes modalidades de imagen cardiaca.

Dividiremos la tesis en dos subproyectos, orientados cada uno de ellos a un planteamiento clínico diferente dentro del contexto clínico de la insuficiencia cardiaca y la TRC.

En el **primer subproyecto**, se tratará de obtener parámetros de asincronía mecánica ventricular basados en imágenes ecocardiográficas, tanto con información Doppler como de deformación (*strain*) derivada de eco-bidimensional. La **hipótesis** correspondiente a este primer subproyecto se fundamenta en que un postprocesado avanzado de señal e imagen cardiaca permite optimizar el análisis de la mecánica ventricular, pudiéndose aplicar en el estudio de la asincronía ventricular para mejorar la identificación de candidatos a la terapia y para optimizar los dispositivos de resincronización.

Este subproyecto consta de dos estudios. El primer estudio propone un nuevo índice basado en la información Doppler que cuantifica la asincronía intraventricular a lo largo de todo el ciclo cardiaco, y su utilidad a la hora de predecir respuesta y en la optimización del intervalo interventricular del dispositivo.

En el segundo estudio, y con el objetivo de superar las limitaciones técnicas del Doppler Tisular propuesto en el primer estudio, proponemos un índice de asincronía basado en la deformación miocárdica obtenida a partir de las imágenes ecocardiográficas bidimensionales analizando su utilidad a la hora de predecir respuesta a la TRC.

En el **segundo subproyecto**, se desarrollarán herramientas de postprocesado de imagen cardiaca para analizar la relación entre la activación eléctrica y mecánica ventricular, el posible papel del substrato miocárdico subyacente y su interrelación con la TRC. La **hipótesis** de este subproyecto es que la correlación entre la activación eléctrica y mecánica varía según el substrato miocárdico subyacente y que por tanto, no siempre es constante y que su corrección determina la eficacia de la TRC. Así, patrones similares electrocardiográficos obtenidos mediante el análisis del ECG, podrían producir acciones mecánicas diferentes justificando en parte por que la anchura del QRS es un mal marcador de respuesta a la TRC.

Con la finalidad de demostrar estas hipótesis, los objetivos concretos del proyecto son:

1.- Subproyecto 1: ANÁLISIS DE ASINCRONÍA VENTRICULAR

1.1 Evaluar la utilidad de un nuevo índice de asincronía intraventricular, basado en información derivada de eco-Doppler, en la predicción de respuesta a la TRC y la optimización del intervalo biventricular del dispositivo, y analizar su evolución en el seguimiento de los pacientes sometidos a esta terapia.

1.2 Evaluar la utilidad de un índice de asincronía intraventricular, basado en el análisis de la deformación miocárdica derivada de ecocardiografía bidimensional, en la predicción de respuesta a la terapia y analizar el efecto de la terapia en su evolución durante el seguimiento.

2.- Subproyecto 2: ANÁLISIS DE ELECTROMECAÁNICA CARDIACA

2.1 Caracterizar las propiedades electromecánicas del ventrículo izquierdo en pacientes con función sistólica del ventrículo izquierdo normal como en pacientes disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca

2.2 Evaluar los cambios electromecánicos en el ventrículo izquierdo tras el implante del dispositivo de TRC

2.3 Analizar la influencia del substrato miocárdico en pacientes con disfunción ventricular izquierda atendiendo a la existencia de cicatriz transmural o no.

3. ARTÍCULOS PUBLICADOS

Quantification of Left Ventricular Asynchrony Throughout the Whole Cardiac Cycle with a Computed Algorithm: Application for Optimizing Resynchronization Therapy

E. SILVA, B. ENG., M. SITGES, PH.D., L. MONT, PH.D., V. DELGADO, M.D.,
D. TAMBORERO, B. ENG., B. VIDAL, PH.D., M. GODOY, M.D.,
S. POYATOS, R.N., C. PARE, PH.D., M. AZQUETA, M.D., and J. BRUGADA, PH.D.

From the Thorax Institute, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain ^IDIBAPS-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

Computerized Assessment of Dyssynchrony. *Introduction:* Measurement of left ventricular (LV) asynchrony is usually determined on single time points from spectral tissue Doppler imaging (TDI) scans that are frequently difficult to identify or not representative of the whole cardiac cycle. Our aim was to validate a new asynchrony index that evaluates the motion of the LV walls throughout the whole cardiac cycle.

Methods and Results: Ten healthy volunteers and 50 patients undergoing cardiac resynchronization therapy (CRT) were studied with TDI. Wall displacement tracings from the septal and lateral LV walls were analyzed. Cross-correlation was calculated and 2 indices were obtained to assess LV asynchrony: the time delay and the superposition index (SI) between wall displacements. These results were compared between healthy volunteers and CRT patients, and between responders and nonresponders to CRT. Also, the optimal interventricular (VV) interval was based upon the best matching level. Volunteers showed lower asynchrony indices ($83 \pm 2\%$ SI, 17 ± 8 ms time delay) as compared with CRT patients ($63 \pm 15\%$ SI, 73 ± 60 ms time delay, $P < 0.05$). Responders also had more LV dyssynchrony than nonresponders ($58 \pm 15\%$ SI and 92 ± 66 ms vs $68 \pm 12\%$ and 48 ± 34 ms, $P < 0.05$). The optimum VV interval selected by the computed algorithm showed an excellent concordance ($\text{Kappa} = 0.90$, $P < 0.05$) with that determined by other validated methods for optimizing the programming of CRT devices.

Conclusions: This approach allows measurement of LV intraventricular asynchrony throughout the cardiac cycle, being useful to determine the optimum VV interval and to select candidates for CRT. (*J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. 20, pp. 1130-1136, October 2009)

heart failure, resynchronization, dyssynchrony, echocardiography, tissue Doppler imaging

Introduction

It has been demonstrated that intraventricular mechanical dyssynchrony is a powerful prognostic factor independent of left ventricular (LV) ejection fraction (EF), and QRS width in patients with heart failure.¹ Accordingly, it has been postulated that the correction of intraventricular dyssynchrony with cardiac resynchronization therapy (CRT) should improve the prognosis of these patients.² Intensive research has been focused on the detection of intraventricular asynchrony before CRT implantation to justify this therapy and improve the rate of response.

Echocardiography with tissue Doppler imaging (TDI) is the most extensively used technique for this purpose, with

various TDI-derived parameters such as the time to peak systolic velocity.^{3,4} However, technical pitfalls have limited its universal application in routine clinical practice despite the excellent results provided by selected experienced groups.⁴⁻⁶ We propose a new method based on TDI echocardiography to quantify dyssynchrony throughout the cardiac cycle, using all the points of the displacement traces rather than only the peak values. In order to validate this novel approach, we aimed to evaluate its usefulness in predicting response to CRT and optimizing the interventricular (VV) interval of the device.

Methods

Patient Population

This study comprised 10 healthy volunteers and 50 heart failure patients undergoing CRT implantation. The study protocol was approved by our hospital's ethics committee and written informed consent was obtained from all patients according to the World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.

Healthy volunteers

Ten subjects (35 ± 8 years old), without any heart disease or remarkable past medical history (mean LVEF $65 \pm 4\%$),

This study was supported in part by grants from Fundación Española del Corazón 2006, the CENIT program of the Centro de Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTEAM project), and the Spanish Government, REDINSCOR RD06/0003/0008.

Address for correspondence: Marta Sitges, M.D., Ph.D., Thorax Clinic Institute, Hospital Clínic, Villarroel 136, 08036 Barcelona, Spain. Fax: 34-93-451-41-48; E-mail: msitges@clinic.ub.es

Manuscript received 17 December 2008; Revised manuscript received 1 April 2009; Accepted for publication 6 April 2009.

TABLE 1

Clinical and Echocardiographic Baseline Characteristics of the CRT Group

Age (years)	65 ± 10
Male gender (%)	40 (80)
Ischemic etiology (%)	23 (46)
QRS width (ms)	156 ± 30
Six min (6') walking test (m)	265 ± 135
Quality of life (points)	46 ± 36
NYHA functional class	
III	42 (84%)
IV	8 (16%)
LV end-diastolic volume (mL)	179 ± 72
LV end-systolic volume (mL)	230 ± 79
LV EF (%)	25 ± 8
MR grade III-IV (%)	4 (8)
Septum to lateral delay (ms)	65 ± 58

LV = left ventricular; LV EF = left ventricular ejection fraction; MR = mitral regurgitation.

were chosen to be studied as a healthy control group. These healthy volunteers were recruited from a group of population with a normal echocardiographic exam, which had been indicated to rule out cardiac disease in a routine check-up study. All of them showed a QRS duration <120 ms and no history of cardiac disease.

Patients undergoing CRT

Fifty patients (65 ± 10 years old) with LV dysfunction (mean LVEF 26 ± 8%) undergoing CRT implantation were studied. Patients were selected for CRT according to the currently accepted guidelines:⁷ heart failure patients in New York Heart Association Functional Class III-IV, LVEF <35%, and a wide QRS with left bundle branch block (LBBB) morphology on the surface electrocardiogram (ECG). Clinical and echocardiographic baseline characteristics are shown in Table 1.

Echocardiography

The study protocol included a comprehensive transthoracic echocardiogram. Patients and healthy volunteers were scanned using a commercially available system (Vivid 7, General Electric, Milwaukee, WI, USA). In each scan, LV volumes and LVEF were calculated from 4- and 2-chamber apical views by Simpson's rule.⁸ TDI images of the LV were optimized to obtain a frame rate >140 fps from the apical view. Scans were performed before CRT activation (OFF) and with CRT programmed at 3 different VV intervals (LV preactivation at -30 ms, simultaneous biventricular pacing [VV 0 ms] or right ventricular [RV] preactivation at +30 ms).

LV synchrony was evaluated by 3 different methods based on TDI. First, LV synchrony was assessed qualitatively by evaluating the synchronicity in the displacement of the lateral and septal walls in the 4-chamber apical view (Tissue tracking, Echo Pac 4.2.0, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). The sample volume for tissue velocity interrogation was placed at the basal level of the septal and lateral walls. Second, a quantitative evaluation of these wall displacements was performed by using 2 indices of LV dyssynchrony based on the time-delay and the superposition area between the displacement tracings of the septal and lateral walls; for this purpose, wall displacement tracings were exported for later analysis and postprocessing with a Matlab 7.0 (MathWorks

Inc.) script file (see below). Third, LV dyssynchrony was evaluated by measuring differences in time-to-peak myocardial velocity between the septal and the lateral wall.⁹

For VV interval optimization, the sample volume for tissue velocity interrogation was placed at the same level of the septal and lateral walls for each VV sequence in the 4-chamber apical view. Additionally, velocity-time integral (VTI) at the aortic valve was evaluated with pulsed-wave Doppler at each of the VV intervals tested.¹⁰ The optimum VV interval was selected as the one that yielded the highest superposition index and less time delay. The resulting VV optimum intervals were compared to those determined by visual assessment of the superposition of the tracings (determining the interval that yielded the greater superposition of the displacement tracings)¹¹ and with the ones determined by the best hemodynamic response (aortic VTI method).

At 12-month follow-up, a second echocardiography was performed in patients undergoing CRT. Response to CRT was considered when LV end-systolic volume decreased by ≥15%.¹²

Cross-Correlation-Based LV Dyssynchrony Assessment

A cross-correlation function was applied to develop these 2 novel methods of LV dyssynchrony assessment. Cross-correlation is commonly used in signal processing and yields 2 parameters: the time delay between the two analyzed opposite walls and the degree or percentage of superposition between the traces. Both parameters were used to quantify dyssynchrony within the LV and to choose the optimal VV interval.

Cross-correlation was calculated by using the following formula and the degree of similitude between 2 signals was measured:

$$R_{xy}(\tau) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)y(t - \tau)dt,$$

where $x(t)$ and $y(t)$ were the time dependent sequences and τ was the shifting value over the time limits.¹³ Therefore, the closer to 1 the R_{xy} value was, the more similitude existed between the signals.

This mathematical operation and the maximum value of R_{xy} allows for the calculation of the delay between 2 signals obtained at the septal and the lateral walls. Our aim was also to establish an index for the matching level between the 2 obtained traces.

The first step is to establish the reference signal, to determine the sequence that will not be shifted. Cross-correlation between the 2 signals can be calculated, yielding the delay value from the maximum value of R_{xy} .

The next step is to determine the superposition index. For this purpose, the common area between the 2 signals is established and divided by the area under the reference signal. Figure 1 shows the application of the method that yields the 2 indices. The lower the delay, the greater the index value will be, because there will be more matching area. Intraventricular synchrony was quantified according to the superposition index and the time delay of the lateral and septal wall displacement tracings.

CRT Implant

Patients were implanted with a CRT device with or without a defibrillator according to each particular clinical

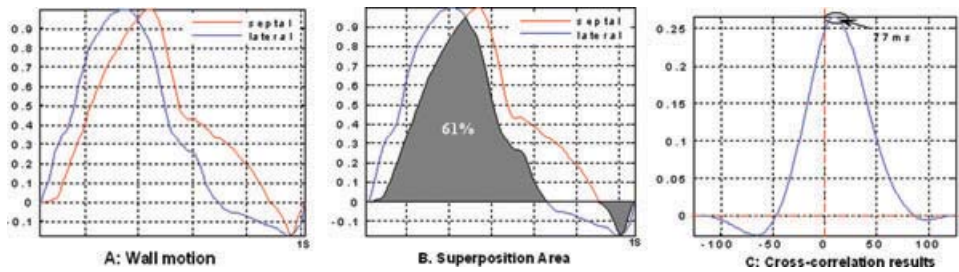


Figure 1. (A) Tissue tracking traces from basal septum and lateral wall. (B) Superposition area between the traces. This method returns 61% coincidence. (C) Cross-correlation result of tissue tracking traces shown in A. Maximum value of cross-correlation is located at 77 ms; thus, the delay between these traces is 77 ms.

indication. Right ventricular and right atrial lead (if the patient was in sinus rhythm) was positioned conventionally. LV lead was positioned in the posterolateral wall through the coronary sinus at a distal cardiac vein. The coronary sinus was catheterized using a guiding catheter. All leads were implanted transvenously.

Statistical Analysis

Quantitative variables are expressed as mean \pm SD, whereas qualitative variables are expressed as number of cases and percentage. Student *t*-test for paired and unpaired data was used to compare quantitative variables. Differences between ischemic and nonischemic patients were assessed by nonparametric test (Mann Whitney *U*-test and Wilcoxon's test). Kappa test was used to evaluate the agreement between the computed and visual methods as well as with the aortic VTI method to choose the optimum VV interval. In addition, receiver operator characteristic (ROC) curve analysis was determined to obtain the cut-off values for each dyssynchrony parameter to predict response to CRT. The optimal cut-off value was defined as the value for which the sum of sensitivity and specificity was maximized. Tissue Doppler tracings were acquired twice by the same observer and once by an experienced observer in 25 random participants to quantify intraobserver and interobserver reproducibility. Bland-Altman analysis was performed and intra- and interobserver reproducibilities are expressed as mean difference \pm 2SD.¹⁴

Statistical significance was defined at $P < 0.05$. All data were analyzed using the SPSS version 14.0 statistical package (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Results

Assessment of Baseline LV Mechanical Dyssynchrony

TDI provided reliable traces in all patients. Mean intraobserver reproducibility was $1 \pm 2.3\%$ for SI and 2.1 ± 1.7 ms for time delay and interobserver reproducibility was $2.7 \pm 2.5\%$ and 3.6 ± 2 ms for time delay.

Table 2 shows the index values of the healthy control and CRT patient groups. A high level of superposition between the displacement of the septal and lateral wall as well as a short time delay displacement was observed among healthy volunteers, indicating only minor dyssynchrony in these subjects. However, CRT patients showed a reduced superposition index as well as a longer time delay displacement at baseline. After 12 months follow-up of CRT, these LV dyssynchrony indices significantly improved (Figure 2).

Novel LV Dyssynchrony Indices for Predicting Response to CRT

At 12-month follow-up, 25 patients (50%) responded to CRT while the remaining 25 (50%) showed no LV reverse remodeling. Mean indices of time-delay displacement and superposition index were significantly different in the nonresponder patients, showing less dyssynchrony at baseline as compared to responders. However, when LV dyssynchrony was evaluated by measuring septal to lateral wall delay with peak systolic myocardial velocities from TDI, we could not demonstrate significant differences between the groups, although a similar trend was observed (Figure 3). QRS width was also similar in both groups of patients.

Figure 4 shows the ROC analysis for the different parameters used to evaluate dyssynchrony to predict response to CRT. Superposition index and time-delay displacement showed better areas under the curve (AUC) as compared to TDI-derived septal to lateral wall delay (0.72, 0.73, and 0.60, respectively). A cut-off of 62% of superposition yielded a sensitivity and specificity of 63% and 80%, respectively, to predict favorable response to CRT. A cut-off value of 52 ms of time-delay displacement predicted CRT response with a sensitivity and specificity of 71% and 68%, respectively. Finally, a cut-off value of 55 ms for septal to lateral wall delay measured with velocity imaging yielded a sensitivity and specificity of 58% and 56%, respectively, to predict response to CRT.

When CRT patients were divided in 2 groups according to the etiology of the underlying cardiomyopathy, only in the nonischemic group ($n = 26$), superposition index, and time-delay displacement were significantly different in responders as compared to non-responders. In the ischemic

TABLE 2

Dyssynchrony Parameters: Superposition Index (SI) and Time Delay Analyzed for Healthy Volunteers and Patients at Baseline and 3 Different Stimulations

	Superposition Index (%)	Temporal Delay (ms)
Healthy volunteers	$83 \pm 2\%$	17 ± 8
CRT patients		
Basal	$63 \pm 15\%$	73 ± 60
+30	$63 \pm 15\%$	75 ± 66
VV0	$66 \pm 15\%$	60 ± 57
-30	$69 \pm 14\%^*$	58 ± 49
Optimal VV interval	$74 \pm 11\%^*$	$42 \pm 42^*$

* $P < 0.05$ vs basal.

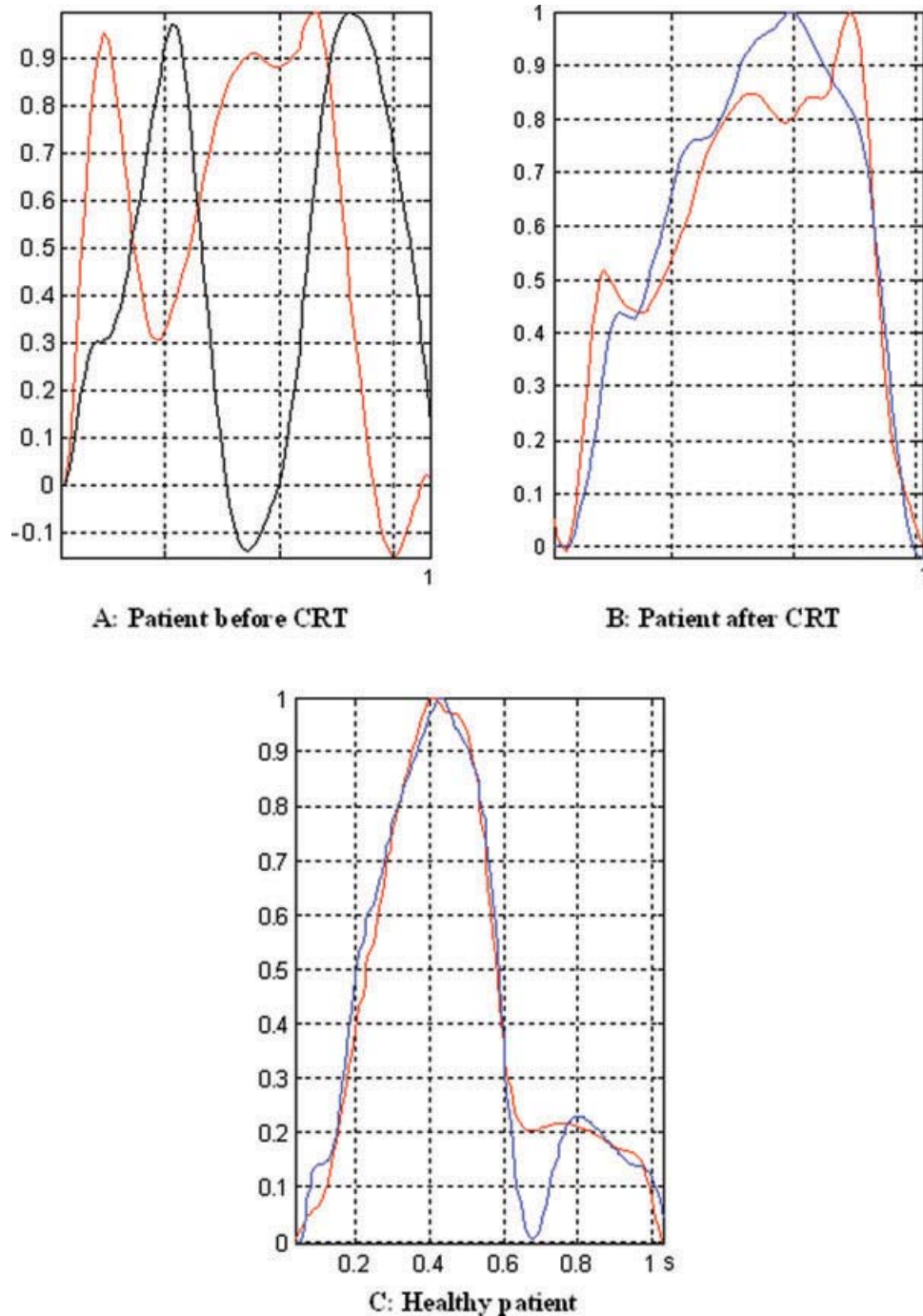


Figure 2. Normalized tissue tracking traces from basal septum and lateral wall. (A) Traces of a patient undergoing CRT before implantation. (B) Traces of the same patient once CRT was started. (C) Traces of a healthy volunteer.

group ($n = 24$), there was a trend toward lower superposition index and higher time-delay displacement in the responders as compared to the nonresponders but failed to reach statistical significance. Septal to lateral delay was not predictive of response in any of both groups (Figure 5).

Role of Superposition Index and Time-Delay Displacement to Optimize VV Interval

Table 3 shows the results of the selection of the optimal VV interval either by the visual approach or by the computed

algorithm. By visual assessment of the superposition of the septal and lateral wall displacement tracings, in 26 (52%) patients the best VV interval was set at -30 ms stimulation, the same result by the quantitative computational method performed in the same 50 patients. Most of the optimal VV interval readings selected by visual choice matched with the optimal VV interval selected by our mathematical algorithm (94% coincidence, Kappa = 0.90, $P < 0.05$)

In 38 patients, the optimum VV interval was also assessed by the best hemodynamic response as determined by the greatest aortic VTI. Results for VV interval optimization in

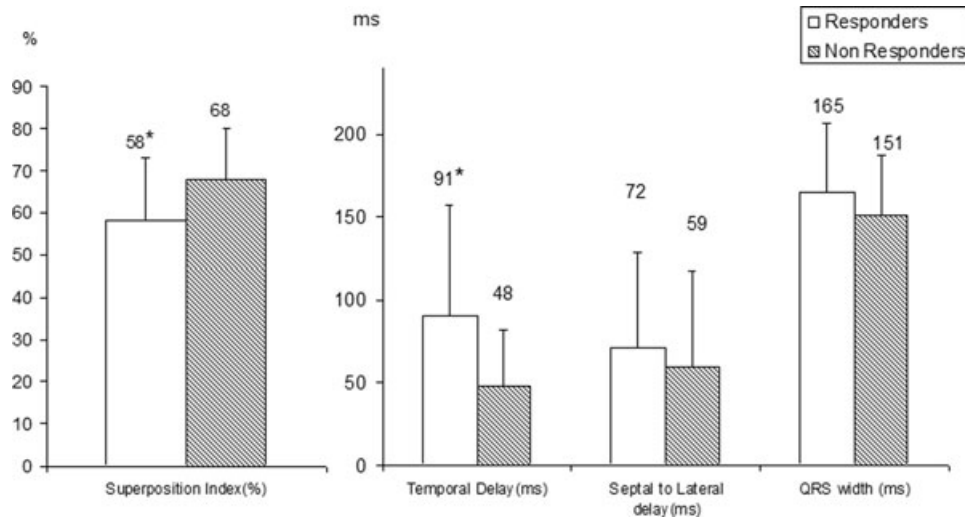


Figure 3. Left ventricular dyssynchrony parameters. Twelve-month responders and nonresponders to CRT, * $P < 0.05$.

these patients by the use of the VTI method and our computed algorithm are shown in Table 4. A good concordance between both methods was observed, with 79% coincidence and a Kappa coefficient = 0.67, $P < 0.05$.

Discussion

Our results show that the application of a mathematical algorithm allows the evaluation of intraventricular asynchrony by quantifying the temporal superposition of LV wall movement throughout the cardiac cycle. This method proved useful to quantify LV dyssynchrony, to predict response and to determine the optimum VV interval in patients undergoing CRT.

In order to quantify LV dyssynchrony, different TDI-derived parameters have been proposed, such as the time to peak systolic velocity of 2 opposite LV walls.⁹ However, these measurements only evaluate time differences between 2 velocity peaks or points, losing all the information related to the whole cardiac cycle. In some cases, if velocity traces are used to measure time difference in peak velocities, there may be more than one systolic peak; also, and despite improved technical developments, the quality of the signal may be too poor to precisely determine the peak velocity.

This limitation may be solved by the use of the displacement modality obtained by the temporal integration of velocity data. This modality yields smoother traces, which are visually easier to understand just by observing whether or not there is intraventricular dyssynchrony according to the superposition of the traces. In this way, it is easy and quick to select the VV interval that draws the most synchronous traces of 2 opposite LV walls, making it specifically useful for optimizing the programming of the device.

However, although the visual impression is easy to achieve, a quantification parameter may be necessary, especially when small differences must be determined, such as in the case of VV interval optimization. Consequently, we developed this mathematical algorithm to quantify the superposition of the tissue displacement traces in order to convert the visual assessment into a numeric value. In our study, among 50 cases, there was 94% coincidence between observers and the mathematical algorithm in choosing the

optimal stimulation. These results could improve optimization of patients who have received CRT, since the subjective dependence on the operator who decides the visual choice is eliminated. The algorithm calculates the delay and the superposition level, so the reproducibility is maximal once the traces are acquired. Finally, this method allows for the evaluation of all the systolic motion, not only the peak systolic phase. This should be equally applied to any manufacturer, provided the system is capable of generating myocardial motion traces derived from DTI or two-dimensional-echo.

Currently, there is no single echocardiographic parameter that can be used to predict response to CRT according to the results of the PROSPECT study,⁶ mainly to the low reproducibility and high variability of most of the proposed indices to assess LV dyssynchrony. We aimed to find a less observer-dependent method by evaluating the motion of the LV walls throughout the whole cardiac cycle, avoiding the cumbersome identification of systolic peaks. Once the myocardial motion curves are traced, there is no variability in the results, whoever measures this information as measurements are done by a computed algorithm.

On the other hand, the results of our study reveal that this quantification can clearly discriminate healthy subjects with normal hearts and no dyssynchrony from patients with LV dysfunction, heart failure, and LBBB. Additionally, among CRT patients the indices were significantly different in nonresponders as compared to responders, who had a lower degree of superposition and longer time delay between the displacement of the septal and lateral LV walls. This difference was not observed when septal to lateral wall delay was assessed by measuring the time difference in peak systolic velocities.

Despite the better accuracy of our newly proposed approach to predict response to CRT as compared with that of the most commonly used method to evaluate ventricular dyssynchrony, namely time difference between septal and lateral peak systolic velocities (septal to lateral delay), the overall accuracy was not optimal. Similarly, the different performance of our proposed indices in the ischemic group may be due to the fact that the determinants of response to CRT may include more than one factor (dyssynchrony, contractile reserve or viability, lead position) and this may be particularly an issue in patients with ischemic cardiomyopathy

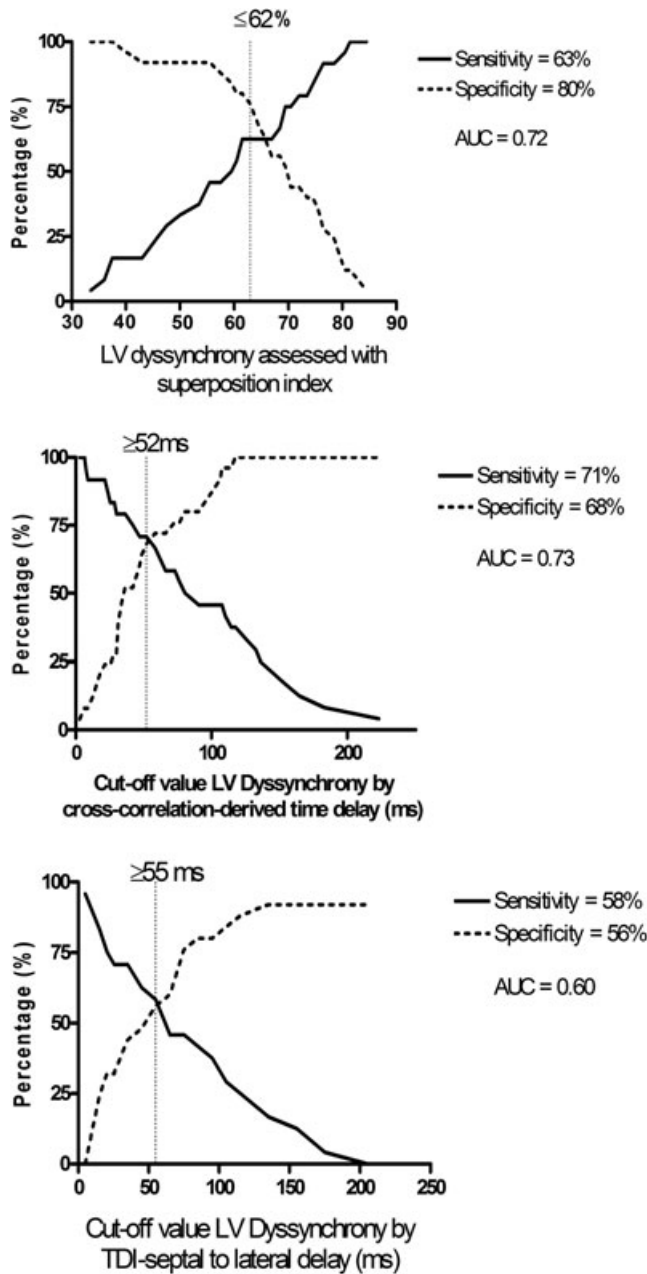


Figure 4. Receiver operator characteristic analysis to predict response to CRT for manually determined septal to lateral delay obtained from TDI images (upper figure), computed superposition index (middle figure), and computed time delay (lower figure).

where scars and necrotic tissue are present.¹⁵ Also, the concordance between LV lead position and the latest activated segment has been recently demonstrated to be a strong determinant of response to CRT.¹⁶ However, despite the small size of the sample analyzed, we could observe a trend even in the ischemic patients that might have become significant with larger populations.

Other authors have reported quantification of LV dyssynchrony using a similar approach. Kanzaki *et al.*¹⁷ developed an index derived from mitral annular velocities obtained by TDI echocardiography by calculating the correlation coefficient (r value) from linear regression analysis. The correlation coefficient expressed the dispersion of the velocities of the lateral and septal walls; however, it failed to illustrate the temporal match-up between their movements as our cross-correlation analysis did.

More recently, Fornwalt *et al.*¹⁸ also used a cross-correlation delay technique to evaluate LV dyssynchrony. They performed a complete cardiac cycle analysis from TDI-derived myocardial velocities to quantify LV dyssynchrony throughout the cardiac cycle. The reported results were extremely good with only 9 ± 5 ms of time delay in a healthy group of subjects. In our control group we obtained 17 ± 8 ms of delay and $83 \pm 2\%$ SI. Fornwalt *et al.* used only a time delay index derived from TDI velocity information to quantify the level of dyssynchrony. However, it is our contention that using 2 indices such as the level of superposition and the time delay between 2 traces could provide more accurate information. This information becomes especially robust and reproducible when derived from displacement analysis instead of myocardial velocity analysis, which tends to have more noisy recordings. In this last study, all subjects were CRT responders or healthy volunteers. We study differences between CRT responders and not responders with 50 patients with displacement DTI information.

Study Limitations

We found a good accuracy for predicting response in our experience; however, we have to acknowledge that our sample of patients was relatively small and therefore, our results should be confirmed in larger, multicentric populations. Also, longer follow-up studies should confirm our findings. Our method proposes 2 indices to assess asynchrony, time delay, and SI; despite being correlated ($r = 0.8$, $P < 0.05$ between time delay and SI), they may yield slightly different results. We tried to use mainly the SI, since the time delay may be less accurate due to the relatively low sampling rate.

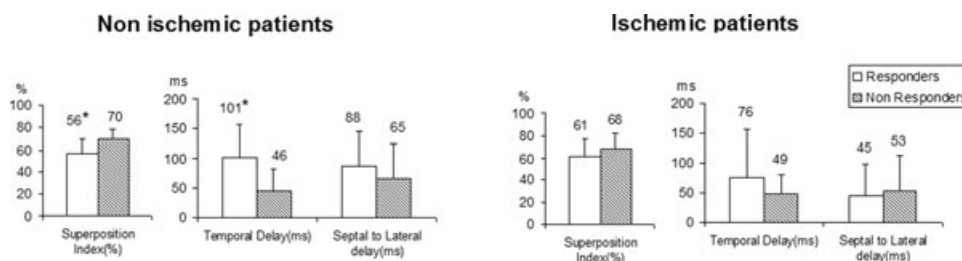


Figure 5. Asynchrony parameters of CRT patients according to the etiology of the underlying cardiopathy and to the response at 12-month follow-up, * $P < 0.05$.

TABLE 3

Optimum VV Interval Choice by the Visual and the Computed Algorithm Methods

Visual Impression	Computed Algorithm		
	+30	VV0	-30
+30	7	2	0
VV 0	1	14	0
-30	0	0	26

TABLE 4

Optimum VV Interval Choice by the Hemodynamic (Aortic Velocity Time Integral) and the Computed Algorithm Methods

Aortic VTI	Computed Algorithm		
	+30	VV0	-30
+30	5	1	3
VV0	1	11	0
-30	2	1	14

However, if 2 different VV intervals yield a very similar SI, we would study the time delay value, choosing the stimulation with lower delay. We did not perform viability studies in all patients; availability of this information might have added value to the prediction of response especially in the ischemic group, probably increasing the accuracy of our indices when adjusted for the presence and extent of myocardial scars.

In conclusion, we propose the use of a mathematical algorithm to quantify LV dyssynchrony throughout the whole cardiac cycle; this quantification may be of help in stratifying the probability of response to CRT as well as in optimizing the programming of CRT devices.

References

- Bader H, Garrigue S, Lafitte S, Reuter S, Jais P, Haissaguerre M, Bonnet J, Clementy J, Roudaut R: Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:248-256.
- Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L: The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539-1549.
- Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, Lin H, Kong SL, Lam YM, Hill MR, Lau CP: Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438-445.
- Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, Van Der Wall EE, Schalij MJ: Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834-1840.
- Yu CM, Fung JW, Zhang Q, Chan CK, Chan YS, Lin H, Kum LC, Kong SL, Zhang Y, Sanderson JE: Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of cardiac remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2004;110:66-73.
- Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, Sun JP, Nihoyannopoulos P, Merlino J, Abraham WT, Ghio S, Leclercq C, Bax JJ, Yu CM, Gorcsan J 3rd, St John Sutton M, De Sutter J, Murillo J: Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608-2616.
- Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, Freedman RA, Hayes DL, Hlatky MA, Kerber RE, Naccarelli GV, Schoenfeld MH, Silka MJ, Winters SL, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Gregoratos G, Hiratzka LF, Faxon DP, Jacobs AK, Fuster V, Smith SC: ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002;106:2145-2161.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, 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* 1989;2:358-367.
- Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, Gorcsan J, 3rd, Hayes DL, Kass DA, Knuuti J, Leclercq C, Linde C, Mark DB, Monaghan MJ, Nihoyannopoulos P, Schalij MJ, Stellbrink C, Yu CM: Cardiac resynchronization therapy: Part 1—issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2153-2167.
- Boriani G, Muller CP, Seidl KH, Grove R, Vogt J, Danschel W, Schuchert A, Djiane P, Biffi M, Becker T, Bailleul C, Trappe HJ: Randomized comparison of simultaneous biventricular stimulation versus optimized interventricular delay in cardiac resynchronization therapy. The Resynchronization for the Hemodynamic Treatment for Heart Failure Management II implantable cardioverter defibrillator (RHYTHM II ICD) study. *Am Heart J* 2006;151:1050-1058.
- Vidal B, Sitges M, Marigliano A, Delgado V, Diaz-Infante E, Azqueta M, Tamborero D, Tolosana JM, Berruzo A, Perez-Villa F, Pare C, Mont L, Brugada J: Optimizing the programming of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2007;100:1002-1006.
- Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, Van Der Wall EE, Zhang Q, Schalij MJ, Chan JY, Yu CM: Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006;97:260-263.
- Proakis JG, Manolakis DK: *Digital Signal Processing: Principles, Algorithms and Applications*, 3rd ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 1995, p. 118.
- Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-310.
- Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, Kaandorp TA, de Roos A, Schalij MJ, Van Der Wall EE, Bax JJ: Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:657-660.
- Ypenburg C, van Bommel RJ, Delgado V, Mollema SA, Bleeker GB, Boersma E, Schalij MJ, Bax JJ: Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1402-1409.
- Kanzaki H, Jacques D, Sade LE, Severyn DA, Schwartzman D, Gorcsan J, 3rd: Regional correlation by color-coded tissue Doppler to quantify improvements in mechanical left ventricular synchrony after biventricular pacing therapy. *Am J Cardiol* 2003;92:752-755.
- Fornwalt BK, Arita T, Bhasin M, Voulgaris G, Merlino JD, Leon AR, Fyfe DA, Oshinski JN: Cross-correlation quantification of dyssynchrony: A new method for quantifying the synchrony of contraction and relaxation in the heart. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1330-1337 e1.

Analysis of temporal delay in myocardial deformation throughout the cardiac cycle: Utility for selecting candidates for cardiac resynchronization therapy

Etelvino Silva, B Eng,* Marta Sitges, MD, PhD,* Adelina Doltra, MD,* Lluís Mont, MD, PhD,* Barbara Vidal, MD, PhD,* M. Angeles Castel, MD, PhD,* J. María Tolosana, MD,* Antonio Berruezo, MD, PhD,* J. Ramon González Juanatey, MD,[†] Josep Brugada, PhD*

From the *Thorax Institute, Hospital Clínic, IDIBAPS-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Barcelona, Spain, [†]Cardiology Department, IDIS Institute, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.

BACKGROUND Analysis of myocardial strain using two-dimensional (2D) echocardiography to assess left ventricular (LV) mechanical dyssynchrony by measuring time differences in peak systolic strains from opposing LV walls has been proposed. However, peak systolic strain may be difficult to identify.

OBJECTIVE The purpose of this study was to evaluate (1) LV dyssynchrony by assessing the overlap among strain traces of the LV walls throughout the cardiac cycle and (2) its usefulness in identifying responders to cardiac resynchronization therapy (CRT).

METHODS Fifty patients with heart failure and LV systolic dysfunction undergoing CRT were studied with 2D echocardiography at baseline and 6-month follow-up. Myocardial radial strain and circumferential strain were analyzed using commercially available software. The resulting strain traces were postprocessed with a mathematical script.

RESULTS Quantification of LV dyssynchrony was expressed as an index of temporal overlap from the analyzed traces. Responders to CRT were defined by $\geq 15\%$ reduction of LV end-systolic volume at

6-month follow-up. Responders to CRT had higher LV dyssynchrony in both radial strain and circumferential strain analysis. A cutoff time overlap $\geq 7\%$ for radial strain (area under the curve 0.79) and $\geq 8.5\%$ for circumferential strain (area under the curve 0.66) identified responders to CRT.

CONCLUSION Quantifying the temporal superposition of LV wall deformations with a computed algorithm allows measurement of LV intraventricular dyssynchrony throughout the cardiac cycle. The derived index is useful in stratifying the probability of response to CRT.

KEYWORDS Cross-correlation; Delay index; Dyssynchrony; Resynchronization; Strain

ABBREVIATIONS 2D = two-dimensional; CRT = cardiac resynchronization therapy; LV = left ventricle; LVEF = left ventricular ejection fraction; NYHA = New York Heart Association; LBBB = left bundle branch block; RBBB = right bundle branch block

(Heart Rhythm 2010;7:1580–1586) © 2010 Heart Rhythm Society. All rights reserved.

Introduction

Cardiac resynchronization therapy (CRT) improves symptoms and reduces mortality in heart failure patients. The final objective of CRT is restoration of synchronous mechanical contraction of the left ventricle (LV), if possible, thereby improving LV stroke volume. Evaluation of mechanical dyssynchrony by cardiac imaging has been postulated as a more accurate marker of response to CRT than QRS duration.¹ Intensive research has focused on the detection of intraventricular dyssynchrony before

CRT implantation to improve the rate of response.^{2,3} The most frequently used techniques for evaluating dyssynchrony by cardiac imaging rely on time differences between systolic peaks of either myocardial velocities or strains.^{4–6} Both can be derived from tissue Doppler imaging or two-dimensional (2D) speckle tracking echocardiography (2D strain).^{7,8} The advantage of newer 2D strain technique over tissue Doppler imaging is the independence of the angle of incidence. We propose a new index based on speckle tracking strain imaging for quantifying LV dyssynchrony. The index characterizes the temporal superposition of segmental myocardial strain traces throughout the cardiac cycle on the circumferential and radial axes. Evaluating all deformation traces avoids the need to identify peak values. To validate this novel approach, we aimed to assess the usefulness of the index in predicting response to CRT and how that index is modified after CRT.

The study was supported in part by grants from the CENIT program of the Centro de Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTEAM project) and from the Spanish Government, REDINSCOR RD06/0003/0008. **Address reprint requests and correspondence:** Dr. Marta Sitges, Thorax Clinic Institute, Hospital Clínic, Villarroel 136, 08036 Barcelona, Spain. E-mail address: msitges@clinic.ub.es. (Received March 18, 2010; accepted June 28, 2010.)

Methods

Patient population

The present study included 10 healthy volunteers and 50 heart failure patients undergoing CRT implantation. The study protocol was approved by our hospital's ethics committee, and written informed consent was obtained from all patients according to the World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.

Healthy volunteers

Ten subjects (age 35 ± 10 years) without any heart disease or remarkable medical history (mean left ventricular ejection fraction [LVEF] $66\% \pm 4\%$, QRS duration <120 ms) were chosen as a healthy control group. These healthy volunteers were recruited from a population group with a normal echocardiographic examination, which was indicated to rule out cardiac disease in a routine check-up study.

Patients undergoing CRT

Fifty patients (age 67 ± 7 years old) with LV dysfunction (mean LVEF $26\% \pm 7\%$) undergoing CRT implantation were studied. Patients were selected for CRT according to currently accepted guidelines⁹ as follows: heart failure patients in New York Heart Association (NYHA) functional class III to IV, LVEF $<35\%$, and wide QRS complex (>120 ms) on surface ECG. Clinical and echocardiographic baseline characteristics are listed in Table 1.

Echocardiography

The study protocol included a comprehensive transthoracic echocardiogram. Patients and healthy volunteers were scanned using a commercially available system (Vivid 7, General Electric, Milwaukee, WI, USA). Patient scans were performed before CRT activation (OFF) and at 6-month follow-up. On each scan, LV volumes and LVEF were calculated from standard four- and two-chamber apical

Table 1 Clinical and echocardiographic baseline characteristics of the cardiac resynchronization therapy group

	Baseline
Age (years)	67 ± 7
Male	36 (72)
Ischemic etiology	15 (30)
QRS width (ms)	177 ± 22
Left bundle branch block	34 (68)
Right bundle branch block	7 (14)
Right ventricle paced	9 (18)
Six-minute walking test (m)	238 ± 163
Minnesota quality-of-life test	46 ± 36
New York Heart Association functional class	
III	42 (84)
IV	8 (16)
LV end-diastolic volume (mL)	216 ± 66
LV end-systolic volume (mL)	162 ± 61
LV ejection fraction (%)	26 ± 7

Values are given as number (%) or mean \pm SD.

LV = left ventricular.

views by Simpson method.¹⁰ Short-axis 2D images of the LV were optimized to obtain a frame rate greater than 40 frames per second.

Two-dimensional or speckle tracking strain

Circumferential and radial 2D strain of the LV were measured in the parasternal short-axis view at the level of the papillary muscles using commercially available software (EchoPac version 7.0.1, General Electric). Radial strain measures the thickening and thinning of myocardium, whereas circumferential strain measures the shortening and lengthening along the curvature of the LV. Special care was taken to avoid oblique views from midlevel short-axis images and to obtain images with the most circular geometry possible. For the analysis, endocardial contours were traced manually at the end-systolic frame, and the software automatically displayed the entire myocardial wall of a region of interest. The speckles within the myocardium were tracked automatically, frame by frame, allowing the operator to validate the tracking and adjust the region of interest if needed. LV myocardium was divided into six segments: septum, anterior, anteroseptum, lateral, posterior and inferior. Radial and circumferential time-strain traces were obtained for all segments and exported for mathematical analysis.

LV dyssynchrony was evaluated by three different methods based on 2D strain analysis: (1) a dyssynchrony index (delay index) based on temporal superposition of all six LV segments in a short-axis view at the midpapillary muscle level—for this purpose we use a customized software that evaluates the temporal superposition of different traces; (2) measurement of the time difference between peak systolic strain of the anteroseptal and posterior LV walls⁵; and (3) measurement of the time difference between peak systolic strain of the first and last LV segments to reach the maximum strain.⁶ The three parameters then were analyzed for their ability to predict CRT response.

At 6-month follow-up, a second echocardiogram was obtained for patients undergoing CRT. Response to CRT was considered LV end-systolic volume decrease $\geq 15\%$ at 6-month follow-up.¹¹

Assessment of LV dyssynchrony: Calculation of the delay index

A cross-correlation function was applied to develop this novel method of LV dyssynchrony assessment. Cross-correlation is commonly used in signal processing and yields the time delay between analyzed traces.

Cross-correlation was calculated by using Equation 1, and the degree of similarity between two signals was measured:

$$R_{xy}(\tau) = \int_{-\infty}^{\infty} x(t)y(t-\tau)dt \quad (1)$$

where $x(t)$ and $y(t)$ = time-dependent sequences, and τ = shifting value over the time limits.¹² Therefore, the closer R_{xy} is to 1, the more superposition exists between

the signals. This mathematical operation and the maximum value of R_{xy} allow the calculation of the delay between two signals. Our aim included establishing an index for the overlap among the traces.

The first step in signal processing is to establish the reference signal in order to determine the sequence that will not be shifted. Cross-correlation between the two signals then can be calculated, yielding the delay value from the maximum value of R_{xy} . We select the reference trace according to the most normal appearance of the traces that are analyzed. We establish this normal pattern from healthy volunteers tracings, which are considered normal. All of these normal traces reach the maximum strain just before aortic valve closure, and all traces do so at the same time. For this reason, our reference trace will be the trace with higher similarity to a normal trace, that is, with maximum strain just before aortic valve closure, as shown in **Figure 1**. The next step is to determine the index of superposition by calculating the time delay between the reference signal and the other traces. Thus, we obtain five delay values, corresponding to the delay of each trace compared to the reference value. The standard deviation of these five delays yields the delay index. The shorter the delay, the lower the index value will be because there will be more matching area among the traces. Intraventricular synchrony was quantified according to the time delay of each segment at the papillary muscles level of the LV.

CRT implant

Patients were implanted with a CRT device with or without a defibrillator according to clinical indication. Right ventricular and right atrial leads (if the patient was in sinus

rhythm) were positioned conventionally. LV lead was positioned in the posterolateral wall through the coronary sinus at a distal cardiac vein whenever possible (lateral vein in 9 patients and anterolateral in 4 patients). The coronary sinus was catheterized using a guiding catheter. No patients had epicardial lead placement.

Statistical analysis

Quantitative variables are expressed as mean \pm SD and qualitative variables as number of cases and percentage. Student's t-test for paired and unpaired data was used to compare quantitative variables. Differences between ischemic and nonischemic patients were assessed by nonparametric test (Mann-Whitney U-test and Wilcoxon test). Receiver operator characteristic curve analysis was performed to obtain the cutoff values for each parameter to predict CRT response. The optimal cutoff value was defined as the maximal sum of sensitivity and specificity. In 12 randomly selected participants, strain tracings were acquired twice by the same observer and once by another experienced observer to quantify intraobserver and interobserver reproducibility. Bland-Altman analysis was performed, yielding intraobserver and interobserver reproducibility expressed as mean difference \pm 2 SD.¹³ The relationship between quantitative variables (decrease in LV end-systolic volume and dyssynchrony indices) was assessed using linear regression analysis and described with the Pearson coefficient (r). $P < .05$ was considered significant. All data were analyzed using the SPSS statistical package (version 15.0, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Results

After postprocessing the 2D echocardiographic images of 300 possible LV segments from the 50 patients, 5% of the

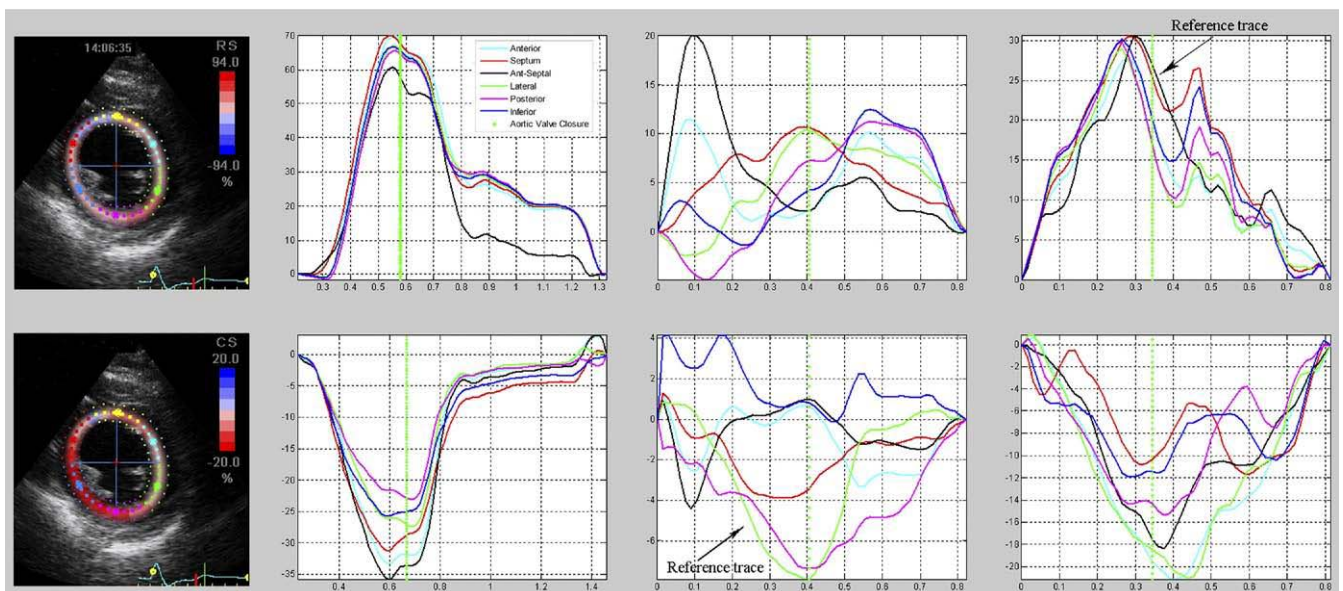


Figure 1 Segmental radial strain traces (**top panels**) and segmental circumferential strain traces (**bottom panels**) from a healthy volunteer (**left**), a responder patient (**center**), and a nonresponder patient (**right**). Note the difference between a patient with high degree of dyssynchrony (**center panel**), represented by disorganized strain traces, and a patient with low grade of dyssynchrony (**right panel**). Reference traces are depicted (*arrow*) and selected according to the most “normal” appearance (see text for details).

Table 2 Clinical and echocardiographic data at baseline and follow-up

	Healthy volunteers	Cardiac resynchronization therapy patients	
		Baseline	6 Months
Six-minute walking test (m)		238 ± 163	431 ± 139†
Minnesota quality-of-life test		46 ± 36	21 ± 16
New York Heart Association functional class			11
III		42 (84)	
IV		8 (16)	—
LV end-diastolic volume (mL)	123.6 ± 12	216 ± 66*	190 ± 67†
LV end-systolic volume (mL)	42.6 ± 6	162 ± 61*	129 ± 59†
LV ejection fraction (%)	66 ± 3	26 ± 7*	34 ± 9†
Radial strain delay index (%)	0.54 ± 0.38	11.92 ± 7.35*	4.30 ± 3.44†
Circumferential strain delay index (%)	1.58 ± 1.3	11.15 ± 5.31*	7.2 ± 3.61†

Values are given as number (%) or mean ± SD.

LV = left ventricular.

* $P < .05$ vs healthy volunteers; † $P < .05$ vs baseline.

traces were removed from analysis due to bad tracking and bad interpretation of the traces.

Table 2 lists the index values of the healthy controls and the heart failure patients. Low dyssynchrony values based on LV segmental radial and circumferential strain dispersions were observed among healthy volunteers, indicating normal, synchronous myocardial deformation in these subjects compared to heart failure patients, who showed significantly higher values of both radial strain and circumferential strain delay indices.

After 6 months of follow-up, these indices were significantly improved in CRT patients depicting decreased LV mechanical dyssynchrony. Echocardiographic parameters also were significantly improved ($P < .05$). LVEF increased from $26\% \pm 7\%$ to $33\% \pm 9\%$, and LV end-systolic volume decreased from 162 ± 61 mL to 130 ± 58 mL. In addition, the distance in the 6-minute walking test increased, the score on the Minnesota quality-of-life test decreased, and NYHA functional class improved.

Mean difference for repeated measurements by the same observer (intraobserver reproducibility) was $-0.55\% \pm 2.78\%$; interobserver reproducibility was $-0.3\% \pm 1.4\%$ (Figure 2).

Predictors of response to CRT

Among the 50 patients undergoing CRT, 31 (62%) were echocardiographic responders at 6-month follow-up; 19 (38%) showed no LV reverse remodeling. Mean delay indices derived from radial and circumferential strain dispersion differed significantly between responders compared to nonresponders, who showed lower values at baseline compared to responders (Table 3).

A cutoff value above 7% overlap for the delay index based on segmental LV radial strain identified responders to CRT with sensitivity of 87% and specificity of 68% (area under the curve 0.79). Regarding the delay index based on segmental LV circumferential strain, a cutoff value above 8.5% identified responders to CRT with sensitivity of 77% and specificity of 53% (area under the curve 0.66; Figure 3). There was a slight but significant correlation between the change in LV end-systolic volume after CRT and these new indices: $r = 0.46$, $P = .001$ for radial strain–derived index; $r = 0.371$, $P = .01$ for circumferential strain–derived index.

Figure 4 shows CRT response as predicted by the delay index, the time difference between anteroseptal and posterior wall peak segmental strain,⁵ and the time difference between the first and last LV segmental strains based on

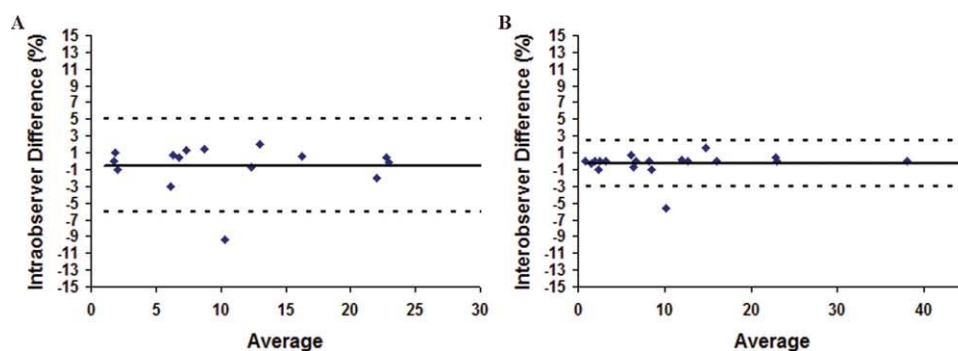


Figure 2 Bland-Altman analysis for repeated measurement performed by the same observer and by two different observers. **A:** Intraobserver analysis of reproducibility. **B:** Interobserver analysis of reproducibility.

Table 3 Baseline characteristics of responders and nonresponders to cardiac resynchronization therapy

	Responders (N = 31 [62%])	Nonresponders (N = 19 [38%])	P value
Age (years)	67 ± 7	69 ± 9	
Male sex	21 (67)	15 (79)	
New York Heart Association functional class	2.79 ± 0.5	2.94 ± 0.6	NS
QRS width (ms)	174 ± 21	181 ± 26	NS
Six-minute walking test (m)	230 ± 155	258 ± 176	NS
LV end-diastolic volume (mL)	225 ± 61	203 ± 73	NS
LV end-systolic volume (mL)	170 ± 59	150 ± 63	NS
LV ejection fraction (%)	27 ± 7	26 ± 8	NS
Mitral regurgitant orifice area (mm ²)	14 ± 14	23 ± 22	NS
Radial strain delay index (%)	13.1 ± 6	7 ± 6	<.001
Circumferential strain delay index (%)	12.7 ± 5	8.9 ± 4	.004
Radial strain posterior–anterior (ms)	80.4 ± 65	34.8 ± 36	.005
Circumferential strain posterior–anterior (ms)	157.6 ± 92	133.1 ± 86	NS
Radial strain first–last (ms)	192.23 ± 113	155.2 ± 167	NS
Circumferential strain first–last (ms)	239.57 ± 97.4	212.4 ± 83	NS

Values are given as number (%) or mean ± SD.
LV = left ventricular.

either radial⁶ or circumferential¹⁴ strain. Delay index derived from segmental LV radial, but not circumferential, strain improved accuracy for predicting response, as shown by a better area under the curve.

Subanalysis according to etiology

In 30% of patients, LV dysfunction was related to an ischemic etiology. In the nonischemic group (70%), delay indices based on both radial and circumferential strains were significantly different in responders (69%) compared to nonresponders (31%; Table 4). When we analyzed the ischemic group, however, only delay index based on radial, but not on circumferential, strain was significantly different in both groups.

Finally, when considering the underlying conduction abnormality, we observed that our indices were mainly unchanged at follow-up in patients with right bundle branch block (RBBB; n = 7, from 5.7 ± 3.0 to 5.7 ± 5.0 for radial strain index, P = NS), whereas in patients with right ventricular paced baseline rhythm (n = 9, 6.8 ± 6.0 to 2.5 ± 2.0 for radial strain index, P = NS), the performance was similar to that observed in patients with left bundle branch block (LBBB; n = 34, 15.0 ± 7.0 to 4.4 ± 2.0 for radial strain index, P < 0.05). Rate response in RBBB patients was only 43% compared to 72% in LBBB patients.

Discussion

Several imaging methods have been proposed to evaluate LV mechanical dyssynchrony based on either 2D or 3D echocardiography. However, it has been reported right bundle branch block that evaluation of dyssynchrony using tissue Doppler imaging is less than accurate as a predictor of CRT response due to limitations of the technique, such as the angle of incidence and low reproducibility.¹⁵ Assessment of LV dyssynchrony based on LV strain analysis, especially using speckle tracking techniques,^{5,14,16} appears to be a more accurate approach because of some technical advantages over tissue Doppler imaging. These advantages include the independence of insonation angle and the ability to assess multidirectional myocardial deformation. In previous reports,^{5,6} assessment of LV dyssynchrony with speckle tracking–based strain relied on evaluation of the time difference between peak systolic strain of two different LV segments. In single-center experiences, these determinations have shown a good identification of CRT response candidates. However, only two time points are evaluated with this methodology; therefore, a large amount of information related to the whole cardiac cycle is lost. Additionally, a single time point is frequently difficult to identify and measure, as peak systolic strains usually are round in shape

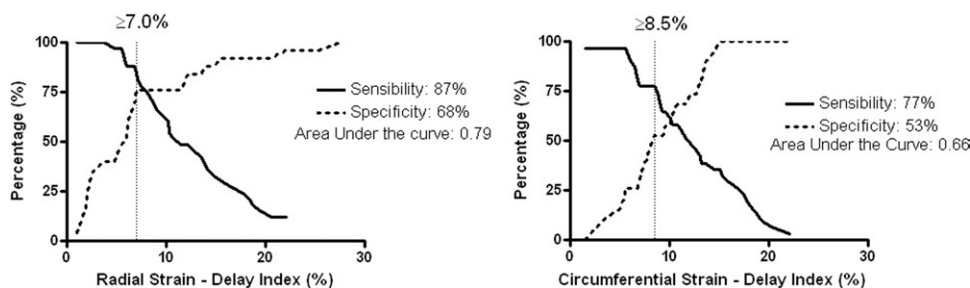


Figure 3 Specificity and sensitivity versus strain indices analysis to predict response to cardiac resynchronization therapy for radial strain (left) and circumferential strain (right).

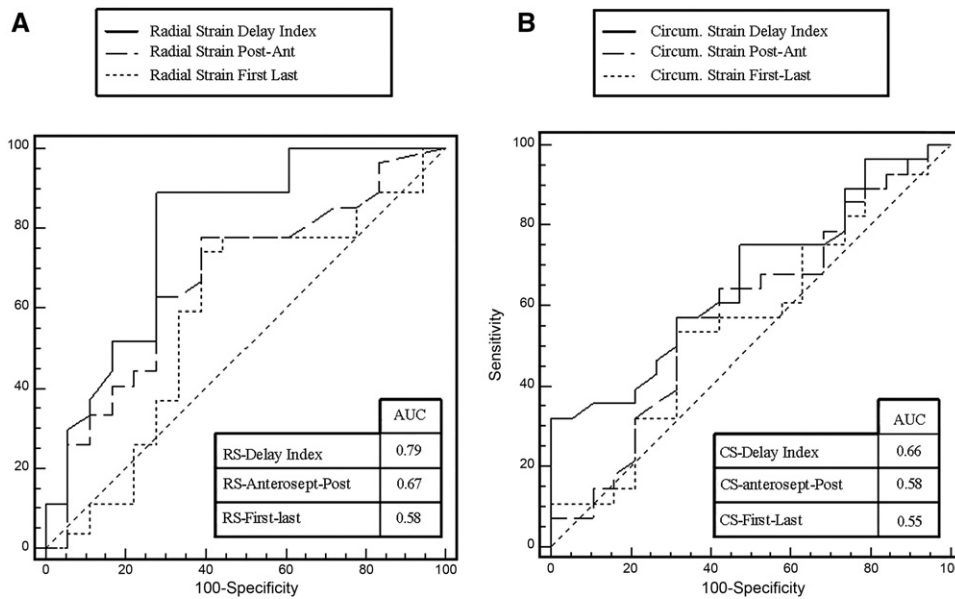


Figure 4 Receiver operator characteristic curves for different myocardial strain analyses. **A:** Receiver operator characteristic curve for radial strain data (RS) evaluated by three different methods: time delay obtained by superposition, time delay between peak systolic strains of posterior and anterior left ventricular segments, and time delay between peak systolic strain of the first and last segments to reach the maximum strain. **B:** Receiver operator characteristic curve for circumferential strain (CS) data evaluated by three different methods: time delay obtained by superposition, time delay between peak systolic strains of posterior and anterior left ventricular segments, and time delay between peak systolic strain of the first and last segments to reach the maximum strain. AUC = area under the curve.

(particularly for radial strain) rather than showing a true peak. Results derived from this study have shown better accuracy for predicting response with the new proposed indices compared to methods based on time to peak analysis, which just analyze time differences between two points.

It has also been shown that analysis of the temporal superposition of segmental LV motion is a more accurate parameter for predicting CRT response than time differences in peak segmental myocardial velocities.^{17,18} However, this approach has been applied mainly to tissue Doppler imaging of myocardial velocities or displacement, with all of the underlying inherent limitations to this technique previously described.

We have developed a new method derived from speckle tracking information to evaluate dyssynchrony throughout the cardiac cycle based on time differences of all the LV segments, not only the more delayed ones. With more global information about myocardial deformation, the re-

sults are much more accurate. Our study found that this quantification can clearly discriminate healthy subjects with normal hearts and no dyssynchrony from patients with LV dysfunction and dyssynchrony. Additionally, among CRT patients, the indices were significantly different in nonresponders compared to responders. When comparing the ability of these indices to identify CRT responders among patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy, we observed similar results in both groups. Indeed, low dyssynchrony values of nonresponders in the group of patients with ischemic cardiomyopathy may suggest lack of deformation in more segments than in responders due to the presence of scar tissue. The lack of deformation in these segments would result in flat traces, which in turn would yield no dyssynchrony.¹⁹ According to our results, a delay index based on segmental LV radial strain proved to be a better predictor of response to CRT than that of circumferential strain in both ischemic and nonischemic patients. The better reproducibility of LV radial strain measurement with the current technology may also account for this better performance compared to that shown by an index based on circumferential strain.

Table 4 Delay index according to underlying etiology of cardiopathy and response to cardiac resynchronization therapy

	Responders N (62%)	Nonresponders N (38%)	P value
Ischemic N (30%)			
RS delay index	12.2 ± 4	4.4 ± 3	<.05
CS delay index	11.1 ± 5	7.6 ± 4	.1
Nonischemic N (70%)			
RS delay index	14.3 ± 6	9.1 ± 6	<.05
CS delay index	13.2 ± 5	9.3 ± 3	<.05

CS = circumferential strain; RS = radial strain.

Study limitations

The main limitation of the study was the quality of the image available for analysis. Strain results cannot be evaluated without a good register. In patients with dilated cardiomyopathy, the acquisition of images was more difficult due to the small size of the acoustic sector with regard to the LV dimensions. This technique is highly dependent on frame rates: low frame rates result in the speckle pattern

changing too much from frame to frame, whereas increasing the frame rate reduces scan-line density, which reduces image resolution.^{20–22} Loops acquired with a lower frame rate were not included in this study.

One of the problems with 2D techniques is the requirement that the tracked objects remain within the scan volume. Three-dimensional strain analysis could overcome this limitation, analyzing the whole LV and assessing deformation in all directions, potentially becoming the best approach for identifying CRT responders. Recent studies have reported the initial clinical use of 3D speckle tracking to assess LV volumes.²³ However, its routine clinical application is limited by its low temporospatial resolution for assessing dyssynchrony in dilated hearts, so its use should be considered with caution.

Finally, the sample of patients was relatively small and follow-up was not extensive, so the results require confirmation in larger, multicenter populations with longer follow-up studies.

Conclusion

This new approach is an easy and quick method that could be useful for determining dyssynchrony based on speckle tracking, providing a global index of LV dyssynchrony that improves selection of potential responders to CRT.

References

- Bader H, Garrigue S, Lafitte S, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:248–256.
- Yu CM, Abraham WT, Bax J, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)—study design. *Am Heart J* 2005;149:600–605.
- Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005;112:1580–1586.
- Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834–1840.
- Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1944–1952.
- Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J 3rd. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:960–968.
- Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:789–793.
- Kawagishi T. Speckle tracking for assessment of cardiac motion and dyssynchrony. *Echocardiography* 2008;25:1167–1171.
- Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002;106:2145–2161.
- 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* 1989;2:358–367.
- Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006;97:260–263.
- Proakis JG, Manolakis DK. *Digital Signal Processing*. Third Edition. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall 1995.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307–310.
- Knebel F, Schatke S, Bondke H, et al. Circumferential 2D-strain imaging for the prediction of long term response to cardiac resynchronization therapy. *Cardiovasc Ultrasound* 2008;6:28.
- Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008;117:2608–2616.
- Delgado V, Ypenburg C, Zhang Q, et al. Changes in global left ventricular function by multidirectional strain assessment in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:688–694.
- Fornwalt BK, Arita T, Bhasin M, et al. Cross-correlation quantification of dyssynchrony: a new method for quantifying the synchrony of contraction and relaxation in the heart. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1330–1337, e1.
- Silva E, Sitges M, Mont L, et al. Quantification of left ventricular asynchrony throughout the whole cardiac cycle with a computed algorithm: application for optimizing resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1130–1136.
- Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:657–660.
- Kaluzynski K, Chen X, Emelianov SY, Skovoroda AR, O'Donnell M. Strain rate imaging using two-dimensional speckle tracking. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2001;48:1111–1123.
- 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* 2004;17:1021–1029.
- Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:630–633.
- Nesser HJ, Mor-Avi V, Gorissen W, et al. Quantification of left ventricular volumes using three-dimensional echocardiographic speckle tracking: comparison with MRI. *Eur Heart J* 2009;30:1565–1573.

Impact Of The Underlying Myocardial Substrate On The Correlation Between Electrical Activation And The dispersion of Mechanical Contraction: Implications For Cardiac Resynchronization Therapy

Thorax Institute, Hospital Clínic, [^]IDIBAPS, University of Barcelona

[^]IDIBAPS-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer

Running title: Myocardial etiology and Electromechanical coupling in CRT

The study was supported in part by grants from the CENIT program of the Centro de Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTEAM project), and the Spanish Government, REDINSCOR RD06/0003/0008

Corresponding author: Marta Sitges, MD, PhD

Thorax Clinic Institute

Hospital Clínic

Villarroel 136

08036 Barcelona, Spain

Phone # 34- 93- 227 9305

Fax # 34- 93- 451 41 48

E-mail: msitges@clinic.ub.es

Number of words: 5441

ABSTRACT

Background: Alterations in the electrical activation (EA) of the heart lead to abnormalities in mechanical contraction (MC). Though, extensive controversy exists on whether cardiac resynchronization therapy (CRT) corrects electrical or mechanical asynchrony. The aim of our study was to analyze if there is a correlation between EA and MC sequences.

Methods and Results: Six patients with normal left ventricular (LV) function and 12 patients with LV dysfunction and LBBB treated with CRT were studied. Real-time 3D echocardiography and electroanatomical mapping were performed before and after CRT. Images were postprocessed with customized software to obtain maps of EA and MC. Contraction sequence was defined according to the time to reach minimum systolic volume for each LV segment; time difference between the first and last segment was also determined (ΔT_m). The sequence of EA was obtained from electroanatomical maps and the time difference between the first and last activated LV segment was calculated (ΔT_e)

Good correlation was found in patients with normal LV function between both EA and MC sequences and timings ($r^2 = 0.88$, $p=0.005$) but not in those with LV dysfunction ($r^2 =0.02$, $p =NS$). After CRT and optimizing the programming of the device, both timings and sequences were modified, globally improving the correlation between EA and MC time intervals ($r^2=0.40$, $p <0.05$). However, patterns varied widely among patients particularly depending on the presence of myocardial scar.

Conclusions: Despite timing and sequences of EA and MC are related in structurally normal LV, there is not a constant correlation between them in patients with LV dysfunction. CRT improves this correlation but not in all patients. Depending on the underlying myocardial substrate, changes in electrical activation may not yield similar changes of LV mechanics.

Key words

Cardiac resynchronization therapy; Mechanical dyssynchrony, Electrical dyssynchrony, electroanatomic maps

INTRODUCTION

The presence of abnormally prolonged intraventricular electrical conduction such as in left bundle branch block (LBBB) may lead to abnormalities in the mechanical contraction of the myocardium, generating regions of both early and delayed ventricular contraction. Cardiac resynchronization therapy (CRT) aims to normalize these electromechanical abnormalities in order to improve left ventricular (LV) performance. However, up to one third of these patients do not respond to CRT and up to date, no clear distinction of patients who will not respond to CRT can be reliably obtained pre-implantation despite extensive research has been done. This fact underscores the lack of understanding of the complex relationship between the LV electrical and mechanical activations, especially in dilated dysfunctional hearts. Some studies have shown that QRS duration is a poor marker of mechanical asynchrony^{1, 2}. Also, the degree of QRS width reduction after CRT is not a consistent indicator of optimal resynchronization and hemodynamic improvement.³

Additionally, the analysis of mechanical dyssynchrony based on imaging has not proved better consistent and widely applicable results.⁴ On the other hand, it has been shown that mechanical dyssynchrony assessed by different imaging techniques does not necessarily correlate with electrical dyssynchrony as defined by QRS width^{5, 6}. Additionally, similar patterns in the surface ECG show different electrical or mechanical sequences of activation^{7, 8}. Hence, a complex interplay might exist between electrical activation and mechanical events in patients with heart failure and LV dysfunction.

We aimed to characterize the relationship and correlation of electrical and mechanical activation of the LV in different subsets of patients as well as the impact of CRT on it. Invasive electroanatomical maps and real-time three-dimensional echocardiography (RT3DE) were used to characterize them.

METHODS

Patient population

The present study comprised 6 patients with normal LV systolic function undergoing electroanatomical mapping for ablation of atrial fibrillation and 12 patients with LV systolic dysfunction undergoing CRT implantation. The study protocol was approved by our hospital's ethics committee and written informed consent was obtained from all patients according to the World Medical Association Declaration Of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.

Patients with normal LV systolic function (Group I). Six subjects (52 ± 12 years old), without any structural heart disease and with normal LV systolic function (mean LVEF $63 \pm 8\%$) were chosen to be studied as a control group. These patients were recruited from a group of population undergoing atrial fibrillation ablation. All of them showed a QRS duration <120 ms on the surface electrocardiogram (ECG). Clinical and echocardiographic baseline characteristics are shown in Table 1.

Patients undergoing CRT (Group II). Twenty patients (67 ± 8 years old) with LV systolic dysfunction (mean LVEF $24 \pm 6\%$) undergoing CRT implantation were studied. Patients were selected for CRT according to the currently accepted guidelines⁹: heart failure patients in NYHA classification III or IV or NYHA II who covered less than 500 meters in the 6 minutes walking test., LV ejection fraction (LVEF) $<35\%$ and a wide QRS (> 120 ms) on the surface ECG. Clinical and echocardiographic baseline characteristics are shown in Table 1.

All patients in both groups underwent RT3DE to assess mechanical contraction (MC) sequence of the LV, and an electroanatomical mapping of the LV to evaluate its sequence of electrical activation (EA).

Cardiac Resynchronization Therapy

Patients with LV dysfunction (Group II) were implanted with a CRT device with or without a defibrillator according to each particular clinical indication. Right ventricular and right atrial leads (if the patient was in sinus rhythm) were positioned conventionally. The LV lead was positioned in the lateral or postero-lateral wall of the LV through the coronary sinus

at a distal cardiac vein. The coronary sinus was catheterized using a guiding catheter. All leads were implanted transvenously.

All devices were optimized based on an ECG-based method as extensively described elsewhere¹⁰. In brief, the VV interval of the device was optimized with the configuration that yielded the narrowest QRS. Three configurations were assessed, at 3 different VV intervals (LV preactivation at -30ms, simultaneous biventricular pacing (VV 0 ms) or right ventricular (RV) preactivation at +30ms).

Electroanatomical LV mapping

Studies were performed during the procedure of atrial fibrillation ablation (group I) and before and after CRT implantation (group II). A 4-mm-tipped mapping catheter (Navistar, Biosense-Webster, Inc) was advanced into the LV through the retrograde aortic approach. During sinus rhythm, the LV was fully mapped to achieve a minimum of 35 points in each map using the CARTO system. Electrograms were filtered from 10 to 400 Hz. In CRT patients (Group II), maps were obtained with the device inactivated (OFF) and after activation, with nominal VV interval programming (simultaneous biventricular, VV = 0 ms) and once the VV interval was optimized (OPTIMIZED).

Ventricular endocardial breakthrough site was defined as the earliest activation site of LV detected in the electroanatomical map. Once the full volume of the LV was reconstructed, the whole LV was divided in 16 segments according to 3 anatomic reference landmarks (the mitral valve, the aortic valve and the right ventricle) to obtain the electrical propagation pattern through LV segments. By following these anatomical landmarks, these 16 segments were defined according to the AHA's left ventricle segmentation procedure, removing the apex segment. Activation time at each point was determined as the time interval between the peak of the Q wave in lead V1 and the peak in the bipolar electrogram, which was associated with the steepest negative intrinsic deflection catheter tip. In order to obtain the sequence of electrical activation, activation time from all the points within each of the 16 LV segments were averaged. Then, two parameters were obtained: a) the sequence of

electrical activation of 16 LV segments and b) the electrical time delay (ΔT_e) defined as time difference between the first and last activated LV points. Electrical propagation patterns were represented by bull's eye plots, projecting every acquired point in a customize ellipsoid, selecting the 3 reference points for the segmentation and projecting again the electrical time delay of each segment in a polar data plot. The time step is 5 ms for all the representation of electrical activation.

Real Time Transthoracic 3D echocardiography

Real time 3-dimensional echocardiography (RT3DE) was performed using a commercially available ultrasound scanner equipped with the X3-1 matrix array transducer (IE33, Philips Medical Systems, Andover, Massachusetts, USA). Scans were performed before the ablation procedure in Group I. In CRT patients (Group II), RT3DE was performed before (OFF) and 48 h after CRT implantation, with the device with nominal VV interval programming (simultaneous biventricular, VV = 0 ms) and once the VV interval was optimized (OPTIMIZED).

Apical full volumes of the LV were obtained in all patients. For further optimization of the frame rate of acquisition, depth was minimized to include only the whole LV. The mean frame rate used was 15 ± 3 fps. The RT3DE raw data were digitally stored and transferred to a separate workstation. The off-line analysis was performed using a commercially available software (Qlab, version 7.1, Philips). The quantification of LV 3-dimensional volumes and ejection fraction were performed as follows: after definition of the long-axis of the LV, the mitral valve annulus and LV apex were determined with 5 points at the end-diastolic and end-systolic frames. A semiautomatic algorithm subsequently used these points for automatic detection of the endocardial border. A shell of the LV cavity was then created following a mathematical model, providing time-volume data for the entire cardiac cycle. Finally, this volume was divided according to the 17-segmental volume, avoiding the apex and obtaining the mechanical contraction pattern. The RT3DE studies were considered

unsuitable for analysis if > 2 segments could not be visualized or if contained visible translation artifacts.

Analysis of mechanical contraction: Once the full volume of the LV was reconstructed, changes in segmental LV volumes along the entire cardiac cycle were analyzed. The segmental LV volume-time curves provided by RT3DE allowed for the identification of the time sequence of each LV segment to reach the minimum systolic volume. Therefore, two parameters were obtained from the analysis of RT3DE: a) the sequence of mechanical activation of 16 LV segments and b) mechanical time delay (ΔT_m) corresponding to the time difference between the first and the last LV segment to reach the minimum systolic volume. Mechanical contraction patterns were represented by bull's eye plots, projecting every segment with the mechanical contraction time delay information in a polar data plot.

Magnetic Resonance

Cardiac MR examinations were performed in all patients in a 1.5 T Signa MR scanner (General Electric, Milwaukee, Wisconsin, USA) 24-72 h before CRT device implantation. Delayed-enhancement images were obtained 10 min after bolus injecting 0.2 mmol/kg body weight gadodiamide (Omniscan®, GE. Healthcare Buchler, Munich) using an inversion-recovery gradient echo sequence and optimizing the inversion time to null the myocardium. We defined transmural delayed enhancement as the presence of enhancement extending over 50% of wall thickness.

Follow-up

Patients undergoing CRT were followed-up at the outpatient clinic 12 months after the implant. The study protocol included a baseline comprehensive transthoracic echocardiogram using a commercially available system (Vivid 7, General Electric; Milwaukee, WI). In each scan, LV volumes and LVEF were calculated from 4- and 2-chamber apical views by the Simpson's rule¹¹. At 12-month follow-up, a second echocardiography was performed in patients undergoing CRT. Response to CRT was considered when LV end-systolic volume decreased by $\geq 15\%$ ¹².

Statistical analysis

Continuous baseline variables were expressed as mean \pm SD values or median (interquartile range), after checking for normality as assessed by the Shapiro-Wilks test. Categorical variables were expressed as total number (percentages) and compared between groups using Chi-square or Fisher's test when appropriate. Continuous variables were tested by unpaired t test or Mann-Whitney U test, according to normality, and paired data by paired t test or Wilcoxon analysis. Linear regression analysis was used to analyze the correlation between ΔT_e and ΔT_m . Statistical significance was defined at $P < 0.05$. All data were analyzed using the SPSS version 15.0 statistical package (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

RESULTS

Patients with normal LV systolic function

Baseline characteristics of the study population are shown in Table 1. Among patients with normal LV systolic function (Group I), we found a similar pattern of distribution of the electrical propagation. Earliest activation was septo-apical in all patients with a first wave front through the anterior LV wall and a second wave front from the lateral LV wall, being the latest activated segments those located in the infero-posterior basal walls of the LV. Regarding mechanical activation, we found high synchronicity for these hearts with all the LV segments reaching the minimum systolic volume almost at the same time. The earliest segment was the septal and apical segments, and the most delayed segment, the posterior wall (Figure 1A). High correlation was found comparing both electrical and mechanical timings ($\Delta T_e = 55 \pm 14 \text{ms}$ and $\Delta T_m = 58 \pm 18 \text{ms}$) ($r^2 = 0.88$, $p = 0.005$) (Figure 2A).

Patients with LV dysfunction

Patients with LV systolic dysfunction (Group II), all with LBBB on the surface ECG, showed longer delays both in electrical and mechanical LV activation at baseline as compared to patients with normal LV systolic function (Table 2).

Before CRT implantation, no correlation was found between electrical and mechanical timings before CRT implantation in these patients (Figure 2B). Similarly, no concordance

was found between the sequence of electrical and mechanical activation (Figure 1B & 1C). Wide variability existed among patients with LV systolic dysfunction regarding first and last LV segments to be mechanically activated. In terms of electrical activation, patterns were more similar within patients, being the septum the first and the postero-lateral wall the last LV segments to be activated in most cases. However, there were patients (n=7, 58%) in who a clear line of block could be observed (mainly in the lateral wall) together with a sudden increase in the velocity of propagation (all of them after 35ms of the onset of the electrical impulse) (Figure 1B); in other patients (n=5, 42%) there were intermittent spikes of increase in the velocity of the propagation of the electrical activation (Figure 1C). Patients with transmural scar, (location: 2 lateral, 2 postero-lateral, 1 posterior), were those who showed these intermittent spikes

Effect of CRT

After CRT was activated, the programming of the VV interval was optimized in 8 patients (66.6%) with simultaneous biventricular pacing configuration (nominal, VV=0 ms) and in 4 patients (33.3%) with LV preactivation (VV=-30 ms).

Both electrical and mechanical timings and sequences of activation were modified in all patients after CRT, by decreasing time delays and changing the mechanical and electrical onset (Table 2).

The onset of the electrical impulse in VV0 configuration was located at the apex in most of the patients (64%). Wide variability existed for the last activated LV segment distributed similarly between the inferior, posterior and anterior wall. Regarding MC, the first wall to reach the minimum systolic volume was the apex in 42% of the patients, while the last segment to reach the maximum contraction was the inferior wall in 59% of them.

Despite slight changes, correlation between electrical and mechanical activation times did not improve after CRT with nominal VV programming (VV = 0 ms) (Figure 2C). However, after optimization of the programming of the VV interval, a significant correlation was observed ($r^2 = 0.402$, $p=0.027$) (Figure 2D), suggesting restoration of at least partial, synchrony.

Once CRT programming was optimized, the onset of electrical propagation for patients with LV preactivation ((VV-30 ms, n=4) was at the lateral wall of the LV while the septum was the last segment to be activated in all patients. Patients with an optimized simultaneous biventricular pacing (optimum VV = 0 ms, n=8) showed a different pattern with onset of the electrical activation at the posterior wall of the LV and at the apex, while wide variability existed in the last electrically activated LV segment (Figure 1D).

Analyzing the contraction pattern with the optimized device, there was a wide variability in contraction patterns; the first segments to reach the maximum contraction with LV preactivation were the lateral wall in 2 patients and the septum and the apex in the others. The last segments showed also wide variability, being in most of the cases the posterior, septal, inferior and anterior walls. Regarding those patients with simultaneous biventricular pacing, lateral wall was the first segment to reach the maximum contraction in 3 patients, the apex in other 3 and the septal and inferior walls for the rest. The inferior wall was the last segment in 4 patients, posterior wall in 2 and the anterior and septal walls for the rest.

Impact of scar transmurality

Electrical and mechanical timings were not different in patients with LV dysfunction (Group II) whether they had transmural or non-transmural scar on the MR (EA= 94 ± 15 vs 106 ± 18 , p =NS and MC: 160 ± 18 vs 154 ± 35 , p=NS respectively). Location of the transmural scar was at the lateral wall in 2 patients, posterolateral wall in 2 and posterior wall in 1 patient. The onset of electrical activation was at the septo-apical segments for both groups, while the last segments were mainly the postero-lateral for the patients with transmural scars and the posterior or anterior segments for patients with non transmural scar. Regarding mechanical contraction, the first segment to reach the minimum systolic volume was mainly the posterior wall for patients with transmural scar and the antero-septal wall for patients with non transmural scar, with high variability within both groups for the last segments to reach the minimum systolic volume.

After CRT, in the group of patients with transmural scars, there were no significant changes in electrical or mechanical time delays, either with nominal simultaneous or optimized VV

programming (Figure 3). The onset of the electrical impulse remained in the same segment whereas the last segment varied widely among the patients after CRT. High variability existed for mechanical contraction, regarding both the first and the last segments to be contracted. However, in the group of patients without transmural scar, significant reductions were observed in both electrical and mechanical timings immediately after CRT activation, especially after optimized VV programming . Despite the onset of the electrical activation was clearly located at the lateral LV wall (85%), wide variability existed in the last electrically activated LV segment. The first segments to contract were the lateral (43%) and septo-apical (43%) and the last segments were post-inferior in 71% of the patients, modifying the pattern as compared to baseline.

Response to CRT

At follow up, there were 8 responders (66%) responders and 4 non responders (34%). Responders showed an immediate decrease in both EA and MC timings with CRT while those without response did not show any decrease in MC timings but rather a significant increase, despite slight non significant reduction in the EA timing induced by CRT (Figure 4.) Most of responder patients (87%) had no transmural scar in the MRI previous to CRT, whereas all non responders had a transmural scar

DISCUSSION

The main conclusions of our study could be summarized as follows: 1) There is a good correlation between electrical and mechanical timings with similar activation and contraction patterns in normally functioning LV, 2) There is no correlation in electrical and mechanical timings with wide variability in the sequences of both electrical and mechanical activations among patients with LV dysfunction. 3) An optimal CRT could help to improve and further normalize timings and patterns of electrical and mechanical activations, and 4) patients with transmural scar do not show significant improvements in timings or patterns of electromechanical activation immediately after CRT which is related to the long-term response .

Cardiac resynchronization therapy (CRT) aims to restore left ventricular electrical and mechanical dyssynchrony, which can be present in some patients with impaired systolic left ventricular (LV) function and congestive heart failure. The present work tries to shed some light on this issue, analyzing and comparing the electrical and mechanical interaction in different left ventricle myocardial substrates and how this interaction can be modified after CRT.

Electrical and mechanical activation in LBBB

Previous LV electroanatomical mapping studies have demonstrated different electrical conduction patterns and activation sequences in the LV or both in the RV and LV in patients with DCM and LBBB.^{7, 13-17} with similar activation time of the LV as the ones found in our present study. Additionally, we have shown how CRT decreases electrical activation time in patients with LV dysfunction. We also found similar electrical sequences as compared to those reported in previous studies, with the LV endocardial breakthrough located in the septoapical segments. We found that some patients exhibited a line of block with a sudden increase in the velocity of propagation; all of these patients who showed only one peak of increase of velocity were responders to CRT. On the other hand, other patients showed a more stepped propagation with spikes of conduction and a more posterior line of block. In the latter group, all patients (n =5) had a transmural scar located around the posterolateral wall. Analyzing the velocity of propagation we observed how these spikes could have been produced by the transmural scar, with non conduction areas slowing the breakthrough down. Auricchio et al, previously demonstrated the presence of this block line in most of their population with LBBB and described how this block lines are shifted after ventricular pacing from coronary veins and the apex of right ventricle. We have confirmed these previous findings and additionally have shown how the pattern is changed after CRT and how the LV electrical activation time improves after optimization of the programming of the device.

Few studies have analyzed the sequence of MC using echocardiography. De Boeck et al,¹⁸ have evaluated mechanical activation patterns based on 2D-strain, reconstructing 3D geometry from 2D echocardiography, analyzing mechanical activation and LV deformation.

They could observe different patterns of MC for different configurations of a CRT device in patients with LV systolic dysfunction and LBBB and high variability in strain traces for LBBB patients compared to the normal ventricles. On the other hand, the relationship between LV electrical activation and mechanical contraction among patients with systolic LV dysfunction and LBBB has been scarcely studied^{14, 19} Fung et al.¹⁴ evaluated the relationship between LV electrical activation from non-contact mapping and mechanical dyssynchrony with the use of Tissue Doppler imaging (TDI) in patients with LV systolic dysfunction and LBBB. They found high correlation between LV endocardial total activation time and an index of myocardial mechanical synchrony (the standard deviation of time to peak systolic velocity in 12 LV segments) among those patients with a line of conduction block pattern. However, in those patients with a homogeneous conduction and no line of conduction block, there was no correlation between these electrical and mechanical activation timings; the authors did not provide information on the presence or not of myocardial scar at that level. After 3 months of follow-up, only those patients with a line of conduction block showed significant improvements in clinical parameters and LV systolic function.

Partial restoring of electrical and mechanical synchrony: Impact of underlying substrate

Immediately after CRT, a significant reduction in electrical but not in mechanical activation timings was observed. Correlation between electrical and mechanical activations was not significant, and indeed required optimization of the VV interval to be significantly correlated, despite not being completely normalized. After CRT optimization, both electrical and mechanical activation time delays were significantly reduced with values being in the range between those observed in dysfunctional and normal LVs.

Significant reduction in time delays after CRT was only observed in patients with non-transmural scar in the LV, whereas timings remained mainly unchanged in patients with transmural scar. Additionally, patients showing immediate reductions in electrical and mechanical timing (most of them (87%) without transmural scar) exhibit a positive response to CRT at 12 months follow-up. This is in line with the findings of Leclercq et al²⁰ who

showed in an animal experimental study that mechanical synchrony seems most important for functional improvement than electrical synchrony. In our study, the mechanical synchronicity improvement had not been reached in patients with transmural scar according to RT3DE despite a slight improvement in EA timings was observed. These results are also in keeping with studies showing lower response to CRT in ischemic patients^{21, 22}, where clinical and echocardiographic response to CRT is directly related to the extent of viable myocardium and the presence of transmural scar²².

LIMITATIONS

Inadequate acquisition of ventricular geometry determined by the number of points registered in the electroanatomical studies may have limited our analysis of left ventricular activation. Three-dimensional electroanatomic segmentation was based on 6 segment LV model to simplify correspondence between segments and points. Regarding RT3DE, the current low temporal resolution may have limited the quality of the image available and therefore, the analysis of the sequence of MC; additionally, the assessment of MC by RT3DE relies on changes in segmental volumes, so motion might not correspond to a true contraction of the myocardial but rather to passive motion due to the tethering of adjacent segments. Further studies based on 3Dstrain and not on displacement or volume changes could help to better understand the sequence of mechanical contraction, particularly in patient with myocardial scars..

In conclusion, we show a variable relationship between sequences and timings of electrical and mechanical activations of the LV, in patients with LV systolic dysfunction. Additionally, the potential correction of this relationship with CRT depends on the underlying myocardial substrate and is further improved with optimization of the programming of the device. Normalization of the sequence of MC through the correction of the EA sequence is a requirement for response to CRT; this varies according to the presence of myocardial scar. These findings highlight the importance of assessing myocardial viability which should be

routinely performed in all potential candidates to CRT in order to improve probability of response.

Funding

The study was supported in part by grants from the CENIT program of the Centro de Desarrollo Tecnológico Industrial (CDTEAM project), and the Spanish Government, REDINSCOR RD06/0003/0008.

Conflict of interest

None.

REFERENCES

1. 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.
2. Molhoek SG, L VANE, Bootsma M, et al. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. Mar 2004;27(3):308-313.
3. Nelson MR, Ryan P, Willson K, et al. Predictors of failure to initiate randomized treatment in a large trial of antihypertensive drug therapy in the aged. *Am J Hypertens*. Jun 2005;18(6):885-888.
4. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. May 20 2008;117(20):2608-2616.
5. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol*. Dec 5 2006;48(11):2243-2250.
6. Yu CM, Chan YS, Zhang Q, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. Dec 5 2006;48(11):2251-2257.
7. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation*. Mar 9 2004;109(9):1133-1139.
8. Yu CM, Lin H, Zhang Q, et al. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration. *Heart*. Jan 2003;89(1):54-60.
9. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. Nov 2010 12(11):1526-1536.
10. Tamborero D, Mont L, Sitges M, et al. Optimization of the interventricular delay in cardiac resynchronization therapy using the QRS width. *Am J Cardiol*. Nov 15 2009;104(10):1407-1412.
11. 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.
12. 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.
13. Fantoni C, Kawabata M, Massaro R, et al. Right and left ventricular activation sequence in patients with heart failure and right bundle branch block: a detailed analysis using three-dimensional non-fluoroscopic electroanatomic mapping system. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Feb 2005;16(2):112-119; discussion 120-111.
14. Fung JW, Chan JY, Yip GW, et al. Effect of left ventricular endocardial activation pattern on echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy. *Heart*. Apr 2007;93(4):432-437.
15. Vassallo JA, Cassidy DM, Marchlinski FE, et al. Endocardial activation of left bundle branch block. *Circulation*. May 1984;69(5):914-923.

16. Fung JW, Yu CM, Yip G, et al. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart*. Jan 2004;90(1):17-19.
17. Rodriguez LM, Timmermans C, Nabar A, et al. Variable patterns of septal activation in patients with left bundle branch block and heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Feb 2003;14(2):135-141.
18. De Boeck BW, Kirn B, Teske AJ, et al. Three-dimensional mapping of mechanical activation patterns, contractile dyssynchrony and dyscoordination by two-dimensional strain echocardiography: rationale and design of a novel software toolbox. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:22.
19. Lambiase PD, Rinaldi A, Hauck J, et al. Non-contact left ventricular endocardial mapping in cardiac resynchronisation therapy. *Heart*. Jan 2004;90(1):44-51.
20. Leclercq C, Faris O, Tunin R, et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation*. Oct 1 2002;106(14):1760-1763.
21. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. Feb 21 2006;113(7):969-976.
22. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, et al. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *Eur Heart J*. Jan 2007;28(1):33-41.

Figure Legends

Figure 1:

Sequences of electrical activation (upper bull eye's maps) from the electrical onset (left) to the end (right) and mechanical contraction (lower bull eye's maps) from the first segment (left) to the last segments to reach the maximum contraction in: A) Normal LV systolic function B) LV systolic dysfunction without transmural scar and with antero-lateral propagation line block. C) LV systolic dysfunction with transmural scar and with posterior line block. Intermittent spikes of increase in the velocity of the propagation are observed. D) Same patient than B) after CRT .

On the right, graphs refer to the velocity of electrical propagation from analysis of the area covered by the impulse along the cardiac cycle.

Figure 2:

Linear regression plots between mechanical contraction time delay and electrical conduction time delay for normal LV systolic function (A) and patients with LV dysfunction before (B) and after CRT with nominal (C) and optimized VV (D) programming of the device

Figure 3:

Time delays in mechanical (left) and electrical (right) activation before and after optimized CRT. Upper panels show times for all patients. Middle panels show changes of times delays for non transmural scar patients. Lower panels shows changes of time delays for transmural scar patients.

Figure 4:

Mechanical and electrical timing changes after CRT for responder and non responder patients.

Tables

Table 1:

	LV dysfunction	Normal
	(N=12)	(N=6)
Age (y.o.)	66±8	52±12
Male Gender (%)	11 (92%)	6 (100%)
Ischemic etiology (%)	7 (58%)	0
Transmural scar (%)	5 (42%)	0
QRS width (ms)	142±23	90±4
BRIHH n(%)	12(100%)	0
NYHA Functional Class		
II	4 (33.3%)	0
III	8 (66.7%)	0
6' walking test (m)	238±163	
Quality of Life (points)	46±36	
LV End-diastolic Volume (ml)	216±48	154±46
LV End-systolic Volume (ml)	162±48	63±15
LV Ejection Fraction (%)	24±6	64±8

Table 1: Clinical and echocardiographic baseline characteristics of the CRT group, add AF patients

Table 2: Electrical and mechanical delays

	<u>Group I (Normal LV)</u>	<u>Group II (LV dysfunction)</u>		
		<u>before CRT (OFF)</u>	<u>After CRT</u>	
			<u>Nominal (VV=0 ms)</u>	<u>Optimized</u>
ΔT_m [ms]	<u>58±18</u>	<u>157±48*</u>	<u>140±54</u>	128±45***
ΔT_e [ms]	<u>55±14</u>	<u>99±17*</u>	<u>78±20**</u>	80±18***

* P<0.05 LV dysfunction before CRT Vs Normal LV

** P<0.5 LV dysfunction after CRT- Biventricular pacing Vs LV dysfunction before CRT

*** P<0.5 LV dysfunction CRT optimized Vs LV dysfunction before CRT

Figures

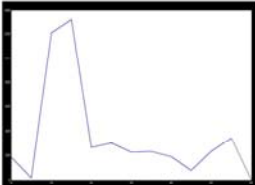
Figure 1:

A) Normal LV function

Time step=5ms



Time step=7ms

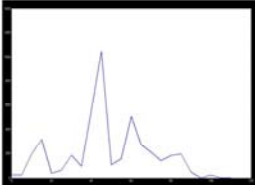


B) LV dysfunction

Time step=5ms



Time step=20ms

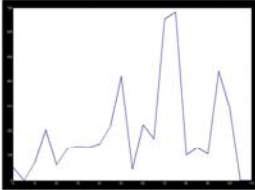


C) LV dysfunction. Transmural Scar

Time step= 5ms



Time step= 17ms

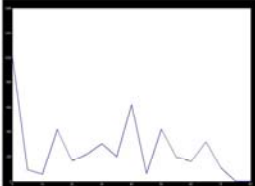


D) LV dysfunction after CRT optimization

Time step=5ms



Time step=14ms



Time step: time interval between successive images.

Figure 2:

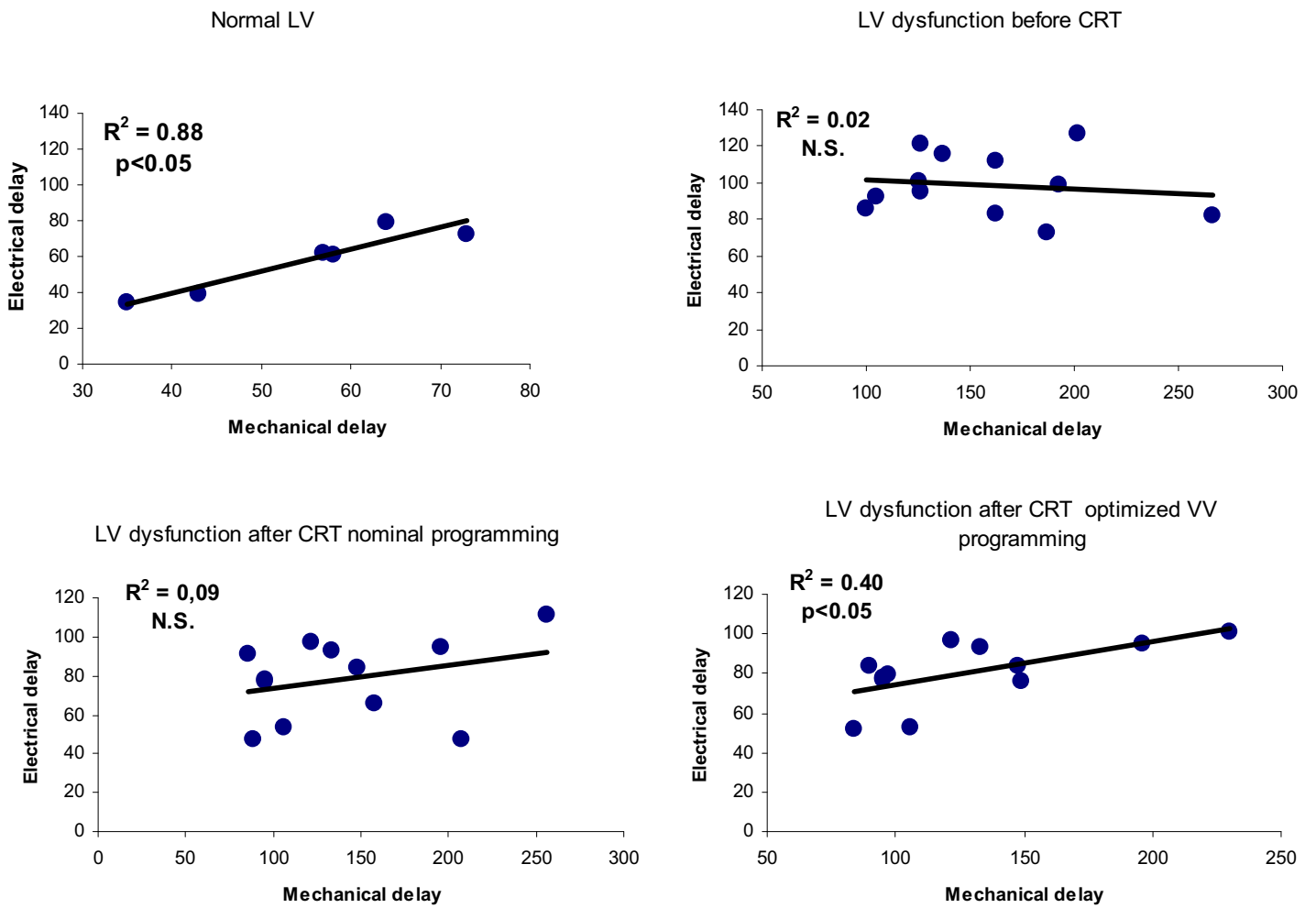
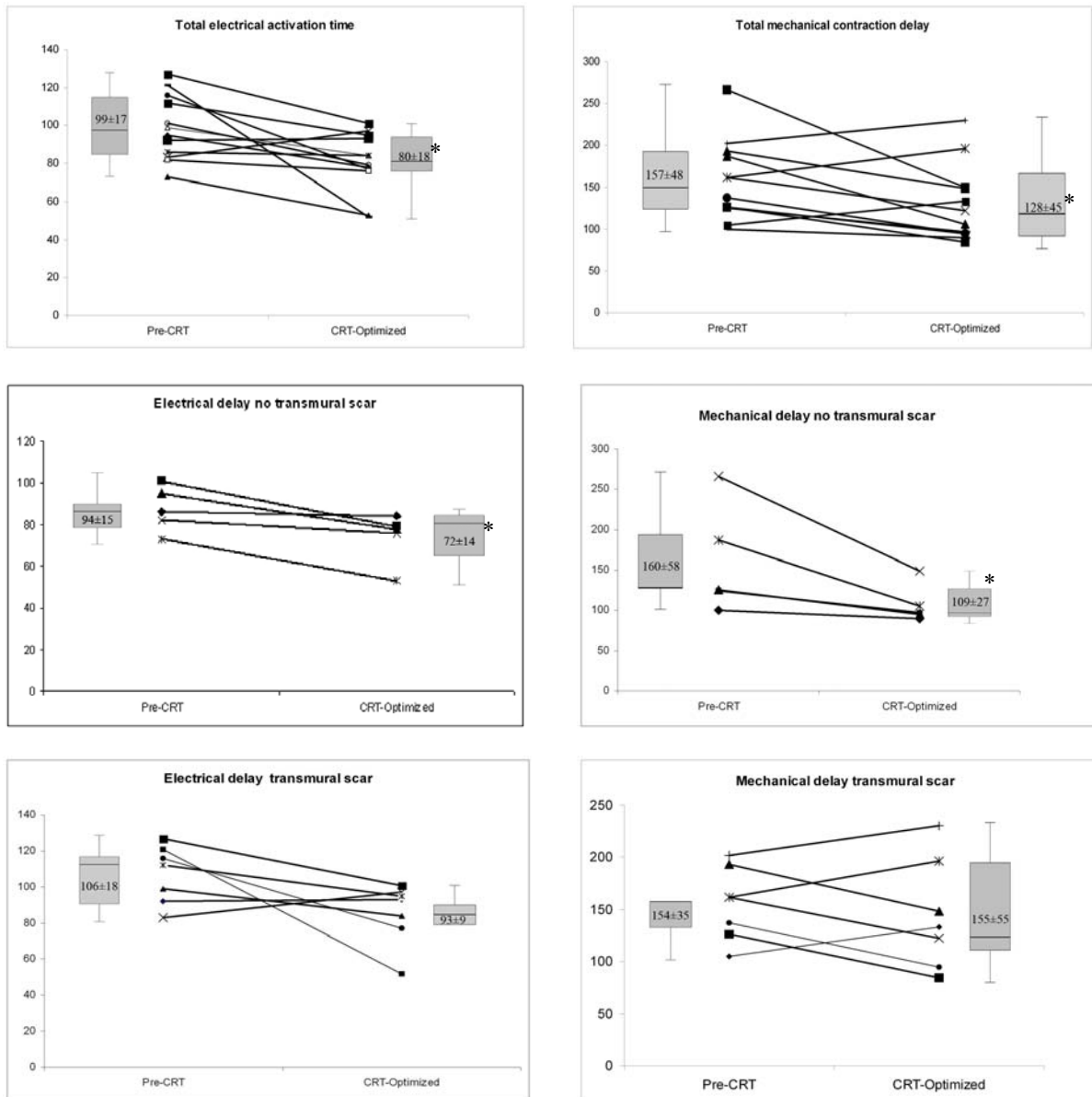
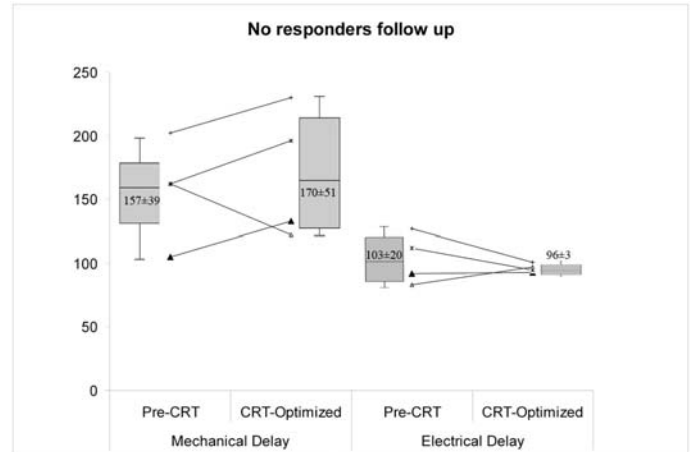
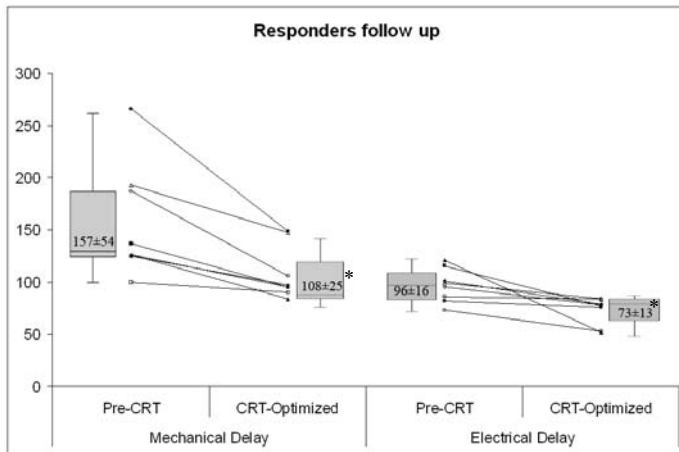


Figure 3:



* P < 0.05 Vs Baseline

Figure 4:



* P<0.05 Vs Baseline

4. DISCUSIÓN CONJUNTA

“Sincronizar: Hacer que coincidan en el tiempo dos o más movimientos o fenómenos.”

En 1986, Burkhoff et al.⁴⁰ realizó una serie de experimentos de estimulación canina y vieron que la presión del ventrículo izquierdo disminuía linealmente con el aumento de la duración del complejo QRS. Se comprobó en estudios posteriores la existencia de una alta prevalencia de bloqueo de rama izquierda o retraso en la conducción intraventricular en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica⁴¹. Estos trastornos de conducción eléctrica prolongan el retraso fisiológico entre el comienzo de la contracción del ventrículo izquierdo y derecho; además, reducen la duración de la diástole del ventrículo izquierdo al prolongar el intervalo de relajación isovolumétrica con la disminución consiguiente del tiempo de llenado del ventrículo izquierdo. Siguiendo los estudios de Burkhoff, Lattuca et al.⁴², hipotetizaron que la estimulación simultánea del ventrículo izquierdo junto con el ventrículo derecho podría conseguir una activación ventricular más sincrónica (QRS más estrecho) y un patrón de contracción ventricular más sincrónico. En el año 2001, la terapia de resincronización cardiaca con estimulación biventricular fue finalmente aprobada para uso clínico por la “Food and Drug Administration” (FDA).

La resincronización ventricular mediante estimulación biventricular mejora la secuencia de la activación eléctrica y modifica la contracción del ventrículo izquierdo haciéndola de una forma más coordinada y eficiente^{17, 43}. La duración del complejo QRS tiende a disminuir con la estimulación biventricular⁴⁴ aunque este efecto es variable y no se correlaciona bien con la mejoría en la función sistólica del ventrículo izquierdo^{45, 46}. Por lo tanto, la resincronización mecánica final más que la eléctrica en sí misma parece ser un factor fundamental para conseguir un beneficio con la estimulación biventricular³⁶.

Las técnicas de imagen cardíaca y en especial la ecocardiografía por su elevada resolución temporal, serían potencialmente útiles para estudiar la asincronía mecánica y el efecto de la TRC en la misma. El Doppler Tisular ha sido la técnica más empleada hasta la fecha para realizar la selección de pacientes candidatos a la terapia, en la que se obtiene la velocidad tisular miocárdica a partir del cambio en la frecuencia de la onda del ultrasonido al rebotar contra el tejido en movimiento.

Se han realizado numerosos estudios empleando esta técnica, buscando un parámetro que nos permita seleccionar los pacientes respondedores^{16, 17}. Para ello se analizan las curvas de velocidad de paredes opuestas del ventrículo, calculando la diferencia temporal entre los picos máximos de velocidad sistólica. Sin embargo, el movimiento sincrónico es el movimiento simultáneo a lo largo de un periodo definido (en este caso la contracción o la sístole ventricular) y estas medidas sólo evalúan la diferencia temporal entre dos picos o dos puntos, perdiendo la información relacionada con lo que ocurre durante todo el resto del ciclo cardíaco. Además, en algunos casos puede ocurrir que aparezca más de un pico sistólico o que la calidad de la señal analizada no sea suficientemente buena como para determinar la diferencia temporal entre los picos. Por estas razones, en nuestro primer estudio proponemos el uso del desplazamiento tisular obtenido a partir de la información Doppler, en vez de usar la información de la velocidad que suele ser más ruidosa para su análisis. El desplazamiento tisular se obtiene a partir de la integración temporal de la velocidad miocárdica. Al realizar la integración de la velocidad, obtenemos unas curvas más suavizadas, en las que se puede incluso observar de forma directa por la simple inspección visual si existe asincronía intraventricular según la superposición de las trazas de desplazamiento obtenidas en las paredes del VI. La herramienta desarrollada en este estudio nos permite cuantificar de forma matemática el grado de superposición entre las trazas de dos paredes opuestas,

además de indicarnos el retraso temporal existente entre una pared y otra, pero analizando toda la información a lo largo del ciclo cardiaco, en vez de analizar exclusivamente dos instantes puntuales.

Actualmente y después de los resultados publicados en el estudio PROSPECT¹⁴ no existe ningún parámetro ecocardiográfico de asincronía mecánica que nos permita predecir respuesta a la TRC, sobre todo debido a la baja reproducibilidad y la alta variabilidad de los índices propuestos para evaluar asincronía. Una de las motivaciones del primer estudio presentado en esta tesis fue la búsqueda de un método que redujera la dependencia del observador, evaluando el movimiento de las paredes del ventrículo izquierdo a lo largo de todo el ciclo cardiaco de forma semiautomatizada, evitando así la identificación de los picos sistólicos. Una vez las curvas se han trazado no existe variabilidad posible en los resultados, ya que la medida la realiza un ordenador. Otra de las ventajas es la posibilidad de evaluar lo que sucede a lo largo del ciclo cardiaco, no sólo en el pico de la fase sistólica.

Por otro lado, los resultados de este primer estudio nos muestran que la cuantificación de la asincronía mediante la técnica empleada anteriormente, nos permite discriminar claramente sujetos con una función ventricular normal y sin asincronía de pacientes con disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca y bloqueo de rama izquierda. Entre estos últimos, candidatos a TRC, estos índices resultaron significativamente diferentes, pudiendo distinguir los no respondedores, marcados con un índice de superposición significativamente mayor que los respondedores. Es decir, los no respondedores tenían una mecánica más coordinada que el grupo de los respondedores, que mostraron mayor grado de asincronía medido entre las paredes septal y lateral del ventrículo izquierdo (menor superposición de las curvas de desplazamiento de paredes miocárdicas contralaterales del ventrículo izquierdo). Realizando el análisis en la misma

población con el método de evaluar diferencias temporales entre los picos máximos de velocidad sistólica entre paredes opuestas, no se observó ninguna diferencia significativa entre el grupo de pacientes que respondieron a la TRC y los que no respondieron.

Aunque este nuevo método fue útil para discriminar los pacientes que pueden responder a la terapia, en el subanálisis de pacientes isquémicos no se observaron diferencias significativas en el valor de los índices que permita decidir qué paciente se puede beneficiar de la terapia y cual no. Sí se pudo observar una tendencia no significativa en el valor de los índices que fue inferior en el subgrupo de pacientes isquémicos que no respondieron a la TRC en comparación con los que sí lo hicieron, que quizás pudiera haber sido significativa con un grupo de pacientes más amplio. Estos resultados sugieren que la respuesta a la terapia no está determinada por la valoración de un único parámetro, si no que puede ser que sea el conjunto de factores los que determinan la existencia o no de respuesta, como la reserva contráctil y la localización del electrodo, sobre todo en aquellos pacientes con cardiopatía isquémica, donde la cicatriz y el tejido necrótico están presentes y juegan un papel importante en el desarrollo de respuesta⁴⁷.

Otros autores, como Fornwalt et al.⁴⁸, han empleado la misma técnica basada en la correlación cruzada para evaluar la asincronía mecánica del ventrículo izquierdo basada en el análisis de la velocidad miocárdica obtenida con Doppler Tisular. No obstante, no hay que olvidar, como ya se ha comentado, que el análisis de las velocidades tiene una serie de limitaciones que se pueden solventar parcialmente mediante el análisis del desplazamiento como es el ratio señal-ruido.

Actualmente existe una discrepancia respecto al hecho de optimizar los dispositivos, con estudios que demuestran un beneficio de la optimización⁴⁹⁻⁵¹ mientras que otros sugieren que la optimización del dispositivo no genera una mejor respuesta a la terapia

que con una estimulación biventricular^{52, 53}. Independientemente del beneficio generado por la optimización del dispositivo, el método ecocardiográfico empleado debe ser lo más reproducible posible. Pero además, y dado el controvertido beneficio clínico, debe emplearse una metodología simple y rápida.

Con el uso de nuestra herramienta se puede realizar de una forma rápida y sencilla la selección del intervalo óptimo de estimulación del dispositivo, buscando la mejor sincronía mecánica a partir de las curvas de desplazamiento. La selección de la configuración de estimulación se determinará en función del grado de superposición, representado mediante un porcentaje. Para validar el método, se compararon los resultados obtenidos con la selección visual realizada por ecocardiografistas entrenados en la técnica, resultando un 94% de coincidencia entre los dos métodos, lo que nos permite aplicar el método y mejorar la selección del intervalo de estimulación, ya que se elimina el componente subjetivo del operador que determina la mejor estimulación de forma visual y aumentando la reproducibilidad del método, ya que una vez adquiridas las curvas, el observador no influye en la medida.

Esta nueva herramienta nos devuelve dos índices de asincronía: por un lado el grado de superposición (a mayor superposición, mayor sincronía entre ambas paredes analizadas) y por otro lado, un retraso temporal de estas trazas de desplazamiento, que nos indica mayor grado de asincronía a mayor retraso entre dichas paredes. A pesar de ser índices altamente correlacionados ($r=0.8$, $P<0.05$), nos pueden llevar a resultados ligeramente diferentes, sobre todo cuando se trata de buscar la mejor optimización posible, ya que puede darse el caso de que dos configuraciones sean muy similares. Principalmente, el índice empleado en el estudio fue el grado de superposición entre las trazas, ya que debido a la dependencia con la frecuencia de muestreo de las imágenes, el cálculo del retraso temporal es ligeramente menos preciso. Sólo en el caso de obtener unos

resultados muy similares del índice de superposición, la elección de la mejor optimización estaría guiada por el retraso temporal.

A pesar de los resultados obtenidos en el primer estudio, tenemos que tener en cuenta las limitaciones de la técnica Doppler, entre las que destacan su baja reproducibilidad y el hecho de ser una técnica operador-dependiente. Además, se necesita una perfecta alineación del haz de ultrasonidos con la pared a analizar. Pero la principal limitación radica en el hecho de no poder obtener una información fiable sobre la deformación del tejido interrogado a partir del Doppler. Mediante un postprocesado de la señal de velocidad Doppler se puede obtener el *strain* o deformación, pero con las mismas limitaciones que presenta la velocidad Doppler.

La aplicación del análisis de la deformación segmentaria para evaluar la asincronía permite determinar qué segmentos son los que sufren más retraso. Pero además, permite discernir si ese comportamiento es debido a un arrastre pasivo, característico del tejido cicatrizal, o por el contrario el retraso se debe a la contracción propia del segmento miocárdico.

A partir de la imagen bidimensional, puede analizarse la deformación de diferentes segmentos del ventrículo izquierdo en sentido radial, circunferencial y longitudinal, lo que nos devuelve la información necesaria para determinar diferencias temporales entre los distintos segmentos de forma global y de esta forma determinar la asincronía existente. El *2Dstrain* o *speckle tracking* ha sido ya empleado en varios estudios para estudiar la asincronía ventricular izquierda, pero al igual que pasaba con la técnica basada en Doppler Tisular, todos los estudios basan sus resultados en diferencias temporales entre los picos de máxima deformación sistólica de dos segmentos ventriculares^{28, 29}. El hecho de evaluar únicamente dos instantes temporales, está sujeto

a las limitaciones que se derivan de estudiar 2 únicos puntos en lugar de obtener información de todo el ciclo cardiaco.

En el segundo estudio, nuestro análisis tuvo en cuenta dos ejes de deformación, el radial y el circunferencial. Se excluyó el longitudinal después de realizar una serie de medidas en varios casos y observar cómo en la mayoría de ellos el número de segmentos que podían ser analizados de forma fiable quedaban reducidos casi 1/3 del total, impidiendo un análisis completo de todos los segmentos y limitando en gran medida las conclusiones derivadas del estudio.

El método que hemos desarrollado nos permite evaluar la deformación cardiaca de forma segmentaria y realizar un análisis de asincronía basado en el cálculo del retraso temporal de todos los segmentos analizados, pudiendo obtener un índice de asincronía global, no únicamente bi-segmentaria como en los estudios previos. En estos, se había evaluado el retraso entre el segmento anteroseptal y el segmento posterior²⁹ o bien entre el primer y el último segmento ventricular izquierdo en alcanzar la máxima deformación sistólica radial ²⁸. Nuestra propuesta de cálculo del retraso temporal, al igual que en el anterior estudio presentado en esta tesis, se basa en el análisis a lo largo de todo el ciclo cardiaco, lo que nos permite incluir en la evaluación de asincronía todos los eventos que tienen lugar durante la fase sistólica del ventrículo izquierdo.

La validación de esta nueva herramienta se realizó evaluando el índice para aquellos ventrículos con una función sistólica normal, con unos valores de asincronía prácticamente nulos en comparación con los índices de aquellos ventrículos con disfunción sistólica y asincronía ventricular, con valores significativamente más altos, tanto en el análisis de deformación radial, ($0.54\% \pm 0.38$ Vs $11.92\% \pm 7.35$, $P < 0.05$) como en el análisis de deformación circunferencial (1.58 ± 1.3 Vs 11.15 ± 5.31 , $P < 0.05$).

A la hora de seleccionar candidatos que puedan responder a la terapia, los resultados obtenidos con este nuevo índice discriminaron de una forma significativa aquellos pacientes respondedores de los no respondedores indicando incluso unos valores de corte que nos permiten intuir si un paciente sometido a terapia tiene más probabilidades de responder. Así, se obtuvo un valor de corte del 7% para el índice de deformación radial, como valor predictivo de respuesta a la terapia, con una sensibilidad y especificidad del 87% y 68% respectivamente y un área bajo la curva del 0.79, mientras que para el índice de deformación circunferencial, el punto de corte se estableció en el 8.5%, con una sensibilidad y especificidad del 77% y 53% respectivamente, con un área bajo la curva de 0.66.

Una de las utilidades que se le supone al análisis de la deformación miocárdica es la capacidad de discriminar tejido que se contrae de una forma activa del que se mueve arrastrado por otro segmento de forma pasiva, diferenciando así el tejido sano del tejido cicatrizal. Siguiendo esta teoría, el índice basado en deformación debería darnos valores bajos en aquellos pacientes isquémicos con mayor porcentaje de cicatriz. Los resultados obtenidos, nos devolvieron unos valores de asincronía bajos en aquellos pacientes isquémicos que no respondieron a la terapia, aunque no se comprobó la cantidad de tejido cicatrizal de cada uno de ellos. Estos valores bajos en este grupo de estudio pueden sugerir una falta de deformación en un número más elevado de segmentos que en el grupo de los respondedores, debido a la presencia de cicatriz. La ausencia de deformación en estos segmentos nos devuelve unas curvas con unos niveles muy bajos de deformación, casi planas, resultando unos índices de asincronía más bajos.⁴⁷

Si tuviéramos que decidir qué índice (radial o el circunferencial) es más preciso a la hora de predecir respuesta a la TRC, y basándonos en nuestros resultados, nos

decentaríamos por el índice de asincronía derivado del análisis de la deformación radial debido a que presenta una mayor sensibilidad y especificidad.

Adicionalmente, este nuevo índice nos permite obtener unos valores predictivos de respuesta superiores a los propuestos en otros estudios^{28, 29} en los que se evaluaba la diferencia temporal entre los picos de máxima deformación entre dos únicos segmentos con un área bajo la curva de 0.87 para nuestro índice, 0.67 y 0.58 para los métodos basados en la diferencia temporal entre el segmento anteroseptal y posterior y entre el primer y último segmento en alcanzar la máxima deformación, respectivamente. La ventaja de este nuevo índice radica en la posibilidad de evaluar la información de retraso segmentario a lo largo de todo el ciclo cardiaco y entre todos los segmentos que participan en el análisis.

Si intentamos aplicar estos nuevos índices para determinar respuesta diferenciando los grupos en función de la etiología, en el caso de los no isquémicos, tanto el índice radial como el circunferencial fueron significativamente diferentes en los respondedores y no respondedores. Sin embargo, centrándonos en el grupo con etiología isquémica, un 30% de la población sometida al estudio, únicamente el índice basado en deformación radial fue diferente en ambos grupos (12.2 ± 4 Vs 4.4 ± 3 , $P < 0.05$), a diferencia del índice previo basado en la técnica Doppler Tisular que a pesar de mostrar una tendencia, no llegaba a diferenciar respuesta entre los dos grupos de etiologías diferentes.

Recientemente se ha propuesto que la identificación de un movimiento anormal del septo (Septal Flah (SF)) susceptible a ser corregido mediante TRC está relacionado con la respuesta a dicha terapia⁵⁴. Sin embargo, un SF leve puede ser difícil de identificar visualmente. En una serie de pacientes en los que se mezclaron pacientes con SF identificados visualmente ($n=25$) con aquellos que no presentaban SF ($n= 24$)⁵⁵, se aplicó este nuevo índice basado en la superposición de las curvas de deformación

miocárdica radial a lo largo de todo el ciclo cardiaco. Se observó que los pacientes con SF mostraron unos índices de asincronía mayor ($16,7 \pm 6,5\%$ Vs $6,8 \pm 4$, $p < 0,05$). Un 88% de estos pacientes con SF obtuvieron respuesta ecocardiográfica definida como una reducción del volumen telesistólico mayor del 15% (mismo criterio que utilizamos en el primer y segundo estudio de esta tesis). A la vista de estos resultados, se puede concluir en primer lugar que la cuantificación de la dispersión temporal de la deformación segmentaria del ventrículo izquierdo se correlaciona con la presencia de un SF. Se ha observado que cuanto mayor es este índice de asincronía, mayor es la probabilidad de tener un SF y de responder a la TRC.

El problema de los métodos de análisis basados en ecocardiografía bidimensional es el hecho de que únicamente se analiza un corte ventricular, ya sea en 4 cámaras, 2 cámaras o eje corto a nivel basal, medio-ventricular o apical. De esta forma estamos excluyendo una serie segmentos o paredes ventriculares que nos pueden ayudar en gran medida a analizar el problema de la asincronía. La solución a este problema radica en la ecocardiografía 3D, pero actualmente estamos lejos de poder realizar en la rutina clínica un análisis preciso de la deformación miocárdica debido a las limitaciones de esta técnica, como son la baja resolución temporal y espacial. Una vez solventados estos problemas, se podrá tener una visión más global de lo que sucede en todo el ventrículo, pudiendo realizar un análisis de deformación tridimensional que nos permita obtener unos resultados más precisos sobre los segmentos asíncronos o incluso de aquellas zonas con tejido cicatrizal.

En el segundo subproyecto, y una vez determinados una serie de nuevos índices que nos pueden ayudar a seleccionar de una forma más eficiente a los posibles candidatos a la terapia, el siguiente paso en nuestro estudio fue intentar comprender el funcionamiento

tanto eléctrico como mecánico de un ventrículo cuya función esta alterada. Para ello, comparamos sujetos con un ventrículo izquierdo aparentemente sano y pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y con bloqueo de rama izquierda.

En todos ellos se realizó una reconstrucción tridimensional de la actividad eléctrica mediante el mapeo intracavitario del ventrículo izquierdo, obteniendo información en situación basal y en los pacientes que recibieron TRC, en diferentes configuraciones. Asimismo, en estos pacientes se realizó una ecocardiografía tridimensional que nos permitió llevar a cabo un estudio de la secuencia de contracción mecánica del ventrículo izquierdo y de esta forma analizar la correlación entre la actividad eléctrica y la actividad mecánica. Además, se añadió la información proporcionada por resonancia magnética cardiaca sobre la existencia de cicatriz o no en el miocardio ventricular.

En primer lugar, en este estudio, analizamos la relación electro-mecánica estudiada con las técnicas mencionadas anteriormente en pacientes con función sistólica normal del ventrículo izquierdo, observando una muy buena correlación entre los retrasos de activación y contracción, siguiendo unos patrones de activación y contracción similares a los descritos como normales en artículos previos ⁵⁶. En cambio, el análisis de la activación eléctrica y mecánica en los ventrículos con la función sistólica ventricular alterada, mostró, diferentes patrones de conducción eléctrica y de secuencias de contracción a pesar de que todos tenían un mismo patrón de BRIHH en el ECG de superficie. Estos resultados concuerdan también con los descritos en estudios previos realizados por otros grupos de investigación ⁵⁷⁻⁵⁹. Adicionalmente, estos patrones electromecánicos también se vieron modificados en las diferentes configuraciones del dispositivo de TRC. En función de la etiología del sustrato subyacente, pudimos observar cómo aquellos pacientes con una cicatriz transmural en el tejido miocárdico tienen un retraso mucho mayor en la actividad eléctrica, entendido como la diferencia

temporal entre el primer punto en activarse y el último punto al que le llega el impulso eléctrico, en comparación con aquellos sujetos sin cicatriz transmural.

En el estudio eléctrico, se observaron unas líneas de bloqueo en la mayoría de los pacientes como muestra el análisis de la velocidad de propagación, donde se puede apreciar en aquellos pacientes sin cicatriz transmural un incremento repentino en la velocidad de conducción, todos ellos a partir de los 35 ms del inicio de la actividad eléctrica. Por el contrario, aquellos pacientes con presencia de cicatriz transmural, localizada en todos ellos en la zona postero-lateral, mostraron una propagación entrecortada, con varios picos de velocidad, probablemente producidos por zonas de cicatriz transmural que frenan la conducción.

La escasa correlación existente entre los retrasos de la propagación eléctrica y la contracción mecánica se vieron modificados y mejorados una vez implantado el dispositivo, reduciéndose de forma significativa con la optimización del mismo, pero sólo en aquellos pacientes sin cicatriz transmural.

La relación entre la activación eléctrica y la secuencia de contracción en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y BRIHH no está muy estudiada. Los patrones de propagación eléctrica observados en el presente trabajo coinciden con los descritos por Auricchio et al.⁶⁰ que observó la presencia de este bloqueo en la conducción eléctrica en la mayoría de su población de estudio con BRIHH y cómo este bloqueo se desplazaba e incluso desaparecía mediante la estimulación eléctrica. Fung et al.⁵⁸ evaluaron la relación entre la activación eléctrica del VI mediante un sistema de mapeo sin contacto (Ensite) y la asincronía mecánica evaluada mediante técnicas de Doppler Tisular (DTI) en pacientes con FE<35%, QRS>120ms y NYHA=III. Este estudio demostró la existencia de correlación electromecánica en aquellos pacientes con un patrón de línea de bloqueo en la propagación eléctrica, mientras en los pacientes con

una propagación homogénea, no pudieron determinar dicha correlación. En el seguimiento a los 3 meses, sólo aquellos pacientes con una línea de bloqueo en la conducción fueron respondedores a la terapia. En nuestro estudio, al analizar la propagación eléctrica en el ventrículo izquierdo en pacientes con BRIHH, también se encontró un patrón de propagación con una línea de bloqueo, resultando respondedores a la terapia y según criterios ecocardiográficos (reducción del 15% en el volumen telesistólico a 12 meses de seguimiento) aquellos pacientes con línea de bloqueo y sin presencia de cicatriz transmural. Sin embargo, a diferencia del anterior estudio realizado por Fung et al. donde se encontró una correlación entre los tiempos máximos de contracción basado en técnicas derivadas del Doppler y los tiempos de propagación eléctrica, nosotros no encontramos tal correlación, en nuestro caso evaluada mediante técnicas de ecocardiografía tridimensional.

La TRC optimizada tras la programación personalizada del intervalo VV mejoró la correlación electromecánica y ello se correlacionó con la respuesta volumétrica a la misma. Además, aquellos ventrículos con una cicatriz transmural no mejoraron su funcionamiento mecánico aunque sí el eléctrico, resultando ser no respondedores a la terapia a los 12 meses de seguimiento. Estos resultados están en la línea descrita por Leclercq et al³⁶, que demostraron en un estudio animal, cómo la corrección de la disincronía mecánica parece ser más importante en determinar la mejoría funcional que la de la disincronía eléctrica. De hecho, los pacientes en los que no conseguimos una resincronización mecánica a pesar de haber mejorado su conducción eléctrica, no mostraron respuesta a la TRC, presentando además todos estos pacientes cicatriz miocárdica transmural.

Una posible explicación a la falta de mejoría mecánica en estos pacientes radica en la localización del electrodo, ya que en todos los pacientes con cicatriz transmural

incluidos en el estudio, ésta se localizaba en las caras anterior, lateral o posterior, influyendo directamente en la acción eléctrica del electrodo colocado en el ventrículo izquierdo, impidiendo una mejora contráctil, debido a la resistencia que presenta la cicatriz al paso de actividad eléctrica o incluso a pesar de permitir el paso del estímulo eléctrico por zonas posiblemente viables. La presencia de una cicatriz transmural próxima a estas zonas puede impedir una contracción mecánica adecuada de estos segmentos. Asimismo, la ausencia de reserva contráctil en estos segmentos puede explicar esta falta de mejoría mecánica, ya que aunque el impulso eléctrico transcurra por estas zonas, la falta de contractilidad del miocardio impide una contracción efectiva del ventrículo izquierdo.

Gracias al postprocesado de imágenes de mapas electroanatómicos y de la ecocardiografía tridimensional conseguimos evaluar de forma más racional y accesible la conducción eléctrica y la activación mecánica de forma simultánea en cada uno de los individuos en las distintas configuraciones. Ello permitió el análisis detallado y la evaluación del impacto de la existencia o no de una cicatriz transmural y su potencial influencia en la respuesta a la TRC. Asimismo, permitió conocer el tipo de conducción eléctrica en pacientes con BRIHH sin cicatriz (que mostraron un bloqueo de tipo más funcional) y aquellos con cicatriz (que mostraron un línea de bloqueo real debido a la existencia de tejido necrótico).

Por otro lado, nuestros resultados subrayan el papel importante del substrato miocárdico, demostrando que la corrección de la di sincronía eléctrica con la TRC en pacientes con cicatriz transmural no consigue mejorar la sincronía en la contracción ventricular izquierda y por tanto, no consigue inducir respuesta (al menos en cuanto a remodelado reverso) tras la TRC. En cambio, todos aquellos sin cicatriz transmural en

los que se pudo normalizar la desincronía mecánica a través del cambio en la activación eléctrica, presentaron respuesta positiva a la TRC

5. CONCLUSIONES

Subproyecto 1

- La aplicación de un algoritmo matemático para cuantificar la superposición temporal del desplazamiento de las paredes contralaterales del ventrículo izquierdo a lo largo del ciclo cardiaco a partir de información de Doppler tisular permite evaluar la asincronía intraventricular.
- Este método para cuantificar la asincronía del ventrículo izquierdo permite predecir respuesta y determinar el intervalo biventricular óptimo en pacientes tratados con TRC.
- La cuantificación de la superposición temporal de la deformación de los diferentes segmentos del ventrículo izquierdo mediante un algoritmo computacional permite evaluar la asincronía intraventricular a lo largo de todo el ciclo cardiaco.
- El índice obtenido a partir de dicho algoritmo resulta útil en la discriminación de los pacientes que responderán al TRC con mejores resultados que los índices basados en diferencias temporales entre los picos de máxima deformación de diferentes segmentos.
- A diferencia de los índices derivados de velocidad de Doppler Tisular, este índice de asincronía basado en el análisis de deformación miocárdica permite diferenciar respondedores a la TRC tanto en pacientes con etiología no isquémica como isquémica,

Subproyecto 2

- En ventrículos izquierdos con una función sistólica normal, existe una elevada correlación entre los tiempos de activación eléctrica y de contracción mecánica, con secuencias de activación y contracción similares entre los distintos sujetos.

- No existe correlación entre los tiempos de activación eléctrica y contracción mecánica en ventrículos con disfunción sistólica, mostrando además una gran variabilidad en los patrones de propagación eléctrica del impulso y en los patrones de contracción miocárdica entre distintos pacientes.
- La optimización de la programación de los dispositivos de TRC mejorar y normalizar la correlación entre los tiempos y patrones de activación eléctricos y mecánicos.
- Los pacientes con cicatriz transmural en el tejido miocárdico del ventrículo izquierdo no muestran mejoras significativas en los tiempos ni en los patrones de activación electromecánica inmediatamente tras la TRC, lo que se relaciona a su vez con la respuesta a largo plazo.

Como conclusión global de este estudio, y ante el avance de las nuevas tecnologías en el campo de la medicina, podemos afirmar que el análisis y procesado de la información de imagen cardíaca mediante técnicas más complejas de las empleadas en la actualidad nos pueden permitir acercarnos un poco más a la comprensión de la electromecánica cardíaca y que ello nos es de utilidad para mejorar los resultados clínicos de la TRC, seleccionando mejor a los potenciales candidatos en base a la identificación de asincronía intraventricular y cicatriz transmural y optimizando la respuesta mediante la programación adecuada de los dispositivos.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*. Feb 1997;18(2):208-225.
2. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. May 2000;83(5):596-602.
3. López Castro J. La insuficiencia cardíaca: epidemiología y abordaje diagnóstico. *Arch Medicina*. 2005;1:2-9.
4. Kashani A, Barold SS. Significance of QRS complex duration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. Dec 20 2005;46(12):2183-2192.
5. Fung JW, Yu CM, Yip G, et al. Variable left ventricular activation pattern in patients with heart failure and left bundle branch block. *Heart*. Jan 2004;90(1):17-19.
6. Wiggers C. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol* 1925;73:346-378.
7. 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.
8. 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.
9. Yu CM, Bleeker GB, Fung JW, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. Sep 13 2005;112(11):1580-1586.
10. Fornwalt BK. The dyssynchrony in predicting response to cardiac resynchronization therapy: a call for change. *J Am Soc Echocardiogr*. Feb;24(2):180-184.
11. 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.
12. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. May 27 2008;117(21):e350-408.
13. Yu CM, Chan YS, Zhang Q, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. Dec 5 2006;48(11):2251-2257.
14. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation*. May 20 2008;117(20):2608-2616.
15. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med*. Dec 13 2007;357(24):2461-2471.
16. 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.

17. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation*. Jan 29 2002;105(4):438-445.
18. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol*. Jul 7 2004;44(1):1-9.
19. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation*. Mar 2 2004;109(8):978-983.
20. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. *Am Heart J*. Nov 2001;142(5):881-896.
21. Yu CM, Abraham WT, Bax J, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)--study design. *Am Heart J*. Apr 2005;149(4):600-605.
22. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 1--issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol*. Dec 20 2005;46(12):2153-2167.
23. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol*. Nov 15 2003;92(10):1238-1240.
24. Bleeker GB, Bax JJ, Schalij MJ, et al. Tissue Doppler imaging to assess left ventricular dyssynchrony and resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr*. Oct 2005;6(5):382-384.
25. Kanzaki H, Jacques D, Sade LE, et al. Regional correlation by color-coded tissue Doppler to quantify improvements in mechanical left ventricular synchrony after biventricular pacing therapy. *Am J Cardiol*. Sep 15 2003;92(6):752-755.
26. 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.
27. Popovic ZB, Grimm RA, Perlic G, et al. Noninvasive assessment of cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure using myocardial strain and left ventricular peak power as parameters of myocardial synchrony and function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Dec 2002;13(12):1203-1208.
28. 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.
29. Delgado V, Ypenburg C, van Bommel RJ, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol*. May 20 2008;51(20):1944-1952.
30. Krenning BJ, Szili-Torok T, Voormolen MM, et al. Guiding and optimization of resynchronization therapy with dynamic three-dimensional echocardiography and segmental volume--time curves: a feasibility study. *Eur J Heart Fail*. Aug 2004;6(5):619-625.

31. Zhang Q, Yu CM, Fung JW, et al. Assessment of the effect of cardiac resynchronization therapy on intraventricular mechanical synchronicity by regional volumetric changes. *Am J Cardiol*. Jan 1 2005;95(1):126-129.
32. Kapetanakis S, Kearney MT, Siva A, et al. Real-time three-dimensional echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony. *Circulation*. Aug 16 2005;112(7):992-1000.
33. Marsan NA, Bleeker GB, Ypenburg C, et al. Real-time three-dimensional echocardiography as a novel approach to assess left ventricular and left atrium reverse remodeling and to predict response to cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. Sep 2008;5(9):1257-1264.
34. Delgado V, Sitges M, Vidal B, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony by real-time three-dimensional echocardiography. *Rev Esp Cardiol*. Aug 2008;61(8):825-834.
35. Molhoek SG, L VANE, Bootsma M, et al. QRS duration and shortening to predict clinical response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. Mar 2004;27(3):308-313.
36. Leclercq C, Faris O, Tunin R, et al. Systolic improvement and mechanical resynchronization does not require electrical synchrony in the dilated failing heart with left bundle-branch block. *Circulation*. Oct 1 2002;106(14):1760-1763.
37. Vidal B, Tamborero D, Mont L, et al. Electrocardiographic optimization of interventricular delay in cardiac resynchronization therapy: a simple method to optimize the device. *J Cardiovasc Electrophysiol*. Dec 2007;18(12):1252-1257.
38. Vidal B, Sitges M, Marigliano A, et al. Optimizing the programming of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block. *Am J Cardiol*. Sep 15 2007;100(6):1002-1006.
39. Vanderheyden M, De Backer T, Rivero-Ayerza M, et al. Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. Oct 2005;2(10):1066-1072.
40. Burkhoff D, Oikawa RY, Sagawa K. Influence of pacing site on canine left ventricular contraction. *Am J Physiol*. Aug 1986;251(2 Pt 2):H428-435.
41. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony. *Circulation*. Apr 1989;79(4):845-853.
42. Lattuca JJ, Cohen TJ, Mower MM. Biventricular pacing to improve cardiac hemodynamics. *Clin Rev* 1990;38:882A.
43. Barold SS, Ilercil A, Herweg B. Echocardiographic optimization of the atrioventricular and interventricular intervals during cardiac resynchronization. *Europace*. Nov 2008;10 Suppl 3:iii88-95.
44. Ricci R, Pignalberi C, Ansalone G, et al. Early and late QRS morphology and width in biventricular pacing: relationship to lead site and electrical remodeling. *J Interv Card Electrophysiol*. Jul 2002;6(3):279-285.
45. Jarcho JA. Biventricular pacing. *N Engl J Med*. Jul 20 2006;355(3):288-294.
46. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation*. Mar 30 1999;99(12):1567-1573.
47. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol*. Mar 1 2007;99(5):657-660.

48. Fornwalt BK, Arita T, Bhasin M, et al. Cross-correlation quantification of dyssynchrony: a new method for quantifying the synchrony of contraction and relaxation in the heart. *J Am Soc Echocardiogr.* Dec 2007;20(12):1330-1337 e1331.
49. van Gelder BM, Bracke FA, Meijer A, et al. Effect of optimizing the VV interval on left ventricular contractility in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* Jun 15 2004;93(12):1500-1503.
50. Perego GB, Chianca R, Facchini M, et al. Simultaneous vs. sequential biventricular pacing in dilated cardiomyopathy: an acute hemodynamic study. *Eur J Heart Fail.* Jun 2003;5(3):305-313.
51. Vatasescu R, Berruezo A, Mont L, et al. Midterm 'super-response' to cardiac resynchronization therapy by biventricular pacing with fusion: insights from electro-anatomical mapping. *Europace.* Dec 2009;11(12):1675-1682.
52. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation.* Oct 15 2002;106(16):2078-2084.
53. Leon ARBS, Liang CS, Abraham WT, et al. Interventricular delay increases stroke volume in cardiac resynchronization patients. *Eur Heart J.* 2002;23 (Abstr Suppl):529.
54. Parsai C, Bijmens B, Sutherland GR, et al. Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms. *Eur Heart J.* Apr 2009;30(8):940-949.
55. Silva E, Sitges M, Doltra A, et al. Time dispersion of segmental LV strain relates to the presence of a Septal Flash and response to cardiac resynchronization therapy. *ESC congress, Stockholm.* 2010.
56. Sengupta PP, Tondato F, Khandheria BK, et al. Electromechanical activation sequence in normal heart. *Heart Fail Clin.* Jul 2008;4(3):303-314.
57. Fantoni C, Kawabata M, Massaro R, et al. Right and left ventricular activation sequence in patients with heart failure and right bundle branch block: a detailed analysis using three-dimensional non-fluoroscopic electroanatomic mapping system. *J Cardiovasc Electrophysiol.* Feb 2005;16(2):112-119; discussion 120-111.
58. Fung JW, Chan JY, Yip GW, et al. Effect of left ventricular endocardial activation pattern on echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy. *Heart.* Apr 2007;93(4):432-437.
59. De Boeck BW, Kim B, Teske AJ, et al. Three-dimensional mapping of mechanical activation patterns, contractile dyssynchrony and dyscoordination by two-dimensional strain echocardiography: rationale and design of a novel software toolbox. *Cardiovasc Ultrasound.* 2008;6:22.
60. Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. *Circulation.* Mar 9 2004;109(9):1133-1139.