

ЭЛЕКТРОМЕХАНИЧЕСКИЙ АСИНХРОНИЗМ СЕРДЦА, ВОЗМОЖНОСТИ ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ ПРИ СТИМУЛЯЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*Государственное учреждение научно-исследовательский институт кардиологии Томского научного центра
СО РАМН*

Рассматриваются вопросы одного из патогенетических звеньев сердечной недостаточности - электромеханической асинхронности сердца; приведены основные методы и критерии оценки электромеханического асинхронизма при лечении сердечной недостаточности с использованием современных стимуляционных технологий.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, электромеханическая асинхронность сердца, тканевое доплеровское исследование, левый желудочек, фракция выброса, ресинхронизационная терапия.

The problem of electromechanical cardiac asynchrony, a pathogenic link of the heart failure, is considered. The basic techniques and criteria of evaluation of electromechanical asynchrony in treatment with use of current pacing technologies are given.

Key words: heart failure, electromechanical cardiac asynchrony, tissue Doppler study, left ventricle, ejection fraction, resynchronizing treatment

Проблема лечения хронической сердечной недостаточности (СН) остается одной из актуальных задач современной кардиологии. Многие сердечно-сосудистые заболевания клинически распознаются лишь при проявлениях насосной недостаточности сердца, в то время как сложные механизмы компенсации, связанные с перестройкой внутрисердечной гемодинамики, определяются гораздо раньше. Данные процессы могут быть достаточно легко обнаружены на ранних этапах развития СН с использованием современных инструментальных методов исследования. Адаптационные (компенсаторные) механизмы обеспечиваются широким регуляторным диапазоном электрических, электромеханических и механических (насосных) параметров сердца. [1]. В настоящее время разработаны многочисленные и достаточно эффективные схемы медикаментозной коррекции насосной несостоятельности сердца, базирующиеся на использовании современных препаратов. В ряде случаев стандартные подходы к терапии СН оказываются не эффективными, что является основанием для разработки новых методов лечения. Внедрение в клиническую практику новых методов лечения СН предполагает адекватные методы контроля их эффективности [10, 40].

Одним из перспективных направлений лечения СН являются стимуляционные технологии [4, 26, 44]. Положительный эффект на гемодинамику различных видов стимуляции известен, однако его механизмы ясны не полностью. Существуют две основные детерминанты, определяющие инотропное воздействие предсердножелудочковой стимуляции, это время атриовентрикулярной (АВ) задержки и место желудочковой стимуляции. По мнению большинства исследователей наиболее оптимальное время АВ задержки составляет 90-145 мс. Место стимуляции влияет на насосную функцию ЛЖ в большей мере, чем время АВ задержки. В связи с этим, продолжается поиск наиболее оптимальных характери-

стик стимуляции, учитывающих как время предсердно-желудочкового проведения, так и места нанесения стимулов [9, 16]. При изменении положения электрода в правом желудочке (ПЖ) силоскоростные свойства ЛЖ, оцениваемые по изменению dP/dT_{max} и динамике конечного систолического объема, существенно не изменялись. В то время как при нахождении электрода в ЛЖ, наиболее выраженный его механический ответ регистрируется при стимуляции свободной стенки и АВ задержке 145 мс [3, 7, 23].

Последовательность электрической и механической активации при нативных и эктопических сокращениях хорошо изучена в эксперименте. Электромеханический интервал был достоверно более коротким в участках начинающих раннее возбуждение. Данные доказывают электромеханическую гетерогенность желудочков. Основной оценки электромеханического сопряжения в работающем сердце являются сложные экспериментальные технологии. Классическими можно назвать исследование T.Delhaas, выполненные еще в 1993 году.

Оценка электромеханических свойств сердца и электрофизиологическое картирование обеспечивались наложением на миокард 192 электродов, одновременно изучалась деформация миокарда (стрейн) в 16 регионах с использованием оптических маркеров. При выполнении стимуляции из разных участков сердца измеряли электромеханические интервалы. Электромеханическим интервалом считали время от начала электрического возбуждения (зубец Q электрокардиограммы) до момента регистрации механического движения миокарда в зоне интереса. В нормальном сердце максимальные значения данного показателя для разных участков ЛЖ не превышали 48 мс. При повышении давления наполнения желудочка вариабельность электромеханического интервала уменьшалась [19]. Это свидетельствовало о том, что электромеханический асинхронизм в нормальном серд-

це менее выражен, чем электрический. Физиологическая электромеханическая асинхронность как бы нивелирует особенности распространения электрической активации камер сердца, обеспечивая конкордантное сокращение миокарда и изгнание крови из желудочков. При нормальном синусовом ритме ПЖ начинает сокращаться на 20 мс раньше левого, а пики максимального нарастания внутрижелудочкового давления (dP/dT_{max}) совпадают, то есть имеется «выравнивание» межжелудочковой электромеханической асинхронии [20].

Наряду с «асинхронией» вполне уместным является использование термина миокардиальная «гетерогенность», по физиологическому и патофизиологическому смыслу они тесно связаны между собой. Считается, что гетерогенность - термин отражающий различие в механических амплитудных параметрах, а асинхронизм - различия во временных показателях. Индекс гетерогенности может быть определен с использованием тканевого доплеровского (ТД) исследования (ТДИ), показатель является высокоинформативным критерием внутрижелудочковой асинхронности [14, 23].

Наиболее перспективным направлением в оценке внутри и межжелудочковой асинхронии можно считать использование математических моделей, объединяющих распространение волны электрического возбуждения и механику движения стенок сердца. Это обеспечивает новое понимание в интерпретации сердечной деформации при различных формах сердечной патологии. В подобных исследованиях удается показать как асинхронное возбуждение и деполяризация, а также гетерогенное электромеханическое сопряжение обеспечивают вполне синхронный гемодинамический эффект. Электромеханическая задержка и физиологическая механическая асинхронность выравнивают асинхронность электрическую [25].

Сложность геометрии и структуры сердца препятствует легкому моделированию сердечной механики. Оно может быть несколько упрощено, если считать, что в нормальном сердце структура и пространственная геометрия миофибрилл изменяются в процессе равномерного распределения нагрузки давлением. Одним из наиболее важных функциональных параметров является взаимоотношение объема изгнания и локальной систолической функции, иначе говоря - баланс общей и локальной сократимости, а также насосной функции сердца. Особое значение имеет правильная оценка взаимодействия, адаптирующихся к изменяющейся гемодинамической ситуации, продольных и циркулярных сократительных волокон миокарда, их конкордантность обеспечивает спиралевидное поступательное движение крови в аорту. Взаимодействие продольных и циркулярных компонентов сокращения в физиологических условиях в значительной мере определяется постнагрузкой. [2, 8]. В нормальном и патологическом сердце различают как внутрикамерную, так и межкамерную асинхронии [41, 43].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СЕРДЕЧНОГО АСИНХРОНИЗМА

Выбор методов оценки сердечного асинхронизма определяется конкретной задачей. Экспериментальные исследования являются базисом для решения фундамен-

тальных проблем оценки локальных электромеханических свойств миокарда. Наряду с ними постепенно находят свое место современные методы лучевой диагностики, которые все шире используются как в экспериментальных исследованиях, так и в клинике. К ним относятся: магниторезонансная томография, графическая синевентрикулография, радионуклидные и эхокардиографические методики [1, 9, 12, 13, 42]. Развитие современных ультразвуковых технологий послужило новым стимулом изучения внутрисердечного асинхронизма в клинической практике. Метод ТДИ, один из наиболее перспективных инструментов в изучении внутри- и межкамерной асинхронии [28, 29, 30, 31]. ТДИ дает возможность неинвазивно оценивать систолический, диастолический асинхронизм сердца в зонах интереса.

Основными принципами определения выраженности внутрижелудочковой асинхронии являются измерения амплитудных и временных характеристик движения сегментов ЛЖ. Зная средние значения показателей и среднее квадратичное отклонение, определяют степень асинхронизма каждого из сегментов по его отличию от сигнального уровня. Асинхронность, определяемая на основании оценки разброса величин локальных систолических и диастолических скоростей движения сегментов ЛЖ (амплитудные показатели) дает возможность изучать как нарушения в каждой из стенок ЛЖ (боковая, септальная, нижняя и передняя), так и глобальную систолическую и диастолическую функции. Однако воспроизводимость амплитудных показателей достаточно невысока, поэтому более перспективными являются измерения временных интервалов. Опорной точкой для измерения временного асинхронизма обычно является зубец Q (R) электрокардиограммы. Локальную диастолическую асинхронии определяют на основании сегментарной дисперсии интервалов QE (от начала Q до момента регистрации пика диастолической волны, соответствующей фазе быстрого наполнения ЛЖ).

Значимой внутрикамерной диастолической асинхронией считают такую, при которой определяются сегменты, отличающиеся длительностью интервала QE от среднеквадратичного значения более, чем на 100 мс. Локальный систолический асинхронизм - такое же по величине (100 мс) отличие между сигнальным значением показателя и локальным электромеханическим интервалом QS (время от зубца Q электрокардиограммы до пика волны S тканевой доплерограммы) [36]. Более простой расчет индекса гетерогенности может быть выполнен по формуле ($HI = \sum [x-m]^2 / 8$), где x - скорость движения миокарда в каждом сегменте из 8, m - средняя скорость, данный способ расчета может быть использован и для временных интервалов [5, 15]. По мнению некоторых исследователей, физиологическая межжелудочковая и внутрикамерная асинхрония может быть одинаково успешно оценена как ТД, так и с помощью эхокардиографического М-модального исследования. [4, 22].

ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫЙ И МЕЖЖЕЛУДОЧКОВЫЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ АСИНХРОНИЗМ

Внутрижелудочковая асинхрония сокращения и релаксации - феномен раннее определяемый патофизи-

ологами в настоящее время может быть оценен клинически. У здоровых лиц имеется физиологическая внутрижелудочковая асинхрония. Амплитудные характеристики и временные интервалы движения четырех стенок ЛЖ, определенные с использованием ТД, существенно различаются. Анатомические особенности строения желудочков обуславливают их отличительные друг от друга механические и насосные свойства. В норме продольные движения ПЖ более выражены (более высокие скорости по данным ТДИ) чем у левого, но зато более ограничены циркуляторные сокращения. Вероятно, это связано с особым геометрическим строением ПЖ и расположением его волокон [17, 27, 36, 37, 40].

Межжелудочковое взаимодействие и взаимовлияние, а также межжелудочковый асинхронизм один из ключевых моментов формирования насосной и сократительной дисфункции миокарда практически при всех сердечно-сосудистых заболеваниях. Понимание механизмов формирования и изменения межкамерных взаимодействий является важной задачей оценки процессов развития СН.

Межжелудочковое взаимное влияние часто определяется в большинстве клинических ситуаций. Нормальный физиологический асинхронизм между межжелудочковой перегородкой и задней стенкой ЛЖ (около 60 мс) при гипертрофии нарастает. Средняя и субаортальная части МЖП значительно опережают заднюю стенку (МЖП начинает свое движение ранее, и быстрее достигает пика), такой асинхронизм увеличивается по мере длительности систолического движения [33, 34, 35].

Большинство современных исследователей считает, что региональные нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ (в нашем случае асинхронии) могут оказаться наиболее ранним признаком манифестации СН, нарушение продольной функции по мнению этих авторов регистрируется раньше, чем нарушение циркулярного сокращения.

Наиболее яркой иллюстрацией кардиального асинхронизма являются клинические ситуации, связанные с аномалией внутрисердечного проведения и с использованием искусственных водителей ритма. В последнее время применение высокотехнологичных методов позволило выявить существенные особенности механической асинхронности сердца при различных видах стимуляции. Исследования выполнены в эксперименте с использованием магнитно-резонансной томографии.

Проведенное исследование иллюстрирует наличие минимального физиологического асинхронизма в ЛЖ при стимуляции из правого предсердия (ПП), соответствующей физиологическому ходу электрического возбуждения в сердце. Асинхронизм в данной ситуации наблюдается только в области межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. Ритм, навязанный из разных отделов сердца, сопровождается нарастающим механическим внутрижелудочковым асинхронизмом, более выраженным при апикальной правожелудочковой стимуляции, которая наименее физиологична по количеству асинхронных сегментов [9].

Именно нарастающая временная асинхрония между желудочками чаще всего приводит к дисфункции ЛЖ (фракция выброса снижается, падает ударный объем),

при дисфункции ПЖ этот каскад менее выражен. Электрическая и электромеханическая внутри и межжелудочковая асинхронность - атрибут СН, оба этих компонента свойственны таким больным и локальные нарушения внутрижелудочковой синхронности являются ранними маркерами СН [6, 14, 17, 18, 46].

На нормализации синхронности сокращения желудочков основана кардиосинхронизационная терапия (или ресинхронизационная), в большинстве своем - это бивентрикулярная стимуляция [22]. Сердечная ресинхронизационная терапия - стимуляционная технология, позволяющая изменить степень электромеханической асинхронии предсердий и желудочков. Изменение характера электрической активации не имеет позитивного инотропного эффекта как такового, лишь улучшается координация механического сокращения ЛЖ. Недавние результаты долговременных рандомизированных исследований показали положительный эффект ресинхронизации у большинства пациентов хронической СН [4, 32, 44]. По данным W.Grimm и соавт., 2003, из 566 больных с дилатационной кардиомиопатией (КМП) с фракцией выброса ЛЖ менее 30% от 7 до 14% могут быть достаточно успешно подвергнуты кардиосинхронизационной терапии [21, 38].

У больных с СН, на фоне увеличения камер нарастают нарушения внутрикамерной и межкамерной проводимости (блокады правой и левой ножек), что ведет к нарушению систолической и диастолической функции ЛЖ, что является независимыми предикторами смертности. Обычная двухкамерная стимуляция ПП-ПЖ с короткой АВ задержкой первоначально представлялась эффективной мерой лечения СН и уменьшения митральной регургитации. Положительные результаты не были подтверждены в долговременных контролируемых исследованиях (MIRACLE) [45]. Единого мнения по способам оценки эффективности кардиосинхронизационной терапии нет, используются различные инструментальные методы. В настоящее время продолжается оценка известных показателей и разработка новых. Эффективность ресинхронизационной терапии может быть оценена как по динамике минутного объема кровообращения, так и с использованием некоторых ультразвуковых показателей (Tei-, Z-индексы) [22, 33].

Наиболее эффективна ресинхронизационная терапия у больных с выраженной внутрижелудочковой асинхронией, которую часто определяют по продолжительности комплекса QRS. Данный факт был установлен при рандомизированном исследовании 450 больных с хронической СН. Критерием прогнозирования успеха кардиосинхронизации была исходная пролонгация комплекса QRS более 130 мс [3, 38, 44]. Вместе с тем, некоторые авторы считают, что продолжительность комплекса QRS не всегда может служить достоверным признаком внутрижелудочкового асинхронизма. На примере исследования внутри и межжелудочкового асинхронизма у больных хронической СН показано, что наиболее информативным критерием является оценка внутрижелудочковой механической задержки сокращения с использованием ТДИ. При сравнении двух групп больных с правопредсердной стимуляцией продемонстрирована значимость оценки асинхронии. Одна группа больных была с нор-

мальной фракцией выброса ЛЖ (73%), а другая с КМП и фракцией выброса менее 37%. Внутрижелудочковый асинхронизм был более выражен у пациентов с низкой фракцией выброса ЛЖ. Корреляции между степенью внутрижелудочкового асинхронизма и продолжительностью QRS у больных КМП не было, степень асинхронизма достоверно коррелировала с фракцией выброса, физической толерантностью и с эффективностью кардиосинхронизационной терапии. Наиболее информативным критерием эффективности кардиосинхронизационной терапии было увеличение исходного внутрижелудочкового или межжелудочкового механического асинхронизма более чем на 50 мс [7, 47, 48].

Достаточно часто в исследованиях связанных с изучением кардиосинхронизационной терапии, внутрижелудочковую асинхронию определяют как разницу (задержку) между сокращениями свободной стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки, определяя механическую задержку как радиальную внутрижелудочковую асинхронность. На основании оценки степени исходной асинхронии у больных СН определяют эффективность кардиосинхронизационной терапии. Чем более продолжителен этот интервал, тем более выражена рассинхронизация и более снижена насосная функция ЛЖ, что в целом является предиктором эффекта кардиосинхронизационной терапии [11, 32]. Значение оценки асинхронности ЛЖ определяется и тем, что при стимуляции сердца из различных отделов определяется разница в механическом ответе ЛЖ, обусловленная дискордантностью внутрикамерного сокращения [9, 34].

Таким образом, внутрикамерная и межкамерная асинхрония и гетерогенность обнаруживаются как при нормальном функционировании сердца, так и при большинстве патологических состояний, обусловленных изменением пред- и постнагрузки желудочков, нарушением электрических и механических свойств камер. Меха-

ническая и электрическая асинхронность и гетерогенность сердца являются наиболее ранними, доклиническими маркерами нарушения систолодиастолических характеристик миокарда. В тоже время, показатели сердечного асинхронизма, обладая достаточно большим диапазоном характеристик функциональных свойств сердца, могут быть чрезвычайно информативными в оценке эффективности лечебных мероприятий, в частности, и ресинхронизационной терапии, а также любых медикаментозных, хирургических стимуляционных технологий, приводящих к изменению степени внутрикамерной и межкамерной рассинхронизации. Следует отметить, что в настоящее время не разработаны унифицированные критерии оценки интравентрикулярной и межвентрикулярной асинхронии.

В целом приведенные выше данные, по нашему мнению, демонстрируют высокую значимость изучения электромеханического асинхронизма у больных с различной кардиальной патологией и степенью выраженности сердечной недостаточности. Изучение этого феномена может иметь существенное значение в понимании механизмов формирования насосной и сократительной дисфункции миокарда и в оценке эффективности новых стимуляционных технологий.

Наиболее эффективным неинвазивным инструментальным методом оценки выраженности механического асинхронизма сердца является спектральная тканевая доплерография. Дальнейшие усилия исследователей должны быть направлены на разработку критериев оценки асинхронности, что в ряде случаев сможет служить альтернативой инвазивным методикам, и даст возможность выделить необходимый инструментально-методический и диагностический комплекс, соответствующий конкретным клиническим потребностям и задачам стимуляционных методов лечения сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aoyagi T, Pouleur H, Van Eyck C. et al. Wall motion asynchrony is a major determinant of impaired left ventricular filling in patients with healed myocardial infarction // *Am J Cardiol* 1993 Aug 1; 72(3): 268-72
2. Arts T, Bovendeerd P, Delhaas T, Prinzen F. Modeling the relation between cardiac pump function and myofiber mechanics // *J Biomech.* 2003 May; 36(5): 731-6
3. Auricchio A, Ding J, Spinelli JC et al. Cardiac resynchronization therapy restores optimal atrioventricular mechanical timing in heart failure patients with ventricular conduction delay // *J Am Coll Cardiol.* 2002 Apr 3; 39(7): 1163-9.
4. Barold SS What is cardiac resynchronization therapy? // *Am J Med.* 2001 Aug 15; 111(3): 224-32
5. Bartel T, Muller S, Schurger D. et al. Quantitative tissue Doppler echocardiography in comparison with M-mode measurements in healthy probands // *Z Kardiol.* 1997 Feb; 86(2): 131-7)
6. Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S et al. Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation // *Heart* 2003; 89: 1401-1405.
7. Bordachar S, Garrigue G Lafitte S et al. Interventricular and intra-left ventricular electromechanical delays in right ventricular paced patients with heart failure: implications for upgrading to biventricular stimulation // *Heart* 2003;89:1401-1405 %.
8. Bovendeerd PH, Arts T, Huyghe JM et al. Dependence of local left ventricular wall mechanics on myocardial fiber orientation: a model study // *J Biomech.* 1992 Oct; 25(10): 1129-40 41. P
9. Bradley T, Wyman, William C. et al. Mapping propagation of mechanical activation in the paced heart with MRI tagging // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* . 1999 Vol. 276, Issue 3, H881-H891, March 1999
10. Breithardt OA, Stellbrink C, Franke A, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular Doppler indices in patients with congestive heart failure // *Am Heart J.* 2002 Jan; 143(1): 34-44
11. Breithardt OA, Stellbrink C, Kramer AP et al. Echocardiographic quantification of left ventricular asynchrony predicts an acute hemodynamic benefit of cardiac resynchronization therapy // *J Am Coll Cardiol.* 2002 Aug 7; 40(3): 536-45
12. Bruch C, Bartel T, Schmermund A, et al. Asynchrony of

- ventricular contraction and relaxation—pathophysiologically recognized phenomenon, now can be clinically assessed // *Herz* 1998 Dec; 23(8): 506-15
13. Bruch C, Schmermund A, Bartel T. et al. Tissue Doppler imaging (TDI) for on-line detection of regional early diastolic ventricular asynchrony in patients with coronary artery disease // *Int J Card Imaging* 1999 Oct; 15(5): 379-90
 14. Cardim N, Castela S, Cordeiro R. et al. Tissue Doppler imaging assessment of long axis left ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy // *Rev Port Cardiol* 2002 Sep; 21(9): 953-85
 15. Cardim N; Oliveira A, Longo S. et al. Regional myocardial function in healthy adults. Assessment through tissue Doppler echocardiography // *Arq. Bras. Cardiol.* vol.80 no.5 Sro Paulo May 2003
 16. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C. Effect of Resynchronization Therapy Stimulation Site on the Systolic Function of Heart Failure Patients // *Circulation.* 2001; 104: 3026
 17. D'Andrea A, Ducceschi V, Caso P et al. Usefulness of Doppler tissue imaging for the assessment of right and left ventricular myocardial function in patients with dual-chamber pacing // *Int J Cardiol.* 2001 Nov; 81(1): 75-83
 18. 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.* 1999; 99: 1567-1573
 19. Delhaas T, Arts T, Prinzen FW, Reneman RS. Relation between regional electrical activation time and subepicardial fiber strain in the canine left ventricle // *Pflugers Arch.* 1993 Apr; 423(1-2): 78-87
 20. Feneley MP, Gavaghan TP, Baron DW et al. Contribution of left ventricular contraction to the generation of right ventricular systolic pressure in the human heart // *Circulation.* 1985 Mar; 71(3): 473-80
 21. Grimm W, Sharkova J, Funck R, Maisch B. How many patients with dilated cardiomyopathy may potentially benefit from cardiac resynchronization therapy? // *Pacing Clin Electrophysiol.* 2003 Jan; 26(1 Pt 2): 155-7.
 22. Izumi C, Kibira S, Watanabe H et al. Validity of the right ventricular Doppler index for assessment of severity of congestive heart failure in patients with dilated cardiomyopathy // *Heart Vessels.* 1999; 14(5): 232-9
 23. 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.* 2003 Sep 15; 92(6): 752-5
 24. 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.* 1999 Mar 30; 99(12): 1567-73
 25. Kerckhoffs RC, Bovendeerd PH, Kotte JC et al. Homogeneity of cardiac contraction despite physiological asynchrony of depolarization: a model study // *Ann Biomed Eng.* 2003 May; 31(5): 536-
 26. Kertesz NJ, Friedman RA, Colan SD et al Left Ventricular Mechanics and Geometry in Patients With Congenital Complete Atrioventricular Block // *Circulation.* 1997; 96: 3430-3435
 27. Oki T, Tabata T, Mishiro Y et al, Pulsed tissue Doppler imaging of left ventricular systolic and diastolic wall motion velocities to evaluate differences between long and short axes in healthy subjects // *J Am Soc Echocardiogr.* 1999 May; 12(5): 308-13
 28. Pai RG, Gill KS, Amplitudes, durations, and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: II. Systolic and diastolic asynchrony in patients with left ventricular hypertrophy // *J Am Soc Echocardiogr.* 1998 Feb; 11(2): 112-8
 29. Pellerin D, Cohen L, Larrazet F. Et al. New insights into septal anterior wall motion velocities at end-systole in normal and hypertrophied left ventricles // *Eur J Echocardiogr.* 2003 Jun; 4(2): 108-18
 30. Pellerin D, Berdeaux A, Cohen L et al, Pre-ejectional left ventricular wall motions studied on conscious dogs using Doppler myocardial imaging: relationships with indices of left ventricular function // *Ultrasound Med Biol.* 1998 Nov; 24(9): 1271-83)
 31. Pellerin D, Cohen L, Larrazet F et al, Preejectional left ventricular wall motion in normal subjects using Doppler tissue imaging and correlation with ejection fraction // *Am J Cardiol.* 1997 Sep 1; 80(5): 601-7)
 32. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony // *J Am Coll Cardiol.* 2002 Nov 6; 40(9): 1615-22
 33. 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.* 2002 Dec; 13 (12): 1203-8
 34. Prinzen FW, Augustijn CH, Allessie MA et al. The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation // *Eur Heart J.* 1992 Apr; 13(4): 5-35
 35. Prinzen FW, Peschar M. Relation between the pacing induced sequence of activation and left ventricular pump function in animals // *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002 Apr; 25(4 Pt 1): 484-98
 36. Selton-Suty C, Mock L, Piquemal R et al., Doppler tissue imaging of the myocardium and right ventricle // *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2002 Oct; 95(10): 933-7
 37. Severino S, Caso P, Cicala S. et al., Involvement of right ventricle in left ventricular hypertrophic cardiomyopathy: analysis by pulsed Doppler tissue imaging // *Eur J Echocardiogr.* 2000 Dec; 1(4): 281-8)
 38. Sogaard P, Kim WY, Jensen HK et al. Impact of acute biventricular pacing on left ventricular performance and volumes in patients with severe heart failure. A tissue doppler and three-dimensional echocardiographic study // *Cardiology.* 2001; 95(4): 173-82.
 39. Stellbrink C, Breithardt OA, Franke A et. al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances // *J Am Coll Cardiol.* 2001 Dec; 38(7): 1957-65
 40. Takeuchi M, Fujitani K, Fukuzaki H. The relation between left ventricular asynchrony, relaxation, outward wall motion and filling characteristics during control period and pacing-induced myocardial ischaemia in coronary artery disease // *Int J Cardiol.* 1985 Sep; 9(1): 45-58

41. Toussaint JF, Lavergne T, Kerrou K et al. Ventricular coupling of electrical and mechanical dyssynchronization in heart failure patients // *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002 Feb; 25(2): 178-82)
42. Verbeek XA, Vernooij K, Peschar M et al. Quantification of interventricular asynchrony during LBBB and ventricular pacing // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Oct; 283(4): H1370-8
43. Veyrat C, Pellerin D, Cohen L, Larrazet F et al, Doppler tissue imaging of pre-ejection left ventricular wall dynamics in normal subjects // *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1998 Jan; 91(1): 29-38
44. Abraham WT, Westby G. et al. Cardiac Resynchronization in Chronic Heart Failure // *N Engl J Med* 2002, Vol 346, N24 pp 1845-1853
45. Wong KL, Kocovic DZ, Loh E. Cardiac resynchronization: a novel therapy for heart failure // *Congest Heart Fail*. 2001 May-Jun; 7(3): 139-144
46. Yu CM, Lin H, Yang H, et al. Progression of systolic abnormalities in patients with “isolated” diastolic heart failure and diastolic dysfunction // *Circulation* 2002; 105: 1195–201.
47. Yu CM, Lin H, Zhang Q, Sanderson JE. High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive heart failure and normal QRS duration // *Heart* 2003 Jan; 89(1): 54-60
48. Yu CM, Lin H, Fung WH, Zhang Q et al. Comparison of acute changes in left ventricular volume, systolic and diastolic functions, and intraventricular synchronicity after biventricular and right ventricular pacing for heart failure // *Am Heart J*. 2003 May; 145(5): E18.