



Přehledový článek | Review article

Echokardiografie a srdeční resynchronizační léčba

(Echocardiography and cardiac resynchronization therapy)

Josef Marek, Jana Gandalovičová, Eva Kejřová, Miroslav Pšenička,
Aleš Linhart, Tomáš Paleček

II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 13. 7. 2015

Přijat: 2. 8. 2015

Dostupný online: 12. 9. 2015

Klíčová slova:

Blokáda Tawarova raménka

Echokardiografie

Srdeční resynchronizační léčba

Srdeční selhání

SOUHRN

Srdeční resynchronizační léčba (SRL) je účinnou léčebnou metodou u pacientů se srdečním selháním, ejekční frakcí levé komory $\leq 35\%$ a rozšířeným komplexem QRS. Přesto se určitá část pacientů po implantaci nedočká očekávané klinické odpovědi. Proto se množství studií zabývá technikami zlepšení selekce pacientů k implantaci SRL a metodami na zvýšení odpovědi u pacientů, kteří mají SRL. Velká část těchto technik je založena na echokardiografii.

Metody ke zlepšení výběru pacientů zahrnují měření různých forem dyssynchronie, která byla asociovaná s odpovědí na SRL a s dlouhodobým klinickým výsledkem. Zčásti i kvůli neúspěchu studie PROSPECT tyto metody zatím nejsou úspěšně dovedeny do klinické praxe.

Nové echokardiografické metody ke zlepšení odpovědi u pacientů indikovaných k SRL využívají speckle-tracking echokardiografii k zacílení implantaci levokomorové elektrody do nejpozději se kontrahující a zároveň nejživější části levé komory.

Další echokardiografické metody byly vyvinuty k optimalizaci SRL zařízení úpravou atrioventrikulárních a interventrikulárních časů. I zde máme dostupné nadějně unicentrické studie, ale výsledky multicentrických studií chybějí anebo nejsou přesvědčivé.

Přestože smíšené výsledky výzkumu současných echokardiografických metod nejsou dostačující oporou pro uvedení do klinické praxe, adekvátní selekce pacientů k implantaci SRL a zlepšování odpovědi u pacientů se SRL zůstává důležitým cílem. Echokardiografický výzkum se trvale těmito problémy zabývá s vývojem nových metod. Do budoucna je ale důležitý důsledný přístup s multicentrickou validací, aby byly tyto metody dobře klinicky aplikovatelné.

© 2015, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Cardiac resynchronization therapy (CRT) is an effective therapeutic option in patients with congestive heart failure, left ventricular ejection fraction $\leq 35\%$, and a widened QRS complex. However, a significant proportion of individuals do not respond to CRT favorably. Understandably, a large number of studies have addressed various techniques to improve patient selection for CRT and to improve responder rate in patients with CRT devices. A large proportion of these approaches utilize echocardiography.

Techniques for improved patient selection include various metrics of dyssynchrony associated with response to CRT and long-term outcome. Partly because of failure in PROSPECT trial, these techniques have so far not been successfully translated into clinical practice.

Adresa: MUDr. Josef Marek, II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice, U Nemocnice 2, 128 02 Praha 2, e-mail: josef.marek2@vfn.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2015.08.001

Keywords:

Bundle branch block
Cardiac resynchronization therapy
Echocardiography
Heart failure

Novel echocardiographic approaches aiming to improve responder rate are based on selecting optimal placement for left ventricular lead, using speckle-tracking echocardiography to avoid scarred tissue and to guide the LV lead placement towards late-contracting segments. Single center randomized trials have shown positive results, but these need to be validated in multicenter studies.

Furthermore, several echocardiographic techniques have been developed for individual optimization of atrioventricular and interventricular delay settings, based on left ventricular filling patterns, cardiac output, and dyssynchrony. Again, despite encouraging single center studies, data from multicenter trials are so far lacking or inconclusive.

While mixed results of studies using current echocardiographic techniques cannot warrant their routine clinical use, proper selection of patients for CRT and improving responder rate remains an important goal. Echocardiographic methods are continually evolving to address these issues. However, a meticulous approach including multicenter validation is needed to ensure clinical applicability in future.

Úvod – role srdeční resynchronizační léčby u pacientů se srdečním selháním

Srdeční resynchronizační léčba (SRL) je zavedená léčebná metoda u pacientů se srdečním selháním, významně sníženou ejekční frakcí (EF) levé komory (LK) a širokým komplexem QRS. Iniciální randomizované studie konzistentně prokázaly příznivý vliv na symptomatologii, zátěžovou toleranci, reverzní remodelaci LK, hospitalizace pro srdeční selhání a i na mortalitu u pacientů se závažností srdečního selhání třídy NYHA III–IV, EFLK $\leq 35\%$ a sinusovým rytmem s trváním komplexu QRS > 120 ms [1–3].

Novější randomizované studie pak rozšířily indikaci SRL pro pacienty s lehčí symptomatologií srdečního selhání třídy NYHA II [4–6]. Naproti tomu snahy o identifikaci skupiny pacientů s úzkým komplexem QRS, kteří by měli prospěch ze SRL, nebyly korunovány úspěchem. Randomizovaná studie EchoCRT neprokázala přínos SRL u nemocných s komplexem QRS ≤ 130 ms a echokardiografickými známkami dyssynchronie [7]. Naopak se zdá, že u těchto pacientů může být SRL přímo škodlivá. Data z novějších randomizovaných studií a metaanalýz navíc ukazují, že SRL je přínosem hlavně pro pacienty s trváním komplexu QRS > 150 ms a/nebo s morfologií QRS charakteru blokády levého Tawarova raménka (LBBB) [8–10].

Na základě citovaných studií jsou u sinusového rytmu současná doporučení Evropské kardiologické společnosti pro implantaci SRL jednoznačná (třída I) u pacientů se symptomatickým srdečním selháním tříd NYHA II–IV, EFLK $\leq 35\%$ a morfologií QRS blokády levého Tawarova raménka. Indikace pacientů s atypickou morfologií QRS jsou nejednoznačné: třída IIa u pacientů s trváním QRS > 150 ms a třída IIb u nemocných s trváním QRS 120–150 ms. U jedinců s trváním QRS < 120 ms není SRL indikována (třída III).

U pacientů s fibrilací síní je SRL indikována, ovšem ne zcela jednoznačně, ve třídě IIa, u pacientů s EFLK $\leq 35\%$, trváním QRS ≥ 120 ms a symptomatologií NYHA III–IV a též u jedinců se sníženou EFLK, kteří podstupují ablaci atrioventrikulárního (AV) uzlu pro nekontrolovatelnou komorovou frekvenci [11].

Mechanismus účinku resynchronizační léčby

Přes dlouhodobý intenzivní výzkum v této oblasti zůstává v patofyziologii a mechanice účinku SRL mnoho nejasností. Hlavním postulovaným principem účinnosti SRL zůstává resynchronizace jak elektrické, tak i mechanické

aktivity – tedy obnovení stavu, kdy se jednotlivé segmenty LK kontrahují ve stejný čas [12]. To vede nejen ke zvýšení tepového objemu, ale i ke zvýšení efektivity srdečního stahu, kdy navýšení srdečního výdeje není spojeno s vyšším energetickým nárokem [13]. Dosažení mechanické resynchronizace se navíc zdá být nutnou podmínkou pro dosažení odpovědi na SRL [14]. U některých pacientů se navíc mohou uplatňovat další mechanismy jako zlepšení AV synchronie či interventrikulární dependence [15].

Echokardiografické techniky kvantifikace dyssynchronie

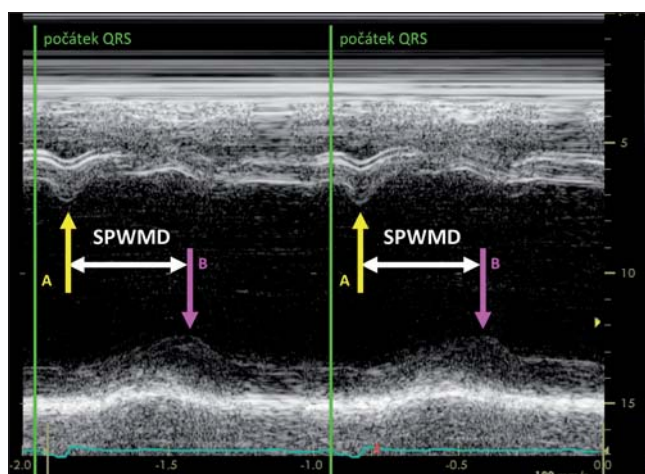
Před studií PROSPECT

Vzhledem k hlavnímu předpokládanému mechanickému účinku SRL bylo v echokardiografii již od počátku věnováno značné úsilí identifikaci pacientů s mechanickou dyssynchronií, kteří by byli nejvhodnějšími kandidáty resynchronizační léčby. Tyto metody rozlišují (kromě atrioventrikulární synchronie, která není unikátní pro biventrikulární stimulatory) mezi takzvanou interventrikulární a intraventrikulární dyssynchronií, kdy interventrikulární dyssynchronie jsou rozuměny časové rozdíly v mechanické aktivaci mezi pravou a levou komorou a intraventrikulární dyssynchronie rozdíly v mechanické aktivaci segmentů LK. Většina echokardiografických parametrů dyssynchronie patří do třídy intraventrikulární dyssynchronie.

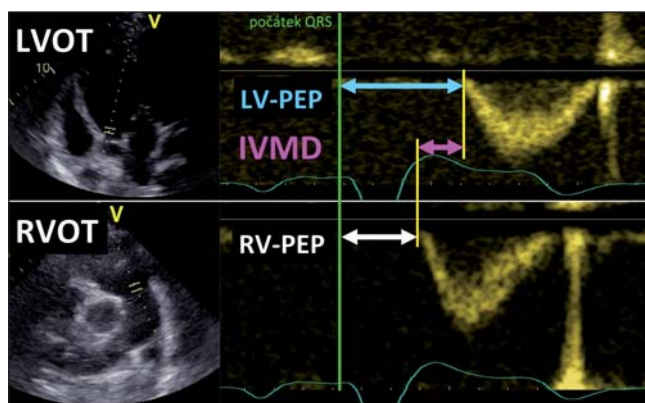
V počátcích SRL, na počátku tohoto tisíciletí, byly nejvíce zkoumány metody založené na M-mode zobrazení LK, pulsní dopplerovské a tkáňové dopplerovské echokardiografii.

M-mode: Pohyb interventrikulárního septa při M-mode zobrazení LK z parasternálního okna je klasickou metodou užívanou k posouzení mechaniky LK; atypický septální pohyb u pacientů s blokádou levého Tawarova raménka byl popsán již v historických dobách echokardiografie [16]. V počátcích SRL se výzkumné práce snažily kvantifikovat dyssynchronii LK měřením časové prodlevy mezi maximálním pohybem anterosepta a zadní stěny LK (septal to posterior wall motion delay, SPWMD, obr. 1) [17].

Pulsně dopplerovská (PW) echokardiografie: Metodou kvantifikace interventrikulární dyssynchronie založené na PW echokardiografii je především měření časového rozdílu mezi počátky systolického toku ve výtokovém traktu levé a pravé komory (interventricular mechanical delay, IVMD, obr. 2). Tato metoda je jedinou více rozšířenou metodou kvantifikující interventrikulární dyssynchronii, za signifikantní dyssynchronii bývá považována hodnota



Obr. 1 – Septal to posterior wall motion delay (SPWMD). Na obrázku je zachycen M-mode z parasternální dlouhé osy na levou komoru pod úrovní mitrálních cípů u pacienta s typickou dyssynchronií při kompletní blokádě levého Tawarova raménka. Těsně po počátku QRS dochází k časnému pohybu septa směrem do levé komory (A), který je následován opožděným pohybem zadní stěny levé komory (B). Rozdíl v časování těchto vrcholů je SPWMD.



Obr. 2 – Interventricular mechanical delay (IVMD). V horní části obrázku je zobrazen pulsní dopplerovský signál přes výtokový trakt levé komory (LVOT), v dolní části průtok výtokovým traktem pravé komory (RVOT). Časový rozdíl mezi počátkem proudění v LVOT a RVOT je IVMD. Protože nelze oba průtoky zobrazit současně, v praxi se užívá počátek komplexu QRS k měření preejekčního času levé komory (LV-PEP) a pravé komory (RV-PEP). IVMD je pak vypočten jako rozdíl těchto časů. I samotný LV-PEP může sloužit jako index dyssynchronie.

≥ 40 ms. Další metodou ke zjištění dyssynchronie, která využívá pulsní dopplerovské echokardiografie, je prosté měření času od počátku komplexu QRS do počátku toku ve výtokovém traktu LK, tj. hodnocení délky trvání preejekční periody LK (left ventricular pre-ejection period, LV-PEP), kde za signifikantní dyssynchronii považujeme hodnotu ≥ 140 ms [18,19].

Tkáňová dopplerovská echokardiografie (tissue Doppler imaging, TDI): Tkáňová dopplerovská echokardiografie umožňuje přímo měřit rychlost pohybu srdeční svaloviny [20]. Měření časového rozdílu mezi vrcholy rychlostí jednotlivých stěn LK v systole, ať již jako rozdílu protilehlých stěn, nebo standardní deviací času rychlostního vrcholu 12 neapikálních segmentů, bylo užíváno

k hodnocení intraventrikulární dyssynchronie s nadějnými výsledky prací publikovaných z jednotlivých expertních center (obr. 3) [21,22].

Studie PROSPECT a její dopady

Klinická využitelnost dosud zmíněných parametrů mechanické dyssynchronie se bohužel nepotvrdila v multicentrické observační studii PROSPECT [23]. Ta testovala prediktivní hodnotu výše uvedených parametrů na 498 pacientech se srdečním selháním podstupujících SRL, kteří vykazovali EFLK $\leq 35\%$, byli ve funkční třídě NYHA III–IV a měli trvání QRS ≥ 130 ms. Přestože některé parametry dosáhly statisticky signifikantních výsledků, byla prediktivní hodnota jednoho každého z nich pro odpověď na SRL příliš nízká pro praktickou využitelnost (plochy pod křivkou k predikci odpovědi se pohybovaly v rozmezí 0,48–0,62). Po uveřejnění jejích výsledků byla studie PROSPECT kritizována pro metodologické nedostatky, především pro nízkou kvalitu dat, neboť pouze 50–81 % echokardiografických vyšetření bylo analyzovatelných. Dále byla kritizována přítomnost ne pouze jedné, ale tří nezávislých kmenových („core“) echokardiografických laboratoří a užití softwaru od tří různých výrobců, což se mohlo podílet na výrazné variabilitě měření [24]. Je jistě pravdou, že tyto faktory mohly nepříznivě ovlivnit výsledky, studie PROSPECT však poukázala na to, že rané parametry dyssynchronie nebyly schopny predikovat odpověď na SRL v klinicky relevantní míře.

Nové přístupy po studii PROSPECT

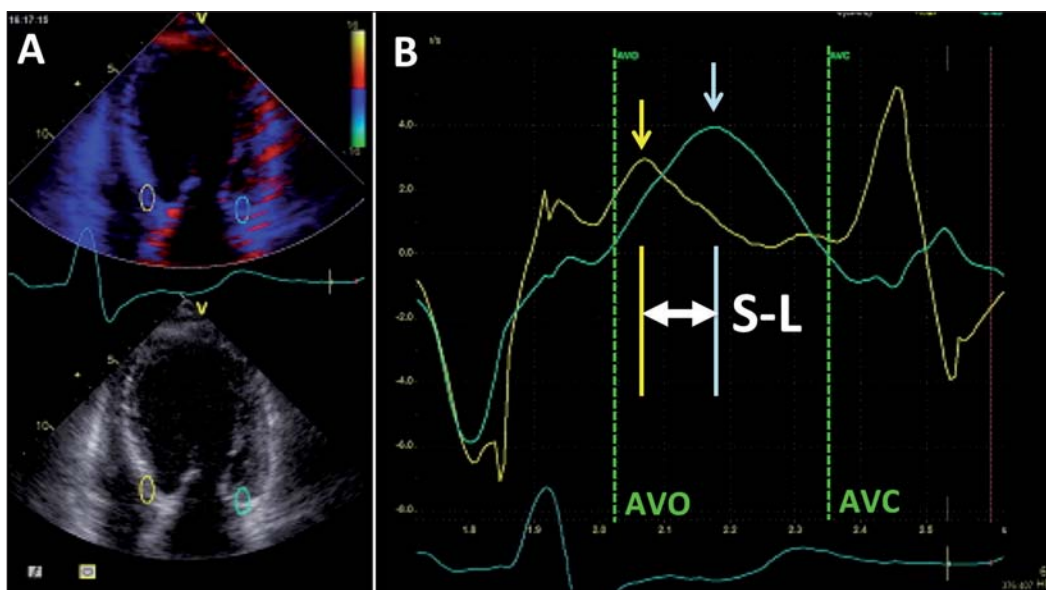
Již před zklamáním ze studie PROSPECT se echokardiografická veřejnost snažila najít další cesty, které by umožnily měřit dyssynchronii precizněji než PW a přitom překonaly limitace M-mode a TDI [25]. Tato snahy lze rozdělit na dva přístupy.

Z mechanického hlediska to byl především přesun těžiště výzkumu z analýzy prostých myokardiálních rychlostí na hodnocení deformace myokardu, a to měřením tzv. strainu, reprezentujícího procento zkrácení či ztlustění myokardu. Původně vycházela technika hodnocení deformace myokardu z TDI, vzhledem k řadě obtíží a limitací, především úhlové závislosti, byl tento přístup posléze nahrazen tzv. speckle tracking echokardiografií [25].

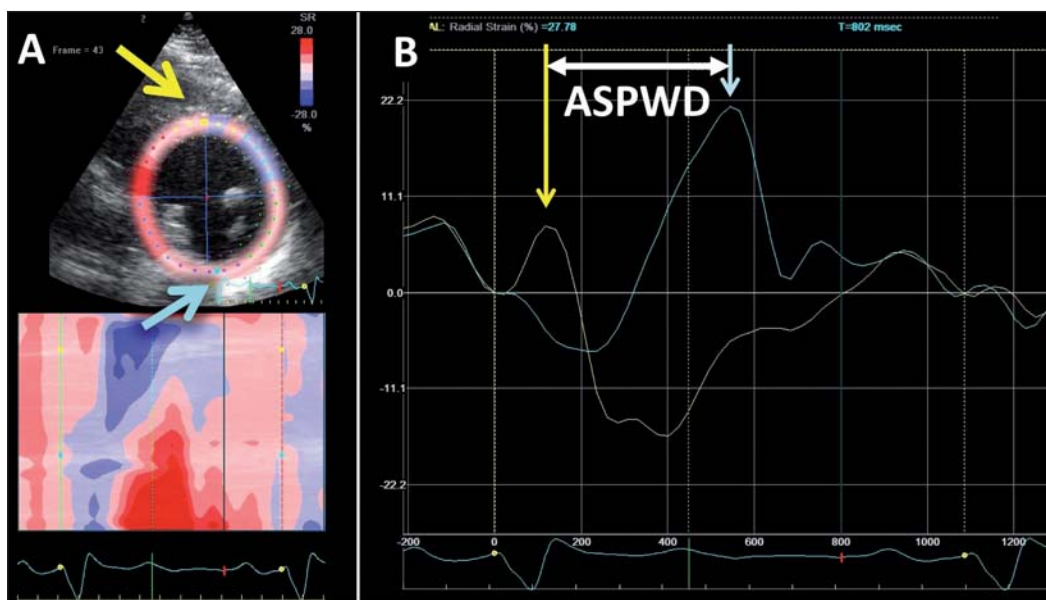
V rámci druhého přístupu pak zároveň dochází z koncepčního hlediska k částečnému odklonu od prostých měření časového rozdílu maximálních vrcholů pohybu (M-mode), rychlostních křivek (TDI) nebo deformace (speckle-tracking) stěn myokardu k pokročilejším metodám přesněji kvantifikujícím neefektivitu mechanické kontrakce LK. Jde o sofistikovanější analýzu signálu pomocí vzájemné korelace (angl. cross-correlation) a další metody, jež integrují nejenom časování, ale i amplitudu signálu do výpočtu indexů dyssynchronie.

■ Strain a speckle tracking

Speckle tracking je souhrnný název pro metody používané více výrobci echokardiografického vybavení, které umožňují automatické sledování pohybu a deformace myokardu v čase [26]. V časných studiích bylo ukázáno, že spontánní echogenní body v srdeční svalovině, tzv. speckles, jsou snímek od snímku stabilní a jejich pohyb lze sofistikovanými algoritmy sledovat (tzv. tracking). Výho-



Obr. 3 – Tkáňové dopplerovské mapování (TDI). Na obrázku je zachyceno měření rozdílu v maximální rychlosti mezi septem a laterální stěnou levé komory pomocí TDI. V levé části obrázku je vidět barevné kódování tkáňových rychlostí, s vybranými měřeními regiony (A). V pravé části obrázku jsou zachyceny rychlostní křivky vybraných myokardiálních úseků – bazálních segmentů septa (žlutá barva) a laterální stěny (zelená barva) (B). Znáznorněno je měření časového rozdílu mezi vrcholy protilehlých segmentů (S-L) v systole, která je ohraničena otevřením a uzavřením aortální chlopně. AVO – otevření aortální chlopně; AVC – uzavření aortální chlopně; S-L – septo-laterální časový rozdíl.

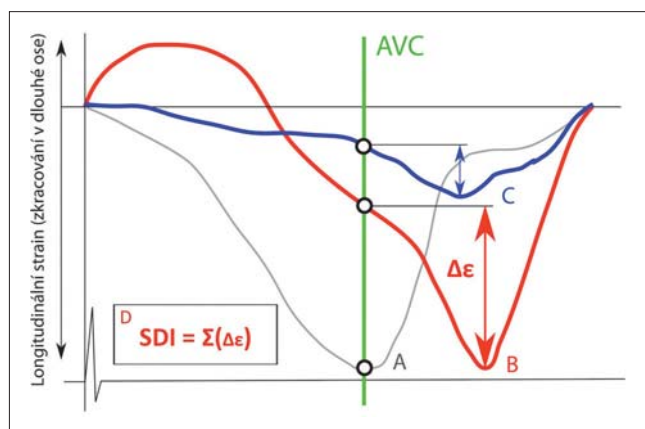


Obr. 4 – Speckle-tracking a anteroseptal-posterior wall delay (ASPWD). Na obrázku je zachycen speckle tracking krátké osy levé komory v oblasti vrcholů papilárních svalů u pacienta s dyssynchronií. V levém horním rohu je zobrazen 2D obraz se znázorněným analyzovanými segmenty (A). V pravé části obrázku jsou znázorněny křivky ztlusťování anteroseptálního (žlutá) a inferolaterálního (zadního) segmentu (světle modrá) (B). ASPWD je definován jako časový rozdíl mezi maximálním vrcholem anterosepta a inferolaterálního segmentu.

dou speckle trackingu v porovnání s TDI je především jeho téměř úplná nezávislost na úhlu echokardiografického paprsku, která umožňuje kvantifikovat deformaci myokardu v jakémkoliv směru.

Pomocí speckle trackingu můžeme kvantifikovat ztlusťování stěn LK v průběhu její kontrakce, tzv. radiální strain. Pokud takto z parasternální projekce na krátkou

osu změříme časový rozdíl mezi časem maximálního ztlusťování anteroseptálního a inferolaterálního segmentu LK, dostaneme časový rozdíl, který se v angličtině nazývá „anteroseptal-posterior wall delay“ (ASPWD, obr. 4). Tento časový rozdíl je v podstatě modernějším analogem měření SPWMD, rozdílu mezi pohybem septa a zadní stěny z M-mode echokardiografie. Za signifikantní dyssynchronii je



Obr. 5 – Koncept strain delay indexu (SDI). U normálního myokardiálního segmentu dochází k maximálnímu systolickému zkrácení v době uzavření aortální chlopně (A). U dyssynchronního segmentu je výrazný rozdíl mezi maximálním zkrácením a zkrácením v době uzavření aortální chlopně ($\Delta\epsilon$) (B). U zjištěných segmentů s celkově nízkou amplitudou je i rozdíl mezi maximální amplitudou a amplitudou v době uzavření aortální chlopně menší než u neizjivených segmentů, a proto méně přispívají k SDI (C). Celkový součet $\Delta\epsilon$ v šestnácti myokardiálních segmentech se nazývá strain delay index (SDI) (D). AVC – uzavření aortální chlopně.

považován $ASPWD \geq 130$ ms [27]. Tento index predikoval nejen odpověď na SRL, ale i dlouhodobou prognózu nemocných (hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí) v unicevrických i multicentrických observačních studiích [27–30]. Jeho validita byla ovšem zpochybněna negativními výsledky studie EchoCRT, kde byl užit jako jeden z kvantifikátorů dyssynchronie [7].

Komplexní indexy dyssynchronie

Tradiční indexy dyssynchronie v užším slova smyslu jsou typicky založeny na časovém rozdílu mezi jednotlivými událostmi v srdečním cyklu, ať již to jsou otevření aortální/pulmonální chlopně (IVMD) [18], maximální rychlosti stěn LK (TDI) [21,22], deformace (speckle-tracking) [27], či posun (M-mode) [17] jednotlivých myokardiálních segmentů. Výhodou všech těchto parametrů je jejich relativně jednodušší měřitelnost v praxi, většinou proveditelná přímo na přístroji či s využitím standardních specializovaných pracovních stanic od výrobců echokardiografické techniky.

Nevýhodou tradičních indexů dyssynchronie je z koncepčního hlediska výrazné zjednodušení jevu vznikajícího při dyssynchronní aktivaci na prostý časový rozdíl mezi dvěma body – v případě TDI a speckle trackingu maximálních či minimálních vrcholů na křivkách znázorňujících rychlost pohybu či deformaci myokardiálních segmentů.

Z čistě praktického hlediska také navíc často dochází k situaci, kdy na křivkách M-mode, TDI či speckle trackingu nalézáme více systolických vrcholů s víceméně podobnou amplitudou a je obtížné určit, který z nich bychom měli zahrnout do analýzy. Při užití různých vrcholů logicky dochází k výrazným rozdílům v hodnotě dyssynchronie. Toto bylo názorně ilustrováno na simulacích provedených Lumensem a spol., kteří ukázali, že metody užívající techniku časového rozdílu mezi vrcholy křivek často výše uvedeným nedostatkem trpí [31].

Ambicióznější alternativu představují následující indexy snažící se více respektovat přímo mechanickou neefektivitu vyplývající z dyssynchronní aktivace LK.

Strain delay index

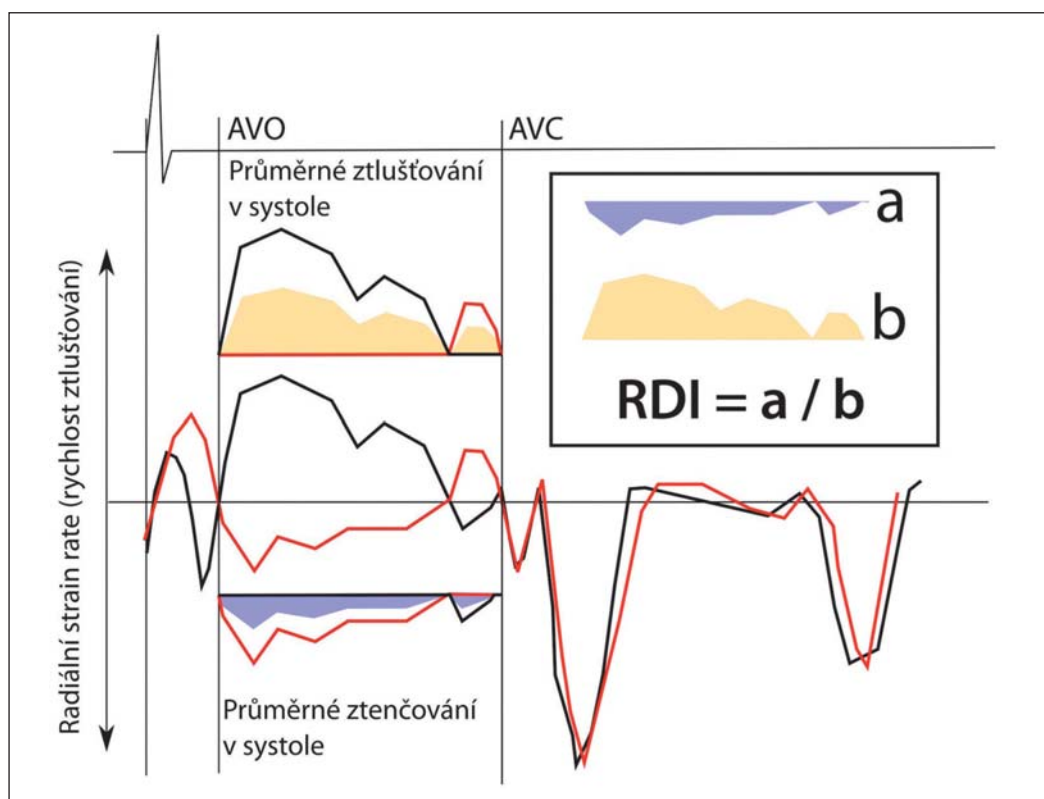
Strain delay index (SDI) vychází z rozdílu amplitudy mezi maximální systolickou deformací každého jednoho segmentu LK a jeho deformací v době end-systoly, kdy by v případě optimální synchronie komory mělo docházet k maximální regionální deformaci. U kompletně synchronní LK by tedy u všech segmentů neměl být patrný žádný rozdíl mezi jejich maximální a end-systolickou deformací. Čím více dyssynchronní segment, tím je poměr mezi maximální a end-systolickou deformací větší a tím více energie je dyssynchronií „ztraceno“. Výhodou tohoto indexu je, že oproti běžným indexům dyssynchronie bere v potaz amplitudu deformace, a tudíž přikládá menší váhu hypokontraktilním segmentům, z jejichž resynchronizace očekáváme menší účinek. Poprvé byl SDI implementován použitím longitudinálního strainu, jenž analyzuje zkracování myokardu LK v podélné ose (obr. 5) [32]. Strain delay index byl úspěšně validován i v multicentrické observační studii, kde dosáhl 95% senzitivity a 62% specifity pro predikci reverzní remodelace LK [33]. Koncepčně stejný je nověji publikovaný index, „radial strain delay“, hodnotící radiální deformaci myokardu, tj. jeho ztlušťování [34].

Vzájemná korelace (cross-correlation index)

Vzájemná korelace (cross-correlation index, CCI) představuje jeden z postupů sofistikovanější analýzy signálu křivek TDI k posouzení dyssynchronie LK. Neužívá pouze časového rozdílu maximálních rychlostí, ale integruje celý tvar rychlostní křivky pomocí spektra vzájemné korelace, které ukazuje podobnost dvou křivek v závislosti na jejich vzájemném posunu. Z tohoto spektra je možné odečíst hypotetický vzájemný časový posun křivek, kdy by jejich podobnost byla největší. Tento časový posun mezi křivkami pak odráží dyssynchronii LK. Tato metodika, jež byla užita nejprve s rychlostmi TDI a následně i s akcelerací vypočtenou derivací rychlostních křivek, byla validována ve více studiích, které ukázaly, že je schopna předpovídat jak odpověď na SRL, tak dlouhodobé přežití nemocných [35–37]. Podobný mechanismus lze užit i pro analýzu deformačních křivek myokardu získaných metodou speckle trackingu [38].

Diskoordinační indexy

Další pokročilou metodou hodnocení globální mechaniky LK je analýza její diskoordinace. Měření diskoordinace vychází z principu, že pro funkci LK by měl být důležitější koordinovaný průběh kontrakce v jednotlivých segmentech komory než časový rozdíl ve vrcholech jejich kontrakce. Archetypálním představitelem diskoordinačního indexu je tzv. internal stretch fraction (ISF) [39]. Ta je definována jako poměr součtu celkového obvodového zkracování všech segmentů LK k jejich celkovému protažení („stretch“) v průběhu systoly. Čím více je vyjádřena diskoordinace LK, tím větší je podíl nežádoucího protažení na celkové deformaci v průběhu systoly a tím více je celková kontrakce komory neefektivní. Tato metoda, původně užívaná při vyšetření magnetickou rezonancí, byla úspěšně přenesena i na pole echokardiografie s po-



Obr. 6 – Koncept radiálního diskoordinačního indexu (RDI). Signál radiálního strain rate v době systoly pro každý jednotlivý segment je rozdělen do pozitivní části (rychlost ztlusťování) a negativní části (rychlost ztenčování). Zprůměrováním těchto signálů získáme průměrnou rychlost ztenčování a ztlusťování v systole. Radial discoordination index (RDI) je vypočten jako poměr celkového systolického ztenčování ku ztlusťování, které jsou vypočteny jako plochy pod křivkou rychlostí. Pro jednoduchost jsou na obrázku znázorněny pouze dva segmenty, plný RDI je vypočten zprůměrováním signálu šesti segmentů z parasternální krátké osy v úrovni papilárních svalů. AVC – uzavěr aortální chlopně; AVO – otevření aortální chlopně.

užitím radiálního strain rate (rychlost ztlusťování myokardu) jako takzvaný radiální diskoordinační index (RDI, obr. 6). Diskoordinační nejen predikuje reverzní remodelaci LK po SRL lépe než tradiční dyssynchronie (reprezentovaná ASPWD a standardní deviací časů vrcholů radiálního strainu z parasternální krátké osy), ale je též asociována s lepším dlouhodobým přežitím [40,41]. Navíc se ukázalo, že „rekoordinace“ LK po implantaci SRL je těsněji vázána na její reverzní remodelaci než resynchronizace [42].

Septal rebound stretch (SRS)

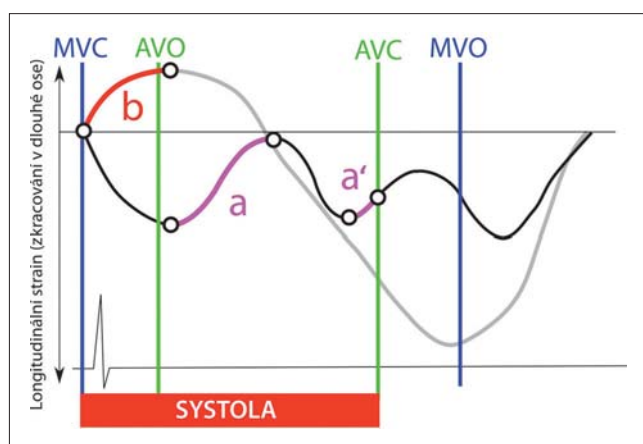
Jde o atraktivní přístup, který vychází z ISF a zahrnuje dvě dodatečná vylepšení. Za prvé, protažení („stretch“) v průběhu systoly rozděluje na dva typy: na „pre-stretch“, neboli protažení segmentu před počátkem kontrakce, a „rebound stretch“, tedy protažení, ke kterému dochází až po počátku kontrakce. Přítomnost, respektive zvýšené množství tohoto „rebound stretch“ se zdá být asociována s odpovědí na SRL těsněji než množství celkového protažení v průběhu systoly, které užívá ISF. Za druhé, většina „rebound stretch“ se odehrává v segmentech mezikomorového septa, a je tudíž možné ostatní segmenty LK z analýzy vynechat bez podstatného snížení schopnosti predikce odpovědi na SRL. Validita SRS byla ověřena v unicentrických studiích a je konceptuálně podpořena i daty z počítačových modelů (obr. 7) [31,43–45].

Přímá kvantifikace promarněné práce a další přístupy

Všechny výše uvedené sofistikované indexy představují jistě nadějně kandidáty kvantifikace mechanické dyssynchronie v širším slova smyslu, nicméně jejich výpovědní hodnota pro reálnou klinickou praxi musí být potvrzena multicentrickými studiemi. Jako jejich zřejmá limitace se však jeví to, že i ony se z patofyziologického hlediska dopouštějí určitého zjednodušení daného přehlížením vlivu dotížení LK. Jeho inkorporací totiž lze přímo kvantifikovat ztracenou mechanickou práci dyssynchronních segmentů, respektive celé LK. Nověji byly publikovány práce zabývající se touto tematikou, které vycházejí z konstrukce „tlakově-deformačních“ křivek, analogických k tlakově-objemovým křivkám užívaným k mechanické kvantifikaci celkové funkce LK v hemodynamických studiích [46,47].

Naopak v jiných studiích můžeme pozorovat zcela opačný trend, kdy se místo precizní numerické kvantifikace dyssynchronie setkáváme s kvalitativní analýzou typických tvarů deformačních křivek svědčících pro dyssynchronní aktivaci [48,49]. Zřetelnou výhodou je zde jednoduchost tohoto pouze kvalitativního vyhodnocování.

Paralelně se další autoři zabývají též hypotézou, že některé klasické parametry dyssynchronie, jež se užívaly v době před studií PROSPECT, by mohly po určité korekci vykazovat lepší prediktivní hodnotu než doposud: jde na-



Obr. 7 – Koncept septal rebound stretch (SRS). Na obrázku je znázorněno zkracování v dlouhé ose reprezentativního segmentu septa (černá barva) a laterální stěny (šedá barva) u pacienta s bloádou levého Tawarova raménka. Systola je v tomto případě definována již od uzavření mitrální chlopně do uzavření aortální chlopně. Rebound stretch je definován jako protažení segmentu, který se již začal stahovat (segmenty křivky a i a'). Naproti tomu je „pre-stretch“ definován jako protažení před počátkem zkracování segmentu v průběhu systoly (segment křivky b). Celkový septální „rebound stretch“ je definován jako součet všech amplitud a. AVC – uzavření aortální chlopně; AVO – otevření aortální chlopně; MVC – uzavření mitrální chlopně; MVO – otevření mitrální chlopně.

příklad o použití vrcholu první a nikoli nejvyšší septální kontrakce při měření M-mode [50] či alternativní strategii výběru vrcholových TDI rychlostí [51].

■ 3D echokardiografie

Je logické, že také parametry založené na 3D echokardiografii patří mezi možné kandidáty na kvantifikaci mechanické dyssynchronie LK. Dvourozměrná echokardiografie je zásadně limitována pohybem LK mimo dvourozměrnou zobrazovací rovinu a 3D echokardiografie nabízí možnost sledovat deformaci myokardu ve všech rozměrech v průběhu celého srdečního cyklu.

Na poli 3D echokardiografie bylo publikováno již několik prací založených na principu hodnocení „klasické“ dyssynchronie, tj. využívajících časový rozdíl mezi vrcholy křivek segmentální deformace, kdy nejčastěji je měřen „systolic dyssynchrony index“, jehož podkladem je rutinní volumetrická analýza a který je definován jako standardní deviace časů k dosažení nejmenších objemů v 16 segmentech LK. Metaanalýza řady menších studií ukazuje na poměrně dobrou prediktivní hodnotu tohoto indexu co do odpovědi na SRL [52]. Novější práce pak ukazuje na možnost predikce odpovědi na SRL spíše u pacientů s dilatační kardiomyopatií než u ischemicky navozené dysfunkce LK [53]. Jiní autoři ukázali lepší prediktivní hodnotu, pokud integrujeme nejen časový rozdíl, ale i rozdíl v amplitudách kontrakce [54].

Bohužel ani hodnoty dyssynchronních indexů založené na rutinní volumetrické analýze nejsou jednoduše převoditelné mezi jednotlivými výrobci 3D ultrazvukového vybavení [53]. I tento nedostatek standardizace zatím stále limituje využití hodnocení dyssynchronie LK pomocí 3D echokardiografie.

V 3D echokardiografii je možná i analýza pomocí speckle trackingu ve třech rozměrech. Pomocí takzvané

ho „area strain“, který integruje deformaci komory v longitudinálním a cirkumferenciálním směru, bylo popsáno využití 3D varianty SDI ke kvantifikaci dyssynchronie a k úspěšné predikci odpovědi na SRL [55].

Současná role echokardiografické dyssynchronie v selekci pacientů pro SRL

Je nutno konstatovat, že v současné době žádná z výše zmíněných metod není dostatečně etablovaná, aby mohla být doporučena pro rutinní klinickou praxi. Problém prediktivní hodnoty indexů dyssynchronie je komplikován i problémy v definici a měření odpovědi na SRL. Užité definice odpovědi na SRL, ať již klinické, či echokardiografické, jsou variabilní a korelace mezi různými definicemi odpovědi, obzvláště mezi klinickými a echokardiografickými, je poměrně malá [56]. Navíc samotná variabilita v měření echokardiografické remodelace LK limituje maximální dosažitelnou korelaci mezi parametry dyssynchronie a remodelací [57].

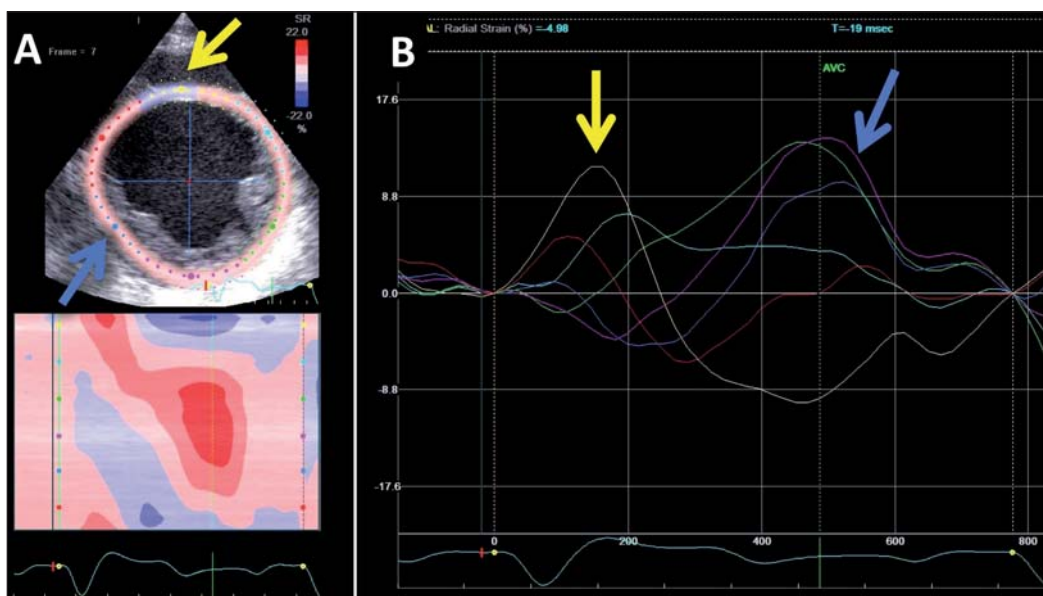
Přes neúspěchy však selekce pacientů pomocí echokardiografické dyssynchronie stále zůstává potenciální cestou u některých podskupin, nejpravděpodobněji u pacientů s morfologií komplexu QRS jinou než charakteru LBBB, u nichž je indikace SRL sporná [11]. Zde představuje možnost echokardiografické detekce vhodných kandidátů užitím modernějších indexů dyssynchronie jeden z přístupů, jež by v budoucnu mohly přispět k lepšímu výběru nemocných pro SRL. Pro praktickou využitelnost echokardiografických parametrů je ovšem klíčová jasná kvantifikace reprodukovatelnosti, technická standardizace a ověření dostatečné prediktivní hodnoty v multicentrických studiích.

Cílené umístění levokomorové elektrody

Jednou z nadějných oblastí užití echokardiografie u SRL je zlepšení účinnosti biventrikulární stimulace cílenou implantací levokomorové elektrody.

Již některé prvotní práce zabývající se tématem echokardiografie a SRL asociovaly reverzní remodelaci LK u neischemické kardiomyopatie s „konkordantní“ pozicí levokomorové elektrody ve vztahu k segmentům s opožděnou mechanickou aktivací. Ta byla původně definována jako nejdelší lokální čas od konce vlny a' do počátku vlny e' dalšího cyklu na segmentální rychlostní křivce barevně kódovaného TDI [58]. Koncept této iniciální observační studie byl reprodukován nejen pomocí vizuálně analyzovaného barevně kódovaného TDI [59], ale i metodikou hodnocení radiálního strainu měřeného speckle trackingem [27,30,60,61] a 3D echokardiografického sledování parciálních objemů LK [62]. Je však nutné zmínit, že výsledky jiných prací zabývajících se touto tematikou, obzvláště využívajících barevné TDI mapování, nepřinesly vždy pozitivní výsledky [63,64].

Současně docházelo k rozšiřování našich znalostí o neblahém působení myokardiálního jizvení na účinnost SRL [65,66], a to především fibrózy lokalizované v posterolaterální oblasti LK, kde bývá levokomorová elektroda nejčastěji implantována [67]. Nemocní s levokomorovou elektrodou zavedenou nad oblast jizvy mají horší klinickou prognózu, co se týče mortality a hospitalizací pro srdeční selhání, než pacienti, kteří mají tuto elektrodu



Obr. 8 – Speckle-tracking a místo nejpozdější aktivace. Na obrázku je zachycen speckle tracking krátké osy levé komory v oblasti papilárních svalů. V levém horním rohu je zobrazen 2D obraz se znázorněnými analyzovanými segmenty (A). V pravé části obrázku jsou znázorněny křivky ztlusťování všech šesti segmentů střední úrovně levé komory. Je vidět nejen časná aktivace septa (žlutá šipka), ale i opožděná kontrakce segmentů volné stěny LK. Vrchol kontrakce je v tomto případě nejvíce opožděn v oblasti spodní stěny levé komory (modrá šipka) (B).

implementováno mimo zjizvenou tkáň. Ukázaly to jak práce založené na magnetické rezonanci [68], tak práce, jež využívají oploštění cirkumferenciální či radiální strainové amplitudy jakožto nepřímé známky myokardiálního jizvení [30,69].

Hypotéza, že echokardiograficky cílená implantace levokomorové elektrody vede k lepším klinickým výsledkům SRL, byla následně ověřena ve dvou unicentrických randomizovaných studiích využívajících speckle tracking (obr. 8). Studie TARGET randomizovala 220 jedinců k implantaci levokomorové elektrody rutinním způsobem nebo do místa nejpozdější mechanické kontrakce nevykazujícího známky jizvení myokardu s použitím speckle trackingu. Zjizvení bylo definováno amplitudou radiálního strainu < 10 %. U nemocných s echokardiograficky cílenou implantací byla zaznamenána výraznější reverzní remodelace LK. Navíc složený cílový ukazatel definovaný mortalitou a hospitalizacemi pro srdeční selhání byl signifikantně častější než u jedinců s necílenou implantací levokomorové elektrody [70]. Podobně studie STARTER randomizovala 187 pacientů k rutinní implantaci levokomorové elektrody do posterolaterální oblasti LK či k echokardiograficky cílené implantaci této elektrody, kdy za optimální bylo považováno místo s nejpozdější mechanickou kontrakcí dle analýzy radiálního strainu; segmenty LK s nehodnotitelně nízkou amplitudou strainu či jasně zjizvené segmenty (hyperechogenní, tloušťka stěny ≤ 5 mm) nebyly hodnoceny. I v této studii nemocní s echokardiograficky cílenou implantací levokomorové elektrody dosáhli nižší dlouhodobé morbidit a signifikantně lepší reverzní remodelace LK v porovnání s jedinci, u nichž bylo provedeno rutinní zavedení SRL [71].

Vzhledem k tomu, že obě randomizované studie echokardiograficky cílené implantace levokomorové elektrody integrovaly jak cílení na místo s nejpozdější kontrakcí, tak

znevýhodnění segmentů s možným zjizvením (TARGET precizněji než STARTER), není možné zcela odlišit, zda je hlavní přínos echokardiograficky cílené implantace důsledkem zacílení na místo pozdní aktivace či zda dominantní příčinou je implantace elektrody do nezjizvené tkáně [72]. Data ze subanalýzy studie STARTER s detailnější analýzou přítomnosti jizvy podle amplitudy radiálního strainu ukazují, že strategie vyhnutí se jizvě a cílení na místo nejpozdější aktivace by mohly působit aditivně [73].

Nadějnou echokardiografickou metodou k optimálnímu cílení levokomorové elektrody se do budoucna jeví 3D echokardiografie, která by měla nabízet pohodlnější a přesnější možnost vizualizace místa pozdní aktivace [74]. Místo pozdní aktivace bylo s jejím využitím opakovaně úspěšně hodnoceno v observačních studiích, ať již sledováním parciálních objemů LK, nebo přímým měřením 3D strainu [55,62].

Atrioventrikulární a interventrikulární optimalizace SRL pomocí echokardiografických metod

Možnost zvýšit účinnost resynchronizační léčby pomocí nastavení atrioventrikulárního (AV) a interventrikulárního (VV) intervalu je lákavá. Samotná změna nastavení přístroje je nenáročná a potenciálně nabízí individualizované nastavení biventrikulárního kardiostimulátoru „ušité na míru“ pro každého pacienta.

Atrioventrikulární optimalizace

Nastavení AV intervalu, tedy prodlevy mezi stimulací síní a komor, je společné všem dvoudutinovým kardiostimulátorům i bez resynchronizační aktivity. Echokardiografické parametry užívané k optimalizaci AV nastavení jsou založeny na optimalizaci diastolického plnění LK [75–77] nebo

optimalizaci tepového výdeje odhadovaného pomocí časově-rychlostního integrálu (VTI) toku ve výtokovém traktu LK či na aortální chlopni [78].

Metody vycházející z optimalizace diastolického plnění LK se snaží dosáhnout co nejdelšího času plnicí periody, aniž by přitom došlo k předčasnému ukončení síníové kontrakce. K dosažení optimálního AV nastavení je nejčastěji užívána metoda podle Rittera či iterativní přístup. Postupem dle Rittera nejprve změříme interval mezi počátkem komplexu QRS a koncem vlny A transmitrálního toku ve dvou AV nastaveních, jednom krátkém a druhém tak dlouhém, aby nedošlo k předčasnému ukončení vlny A (např. 50 ms a 150 ms). Optimální AV trvání je potom spočítáno pomocí vzorce $AVd = (QAk - QAd)$, kde AVd je nastavený dlouhý AV interval, QAk je čas od QRS do konce vlny A v krátkém nastavení a QAd je čas do konce vlny v dlouhém AV nastavení. Pomocí iterativního přístupu postupně prodlužujeme iniciačně krátký AV interval do okamžiku plného vykreslení vlny A, aniž by přitom docházelo k fúzi vln E a A [75,76,79].

Přístupy cílené na optimalizaci diastolického plnění LK byly primárně vyvinuty pro nemocné s AV bloádou a normální ejekční frakcí LK a jejich účinnost u pacientů se srdečním selháním a SRL bývá zpochybňována [78–80]. Přínos rutinní AV optimalizace pomocí mitrálního diastolického plnění také nebyl potvrzen v multicentrických studiích. Studie SMART-AV randomizovala 980 SRL pacientů mezi rutinní AV nastavení, nastavení AV pomocí algoritmu SmartDelay v kardiostimulátorech a echokardiografickou optimalizaci AV zpoždění s užitím transmitrálního toku. Ani SmartDelay, ani echokardiografická optimalizace nevedly k signifikantně lepším výsledkům v porovnání s rutinním nastavením stimulační soustavy [81].

Nadějnější metodou by mohla být optimalizace aortálního VTI. V hemodynamické studii Golda a spol., jež využívala hodnocení invazivní maximální hodnoty rychlosti vzestupu komorového tlaku ($dP/dt \max.$) jako zlatý standard hodnocení kontraktility funkce LK, měla optimalizace založená na aortálním VTI lepší výsledky než optimalizace diastolického plnění [82]. V randomizované studii Sawhneyho a spol., v níž byl posuzován aortální VTI jakožto ukazatel tepového objemu, vykazovali nemocní s optimalizovaným AV intervalem lepší NYHA třídu a kvalitu života tři měsíce po implantaci SRL. Na druhé straně je nutné podotknout, že remodelační parametry LK nebyly u pacientů s AV optimalizací signifikantně zlepšeny [78].

Interventrikulární optimalizace

Systémy SRL dnes rutinně umožňují nastavení VV intervalu, tedy časového rozdílu mezi stimulací pravo- a levokomorové elektrody. Interventrikulární optimalizace přináší aditivní, i když menší akutní hemodynamický přínos k AV optimalizaci [83,84]. Echokardiografické metody optimalizace VV intervalu jsou založeny buď na maximalizaci tepového objemu hodnoceného nepřímo pomocí VTI ve výtokovém traktu LK či na aortální chlopni, podobně jako AV optimalizace [85,86], nebo přímo na minimalizaci dyssynchronie měřené některým z výše uvedených echokardiografických parametrů. Možný přínos VV optimalizace pomocí přímého měření parametrů dyssynchronie byl poprvé popsán Sogaardem a spol. [87]. V optimalizaci byla poté testována většina běžně užívaných dyssynchronních parametrů, jež

jsou založeny na M-mode [88], IVMD [89], TDI [87,89,90], speckle tracking strainu [91] a TDI korelační analýze [92].

Randomizovaná studie RHYTHM II ICD však přínos VV optimalizace užitím VTI neprokázala. Zlepšení ve třídě NYHA, testu šestiminutovou chůzí i v kvalitě života bylo shodné u rutinně nastaveného i optimalizovaného VV intervalu [93]. Obdobně v nerandomizované studii InSync III, která srovnávala AV a VV optimalizovanou kohortu s historickou kontrolní skupinou, sice došlo ke zlepšení zátěžové tolerance, ale vliv na kvalitu života či třídu NYHA nebyl signifikantní [85]. Mírný klinický přínos v podobě zlepšení třídy NYHA sice prokázala randomizovaná studie s optimalizací VV intervalu založenou na M-mode měření dyssynchronie, nebyl však zaznamenán významný účinek na toleranci zátěže, kvalitu života či počet hospitalizací pro srdeční selhání [88].

Metody AV a VV optimalizace jsou v praxi obtížně aplikovatelné. Důvodem je logistická a časová náročnost AV-VV optimalizačního procesu a dále opakovaně kritizovaný nepříznivý poměr signálu k šumu v užitých echokardiografických metodách. Díky tomu by pro opravdu konzistentní výsledky bylo nutno jednotlivá měření mnohokrát opakovat, což v klinické praxi často není reálné [94].

Přestože v současnosti nelze rutinní AV a VV optimalizaci doporučit, což se odráží i v aktuálních doporučeních pro implantaci SRL [11], existují podskupiny nemocných, které by z AV/VV optimalizace mohly mít užitek. V práci Mullense a spol. zabývajících se nemocnými, kteří dostatečně neodpověděli na SRL, bylo neadekvátní AV nastavení jako příčina nedostatečné odpovědi na SRL identifikováno až u 47 % nemocných [95]. Změna tohoto nastavení pak byla spojena s dlouhodobým pozitivním klinickým vývojem. Zajímavá byla i podskupinová analýza studie SMART-AV, která naznačuje, že z AV optimalizace by mohly mít prospěch především ženy [81].

Závěr

Echokardiografické hodnocení srdeční mechaniky u SRL bylo a je základem pro naše pochopení účinku SRL a možností dalšího vývoje na poli resynchronizační léčby. Rané práce na poli echokardiografie a SRL se snažily poměrně jednoduchými M-mode, pulsně dopplerovskými a TDI indexy založenými na prostém měření časových intervalů kvantifikujících dyssynchronii předpovídat odpověď pacientů na SRL. Ve studii PROSPECT se ovšem ukázalo, že z technických či koncepčních důvodů není mechanická dyssynchronie těmito indexy jednoduše postihnutelná. I po studii PROSPECT však trvá intenzivní výzkum na poli využití echokardiografických metod k lepší selekci kandidátů SRL. Širší rozšíření speckle trackingu umožňuje místo posunu a rychlosti myokardu přímo kvantifikovat jeho deformaci ve 2D, či dokonce 3D zobrazení. Komplexnější koncepty kvantifikace neefektivní mechaniky LK umožňují přiblížit se více k patofyziologické podstatě problému. Přes nadějně vyhlídky je po trpkých zkušenostech se studiemi PROSPECT a EchoCRT nutné tyto nové přístupy neuspěchat, technologicky zdokonalit a verifikovat v multicentrických studiích. Po ověření jejich klinické validity by pak mohly hrát významnou úlohu v rozhodování o implantaci SRL u pacientů s atypickou morfologií komplexu QRS.

Jednou z možností zvýšení účinnosti SRL u indikovaných nemocných je cílená implantace levokomorové elektrody. Tato strategie je podložena dvěma randomizovanými unicentrickými studiemi a v současné době se zdá být nejbližší klinické praxi. Z dostupných studií ovšem není jasné, zda je důležitější cílit na místo nejpozdnější kontrakce LK, či zda je spíše důležité vyhnout se zjizveným segmentům. Navíc vzhledem ke komplexní metodice je i zde nezbytné podrobit navrhované postupy „zkoušce“ multicentrickou randomizovanou studií.

V současnosti nemáme dostatek důkazů o prospěšnosti rutinní optimalizace AV a VV intervalů u neselektovaných jedinců se SRL. Pletora různých metod, jejich omezená re-produkovatelnost a též výrazná logistická náročnost limitují běžné využití optimalizace těchto intervalů v současné klinické praxi. Je možné, že některé podskupiny nemocných, např. non-respondéři, by z této strategie mohly mít užitek, ale nadějně výsledky pilotních prací je také nutné podložit pozitivními výsledky větších studií z více center.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Žádný střet zájmů.

Financování

Studie byla podpořena grantem PRVOUK-P35/LF1/5.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že výzkum byl veden v souladu s Helsinskou deklarací.

Poděkování

Autoři by rádi poděkovali Barbaře A. Danek za její neocenitelnou pomoc při korektuře a překladu tohoto článku.

Literatura

- [1] J.G. Cleland, J.C. Daubert, E. Erdmann, et al., The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure, *New England Journal of Medicine* 352 (2005) 1539–1549.
- [2] M.R. Bristow, L.A. Saxon, J. Boehmer, et al., Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure, *New England Journal of Medicine* 350 (2004) 2140–2150.
- [3] W.T. Abraham, W.G. Fisher, A.L. Smith, et al., Cardiac resynchronization in chronic heart failure, *New England Journal of Medicine* 346 (2002) 1845–1853.
- [4] C. Linde, W.T. Abraham, M.R. Gold, et al., Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms, *Journal of the American College of Cardiology* 52 (2008) 1834–1843.
- [5] A.J. Moss, W.J. Hall, D.S. Cannom, et al., Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart failure events, *New England Journal of Medicine* 361 (2009) 1329–1338.
- [6] A.S. Tang, G.A. Wells, M. Talajic, et al., Cardiac resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure, *New England Journal of Medicine* 363 (2010) 2385–2395.
- [7] F. Ruschitzka, W.T. Abraham, J.P. Singh, et al., Cardiac resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex, *New England Journal of Medicine* 369 (2013) 1395–1405.
- [8] I. Sipahi, T.P. Carrigan, D.Y. Rowland, et al., Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials, *Archives of Internal Medicine* 171 (2011) 1454–1462.
- [9] S. Stavrakis, R. Lazzara, U. Thadani, The benefit of cardiac resynchronization therapy and QRS duration: a meta-analysis, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 23 (2012) 163–168.
- [10] I. Sipahi, J.C. Chou, M. Hyden, et al., Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials, *American Heart Journal* 163 (2012) 260–267.e3.
- [11] M. Brignole, A. Auricchio, G. Baron-Esquivias, et al., 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA), *European Heart Journal* 34 (2013) 2281–2329.
- [12] F.W. Prinzen, K. Vernooy, B.W. De Boeck, T. Delhaas, Mechano-energetics of the asynchronous and resynchronized heart, *Heart Failure Reviews* 16 (2011) 215–224.
- [13] G.S. Nelson, R.D. Berger, B.J. Fetters, et al., Left ventricular or biventricular pacing improves cardiac function at diminished energy cost in patients with dilated cardiomyopathy and left bundle-branch block, *Circulation* 102 (2000) 3053–3059.
- [14] G.B. Bleeker, S.A. Mollema, E.R. Holman, et al., Left ventricular resynchronization is mandatory for response to cardiac resynchronization therapy: analysis in patients with echocardiographic evidence of left ventricular dyssynchrony at baseline, *Circulation* 116 (2007) 1440–1448.
- [15] C. Parsai, B. Bijnens, G.R. Sutherland, et al., Toward understanding response to cardiac resynchronization therapy: left ventricular dyssynchrony is only one of multiple mechanisms, *European Heart Journal* 30 (2009) 940–949.
- [16] I.G. McDonald, Echocardiographic demonstration of abnormal motion of the interventricular septum in left bundle branch block, *Circulation* 48 (1973) 272–280.
- [17] M.V. Pitzalis, M. Iacoviello, R. Romito, et al., Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony, *Journal of the American College of Cardiology* 40 (2002) 1615–1622.
- [18] S. Cazeau, P. Bordachar, G. Jauvert, et al., Echocardiographic modeling of cardiac dyssynchrony before and during multisite stimulation: a prospective study, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 26 (2003) 137–143.
- [19] F. Rouleau, M. Merheb, S. Geffroy, et al., Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 24 (2001) 1500–1506.
- [20] G. Ansalone, P. Giannantonio, R. Ricci, et al., Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment, *American Heart Journal* 142 (2001) 881–896.
- [21] J.J. Bax, T.H. Marwick, S.G. Molhoek, et al., Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation, *American Journal of Cardiology* 92 (2003) 1238–1240.
- [22] C.M. Yu, W.H. Fung, H. Lin, et al., Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy, *American Journal of Cardiology* 91 (2003) 684–688.
- [23] E.S. Chung, A.R. Leon, L. Tavazzi, et al., Results of the predictors of response to CRT (PROSPECT) trial, *Circulation* 117 (2008) 2608–2616.
- [24] J.J. Bax, J. Gorcsan 3rd, Echocardiography and noninvasive imaging in cardiac resynchronization therapy: results of the PROSPECT (Predictors of Response to Cardiac Resynchronization Therapy) study in perspective, *Journal of the American College of Cardiology* 53 (2009) 1933–1943.
- [25] B.W. De Boeck, M. Meine, G.E. Leenders, et al., Practical and conceptual limitations of tissue Doppler imaging to predict reverse remodelling in cardiac resynchronisation therapy, *European Journal of Heart Failure* 10 (2008) 281–290.
- [26] M. Leitman, P. Lysyansky, S. Sidenko, et al., Two dimensional strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function, *Journal of the American Society of Echocardiography* 17 (2004) 1021–1029.
- [27] M.S. Suffoletto, K. Dohi, M. Cannesson, 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* 113 (2006) 960–968.
- [28] J. Gorcsan 3rd, O. Oyenu, P.J. Habib, et al., Relationship of echocardiographic dyssynchrony to long-term survival after cardiac resynchronization therapy, *Circulation* 122 (2010) 1910–1918.
 - [29] H. Tanaka, H.J. Nesser, T. Buck, et al., Dyssynchrony by speckle-tracking echocardiography and response to cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking and Resynchronization (STAR) study, *European Heart Journal* 31 (2010) 1690–1700.
 - [30] V. Delgado, R.J. van Bommel, M. Bertini, et al., Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy, *Circulation* 123 (2011) 70–78.
 - [31] J. Lumens, G.E. Leenders, M.J. Cramer, et al., Mechanistic evaluation of echocardiographic dyssynchrony indices: patient data combined with multiscale computer simulations, *Circulation. Cardiovascular Imaging* 5 (2012) 491–499.
 - [32] P. Lim, A. Buakhamsri, Z.B. Popovic, et al., Longitudinal strain delay index by speckle tracking imaging: a new marker of response to cardiac resynchronization therapy, *Circulation* 118 (2008) 1130–1137.
 - [33] P. Lim, E. Donal, S. Lafitte, et al., Multicentre study using strain delay index for predicting response to cardiac resynchronization therapy (MUSIC study), *European Journal of Heart Failure* 13 (2011) 984–991.
 - [34] A.C. Kydd, F.Z. Khan, D. O'Halloran, et al., Radial strain delay based on segmental timing and strain amplitude predicts left ventricular reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy, *Circulation. Cardiovascular Imaging* 6 (2013) 177–184.
 - [35] B.K. Fornwalt, T. Arita, M. Bhasin, et al., Cross-correlation quantification of dyssynchrony: a new method for quantifying the synchrony of contraction and relaxation in the heart, *Journal of the American Society of Echocardiography* 20 (2007) 1330–1337.e1.
 - [36] N.T. Olsen, R. Mogelvang, C. Jons, et al., Predicting response to cardiac resynchronization therapy with cross-correlation analysis of myocardial systolic acceleration: a new approach to echocardiographic dyssynchrony evaluation, *Journal of the American Society of Echocardiography* 22 (2009) 657–664.
 - [37] N. Risum, E.S. Williams, M.G. Khouri, et al., Mechanical dyssynchrony evaluated by tissue Doppler cross-correlation analysis is associated with long-term survival in patients after cardiac resynchronization therapy, *European Heart Journal* 34 (2013) 48–56.
 - [38] L. Johnson, B. Lamia, H.K. Kim, et al., Physiological relevance of quantifying segmental contraction synchrony, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 35 (2012) 174–187.
 - [39] B. Kirn, A. Jansen, F. Bracke, et al., Mechanical discoordination rather than dyssynchrony predicts reverse remodeling upon cardiac resynchronization, *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 295 (2008) H640–H646.
 - [40] Y.H. Chan, C.T. Kuo, Y.H. Yeh, et al., Incremental value of radial discoordination index for the prediction of response to cardiac resynchronization therapy, *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 14 (2013) 213–222.
 - [41] C.L. Wang, B.D. Powell, M.M. Redfield, et al., Left ventricular discoordination index measured by speckle tracking strain rate imaging predicts reverse remodelling and survival after cardiac resynchronization therapy, *European Journal of Heart Failure* 14 (2012) 517–525.
 - [42] C.L. Wang, C.T. Wu, Y.H. Yeh, et al., Recoordination rather than resynchronization predicts reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy, *Journal of the American Society of Echocardiography* 23 (2010) 611–620.
 - [43] B.W. De Boeck, A.J. Teske, M. Meine, et al., Septal rebound stretch reflects the functional substrate to cardiac resynchronization therapy and predicts volumetric and neurohormonal response, *European Journal of Heart Failure* 11 (2009) 863–871.
 - [44] G.E. Leenders, B.W. De Boeck, A.J. Teske, et al., Septal rebound stretch is a strong predictor of outcome after cardiac resynchronization therapy, *Journal of Cardiac Failure* 18 (2012) 404–412.
 - [45] G.E. Leenders, J. Lumens, M.J. Cramer, et al., Septal deformation patterns delineate mechanical dyssynchrony and regional differences in contractility: analysis of patient data using a computer model, *Circulation. Heart Failure* 5 (2012) 87–96.
 - [46] K. Russell, M. Eriksen, L. Aaberge, et al., A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure–strain loop area: a non-invasive index of myocardial work, *European Heart Journal* 33 (2012) 724–733.
 - [47] K. Russell, M. Eriksen, L. Aaberge, et al., Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions, *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 305 (2013) H996–H1003.
 - [48] N. Risum, C. Jons, N.T. Olsen, et al., Simple regional strain pattern analysis to predict response to cardiac resynchronization therapy: rationale, initial results, and advantages, *American Heart Journal* 163 (2012) 697–704.
 - [49] H. Feigenbaum, Role of M-mode technique in today's echocardiography, *Journal of the American Society of Echocardiography* 23 (2010) 240–257, 335–337.
 - [50] F. Sakamaki, Y. Seo, A. Atsumi, et al., Novel dyssynchrony evaluation by M-mode imaging in left bundle branch block and the application to predict responses for cardiac resynchronization therapy, *Journal of Cardiology* 64 (2014) 199–206.
 - [51] F. Sakamaki, Y. Seo, T. Ishizu, et al., Tissue Doppler imaging dyssynchrony parameter derived from the myocardial active wall motion improves prediction of responders for cardiac resynchronization therapy, *Circulation Journal* 76 (2012) 689–697.
 - [52] S.A. Kleijn, M.F. Aly, D.L. Knol, et al., A meta-analysis of left ventricular dyssynchrony assessment and prediction of response to cardiac resynchronization therapy by three-dimensional echocardiography, *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 13 (2012) 763–775.
 - [53] M.F. Aly, S.A. Kleijn, K. de Boer, et al., Comparison of three-dimensional echocardiographic software packages for assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony and prediction of response to cardiac resynchronization therapy, *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 14 (2013) 700–710.
 - [54] J. van der Heide, M. Aly, S. Kleijn, et al., A new quantification method for mechanical dyssynchrony with three-dimensional echocardiography; segmental time and volume loss for prediction of response to cardiac resynchronization therapy, *International Journal of Cardiovascular Imaging* 28 (2012) 1895–1904.
 - [55] K. Tatsumi, H. Tanaka, T. Tsuji, et al., Strain dyssynchrony index determined by three-dimensional speckle area tracking can predict response to cardiac resynchronization therapy, *Cardiovascular Ultrasound* 9 (2011) 11.
 - [56] B.K. Fornwalt, W.W. Sprague, P. BeDel, et al., Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy, *Circulation* 121 (2010) 1985–1991.
 - [57] S.S. Nijjer, P.A. Pabari, B. Stegmann, et al., The limit of plausibility for predictors of response: application to biventricular pacing, *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging* 5 (2012) 1046–1065.
 - [58] G. Ansalone, P. Giannantonio, R. Ricci, et al., Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing, *Journal of the American College of Cardiology* 39 (2002) 489–499.
 - [59] R.T. Murphy, G. Sigurdsson, S. Mulamalla, et al., Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy, *American Journal of Cardiology* 97 (2006) 1615–1621.
 - [60] M. Becker, R. Kramann, A. Franke, et al., Impact of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy on left ventricular remodelling. A circumferential strain analysis based on 2D echocardiography, *European Heart Journal* 28 (2007) 1211–1220.

- [61] C. Ypenburg, R.J. van Bommel, V. Delgado, et al., Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy, *Journal of the American College of Cardiology* 52 (2008) 1402–1409.
- [62] M. Becker, R. Hoffmann, F. Schmitz, et al., Relation of optimal lead positioning as defined by three-dimensional echocardiography to long-term benefit of cardiac resynchronization, *American Journal of Cardiology* 100 (2007) 1671–1676.
- [63] N. Derval, P. Steendijk, L.J. Gula, et al., Optimizing hemodynamics in heart failure patients by systematic screening of left ventricular pacing sites: the lateral left ventricular wall and the coronary sinus are rarely the best sites, *Journal of the American College of Cardiology* 55 (2010) 566–575.
- [64] J.W. Fung, Y.Y. Lam, Q. Zhang, et al., Effect of left ventricular lead concordance to the delayed contraction segment on echocardiographic and clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 20 (2009) 530–535.
- [65] S. Chalil, P.W. Foley, S.A. Muihaldeen, et al., Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy, *Europace* 9 (2007) 1031–1037.
- [66] C. Ypenburg, S.D. Roes, G.B. Bleeker, et al., Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy, *American Journal of Cardiology* 99 (2007) 657–660.
- [67] G.B. Bleeker, T.A. Kaandorp, H.J. Lamb, et al., Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy, *Circulation* 113 (2006) 969–976.
- [68] F. Leyva, P.W. Foley, S. Chalil, et al., Cardiac resynchronization therapy guided by late gadolinium-enhancement cardiovascular magnetic resonance, *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 13 (2011) 29.
- [69] M. Becker, C. Zwicker, M. Kaminski, et al., Dependency of cardiac resynchronization therapy on myocardial viability at the LV lead position, *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging* 4 (2011) 366–374.
- [70] F.Z. Khan, M.S. Virdee, C.R. Palmer, et al., Targeted left ventricular lead placement to guide cardiac resynchronization therapy: the TARGET study: a randomized, controlled trial, *Journal of the American College of Cardiology* 59 (2012) 1509–1518.
- [71] S. Saba, J. Marek, D. Schwartzman, et al., Echocardiography-guided left ventricular lead placement for cardiac resynchronization therapy: results of the Speckle Tracking Assisted Resynchronization Therapy for Electrode Region trial, *Circulation. Heart Failure* 6 (2013) 427–434.
- [72] K. Vernooij, C.J. van Deursen, M. Strik, F.W. Prinzen, Strategies to improve cardiac resynchronization therapy, *Nature Reviews Cardiology* 11 (2014) 481–493.
- [73] L.E. Sade, S. Saba, J.J. Marek, et al., The association of left ventricular lead position related to regional scar by speckle-tracking echocardiography with clinical outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy, *Journal of the American Society of Echocardiography* 27 (2014) 648–656.
- [74] H. Tanaka, H. Hara, S. Saba, J. Gorcsan 3rd, Usefulness of three-dimensional speckle tracking strain to quantify dyssynchrony and the site of latest mechanical activation, *American Journal of Cardiology* 105 (2010) 235–242.
- [75] N. Kedia, K. Ng, C. Apperson-Hansen, et al., Usefulness of atrioventricular delay optimization using Doppler assessment of mitral inflow in patients undergoing cardiac resynchronization therapy, *American Journal of Cardiology* 98 (2006) 780–785.
- [76] P. Ritter, L. Padeletti, L. Gillio-Meina, G. Gaggini, Determination of the optimal atrioventricular delay in DDD pacing. Comparison between echo and peak endocardial acceleration measurements, *Europace* 1 (1999) 126–130.
- [77] J. Meluzin, M. Novak, J. Mullerova, et al., A fast and simple echocardiographic method of determination of the optimal atrioventricular delay in patients after biventricular stimulation, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 27 (2004) 58–64.
- [78] N.S. Sawhney, A.D. Waggoner, S. Garhwal, et al., Randomized prospective trial of atrioventricular delay programming for cardiac resynchronization therapy, *Heart Rhythm* 1 (2004) 562–567.
- [79] A.D. Waggoner, L. de las Fuentes, V.G. Davila-Roman, Doppler echocardiographic methods for optimization of the atrioventricular delay during cardiac resynchronization therapy, *Echocardiography* 25 (2008) 1047–1055.
- [80] J.E. Kerlan, N.S. Sawhney, A.D. Waggoner, et al., Prospective comparison of echocardiographic atrioventricular delay optimization methods for cardiac resynchronization therapy, *Heart Rhythm* 3 (2006) 148–154.
- [81] K.A. Ellenbogen, M.R. Gold, T.E. Meyer, et al., Primary results from the SmartDelay determined AV optimization: a comparison to other AV delay methods used in cardiac resynchronization therapy (SMART-AV) trial: a randomized trial comparing empirical, echocardiography-guided, and algorithmic atrioventricular delay programming in cardiac resynchronization therapy, *Circulation* 122 (2010) 2660–2668.
- [82] M.R. Gold, I. Niazi, M. Giudici, et al., A prospective comparison of AV delay programming methods for hemodynamic optimization during cardiac resynchronization therapy, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 18 (2007) 490–496.
- [83] Z.I. Whinnett, J.E. Davies, K. Willson, et al., Haemodynamic effects of changes in atrioventricular and interventricular delay in cardiac resynchronisation therapy show a consistent pattern: analysis of shape, magnitude and relative importance of atrioventricular and interventricular delay, *Heart* 92 (2006) 1628–1634.
- [84] L. Riedlbauchova, J. Kautzner, P. Fridl, Influence of different atrioventricular and interventricular delays on cardiac output during cardiac resynchronization therapy, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 28 (Suppl. 1) (2005) S19–S23.
- [85] A.R. Leon, W.T. Abraham, S. Brozena, et al., Cardiac resynchronization with sequential biventricular pacing for the treatment of moderate-to-severe heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 46 (2005) 2298–2304.
- [86] M. Zuber, S. Toggweiler, L. Quinn-Tate, et al., A comparison of acoustic cardiography and echocardiography for optimizing pacemaker settings in cardiac resynchronization therapy, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 31 (2008) 802–811.
- [87] P. Sogaard, H. Egeblad, A.K. Pedersen, et al., Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging, *Circulation* 106 (2002) 2078–2084.
- [88] W.T. Abraham, A.R. Leon, M.G. St John Sutton, et al., Randomized controlled trial comparing simultaneous versus optimized sequential interventricular stimulation during cardiac resynchronization therapy, *American Heart Journal* 164 (2012) 735–741.
- [89] H. Dreger, G. Antonow, S. Spethmann, et al., Dyssynchrony parameter-guided interventricular delay programming, *Europace* 14 (2012) 696–702.
- [90] B. Vidal, M. Sitges, A. Marigliano, et al., Optimizing the programming of cardiac resynchronization therapy devices in patients with heart failure and left bundle branch block, *American Journal of Cardiology* 100 (2007) 1002–1006.
- [91] M. Bertini, C. Valzania, M. Biffi, et al., Interventricular delay optimization: a comparison among three different echocardiographic methods, *Echocardiography* 27 (2010) 38–43.
- [92] N. Risum, P. Sogaard, T.F. Hansen, et al., Comparison of dyssynchrony parameters for VV-optimization in CRT patients, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 36 (2013) 1382–1390.
- [93] G. Boriani, C.P. Muller, K.H. Seidl, et al., 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, *American Heart Journal* 151 (2006) 1050–1058.
- [94] S.M. Sohaib, Z.I. Whinnett, K.A. Ellenbogen, et al., Cardiac resynchronisation therapy optimisation strategies: systematic classification, detailed analysis, minimum standards and a roadmap for development and testing, *International Journal of Cardiology* 170 (2013) 118–131.
- [95] W. Mullens, R.A. Grimm, T. Verga, et al., Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program, *Journal of the American College of Cardiology* 53 (2009) 765–773.

Z anglického originálu online verze článku přeložil autor.