

● 教育講演

心臓再同期療法の適応

－効果決定因子とレスポonderの見極め－

群馬県立心臓血管センター循環器内科第 4 部長 笈田 浩

はじめに

心臓再同期療法(両心室ペーシング療法, cardiac resynchronization therapy: CRT)は, 薬剤抵抗性, 重症心不全症例に対する新たなデバイス治療として注目を浴びている^{1~3)}。心室内, 両心室間, あるいは房室間に存在する同期不全(mechanical dyssynchrony)が両心室からのペーシングにより改善することがCRTの心行動態改善の機序と考えられている¹⁾。しかしながら, CRTが無効な, いわゆる non-responderが18~52%の頻度で存在することが知られている(表1)^{1,3,4)}。また, 近年, 左室ペーシングリード, およびその挿入器具の性能が進歩し, 左室リードの留置は以前に比べて容易となったが, 留置不成功例も散見される³⁾。CRTの適応となる症例を術前に的確に診断し, 最適な位置にペーシングリードを留置することがCRTの効果を最大限に得るために極めて大切である。

1 CRTの効果を決定する因子

CRTの効果が阻害される要因として, 1)左室リードの位置が不適切であること, 2)左室リード留置部位に広範に癒痕組織が存在すること, 3)房室刺激間隔の設定が不適切であること, そして, 4)同期不全がCRT前にない, あるいはCRT後に改善されないこと, の4点が挙げられる^{1,2,4)}。

1)左室リードの位置

左室内の同期不全を改善するためには, 左室を両側から挟むようにして両心室にリードを留置することが望ましい。また, 同期不全例では左室側壁の基部に最遅延収縮部位を認めることが多い。その結果, 左室リードは側壁を中心に留置されることが多く, その際にCRT後の心行動態の改善度は最も高い^{1,5)}。術前に施行した逆行性冠静脈造影像から, どの枝に左室リードを留置するか, それに対して右室リードはどの

表 1 再同期療法無効症例(non-responder)の頻度

著者	報告年	Responder の定義	Non-responder の頻度(%)
Auricchio A	2002	↑ Pulse pressure > 5%	12 / 39(31%)
Alonso C	1999	Survivor, ↓ NYHA > 10% VO ₂ max	7 / 26 (27%)
Ansalone G	2001	NYHA, 6MWD, ET, EF	11 / 21 (52%) (by TDI)
Reuter S	2002	↓ NYHA & ↑ QOL	18 / 102(18%)
Kim WY	2001	> 20% 6MWD	20%
Vogt J	2000	> 20% VO ₂ max	40%
Abraham WT	2002	Clinical composite response	75 / 228(33%)
Kerwin WF	2000	Any ↓ in inter-V asynchrony	5 / 13(38%)
Stellbrink	2001	LVVs(ΔLVVs < 15%)	9 / 25 (36%)
Yu CM	2002	LVVs(ΔLVVs < 15%)	13 / 30(43%)

EF = 左室駆出率, ET = 駆出時間, inter-V = 心室内, LVVs = 左室収縮期容積, 6MWD = 6分間歩行距離, TDI = 組織ドブラ法, Ts = 駆出期の局所心筋最大速度までの時間, VO₂max = 最大酸素摂取量

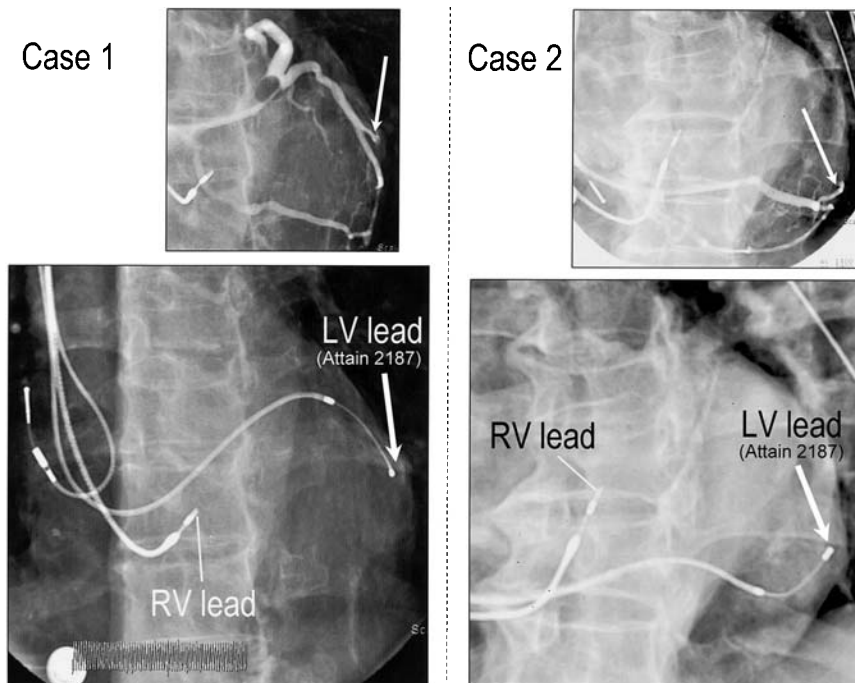


図 1 心臓再同期療法を施行した2症例の冠静脈造影像(上段)とペーシングリード留置部位(下段)

図はすべて左前斜位像。上段矢印はリードを留置した部位を、下段矢印は左室リード先端を示す。右室(RV)と左室(LV)のペーシングリード(lead)は左前斜位像にて最大限の距離で挟み込むように留置してある。Case 2は至適左室リード留置部位が後側壁枝と低かったため、右室リードは中隔やや高位に留置した。

あたりに留置するかを検討することが大切である。通常、われわれは左前斜位像にて、ペーシングリードが最大限の距離を保って左室を挟み込むように両心室にリードを留置する(図1)。右室リードは通常は中隔の低位-中位、あるいは心尖部に留置するが、左室リードの位置にあわせて、右室リードを中隔のやや高い位置に留置することもある(図1: case 2)。胸部X線像による両室のリードの至適留置部位の検討にても、リード間の距離が大きいくほど、CRTの効果も大きいことが報告されており⁶⁾、術中に、造影像をみて、最大限の距離が得られるような位置にリードを留置することが大切である。もし、術中にペーシングによる横隔神経刺激のためにいったん冠静脈の分枝に留置した左室リードを他の冠静脈分枝に再留置する場合には、その新

たな左室リードの位置にあわせて、必要があれば留置した右室リードの位置も変更することが大切である。

2)左室リード留置部位の心筋の viability

理想とする部位に左室リードを留置しても、その周辺の心筋に viability がなく、広範な癒痕組織であれば、たとえ至適部位でペーシングを行ってもCRTの効果は少ない可能性がある。実際、広範前壁梗塞後で左室側壁に広範に癒痕組織が存在する症例では、拡張型心筋症例に比べてCRTの効果が少ないことが知られている。また近年、コントラスト・エコー検査を用いた残存心筋の検討により、術前にCRTの効果を予測できることが報告された⁷⁾。

3)至適房室刺激間隔の設定

低心機能を有する症例では、心機能の維持す

表 2 機械的同期不全をいかに正確に測定するか？

	利点	問題点
心電図	<ul style="list-style-type: none"> ・簡便 ・世界中で広く使われる 	<ul style="list-style-type: none"> ・特異度が低い ・QRS 幅 : 非特異的
核磁気共鳴 (tagged)	<ul style="list-style-type: none"> ・3次元像で表示可能 ・正確 	<ul style="list-style-type: none"> ・再同期療法後の検査が困難 ・高価である
核医学検査	<ul style="list-style-type: none"> ・解像度が向上した 	<ul style="list-style-type: none"> ・高価 ・時間・空間分解能がやや低い
心エコー	<ul style="list-style-type: none"> ・簡便 ・世界中で広く使われる ・時間・空間分解能が高い 	<ul style="list-style-type: none"> ・正確で、再現性も高い ・いろいろな測定法があり、すべてを施行するのは困難

るための至適房室伝導時間は健常者に比べて短縮していることが多く、房室伝導時間の延長は心拍出量の低下、および肺動脈楔入圧の上昇など心血行動態の悪化を来す。したがって、CRT術後には超音波・ドブラ検査を用いて、各症例に応じた至適房室刺激間隔を設定することが大切である²⁾。

4) 同期不全がない、あるいはCRT後に同期不全が改善されない

CRTは同期不全を改善し、その効果を最大限に発揮することから、術前の同期不全の有無の評価は極めて大切である(表2)^{1,2)}。CRT前に存在した同期不全が、CRT術直後に消失する例では、良好な長期予後が期待できる。既報の大規模臨床試験がQRS幅を参考に施行されたため、2005年、発表された心不全症例に対するCRTのガイドラインにおいてもQRS幅がその決定項目の一つに挙げられている⁸⁾。しかしながら、たとえQRS幅が狭くとも同期不全が存在する、逆にQRS幅が広くとも同期不全が存在しない症例が多いことがわかってきた¹⁾。核磁気共鳴は精度が高く、3次元表示も可能であるが、CRT後の検査は現時点では、通常は困難であり、また高価である⁹⁾。核医学検査による検査でも同期不全の診断は可能であるが、時間および空間分解能がやや低い。実際には、簡便性、信頼性、経済性の点において、時間および空間分解能の高い超音波・ドブラ検査が広く同期不全の評価に

用いられている^{1,2)}。しかしながら、超音波・ドブラ検査を用いた同期不全の評価方法は報告者により異なっており、同期不全の診断、あるいはCRTの効果の予測に最も有効な測定方法および基準がいまだ確定していないのが現状である^{1,2)}。

上記の要因のうち、1)と4)は術者がCRT前に検討可能な要因であり、CRTの適応の有無およびCRT後に最大限の効果を得るために極めて大切である。

2 超音波・ドブラ検査による responder の見極め

CRTでは術前に心室内(左室内)、両心室間、あるいは房室間同期不全の有無を検討し、CRTの適応を決定することが大切である。まったく同期不全の存在しない症例ではCRTは無効である。現在までのところ、心室内同期不全が最も重要視されている。超音波・ドブラ検査を用いた主な同期不全の診断方法について述べる(表3)^{1,2,10)}。

1) 心室間同期不全

a) 右室・左室の血流駆出開始時間の差(図2A)
パルスドブラ法を用いて右室流出路と左室流出路にドブラ計測の関心領域(丸印)において、駆出波形を記録する。QRS起始部から駆出波形起始部までの時間を計測し、その時相差を算出する。40ms以上なら同期不全がある。

表 3 超音波・ドプラ検査を用いた機械的同期不全の診断基準^{1,2,10)}

1. 心室間同期不全
 - a) 右室・左室の血流駆出開始時相の差(図 2A) : 40ms 以上なら同期不全あり。
 - b) 左室前駆出時間の測定 : 140ms 以上なら同期不全あり。
 - c) 右室側壁と左室壁(最遅延部位)の収縮開始時間の差(図 3) : 心室間同期不全と左室内同期不全の和が 102ms 以上なら, CRT 後 6ヵ月の時点で左室駆出率が 25% 増加する。
2. 心室内(左室内)同期不全
 - a) 心室中隔と左室後壁の収縮の位相のずれ(図 4A) : 130ms 以上であれば, CRT 後 1ヵ月の時点で左室収縮容積係数が 15% 以上減少し, 平均 14ヵ月までの心事故も少ない。
 - b) 心室中隔と左室側壁の基部の駆出期の最高速度の時相差(図5) : 60ms 以上であれば, 心室内同期不全あり。
 - c) 左室の 12 部位で計測した駆出期最高速度の時相値の標準偏差(図 4B) : 33ms 以上であれば, 心室内同期不全があり, CRT 3ヵ月後に左室収縮期容積が 15% 以上減少する。
3. 房室間同期不全
 - a) 左室拡張充満時間の測定(図 2B) : %左室充満時間(DFT)/R-R 間隔が 40% 以下であれば房室間同期不全あり。

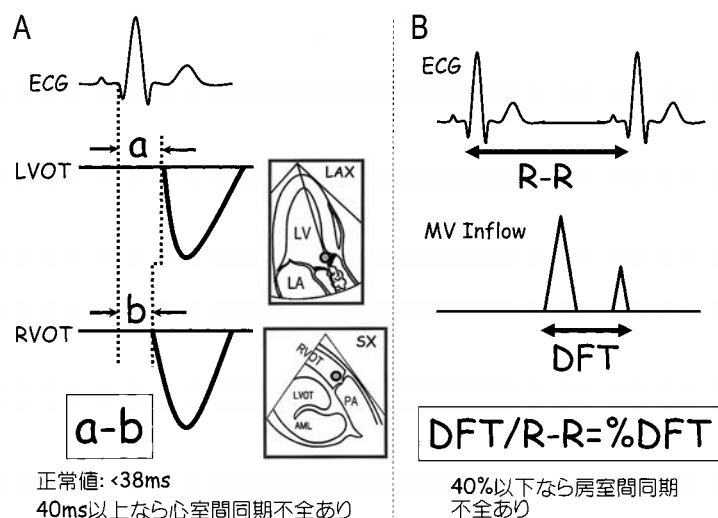


図 2

A. パルス法による右室・左室の血流駆出開始時相の差の測定法
 B. 左室拡張充満時間(DFT)と心周期(R-R)を用いた房室間同期不全の測定法
 AML = 僧帽弁前尖; LA = 左房; LAX = 心尖部長軸像; LV = 左室; LV(RV) OT = 左室(右室)流出路; MV = 僧帽弁; PA = 肺動脈; SX = 左室短軸像。

b) 左室前駆出時間

パルスドプラ法にて, 左室流出路で駆出波形を記録し, QRS起始部からの駆出波形起始部までの時間を計測する。140ms 以上なら同期不全がある。

c) 右室側壁と左室壁(最遅延部位)の収縮開始時間の差(図 3)

左室の後壁・側壁・中隔基部の3点と, 右室側壁基部の計4点で組織ドプラ法を用いて, QRS-収縮開始(駆出期速度の開始点)までの時間を計測する(図 3左; 矢印)。左室内同期不全(左室3点で計測した値の最大値と最小値との差)と心室間同期不全(右室側壁基部と左室3点の中で最も遅延した部位との差)の和が 102ms 以上なら,

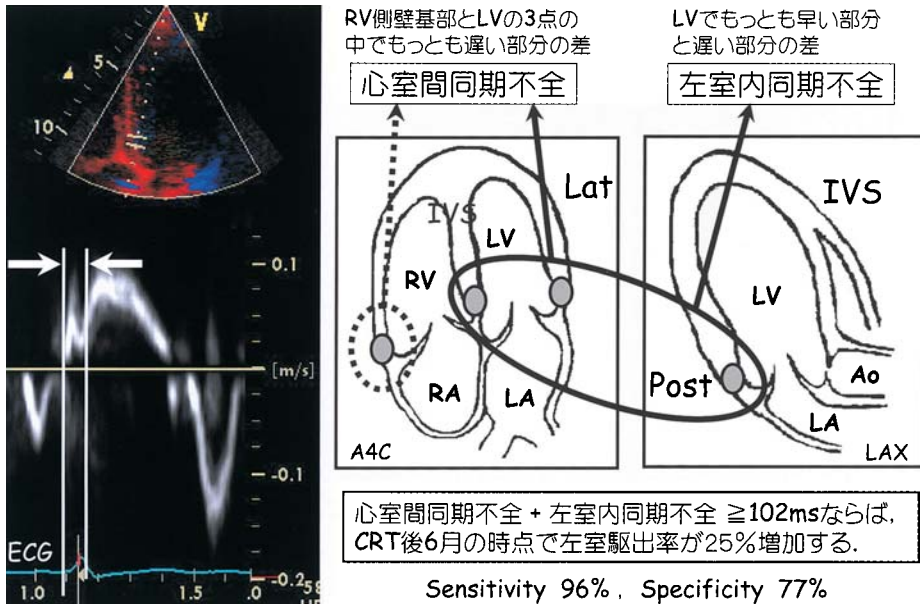


図 3 組織ドプラ法による右室側壁と左室壁(最遅延部位)の収縮開始時間の差
左室の後壁・側壁・中隔基部の 3 点と、右室側壁基部の計 4 点で、QRS-収縮開始(駆出期速度の開始点)までの時間を計測する(左; 矢印)。左室内同期不全(左室 3 点で計測した値の最大値と最小値との差)と心室間同期不全(右室側壁基部と左室 3 点の中で最も遅延した部位との差)の和が 102ms 以上なら、再同期療法(CRT)後 6 ヵ月の時点で左室駆出率は 25% 増加する。Ao = 上行大動脈; A4C = 心尖部 4 腔断面像; Lat = 左室側壁; Post = 左室後壁; IVS = 心室中隔; RA = 右房; RV = 右室。他の略語は図 2 参照。

CRT 後 6 ヵ月の時点で左室駆出率は 25% 増加する(図 3)。

2) 心室内(左室内)同期不全

a) 心室中隔と左室後壁の収縮の位相のずれ(図 4A)

Mモード法にて心室中隔と左室後壁の収縮の位相のずれを計測する。130ms 以上であれば、CRT 後 1 ヵ月の時点で左室収縮容積係数は 15% 以上減少し、平均 14 ヵ月までの心事故も有意に少ない。

b) 心室中隔と左室側壁の基部の 2 点の駆出期最高速度到達時間の差(図 5)

組織ドプラ法を用いて心室中隔と左室側壁の基部の 2 点の駆出期の最高速度到達時間の時相差を計測する。この値が 60ms 以上であれば、心室内同期不全があり、CRT 直後に左室駆出率が 5% 以上増加する。responder では CRT 前にこの値が大きく、CRT 後にその値が小さくなる¹¹⁾。

一方、non-responder では CRT 前の値は小さいか、あるいは CRT 後にその改善は乏しい¹¹⁾。

c) 左室の 12 部位で求めた駆出期の最高速度到達時間の標準偏差(図 4B)

組織ドプラ法を用いて左室 12 部位で収縮期の最高速度到達時間を計測し、その標準偏差を求める。33ms 以上であれば、同期不全があり、CRT 3 ヵ月後に左室収縮期容積が 15% 以上減少する。

3) 房室間同期不全

a) 左室拡張充満時間(図 2B)

心周期(R-R 間隔)に対する左室充満時間(DFT)の比(%DFT/R-R)が 40% 以下であれば房室間同期不全がある。

以上のように、現在までにいろいろな施設から、超音波・ドプラ検査上の異なった方法を用いて、responder の診断基準が報告されている。また、超音波・ドプラ検査は CRT 後の効果の判

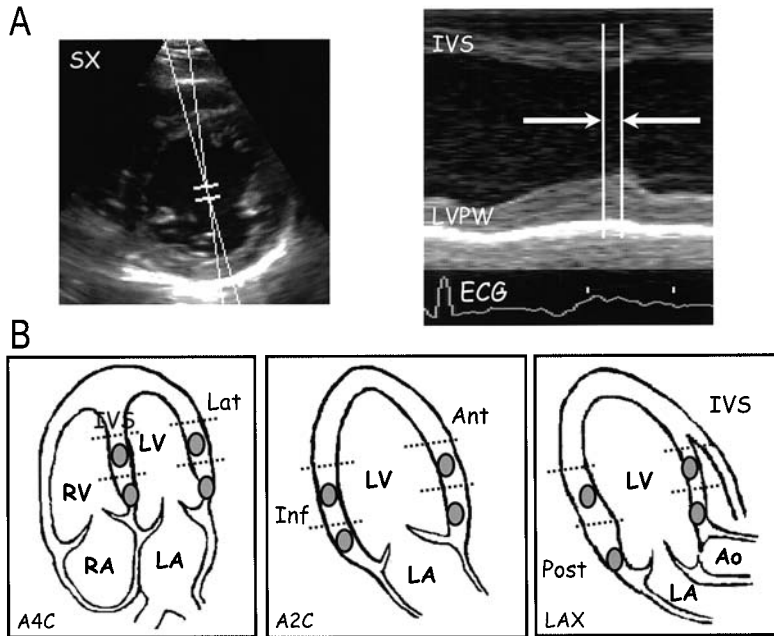


図 4

A. M モード法を用いた心室中隔と左室後壁の収縮の位相のずれの測定法(矢印)
 この値が 130ms 以上であれば, CRT 後 1ヵ月の時点で左室収縮容積係数は 15% 以上減少し, 平均 14ヵ月の経過観察期間での心事故も有意に少ない。
B. 組織ドプラ法を用いた左室の駆出期の最高速度到達時間の標準偏差の測定法
 図に示す左室 12 部位で最高速度到達時間を測定し, その標準偏差を求める。33ms 以上であれば, 同期不全があり, CRT 後 3ヵ月の時点で左室収縮期容積が 15% 以上減少する。A2C = 心尖部 2 腔断面像; Ant = 左室前壁; Inf = 左室下壁; LVPW = 左室後壁。他の略語は図 2・図 3 参照。

定, および経過観察にも有用である。近年開発された 3D エコー法^{1,10)}, ストレインイメージング法^{1,10,11)}, ティッシュ・シンクロナイゼーション・イメージング(TSI)法(図 6A)^{1,12)}あるいはティッシュ・トラッキング(TT)法(図 6B)^{10,13)}も, responder の判定, CRT 後の効果判定および経過観察に有用である可能性がある。しかしながら, 検査方法, 超音波・ドプラ検査上の responder の診断基準, responder の定義(左室収縮容積の減少, あるいは駆出率の増加など)は各報告により異なるために, 超音波・ドプラ検査の中でどの方法を用いて, そしてどの指標を用いれば CRT の至適症例, すなわち, CRT が有効な症例を術前に最も的確に診断できるかが, 現在までのところ明らかでない^{1,2)}。現在進行中の

PROSPECT study は, これらの点を明らかにするために企画されたものであり, その結果の発表が待たれる¹⁴⁾。

3 左室ペーシングリード留置手技

現在, わが国では左室ペーシングリードとして, 従来から使用可能であったメドトロニック社製のスタイレット方式の Attain™ LV2187 と, 2005 年使用可能となったオーバーザワイヤー方式の Attain™ OTW4193 の二つがある。Attain™ OTW4193 は 4-Fr と細く, 0.014 インチのガイドワイヤが使用可能であるため, Attain™ LV2187 に比べてより細い, 屈曲した, あるいはより分岐角度の急峻な血管へのリードの留置も可能となった。左室ペーシングリード留置を容易に,

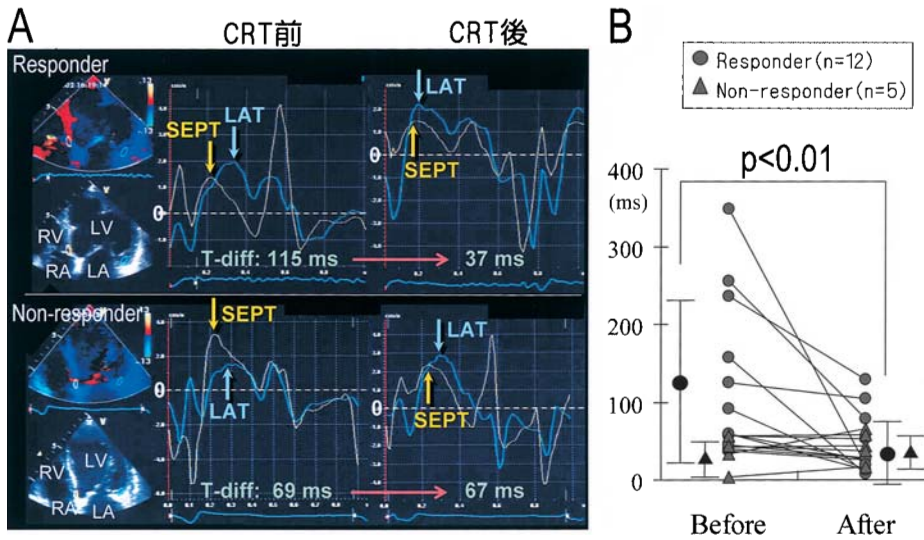


図 5 組織ドプラ法を用いた心室中隔と左室側壁の基部の 2 点の駆出期最高速度到達時間の差 (T-diff) の測定
 A: CRT 前後の変化。responder(上段)では、この値が CRT 前後で著明に改善しているが、non-responder(下段)ではその改善は乏しい。

B: CRT を施行した 17 例での駆出期最高速度到達時間の差の変化(術前と術後 1 ヶ月)。responder では CRT 前にこの値は大きく、CRT 後に有意にその値が小さくなる。一方、non-responder では responder に比べて CRT 前の値は小さく、かつ CRT 後の改善も乏しい。SEPT = 中隔基部; LAT = 側壁基部。他の略語は図 2・図 3 参照。文献 11 より改変引用。

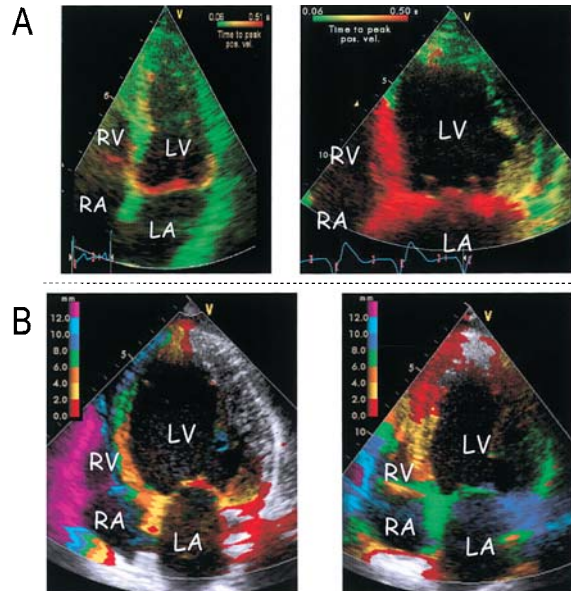
図 6

A. ティッシュ・シンクロナイゼーション・イメージング(TSI)法: 健常者(左図)と重症拡張型心筋症例(右図)

TSI 法は心電図上で任意の観測時相(開始点と終了点)を設定し、開始点から収縮最大速度までの時間を計算して、時間が短い領域は緑色、長い領域は暖色系の色を 2D 画像上で心筋の各領域にカラー表示するものである。開始点を QRS 波の立ち上がりを設定すれば駆出期の開始点から収縮最大速度までの時間を左室全体で見ることができる。健常者(左図)では、左室全体が一様に緑色に示されるが、拡張型心筋症例では中隔の基部-中部にかけて赤色で示される領域があり、この部位に著明な収縮時相の遅れのあることがわかる。

B. ティッシュ・トラッキング(TT)法

TT 法はプローベ方向に向かう心筋の速度情報から移動距離を算出して 2D 画像上にカラー表示するもので、移動距離の表示範囲は変更可能である。拡張型心筋症例で観測時相を収縮期に設定して記録すると、CRT 前(左図)には左室側壁に色は着いていないことより、この部分は収縮していないか、あるいはプローベと反対方向に動いており、左室内同期不全があることがわかる。CRT 後(右図)には同部位もカラー表示されており、中隔と同様に側壁も収縮期にプローベ方向に動いており、同期不全が改善している(緑色; 6-8mm)。



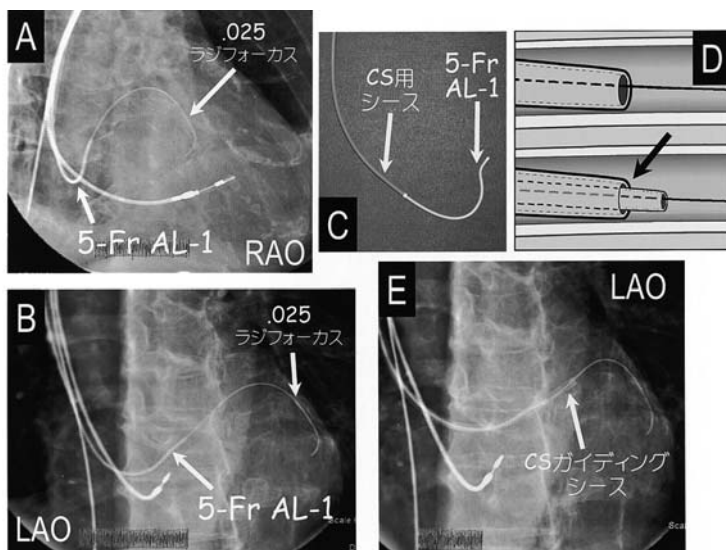


図 7 5-Fr Amplatzカテーテル(AL-1)を用いた冠静脈洞へのガイドリングシースの挿入方法
詳細は本文参照。

かつ成功させるために、われわれが特に気をつけている手技を二つ紹介する。

1) 冠静脈洞へのガイドリングシースの挿入が困難な場合(図 7)

挿入キットに付属のガイドリングシース単独で冠静脈洞へ挿入が困難な場合、われわれは通常、5-Fr Amplatz カテーテル(AL-1)を用いて冠静脈洞への挿入を試みている。右房が極めて大きい場合にはAL-2を用いるが、AL-1で挿入可能なことが多い。反時計方向に回転させて冠静脈洞入口部方向に向けるだけで容易に冠静脈洞入口部にカテーテル先端が入ることが多い(図 7A)。テルモ社製ガイドワイヤ(ラジフォーカス;0.025インチ)をあらかじめAL-1の中に通しておき(図7C), ラジフォーカスを出し入れしながら冠静脈洞内への挿入を試みる。ラジフォーカスが冠静脈洞に入ったら、ワイヤを先行させて、その先端を大心静脈-前室間静脈移行部、あるいは分枝の遠位部まで挿入し、それにはわせて、AL-1を冠静脈洞遠位部まで挿入する(図 7B)。さらに、ラジフォーカスを通したまま冠静脈洞内に挿入したAL-1にはわせて付属のガ

イディングシースを冠静脈洞に挿入する。5FrであればAL-1は冠静脈洞内で進展するため、ガイドリングシースをAL-1にはわせて冠静脈洞内へ挿入する際にも抵抗はない(図 7E)。ガイドリングシースの中にAL-1を通した場合、出口の段差は少ないほうが冠静脈の損傷を防ぐ意味で大切である(図7D)。したがって、径の太い6FrのAL-1のほうがよいかと思われるが、6FrのAL-1の場合、ラジフォーカスにはわせて冠静脈洞内に挿入する際に、AL-1が冠静脈内で進展しにくいときがある。われわれは、通常、5FrのAL-1を使用しており、この手技で現在までのところ、冠静脈の損傷を来したことはない。

2) Attain™ OTW4193を比較的径の細い前側壁の冠静脈に留置した症例(図 8)

Attain™ OTW4193のbodyは細く、かつ柔らかいためpushabilityは極めて乏しい。留置後のリードの脱落を防ぐためにはリード先端の第2屈曲部まで、目的とする血管内に入れることが推奨されている。0.014インチのガイドワイヤにはわせてリードが容易に目的部位まで挿入されればよいが、リードの先端が5.4Frのこともあ

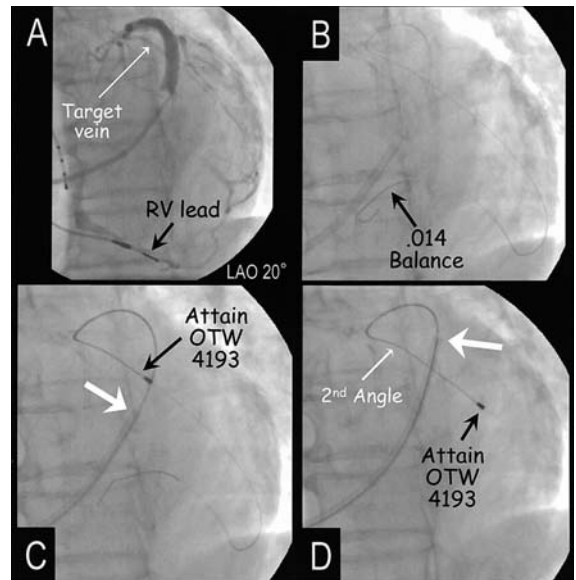


図8 比較的血管径の細い冠静脈の遠位部に Attain™OTW4193 を留置する方法

本例では既に右室心尖部にペーシングリードが入っていたため、左室リードを追加し、CRTを行った。詳細は本文参照。

り、なかなか目標とする静脈の遠位部まで挿入できないことがある。このような際には、1)ガイドワイヤをできるだけ遠位部に進め(挿入してゆくと心尖部を経由して冠静脈洞入口部まで達することも多い;図8B)。その後、ワイヤを引きながらリードを押す(pull and push)という操作を小刻みに繰り返す。それでもリードの冠静脈遠位部への留置が困難である場合には、2)ガイディングシースを冠静脈洞内で近位部から遠位部まですすめて、バックアップとして使用し、リードを進めることが大切である(白矢印:図8C)。

まとめ

CRTは薬剤抵抗性の心不全症例のQOL,運動耐用能,左室収縮能を改善し,ひいては死亡率を減少させることが明らかとなっている¹⁾。わが国でも,CRTはさらに普及してゆくと考えられるが,欧米ならびに近隣諸国と異なり,最新式のCRT専用機器(デバイス,リード)は使用できない。また,除細動機能付の再同期専用機器(CRT-D)の保険認可はいまだ得られておらず,心室頻拍や心室細動を伴った症例では植え込み型除細動器をCRT専用機器とは別に植え込ま

なくてはならない状況にある。今後,CRT-Dが速やかに認可され,より多くの心不全症例で最適なCRTが施行されることを期待する。

文 献

- 1) Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 1—issues before device implantation. J Am Coll Cardiol 2005;46:2153–67.
- 2) Yu CM, Wing-Hong Fung J, Zhang Q, Sanderson JE. Understanding nonresponders of cardiac resynchronization therapy: current and future perspectives. J Cardiovasc Electrophysiol 2005;16(10):1117–24.
- 3) Bax JJ, Abraham T, Barold SS, Breithardt OA, Fung JW, Garrigue S, et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 2—issues during and after device implantation and unresolved questions. J Am Coll Cardiol 2005;46:2168–82.
- 4) Kass DA. Ventricular resynchronization: pathophysiology and identification of responders. Rev Cardiovasc Med 2003;4 Suppl 2:S3–13.
- 5) Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, Block M, Vogt J, Bakker P, et al. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure (PATH-CHF) study: rationale, design, and endpoints of a prospective randomized multicenter study. Am J Cardiol 1999;83(5B):130D–135D.

- 6) Heist EK, Fan D, Mela T, Arzola-Castaner D, Reddy VY, Mansour M, et al. Radiographic left ventricular-right ventricular interlead distance predicts the acute hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005;96:685-90.
- 7) Hummel JP, Lindner JR, Belcik JT, Ferguson JD, Mangrum JM, Bergin JD, et al. Extent of myocardial viability predicts response to biventricular pacing in ischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2005;2:1211-7.
- 8) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult-Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:1825-52.
- 9) Lardo AC, Abraham TP, Kass DA. Magnetic resonance imaging assessment of ventricular dyssynchrony: current and emerging concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2223-8.
- 10) Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, Derumeaux G, Leclercq C, Schalij MJ, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use? A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1-9.
- 11) Tada H, Toide H, Naito S, Kurosaki K, Ito S, Miyaji K, et al. Tissue Doppler imaging and strain Doppler imaging as modalities for predicting clinical improvement in patients receiving biventricular pacing. *Circ J* 2005;69:194-200.
- 12) Yu CM, Zhang Q, Fung JW, Chan HC, Chan YS, Yip GW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:677-84.
- 13) Tada H, Toide H, Naito S, Ito S, Kurosaki K, Kobayashi Y, et al. Tissue tracking imaging as a new modality for identifying the origin of idiopathic ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 2005;95:660-4.
- 14) Yu CM, Abraham WT, Bax J, Chung E, Fedewa M, Ghio S, et al. PROSPECT Investigators. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy (PROSPECT)-study design. *Am Heart J* 2005;149:600-5.