

# Valoración de la sincronía mecánica del ventrículo izquierdo mediante Gated SPECT y análisis de fase

Mario Beretta Barreda<sup>1</sup>, Fernando Mut<sup>1</sup>.

1 - Servicio de Medicina Nuclear, Asociación Española, Montevideo, Uruguay..

## Introducción

El Gated SPECT de perfusión miocárdica es una técnica ampliamente usada para la detección de isquemia, valorar la respuesta al tratamiento, estratificar el riesgo, establecer un pronóstico, evaluar el tamaño de un infarto e investigar la viabilidad. Adicionalmente, aporta información útil sobre la función ventricular mediante el cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), dada la gran difusión y confiabilidad de los métodos automáticos desarrollados para tal fin<sup>(1)</sup>. Debido al enorme progreso de las modalidades de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad coronaria (EC) durante las últimas décadas, cada vez más pacientes sortean los episodios agudos y llegan a etapas evolucionadas, pero muchos fallecen por insuficiencia cardíaca (IC). Del mismo modo, la incidencia de miocardiopatía dilatada de etiología no isquémica es también significativa en los países occidentales, contribuyendo a la morbi-mortalidad por IC. En los Estados Unidos, más de 5 millones de individuos sufren de falla cardíaca crónica y se diagnostican aproximadamente 500.000 nuevos casos anualmente, mientras que cerca de un millón se hospitalizan por descompensación aguda<sup>(2)</sup>. Se estima que los costos directos e indirectos del tratamiento de la IC en el año 2006 alcanzaron en ese país casi 30 mil millones de dólares<sup>(3)</sup>. Dado que la IC se acompaña muchas veces de trastornos témporo-espaciales en la contractilidad ventricular - en especial cuando se asocian trastornos de la conducción eléctrica tipo BCRI - restando eficiencia a la función de bombeo del VI, la terapia de resincronización cardíaca (TRC) puede beneficiar a algunos pacientes en estadio final, mejorando su sintomatología y sobrevida<sup>(4)</sup>. Sin embargo, los criterios tradicionales para la selección: a) insuficiencia cardíaca sintomática clase funcional III o IV de la New York Heart Association (NYHA); b) refractariedad al tratamiento médico; c) FEVI  $\leq$  35% y d) duración del QRS  $>120$  ms resultan sub óptimos, ya que entre un 20 % y 40 % de pacientes que cumplen con estos criterios no responden favorablemente a la TRC<sup>(5)</sup>. En efecto, se ha reconocido que la disincronía eléctrica del ventrículo izquierdo (VI) está determinada por la duración de QRS y que no necesariamente representa la disincronía mecánica, por lo tanto no es un predictor seguro de la respuesta a la TRC<sup>(6)</sup>. Por otra parte, múltiples estudios señalan que la investigación de la disincronía mecánica del VI por métodos imagenológicos puede ser más eficaz y hasta indispensable para la predicción de la respuesta a la TRC<sup>(7,8)</sup>. La investigación de la sincronía mecánica del VI se puede llevar a cabo mediante varias técnicas imagenológicas tales como ecocardiografía con Doppler tisular, la resonancia magnética cardíaca, la ventriculografía isotópica planar y la ventriculografía SPECT (gated SPECT blood pool). En 2005 se introdujo el análisis de fase de los estudios Gated SPECT de perfusión miocárdica para la investigación de la disfunción mecánica del ventrículo izquierdo, permitiendo así el estudio simultáneo de la perfusión, la función sistó-diastólica y la sincronía de la contracción miocárdica<sup>(9)</sup>. El análisis de fase, basado en la técnica de Fourier, ya se aplicaba desde la década del 80 a los estudios de ventriculografía isotópica planar.

## Principios básicos del análisis de fase

El matemático francés Jean-Baptiste Joseph Fourier (1768-1830) creó la técnica sobre la descomposición de funciones periódicas (armónicas) en series trigonométricas convergentes. El teorema de Fourier enuncia que "cualquier función que varía periódicamente en el tiempo con una frecuencia  $f$  puede ser expresada como una superposición de sus componentes sinusoidales de frecuencia:  $f$ ,  $2f$ ,  $3f$  y así sucesivamente". El enunciado cuantitativo de este teorema es usualmente expresado como una función periódica de  $F$  para  $t$ , con una frecuencia  $f$  y puede ser representada por la siguiente sumatoria:

$$F(t) = \sum_{n=0}^{\infty} A_n \cos(2\pi n f t + P_n)$$

Donde cada término de esta ecuación es llamada armónica<sup>(10)</sup>. Por ejemplo,  $A_0$  es llamada la armónica cero,  $A_1 \cos(2\pi f t + P_1)$  es la primera armónica,  $A_2 \cos(4\pi f t + P_2)$  es la segunda armónica y así sucesivamente. Para cada armónica,  $A$  representa la amplitud y  $P$  la fase.

El análisis de fase se basa en el efecto del volumen parcial, el cual provoca que las cuentas máximas regionales del VI en el SPECT de perfusión son proporcionales al grosor de la pared miocárdica en esa región<sup>(11)</sup>. Esta relación lineal indica que las variaciones en las cuentas máximas regionales a lo largo del ciclo cardíaco representan el engrosamiento parietal en la misma región; o sea, el miocardio se verá más “intenso” por aparente mayor conteo durante la sístole y lo inverso durante la diástole, en que el grosor de la pared disminuye. El análisis de fase aproxima estas variaciones mediante las funciones armónicas de Fourier (aplicando la primera armónica) para medir el inicio de la contracción mecánica (ICM)<sup>(12)</sup>. Esta información de la fase está relacionada al intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio de la adquisición y el momento en que una región empieza a contraerse, permitiendo analizar cuán uniforme o inhomogénea es la distribución de estos intervalos de tiempo para todo el ventrículo; en otras palabras, permite medir la sincronía de la contracción ventricular.

La secuencia del estudio del análisis de fase se inicia con la adquisición de un estudio de SPECT gatillado (Gated SPECT) de perfusión miocárdica en condiciones basales (aunque puede ser usado un estudio de estrés); los datos son reconstruidos en forma estándar mediante algoritmos de retroproyección filtrada o iterativos y reorientados para generar imágenes gatilladas del eje menor. Entonces, todas las imágenes de eje menor son identificadas y evaluadas en formato 3D para determinar las máximas cuentas regionales; como el cambio en las cuentas máximas es proporcional al engrosamiento regional del miocardio<sup>(11)</sup>, es posible generar una imagen 3D a partir de todos los cortes tomográficos de eje menor representando así el engrosamiento parietal de la totalidad del ventrículo. El procedimiento es totalmente automático y aplica la primera armónica de Fourier a los puntos del engrosamiento parietal para obtener una línea continua. Los programas más usados para este fin son el Emory Cardiac Toolbox (Emory University, Atlanta, Ga, USA) y el QGS (Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, Ca, USA).

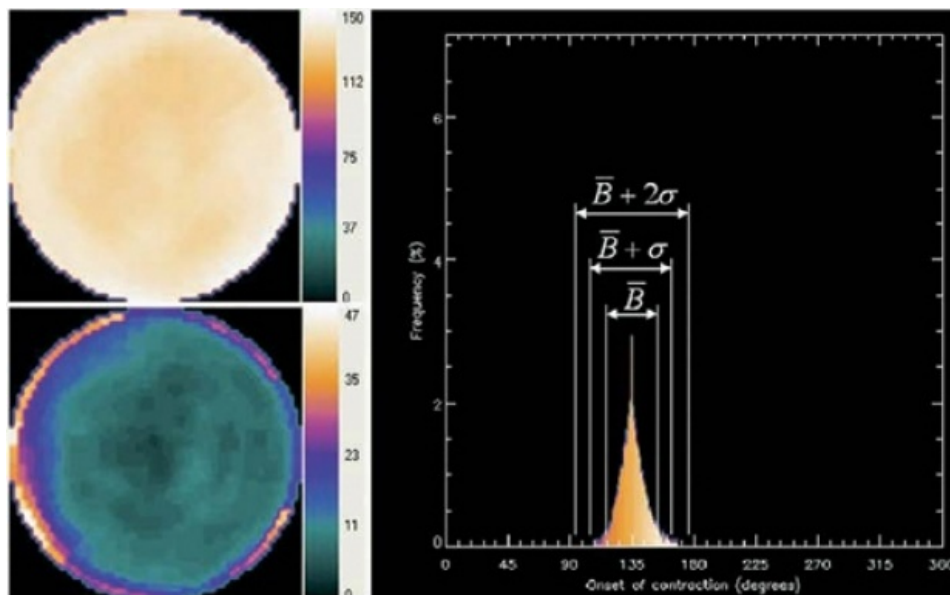
La sincronía mecánica se expresa mediante un histograma que representa la distribución de pixeles de la imagen según su valor de ángulo de fase; del histograma se calculan dos parámetros principales que lo caracterizan: A) el desvío estándar de la fase (DSF), que representa el desvío estándar del ICM y B) el ancho de banda del histograma (ABH), definido como el ancho del histograma que incluye el 95 % de los pixeles representados en el mismo; ambos valores aumentan en proporción al grado de disincronía mecánica del VI. Otros parámetros de menor utilidad clínica son la asimetría y la curtosis. El histograma se muestra en un sistema de coordenadas; en el eje X se representa el ciclo cardíaco de 0° a 360°; en pacientes con frecuencia cardíaca conocida, se puede convertir a milisegundos (ms). En el eje Y se representa la frecuencia en que aparecen los valores de fase en cada sector del miocardio, o sea el porcentaje de pixeles que varían su conteo (se “contraen”) en cada intervalo del ciclo cardíaco<sup>(13)</sup>. La expresión gráfica se acompaña además de “mapas polares” en lo que se muestra el volumen ventricular en una forma bidimensional, de manera similar a lo utilizado para evidenciar topográficamente los cambios de perfusión; en este caso, se asigna un color a cada intervalo de fase.

Chen et al.<sup>(9)</sup> determinaron los límites normales para los diferentes parámetros del histograma en 45 varones y 45 mujeres normales, asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular y con una probabilidad <5% de padecer EC (Tabla 1).

#### Valores normales del histograma de distribución del análisis de fase<sup>(9)</sup>.

	HOMBRES	MUJERES
Pico de los valores de fase	134.5° ± 14.3°	140.2° ± 14.9°
Desvío estándar de valores de fase (DSF)	14.2° ± 5.1	11.8° ± 5.2°
Ancho de banda del histograma (ABH)	38.7° ± 11.8°	30.6° ± 9.6°
Curtosis del histograma	19.72° ± 7.68	23.21° ± 8.16°

Normalmente, el VI se contrae en forma coordinada y la mayoría de los segmentos tienen la misma fase. De modo que, un mapa polar de fase normal tiene una distribución de color homogénea y el histograma correspondiente es relativamente estrecho, simétrico y alto, con un único pico máximo (fig. 1).



**Figura 1.** Imagen de análisis de fase normal: Izquierda, mapa polar con distribución homogénea de color (arriba, normalizado; abajo, sin normalizar). Derecha, histograma con distribución simétrica y angosta. Existe una correlación entre la escala de colores del mapa polar y la del histograma (modificado de Chen et al., J Nucl Cardiol 2008;15:127-36).

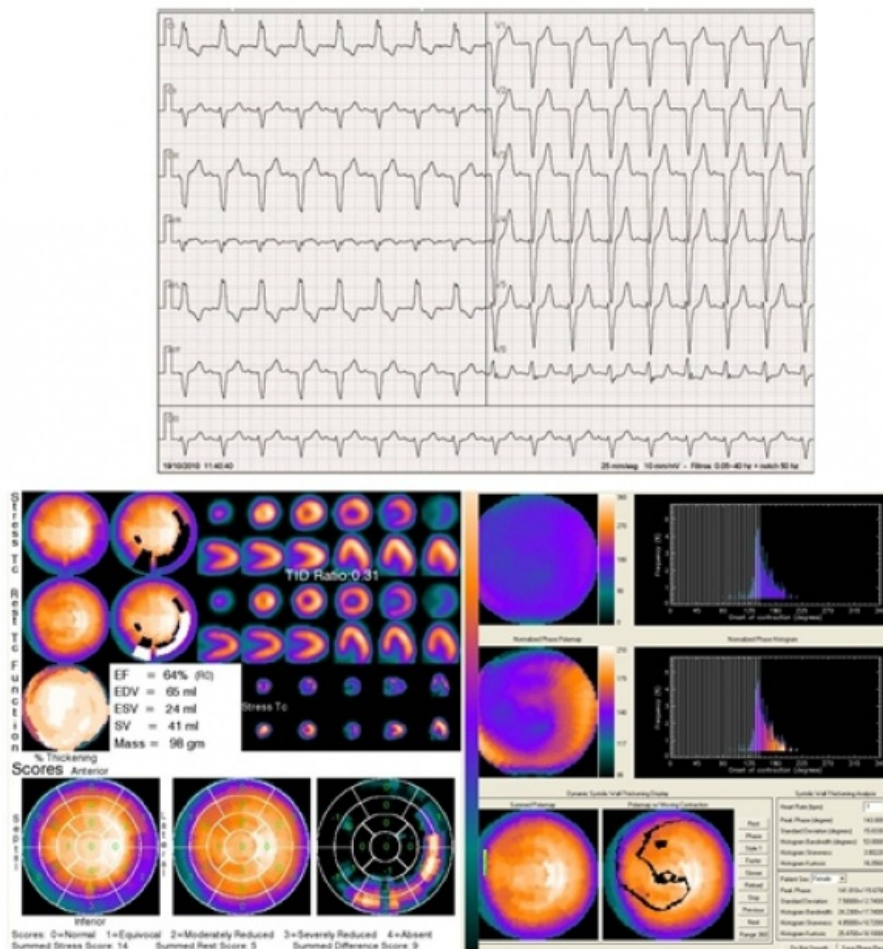
Ya que los estudios de Gated SPECT son generalmente adquiridos en 8 o 16 frames por ciclo cardíaco, estos datos son percibidos como de baja resolución temporal. Es importante tener en cuenta que el análisis de fase, al usar una función armónica continua de Fourier, aproxima los sutiles cambios en el grosor parietal en los diferentes puntos. La diferencia entre adquirir 8 o 16 frames por ciclo es de tan solo  $0,5^\circ$  demostrando que la aproximación mediante las armónica de Fourier mejora la resolución temporal de las medidas del análisis de fase<sup>(12)</sup>. Un estudio basado en fantasmas digitales demostró que en situaciones clínicas comunes ( $\geq 10$  cuentas por pixel miocárdico), el análisis de fase es capaz de detectar variaciones de la fase usando datos del gated SPECT adquiridos indistintamente con 8 o 16 frames, comparándose con una adquisición de 64 frames por ciclo procesada sin usar el análisis de Fourier<sup>(14)</sup>. Este estudio indica que el análisis de fase posee una resolución temporal equivalente a  $1/64$  de ciclo cardíaco cuando se obtienen las cuentas suficientes.

## Comparación del análisis de fase con otras técnicas de imagen

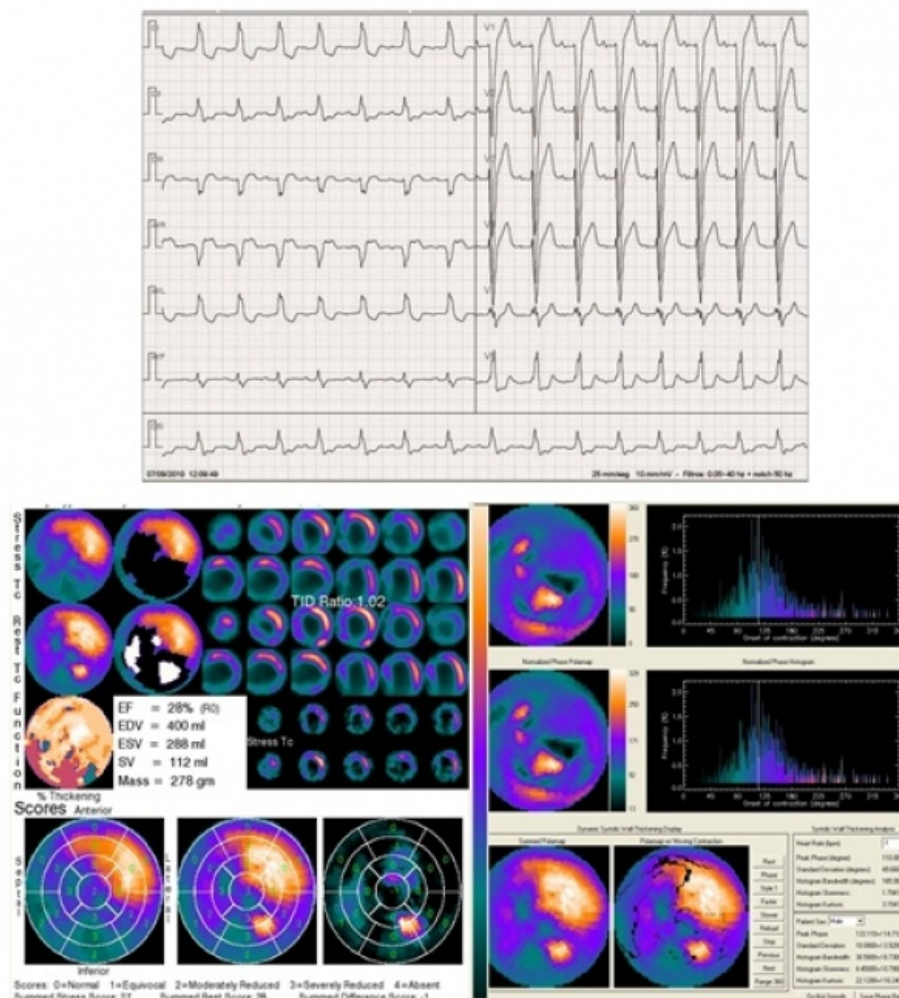
El ecocardiograma Doppler tisular bidimensional (2D-EDT) permite la valoración de las velocidades de contracción miocárdica sectorial y mediante la comparación en el tiempo de estas diferentes velocidades según el sector o segmento miocárdico, puede investigar la disincronía mecánica del VI<sup>(15,16)</sup>. Se ha demostrado por 2D-EDT que la presencia de disincronía del VI  $\geq 65$  ms puede predecir adecuadamente la respuesta a la TRC(7). Henneman et al.<sup>(17)</sup> compararon el grado de disincronía mecánica del VI mediante el análisis de fase de los estudios de perfusión miocárdica de reposo con gated SPECT y 2D-EDT en 75 pacientes con IC clase funcional III-IV de la NYHA, con una FEVI  $\leq 35\%$  y con una duración del QRS del electrocardiograma (ECG)  $> 120$  ms, candidatos desde el punto de vista clínico a TRC. Los datos del 2D-EDT fueron evaluados por consenso por dos expertos cardiólogos sin conocimiento de los resultados del gated-SPECT. Se obtuvo la velocidad del pico sistólico y el tiempo al pico de la sístole de la porción basal del septum y de las paredes inferior, lateral y anterior. La disincronía fue calculada como el intervalo entre el pico de velocidad del primero y del último segmento en contraerse. Se midieron el DSF, el ABH, la simetría y la curtosis del histograma del análisis de fase del estudio de perfusión y se procedió a la comparación de los resultados de ambos métodos; el análisis mostró buena correlación para DSF ( $r = 0.80$ ,  $p < .0001$ ) y el ABH ( $r = 0.89$ ,  $p < .0001$ ). El análisis de fase también tuvo buena correlación con la ecocardiografía 3D (ECO-3D)<sup>(18)</sup>. En 40 pacientes con IC se encontró una buena correlación entre el desvío estándar del tiempo al pico de la velocidad sistólica (DS-Ts) de la ECO-3D y el DSF ( $r = 0.74$ ,  $p < .0001$ ) y el ABH ( $r = 0.77$ ,  $p < .0001$ ). Los pacientes con significativa disincronía mecánica del VI en la ECO-3D (DS-Ts  $\geq 33$  ms), tuvieron un DSF significativamente más alto ( $55.3 \pm 13.6^\circ$  vs  $25.1 \pm 7.6^\circ$ ,  $p < .0001$ ) y un mayor ABH ( $186 \pm 52^\circ$  vs  $74 \pm 24^\circ$ ,  $p < .0001$ ) comparado con aquellos sin disfunción mecánica significativa (DS-Ts  $< 33$  ms). Otro estudio realizado en 56 pacientes con IC mostró que el valor de corte del DS-Ts de  $34.4$  ms podría predecir el éxito de la TRC con una sensibilidad de  $87\%$  y una especificidad de  $81\%$ <sup>(19)</sup>. El SPECT de ventriculografía isotópica (gated SPECT blood pool o GSBP), ha sido usado para diagnóstico de la disincronía mecánica intraventricular e interventricular mediante el análisis de fase en forma similar a los estudios de perfusión, calculándose el DSF y el retardo en la fase entre los ventrículos derecho e izquierdo. Se ha demostrado en 19 pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática que el grado de disincronía intra o interventricular medida con GSBP se correlaciona bien con la evolución clínica<sup>(20)</sup>. El análisis de fase mediante gated SPECT de perfusión ha sido comparada con el GSBP en 20 pacientes con IC<sup>(21)</sup>, encontrándose una buena correlación entre ambos métodos para el ABH ( $r = 0.75$ ,  $p = .001$ ) y para el DSF ( $r = 0.78$ ,  $p < .0001$ ).

## Aspectos clínicos

La disincronía mecánica el VI ha sido estudiada por análisis de fase en diferentes poblaciones que incluyen sujetos normales y en pacientes con diferentes tipos de trastornos de la conducción como bloqueo de rama derecha (BCRD), bloqueo de rama izquierda (BCRI), pacientes con disfunción del VI y pacientes con marcapasos<sup>(22)</sup>. Los resultados demuestran que el DSF y el ABH pueden diferenciar estos grupos en los que se esperaba existiera una disfunción mecánica, del grupo control normal con función ventricular conservada y probabilidad de enfermedad coronaria <5 % (fig. 2). La significación estadística para todas las comparaciones fue de  $p < .0001$ . Un estudio que incluyó 125 pacientes con FEVI <35%<sup>(23)</sup> mostró que los individuos con anomalías en la perfusión o QRS prolongado tuvieron un mayor grado de disincronía mecánica (fig. 3). Un reciente trabajo investigó 20 pacientes con defectos reversibles en los estudios de perfusión que comprometían más del 10% del miocardio y 20 pacientes normales, reportando ausencia de cambios significativos en DSF y ABH entre los estudios de reposo y estrés o entre ambas poblaciones de pacientes<sup>(24)</sup>. También mostró falta de correlación entre el tamaño del defecto y la variación en DSF o ABH. Aunque la presencia de grandes defectos reversibles puede no alterar la sincronía del VI dado que los estudios de estrés se adquieren casi siempre alrededor de una hora después de inyectado el radiotrazador, por tanto los datos obtenidos mediante el análisis de fase reflejan casi siempre una situación de “reposo”, en algunas ocasiones puede existir “atontamiento” miocárdico post estrés con asinergia contráctil persistente, por lo que se aconseja aplicar al análisis de fase a los estudios de reposo para determinar la existencia de asincronía basal. Aún no se ha determinado si la isquemia producida en el máximo estrés afecta la sincronía mecánica del VI, lo cual podría ser detectable con mayor sensibilidad si se adquiere el estudio más precozmente.



**Figura 2.** Paciente de 77 años, sexo femenino con discomfort torácico atípico y disnea CF II. Arriba: ECG mostrando BCRI. Abajo: estudio de perfusión miocárdica sensibilizado con dipiridamol que no demostró isquemia, FEVI 64%. Análisis de fase sin evidencia de disincronía significativa: DSF = 15.8° y ABH = 53° (imágenes cortesía Dr. Federico Ferrando y cols).



**Figure 3.** Paciente de 64 años, sexo masculino con IAM previo y cirugía de revascularización. Discomfort torácico atípico, insuficiencia cardíaca CF III. Arriba: ECG con BCRI. Abajo: estudio de perfusión miocárdica sensibilizado con dipiridamol que muestra extensas secuelas de IM anterior, apical, septal e inferior sin isquemia asociada, FEVI 28 %. Análisis de fase con evidencia de disincronía: DSF = 49.6° y ABH = 165° (imágenes cortesía Dr. Federico Ferrando y cols).

## Optimización de la TRC

La TRC ha emergido como una alternativa para un grupo de pacientes con IC en estadio final, que tienen una FEVI descendida y un complejo QRS ancho ( $> 120$  ms). Aunque los primeros estudios reportaron resultados prometedores, aproximadamente 20 a 30% de estos pacientes no responden a la TRC <sup>(4,5)</sup>. Dado que los estudios ecocardiográficos han mostrado que un complejo QRS ancho no siempre indica disincronía mecánica del VI y por otro lado aproximadamente la tercera parte de pacientes con QRS estrecho tienen alteración de la sinergia contráctil<sup>(2, 25)</sup>, Henneman et al.<sup>(27)</sup> se plantean si la investigación de la disincronía ventricular mediante el análisis de fase de los estudios de perfusión podría predecir mejor la respuesta a la TRC. Este grupo estudió prospectivamente con ecocardiografía 2D y análisis de fase del Gated SPECT a 42 pacientes con IC severa (clase funcional III-IV NYHA), función ventricular deprimida (FEVI  $< 35\%$ ) y QRS ancho ( $> 120$  ms), candidatos a TRC, analizando entre otros parámetros el DSF y el ABH antes y 6 meses después de la TRC. Sus resultados mostraron que los pacientes respondedores, definidos como aquellos que mejoraron su sintomatología y cambiaron al menos una clase funcional (71 %) y los no respondedores (29%) tuvieron características basales similares excepto para el ABH ( $175^\circ \pm 63^\circ$  vs  $117^\circ \pm 51^\circ$ ,  $p < 0.01$ ) y para el DSF ( $56.3^\circ \pm 19.9^\circ$  vs  $37.1^\circ \pm 14.4^\circ$ ,  $p < 0.01$ ), los cuales fueron significativamente mayores en el grupo de respondedores. Por otra parte, el análisis de las curvas ROC demostraron que los valores de corte óptimos son de  $135^\circ$  para el ABH (sensibilidad y especificidad de 70%) y de  $43^\circ$  para el DSF (sensibilidad y especificidad de 74%) para predecir la respuesta a la TRC. Las áreas bajo las curvas ROC fueron de 0.78 y 0.81 para el ABH y el DSF respectivamente, indicando un adecuado valor predictivo.

## Conclusiones

El análisis de fase de los estudios de Gated SPECT de perfusión miocárdica en reposo es un método que puede predecir la respuesta a la TRC y sus resultados son comparables con la ecocardiografía 2D-EDT y ECO-3D. Debe tenerse en cuenta que las mediciones ecocardiográficas requieren de una gran experiencia del observador para generar resultados reproducibles,



mientras que el análisis de fase del Gated SPECT es automático y de gran reproducibilidad intra e interobservador, pudiendo incluso ser aplicado a datos retrospectivos. Sin embargo, aún se requieren estudios adicionales que involucren poblaciones mayores para que el método sea incluido en la rutina clínica de evaluación de pacientes con IC candidatos a TRC.

## Referencias

01. García EV, Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Chen J, Santana CA. The increasing role of quantification in clinical nuclear cardiology: The Emory approach. *J Nucl Cardiol* 2007;14:420-32.
02. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report from the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
03. American Heart Association. Heart disease and stroke statistic 2006 update. Dallas (TX): American Heart Association; 2006.
04. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current status of cardiac resynchronization. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:194-201.
05. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, Sack S, Vogt J, Bakker P, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The Pacing Therapies for Congestive Heart Failure Study Group. The Guidant Congestive Heart Failure Research Group. *Circulation* 1999;99:2993-3001.
06. Achilli A, Sassara M, Ficili S, Pontillo D, Achilli P, Alessi C, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow" QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2117-24.
07. Bax JJ, Blecker GB, Marwick TH, Molhoek SG, Boersma E, Steendijk P, et al. Left ventricular dyssynchronic predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1834-40.
08. Bax JJ, Marwick TH, Molhoek SG, Blecker GB, van Erven L, Boersma E, et al. Left ventricular dyssynchronic predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003;92:1238-40.
09. Chen J, García EV, Folks RD, Cooke CD, Faber TL, Tauxe EL, Iskandrian AE. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: Development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol* 2005;12:687-95.
10. Champeney DC. Fourier transform and their physical applications. New York: Academic Press, 1973. p. 8-21.
11. Galt JR, García EV, Robbins WL. Effects of myocardial wall thickness on SPECT quantification. *IEEE Trans Med Imaging* 1990;9:144-50.
12. Chen J, García EV, Bax JJ, Iskandrian AE, Borges-Neto S, Soman P. SPECT myocardial perfusion imaging for the assessment of left ventricular mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol* 2011;18:685-94.
13. Chen J, Henneman MM, Trimble MA, Bax JJ, Borges-Neto S, Iskandrian AE, Nichols KJ, García EV. Assessment of ventricular mechanical dyssynchrony by phase analysis of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2008;15:127-36.
14. Chen J, Faber TL, Cooke CD, García EV. Temporal resolution of multiharmonic phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT studies. *J Nucl Cardiol* 2008;15:383-9.
15. Yu CM, Chau E, Sanderson JE, Fan K, Tang MO, Fung WH, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002;105:438-45.
16. Sogaard P, Egeblad H, Kun WY, Jensen HK, Pedersen AK, Kristensen Bø, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:723-30.
17. Henneman MM, Chen J, Ypenburg C, Dibbets P, Bleeker GB, Boersma E, et al. Phase analysis of gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography compared with tissue Doppler imaging

for the assessment of left ventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1708-14.

18. Marsan NA, Henneman MM, Chen J, Ypenburg C, Dibbets P, Ghio S, et al. Left ventricular dyssynchrony assessed by two three-dimensional imaging modalities: Phase analysis of gated myocardial perfusion SPECT and triplane tissue Doppler imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:166-75.
19. 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.
20. Vilain D, Daou D, Casset-Senon D, Faraggi M, Le Gulude D. Optimal 3-dimensional method for right and left ventricular Fourier phase analysis in electrocardiographic gated blood-pool SPECT. *J Nucl Cardiol* 2001;8:371-8.
21. Nichols KJ, Van Tosh A, Siddiqi S, Chen J, García EV. Comparison between myocardial perfusion and blood pool gated SPECT measurements of LV dyssynchrony [abstract]. *J Nucl Cardiol* 2007;14:S102-3.
22. Trimble MA, Borges-Neto S, Smallheiser S, Chen J, Honeycutt EF, Shaw LK, et al. Evaluation of left ventricular mechanical dyssynchrony as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging in patients with left ventricular dysfunction and conduction disturbances. *J Nucl Cardiol* 2007;14:298-307.
23. Trimble MA, Borges-Neto S, Honeycutt EF, Shaw LK, Pagnanelli R, Chen J, et al. Evaluation of mechanical dyssynchrony and myocardial perfusion using phase analysis of gated SPECT imaging in patients with left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 2008;15:663-70.
24. Aljaroudi W, Koneru J, Heo J, Iskandrian AE. Impact of ischemia on left ventricular dyssynchrony by phase analysis of gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2011;18;36:36-42.
25. Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, Verwey HF, Holman ER, Boersma E, et al. Relationship between QRS duration and left ventricular dyssynchrony in patients with end-stage heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:544-9.
26. 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;89:54-60.
27. Henneman MM, Chen J, Dibbets-Schneider P, Stokkel MP, Bleeker GH, Ypenburg C, et al. Can LV dyssynchrony as assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT predict response to CRT? *J Nucl Cardiol* 2007;14:1104-11.