

## Ventricle Dyssynchrony in Right Ventricle Apex and Right Ventricle Outflow Tract Pacing: Evaluation by Tissue Doppler Imaging

Wisnoe Pribadi, Manoefris Kasim, Iwan Dakota

**Background :** Pacemaker lead implantation at right ventricular apex (RVA) or right ventricular outflow tract (RVOT) have different haemodynamic consequences, due to ventricular dyssynchrony difference. Tissue Doppler Imaging (TDI) clearly shown ventricle dyssynchrony, this modality is better than konvensional echo. This research was performed using TDI to describe ventricle dyssynchrony in RVA and RVOT pacing.

**Method and Result:** Twenty four patients with VVI/VVIR pacemaker inserted at the Catheterization Laboratory National Cardiac Centre Harapan Kita Hospital were evaluated using TDI modality for ventricle dyssynchrony. Subject characteristic consist of 13 men (54,8%) and 11 (45,8%) women, with average of age were  $61,38 \pm 12,41$  years. Base rhythm were Sick Sinus Syndrome/SSS (37,5%) and Total Atrioventricular Block/TAVB (62,5%). The duration of implantation was  $24,83 \pm 16,88$  months, with minimal duration of pacing 1 month and maximal duration 63 months. The average of ventricular ejection fraction was  $0,45 \pm 0,15$ . Chi Square analyze have shown that there were no difference dyssynchrony between RVA and RVOT pacing,  $p=0,408$  for inter ventricular delay and  $p=0,423$  for intra ventricular delay. QRS duration after pacing have shown significant difference between the two groups ( $p=0.01$ ).

**Conclusion :** There were no difference in ventricular dyssynchrony between RVA and RVOT pacing, but QRS duration at the RVOT pacing is significantly shorter than RVA pacing.

Department of Cardiology and  
Vascular Medicine, Faculty of  
Medicine, University of Indonesia  
National Cardiovascular Center,  
Jakarta

(J Kardiol Ind 2007;28:424-430)

**Keywords:** Ventricle dyssynchrony, pacing , RVA, RVOT, TDI

# Disinkroni Ventrikel Pada Pacu Jantung Permanen Dengan Elektroda di Apex dan Alur Keluar Ventrikel Kanan: Evaluasi Menggunakan Tissue Doppler Imaging

Wisnoe Pribadi, Manoefris Kasim, Iwan Dakota

**Latar Belakang:** Implantasi elektroda pacu jantung di apeks atau alur keluar ventrikel kanan mempunyai dampak hemodinamik yang berbeda, karena masing-masing menimbulkan efek disinkroni yang tidak sama. Disinkroni ventrikel dapat dievaluasi dengan *Tissue Doppler Imaging* (TDI), hasilnya lebih akurat dibanding pemeriksaan ekokardiografi biasa. Studi ini bertujuan untuk menilai disinkroni ventrikel yang ditimbulkan oleh pemasangan elektroda pacu jantung di apeks dan alur keluar ventrikel kanan, dengan menggunakan TDI.

**Metoda dan Hasil:** Dilakukan TDI untuk mengevaluasi adanya disinkroni ventrikel pada 24 pasien yang dipasang pacu jantung VVI/VVIR di laboratorium kateterisasi Pusat Jantung Nasional, Harapan Kita, Jakarta. Subyek terdiri dari 13 (54,8%) laki-laki dan 11 (45,8%) perempuan, dengan rerata usia  $61,38 \pm 12,41$  tahun. Irama yang mendasari pemasangan pacu jantung dipasang adalah : *Sick Sinus Syndrome/SSS* (37,5%) dan *Total Atrioventricular Block/TAVB* (62,5%). Durasi pemasangan  $24,83 \pm 16,88$  bulan, bervariasi 1 – 63 bulan. Fraksi ejeksi rerata ventrikel kiri adalah  $0,45 \pm 0,15\%$ .

Analisis *Chi Square* digunakan dalam studi ini. Ternyata tidak ditemukan perbedaan kejadian disinkroni ventrikel antara pasien yang elektrode pacu jantungnya dipasang di apeks atau alur keluar ventrikel kanan (untuk kelambatan interventrikular  $p=0,408$  dan untuk kelambatan intraventrikular  $p=0,423$ ). Durasi QRS setelah pemasangan pacu jantung pada kedua kelompok berbeda bermakna ( $p=0,01$ ).

**Kesimpulan:** Tak ada perbedaan bermakna atas kejadian disinkroni ventrikel pada pasien pacu jantung yang elektrodanya dipasang di apeks atau alur keluar ventrikel kanan. Tetapi durasi QRS secara bermakna lebih pendek, bila elektroda pacu jantung dipasang di alur keluar ventrikel kanan.

**Kata kunci :** disinkroni ventrikel, apeks ventrikel kanan, alur keluar ventrikel kanan, pacu jantung, Tissue Doppler Imaging

Dari departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular,  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,  
Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta

## Alamat korespondensi:

Dr. Wisnoe Pribadi  
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas  
Kedokteran Universitas Indonesia, Pusat Jantung Nasional Harapan  
Kita, Jakarta

Disinkroni ventrikel merupakan masalah yang sering terjadi pada pacu jantung permanen, terutama pada pacu jantung jenis *Single Chamber Pacing/VVI/VVIR*.<sup>1-3</sup> Penempatan elektroda di apeks ventrikel kanan (AVK) lebih sering dilakukan, oleh karena secara anatomis lebih mudah dicapai dan penempatan elektroda mantap, sehingga angka kejadian lepasnya elektroda cukup rendah.<sup>4</sup> Tetapi dari beberapa studi klinis maupun eksperimental terbukti bahwa, penempatan elektroda di AVK dapat menyebabkan disinkroni ventrikel. Kondisi ini berdampak buruk

terhadap fungsi sistolik dan diastolik, perfusi regional, perubahan kontraksi segmental, dan inervasi adrenergik.<sup>5-7</sup> Mekanisme yang mengakibatkan efek negatif ini, adalah perubahan aktivasi listrik serta kontraksi ventrikel kiri akibat pemacuan di area AVK.<sup>7,8</sup> Beberapa mekanisme yang mendasarinya antara lain : timbulnya ketidakteraturan miofibril,<sup>10</sup> perubahan ukuran miofibril, fibrosis, deposisi jaringan ikat, sklerosis, perubahan mitokondria,<sup>11</sup> perubahan perfusi regional miokardium,<sup>12,13</sup> perubahan metabolisme glukosa regional,<sup>13,14</sup> serta peningkatan inervasi simpatis ke miokardium.<sup>15</sup>

Dalam upaya mengurangi terjadinya disinkroni ventrikel ini, elektroda pacu jantung diletakkan pada alur keluar ventrikel kanan (AKVK). Namun, meskipun telah banyak studi yang dilakukan untuk membandingkan variasi hemodinamik antara penempatan elektroda pacu jantung di AVK dan AKVK, tetapi hasilnya masih bervariasi.<sup>16</sup> Modalitas yang dipakai adalah dengan ekokardiografi Doppler, penghitungan fraksi ejeksi dengan pengukuran radio nuklir, serta perbandingan dp/dt dan pengukuran curah jantung dengan metode termodilusi.

Akhir-akhir ini telah berkembang penggunaan *Tissue Doppler Imaging (TDI)*, suatu modalitas dalam ekokardiografi untuk menilai fungsi ventrikel, dengan menilai kecepatan gerak struktur ventrikel selama siklus jantung. Penilaian kecepatan pergerakan otot ventrikel dilakukan dengan melihat waktu dan amplitudo pergerakan, sehingga dapat memberi kesan gambaran fungsi global dan regional pada saat sistolik maupun diastolik dengan jelas dan lebih akurat.<sup>19,20</sup>

Penelitian yang dilakukan ini adalah untuk menilai disinkroni ventrikel dengan lebih teliti pada pasien-pasien yang menjalani pemasangan pacu jantung dengan penempatan elektroda di AKVK dan AVK, menggunakan TDI.

## Subyek dan Metoda

Dilakukan penelitian *retrospektif cross sectional* terhadap pasien-pasien yang dipasang pacu jantung permanen (PJP), baik dengan penempatan elektroda di AVK maupun AKVK, selama periode tahun 2006 - 2007 di Pusat Jantung Nasional – Harapan Kita (PJJN-HK). Penelitian ini dilakukan dalam kurun waktu dari September sampai dengan November 2007.

### Kriteria inklusi:

1. Pasien yang menjalani pemasangan PJP ventrikel kanan karena didiagnosis sindrom sinus sakit (*sick sinus syndrome, SSS*) serta blok atrioventrikular total (*complete atrioventricular block, TAVB*), dengan mode VVI/VVIR.
2. Persentase pacu kumulatif saat follow up terakhir lebih dari 80%.
3. Berusia lebih dari 18 tahun.
4. Memiliki catatan medis yang lengkap tentang prosedur pemasangan pacu jantung.
5. Alamat dapat dihubungi untuk pemeriksaan dengan ekokardiografi
6. Datang pada waktu pemeriksaan ekokardiografi

### Kriteria eksklusi:

1. Terdapat episode infark miokard atau dekompen-sasi akut gagal jantung sebelum pemeriksaan ekokardiografi
2. Terdapat kelainan katup atau penyakit jantung bawaan.
3. Terdapat tindakan revaskularisasi koroner sebelum pemeriksaan ekokardiografi
4. Riwayat fibrilasi atrium permanen +/- ablasi nodal atrioventrikular

Dilakukan pendataan pasien yang menjalani prosedur pemasangan PJP di ventrikel kanan (AKVK dan AVK) dalam 2 tahun terakhir, yang diperoleh dari pencatatan di unit pelayanan fungsional aritmia. Setelah data awal terkumpul, dilakukan pengelompokan pasien menjadi kelompok AKVK dan AVK. Sesuai dengan besar sampel, dipilih sampel dalam jumlah yang sama untuk masing-masing kelompok. Untuk tiap sampel pada kelompok AVK diupayakan pemilihan kelompok AKVK dengan karakteristik sama (*matching*). Bila tidak ada, maka yang dipilih adalah sampel dengan karakteristik yang mirip.

## Instrumen Penelitian

1. Lembar kerja penelitian yang berisi identitas subyek, faktor risiko penyakit jantung koroner, pengobatan sebelum dan setelah PJP, EKG, ekokardiogram sebelum (bila ada) dan setelah prosedur, serta data pemasangan pacu.
2. Ekokardiografi, untuk evaluasi fungsi ventrikel
3. Jangka digital *Mitutoyo*, untuk pengukuran durasi QRS pada EKG

## Cara Pengukuran

Pasien dalam posisi tidur miring ke kiri:

1. Pemeriksaan *Interventricular Delay*
  - *Pulmonal Preejection Time* - diambil pada posisi *parasternal short axis* setinggi katub aorta dan pulmonal, dengan *pulse-wave* Doppler diukur *flow* arteri pulmonalis, sampel volume diletakkan  $\pm 1$  cm sebelum katup pulmonal. Hasil dinyatakan dalam *millimeter second* (ms), kecepatan sweep 100 mm/sec.
  - *Aortic Preejection Time*-diambil pada posisi *apical 5 chamber view*, kemudian dilakukan pengukuran *flow* di aorta menggunakan *pulse-wave* Doppler, sampel volume diletakkan  $\pm 1$  cm sebelum katup aortic. Hasil dinyatakan dalam millimeter second (ms).
2. Pemeriksaan *pulsed TDI* pada *Intraventricular Delay*
  - Pemeriksaan dilakukan melalui pandangan apikal *4 chamber*, *pulsed TDI sample volume* diletakkan di basal septal dan basal lateral. Kemudian diambil gambar spektral Doppler saat pasien menahan nafas pada akhir ekspirasi.
  - Pengukuran dilakukan dengan menilai *time to peak* dari masing-masing segmen, yaitu pengukuran dari awal gelombang Q (EKG) ke puncak gelombang sistolik dari spektral TDI tersebut. Kecepatan sweep 100 mm/sec.

Setelah data dikumpulkan dari catatan medik PJN-HK, kemudian diteliti untuk melihat kelengkapannya (anamnesis, pemeriksaan fisik, data-data penunjang seperti EKG dan ekokardiografi), dan dilakukan pengecekan ulang di klinik aritmia mengenai pemasangan PJP. Selanjutnya data dimasukkan ke dalam SPSS 15.0 *Windows Package Software* untuk dianalisis. Data dalam bentuk variabel numerik akan ditampilkan sebagai rerata  $\pm$  simpang baku, sedangkan variabel kategorik sebagai proporsi. Data numerik akan diolah dengan uji *Student-t* tidak berpasangan, sedang variabel kategorik menggunakan uji Kai Kuadrat/*Fisher exact*, untuk melihat variabel yang berhubungan dengan luaran. Ekokardiografi dilakukan menggunakan alat Ekokardiografi IE33 Phillips dan Vivid 7 General Elektrik.

## Hasil

Jumlah sampel yang mengikuti penelitian adalah 24 orang, 13 orang subyek dengan PJP AVK dan 11

subyek dengan PJP AKVK. Karakteristik pasien dapat dilihat pada **tabel 1**. Subyek penelitian yang diperiksa sebanyak 24 pasien dengan usia antara 27 sampai 74 tahun, dengan rerata usia  $61,38 \pm 12,41$  tahun. Jenis kelamin subyek penelitian ini mayoritas adalah laki-laki sebanyak 13 orang (54,2%), sedangkan wanita sebanyak 11 orang (45,8%). Subyek penelitian memiliki faktor risiko hipertensi (46%), diabetes melitus (25%), dislipidemia (21%), merokok (21%) dan riwayat keluarga yang menderita PJK (17%). Jumlah subyek yang pernah mengalami infark miokard sebanyak 7 orang (29,2%).

Hampir semua subyek dalam penelitian ini mengkonsumsi obat-obatan rutin yang diperoleh dari unit rawat jalan. Obat-obatan yang dikonsumsi antara lain Digoksin (25%), B Bloker (33%), ACE inhibitor atau ARB (67%), Diuretika (25%), Amiodaron

**Tabel 1.** Karakteristik Dasar Subyek

| Variabel                 | Jumlah(%) atau Rerata $\pm$ Simpang Baku |
|--------------------------|------------------------------------------|
| N                        | 24                                       |
| Umur (tahun)             | 61,38 $\pm$ 12,41                        |
| Jenis kelamin            |                                          |
| Laki-laki                | 14 (58%)                                 |
| Perempuan                | 10 (41,7%)                               |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 23,89 $\pm$ 3,57                         |
| Faktor risiko PJK        |                                          |
| Merokok                  | 5 (21%)                                  |
| Hipertensi               | 10 (46%)                                 |
| Diabetes Melitus         | 6 (25%)                                  |
| Riwayat Keluarga PJK     | 4 (17%)                                  |
| Dislipidemia             | 5 (21%)                                  |
| Obat-obatan rutin        |                                          |
| Digoksin                 | 6 (25%)                                  |
| Beta bloker              | 8 (33%)                                  |
| ACE inhibitor/ARB        | 16 (67%)                                 |
| Diuretik                 | 6 (25%)                                  |
| Amiodarone               | 4 (17%)                                  |
| Aldakton                 | 3 (13%)                                  |
| Aspirin                  | 11 (46%)                                 |
| Clopidogrel              | 3 (13%)                                  |
| Irama Dasar              |                                          |
| SSS                      | 9 (37,5%)                                |
| TAVB                     | 15 (62,5%)                               |
| Elektrokardiografi       |                                          |
| QRS duration awal        | 0,12 $\pm$ 0,03                          |
| Waktu lama pemacuan      | 24,83 $\pm$ 16,88                        |

(17%), Antagonis Kalium (13%), Aspirin (46%) dan Clopidogrel (13%).

Dari seluruh subyek, 9 orang memiliki irama dasar SSS (37,5%), 15 orang (62,5%) dengan TAVB ( Total AV Block ), dengan durasi awal QRS rerata  $0,12 \pm 0,03$ . Adapun lama PJP terpasang rerata  $24,83 \pm 16,88$  bulan, minimum 1 bulan dan maksimum 63 bulan.

Dalam penelitian ini subyek penelitian dibagi menjadi dua kelompok terdiri dari kelompok PJP di AVK dan kelompok PJP di AKVK. Pada Tabel 2 terlihat bahwa kedua kelompok mempunyai perbedaan yang tidak bermakna baik pada variabel usia ( $p=0,06$ ), tinggi badan ( $p=0,23$ ), berat badan ( $p=0,32$ ), dan BMI ( $p=0,28$ ).

Dari perhitungan *statistic non parametrik test*, diperoleh hasil ekokardiografi fraksi ejeksi ventrikel kiri dengan  $p=0,89$ . Meskipun terlihat bahwa pada PJP di AKVK terdapat nilai yang lebih baik tetapi tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Demikian pula fungsi ventrikel kanan yang dinilai dengan TAPSE didapat  $p=0,96$ , meskipun terlihat hasil pacu di AKVK lebih baik. Tabel 3.

Dari hasil perhitungan berdasarkan kelompok penelitian, terdapat perbedaan yang tidak bermakna

Tabel 4. Perhitungan dengan *Chi Square* pada kedua kelompok penelitian

|                                                            | AVK<br>n=13    | AKVK<br>n=11   | P     |
|------------------------------------------------------------|----------------|----------------|-------|
| Interventrikular Delay<br>(IVMD > 40 ms)                   | 9<br>( 69,23%) | 5<br>( 38,46%) | 0,408 |
| Intraventrikular Delay<br>(Septal – Lateral Delay > 60 ms) | 6<br>(46,15%)  | 3<br>(27,27%)  | 0,423 |

untuk *Interventrikuler Mechanical Delay* dengan  $p=0,27$ , namun pada *Septal to Lateral Delay* didapat  $p=0,05$  yang berarti memang terdapat perbedaan bermakna pada kedua kelompok pacu untuk penilaian *Septal to Lateral Delay*. Untuk QRS durasi setelah pemacuan, terdapat perbedaan yang bermakna dengan  $p=0,01$ .

Setelah dilakukan perhitungan dengan *Chi Square* didapatkan hasil bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada kedua kelompok penelitian ( $p=0,408$  dan  $p=0,423$ ), dilihat pada Tabel 4.

Tabel 2. Pengelompokan berdasarkan Lokasi Elektroda PJP di AVK dan AKVK

|                         | AVK           | AKVK          | t-test |
|-------------------------|---------------|---------------|--------|
| Umur (tahun)            | 62 (27-80)    | 58 (27-75)    | 0,060  |
| Jenis kelamin           |               |               |        |
| Laki-laki               | 8 (62%)       | 6 (55%)       |        |
| Perempuan               | 5 (39%)       | 5 (46%)       |        |
| TB (cm)                 | 156 (147-165) | 161 (150-166) | 0,23   |
| BB (kg)                 | 60 (45-70)    | 60 (45-75)    | 0,32   |
| BMI (kgm <sup>2</sup> ) | 23,3 (17-27)  | 25 (18-31)    | 0,28   |

Tabel 3. Hasil Perhitungan non parametrik pada kedua kelompok penelitian

|                                               | AVK              | AKVK             | t-test |
|-----------------------------------------------|------------------|------------------|--------|
| Ekokardiografi                                |                  |                  |        |
| • LVEF                                        | 0,4 (0,2-0,72)   | 0,45 (0,21-0,62) | 0,89   |
| • TAPSE (mm)                                  | 1,7 (1,1-3,2)    | 1,9 (1,1-2,5)    | 0,96   |
| • Interventrikuler<br><i>Mechanical Delay</i> | 52,23±21,642     | 40,45±28,030     | 0,27   |
| • <i>Septal to Lateral Delay</i>              | 57,46±26,685     | 33,45±29,416     | 0,05   |
| Elektrokardiografi                            |                  |                  |        |
| • QRS durasi (akhir)                          | 0,16 (0,13-0,19) | 0,12 (0,12-0,15) | 0,01   |

## Pembahasan

Penelitian yang telah dilakukan dengan melibatkan 24 subyek penelitian, terdiri dari 13 orang dengan PJP di AVK dan 11 orang di AKVK mempunyai karakteristik dasar yang tidak berbeda bermakna. Keseragaman ini mempunyai maksud agar pengaruh usia, jenis kelamin, tinggi badan, berat badan, BMI tidak berpengaruh terhadap disinkroni yang terjadi akibat pemasangan elektroda di apeks maupun alur keluar ventrikel kanan. Penelitian-penelitian sebelumnya melakukan hal ini.<sup>11,13,14</sup>

Pada pemeriksaan elektrokardiografi didapatkan hasil durasi QRS pada kedua kelompok sebelum pemasangan PJP sebesar  $p=0,78$  sedangkan durasi QRS setelah pemasangan pacu jantung terdapat hubungan yang bermakna antara kedua kelompok sebesar  $p=0,01$ , dan didapatkan hubungan bermakna antara durasi QRS sebelum dan sesudah pemasangan PJP pada kelompok AVK dengan  $p=0,02$ , sedang pada kelompok AKVK terdapat  $p=0,003$ . Artinya pada kedua kelompok memang terjadi pemanjangan QRS durasi setelah pacu, tetapi durasi QRS untuk pacu di AKVK lebih pendek durasinya dibanding

AVK. Hal ini sesuai dengan penelitian Hung Fa dkk dan Schwaab dkk, yang menyatakan bahwa pada pemasangan elektroda di AKVK durasi QRS akan menjadi lebih pendek dibandingkan di AVK, pemendekan durasi QRS ini berhubungan positif dengan kontraktilitas ventrikel kiri dan peningkatan fungsi sistolik ventrikel.

Penilaian fungsi ventrikel kiri dengan fraksi ejeksi juga menunjukkan hasil yang tidak bermakna dengan  $p=0,89$ . Inipun sesuai dengan Eraldo O, Hung Fa dkk, John B dkk, yang mengatakan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara fraksi ejeksi pada pacu jantung permanen baik di AVK maupun di AKVK.

Secara keseluruhan, setelah dilakukan uji non parametrik dengan *Chi Square*, ternyata pada pemasangan PJP baik di AVK maupun di AKVK, keduanya menimbulkan disinkroni ventrikel, tetapi tidak terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai  $p=0,408$  dan  $p=0,423$ . Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya, yang membandingkan disinkroni ventrikel pada pemasangan PJP dengan elektroda di apeks dan alur keluar ventrikel kanan.<sup>13,14,18</sup>

## Kesimpulan

1. Tidak terdapat perbedaan disinkroni pada pemasangan pacu jantung permanen baik dengan elektroda di AVK maupun AKVK.
2. Durasi QRS setelah pemasangan PJP, pada kelompok pacu di AKVK lebih pendek dibanding AVK.

## Saran

- Perlu dilakukan pemeriksaan TDI pada pasien-pasien yang direncanakan pemasangan pacu jantung permanen baik di AVK maupun AKVK.
- Perlu studi serupa tetapi dengan masa evaluasi yang lebih lama.

## Daftar Pustaka

1. Mitrani RJ, Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac pacemakers. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Robert R, King III SB, Wellens HJJ, editor. The Heart, 10<sup>th</sup> ed. New York; McGraw Hill: 963-92
2. Furman S, Schwedel JB. An intracardiac pacemaker for Stokes-Adam seizures. N Engl J Med 1959;261:943-8.
3. De Cock CC, Giudici MC, Twisk JW. Comparison of the haemodynamic effects of right ventricular outflow-tract pacing with right ventricular apex pacing. A quantitative review. Europace 2003;5:275-8.
4. Victor F, Leclercq C, Mabo P, Pavin D, Deviller A, de Place C, et al. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients. J Am Coll Cardiol 1999;33:311-6.
5. Szili-Torok T, Kimman GP, Theuns D, Poldermans D, Roelandt JRTC, Jordaens LJ. Deterioration of left ventricular function following atrio-ventricular node ablation and right ventricular apical pacing in patients with permanent atrial fibrillation. Europace 2002;4:61-5.
6. Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, et al. Detrimental ventricular remodeling in patients with congenital complete heart block and chronic right ventricular apical pacing. Circulation 2004;110:3766-72.
7. Tantengco MVT, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. J Am Coll Cardiol 2001;37:2093-100.
8. Vassalo JA, Cassidy DM, Miller JM, Buxton AE, Marchlinski FE, Josephson ME. Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: effect of underlying heart disease. J Am Coll Cardiol 1986;7:1228-33.
9. Rosenqvist M, Isaaz K, Botvinick EH, Dae MW, Cockrell J, Abbott JA, et al. Relative importance of activation sequence compared to atrioventricular synchrony in left ventricular function. Am J Cardiol 1991;67:148-56.
10. Adomian GE, Beazell J. Myofibrillar disarray in normal hearts by chronic electrical pacing. Am Heart J 1986;112:79-83.
11. Karpawich PP, Rabah R, Haas JE. Altered cardiac histology following apical right ventricular pacing in patients with congenital atrioventricular block. PACE 1999;22:1372-7.
12. Skolidis EI, Kochiadakis GE, Koukouraki SI, Chrysostomakis SI, Igoumenidis NE, Karkavitsas NS, et al. Myocardial perfusion in patients with permanent ventricular pacing and normal coronary arteries. J Am Coll Cardiol 2001;37:124-9.
13. Ono S, Nohara R, Kambara H, Okuda K, Kawai C. Regional myocardial perfusion and glucose metabolism in experimental left bundle branch block. Circulation 1992;85:1125-31.
14. Preumont N, Jansens JL, Berkenboom G, van de Borne P, Stoupe E, Goldman S. Effects of right ventricular pacing on regional myocardial metabolism. Europace 2005;7:584-91.
15. Hamdan MH, Zagrodzky JD, Joglar JA, Sheehan CJ, Ramaswamy K, Erdner JF, et al. Biventricular pacing decreases sympathetic activity compared with right ventricular pacing in patients with depressed ejection fraction. Circulation 2000;102:1027-32.

16. Theofilos M, Kollettis, Zenon S, Dimittries. Improved left ventricular relaxation during short-term right ventricular outflow tract compared to apical pacing. *Chest* 2000;117: 60-64
17. De Cock CC, Giudici MC, Twisk JW. Comparison of haemodynamic effect right ventricular outflow tract pacing with right ventricular apex pacing. *Eurospace* 2003;5:275-78
18. Lewicka-Nowak E, Dabrowska-Kugacka A, Tybura S, Krzymińska-Stasiuk E, Wilczek R, Staniewicz J, et al. Right ventricular apex versus right ventricular outflow tract pacing: prospective, randomised, long-term clinical and echocardiographic evaluation. *Kardiol Pol* 2006;64:1082-91.
19. Scari R. Relevance of tissue Doppler in the quantification of stress echocardiography for the detection of myocardial ischaemia in clinical practice. *Cardiovascular ultrasound* 2005;3:2
20. Ohte N, Naria H, Kimura G. Evaluation of cardiac function using tissue Doppler imaging. *Medical review* 2000;73