



UiT / NOREGS ARKTISKE
UNIVERSITET

KAN GLOBAL LONGITUDINELL STRAIN OG STRAIN RATE PREDIKERE DØDELIGHET I EN GENERELL BEFOLKNING?

Fem års mortalitet ved Speckle Tracking Imaging og
konvensjonelle ekkokardiografiske mål fra
Tromsøstudien

Femteårsoppgave Med-3950, profesjonsstudium i medisin
Øystein Lysvold, MK-10

Hovedveileder (ekstern):

Assami Rösner

Dr. Med., PhD, UNN

assami.rosner@unn.no

Biveileder (lokal):

Henrik Schirmer

Dr. Med., PhD, Førsteamanuensis, UiT, UNN

henrik.schirmer@unn.no

Tromsø, mai 2015

Resymé

Bakgrunn:

Global longitudinell "strain" (GLS) har vist seg å være et mer sensitivt parameter enn ejsjonsfraksjon (EF) for å predikere dødelighet hos hjertesviktpasienter. Målet med studien er å avklare om global longitudinell strain og "strain rate" (GLSR) kan predikere død i en generell befolkning når EF ikke er nedsatt. Dersom GLS eller GLSR gir tilleggsinformasjon utover EF, som per dags dato er et sensitivt og uavhengig ekkokardiografisk parameter for å identifisere pasienter med høy risiko for plutselig kardiovaskulær død, vil man kunne plukke opp risikopasienter mye tidligere, og identifisere mulige korrigerbare risikofaktorer som mål for behandling hos pasienter med normal EF.

Materiale/metode:

Vi har analysert GLS for 185 pasienter fra Tromsøstudien, fordelt mellom en kasus-gruppe med døde individer, og en kontrollgruppe med levende individer etter et tidsrom på 5 år. Studiedeltakerne ble matchet 1:1 for alder og kjønn, og undersøkt for kjente kliniske kardiovaskulære risikofaktorer kombinert med konvensjonelle og nye ekkokardiografiske parametere for systolisk og diastolisk funksjon. Vi har brukt en todimensjonal speckle-tracking software for å analysere longitudinell strain og strain rate i cineloop-opptak av 4-kammer, 3-kammer og 2-kammer ekkobildesekvenser. GLS ble beregnet av gjennomsnittet av mid-myokardiell strain i 17 segmenter.

Resultater:

Verken EF, strain eller strain rate predikerer dødelighet med statistisk signifikans. Derimot viser våre resultater at diastoliske parametere som deselerasjonstid (DT) og isovolumetrisk relaksasjonstid (IVRT) er signifikante prediktorer for 5 års dødelighet ($p = 0.032$).

Konklusjon:

Resultatene indikerer at verken GLS eller GLSR målt med speckle tracking predikerer dødelighet i en generell befolkning med normal EF. Imidlertid har mål på diastolisk dysfunksjon som IVRT og DT verdi som mortalitetsprediktor med statistisk signifikans i vår populasjon. Når systolisk hjertesvikt ikke foreligger, er verken EF, strain eller strain rate tilstrekkelige mål for å predikere dødelighet. I tillegg til diastoliske parametere bør man tilstrebe å utvikle enda bedre systoliske og eventuelt diastoliske mål for å identifisere høyrisikopasienter tidligere, noe som vil muliggjøre mer effektiv behandling.

Innholdsfortegnelse

1. Innledning	4
1.1 Formål med studien	4
1.2 Hypotese	4
1.3 Teoretisk bakgrunn	4
1.3.1 VV EF som prediktor for kardiovaskulær dødelighet	4
1.3.2 Global longitudinell strain som prediktor for kardiovaskulær dødelighet	5
1.3.3 Diastoliske parametere som prediktor for kardiovaskulær dødelighet	6
1.3.4 Strain-målinger	6
2. Materiale og metode	8
2.1 Arbeidsprosessen	8
2.2 Studiedesign og populasjon	9
2.3 Ekkokardiografi	9
2.4 Analysering	11
2.5 Statistikk	13
3. Resultater	13
4. Diskusjon	16
4.1 Studiens funn	16
4.2 Visuell kontra maskinell bedømming av myokardfunksjon	18
4.3 Studiens utfordringer og begrensninger	18
4.3.1 Populasjonsstørrelse og seleksjon	18
4.3.2 Bildekvalitet og frame rate	19
4.3.3 Reproduserbarhet	20
4.4 Strain-målinger	21
4.4.1 Styrker og svakheter ved forskjellige metoder for måling av strain	21
4.4.2 Validering av strain	22
4.5 Hva kan strain brukes til?	23
5. Konklusjon	26
6. Referanser	27

1. Innledning

1.1 Formål med studien

Mye tyder på at moderne behandling av pasienter med mild dysfunksjonalitet i venstre ventrikkel øker prognosen betydelig (1). Målet med denne studien er å finne ut om global longitudinell strain eller strain rate kan predikere dødelighet i en generell befolkning, og om dette målet på ventrikkeldysfunksjon har en tilleggsverdi utover ejeksjonsfraksjon (EF).

1.2 Hypotese

Global longitudinell strain (GLS) eller strain rate (GLSR) er uavhengige prediktorer for død og kardiovaskulær død i en generell befolkning når EF er ikke nedsatt.

1.3 Teoretisk bakgrunn

1.3.1 VV EF som prediktor for kardiovaskulær dødelighet

Venstre ventrikkels EF er fraksjonen eller prosentandelen blod som pumpes ut fra ventrikkelen under systole. For et friskt og velfungerende hjerte bør denne fraksjonen være mellom 50 og 75 %. Da det er mange metoder for måling av EF med forskjellige styrker og svakheter, er det ikke noen universal enighet om en gullstandard. De vanligste non-invasive metodene for måling av EF er ekkokardiografi, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), radionuclide angiography (ofte referert til som Multiple-Gated Acquisition scan (MUGA)), gated myocardial perfusion positron emission tomography (PET) og gated myocardial single-photon emission computed tomography (SPECT) (2).

Flere studier har vist god sammenheng mellom dødelighet og nedsatt EF. Eksempelvis undersøkte man i CAMI-studien (Canadian Assessment of Myocardial Infarction) VV EF (venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon) hos pasienter etter gjennomgått myokardinfarkt, og fant OR (odds ratio) for ett års mortalitet for VV EF $\leq 30\%$ på 9.48 sammenliknet med VV EF $> 50\%$, 2.94 for pasienter med VV EF 30 – 40 %, og ingen

signifikant forskjell sammenliknet med pasienter med VV EF 40-50 %. Altså kunne man konkludere med at VV EF predikerer dødelighet i en postinfarktpopulasjon, og at det er en grenseverdi på ~ 40 % for økt risiko for dødelighet (3).

EF er et veletablert mål for venstre ventrikkelfunksjon som til nå har syntes å være den viktigste prediktor for kardiovaskulære hendelser og død hos hjertesyke pasienter (4-6). Man bør imidlertid ikke slå seg til ro med at EF er en tilstrekkelig mortalitetsprediktor. De aller fleste som rammes av plutselig kardiell død, har EF > 30 %. Da de fleste av disse pasientene har kardiovaskulær sykdom, og denne sykdommen ofte først manifesterer seg som plutselig død, bør man tilstrebe å finne bedre metoder for å identifisere risikopasienter før store iskemiske hendelser inntreffer (3).

1.3.2 Global longitudinell strain som prediktor for kardiovaskulær dødelighet

Det er kjent at EF først synker ved veletablert sykdom, og man har sett at longitudinell funksjon målt ved Tissue Doppler Imaging (TDI) eller 2D speckle tracking er et mer sensitivt mål på tidlig tap av myokardytelse (7, 8). Befolkningsstudier har vist høyere prevalens av VV dysfunksjon ved bruk av disse teknikkene (9). En studie av Sjøli og medarbeidere konkluderte med at global strain predikerer kardiovaskulære hendelser like godt som VV EF i akutfasen etter myokardinfarkt, men bedre etter at mer enn 10 dager har gått (10). Det har også vist seg at GLS kan være betydelig nedsatt, selv om ejsjonsfraksjon fortsatt er normal (1), og GLS synes derfor å være et nytt og uavhengig parameter spesielt for tidlig redusert myokardfunksjon.

Global longitudinell strain (GLS) er et mål på deformasjon av hjertemuskelen i longitudinell retning. Basert på Laplaces lov er longitudinell kontraksjon spesielt sensitiv for økt veggensjon (1, 11), og er sannsynligvis først nedsatt når hjertemuskelen begynner å tape kontraktilitet eller hvis «afterload» økes, eller subtil remodelering innsettes. Longitudinell strain i forhold til sirkumferensiell eller radial strain har også vist seg å korrelere best med akutt infarktstørrelse (12).

Mange publikasjoner fra de siste 3-5 år viser at GLS predikerer død og kardiovaskulære

hendelser hos hjertesvikt- og infarktpasienter i større grad enn volumbaserte indikatorer på venstre ventrikkelfunksjon som VV EF og ESVI (endesystolisk volumindeks) (13-16).

1.3.3 Diastoliske parametere som prediktor for kardiovaskulær dødelighet

Svikt med redusert EF (HeFREF) kalles systolisk hjertesvikt. Over halvparten av pasienter med nyoppdaget hjertesvikt har normal EF (HeFNEF) (17). Denne gruppen har blitt definert som diastolisk svikt (det vil si at hjertets evne til å trekke seg sammen er bevart, men at relaksasjonsevnen eller hjertets elastisitet er komprimert).

Svekket myokardrelaksasjon, som er et tidlig tegn på diastolisk dysfunksjon, er karakterisert av nedsatt transmitral E (early) og økt transmitral A (atrial) fylling, samt mindre intens bevegelse av mitrale annulus fibrosus (e'). Når atrietrykket stiger grunnet systolisk eller diastolisk dysfunksjon øker E-bølgehastigheten mens A-bølgehastigheten avtar. Et annet mål på VV diastolisk dysfunksjon er økt fyllingstrykk (E/e') (18). Kuznetsova og medarbeidere fant ved sin studie at hastigheten av TDI-målt e' er en prediktor for fatale og ikke-fatale kardiovaskulære hendelser i en generell befolkning. De konkluderte videre med at TDI e' hastighet bedrer diskrimineringen mellom subjekter med og uten kardielle hendelser, sammenliknet med en modell som inkluderer kun konvensjonelle kardiovaskulære risikofaktorer (18).

Skillet mellom systolisk og diastolisk svikt er konstruert på bakgrunn av måleredskapenes begrensninger, og siden EF har vært det mest brukte non-invasive mål for systolisk funksjon, har svikt uten målbart redusert EF blitt tolket som diastolisk. Dersom mer sensitive mål på ventrikkelfunksjon innarbeides i medisinsk praksis, vil man kunne tenke seg at dette skillet mellom diastolisk og systolisk svikt viskes ut.

1.3.4 Strain-målinger

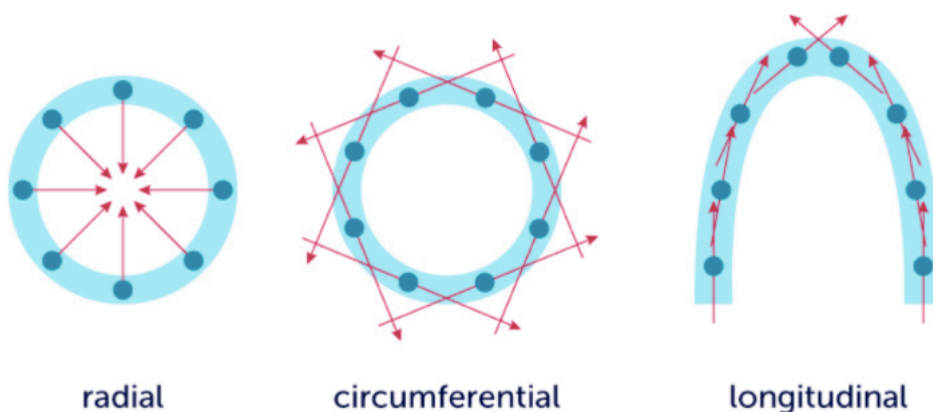
For å vurdere muskelaktiviteten i ventrikkelveggen gjennom en hjertesykklus, har det tidligere vært vanlig med visuell bedømming av bevegelse i myokardet ved hjelp av

ekkokardiografi. Denne skåringen av veggbevegelse betegnes som "wall motion scoring" (WMS). EF er et mål som bare inkluderer volumforandringer definert av hjertets endokardlinje. Begge metoder er kjent for å være meget subjektive undersøkelser som åpner for mange feil og få standardiserte mål (19). Det er derfor behov for en mer objektiv metode for å vurdere myokardfunksjon.

Strain er et mål på deformasjonen som gir et non-invasivt mål på hjertemuskel funksjon (20). "Strain" betyr omtrent det samme som strekkbarhet, og er i kardiologien brukt til å beskrive deformasjon av myokard. Strain rate er deformasjon, eller strain, per tid, og måles i s^{-1} .

Todimensjonal strain ved "speckle tracking" analyseres ved gråtoneanalyse av vanlige todimensjonale opptak av venstre eller høyre hjertekammer. Målinger ved bruk av 2D strain identifiserer softwarefikserte interferensmønstre av ultralyd i myokardet som kalles "speckler", og deres forflytning fra bilde til bilde i en ekkokardiografisk opptakssekvens av en eller flere hjertesykluser (21). Disse målinger gir mulighet for en kvantifisering og framstilling av tidsforløpet av myokardkontraksjon og -relaksasjon i hele hjertemuskelen eller et begrenset område av hjertemuskelen (22). Videre omfatter strain- og strain rate-målinger analyser av bevegelser i tre forskjellige dimensjoner; longitudinell, sirkumferensiell og radial. Dette illustreres av figur 1. Spesielt i tilfelle av tidlig hjertemuskelsykdom, klaffefeil, venstre ventrikelhypertrofi og afterload-forandringer kan det tenkes at longitudinell strain allerede er nedsatt, mens EF fortsatt er uendret (1, 7, 8, 23, 24).

Figur 1



Figur 1 illustrerer at myokardet kontraherer i tre dimensjoner; radial, sirkumferensiell og longitudinell. Dermed er det også i disse tre dimensjonene at deformasjonen kan måles ved Speckle Tracing Ekkokardiografi (STE) (25).

2. Materiale og metode

2.1 Arbeidsprosessen

I oktober 2013 deltok jeg på en forskermesse hvor kardiiovaskulær forskningsgruppe viste fram sine pågående prosjekter. Der avtalte jeg et møte med hovedveileder og leder for billedgruppen i kardiiovaskulær forskningsgruppe (biveileder), og vi kom fram til at dette prosjektet passet godt for min femteårsoppgave. De neste ukene ble brukt til å innhente kunnskap om temaet gjennom lærebøker, originalartikler og mye god undervisning fra veilederne. I samarbeid med veilederne ble det utformet søknader til data- og publikasjonsutvalget i Tromsøundersøkelsen (DPU) og regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, samt prosjektbeskrivelse som ble levert elektronisk i februar 2014.

Å få tilgang til data ble en større utfordring enn planlagt. Ekkobildene fra Tromsø 6 ble lagret på DVD'er uten gjenkjennbare koder. Det var dermed ikke mulig å finne igjen bildene til det utvalget av pasienter som ble laget. Dette løste seg etter hvert med at jeg, med god hjelp fra Robin Bårdsen på medisinsk teknisk avdeling ved UNN, manuelt la inn alle bildene i Syngo Medical Imaging Software, hvor jeg kunne søke opp pasientenes fødselsnummer og på den måten hente ut de riktige bildene. Dette var en svært tidkrevende prosess, men bildene jeg trengte kom til slutt over på en ekstern harddisk kodet med gjenkjennbare aidentifiserte løpenumre.

Sommeren 2014 ble brukt til å lære meg analyseverktøyet Siemens VVI på best mulig måte for å sikre gode analyser og inter-observatør reproduserbarhet. Utover våren og vinteren kjørte jeg analyser av alle ekkobildene jeg hadde hentet ut av Tromsøstudien. De 12 ukene våren 2015 som var avsatt til femteårsoppgaven ble brukt til å ferdigstille analyse materialet, sammenfatte databaser og kjøre statistiske analyser i SPSS (Software Package for Statistic Simulation). Dette ble gjort med svært mye hjelp fra veileder

Assami Rösner og datakonsulent Inger Sperstad. Størsteparten av oppgaven ble også skrevet i dette tidsrommet. Fra høsten 2014 til innlevering juni 2015 oppholdte begge mine veiledere seg i henholdsvis USA og England. Dette bød på en del utfordringer med kommunikasjon og effektivitet. På den andre siden var det en fordel at veilederne ikke var i full klinisk jobb, og dermed hadde mer tid til å hjelpe meg med prosjektet. Gjennom kontakt via mail og Skype kom vi i mål, og oppgaven ble levert elektronisk 30. mai.

2.2 Studiedesign og populasjon

I forbindelse med Tromsøundersøkelsen (Tromsø 6) ble 2285 personer i året 2008 undersøkt med ekkokardiografi. Av disse var 122 døde per 25.06.14. De som hadde dødd ble matchet 1:1 med en like stor kontrollgruppe av tilsvarende kjønn og alder som ikke var død på daværende tidspunkt. Kun deltakere med EF > 45 % ble inkludert i studiepopulasjonen. De døde var kasus i denne prospektive studien for fem års dødelighet med kontroller matchet 1:1 for kjønn og alder ± 2 år.

2.3 Ekkokardiografi

Ved ekkokardiografi sender man ultralydbølger inn i hjertet, som reflekteres forskjellig fra ulike vev, avhengig av deres akustiske impedans. Blod reflekterer lite lyd (hypoekkoisk) og fremstår svart, mens myokard reflekterer mer lyd (hyperekkkoisk) og fremstår relativt hvitt.

M-mode er endimensjonal ekkokardiografi over tid som brukes for å måle dimensjoner av hjertekamre og hjertemuskeltykkelse i systole og diastole. I denne studien ble M-mode brukt for å måle venstre ventrikkeldimensjoner og til å beregne venstre ventrikkelvolum etter Teichholz-metoden som bruker én dimensjon for å beregne et volum av en antatt ellipsoid form av venstre ventrikkel (26). Fra et systolisk og diastolisk volum beregnes så EF.

Ved todimensjonale bildeopptak kan man tydelig skille de forskjellige anatomiske strukturer fra hverandre, og analysere hvordan disse beveger seg gjennom hjertesyklus.

Ved 2D ekkokardiografi kan man evaluere dimensjoner og anatomi av store kar, hjertekammer, myokard og hjerteklaffer. Videre brukes 2D ekkokardiografi for å beregne venstre ventrikkelvolum og EF ut fra manuell definisjon av subendokardielle grenser ved endediastole og endesystole. Venstre atriumstørrelse måles som et korrelat for kronisk diastolisk dysfunksjon (27).

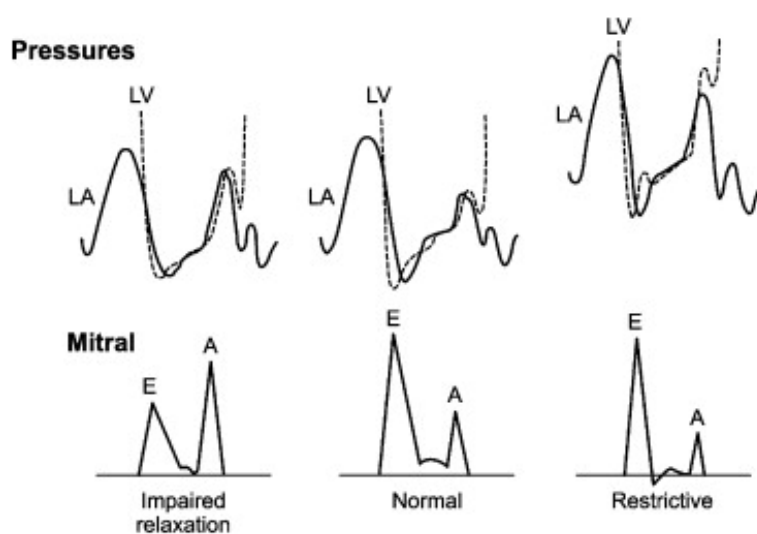
Dopplerekkokardiografi (DE) gir en god hemodynamisk evaluering av hjertet, og er en essensiell del av den kardiovaskulære ekkokardiografiske undersøkelsen. Prinsippet er basert på Doppler-effekten, først omtalt av den østerrikske fysikeren og matematikeren Christian Doppler, som beskriver økt lydfrekvens når lydkilden beveger seg mot observatøren, og nedsatt lydfrekvens når lydkilden beveger seg vekk fra observatøren. Ved Doppler kan det beregnes blodstrømhastigheter, trykkgradienter, klaffeåpninger, tidsintegraler av blodstrøm og blodakselerasjon/-deselerasjon, blodstrøm ved shunting og mer. Dermed kan DE gi informasjon om klaffefunksjon ved stenoser eller lekkasjer og estimerer av trykkforhold i de forskjellige hjertekamre. Ut fra Doppler kombinert med 2D-mål kan det også beregnes slagvolum og cardiac output, og det kan differensieres mellom myokardielle og perikardielle sykdommer (28).

DE er den vanligste metoden for å analysere diastoliske fyllingsmønstre av venstre ventrikkel. Det framstilles transmitral blodstrøm, og man snakker spesielt om tre dopplermål på diastolisk dysfunksjon; tidlig diastolisk transmitral blodstrøm (E-bølge), transmitral blodstrøm ved atriekontraksjon (A-bølge), og diastaseperioden mellom disse bølgene, se figur 2. Deselerasjonstiden (DT), tiden det tar fra E-bølgehastigheten er på sitt maksimale til den når null, er et viktig parameter ved evaluering av diastolisk funksjon. I tilfeller hvor relaksasjonsabnormaliteter er fremtredende, er DT forlenget fordi det tar lengre tid før atrie- og ventrikkeltrykkene kommer i likevekt. Når atrietrykket og det endediastoliske ventrikkeltrykket øker, som kan være uttrykk for både systolisk og diastolisk dysfunksjon, forkorter DT seg utover det normale. Dette kalles et restriktivt fyllingsmønster (28).

Vevs-Doppler (Tissue Doppler Imaging) er en metode hvor lave hastigheter og høy amplitude av ultralydsignalene filtreres. Dermed framstilles hastigheter av hjertemuskelbevegelsen, mens blodstrømhastigheter filtreres ut. TDI har blitt brukt for

å analysere hjertemuskelbevegelser ved systole og ved diastole. En pendant til mitral E-bølge er en vevs-Doppler E-bølge som betegnes med e' (29). E/e' har blitt et nytt mål for diastolisk dysfunksjon. De to klinisk etablerte metodene for måling av regional myokardbevegelse (ved strain og strain rate) er fargekodet vevs-dopplerbasert TDI og 2D-basert Speckle Tracking Ekkokardiografi (STE). Disse metodene gir mer kvantitative og objektive mål på ventrikkeldysfunksjon enn visuelle vurderinger (27). I denne studien har vi valgt å bruke STE til GLS- og GLSR-analysene.

Figur 2



Figur 2 viser hvordan trykkene i venstre ventrikkel (LV) og venstre atrium (LA) korrelerer med transmitrale strømningsmønstre målt ved DE. Svekket relaksasjon, normal fylling og restriktiv fylling er demonstrert (28).

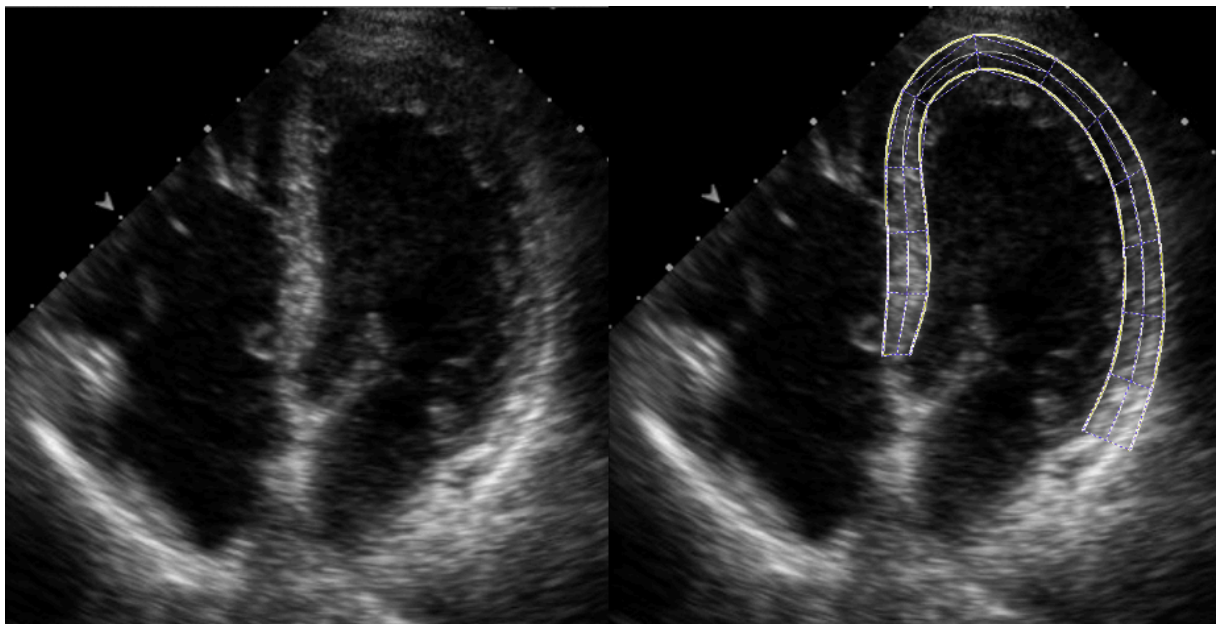
2.4 Analysering

For strain og strain rate-analysene ble det brukt VVI (eSiew Velocity Vector Imaging software, Siemens, Mountain view, CA, USA) til å analysere GLS i cineloop-opptak av 4-kammer, 3-kammer og 2-kammer ekkobildesekvenser. ROI (region of interest) ble manuelt definert ved å plote endo- og epikardgrensene i venstre ventrikkel på første bilde i hjertesykklusen. Etter at ROI var ferdigdefinert, kjørte man analysene etterfulgt av visuell validering av trackingen, for å se at den stemte overens med myokardgrensene gjennom hele hjertesykklusen. Dersom det definerte området ikke stemte tilstrekkelig

med ROI, ble endo- og/eller epikardgrensene flyttet, etterfulgt av ny analyse og visuell bedømming, helt til det manuelt definerte området korrelerte med myokardet på en tilfredsstillende måte. Se figur 3.

VVI-softwaren gjennomfører en automatisk tracking av sub-endokardielle (endo), myokardielle (myo) og sub-epikardielle (epi) grenser, og beregner ut fra punktavstandene prosentuelle linjeforkortelser som longitudinell global strain og SR, som uttrykker hastigheten av forkortelsen mellom apeks og hjertebasis. Softwaren tegner opp strain og SR som en kurve over tid. I tillegg beregnes ventrikkelvolum over tid ut fra endokardlinjen. Aortaklafflukking ble definert som tidspunkt ved minste ventrikkelvolum. Fra kurvene ble gjennomsnittet av global peak strain ekstrahert, og for videre analyser ble kun mid-myokardiell strain og SR brukt.

Figur 3



Figur 3 er et originalt bilde fra Siemens VVI software som viser et 4-kammerbilde til venstre, og samme bilde etter at myokardet er definert ved manuell tracking av endokard- og epikardgrensene til høyre.

2.5 Statistikk

For å beskrive mulige signifikante forskjeller mellom de døde og levende ble det brukt t-test for kontinuerlige variabler og Chi-kvadrat test for kategoriske variabler. ROC-kurveanalyser ble brukt for å beregne AUC (area under the curve) og deres signifikans. Videre ble cut-off-verdier beregnet ut fra verdien ved den høyeste summen av sensitivitet og spesifisitet. Disse cut-off-verdiene ble brukt for å klassifisere grupper for Kaplan-Meier overlevelsesanalyser. Systoliske og diastoliske ekkokardiografiske parametere ble analysert ved COX-regresjon. Parametere med signifikant utfall ved enkel regresjon ble inkludert i en multipl regressjonsmodell med backwards-analyse. Hazard ratio (HR) ble beregnet ved bruk av COX-regresjon.

3. Resultater

Av opprinnelig 205 inkluderte individer ble 18 ekskludert grunnet for dårlig bildekvalitet. Av disse studiedeltakerne tilhørte 9 casegruppen og 9 kontrollgruppen. Av tabell 1 ser vi at vår kontrollgruppe ikke viser signifikante forskjeller i kjente risikofaktorer for kardiovaskulær død. Disse parameterne ble derfor ikke inkludert i COX-regresjon. Tabell 2 viser ROC-kurveanalyser med AUC for døde/levende etter 5 år. Selv om det ikke er parametere som virker å ha signifikant prediktiv verdi for død i løpet av 5 år, ble disse resultatene brukt for å identifisere Cut-off-verdier for gruppedannelse ved Kaplan-Meier-kurven. Vi ser av COX-regresjon i tabell 3 og Kaplan-Meier-kurvene i figur 4 at VV EF og diastoliske parametere som Mitral DT ved log-rank test og enkel regresjon ser ut til å gi signifikant forskjell. Derimot, etter justering for forskjellige mulige prediktorer i multiple regressjonsanalyser er det kun Mitral DT og IVRT som har evne til å predikere 5 års dødelighet. Når det gjelder E/A ratio, bedret det ikke resultatene å gradere med normalområdet 0.75 – 1.5.

Tabell 1

<i>Pasientkarakteristika</i>			
	Gruppe 1 (døde) n=93	Gruppe 2 (levende) n= 92	
	<i>n(%) eller gjennomsnitt ± SD</i>	<i>n(%) eller gjennomsnitt ±SD</i>	<i>p-verdi t-test eller chi kvadrat</i>
Alder (år)	74.1 ± 8.0	74.2 ± 7.7	0.608
Kjønn (menn)	55 (59.1)	54 (58.7)	0.958
Høyde (cm)	168 ± 10	167 ± 10	0.454
Vekt (kg)	75.1 ± 13.5	75.2 ± 14.1	0.970
HR (bpm)	65 ± 11	64 ± 12	0.458
Syst BT (mmHg)	149 ± 24	152 ± 23	0.274
Diast BT (mmHg)	79 ± 11	79 ± 10	0.322
LDL Chol (mmol)	3.6 ± 1.0	3.6 ± 0.9	0.248
Angina	12 (13.8)	8 (9.3)	0.356
Slag	7 (8.1)	2 (2.3)	0.087
Atrieflimmer	6 (7.1)	3 (3.5)	0.304
Diabetes	12 (13.6)	5 (5.7)	0.074

Tabell 1 viser kjente risikofaktorer fordelt mellom gruppe 1 (døde) og gruppe 2 (levende), som ikke viser signifikante forskjeller for kjente kliniske risikofaktorer for død mellom gruppene matchet for kjønn og alder.

Tabell 2

<i>AUC fra ROC-kurveanalyser for prediksjon av død</i>							
	N pos	N neg	AUC %	CI		p-verdi	Cut-off
				nedre	øvre		
GLPS	93	92	54	46	62	0.362	-10%
GLPSR	93	92	56	48	64	0.171	-0.7 /s
Mitral DT	93	92	56	47	64	0.178	190 ms
IVRT	83	88	57	49	66	0.096	85 ms
E/e' lat	89	92	51	43	60	0.793	5.5
E/A	88	91	54	45	62	0.400	
VV EF M-mode	58	68	59	49	69	0.072	70%
e' lat	92	90	53	45	62	0.532	
e' sept	92	90	54	46	63	0.542	

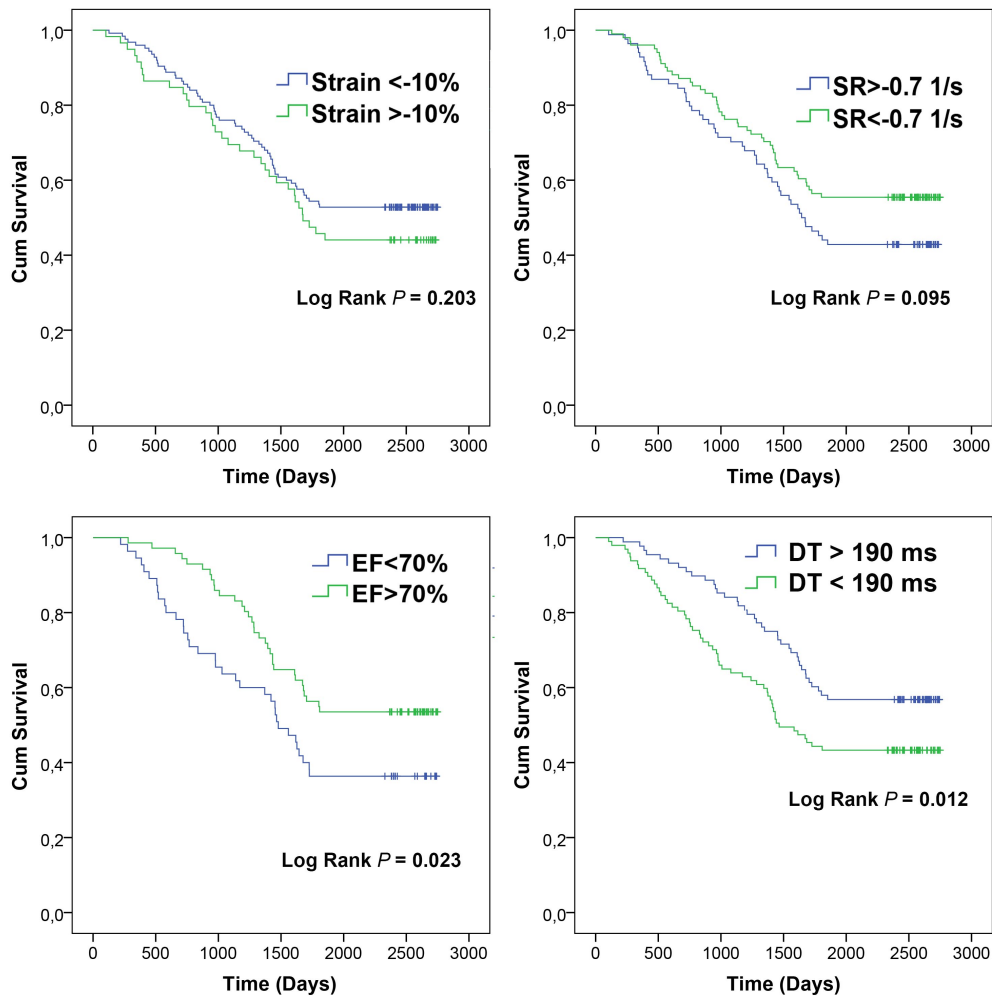
Av tabell 2 ser vi at global longitudinell peak strain rate (GLPSR) som systolisk parameter og isovolumetrisk relaksasjonstid (IVRT) som diastolisk parameter viser signifikante resultater for AUC. Cut-off-verdier ble utledet fra Kaplan-Meier-kurvene. GLPS: global longitudinell peak strain; DT: deselerasjonstid; VV EF venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon; lat: lateral, sept: septal.

Tabell 3

Enkel og justert hazard ratio av risikofaktorer for død ved ekkokardiografiske mål.							
	Enkel regresjon			Multippel regresjon			
	Rå HR	95% CI	p-verdi	Justert HR	95% CI	p-verdi	
GPLS	1.023	0.95;1.09	0.512				
GPLSR	1.894	0.57;6.19	0.287	1.875	0.39;8.97	0.432	
VV EF (M-Mode)	0.970	0.94;0.99	0.020	0.979	0.94;1.01	0.185	
Mitral Doppler DT	1.004	1.00;1.00	0.018	1.005	1.00;1.00	0.050	
Mitral Doppler E/A ratio	0.692	0.28;1.70	0.417				
Doppler IVRT	1.018	1.00;1.03	0.023	1.020	1.00;1.03	0.032	
Mitral E/e' lat	1.003	0.92;1.09	0.946				

Tabell 3 viser systoliske og diastoliske parametere fra ekkokardiografi i enkel og multippel Cox-regresjonsmodell. HR: Hazard ratio; GPLS: global peak systolic longitudinell strain; GPLSR: global peak longitudinell strain rate; VV EF: venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon; DT: deselerasjonstid; IVRT: isovolumetrisk relaksasjonstid.

Figur 4



Figur 4 viser overlevelseskurver ut fra beregnet cut-off-verdier for henholdsvis strain, SR, EF og DT. Vi ser av p-verdiene etter log-rank test at strain og strain rate ikke kan predikere 5 års dødelighet. Det kan derimot EF med cut-off 70 % og DT med cut-off 190 ms.

4. Diskusjon

4.1 Studiens funn

Vi har i denne studien vist at verken GLS eller GLSR målt med med Speckle Tracking Imaging predikerer 5 års dødelighet i en generell befolkning når man selekterer individer med normal EF. Derimot ser vi at diastoliske parametere som isovolumetrisk relaksasjonstid (IVRT) og mitralklaffens deselerasjonstid (DT) faktisk predikerer

dødelighet i populasjonen. Dette sammenfaller med Kuznetsova og medarbeideres studie fra 2014 som konkluderte med at diastoliske parametere som TDI e' er en prediktor for dødelighet i en generell populasjon (18).

Systoliske parametere som EF, strain og strain rate er verdifulle når det gjelder prediksjon av kardiovaskulære hendelser i populasjoner selektert for faktisk eller mistenkt hjerte-/karsykdom. Grunnen til dette er at risikoen for kardiovaskulær død er mye høyere i denne gruppen enn i den generelle befolkningen (31). Selv om resultatene av studien viser at strain og SR ikke er tilstrekkelige for å predikere dødelighet i en populasjon med normal EF, kan man ikke utelukke at GLS og GLSR har en prediktiv verdi for mortalitet i en uselektert populasjon med både høy og lav EF. Ved framtidige studier bør det undersøkes en uselektert populasjon og en populasjon med kun moderat nedsatt EF, mellom 35 og 55%. Resultatene våre viser klart at diastoliske parametere er gode prediktorer for dødelighet når EF er normal. GLSR ved moderat EF virker å være en prediktor med mer potensial enn GLS. Grunnen kan være at strain og EF korrelerer sterkt med hverandre, mens GLSR korrelerer bedre med myokardets evne for kraftutvikling.

Det ser ut til at det i den generelle befolkningen er for mange andre faktorer enn hjerte-/karsykdom som spiller inn på dødelighet til å få signifikante resultater på måling av systolisk dysfunksjon. Om EF er over eller under vår cut-off-verdi på 70 % kan, til tross for vår seleksjon av individer med normal EF, fortsatt ha en viss betydning for prediksjon av dødelighet. Diastoliske parametere har en prediktiv verdi som er uavhengig av EF. Det ville være interessant å undersøke om diastoliske parametere kun har verdi hos de med normal EF, eller om de også kan brukes som prediktor for død hos pasienter med nedsatt systolisk funksjon.

Kuznetsova og medarbeidere har gjort en interessant oppdagelse; De påviste nemlig i 2012, ved testing under isometrisk arbeid, signifikant nedgang i basal-mid VV-segmentenes longitudinelle strain hos pasienter med hypertensjon (32). Det var ingen signifikant forskjell i strain hos kontrollgruppen med normalt blodtrykk. De fant derimot ut at EWD (ejection work density) i hvile var 24 % høyere hos hypertensjonsgruppen enn kontrollgruppen og at hypertensjonsgruppen hadde en

signifikant mindre evne til å øke hjertemuskelens arbeidskapasitet enn normotensive. Det betyr at kombinasjon av strain med tidslige trykkurver sannsynligvis har bedre potensiale til å være et sensitivt parameter for lettgradig nedsatt myokardfunksjon enn GLS eller GLSR alene. Dermed kan det tenktes at strain og trykk som korrigerer for afterload i kombinasjon med diastoliske parametere, kan være et parameter for HeFNEF. Dette vil også muligens kunne predikere dødelighet hos individer med normal EF. Dette bør undersøkes ved videre studier.

4.2 Visuell kontra maskinell bedømming av myokardfunksjon

Det er viktig å skille mellom deformasjon og bevegelse. Flere punkter kan bevege seg uten å bli deformert dersom bevegelsesretning og hastighet er lik. Dersom retningen og/eller hastigheten er forskjellig, endrer myokardet form; det blir deformert.

Ved skåring av veggbevegelse, såkalt "wall motion scoring", kan man ikke skille mellom aktive og passive bevegelser av myokardsegmenter. Man kan dermed ikke bedømme om alle segmenter bidrar aktivt til bevegelsen, eller om noen segmenter "slepes etter passivt" (24). Dette er en stor svakhet ved visuell bedømming av myokarddeformasjon, som elimineres ved maskinell speckle tracking. GLS er et mål for longitudinell deformasjon som korrelerer bra med EF (33). Strain-målinger gjøres før lukking av aortaklaffen. Fordelen med å måle funksjon kun i systole er at man utelukker at diastoliske passive bevegelser mistolkes som aktive. Videre er longitudinell funksjon mer sensitiv for tidlig stivhet i ventrikkelen, noe som øker med alderen, oftest grunnet myokardhypertrofi. Tidlig kraftnedsettelse kan muligens vises ved nedsatt GLSR som kan være nedsatt tidligere enn strain og EF.

4.3 Studiens utfordringer og begrensninger

4.3.1 Populasjonsstørrelse og seleksjon

En potensiell svakhet med denne studien er få inkluderte subjekter. Vi startet med 205 pasienter, men måtte ekskludere 18 grunnet dårlig bildekvalitet. En så liten populasjon

gjør at verken positive eller negative funn vil ha særlig stor verdi, da sannsynligheten for tilfeldighet er større jo mindre populasjonen er. Dersom man skal kunne konkludere med sikkerhet at GLS og GLSR ikke predikerer dødelighet i en generell befolkning med normal EF, bør det gjøres en studie med lengre oppfølgingstid og derved flere kasus. I tillegg kan 5 års oppfølging være et for kort tidsrom for å predikere dødelighet på en tilstrekkelig måte.

4.3.2 Bildekvalitet og frame rate

God bildekvalitet er viktig for nøyaktige målinger, og det er antydnet at frame rates på 50 til 70 Hz har vist seg å være nødvendig for å unngå "speckle dekorrelasjon". (19). Det er sannsynlig at strain hos personer med høy hjertefrekvens har blitt underestimert, spesielt når strain-verdier er normale eller høy-normale. En ny studie på en siliko-simulert modell konkluderer med at > 25 «frames per cycle» ikke undervurderer strain-verdier. Imidlertid har riktig definering av myokardet samt reduksjon av støy og artefakter størst betydning for nøyaktig måling av 2D strain (34). Våre bildesekvenser har frame rate mellom 24 og 26 Hz, som fører til underestimering av strain-verdier hos de fleste individer med hjertefrekvens > 70/min. Dette er en svakhet med studien som kan påvirke resultatene betydelig. Sammenliknet med Rösner og medarbeideres frame rate-studie, er våre middelerverdier av endokardiell strain betydelig lavere, noe som antyder at frame rate er for lav og at forskjeller i strain-verdier derved ikke vises like godt. Dette gjelder spesielt SR-kurver som er enda mer sensitive for lav frame rate. For høye frame rates kan gi inadekvat tracking grunnet nedsatt romlig oppløsning eller økt støy(35). Dette var imidlertid ikke tilfelle i denne studien hvor maskininnstillinger var konstant lave.

Videre har vi vurdert den visuelle kvaliteten til hvert eneste segment som er analysert. Vi har plassert segmentene i kvalitetskategoriene god, middels, middels-dårlig og dårlig, se tabell 4. Alle segmentene som ble vurdert til kvaliteten "dårlig" ble ekskludert, dette tilsvarer 20.9 % av det totale antall analyserte segmenter. Foreløpig har vi ikke gjort undersøkelser med kun bildekvaliteten "god", noe som muligens ville gitt bedre prediksjonsevne for strain-målingene.

Tabell 4

Kvalitet	God	Middels	Middels-dårlig	Dårlig
Andel i %	46.41	22.32	10.23	20.93

Tabell 4 viser inndelingen av segmenter i grupper basert på visuell bildekvalitet.

4.3.3 Reproduserbarhet

I forhold til reproduserbarhet viser vi til en tidligere studie fra kardiologisk arbeidsgruppe ved UNN, se tabell 5, hvor pasienter som ble henvist til ekkokardiografi på sykehuset ble undersøkt to ganger (34). Det faktum at denne studien er utført av samme arbeidsgruppe med like metoder, programvare og materiale gjør disse resultatene direkte sammenlignbare med vår studie.

Tabell 5.

Computed models	Intraclass correlation (% CI)
	Longitudinal strain
	n = 90
Intraobserver variability (AR)	98.7 (98.1–99.2)
Interobserver variability (AR/EA)	98.4 (97.2–98.9)
Test–retest analysis in computed models	n = 72
Test variability (DK)	99.6 (99.4–99.8)
Retest variability (DK) ^a	98.4 (97.2–99.0)
Patients	n = 201
Intraobserver variability (AR)	94.9 (93.4–96.1)
Interobserver variability (AR/EA)	86.1 (71.5–92.0)

Tabell 5 viser inter- og intraobservatør variabilitet for strain- og SR-målinger gjort av vår arbeidsgruppe ved UNN Tromsø. AR = Assami Rösner, EA = Erling Aarsæther, DK = Didrik Kjørås.

4.4 Strain-målinger

4.4.1 Styrker og svakheter ved forskjellige metoder for måling av strain

I dag brukes hovedsakelig to metoder for måling av strain og SR: Tissue Doppler Imaging og todimensjonal gråtonebasert "speckle tracking" ekkokardiografi, samlet betegnet som Strain Rate Imaging (SRI). Tagged MRI regnes i dag som gullstandard, men grunnet begrensninger som lav sampling rate, dårlig oppløsning, lang undersøkelses- og analyseringstid, samt liten tilgang og høy kostnad er metoden lite egnet i klinisk praksis (19). I tillegg har en evalueringsstudie som sammenliknet STE og MRI-tagging, vist at variabilitet mellom gjentatte målinger var like høy for MRI og ekkokardiografi (36).

De to metodene for måling av strain og SR ved ekkokardiografi har forskjellige svakheter som må tas i betraktning; Som andre dopplerteknikker er TDI-målinger av strain avhengig av korrekt vinkling av proben. Konsekvensen av upresis insonasjonsvinkel i forhold til den riktige vevsorienteringen, noe som er spesielt utfordrende i de apikale segmenter (37), er signifikant underestimert av strain (35). TDI er også avhengig av høye frame rates (>100/s) og er svært utsatt for signalstøy og artefakter (35). På grunn av vinkelavhengighet kan TDI strain kun måles i longitudinell retning i alle segmentene, mens sirkumferensiell strain kan kun måles i små områder av venstre ventrikkel. Strain-målinger i tynn myokard er vanskelig med TDI strain på grunn av støy fra blodbevegelser i ventrikkelen som interferer med dopplersignaler fra myokardet.

Strain målt med STE er mindre vinkelavhengig. Denne metoden har likevel sine begrensninger; hjertemuskelen kontraherer i et tredimensjonalt plan, mens STE kun måler todimensjonalt. Dermed vil speckler forsvinne ut av det målbare planet (35). Dette kompenseres imidlertid ved at dataprogrammet oppdager og analyserer nye speckler etter hvert som de kommer inn i 2D-planet (38). STE er mindre avhengig av en høy frame rate enn TDI strain. Men når STE brukes ved retrospektive analyser på opptak av eldre dato som ikke er optimalisert, som ved vår studie, blir frame rate et problem. Tabell 6 viser en sammenlikning av TDI, STE og Tagged MRI gjort av Hoit og medarbeidere i 2011.

Tabell 6

	DSI	STE	Tagged MRI
Temporal resolution	Excellent	Good	Poor
Acquisition time	Short	Short	Long
Postprocessing	Short	Short	Long
Three-dimensional imaging	No	Yes	Yes
Expense	Inexpensive	Inexpensive	Expensive
Availability	Widely available	Widely available	Limited availability

Tabell 6 viser en sammenlikning av Doppler Stress Imaging, Speckle Tracking Ekkokardiografi og Tagged Magnetic Resonance Imaging (19).

4.4.2 Validering av strain

Flere studier har vist høy korrelasjon mellom todimensjonal strain og henholdsvis DSI (39), sonomikrometri (30, 40, 41) og MRI-tagging (36, 41-43). Eksempelvis ble VVI validert opp mot sonomikrometri på 7 forsøkshunder under koronar okklusjon og reperfusjon. Longitudinell strain målt ved VVI i alle hemodynamiske stadier i den iskemiske sonen korrelerte i denne studien godt med sonomikrometri ($r = 0.83$, $p < 0.001$) (21).

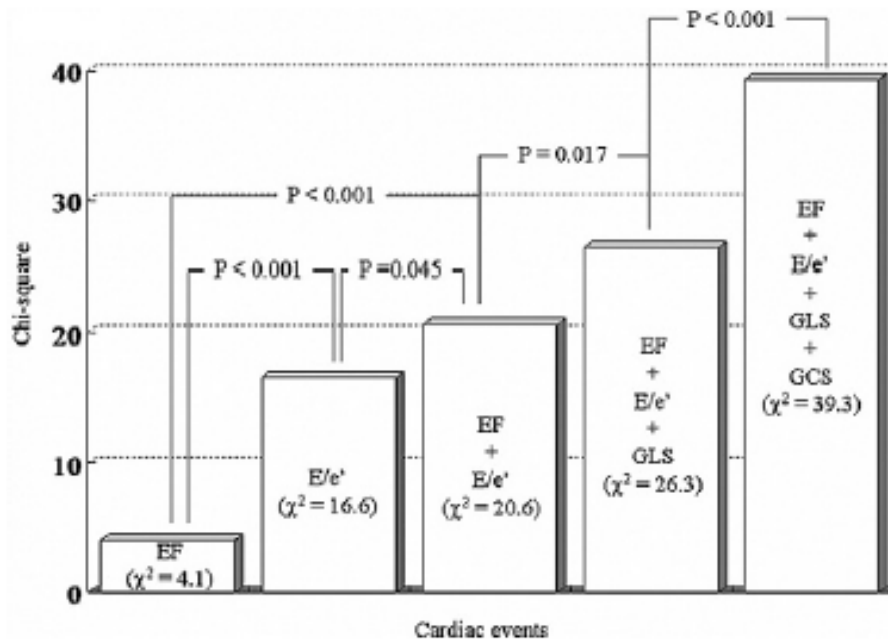
Voigt og medarbeidere har nylig i regi av EACVI (European Association of Cardiovascular Imaging) og ASE (American Society of Echocardiography) publisert en studie hvis formål var å utvikle et sett med standarddefinisjoner og -nomenklatur for kliniske parametere ved bruk av 2D speckle tracking. Her presenterer de en rekke felles retningslinjer som, dersom disse følges av alle klinikere som bruker verktøyet, vil øke reproduserbarheten og redusere interobservatørforskjellene i strainalgoritmene. Eksempelvis har de utviklet anbefalinger for bildekvalitet, hvilke strainparametere som bør inkluderes i undersøkelsen, hvilke målepunkter som har størst klinisk relevans, hvilke tidsreferanser man bør bruke, hvordan man best definerer ROI, samt hvordan man opprettholder god kvalitetssikring av den manuelle trackingen (44).

4.5 Hva kan strain brukes til?

SRI (Strain Rate Imaging) gir oss muligheten til å måle parametere som ikke er visuelt vurderbare. For eksempel kan man med SRI skille mellom aktiv og passiv bevegelse av myokardsegmenter, kvantitere intraventrikulær dyssynkronisitet og måle longitudinell forkortning, noe man ikke kan ved WMS (24). Dette gir store muligheter for klinisk bruk til ulike formål. Strain og strain rate ser ut til å være sensitive indikatorer for subklinisk sykdom ved diabetes, systemisk sklerose, myokardiell iskemi, arteriell hypertensjon, isolert mitralinsuffisiens, aortainsuffisiens og ikke-iskemiske kardiomyopater (24). Det har også vist seg å være nyttig i vurderingen av myokardskade etter infarkter, evaluering av resultat etter revaskularisering, samt predikering av hendelser/overlevelse ved hjertesvikt (24).

Cho og medarbeidere har vist at global strain har inkrementell verdi utover konvensjonelle måleteknikker som prediktor for "cardiac events" hos pasienter med hjertesvikt. Figur 5 viser at tillegg av GLS til konvensjonelle teknikker (VV EF og E/e') predikerer kardielle hendelser bedre enn VV EF og E/e' alene, men bruk av GCS i tillegg til VV EF, E/e' og GLS gir den markant høyeste prognostiske verdien (15). Dette sammenfaller delvis med en studie gjort av Stanton og medarbeidere, som beviser at GLS målt ved 2D STE var overlegen i forhold til EF og WMS som prediktor for død hos pasienter med VV dysfunksjon eller mistenkt VV dysfunksjon (23). Forfatterne antyder på bakgrunn av disse funnene at retningslinjene for vurdering av venstre ventrikkelfunksjon må revideres med inkorporering av GLS.

Figur 5



Figur 5 viser at strain har inkrementell verdi i forhold til konvensjonelle prognostikatorer som VV EF og E/e' hos hjertesviktpasienter. Den største tilleggsverdien har GCS, dersom man legger denne verdien til EF, E/e' og GLS (15).

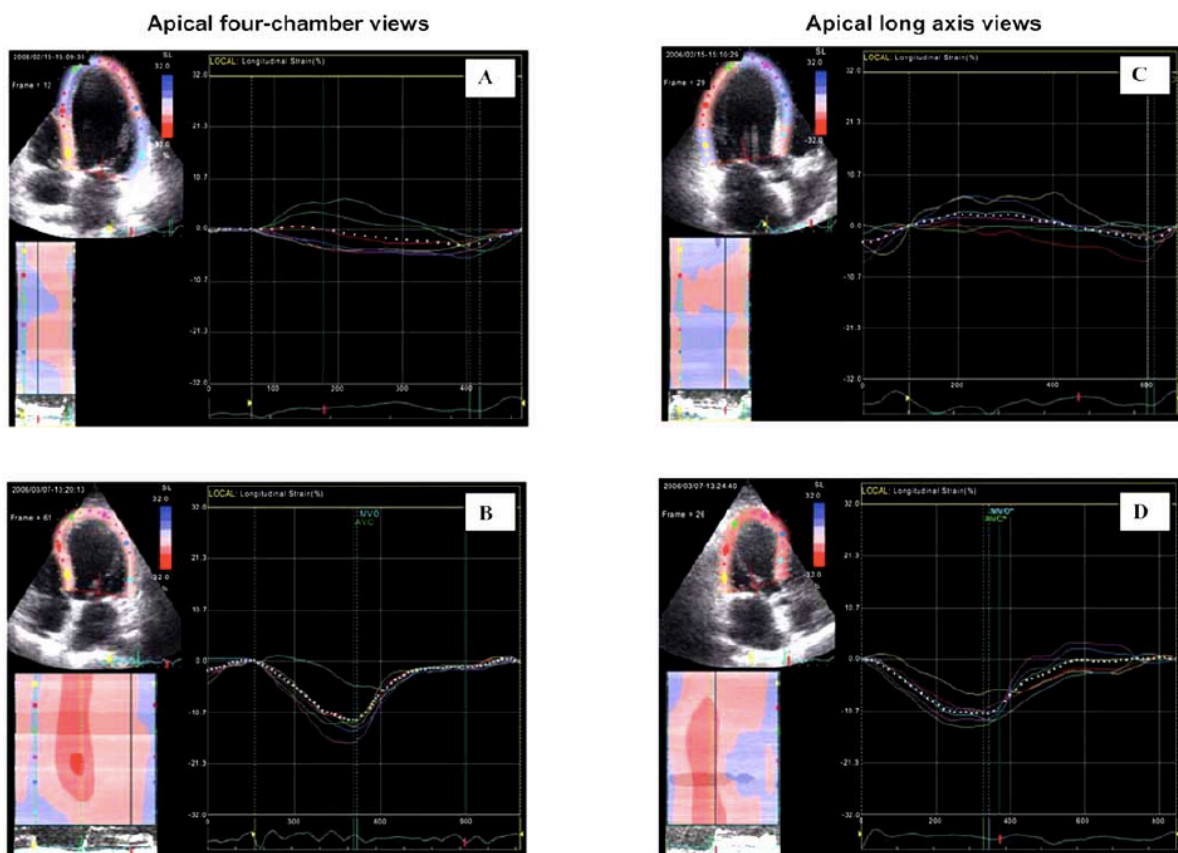
Pellicori og medarbeidere problematiserer imidlertid dette i sin studie (8). Ifølge denne studien viser GLS seg som et mer sensitivt mål på VV dysfunksjon enn konvensjonelle mål, og nedsatt GLS gir dårligere prognose. Det GLS derimot ikke gir, er ifølge forfatteren prognostisk tilleggsverdi utover biokjemiske markører som urea og NTproBNP (8). Populasjonen i denne studien var pasienter med HeFNEF, altså en hjertesviktpopulasjon med bevart systolisk funksjon. Derfor kan denne studien i større grad sammenliknes med vår studie hvor populasjonen er en generell befolkning med normal EF. Både vi og Pellicori og medarbeidere konkluderer med at GLS ikke har tilleggsverdi utover konvensjonelle mål.

Andre viktige indikasjoner for SRI er screening for myokardiell dysfunksjon ved en rekke sykdommer som systemisk sklerose, diabetes, amyloidose, Duchenne's muskeldystrofi og Kawasaki syndrom. Videre har SRI har vist seg å være sensitiv for doxyrubicin-indusert myokardskade etter kjemoterapi (24).

Det er også antydnet at man ved Strain og Strain Rate Imaging i kombinasjon med Dobutamin Stressekkokardiografi kan oppdage koronarsykdom før utvikling av store stenoser synlig ved angiografi (45). Dette vil potensielt kunne muliggjøre tidligere profylakse slik at stenoser ikke utvikles, og dermed spare pasienter for rutinemessige hjertekateteriseringer. I idrettsmedisinen kan SRI bidra til å differensiere mellom fysiologisk hypertrofi (athletes heart) og asymptomatisk non-obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (46).

Man kan også bruke SRI til å vurdere høyre ventrikkels funksjon ved pulmonal hypertensjon og sykdommer som av ulike grunner gir kompromittert høyre ventrikkelfunksjon, som for eksempel infarkter, arrytmogene dysplasier og kardiomyopater. SRI brukes også både som inklusjonsverktøy og som evalueringsverktøy i forbindelse med hjertekirurgi (24). Figur 6 viser longitudinell strain målt før og etter ACB-operasjon kombinert med rekonstruksjon av mitralklaffen.

Figur 6



Figur 6 viser GLS (Hvitprikket linje) før og etter hjerteoperasjon (ACB og mitralklaffrekonstruksjon) hos en pasient med koronarsykdom og mitralklaffinsuffisiens. A og B viser firekammerbilder, C og D viser trekammerbilder (APLAX). Vi ser en økning fra 3 % før operasjon (A og C) til 11 % etter operasjon (B og D) (24).

I tillegg har flere studier vist at STE har inkrementell verdi utover tradisjonelle mål ved stressekkokardiografi (35, 47). Hanekom og medarbeidere konkluderer for eksempel med at 2DS er like nøyaktig som TDI i det anteriøre (LAD), men ikke posteriore (RCA og RCX) sirkulasjonsterritoriet, grunnet hyperdynamisk kontraktilitet og økt annulær bevegelse ved basis (37).

5. Konklusjon

Vår studie kan ikke bekrefte at global longitudinell strain eller strain rate som mål på nedsatt venstre ventrikkelfunksjon predikerer 5 års dødelighet i en generell befolkning med normal EF. Imidlertid viser våre resultater at tradisjonelle mål på diastolisk dysfunksjon som Doppler mitral DT og IVRT har verdi som mortalitetsprediktor med statistisk signifikans i vår populasjon. Det bør undersøkes om strain og SR har et bedre potensiale for å predikere dødelighet hos individer med moderat nedsatt EF.

6. Referanser

1. Ersboll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Moller JE, Velazquez EJ, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(23):2365-73.
2. Thomas A Foley SVM, Nandan S Anavekar, Crystal R Bonnicksen, Michael F Morris, Todd D Miller, Philip A Araoz. Measuring Left Ventricular Ejection Fraction - Techniques And Potential Pitfalls. *European Cardiology*, 2012;8(2):108-14. 2012.
3. Dages N, Hindricks G. Risk stratification after myocardial infarction: is left ventricular ejection fraction enough to prevent sudden cardiac death? *European heart journal*. 2013;34(26):1964-71.
4. Kober L, Torp-Pedersen C, Elming H, Burchardt H. Use of left ventricular ejection fraction or wall-motion score index in predicting arrhythmic death in patients following an acute myocardial infarction. The TRACE Study Group. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE*. 1997;20(10 Pt 2):2553-9.
5. Badheka AO, Rathod AD, Bharadwaj AS, Bhat S, Kizilbash MA, Veeranna V, et al. Outcomes and risk prediction model for peripheral arterial disease in patients with stable coronary artery disease. *Angiology*. 2011;62(6):473-9.
6. Badheka AO, Rathod A, Bharadwaj AS, Manickam P, Kizilbash MA, Veeranna V, et al. Preserved or slightly depressed ejection fraction and outcomes after myocardial infarction. *Postgraduate medical journal*. 2011;87(1028):400-4.
7. Marciniak A, Sutherland GR, Marciniak M, Claus P, Bijnens B, Jahangiri M. Myocardial deformation abnormalities in patients with aortic regurgitation: a strain rate imaging study. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(1):112-9.
8. Pellicori P, Kallvikbacka-Bennett A, Khaleva O, Carubelli V, Costanzo P, Castiello T, et al. Global longitudinal strain in patients with suspected heart failure and a normal ejection fraction: does it improve diagnosis and risk stratification? *The international journal of cardiovascular imaging*. 2014;30(1):69-79.
9. Kuznetsova T, Herbots L, Jin Y, Stolarz-Skrzypek K, Staessen JA. Systolic and diastolic left ventricular dysfunction: from risk factors to overt heart failure. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2010;8(2):251-8.
10. Sjoli B, Grenne B, Smiseth OA, Edvardsen T, Brunvand H. The advantage of global strain compared to left ventricular ejection fraction to predict outcome after acute myocardial infarction. *Echocardiography*. 2011;28(5):556-63.
11. Buckberg G, Hoffman JI, Mahajan A, Saleh S, Coghlan C. Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function. *Circulation*. 2008;118(24):2571-87.
12. Aarsaether E, Rosner A, Straumboen E, Busund R. Peak longitudinal strain most accurately reflects myocardial segmental viability following acute myocardial infarction - an experimental study in open-chest pigs. *Cardiovascular ultrasound*. 2012;10:23.
13. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010;96(9):716-22.
14. Munk K, Andersen NH, Terkelsen CJ, Bibby BM, Johnsen SP, Botker HE, et al. Global left ventricular longitudinal systolic strain for early risk assessment in patients with acute myocardial infarction treated with primary percutaneous intervention.

Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2012;25(6):644-51.

15. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(7):618-24.
16. Mignot A, Donal E, Zaroui A, Reant P, Salem A, Hamon C, et al. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(10):1019-24.
17. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *The New England journal of medicine*. 2006;355(3):260-9.
18. Kuznetsova T, Thijs L, Knez J, Herbots L, Zhang Z, Staessen JA. Prognostic value of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(3):e000789.
19. Hoit BD. Strain and Strain Rate Echocardiography and Coronary Artery Disease. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2011;4(2):179-90.
20. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, et al. Speckle-Tracking Echocardiography: A New Technique for Assessing Myocardial Function. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2011;30(1):71-83.
21. Pirat B, Khoury DS, Hartley CJ, Tiller L, Rao L, Schulz DG, et al. A Novel Feature-Tracking Echocardiographic Method for the Quantitation of Regional Myocardial Function: Validation in an Animal Model of Ischemia-Reperfusion. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(6):651-9.
22. Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(6):1175-81.
23. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2009;2(5):356-64.
24. Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging--clinical applications. *International journal of cardiology*. 2009;132(1):11-24.
25. Patophysiology of left ventricular dysfunction: Medical university of Vienna. Available from: <https://123sonography.com/node/855>.
26. Wandt B, Bojo L, Tolagen K, Wranne B. Echocardiographic assessment of ejection fraction in left ventricular hypertrophy. *Heart*. 1999;82(2):192-8.
27. Boyd AC, Schiller NB, Thomas L. Principles of transthoracic echocardiographic evaluation. *Nat Rev Cardiol*. 2015;advance online publication.
28. Anavekar NS, Oh JK. Doppler echocardiography: A contemporary review. *Journal of Cardiology*. 2009;54(3):347-58.
29. Dalen H, Thorstensen A, Vatten LJ, Aase SA, Stoylen A. Reference values and distribution of conventional echocardiographic Doppler measures and longitudinal tissue Doppler velocities in a population free from cardiovascular disease. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2010;3(5):614-22.
30. Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, et al. Two-Dimensional Strain—A Doppler-Independent Ultrasound Method for Quantitation of Regional Deformation: Validation In Vitro and In Vivo. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1247-53.

31. Deo R, Albert CM. Epidemiology and genetics of sudden cardiac death. *Circulation*. 2012;125(4):620-37.
32. Kuznetsova T, D'Hooge J, Kloch-Badelek M, Sakiewicz W, Thijs L, Staessen JA. Impact of hypertension on ventricular-arterial coupling and regional myocardial work at rest and during isometric exercise. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(8):882-90.
33. Weidemann F, Jamal F, Sutherland GR, Claus P, Kowalski M, Hatle L, et al. Myocardial function defined by strain rate and strain during alterations in inotropic states and heart rate. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2002;283(2):H792-9.
34. Rosner A, Barbosa D, Aarsaether E, Kjonas D, Schirmer H, D'Hooge J. The influence of frame rate on two-dimensional speckle-tracking strain measurements: a study on silico-simulated models and images recorded in patients. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015.
35. Hensel KO, Jenke A, Leischik R. Speckle-tracking and tissue-Doppler stress echocardiography in arterial hypertension: a sensitive tool for detection of subclinical LV impairment. *BioMed research international*. 2014;2014:472562.
36. Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *The American journal of cardiology*. 2006;97(11):1661-6.
37. Hanekom L, Cho GY, Leano R, Jeffriess L, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. *European heart journal*. 2007;28(14):1765-72.
38. Toyoda T, Baba H, Akasaka T, Akiyama M, Neishi Y, Tomita J, et al. Assessment of regional myocardial strain by a novel automated tracking system from digital image files. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(12):1234-8.
39. Modesto KM, Cauduro S, Dispenzieri A, Khandheria B, Belohlavek M, Lysyansky P, et al. Two-dimensional acoustic pattern derived strain parameters closely correlate with one-dimensional tissue Doppler derived strain measurements. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2006;7(4):315-21.
40. Reant P, Labrousse L, Lafitte S, Bordachar P, Pillois X, Tariosse L, et al. Experimental validation of circumferential, longitudinal, and radial 2-dimensional strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(2):149-57.
41. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(4):789-93.
42. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106(1):50-6.
43. Roes SD, Mollema SA, Lamb HJ, van der Wall EE, de Roos A, Bax JJ. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and

comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *The American journal of cardiology*. 2009;104(3):312-7.

44. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(1):1-11.

45. Eroglu E, D'Hooge J, Sutherland GR, Marciniak A, Thijs D, Droogne W, et al. Quantitative dobutamine stress echocardiography for the early detection of cardiac allograft vasculopathy in heart transplant recipients. *Heart*. 2008;94(2):e3.

46. Saghir M, Areces M, Makan M. Strain rate imaging differentiates hypertensive cardiac hypertrophy from physiologic cardiac hypertrophy (athlete's heart). *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(2):151-7.

47. Ingul CB, Rozis E, Slordahl SA, Marwick TH. Incremental Value of Strain Rate Imaging to Wall Motion Analysis for Prediction of Outcome in Patients Undergoing Dobutamine Stress Echocardiography. *Circulation*. 2007;115(10):1252-9.