

Asemptomatik Aort Darlığı Olan Hastaların Dikey Sistolik Fonksiyonlarının Strain ve Strain Rate ile Değerlendirilmesi

Assessment of Longitudinal Systolic Functions of Patients with Asymptomatic Aortic Stenosis by Strain and Strain Rate

Ahmet GENÇ¹, Şevket GÖRGÜLÜ², Mehmet EREN³

¹Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Antalya

²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

³İstanbul Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Öz

Aort darlığı olan yatay sistolik fonksiyonları (EF) korunmuş hastalarda kalbin dikey sistolik fonksiyonlarını yeni bir ekokardiyografik yöntem olan strain ve strain rate ile incelenmesi. Çalışmaya aort darlığı tespit edilen 18 ardışık (ortalama yaş 55±15yıl, 10 erkek) hasta dahil edildi. Kontrol grubu ise herhangi bir kapak hastalığı olmayan 12 ardışık (ortalama yaş 50±6yıl, 4 erkek) hastadan oluşturuldu. Tüm bireylerde, kılavuzlara uygun şekilde arka duvar, interventriküler septum, yan duvar, ön ve alt duvar renkli doppler görüntüleri alındı. Bütün ölçümler 3 siklusun ortalaması alınarak hesaplandı. Hasta verileri toplandıktan sonra akımların süreklilik denklemlerine göre aort kapak alanı hesaplandı. Alınan renkli doppler görüntülerinin "strain ve strain rate"lerinin görüntülerinin bazal kısmından hesaplandı. Sonuçta bakılan 5 duvarın ortalama "strain ve strain rate"lerini alarak toplam değer elde ettik. İstatistiksel analiz Student t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Her iki grup arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları anlamlı farklılık gösterse de korunmuş olarak bulundu (p=0.01). Aort darlığı olan grupta deselerasyon zamanı (DZ) normal gruba göre anlamlı derecede artmış olarak tespit edildi (p=0.03). Sol ventrikülün toplam strain ve strain rate değerleri açısından 2 grup arasında anlamlı fark bulundu (p=0.002). Sadece arka duvarlar arasında anlamlı fark bulunamadı (Hasta:1.82±0.50, kontrol:1.55±0.66, p=0.258). Aort darlığı olan hastalarda ekokardiyografik olarak bakılan toplam strain ve strain rate değerleri anlamlı şekilde azalmıştır.

Anahtar Kelimeler: Aort Darlığı, Ekokardiyografi, Sistolik Fonksiyon, Strain, Strain Rate

Abstract

To investigate the longitudinal systolic functions of the heart with a strain and strain rate in patients with preserved horizontal systolic function (EF) with aortic stenosis. 18 consecutive patients (mean age 55±15 years, 10 men) with aortic stenosis were included in the study. The control group consisted of 12 consecutive patients (mean age 50±6 years, 4 men) without any valve disease. In all patients, color doppler images of the posterior wall, lateral wall, etc. were obtained in accordance with the guidelines. All measurements were calculated by taking the average of 3 cycles. After collection of patient data, the aortic valve area was calculated according to the continuity equations of currents. It was calculated from the basal portion of the images of the "strain and strain rates" of color doppler images. As a result, we obtained the total value by taking the average "strain and strain rates" of the 5 walls examined. The left ventricular ejection fractions were found to be preserved but not significantly different between the two groups (p=0.01). In the group with aortic stenosis, the deceleration time (DT) was found to be significantly higher than the normal group (p=0.03). There was a significant difference between the two groups in terms of total strain and strain rate values of the left ventricle (p=0.002). In patients with aortic stenosis, echocardiographic total strain and strain rate values decreased significantly.

Keywords: Aortic Stenosis, Echocardiography, Strain, Strain Rate, Systolic Function

Giriş

Kalbin sistolik fonksiyonlarını değerlendirirken ekokardiyografik olarak genellikle yatay olan liflerin fonksiyonları değerlendirilir. Yani ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FK) hesaplanır. Kalp liflerinin dikey olan hareketi ise genellikle değerlendirilmez. Oysaki kalbin sistolik fonksiyonlarındaki bozulma kalbin dikey olan liflerinden başlar. Kalbin dikey sistolik fonksiyonu genelde yeni bir metot olan strain ve strain rate ile incelenmektedir (1). Bu metot ile yapılan sınırlı sayıda çalışmada değişik kapak hastalıklarında

kalbin yatay sistolik fonksiyonları korunmuş olsa da dikey sistolik fonksiyonlarının bozulmuş olduğu ortaya konulmuştur. Bu bozulmanın semptomlar ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (2). EF'nin kalbin sistolik fonksiyonlarını tanımlamak için yeterli olmadığı ve bununla beraber kapak hastalarında da kalbin sistolik fonksiyonlarının önemi bilinmektedir. Hemodinamik olarak ciddi fakat asemptomatik aort darlığında konservatif yaklaşım halen önerilmektedir, ancak semptomların başlangıcından sonraki birkaç haftada %10 civarında ani ölüm ve mortalite oranları görülmektedir (3-6).

Hâlihazırda mevcut semptomları öngören metotlar aort darlığının hemodinamik değerlendirmesine dayanmaktadır (7). Sol ventrikül fonksiyonları aort darlığının progresyonu ile kötüleşir (8,9) ve semptomların olması, yatay sistolik fonksiyonlarda hafif azalma ile ilişkilidir (10). Korunmuş EF'ye rağmen orta ve ciddi aort darlığı olan hastalar egzersiz sırasında dispne, angina, senkop ve baş dönmesi gibi semptomlar gösterebilmektedirler (10). Bu bulgular önemlidir çünkü aort darlığı olan semptomatik hastalarda

	ORCID No
Ahmet GENÇ	0000-0003-0797-8418
Şevket GÖRGÜLÜ	0000-0001-6139-8305
Mehmet EREN	0000-0002-5570-705X

Başvuru Tarihi / Received: 27.07.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 27.09.2018

Adres / Correspondence : Ahmet GENÇ
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği,
Antalya
e-posta / e-mail : gencahmet@yahoo.com

ortalama yaşam süresi dramatik olarak düşmekte ve mortalite oranları artmaktadır (11).

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya ortalama yaşı 55±15 yıl olan ekokardiyografi istemiyle gönderilen ve aort darlığı tespit edilen ve semptomları olmayan 18 ardışık hasta (8 kadın 10 erkek) dahil edildi. Polikliniğe başvuran herhangi bir kapak hastalığı ve bulgusu olmayan ortalama yaşı 50±6 olan 12 ardışık hasta (8 kadın 4 erkek) kontrol grubu olarak dahil edildi. İlave kapak hastalığı, hafif dereceden daha ileri aort yetersizliği, konjestif kalp yetersizliği, miyokard enfarktüsü, konjenital kalp hastalığı, atriyum fibrilasyonu, kronik böbrek yetersizliği, bölgesel duvar hareket bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bütün hastalara çalışmaya alınmadan önce bilgi verilerek yazılı onamları alındı ve İstanbul Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi yerel etik kurul izni alındı.

Çalışma Protokolü: Çalışmaya dahil olan bütün katılımcılardan detaylı anamnez alındı ve fizik muayene uygulandı. Boy ve kiloları ölçüldü Dubois formülüne göre vücut yüzey alanı (VYA) hesaplandı. Kan basınçları 10 dakika istirahat sonrası beşer dakika ara ile ölçülen 3 ölçümün ortalaması alınarak hesaplandı. Her iki gruptan toplam kolesterol, düşük yoğunluklu kolesterol (DYK), yüksek yoğunluklu kolesterol (YYK) ve trigliserit düzeylerinin ölçümü için kan örneği alındı.

Ekokardiyografik ölçümler: Ekokardiyografik ölçümler GE-Vivid 7 cihazı 2-4 MHz transdüser kullanılarak yapıldı. Bütün görüntüler dijital ortama kaydedildi. Hastalardan arkavuzlara uygun şekilde parasternal uzun aksdan arka duvar, apikal 4 boşluk pozisyonundan septal ve yan duvar, apikal 2 boşluktan ön ve alt duvar renkli doku dopler görüntüleri alındı, apikal 5 boşluk pozisyonundan aort kapak üzerine Continous wave (CW)-Doppler ile aortik time velocity integral (TVI), maksimal ve ortalama gradiyentler alındı, sol ventrikül çıkış yolu (SVÇY) üzerinden Pulsed wave (PW)-Doppler ile SVÇY TVI alındı. Parasternal uzun aksdan aort kapağın septum ve mitral kapağın anterior yaprakçığına birleşme noktalarından SVÇY çapı ölçüldü, sol ventrikül (SV) papiller kas hizasında M-mod kesitinden interventriküler septum (İVS), arka duvar (AD), sol ventrikül diyastolik çapı (SVDC), sol ventrikül sistolik çapı (SVSC), SV kütlesi ve EF'si hesaplandı, çıkan aortanın sistol sonu ve diyastol sonu çapları ölçüldü. Apikal 4 boşluk pozisyonunda; PW Doppler ile mitral kapakçıkların ucundan erken mitral içe akım (E) hızı ve geç mitral içe akım (A) hızıyla süresi, deselerasyon zamanı (DZ), SVÇY üzerinden izovolumetrik gevşeme zamanı (İVGZ), sağ süperior pulmoner venin sol atriyuma açılış kısmının 1 cm proksimaline 5 mm örneklem hacmi konularak pulmoner sistolik, diyastolik akım hızları,

atriyal geri akım hızı ve süresi ölçüldü, mitral anulusun septal kısmından doku doppleri ile erken diyastolik miyokardiyal (Em) ve geç diyastolik miyokardiyal (Am) akım hızları hesaplandı. Bütün ölçümler ardışık 3 siklusun ortalaması alınarak hesaplandı. Hasta verilerini topladıktan sonra akımların süreklilik denklemine göre; Aort kapak alanı = (SVÇY çapı)² x 0.785 x (SVÇY TVI) / (Aort kapak TVI) aort kapak alanı hesaplandı. Alınan renkli doppler görüntülerinin "strain ve strain ratelerini" görüntülerin bazal kısmından ardışık 3 siklusun ortalamasını olarak hesapladık sonuçta baktığımız beş duvarın ortalama strain ve strain ratelerini olarak toplam değerleri elde ettik.

İstatistiksel analiz: Sayısal değişkenler ortalama±SS şeklinde verildi. Grup karşılaştırmalarında sayısal değişkenler için eşlenmemiş "Student-t testi" ve Mann-Whitney U testi kategorik değişkenlerde "Fisher's Exact Test" kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analiz SPSS 12 versiyonu kullanılarak bilgisayar ortamında yapıldı. İstatistiki anlamlılık için p değeri <0.05 alındı.

Bulgular

Hasta ve kontrol grubunun klinik ve ekokardiyografik özellikleri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Tabloda gösterildiği gibi sol ventrikül çapları ve ejeksiyon fraksiyonları korunmuştu. Diyabet açısından 3 (%17) hastada ve 2 (%17) (p=0.21) normal grup arasında fark yoktu. Lipit parametreleri açısından da iki grup arasında fark saptanmadı. Gruplar arasında SV ejeksiyon fraksiyonları anlamlı farklılık gösterse de korunmuş olarak bulundu (p=0.01). Aort darlığı olan grupta SV diyastolik disfonksiyonunu gösteren DZ (p=0.03), kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olarak saptandı.

Tablo 1. Çalışma hastalarının demografik özellikleri

Değişkenler (ortalama±SS) Median (minimum-maksimum)	Aort darlığı (n=18)	Kontrol (n=12)	p
Yaş, yıl	55.22±15.55	50.09±6.61	0.311*
Erkek/Kadın, n (%)	10, (55) / 8, (45)	4, (33) / 8, (66)	0.232
TA Sist. (mm Hg)	140.93±28.29	123.16±11.32	0.051*
TA Diast. (mm Hg)	81.50±13.27	72.41±6.77	0.059*
VYA (m2)	1.78±0.31	1.70±0.23	0.198*
Total Kolesterol (mg/dl)	193.82±42.37	184.91±30.79	0.540*
LDL (mg/dl)	123.29±35.10	115.41±26.25	0.517*
HDL (mg/dl)	43.76±8.40	47.83±9.04	0.214*
TG (mg/dl)	126±58.84 122(65-295)	130.66±51.93 130(60-212)	0.827**
KH (dk ⁻¹)	73.16±8.68	63.25±7.21	0.334*

SS: Standart sapma, VYA: Vücut yüzey alanı, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: Trigliserit, TA: Arteriyel tansiyon, Sist: Sistolik, Diast: Diyastolik, KH: Kalp hızı, *: t-test, **:Mann Withney U-test

Tablo 2. Çalışma hastalarının Ekokardiyografik özellikleri

Parametreler (ortalama±SS) Median (minimum-maksimum)	Aort darlığı (n=18)	Kontrol (n=12)	P
Aort kapakta maksimal gradient (mm Hg)	72.65±7.17	6.72±2.12	0.0001*
Aort kapakta ortalama gradient (mm Hg)	47.8±8.1	3.13±0.66	0.0001*
SV Diyastolik çap (mm)	46.28±6.38	45.90±3.44	0.59*
SV Sistolik çap (mm)	27.14±5.43	29.78±2.42	0.127*
SV EF (%)	72.37±6.71	64.33±3.44	0.01*
IVS (mm)	15.43±3.80	9.56±1.06	0.0001*
AD (mm)	12.51±2.04	9.33±0.49	0.0001*
Mitral E (m/s)	83.18±14.52	92.91±16.13	0.096**
Mitral A (m/s)	80.12(60.8-128.8)	89.5(67.2-140.5)	
DZ (msn)	92.53±38.20	64.25±10.80	0.19**
IVGZ (msn)	94.51(48.5-160.9)	62.48(40.2-112.5)	
Em (m/s)	244.31±77.22	171.08±18.60	0.003*
Am (m/s)	99.23±20.09	85.83±13.84	0.56*
Sm (m/s)	7.67± 4.09	10.48±3.04	0.109*
SV kitle (gr)	11.46±14.25	7.72±1.55	0.396*
	5.44±1.20	7.36±1.12	0.0001*
	271.04±84.31	166.66±32.58	0.0001*

SV: Sol ventrikül, SA: Sol atriyum, AD: Arka duvar, DT: Deselerasyon zamanı, IVGZ: İzovoltümetrik gevşeme zamanı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SS: Standart sapma, Orta: Ortalama, *: t-test, **: Mann Withney U-test

Sol ventrikülün beş bölgesinden alınan strain ve strain rate değerlerinden toplam strain ve strain rate elde edildi, iki grup arasında arka duvar hariç tüm bölgelerde anlamlı fark tespit edildi (p=0.002) sadece arka duvar strain rate değerinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Hasta:1.82±0.50; kontrol: 1.55±0.66, p=0.258) (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma hastalarının strain ve strain rate değişkenleri

Parametreler (ortalama±SS) Median (minimum-maksimum)	Aort darlığı (n=18)	Kontrol (n=12)	P
AD Strain (%)	40.68±18.62 37.31(22.6-90.3)	20.81±8.25 17.65(9.81-42.12)	0.001**
AD Strain rate (1/s)	1.82±0.50	1.55±0.66	0.258*
IVS Strain (%)	12.64±7.04 10.51(3.5-23.92)	26.54±7.16 28.13(15.3-35.13)	0.0001**
IVS Strain rate (1/s)	0.71±0.35	1.39±0.23	0.0001*
ÖD Strain (%)	15.21±7.16 13.78(4.65-26.8)	30.18±6.41 27.58(13.87-48.8)	0.0001**
ÖD Strain rate (1/s)	0.89±0.37	1.56±0.28	0.0001*
YD Strain (%)	13.43±6.81 11.23(3.87-27.14)	27.72±5.95 29.65(50.65-21.23)	0.0001**
YD Strain rate (1/s)	0.91±0.38	1.63±0.26	0.0001*
Alt D Strain (%)	13.64±4.83	27.63±5.80	0.0001*
Alt D Strain rate (1/s)	0.84±0.28	1.41±0.20	0.0001*
Toplam Strain (%)	20.65±8.01	26.58±3.89	0.033*
Toplam Strain rate (1/s)	1.09±0.33	1.51±0.22	0.002*

AD: Arka duvar. IVS: Interventriküler septum. ÖD: Ön duvar. YD: Yan duvar. Alt D: Alt duvar. SS: Standart Sapma. *: t- test. **: Mann Withney U-test

Tartışma

Bu çalışma aort darlığında kalbin dikey ekseninde ki kasılma fonksiyonlarının, yatay eksenindeki kasılma fonksiyonlarının (Ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma) normal olmasına rağmen bozulabildiğini göstermektedir.

Bizim bulgularımıza paralel olarak Kowalski ve ark.' ı da yaptıkları çalışmada ciddi aort darlığı olan

hastalarda özellikle bazal segmentlerde strain ve strain rate 'in azaldığını saptamıştır (12).

Bir başka çalışmada da gösterildiği üzere sirkumferansiyel liflerdeki strain rate normalin üstünde saptanmıştı (13) ki bu durum bizim hasta grubumuzda arka duvar strain rate'inde normale göre azalma saptanmaması ile uyumludur.

Aort darlığına bağlı ardyükteki yükseliş yeterli yeni damar gelişimi olmadan miyokardiyal duvar stresinde artışa sebep olmaktadır, bu da oksijen tüketimini arttırmakta ve özellikle subendokardiyal dikey liflerde koroner perfüzyonu azaltmaktadır (14). Bu iskemi kollojen depolanmasına sebep olmaktadır (15). Aslında aort kapak hastalarında normal EF olmasına rağmen kollojen I, III ve fibronektin artışı gösterilmiştir (16). Böylece sol ventrikül hipertrofisi başlangıçta adaptif bir mekanizma iken daha sonra sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonuna öncülük edebilir. Daha önce de gösterildiği üzere dikey fonksiyonlar yatay ve sirkumferansiyel fonksiyonlara göre daha erken bozulmaktadır, bu da bize dikey fonksiyonların incelenmesinin LV kontraktilesindeki hafif değişimleri saptamada yararlı olabileceğini düşündürmektedir (17,18). Ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyonel kısalma gibi sistolik fonksiyonu gösteren ölçümler ve metotlar öncelikle yatay sistolik disfonksiyonu ve sirkumferansiyel fibrillerin aktivitesini gösterir. Bununla birlikte subendokardiyal katlar aradaki fibrillere göre iskemi açısından daha fazla risk altındadır, bu yüzden bu çalışma aort stenozlu hastalarda da uzun aks strain ve strain ratelerinin azalmasının koroner arter hastalığı (19), mitral kapak hastalıkları ve kardiyomiyopatilerde (20-22) olduğu gibi yatay disfonksiyona öncülük ettiğini göstermektedir. Uzun aks strain ve strain rate'leri yatay eksen gösteren arka duvar strain rate'in aksine aort darlığı olan hastalarda kontrol grubunkine göre azaldığını bulduk. Bu da kalbin yatay fonksiyonunun daha normal iken dikey fonksiyonunun bozulabildiğini göstermektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Uzun aks strain ve strain rate parametreleri aort darlığında olduğu gibi koroner arter hastalığından da etkilenmektedir (12). Bu bizim sonuçlarımızı olumsuz yönde etkilemiş olabilir Semptomu olmayan hastalara etik olarak uygun görmediğimiz için koroner anjiyografi yapmadık. Bunun yerine koroner arter hastalığı yönünden hikayesi olanları ve bölgesel duvar hareket bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Sonuç olarak, aort darlığı olan hastalarda kalbin yatay sistolik fonksiyonu daha normal düzeylerdeyken dikey sistolik fonksiyonu bozulabilmektedir. Bunun klinik olarak ne anlama geldiği ile ilgili daha geniş örnekleme sahip prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onayı: Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Kurul ve Eğitim Planlama Kurulu'ndan 28.12.2005 tarihinde onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. Kowalski M, Herbots L, Weidemann F, et al. One-dimensional ultrasonic strain and strain rate imaging: a new approach to the quantitation of myocardial function in patients with aortic stenosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(8):1085-92.
2. Takeda S, Rimington H, Smeeton N, Chambers J. Long axis excursion in aortic stenosis. *Heart.* 2001;86(1):52-6.
3. Pellikka PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(5):1012-7.
4. Lund O, Nielsen TT, Emmertsen K, et al. Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;44(6):289-95.
5. Turina J, Hess O, Sepulcri F, Krayenbuehl HP. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J.* 1987;8(5):471-83.
6. Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundström H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(3):566-73.
7. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, Kaiser DL, Smucker ML, Gibson RS. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1988;61(1):123-30.
8. Schulman DS, Remetz MS, Elefteriades J, Frances CK. Mild mitral insufficiency is a marker of impaired left ventricular performance in aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1989;13(4):796-803.
9. Brener SJ, Duffy CI, Thomas JD, Stewart WJ. Progression of aortic stenosis in 394 patients relation to changes in myocardial and mitral valve disfunctions. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):305-10.
10. Kennedy KD, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Bailey KR. The natural history of moderate aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17(2):313-9.
11. Frank S, Johnson A, Ross J Jr. Natural history of valvular aortic stenosis. *Br Heart J.* 1973;35(1):41-6.
12. Kowalski, M. Herbots L, Weidemann F, et al. One-dimensional ultrasonic strain and strain rate imaging: a new approach to the quantitation of regional myocardial function in patients with aortic stenosis. *Ultrasound Med. Biol.* 2003;29(8):1085-92.
13. Carasso, S. Cohen O, Mutlak D, et al. Relation of myocardial mechanics in severe aortic stenosis to left ventricular ejection fraction and response to aortic valve replacement. *Am J Cardiol.* 2011 Apr 1;107(7):1052-7.
14. Claus P, Bijmens B, Weideman F, et al. Post systolic thickening in ischemic myocardium: A simple mathematical model for simulating regional deformation; functional imaging and modelling of the heart. *Lect Notes Comput Sci.* 2001;2230:134-9.
15. Di Bello V, Talarico L, Picano E, et al. Increased myocardial echo density in left ventricular pressure and volume overload in human aortic valvular disease: An ultrasonic tissue characterization study. *J Am Soc Echocardiogr.* 1997;10(4):320-9.
16. Fielitz J, Hein S, Mitrovic V, et al. Activation of the cardiac renin-angiotensin system and increased myocardial collagen expression in human aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(5):1443-9.
17. Edvardsen T, Helle-Valle T, Smiseth OA. Systolic dysfunction in heart failure with normal ejection fraction: Speckle-tracking echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006;49(3):207-14.
18. Vinereanu D, Lim PO, Frenneaux MP, Fraser AG. Reduced myocardial velocities of left ventricular long-axis contraction identify both systolic and diastolic heart failure—A comparison with brain natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail.* 2005;7(4):512-9.
19. Henein MY, Priestley K, Davarashyi T, Buller N, Gibson DG. Early changes in left ventricular subendocardial function after successful coronary angioplasty. *Br Heart J.* 1993;69(6):501-6.
20. Henein MY, Gibson DG. Suppression of left ventricular early diastolic filling by long axis asynchrony. *Br Heart J.* 1995;73(2):151-7.
21. Henein MY, Gibson DG. Abnormal subendocardial function in restrictive left ventricular disease. *Br Heart J.* 1994;72(3):237-42.
22. Alam M, Hoglund C, Thorstrand C, Philip A. Atrioventricular plane displacement in severe congestive heart failure following dilated cardiomyopathy or myocardial infarction. *J Intern Med.* 1990;228(6):569-75.