

The use of deformation parameters in assessment of left ventricle subclinical dysfunction

Hodnotenie subklinickej systolickej dysfunkcie ľavej komory pomocou parametrov deformácie

Beňačka O, Gonçalvesová E

Kardiologická klinika Lekárskej fakulty UK a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Benacka O, Goncalvesova E. **The use of deformation parameters in assessment of left ventricle subclinical dysfunction.** Cardiology Lett. 2021;30(1):31–36

Abstract. Normal ejection fraction does not truly mean normal systolic function of the myocardium. The ejection mechanism is a complex motion consisting of many shears and rotation. The deformation in longitudinal direction is the most vulnerable part of this complex move. The initial impairment of longitudinal strain is not truly visible by simple, eyeballing, in the echocardiographic examination. The speckle tracking method is an appropriate method to detect such small impairments. In the last 15 years this method has become standard, the reference values have been set up and finally it has found clinical applications. It seems to be useful in cases in which it is necessary to evaluate if the systolic function is already subclinically damaged: typically in severe asymptomatic aortic stenosis, in cardiooncology or in differential diagnosis of thick wall myocardium. The speckle tracking option will soon be a standard part of the software package of every ultrasound machine so it is good to emphasize some practical aspects of dataset acquisition. Tab. 1, Fig. 5, Ref. 42, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: strain – longitudinal strain – speckle tracking – subclinical dysfunction

Beňačka O, Gonçalvesová E. **Hodnotenie subklinickej systolickej dysfunkcie ľavej komory pomocou parametrov deformácie.** Cardiology Lett. 2021;30(1):31–36

Abstrakt. Dobrá ejekčná frakcia neznamená vždy dobrá systolická funkcia srdca. Ejekčný mechanizmus srdca je zložený z viacerých pohybov, pričom práve longitudinálna deformácia je pri rôznych ochoreniach poškodená ako prvá. Takéto začiatkové poškodenie longitudinálnej kontrakcie nie je pri echokardiografickom vyšetrení viditeľné voľným okom. Na jeho detekciu spoľahlivo slúži metóda nazývaná speckle tracking. Za ostatných 15 rokov sa táto metodika štandardizovala, získali sa referenčné hodnoty a postupne nachádza aj klinické uplatnenie pri situáciách, kedy je nevyhnutné posúdiť, či už nedošlo k subklinickej deteriorácii systolickej funkcie. Ide najmä o asymptomatickú závažnú aortálnu stenózu, oblasť kardiokológie alebo rôzne stavy spojené s hypertrofiou stien myokardu. Speckle tracking bude onedlho úplne štandardnou výbavou prístrojov, preto okrem oblastí jej uplatnenia je vhodné zdôrazniť aj niektoré praktické aspekty pri získavaní dát na takúto analýzu. Tab. 1, Obr. 5, Lit. 42, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: deformácia – longitudinálny strain – speckle tracking – subklinická dysfunkcia

V kardiológii existujú situácie, kedy osud pacienta závisí od odpovede na otázku: „Je systolická funkcia stále normálna?“. Typickým príkladom je indikácia kardiochirurgického vý-

konu pri závažnej, ale asymptomatickej aortálnej stenóze, podávanie ďalšej chemoterapie onkologickému pacientovi, alebo diferenciálna diagnostika hypertrofických stien myo-

kardu (napríklad športovec vs. patologická hypertrofia). Systolická funkcia, to je viac ako len ejekčná frakcia ľavej komory (EF LK). V poslednom desaťročí sa čoraz viac presadzujú ďalšie echokardiografické parametre merania systolickej funkcie ľavej komory, ktoré by mali byť nielen citlivejšie, ale aj reprodukcibilnejšie. Cieľom článku je predovšetkým podať stručný praktický návod ako správne merať a hodnotiť GLS.

Systola srdca sa začína správnou elektrickou aktiváciou, pokračuje rýchlou mechanickou aktiváciou vnútorného a vonkajšieho svalového helixu (1), čo vyústi do efektívneho a rýchleho „vyžmýkania“ komory s vyvrhnutím dostatočného objemu krvi pod dostatočným tlakom. **Tabuľka 1** popisuje základné deje v systole srdca a parametre, ktoré tieto deje opisujú.

Z uvedeného vyplýva, že EF je len jedným z činiteľov celého tohto procesu. Avšak väčšina významných klinických sledovaní, z ktorých vychádzajú aj klinické odporúčania, stanovila na hodnotenie „funkcie srdca“ práve iba EF. Nemožno povedať, že tento postup je nesprávny, avšak EF nehovorí nič napríklad o skutočnom vyvrhnutom objeme krvi a taktiež sa nedá použiť pri detekcii začínajúcej, tzv. „subklinickej“ systolickej dysfunkcie. Z ostatných nevýhod EF spomeňme, že pri tzv. „biplane“ kalkulácii neberie do úvahy A3C (z angl. apical 3 chamber) projekciu a má významnú interindividuálnu aj intraindividuálnu variabilitu (2).

Samotná srdcová kontrakcia má dve hlavné mechanické zložky, ktoré fungujú v synergii. Kontrakciu longitudinálnu, t. j. skrátenie komory a kontrakciu radiálnu, t. j. hrubnutie stien. Ak hodnotíme ejekčnú frakciu, hodnotíme výsledok oboch týchto mechanizmov. Longitudinálna kontrakcia je však vulnereabilnejšia. Pri rôznych ochoreniach srdca je poškodená práve ako prvá, pričom radiálna kontrakcia môže byť kompenzačne hyperfunkčná a EF tak zostáva nezmenená. Z tohto dôvodu sa pri zisťovaní subklinického poškodenia systolickej funkcie nie je vhodné spoliehať na EF, ale je žiaduce hodnotiť longitudinálnu funkciu separátne.

Najjednoduchším parametrom na takéto hodnotenie je tzv. MAPSE (z angl. mitral anular plane systolic excursion). Avšak tento parameter neberie do úvahy, že celé srdce sa pri svojej činnosti posúva smerom od a ku sonde a taktiež je nepoužiteľné pri hodnotení stredných a apikálnych segmentov.

Modernejšie prístroje nám umožňujú hodnotiť parametre longitudinálnej deformácie (z angl. strainu) pomocou speckle tracking echokardiografie (STE). Detaily fyzikálnej podstaty tejto modality sú uvedené napríklad v medzinárodnom konsenze EACVI z roku 2015 (3). Za normálnu hodnotu globálneho longitudinálneho strainu (GLS, z angl. global longitudinal strain) považujeme -20 % (4, 5), pričom variabilita normálnych hodnôt pri použití prístrojov od rôznych výrobcov je akceptovateľná (6).

Tabuľka 1 Základné deje v systole a parametre, ktoré ich opisujú
Table 1 Basic events in systole and their characteristic parameters

Dej v systole	Parameter
Elektrická aktivácia	šírka QRS
Mechanická aktivácia vnútorného a vonkajšieho helixu	IVCT
Skrútenie oboch helixov	Twist
Miera skrátenia komory v longitudinálnom smere	GLS
Miera hrubnutia stien komôr	GRS
Relatívna zmena objemu komory	EF
Rýchlosť skrakovania komory	strain rate
Časová synchronizácia žmýkania	time dispersion
Vyvrhnutie objemu krvi pre daný telesný povrch	iSV
Vyvrhnutie krvi pod tlakom	sBP
Adaptácia vývrhového objemu na telesný výkon	Kontraktilná rezerva

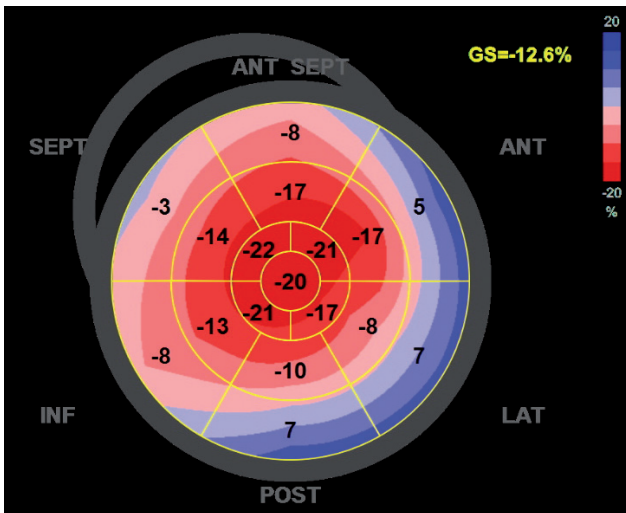
IVCT – izovolumický kontrakčný čas (*isovolumic contraction time*), GLS – globálny longitudinálny strain, GRS – globálny radiálny strain, EF – ejekčná frakcia, iSV – indexovaný vývrhový objem (*indexed stroke volume*), sBP – systolický tlak krvi (*systolic blood pressure*)

Aortálna stenóza

Podľa odporúčaní ESC aj AHA je indikovaná náhrada aortálnej chlopne pri závažnej asymptomatickej stenóze pri poklese EF LK pod 50 % (7, 8). Avšak čím nižšia je EF LK, tým horšie sú následky po kardiochirurgickom výkone (9). Ukazuje sa, že GLS môže slúžiť ako prediktor klinického vývoja a mortality u pacientov aj so stredne závažnou a závažnou aortálnou stenózou so zachovanou EF LK (10 – 16). Hlavné odporúčania ešte síce nepresadili strain ako metódu rozhodovania, avšak medzinárodný konsenzus z roku 2016 naznačil používať hranicu $GLS \leq 16\%$, kedy je už pacient rizikový a odporúča sa na korekciu asymptomatickej aortálnej stenózy (17).

Kardioonkológia

Sledovanie subklinického poškodenia srdca chemoterapeutikami má význam najmä pri kurabilných malignitách a vyvíjajúcom sa srdci. Rizikovými sú najmä mladí pacienti pod 18 rokov a potom starší ľudia nad 65 rokov. K progresii subklinickej dysfunkcie následne dochádza pri nadmernej fyzickej aktivite, tehotenstve a pôrode, alebo pri infekcii. Z chemoterapeutík ide najmä o antracyklíny (doxorubicín, daunorubicín), cyklofosamid, taxány (paklitaxel) alebo trastuzumab, sunitib. Detekovateľné abnormality strainu sú pozorované po podávaní antracyklínov, a to aj v závislosti od dávky (18). Na základe súčasných odporúčaní sa pokračovanie v potenciálne kardiotoxickom liečbe riadi iba na základe zmeny EF LK (19). GLS sa však ukazuje ako vhodnejší marker, pričom odporúčané je sledovať dynamiku v čase (nie absolútne hodnoty) (20, 21). Relatívny pokles GLS o viac 15 % sa považuje za znak kardiotoxicity (22). Na zváženie je potom iniciácia



Obrázok 1 Typický obraz tzv. „apical sparing“ (z angl. zachovaný hrot) pri amyloidóze srdca. Iný používaný názov je „cherry on the cake“ (z angl. čerešnička na torte)

Figure 1 Typical image of apical sparing in cardiac amyloidosis. Another name for this pattern is „cherry on the cake“.

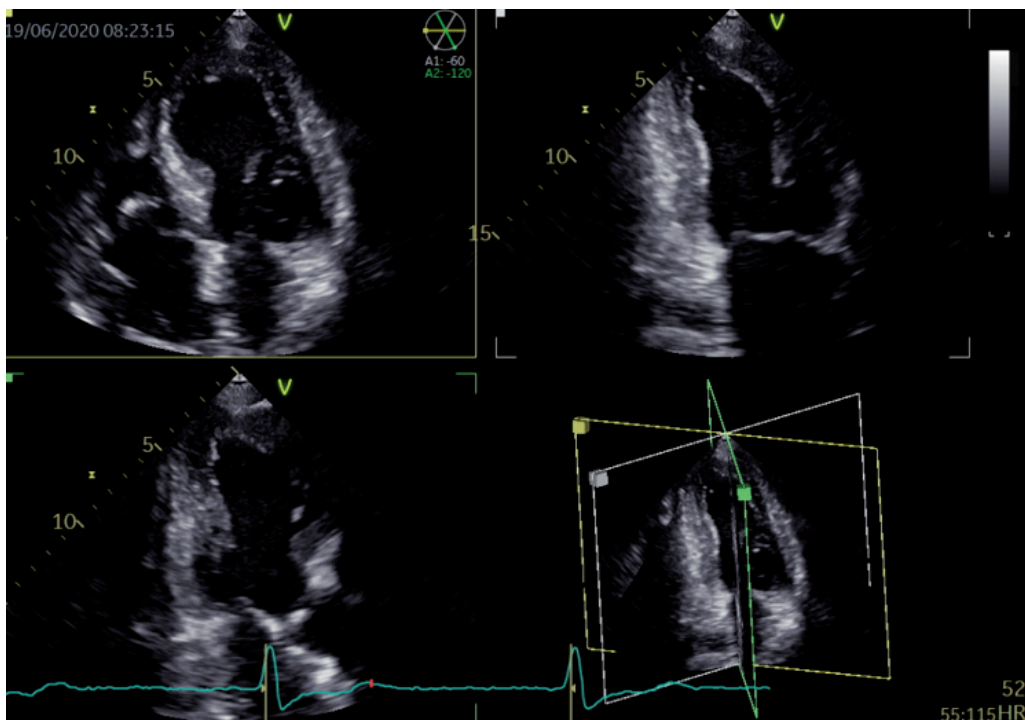
kardioprotektívnej liečby (ACEi + BB). Nezodpovedané však ostáva, aký profit by mali pacienti, ktorí by prerušili liečbu, len na základe subklinických zmien strainu (23).

Myokard s hrubou stenou

GLS ako možný diferenciálno-diagnostický nástroj amyloidózy srdca od iných hypertrofií sa skúma už od roku 2009 (24 – 26). Pomer EF LK / GLS $\geq 4,1$ vysoko významne odlišuje amyloidózu srdca od hypertrofickej kardiomyopatie (HKMP) (27). Pre amyloidózu je špecifický aj tzv. apical sparing, to znamená, že apikálne segmenty si relatívne zachovávajú svoj longitudinálny strain oproti bazálnym a stredným segmentom (**obrázok 1**) (28, 29).

Najnižší strain pozorovaný v mieste s najvyššou fibrózou je riHKMP (30). Abnormálny strain je však prítomný až pri morfolologickej hypertrofii steny, nie pri samotnom nosičstve génu v predklinickom štádiu (31). STE dokáže oddiferencovať aj tzv. apikálne typy HKMP, kde hrot je morfologicky obťažne hodnotiteľný (**obrázok 2**) (32). Takisto je možné odlišiť športovú hypertrofiu, pri ktorej je GLS normálny (33, 34). Čas > 75 ms od začiatku QRS po vrcholový longitudinálny strain sa ukazuje ako nezávislý prediktor komorových arytmií pri HKMP (35). Pri HKMP predikuje zhoršený GLS celkovo klinické ukazovatele spojené so srdcovým zlyhávaním (36 – 38), GLS $> 16\%$ sa spája s lepšou prognózou (39).

Z publikovanej literatúry a odporúčaní pre speckle tracking analýzu longitudinálneho strainu je vhodné upozorniť na tieto skutočnosti (3):



Obrázok 2 Akvizícia troch štandardných apikálnych projekcií z jedného umiestnenia 3D sondy

Figure 2 The acquisition of three standard image planes from one position of 3D probe

Akvízia obrazu pre STE LK

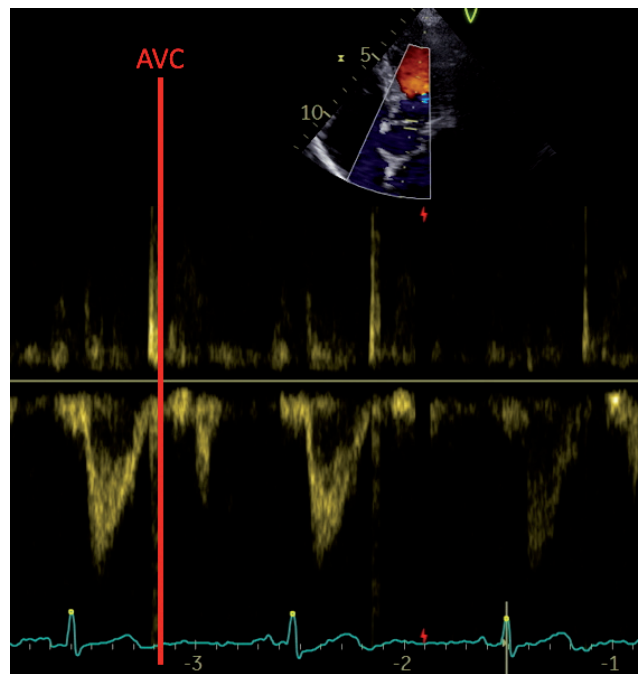
- je nevyhnutné mať pripojené EKG, nájsť optimálny zvod a upraviť amplitúdu EKG
- nastaviť hĺbku obrazu len po AV chlopne, nemusí byť vidieť predsieň (zbytočne uberá frame-rate)
- nastaviť dostatočne široký sektor (pri úzkom sektore chýbajú apikálne segmenty)
- pri akvizícii slučky vyzvať pacienta zadržať dych
- kontrolovať, či počas akvizície nie sú extrasystoly (môže byť problém zlúčiť projekcie)
- zaznamenať dostatočne kvalitnú A4C, A2C a APLAX projekciu, ak sa dá bez papilárnych svalov. Možno použiť aj jednu akvizíciu z 3D sondy na všetky projekcie (**obrázok 2**)
- definovať koniec systoly, t. j. definovať AVC (z angl. aortic valve closure) pomocou PW Dopplera v LVOT (**obrázok 3**) (40) frame-rate aspoň 40 fps (41)

Korekcia oblasti záujmu pri analýze

- oblasť záujmu, tzv. ROI (z angl. region of interest), treba umiestňovať skôr mierne endokardiálne. Epikardiálne umiestnenie ROI spôsobí, že GLS je falošne znížený (**obrázok 4**) (42)
- pri hrubých stenách zvýšiť šírku ROI
- neumiestňovať začiatok a koniec ROI na anulus AV chlopni

Hodnotenie GLS

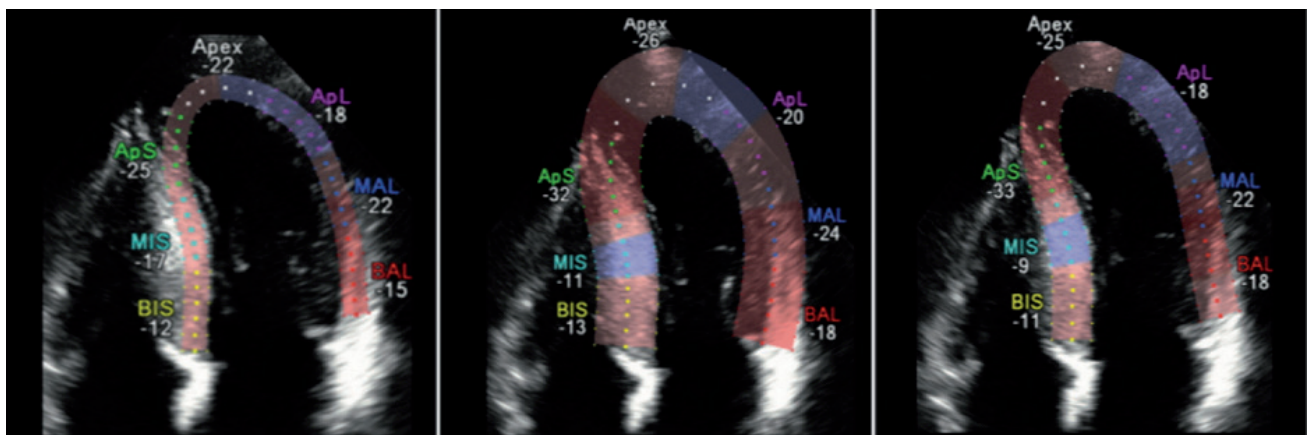
- pri klinických meraniach hodnotíme endsystolický strain, t. j. hodnotu v momente uzáveru aortálnej chlopne (**obrázok 5**). Z aritmetického priemeru jednotlivých regionálnych endsystolických strainov sa vypočíta GLS (z angl. global longitudinal strain)



Obrázok 3 Stanovenie uzáveru aortálnej chlopne z výtokového traktu ľavej komory

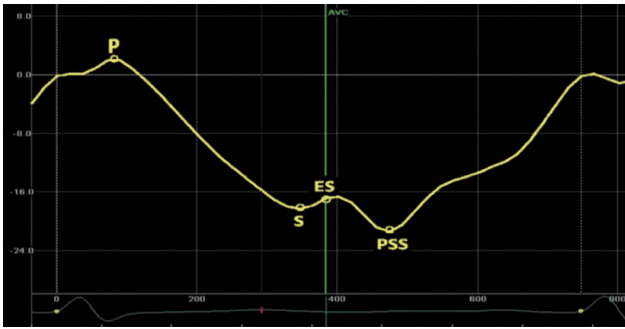
Figure 3 The assignment of aortic valve closure moment in left ventricle outflow tract
AVC – aortic valve closure

- norma pre GLS je -20 %, vekom táto norma klesá ku asi -16 % (5)
- keďže longitudinálny strain má iba záporné hodnoty, potom ako „znížený“ strain hodnotíme paradoxne také číselné výsledky, ktoré sú matematicky vyššie



Obrázok 4 Chyby meraní pri nevhodnom nastavení oblasti záujmu. Vľavo príliš úzky región, ktorý nadhodnocuje, v strede príliš široký, ktorý podhodnocuje a napravo správne ohraničenie regiónu.

Figure 4 Common mistakes in measurements caused by wrong setup of region of interest (ROI). Left: too narrow ROI overestimates strain. In the middle: too wide ROI underestimates strain. Right: proper ROI width setup.



Obrázok 5 Krivka longitudinálneho strainu s jednotlivými momentami

Figure 5 The standard curve of longitudinal strain with its characteristic time moments
 P – včasný pozitívny strain, S – vrcholový systolický strain, ES – end-systolický strain, PSS – post-systolické skrátenie
 P – early positive strain; S – peak systolic strain; ES – end-systolic strain; PSS – post-systolic shortening

hodnoty (t. j. bližšie k nule). Napríklad pacient má znížený (zhoršený) GLS na -8 %.

- častokrát je viac ako absolútna hodnota dôležitejšia zmena v čase, t. j. tzv. hodnotenie dynamiky GLS pri follow-upoch
- fyziologicky existuje gradient regionálnych longitudinálnych strainov od základu k apexu, pričom apex máva najvyššie hodnoty (t. j. najviac negatívne). Tento gradient býva zachovaný aj pri globálnom postihnutí (napríklad pri DKMP)

Post-systolic shortening (PSS)

- existuje fyziologický a patologický PSS
- fyziologický PSS je spôsobený tým, že v diastole sa relaxácia vonkajšieho svalového helixu začína od základu k hrotu a vnútorného helixu naopak. Ide o dôležitý mechanizmus diastolického nasávania krvi
- fyziologicky sa PSS vyskytuje najmä na bazálnom septálnom segmente a niekedy na apexe a nebýva viac ako 20 % navyše
- pri stress echu je pri ischémii indukovaný patologický PSS v postihnutom segmente (v systole sa takéto segment „vyduje“ a v diastole naopak skrúti)
- pri viabilnej akinéze PSS prítomný je, pri aviaibilnej jazve PSS prítomný nie je, tkanivo nemá žiadnu elasticitu a nemení dĺžku

Speckle tracking echokardiografia preukazuje čoraz väčšiu spoľahlivosť a opodstatnenosť v klinickej praxi. Technologický pokrok hardvéru aj softvéru z nej určite spraví bežnú výbavu budúcich echokardiografických prístrojov. Už teraz je globálny longitudinálny strain parameter vhodný na včasnú detekciu subklinickej zmeny funkcie LK, ktorá nastupuje ešte pred znížením EF LK.

Literatúra

1. Torrent-Guas F, Kocica MJ, Corno A, et al. Towards new understanding of the heart structure and function. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2005;27:191-201.
2. Beňačka O, Horváth V, Hatala R, et al. Exact classification of left ventricular function. *Cardiology Lett*. 2020;29:229-234.
3. Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyanski P, 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1-11.
4. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, et al. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:185-191.
5. Alcidi GM, Esposito R, Evola V, et al. Normal reference values of multilayer longitudinal strain according to age decades in a healthy population: A single-centre experience. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:1390-1396.
6. Farsalinos KE, Daraban AM, Ūrlü S, et al. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28:1171-1181. e2.
7. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-e142.
8. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-2791.
9. Lund O, Flø C, Jensen FT, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in aortic stenosis: Prognostic value after valve replacement and underlying mechanisms. *Eur Heart J* 1997;18:1977-1987.
10. Salaun E, Casalta AC, Donal E, et al. Apical four-chamber longitudinal left ventricular strain in patients with aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction: analysis related with flow/gradient pattern and association with outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:868-878.
11. Ng ACT, Prihadi EA, Antoni MC, et al. Left ventricular global longitudinal strain is predictive of all-cause mortality independent of aortic stenosis severity and ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;1:859-867.
12. Kearney LG, Lu K, Ord M, et al. Global longitudinal strain is a strong independent predictor of all-cause mortality in patients with aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:827-833.
13. Lafitte S, Perlant M, Reant P, et al. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:414-419.

14. Lancellotti P, Donal E, Magne J, et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart* 2010;96:1364-1371.
15. Carstensen HG, Larsen LH, Hassager C, et al. Basal longitudinal strain predicts future aortic valve replacement in asymptomatic patients with aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:283-292.
16. Sato K, Seo Y, Ishizu T, et al. Prognostic value of global longitudinal strain in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circulation Journal* 2014;CJ-14-0726.
17. Dulgheru R, Pibarot P, Sengupta PP, et al. Multimodality imaging strategies for the assessment of aortic stenosis: viewpoint of the Heart Valve Clinic International Database (HAVEC) Group. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2016;9:e004352.
18. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2511-2522.
19. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063-1093.
20. Nolan MT, Plana JC, Thavendiranathan P, et al. Cost-effectiveness of strain-targeted cardioprotection for prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Int J Cardiol.* 2016;212:336-345.
21. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Part A):2751-2768.
22. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:2768-2801.
23. Yeh ET, Vejpongsa P. Subclinical cardiotoxicity associated with cancer therapy: early detection and future directions. 2015, American College of Cardiology Foundation Washington, DC. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2523-2525.
24. Buss SJ, Emami M, Mereles D, et al. Longitudinal left ventricular function for prediction of survival in systemic light-chain amyloidosis: incremental value compared with clinical and biochemical markers. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1067-1076.
25. Sun P, Stewart WJ, Yang XS, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *Am J Cardiol.* 2009;103:411-415.
26. Falk RH. Pondering the prognosis and pathology of cardiac amyloidosis: answers breed questions. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2016;9:131-149.
27. Pagourelas ED, Duchenne J, Mirea O, et al. The relation of ejection fraction and global longitudinal strain in amyloidosis: implications for differential diagnosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2016;9:1358-1359.
28. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2012;98:1442-1448.
29. Senapati A, Sperry BW, Grodin JL, et al. Prognostic implication of relative regional strain ratio in cardiac amyloidosis. *Heart* 2016;102:748-754.
30. Kim EK, Lee SCh, Hwang JW, et al. Differences in apical and non-apical types of hypertrophic cardiomyopathy: a prospective analysis of clinical, echocardiographic, and cardiac magnetic resonance findings and outcome from 350 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:678-686.
31. Ho CY, Carlsen Ch, Køber L, et al. Echocardiographic strain imaging to assess early and late consequences of sarcomere mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2:314-321.
32. Kim EK, Lee SCh, Hwang JW, et al. Differences in apical and non-apical types of hypertrophic cardiomyopathy: a prospective analysis of clinical, echocardiographic, and cardiac magnetic resonance findings and outcome from 350 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:678-686.
33. Afonso L, Kondur A, Abraham TP, et al. Two-dimensional strain profiles in patients with physiological and pathological hypertrophy and preserved left ventricular systolic function: a comparative analyses. *BMJ Open* 2012;2:e001390.
34. D'Andrea A, Radmilovic J, Ballo P, et al. Left ventricular hypertrophy or storage disease? The incremental value of speckle tracking strain bull's-eye. *Echocardiography* 2017;34:746-759.
35. Haland TF, Almaas VM, Hasselberg NE, et al. Strain echocardiography is related to fibrosis and ventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:613-621.
36. Reant P, Reynaud A, Pillois XP, et al. Comparison of resting and exercise echocardiographic parameters as indicators of outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2015;28:194-203.
37. Reant P, Mirabel M, Lloyd G, et al. Global longitudinal strain is associated with heart failure outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2016;102:741-747.
38. Saito M, Okayama H, Yoshii T, et al. Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:617-623.
39. Hartlage GR, Kim JH, Strickland PT, et al. The prognostic value of standardized reference values for speckle-tracking global longitudinal strain in hypertrophic cardiomyopathy. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2015;31:557-565.
40. Mada RO, Lysyanski P, Daraban AM, et al. How to define end-diastole and end-systole?: impact of timing on strain measurements. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2015;8:158-160.
41. Rösner A, Barbosa D, Aarsaether E, et al. The influence of frame rate on two-dimensional speckle-tracking strain measurements: a study on silico-simulated models and images recorded in patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1137-1147.
42. Collier P, Phelan D, Klein A. A test in context: myocardial strain measured by speckle-tracking echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1043-1056.