

Speckle tracking echocardiography and diagnosis of subclinical myocardial dysfunction past, present, future

Speckle tracking echokardiografia a diagnostika subklinickej formy poškodenia myokardu – minulosť, súčasnosť, budúcnosť

Vachalcová M, Valočik G, Kurečko M

Klinika kardiológie, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s. a LF UPJŠ, Košice, Slovenská republika

Vachalcova M, Valocik G, Kurecko M. **Speckle tracking echocardiography and diagnosis of subclinical myocardial dysfunction – past, present, future.** Cardiology Lett. 2015;24(1):19–24

Abstract. Nowadays, there is an attempt to diagnose subclinical myocardial damage, so allowing early intervention and prevention of its progression to heart failure. Speckle-tracking echocardiography (STE) appears to be a promising method of meeting these criteria and its prognostic value has been confirmed in several clinical trials. Two-dimensional myocardial deformation imaging has its limitations, and so with development of ultrasonic technique attention is drawn to the efficiency of three-dimensional STE. Analysis of the most recent parameters of 3D STE (principal strain analysis) facilitates evaluation of myocardial deformation and understanding of subclinical myocardial dysfunction. It is believed that in the future this method could be used for early diagnosis, followed by providing effective care for patients with no signs of cardiac insufficiency. The aim of this review is to provide the most recent information about STE and its potential application in the clinical setting. Fig. 1, Tab. 1, Ref. 23, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: subclinical myocardial damage – speckle tracking echocardiography – myocardial deformation – heart failure

Vachalcová M, Valočik G, Kurečko M. **Speckle tracking echokardiografia a diagnostika subklinickej formy poškodenia myokardu – minulosť, súčasnosť, budúcnosť.** Cardiology Lett. 2015;24(1):19–24

Abstrakt. V súčasnosti prevláda snaha o diagnostiku subklinického poškodenia myokardu, ktorá by umožnila včasný zásah a zabránenie progresie postihnutia do štádia srdcového zlyhávania. Speckle-tracking echokardiografia (STE) sa javí ako sľubná metóda, ktorá by tieto kritériá mohla spĺňať a jej prognostická hodnota už bola potvrdená vo viacerých klinických štúdiách. Dvojrozmerné zobrazenie deformácií má svoje limitácie, preto sa pozornosť spolu s rozvojom ultrazvukovej techniky upriamila na využiteľnosť trojrozmernej STE. Analýza najnovších parametrov, získaných 3D STE (principal strain analysis), uľahčuje hodnotenie myokardiálnej deformácie a pochopenie subklinickej dysfunkcie myokardu. Predpokladá sa, že v budúcnosti by sa táto metóda mohla používať na včasnú diagnostiku s následným poskytnutím efektívnej starostlivosti u pacientov bez známk kardiálnej insuficiencie. Cieľom tohto prehľadového článku je sprostredkovať najaktuálnejšie informácie týkajúce sa metódy STE a jej potenciálnej aplikácie v klinickej praxi. Obr. 1, Tab. 1, Lit. 23, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: subklinické poškodenie myokardu – speckle tracking echokardiografia – deformácia myokardu – srdcové zlyhanie

Rozvoj ultrazvukových metód viedol k rýchlejšiemu, jednoduchšiemu a neinvazívnemu hodnoteniu globálnej a regionálnej funkcie myokardu. Posúdenie kinetiky a deformácie štandardným echokardiografickým zobrazením je vysoko subjektívne a závisí od skúseností vyšetrojúceho. Pozornosť odbornej verejnosti sa preto upriamila na deformačné parametre získané tkanivovým dopplerom (TDI) alebo STE, ktoré predstavujú vhodný ukazovateľ regionálnej mechaniky myokardu. STE prekonala limitácie TDI. Na základe identifikácie a analýzy ultrazvukových obrazcov, ktoré vznikajú interferenciou a odrazom ultrazvuku pri prechode tkanivom myokardu, umožňuje hodnotiť regionálnu a globálnu deformáciu, rotáciu, respektíve torziu ľavej komory (LK). Tieto špecifické obrazce (speckles – škvrny) sa štandardne vyhodnocujú v dvojrozmernom zobrazení (1). Pohyb srdca je trojrozmerný dej, preto sa s rozvojom nového hardvéru a softvéru do popredia dostáva jeho trojrozmerné hodnotenie prostredníctvom 3D STE.

Základný princíp a terminológia

Zobrazenie deformácie a rýchlosti deformácie

Tkanivová dopplerovská echokardiografia ako prvá ultrazvuková metóda iniciovala záujem o hodnotenie regionálnej deformácie daného segmentu myokardu (strain-S) a rýchlosti tejto deformácie (strain rate-SR). Strain predstavuje percentuálnu zmenu v porovnaní s originálnym rozmerom sledovaného segmentu a pojmom strain rate sa označuje rýchlosť tejto zmeny. Limitáciou TDI je závislosť od dopplerovského insonačného uhla pri jednorozmernom zobrazení, nevyhnutnosť používania vyššej snímkovacej frekvencie (FR) a ovplyvnenie extrakardiálnymi pohybmi (2).

Táto metóda bola preto nahradená dvojrozmernou STE. Jej princípom je identifikácia veľmi špecifických ultrazvukových obrazcov (speckle – škvrna) daného segmentu myokardu. Obrazce pozostávajú z jednotlivých, relatívne konštantne veľkých elementárnych bodov distribuovaných podľa zloženia a ultrazvukovej interferencie myokardu. Podobne ako odtlačok prsta v daktyloskopii si uchovávajú svoj špecifický charakter počas srdcového cyklu. Následne sa speckle daného segmentu, respektíve definovanej vyšetrovanej oblasti záujmu, identifikujú pomocou špeciálneho softvéru, spriemerujú a vyhodnotia. Analyzuje sa rýchlosť, zmena ich polohy (displacement) a deformačné parametre. Možnosťou STE je obmedzenie záujmu iba na subendokardiálnu vrstvu myokardu s jej selektívnym hodnotením. Kľúčovým bodom je prostredníctvom optimalizácie FR zaznamenať najvyšší počet adekvátnych speckle v priebehu jedného srdcového cyklu. FR je vyššia ako frekvencia pre konvenčne používané dvojrozmerné zobrazenia a pohybuje sa v rozmedzí 70 – 90 snímok/s (minimálne 50/s). Použitie nižších hodnôt FR vedie

k nepresnej identifikácii speckle a obmedzeniu citlivosti na zachytenie veľmi rýchlych udalostí. Naopak, vyššie hodnoty znižujú priestorové rozlíšenie danej metódy (1, 3).

STE umožňuje posúdiť nielen skracovanie, predlžovanie a zúženie tkaniva, vyjadrené longitudinálnou (LS), cirkumferenciálnou (CS), radiálnou (RS) a transversálnou (TS) deformáciou, ale aj tzv. zastrihnuté deformácie (shear strain), cirkumferenciálne-longitudinálnu, cirkumferenciálne-radiálnu a longitudinálne-radiálnu, získané pohybom rovinných vrstiev oproti sebe v zakrivenom modifikovanom priestore. Myokardiálna cirkumferenciálne-longitudinálna shear deformácia vedie ku rotácii, stočeniu (twist) a torzii ľavej komory. STE ako prvá echokardiografická metóda umožňuje kvantitatívnu analýzu nielen regionálnej a globálnej deformácie, ale aj rotačných parametrov LK (4).

Rotácia, torzia, twist, untwist

Ľavá komora pozostáva zo svalových vlákien, ktoré sú v subendokardiálnej vrstve orientované longitudinálne pravootočivo, v strednej časti prevažne cirkulárne a v subepikarde prechádzajú do longitudinálnej ľavotočivej špirály. Funkčným následkom tejto trojrozmernej špirálovitej štruktúry je cyklicky sa opakujúca systolická twist deformácia, ktorá vyplýva z rotácie bázy srdca (vyjadrenej v stupňoch alebo radiánoch) v smere hodinových ručičiek a apikálnej rotácie v opačnom smere (pri pohľade z úrovne srdcového hrotu). Vrcholový systolický twist možno vypočítať z rozdielu maximálnej hodnoty apikálnej a bazálnej rotácie LK.

Twist ľavej komory má hlavnú úlohu vo vytváraní ejekčnej frakcie. Umožňuje, aby 15 % skrátenie myocytov viedlo k viac ako 60 % redukcii objemu ľavej komory. Smer twist je riadený subepikardiálnymi vláknami myokardu. Tento parameter umožňuje diagnostiku subendokardiálnej dysfunkcie, pretože pri subendokardiálnej ischemii sa znižuje kontrakcia svalových vlákien, čo následne vedie k strate ich „protitahu“ vzhľadom na subepikard a nárast hodnoty twist. Nárast hodnoty twist bol popísaný u pacientov s hypertrofickou kardiomyopatiou (HCM), aortálnou stenózou, diabetes mellitus a v skupine zdravých starších pacientov.

Twist svojím zvýšením slúži ako kompenzačný mechanizmus straty myokardiálnej kontrakcie v iných smeroch, pri subendokardiálnej dysfunkcii ide o stratu kontrakcie v longitudinálnom smere. Týmto spôsobom je zabezpečené zachovanie EF ľavej komory. U pacientov so srdcovým zlyhávaním sa znížená hodnota twistu spája so stratou kompenzačných mechanizmov a prejavuje sa poklesom EF.

„Odkrútenie“ (untwist) začína tesne pred koncom systoly, po vrchole stočenia. Twist deformácia počas systoly vedie nielen k ejekcii krvi, ale aj uskladneniu potenciálnej energie. Vo fáze izovolumetrickej relaxácie sa stočené vlákna správajú ako stlačená pružina, ktorá sa povolí a náhle uvoľní uskladnenú energiu. Počas tejto fázy nastáva približne 40 %

untwist ľavej komory. Untwist predstavuje elastický spätný ťah spôsobený uvoľnením uskladnenej energie a má dôležitú úlohu pri diastolickom plnení LK a pri diagnostike diastolickej dysfunkcie LK (5). Doteraz uverejnené štúdie dokázali, že pacienti s HCM a aortálnou stenózou mali počas fázy izovolumetrickej relaxácie oneskorený untwist a jeho priemerná rýchlosť (untwisting rate) bola znížená (6, 7). Vyplýva z toho, že u pacientov s diastolickou dysfunkciou a normálnou EF je twist zachovaný alebo zvýšený. Untwist a untwisting rate sú zachované, redukované alebo výrazne oneskorené.

Pojem torzia sa vzťahuje ku gradientu vznikajúcemu počas rotácie od hrotu k báze srdca v pozdĺžnej osi LK a je vyjadrená v stupňoch na cm alebo radiánoch na meter. Absolútny rozdiel rotácie LK od jej hrotu k báze je klasifikovaný ako čistý twist uhol (net twist angle) LK alebo čistý uhol torzie (net torsion angle). Dĺžka ľavej komory a jej diameter sa počas srdcového cyklu dynamicky menia, a preto možno posúdiť iba vrcholové hodnoty torzie, vo vzťahu k jednotlivým veľkostiam LK (8).

Trojrozmerná speckle-tracking echokardiografia

Činnosť srdca je trojrozmerným dejom, preto 2D zobrazenie má svoje výrazné limitácie (9). Na získanie všetkých deformačných parametrov zo všetkých segmentov LK je pri 2D STE nevyhnutné uskutočniť šesť záznamov z parasternálnych a apikálnych projekcií LK.

Schopnosť hodnotiť skutočnú myokardiálnu 3D deformáciu a pohyb použitím rôznych prístupov 3D STE kardiológovi umožní presnejšie posúdenie regionálnej myokardiálnej mechaniky, určenie diagnózy, prognózy a nastolenie adekvátnej terapie. Tieto 3D prístupy hodnotia všetky deformačné komponenty, vo všetkých segmentoch LK z jediného záznamu. Navyše, nevykazujú chyby v určovaní hodnôt deformačných parametrov, ktoré vyplývajú z pohybu mimo rovinu a teoreticky by mohli umožniť precíznejší výpočet rotačných parametrov, najmä twist LK a zaznamenanie shear deformácií.

Postup hodnotenia

Všetky doposiaľ dostupné techniky používajú v trojrozmernom zobrazení rovnaký postup hodnotenia deformácie.

Iniciálne je zachytená end-systola a end-diastola alebo automaticky (podľa EKG), alebo manuálne (vizuálnym zhodením srdcového cyklu a označením snímok s najmenšími a najväčšími objemami).

V ďalšom kroku, v závislosti od používaného softvéru, je manuálne, poloaufomaticky alebo automaticky určená endokardiálna hranica, niekedy v kombinácii s hranicou epikardu. Zvyčajne tento krok zahŕňa snímku na konci diastoly, ale niektoré softvéry vyžadujú opakovanie procesu aj na konci systoly. LK je podľa používaného modelu rozdelená na 16 – 18

segmentov. Na orientáciu týchto segmentov je zvolený určitý anatomický bod, napríklad pravá komora.

Nakoniec sú v priebehu srdcového cyklu vyhodnotené deformácie danej oblasti, buď deformačnými krivkami (táto varianta je znázornená na **obrázku 1**), použitím tzv. polárnych máp (bull's-eye plots) alebo zobrazením deformovaného povrchu. Základné rozdiely medzi aktuálne dostupnými prístupmi 3D STE sa prejavujú v tomto konečnom kroku.

Základné 3D prístupy

Najpoužívanější 3D STE prístup je block matching (zhoda blokov). Založený je na existencii stabilných speckle v za sebou nasledujúcich objemoch. Pohyb tkaniva je určený rozmiestnením speckle v jednotlivých snímkach. Vďaka jednoduchosti a rýchlosti je táto metóda populárna a v súčasnosti sú už dostupné aj jej komerčné varianty.

Ďalším 3D prístupom je elastic registration (registrácia elastického obrazu). Pri tejto metóde je snímka deformovaná vo viacerých krokoch tak, aby sa čo najviac zhodovala s nasledujúcou snímkou. Na rozdiel od predchádzajúceho prístupu je pri elastic registration simultánne registrovaný pohyb v celom myokarde. Táto metóda sa používa doposiaľ vo výskume, ale v budúcnosti sa uvažuje o jej komerčnej dostupnosti.

Posledným 3D prístupom je model-based prístup (založený na modelovom obraze). Podľa najnovších poznatkov sa zostavené modely tiež môžu použiť na sledovanie kinetiky a hodnotenia deformácie. Zahŕňajú napríklad biomechanický model alebo štatistický model, ktorý umožní opísať presný tvar LK, respektíve jej typický pohyb (10).

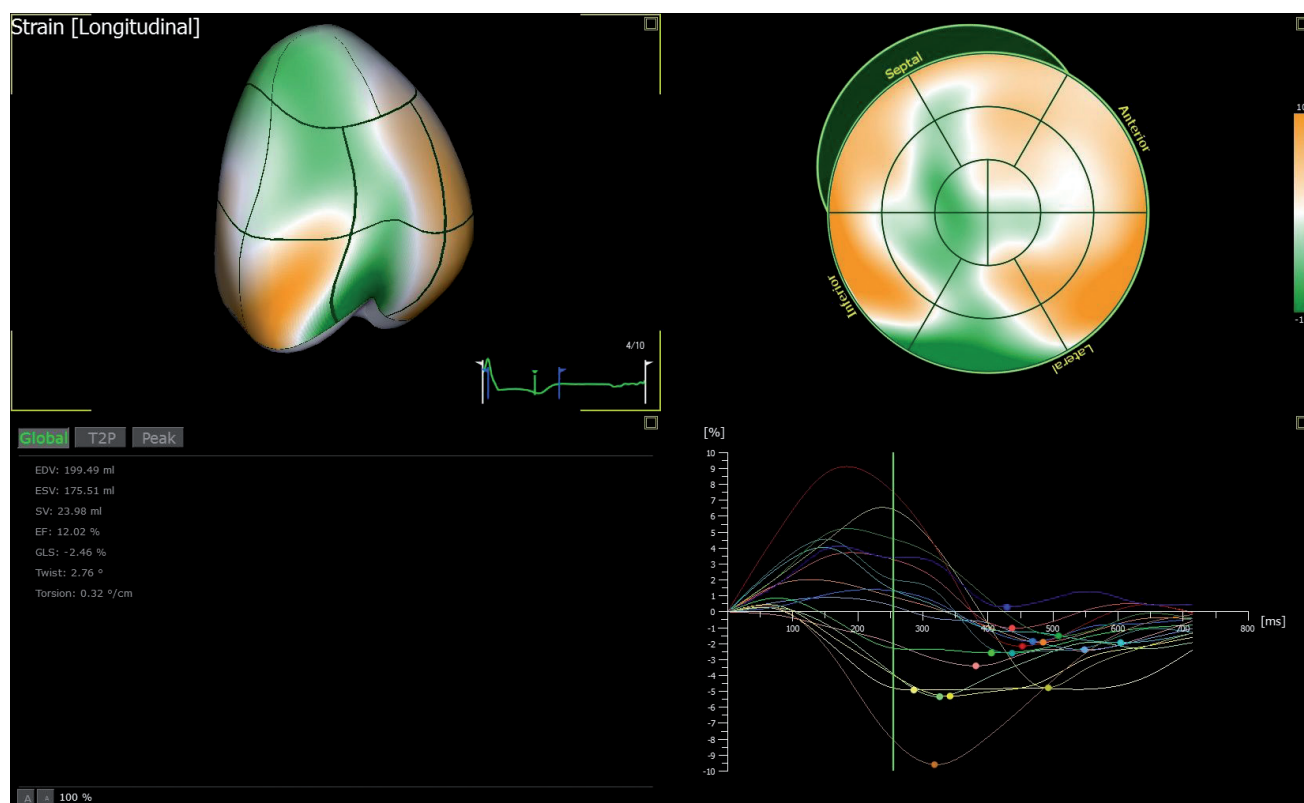
Porovnanie s ostatnými zobrazovacími metódami a obmedzenia 3D STE

Trojrozmerná STE bola porovnaná s TDI, 2D-STE, sonomikrometriou a MRI. Doteraz uverejnené štúdie ukázali dobrú koreláciu medzi hodnotami regionálnej deformácie, získanými 3D prístupom a sonomikrometriou (11, 12).

Trojrozmerná STE má v klinickej praxi veľký potenciál nahradiť 2D ST a TDI. Zhrnutie hlavných výhod a limitácií TDI, 2D ST a 3D STE je uvedené v **tabuľke 1**. Spoľahlivosť a význam deformačných parametrov 3D ST už boli dokázané viacerými štúdiami. Výhodou je realizácia iba jedinej snímky na získanie deformácie vo všetkých segmentoch ľavej, ale aj pravej komory. Súčasne zabezpečuje precíznejšie meranie torzie a vzhľadom na výpočet deformácie celého myokardu umožňuje extrahovať aj shear strain, kombinujúcu deformáciu v dvoch rozdielnych smeroch.

Area strain

Určenie radiálnej deformácie pomocou 3D STE je problematické. Vykazuje najnižšiu koreláciu s MRI a 2D STE (11, 13).



Obrázok 1 3D longitudinálna deformácia

Figure 1 3D longitudinal strain

EDV – enddiastolický objem (*end-diastolic volume*), ESV – endsystolický objem (*end-systolic volume*), SV – vývrhový objem (*stroke volume*), EF – ejekčná frakcia (*ejection fraction*), GLS – globálna longitudinálna deformácia (*global longitudinal strain*)

Tabuľka 1 Hlavné výhody a limitácie TDI, 2D ST a 3D STE (10)

Table 1 Main advantages and limitations of TDI, 2D ST and 3D STE (10)

	TDI	2D STE	3D STE
Uskutočniteľnosť (<i>Feasibility</i>)	++	++	+
Reprodukovateľnosť (<i>Reproducibility</i>)	++	++	+++
Časové rozlíšenie deformačných kriviek (<i>Temporal resolution of strain curves</i>)	+++	+	-
Priestorové rozlíšenie deformačných kriviek (<i>Spatial resolution of strain curves</i>)	++	+	+
Uhlová nezávislosť (<i>Angle independency</i>)	-	+	++
Overenie (<i>Validation</i>)			
Simulované modely (<i>Simulated models</i>)	+	+	+
In vitro experimentálne modely (<i>In vitro experimental setting</i>)	+(+)	+(+)	+
In vivo experimentálne modely (<i>In vivo experimental setting</i>)	++	++	++
Porovnanie s inými metódami v klinickej praxi (<i>Comparison against other techniques in clinical setting</i>)	++	+++	+
Definované normálne hodnoty (<i>Defined normal values</i>)	+++	+++	-
Časová efektívnosť (<i>Time efficiency</i>)	-	++	++
Štandardizácia softvérových balíčkov ponúkaných viacerými spoločnosťami (<i>Standardization of software packages offered by different vendors</i>)	-	-	-

– slabé alebo žiadne (*poor or none*), + zmysluplné (*reasonable*), ++ dobré (*good*), +++ veľmi dobré (*very good*), TDI – tkanivový doppler (*tissue doppler imaging*), 2D STE – dvojrozmerná speckle tracking echokardiografia (*two dimensional speckle tracking echocardiography*), 3D STE – trojrozmerná speckle tracking echokardiografia (*three dimensional speckle tracking echocardiography*)

Jej hodnotu možno odvodiť prostredníctvom longitudinálnej a cirkumferenciálnej deformácie, respektíve vyjadriť ako tzv. area strain ($AS = LS + CS$ a $RS = -AS$). AS odráža 3D deformáciu a zmeny v oblasti endokardu počas kontrakcie a relaxácie LK. Javí sa ako sľubný neinvazívny prostriedok identifikácie ischémie myokardu a asynchronie LK (9, 10).

Rýchlosť deformácie

Vzhľadom na nízke časové rozlíšenie, žiadna aktuálne dostupná metóda 3D STE nie je schopná merať adekvátnu rýchlosť deformácie, ktorá v porovnaní s deformáciou presnejšie odráža regionálnu myokardiálnu mechaniku. Toto hodnotenie by vyžadovalo snímkovaciu frekvenciu minimálne 160 Hz, kým na určenie trojrozmerných deformácií postačuje 20 – 40 Hz.

Ďalším obmedzením 3D STE je vyhodnotenie deformácie v bazálnej oblasti LK, ktorá vykazovala najnižšiu koreláciu s 2D STE (10).

Klinické využitie STE

Hlavným klinickým potenciálom STE je identifikácia subklinického poškodenia myokardu. Subendokardiálna zložka myokardu je najvulnerabilnejšia na poškodenie a vzhľadom na architektóniku svalových vlákien sa zmeny prejavajú najskôr v longitudinálnej deformácii. Stredná a subepikardiálna časť môžu byť spočiatku nepoškodené a cirkumferenciálna deformácia spolu s twist vykazujú normálne hodnoty alebo sú zvýšené. Je to prejav kompenzácie s cieľom zachovať systolickú funkciu LK. Ako už bolo spomenuté skôr, pri diastolickej dysfunkcii LK so zachovanou EF môžeme pozorovať oneskorený untwist.

Na druhej strane, akútny transmuralný infarkt alebo progresia ochorenia vedie ku súčasnému poškodeniu všetkých vrstiev myokardu a tým k redukcii cirkumferenciálnej, radiálnej deformácie a rotačných parametrov, ktoré sa prejavujú znížením EF LK.

Všeobecne možno konštatovať, že ľavokomorová longitudinálna deformácia má potenciál na zachytenie včasného, subklinického poškodenia myokardu, ktorý ešte nie je možné zaznamenať štandardnými echokardiografickými meraniami. Zvyšné deformačné a rotačné parametre poukazujú na väčší rozsah postihnutia, respektíve progresiu ochorenia a umožňujú patofyziologické nahliadnutie do mechanizmu ľavokomorovej dysfunkcie (4).

Prediktívna hodnota deformačných parametrov, spomedzi ktorých vyniká longitudinálna deformácia, bola potvrdená u pacientov so srdcovým zlyhávaním, koronárnou chorobou srdca, akútnym koronárnym syndrómom, chlopňovými a metabolickými ochoreniami. Navyše, STE umožňuje predikovať zvýšené riziko náhlejšej srdcovej smrti aj u asymptomatických jedincov (14 – 20).

Aplikácia STE bola rozšírená na posúdenie deformácie pravej komory a ľavej predsieň. Sú však potrebné ešte ďalšie štúdie na potvrdenie jej validity (21, 22).

Metóda STE sa javí ako vhodná aj na diagnostiku asynchronie LK. Umožňuje výber responderov resynchronizačnej terapie (CRT) prostredníctvom radiálnej a transverzálnej deformácie pri 2D zobrazení a prostredníctvom area strain, ako aj activation imaging pri 3D zobrazení. Activation imaging využíva 3D STE a deformačné parametre na definovanie začiatkov deformácií jednotlivých segmentov, následne ako farebne kódovaný systém zobrazuje oneskorenú mechanickú aktiváciu modrou alebo ružovou farbou (9).

3D STE môže byť v súčasnosti úspešne aplikovaná na hodnotenie globálnej deformácie LK, avšak jej zameranie na regionálne deformácie predstavuje ešte stále veľkú výzvu.

V nedávno uverejnenej štúdii Gianni Pedrizzetti et al. (23) sa autori zamerali na diagnostiku subklinického poškodenia myokardu u pacientov s arteriálnou hypertenziou. Použili nové parametre trojrozmernej STE, a to tzv. hlavnú (principal strain) a sekundárnu deformáciu (secondary strain). Principal strain sa vzťahuje ku skracovaniu a secondary strain lepšie odráža transverzálne prepojenie medzi susediacimi svalovými vláknami. Zistili, že napriek nezmeneným hodnotám CS a LS mali hypertonici redukovanú sekundárnu deformáciu. Analýza hlavnej deformácie (principal strain analysis – PSA) v trojrozmernom zobrazení tak môže v budúcnosti uľahčiť hodnotenie regionálnych segmentov myokardu a obmedziť potrebu zložitejšieho vyhodnocovania viacerých deformácií (longitudinálnej, cirkumferenciálnej a radiálnej).

Ešte pred zavedením tejto metódy do rutínnej klinickej praxe je potrebné potvrdiť diagnostickú a prognostickú hodnotu nových, prostredníctvom 3D STE získaných deformačných parametrov.

Záver

STE sa javí ako sľubná metóda na diagnostiku subklinickej formy poškodenia myokardu a jej prognostická hodnota pri dvojrozmernom zobrazení už bola potvrdená vo viacerých klinických štúdiách. 2D STE má svoje limitácie, ktoré prekonáva trojrozmerná analýza deformácií a rotačných parametrov. V súčasnosti sa vďaka intenzívnemu výskumu objavili nové 3D parametre, ktoré by v budúcnosti mohli uľahčiť hodnotenie deformácie myokardu. Potrebná je validácia tejto metódy, ktorá umožní jej využitie v klinickej praxi.

Literatúra

1. Hutrya M, Skála T, Kamínek M, et al. Speckle tracking echokardiografie- nová ultrazvuková metóda hodnotení globálnej a regionálnej funkcie myokardu. *Kardiol Rev Int Med* 2008;10(1):8-13.

2. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla Ch, et al. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography – Basic Concepts and Clinical Applicability. *Curr Cardiol Rev* 2009;5(2):133-148.
3. Ramamurthy BS, Trahey GE. Potential and limitations of angle – independent flow detection algorithms using radio – frequency and detected echo signals. *Ultrason Imaging* 1991;13(3):252-268.
4. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:351-369.
5. Notomi Y, Popovic ZB, Yamada H, et al. Ventricular untwisting: a temporal link between left ventricular relaxation and suction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(1):505-513.
6. van Dalen BM, Tzikas A, Soliman OI, et al. Left ventricular twist and untwist in aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2011;148(3):319-324.
7. van Dalen BM, Kauer F, Michels M, et al. Delayed left ventricular untwisting in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(12):1320-1326.
8. Sengupta P, Tajik J, Chandrasekaran K, et al. Twist Mechanics of the Left Ventricle: Principles and Application. *J Am Coll Cardiol Img* 2008;1(3):366-376.
9. Nesser HJ. Wall Motion Tracking and Activation Imaging – Latest Developments and Applications for Patients with Heart Failure. *European Cardiology* 2012;8(1):51-55.
10. Jasaityte R, Heyde B, D’hooge J. Current State of Three-Dimensional Myocardial Strain Estimation Using Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:15-28.
11. Seo Y, Ishizu T, Enomoto Y, et al. Validation of 3-dimensional speckle tracking imaging to quantify regional myocardial deformation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:451-459.
12. Papademetris X, Sinusas AJ, Dione DP, et al. Estimation of 3-D left ventricular deformation from medical images using biomechanical models. *IEEE Trans Med Imaging* 2002;21:786-800.
13. Maffessanti F, Nesser HJ, Weinert L, et al. Quantitative evaluation of regional left ventricular function using three-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with and without heart disease. *Am J Cardiol* 2009;104:1755- 1762.
14. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, et al. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17: 630- 633.
15. Bertini M, Ng AC, Antoni ML et al. Global longitudinal strain predicts long- term survival in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5:383- 391.
16. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:356-364.
17. D’Andrea A, Cocchia R, Caso P, et al. Global longitudinal speckle-tracking strain is predictive of left ventricular remodeling after coronary angioplasty in patients with recent non- ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2011;153:185-191.
18. 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.
19. Zhang X, Wei X, Liang Y, et al. Differential changes of left ventricular myocardial deformation in diabetic patients with controlled and uncontrolled blood glucose: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography-based study. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:499-506.
20. 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.
21. Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM, et al. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects. *I Am Soc Echocardiogr* 2009;22:299-305.
22. Pettersen E, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Contraction pattern of the systemic right ventricle shift from longitudinal to circumferential shortening and absent global ventricular torsion. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2450-2456.
23. Pedrizzetti G, Sengupta S, Caracciolo G et al. Three-Dimensional Principal Strain Analysis for Characterizing Subclinical Changes in Left Ventricular Function. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:1041-1050.