



Title	左室グローバルストレインの後負荷依存性変動：ハンドグリップ負荷心エコー法を用いた検討 [全文の要約]
Author(s)	本居, 昂
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第15469号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/90038
Type	theses (doctoral - abstract of entire text)
Note	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。; 配架番号 : 2787
Note(URL)	https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
File Information	MOTOI_Ko_summary.pdf



[Instructions for use](#)

学 位 論 文 (要約)

左室グローバルストレインの後負荷依存性変動：
ハンドグリップ負荷心エコー法を用いた検討

**(Afterload-dependent variability of the left
ventricular global longitudinal strain: handgrip
stress echocardiographic study)**

2023 年 3 月

北 海 道 大 学

本 居 昂

学 位 論 文 (要約)

左室グローバルストレインの後負荷依存性変動：
ハンドグリップ負荷心エコー法を用いた検討

**(Afterload-dependent variability of the left
ventricular global longitudinal strain: handgrip
stress echocardiographic study)**

2023 年 3 月

北 海 道 大 学

本 居 昂

目次

	Page No.
発表論文目録及び学会発表目録	1
要旨	2
略語表	4
1. 緒言	5
2. 方法	6
3. 結果	8
4. 考察	9
5. 総括及び結論	11
6. 謝辞	12
利益相反	12
引用文献	13

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は、以下の雑誌に投稿中である。

1. Ko Motoi, Hiroyuki Iwano, Suguru Ishizaka, Kouske Nakamura, Yoji Tamaki, Hiroyuki Aoyagi, Michito Murayama, Masahiro Nakabachi, Shinobu Yokoyama, Hisao Nishino, Sanae Kaga, Toshihisa Anzai

Paradoxical increase in global longitudinal strain by handgrip exercise despite left ventricular diastolic dysfunction.; Journal of Cardiac Failure.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 本居 昂、岩野 弘幸、石坂 傑、中村 公亮、青柳 裕之、玉置 陽生、中鉢 雅大、加賀 早苗、安斉 俊久

左室グローバルストレインの後負荷依存性変動：ハンドグリップ負荷心エコー法を用いた検討

第52回北海道地方会学術集会, 日本超音波医学会, 2022年10月17日

要旨

【背景と仮説、目的】 現在の左室心筋ストレインを用いた拡張機能評価は長軸方向の収縮指標である Global Longitudinal Strain (GLS) が主体となっている。GLS による心機能評価は、その有用性が報告されており、種々の心疾患で予後予測などに用いられている。GLS は内在性左室機能障害の鋭敏なマーカーとして左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) よりも有用であると認識されているが、その後負荷依存性も指摘されており、前負荷や後負荷、陽性変力作用などにより増減することが知られている。

運動負荷心エコーは、心不全の初期段階における心筋機能障害の早期発見に有用である。これまでのエルゴメーターを用いた運動負荷と GLS の変動についての研究報告では負荷時の GLS 低値が左室収縮障害の規定因子として報告されている。一方ハンドグリップ (HG) 負荷と GLS の変動につき検討を行ったものは非常に限られており過去に 1 つのみであった。我々は、HG 負荷による後負荷増大時の GLS は安静時 GLS よりも鋭敏に潜在性心筋障害を反映し安静時と比較し高感度な心筋機能障害のマーカーになりうると仮定した。そこで、LVEF が保たれた心疾患例で、後負荷増大時 GLS の規定因子を検討した。

【対象と方法】 本研究は前向き横断観察研究である。対象は 2020 年 9 月から 2022 年 6 月の間に、心血管系疾患の評価のために当科に入院した LVEF が保たれている (50%以上) 連続症例 100 例でこの中から中等度または重度の僧帽弁閉鎖不全症 (MR)、先天性心疾患、心内シャント、心膜疾患、ストレイン解析のための心エコー画像が不十分の症例を除外とし、最終的に 90 名の患者を登録した。心不全状態が安定していることを確認した後、現在使用している β 遮断薬などの内服薬を中止せずに HG 負荷心エコー検査を実施した。

左室拡張機能はアメリカ心エコー図学会およびヨーロッパ心血管画像学会 (American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging) のガイドラインに従って評価した。左室スティフネスの指標として収縮末期左室後壁厚に対する心周期変動の比である Diastolic Wall Strain (DWS) および左房容積係数と拡張期後期僧帽弁輪速度の比 (LAVI/a') を安静時に測定した。GLS はベンダーに依存しない汎用のスペクトルトラッキング解析用ソフトウェア (2D Strain Analysis software version TTA2.4, TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany) を用いて計測を行った。また、左房機能の評価のために同ソフトを用いて左房ストレイン (左房リザーバーストレイン、左房ブースターストレイン) を測定した。GLS は絶対値で表し HG 負荷による GLS の有意な変化は、事前に規定した絶対値差分の平均値 (2.65%) 以上の変化と定義した。

【結果】 全例 90 例 (年齢: 73.6 ± 10.6 、男性 46 名 (51%)) において HG 負荷により収縮期血圧 ($127 \pm 20 \rightarrow 146 \pm 19$ mmHg) と心拍数 ($67(58-74) \rightarrow 74(65-84)$ bpm) は増大した。HG 負荷による GLS の変化は症例により不定であり、全体では HG

負荷による GLS の変動は見られなかったが、GLS 計測値の絶対値差分の平均 (2.65%) をカットオフ値として症例を GLS 増大群, 不変群, 低下群に分けたところ、予期せぬことに GLS 低下群では臨床的および心エコー的な特徴は認められなかったが、GLS 増加群でナトリウム利尿ペプチド濃度の上昇、HG 負荷に対する変時性応答の鈍化 (心拍数の変化量 増加群: 5 (0-11)、不変群: 8 (3-10)、低下群: 10.5 (7-15)bpm、 $P<0.01$)、進行した LV 拡張機能障害 (グレード II/III 拡張障害: 増加群 44%、不変群 27%、低下群 12%、 $P<0.01$) が特徴的であった。左室拡張機能の心エコーパラメータと血行動態パラメータの独立性を検証するために多変量名義ロジスティック解析を行った結果、ナトリウム利尿ペプチドの増加や血圧の変化と心拍数の変化を調整しても、DWS、左房ブースターストレイン、II 度以上の拡張機能障害が GLS の増加を規定した。

【考察】本研究では HG 負荷により予想に反し GLS 増加を呈する症例を認め、HG 負荷時の GLS 増加は左室のスティフネス増加と左房ブースター機能の低下によって示される左室拡張機能障害を認めた。さら左室スティフネスのパラメータと左房ブースター機能のパラメータは、HG 負荷による血行動態の変化とは独立して GLS 増加を規定した。生理学的には、後負荷以外のいくつかの要因が心筋のストレインを変化させることができる。前負荷の減少、心拍数の増加、交感神経活性化の減少、および後負荷の増加は、心筋のストレインを減少させることが知られている。これらのうち、HG 負荷は心臓の後負荷を増加させるが、これは主に心拍数の増加によって、収縮した筋肉の灌流圧を増加させる循環反射に起因すると考えられている。HG 負荷によりみられた逆説的な GLS の増加は、拡張機能障害における心拍数反応の鈍化によって一部説明できる可能性がある。すなわち HG 負荷中の心拍数と血圧の増大不良は GLS の低下を防ぎ、これらの患者では左室充満圧上昇に伴うアドレナリン刺激によって呈した心収縮力の亢進が GLS の低下を覆い隠すように働く可能性が考慮された。変時性不全 (Chronotropic Incompetence) は LVEF が保たれている心不全の血行動態の特徴の 1 つであるため、GLS の異常な増加は、駆出率が保たれている患者の重度の拡張機能障害と関連して起こるかもしれない。しかし、本研究では、左室スティフネスと左房ブースター機能のパラメータが、心拍数や収縮期血圧の変化とは無関係に、HG 負荷による GLS の増加を決定づけていた。左室スティフネスや左房機能と運動による GLS の増加との直接的な関係の正確なメカニズムは、今回のデータでは明らかにできないので、この点を解明するためにさらなる研究が必要であると思われる。

【結論】LVEF が保たれている心疾患患者において、HG 負荷による GLS の逆説的な増加は、進行した左室拡張機能障害および Chronotropic Incompetence と関連する可能性があることが示唆された。

略語表

本文中で使用した略語は以下の通りである。

A	late diastolic transmitral flow velocity
a'	late diastolic mitral annular velocity
BNP	brain natriuretic peptide
DWS	diastolic wall strain
E	early diastolic transmitral flow velocity
e'	early diastolic mitral annular velocity
E/A	ratio of early to late diastolic transmitral flow velocity
E/e'	ratio of early diastolic transmitral flow velocity to averaged early diastolic mitral annular velocity
GLS	global longitudinal strain
HG	handgrip
LA	left atrial
LAVI	left atrial volume index
LV	left ventricular
LVEF	left ventricular ejection fraction
LVOT	left ventricular outflow tract
NT-proBNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide
s'	systolic mitral annular velocity
TVI	time velocity integral

1. 緒言

左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) は、最も広く用いられている左室収縮機能指標であるが、LVEF の低下する前から左室には潜在性の心筋障害が生じており、左室の長軸機能指標は LVEF よりも敏感に内在性心筋障害を反映すると認識されている(Kalam K et al., 2014)。長軸方向の左室機能指標のうち、2次元スペックルトラッキング法で得られる global longitudinal strain (GLS) は、信頼性と再現性の高い指標として認識されている(Karlsen S et al., 2019)。種々の心疾患を対象とした GLS の検討により、GLS は、心筋疾患や弁膜症などの多くの病態における潜在性左室機能障害の強固なマーカーとして認識されるようになった(Liou K et al., 2016; Russo C et al., 2014; Saito M et al., 2012; Shah AM et al., 2015)。その一方で、GLS は複数の負荷条件によって変化することが報告されている(Boettler P et al., 2005; Dahle GO et al., 2016; Weidemann F et al., 2002)。

ハンドグリップ (HG) 負荷を用いた等尺性運動負荷心エコー法は、動的運動に関連したモーションアーチファクトを回避し、運動耐用能の高度に低下した高齢者にも適応可能であるという特性を有する。健常者では、HG 負荷による左室後負荷の増大は GLS を減少させると報告されており(Murai D et al., 2017)、この後負荷増大時の GLS の低下から、心血管系疾患で LVEF が保たれている患者では、HG 負荷時の GLS は安静時の GLS よりも鋭敏な左室心筋障害のマーカーになりうると予想される。そこで、本研究は、LVEF が保たれた心疾患患者において、HG 負荷中の GLS の変化の決定要因を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

2-1 対象患者

本研究では、対象は2020年9月から2022年6月の間に当科に心血管系疾患の評価目的で入院したLVEFが50%以上に保たれた連続症例を対象に、前向きにスクリーニングを実施した。除外基準は、中等度または重度の僧帽弁閉鎖不全症、先天性心疾患、心内シャント、心膜疾患、ストレイン解析のための心エコー画質が不十分な例とした。これらの症例を除外し、最終的に90名の患者を解析の対象とした。

2-2 研究プロトコール

本研究は単施設の前向き観察研究である。研究登録後、血液生化学検査、HGを用いた運動負荷心エコー検査を施行した。本研究は、ヘルシンキ宣言の原則に基づき、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会によって承認され（No. 020-0017）、HG負荷心エコー検査前に患者全員から書面によるインフォームドコンセントを取得した。

2-3 経胸壁心エコー検査

経胸壁心エコー検査は、2.5MHzのトランスデューサを搭載したProsound F-75心エコー検査装置（日立製作所、東京、日本）を用いて、左側臥位で施行された。心尖部四腔像と二腔像から2断面ディスク加算法を用いて左室拡張末期容積、左室収縮末期容積、LVEFを算出した。また左房の最大容積と最小容積を測定した。LA最大容積から体表面積補正した左房容積係数（LAVI）を算出した（Lang et al., 2015）。パルスドプラ法により心尖部左室長軸像で左室流入血流速度波形を記録し、拡張早期（E波）および拡張後期（A波）の最大速度を計測し、EとAの比であるE/Aを算出した。またE波のピークからの減速時間を測定した。心尖部四腔像でパルス組織ドプラ法により中隔側と側壁側の収縮期、拡張早期、拡張後期の僧帽弁輪運動速を計測し、Eとe'の比（E/e'）を算出した。収縮期左室後壁厚および拡張期左室後壁を用いて、左室スティフネスの指標であるdiastolic wall strain（DWS）およびLAVIをa'で除したLAVI/a'を安静時に測定した。また連続波ドプラ法を用いて三尖弁逆の流速波形から、収縮期最大圧較差を計測した。傍胸骨長軸断面の拡大像を用いて左室流出路（LV outflow tract: LVOT）の径と、心尖部長軸像よりLVOT通過血流のパルスドプラ像を記録しLVOT通過血流の時間速度積分を求め、1回心拍出量を推定した。また1回拍出量の値に心拍数を乗じて心拍出量を計算した。

各症例の左室拡張機能分類はアメリカ心エコー図学会およびヨーロッパ心血管画像学会（American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging）のガイドラインに従って、E/A、E/e'、三尖弁逆流速度最大速度、LAVIを用いて行った（Nageuh SF et al., 2016）。心エコー検査時に心房細動であった症例では、三尖弁逆流速度最大速度 $>2.8\text{m/s}$ とE/e' >11 を用いて左

室充滿圧上昇の有無を判定し、左室充滿圧上昇と判定した症例はグレード II 左室拡張機能障害と判定した (Torii Y et al., 2019)。

2-4 HG 負荷心エコー検査

2.5MHz のトランスデューサを搭載した Prosound F-75 システム (日立製作所、東京) を用いて、左側臥位で血圧と心拍数をモニターしながら HG 負荷心エコー検査を実施した。事前に握力を測定し HG 強度は、最大握力の 50% に設定した。被験者は右手に HG を持ち、3 秒間で握り 1 秒間で離す動作を 4 分間繰り返した。運動開始直前と開始 1 分後に前述の測定項目について経胸壁心エコーを撮影し、各指標の変化量の測定を行った。心房細動の症例は全ての計測を 3 心拍の平均値として算出した。

2-5 スペックルトラッキング法によるストレイン解析

左室、左房のストレインは汎用のスペックルトラッキング解析用ソフトウェア (2D Strain Analysis software version TTA2.4, TomTec Imaging Systems, Unterschleissheim, Germany) を用い GLS を算出した。本研究では GLS 変化の方向を明確にするために GLS を絶対値で表記した。心房細動を有する症例では 3 心周期で平均化し測定値として用いた。

2-6 GLS 測定の再現性解析

GLS の再現性を検証するため、1 人の盲検観察者 (K.M.) が全例で 3 つの心尖部像を解析し、同じ画像の解析を別日に全患者に繰り返した。GLS の再現性から、GLS 変動の閾値を決定するために、検者内誤差を評価した。絶対値差分の平均値 (絶対平均差) とその標準偏差を評価したところ $2.65 \pm 2.24\%$ であった。前述の再現性解析に基づき、HG 負荷による GLS の有意な変化は、平均絶対差の 2.65% と定義した。

2-7 統計学的分析方法

連続変数は、平均値 \pm 標準偏差または中央値 (四分位範囲, interquartile: IQR) で表記し、カテゴリ変数は数値 (%) で表記した。HG 負荷前と負荷中に得られた指標の比較には、Paired t test を用いた。カテゴリ変数は、カイ二乗検定または Fisher の正確検定によって比較した。3 群間差の血行動態指標の多重比較の評価には、一元配置分散分析 (ANOVA) と Kruskal-Wallis 検定を使用した。GLS の変化と HG 負荷中の血行動態反応の変化との関連を検定するため、単変量ロジスティック回帰分析を行った。HG 負荷による GLS の増加を調べる多変量ロジスティック回帰分析は、心エコー指標と血行動態指標の独立性を調べるために、3 つの指標を説明変数として組み込んで実施した。すべての統計解析は、JMP ソフトウェアバージョン 16.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina) を用いて行った。すべての統計検定において、両側 P 値 < 0.05 を有意とした。

3. 結果

3-1 患者背景と HG 負荷への反応

対象となった 90 例は、全体として対象は高齢で、握力が比較的低下していた。 β 遮断薬などの内服率も各群で差を認めなかった。

HG 負荷心エコー検査時の血行動態および心エコー指標の変化では、HG 負荷により、収縮期血圧は有意に増加し($127 \pm 20 \rightarrow 146 \pm 19$ mmHg)、心拍数も上昇した($67(58-74) \rightarrow 74(65-84)$ bpm)。心拍数の上昇に伴い心拍出量は有意に増加した。

全例の GLS の変化を確認すると平均値では運動による変化は認められなかったが、個別にみると絶対値差分の平均値 (2.65%) で定義された有意な変化を示した例が相当数いた。そこで、2.65% をカットオフに患者を低下群 (28 例)、不変群 (34 例)、増加群 (28 例) の 3 群に分けた。

3-2 臨床的指標、心エコー指標、血行動態指標の群間比較

各群において右最大握力には差がなく、握力をもとにした負荷量は各群で同程度であることが示唆された。また、 β 遮断薬を含む循環器系薬剤の投与割合も各群で同等であった。我々の仮説に反して、HG 負荷による GLS の低下を示す患者のいずれにも、重症の心不全症状は認められず、同群ではナトリウム利尿ペプチド値も他の群に比べ低値であった。一方、HG 負荷により GLS が増加した症例には GLS 増加群ではナトリウム利尿ペプチド濃度の上昇がハンドグリップ運動に対する変時性応答の鈍化 (心拍数の変化量 増加群: 5 (0-11)、不変群: 8 (3-10)、低下群: 10.5 (7-15)bpm、 $P < 0.01$)、進行した LV 拡張機能障害 (グレード II/III 拡張障害: 増加群 44%、不変群 27%、低下群 12%、 $P < 0.01$) が特徴的であった。

3-3 GLS 増加の規定因子

HG 負荷による GLS 増加の規定因子を検討した。単変量解析では血行動態および心エコー指標のうち、収縮期血圧の変化量、心拍数の変化量、DWS、LAVI/a'、左房ブースターストレイン、II 度以上の左室拡張障害は GLS の増加と有意に関連していた。多変量解析後を用いて血圧の変化量と心拍数の変化で調整した後でも、DWS、左房ブースターストレイン、II 度以上の拡張機能障害は GLS 増加を規定していた。

4. 考察

4-1 本研究で得られた結果の要約

今回の研究の結果は以下のように要約される。1) 心血管系疾患を有し LVEF が保たれている患者において、HG 負荷により GLS の変化が観察され、GLS が低下する例だけでなく増加する例も認められた。2) GLS の低下ではなく増加を示した患者が、左室スティフネスの亢進と左房ブースター機能の低下に関連して左室拡張障害を示していた。3) 左室スティフネスと左房ブースター機能は、HG 負荷による血行動態の変化と独立して HG 負荷による GLS 増加を規定した。本研究は、心疾患患者における HG 負荷時の GLS の変化の臨床的意義を検討した最初の研究であった。

4-2 左室機能障害の指標としての GLS とその負荷依存性

GLS の後負荷依存性低下と、GLS と内在性心筋機能障害との関連からは、LVEF が保たれている患者では、後負荷増大により低下した GLS は安静時の GLS よりも感度の高い心筋障害のマーカーとなることが予想された。しかし、本研究では、HG 負荷中に GLS の低下を示す患者では、左室機能障害の徴候を見出すことができなかった。これは、研究対象に左室心筋障害が高度に進行した症例が含まれなかった可能性が考えられた。そして、本研究においては、HG 負荷による GLS の減少ではなく、むしろ増加が LV 拡張機能障害の進行と関連していることが見出された。

4-3 HG 負荷と GLS の変化

生理的には、左室後負荷以外にも複数の因子が心筋ストレインを変化させる。前負荷の減少、心拍数の増加、交感神経活性化の減少、および後負荷の増加は、心筋のストレインを減少させることが知られている(Boettler P et al.,2005; Dahle GO et al., 2016; Murai D et al.,2017; Weidemann F et al.,2002)。HG 負荷による等尺性運動は、これらのうち後負荷を増加させるが、これは主に骨格筋収縮による灌流圧増加を維持する方向にはたらく循環反射に関連した心拍数の増加(Helfant RH et al., 1971; Runte K et al., 2019)によってもたらされると考えられている(MacDonald HR et al., 1966)。

本研究において HG 負荷による GLS の増加が心不全の進行と関連する機序は明らかではない。しかし、この一部は、左室拡張障害例における心拍応答不良によって説明されると考えられる。本研究では、HG 負荷時に GLS の増加を示した群において、心拍数の増加が著しく鈍化し、その結果、負荷による血圧の上昇も緩やかであった。この HG 負荷に対する心拍数応答不良と血圧上昇不良は、

HG 負荷による GLS 低下を生じ難くする方向に働き、一方で背景に有する拡張機能不全や左房機能低下を主とした心機能低下に関連し後負荷に対する代償不全を介し交感神経活性の亢進の亢進をきたすことで、アドレナリン刺激による収縮性亢進が前面にできるように働いた可能性がある。

また本研究では、左室スティフネスと左房ブースター機能が、血行動態の変化とは無関係に、HG 時の GLS 増加を規定していた。左室スティフネスや左房機能と HG 時の GLS 増加との直接的な関連メカニズムは、今回の検討では明らかにできず、この点を解明するためのさらなる研究が必要である。

4-4 本研究の臨床的意義

心筋ストレインは後負荷の増加に伴い減少するという認識から、HG 負荷による GLS 増加は HG 負荷に対する好ましくない反応とは見なされてこなかった。したがって、今回の結果は、LVEF が保たれている患者における HG 負荷による GLS 増加の意義を明らかにするものであると考えられる。心不全における HG 負荷心エコー検査の臨床的有用性はまだ十分に証明されていないが、今回の結果は、左室拡張機能および負荷心エコー検査における病態生理の理解に新たな知見を与えるものと期待される。

5. 総括及び結論

本研究から得た新知見

- ・ GLS の変化の方向性は患者により異なり、LVEF が保たれている患者の一部では HG 負荷によって GLS が増加した。
- ・ HG 負荷において GLS は減少するよりもむしろ増加した群において左室拡張機能障害と関連していた。

新知見の意義

HG 負荷時の GLS 増加は左室拡張機能障害を反映し、安静時よりも高感度な心筋障害のマーカーとなり得る。心不全における HG 負荷心エコー検査の臨床的有用性はまだ十分に証明されていないが、今回の結果は、左室拡張機能および負荷心エコー検査における病態生理の理解に新たな示唆を与えるものと期待される。

今後の課題と研究展開

本研究はこれまでに報告された HG 負荷を用いた研究と比較してより多くの患者数を有するものの検討数は小規模であり、更なる研究を要する。また LVEF が保たれている様々な心疾患患者から構成されているため疾患別に今回の知見を確認する必要があると考えられる。またこの研究において確認された HG 負荷心エコーによる GLS 増加が予後予測のための指標となるかを検討する必要がある。以上 HG 負荷心エコーの臨床的有用性を明らかにするために、さらなる研究が必要であると考えられる。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて頂いた北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室の安斉俊久教授に感謝を申し上げます。併せて、本研究を遂行するにあたり、終始懇切なる御指導と御鞭撻を賜りました手稻溪仁会病院循環器内科 兼 北海道大学病院超音波センター 岩野弘幸先生に深謝と共に厚く御礼を申し上げます。

心エコー検査のご指導・ご協力を頂きました、北海道大学大学院保健科学研究院 村山迪史助教、加賀早苗准教授、北海道大学病院 検査・輸血部 中鉢雅大主任、北海道大学病院 超音波センター 横山しのぶ技師、西野久雄技師に厚く御礼申し上げます。本文の執筆に様々な御助言を頂きました北海道大学病院心エコー室、北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学教室の皆様にも心から御礼申し上げます。

最後に、本臨床研究に参加して下さいました全ての患者様や当大学病院の関係者の皆様に深く感謝の意を表します。

利益相反

本論文発表内容に関連し、開示すべき利益相反状態は無い。

引用文献

Boettler P, Hartmann M, Watzl K, Maroula E, Schulte-Moenting J, Knirsch W, Dittrich S, Kececioglu D. (2005). Heart rate effects on strain and strain rate in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr.* 18:1121-30.

Dahle GO, Stangeland L, Moen CA, Salminen PR, Haaverstad R, Matre K, Grong K. (2016) The influence of acute unloading on left ventricular strain and strain rate by speckle tracking echocardiography in a porcine model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 310:1330-9.

Helfant RH, De Villa MA, Meister SG. (1971). Effect of sustained isometric handgrip exercise on left ventricular performance. *Circulation.* 44:982-93.

Kalam K, Otahal P, Marwick TH. (2014). Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart.* 100:1673-80.

Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B, Sjøli B, Smiseth O, Edvardsen T, Brunvand H. (2019). Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasound.* 17:18.

Liou K, Negishi K, Ho S, Russell EA, Cranney G, Ooi SY. (2016). Detection of Obstructive Coronary Artery Disease Using Peak Systolic Global Longitudinal Strain Derived by Two-Dimensional Speckle-Tracking: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 29:724-35.

MacDonald HR, Sapru RP, Taylor SH, Donald KW. (1966). Effect of intravenous propranolol on the systemic circulatory response to sustained handgrip. *The American journal of cardiology.* 18:333-44.

Murai D, Yamada S, Hayashi T, Okada K, Nishino H, Nakabachi M, Yokoyama S, Abe A, Ichikawa A, Ono K., et al. (2017). Relationships of left ventricular strain and strain rate to wall stress and their afterload dependency. *Heart Vessels.* 32:574-83.

Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P., et al. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 29:277-314.

Park HJ, Jung HO, Min J, Park MW, Park CS, Shin DI, Shin WS, Kim PJ, Youn HJ, Seung KB. (2011). Left atrial volume index over late diastolic mitral annulus velocity (LAVi/A') is a useful echo index to identify advanced diastolic dysfunction and predict clinical outcomes. *Clin Cardiol.* 34:124-30.

Runte K, Brosien K, Salcher-Konrad M, Schubert C, Goubergrits L, Kelle S, Schubert S, Berger F, Kuehne T, Kelm M. (2019). Hemodynamic Changes During Physiological and Pharmacological Stress Testing in Healthy Subjects, Aortic Stenosis and Aortic Coarctation Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine.* 6:43.

Russo C, Jin Z, Elkind MS, Rundek T, Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR. (2014). Prevalence and prognostic value of subclinical left ventricular systolic dysfunction by global longitudinal strain in a community-based cohort. *European journal of heart failure.* 16:1301-9.

Saito M, Okayama H, Yoshii T, Higashi H, Morioka H, Hiasa G, Sumimoto T, Inaba S, Nishimura K, Inoue K., et al. (2012). Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *European heart journal Cardiovascular Imaging.* 13:617-23.

Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD. (2015). Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation.* 132:402-14.

Takeda Y, Sakata Y, Higashimori M, Mano T, Nishio M, Ohtani T, Hori M, Masuyama T, Kaneko M, Yamamoto K., et al. (2009). Noninvasive assessment of wall distensibility with the evaluation of diastolic epicardial movement. *Journal of cardiac failure*. 15:68-77.

Torii Y, Kusunose K, Yamada H, Nishio S, Hirata Y, Amano R, Yamao M, Zheng R, Saijo Y, Yamada N., et al. (2019). Updated Left Ventricular Diastolic Function Recommendations and Cardiovascular Events in Patients with Heart Failure Hospitalization. *J Am Soc Echocardiogr*. 32:1286-97.

Weidemann F, Jamal F, Kowalski M, Kukulski T, D'Hooge J, Bijmens B, Hatle L, De Scheerder I, Sutherland GR. (2002). Can strain rate and strain quantify changes in regional systolic function during dobutamine infusion, B-blockade, and atrial pacing--implications for quantitative stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 15:416-24.