

Η συμβολή των νεότερων απεικονιστικών τεχνικών στη διάγνωση και πρόγνωση της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας

➔ **Χρήστος Ε. Καΐρης**

Καρδιολόγος, Δράμα

Θεόδωρος Δ. Καραμήτσος

Αν. Καθηγητής Καρδιολογίας, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

Λάμπρος Κ. Μόσιαλος

Επεμβατικός Καρδιολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Β' Καρδιολογική Κλινική, "Παπαγεωργίου" Γ.Ν. Θεσσαλονίκης

Γεώργιος Α. Μακαβός

Καρδιολόγος, Επιμελητής Β' ΕΣΥ, Γ' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Ν.Θ. "Σωτηρία"

Χαράλαμπος Π. Στεφανίδης

Καρδιολόγος, Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Δράμας

Γεώργιος Β. Τσινόπουλος

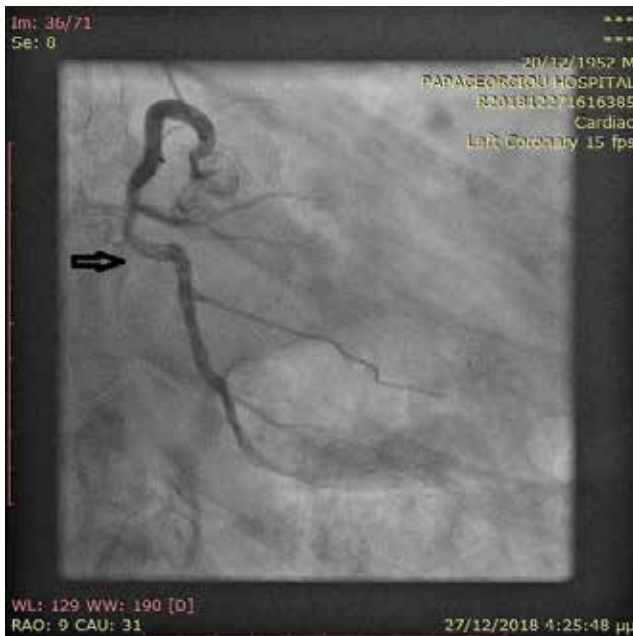
Καρδιολόγος, Επιμελητής Α' ΕΣΥ, Καρδιολογική Κλινική Νοσοκομείου Σερρών

Χρήστος Β. Χατζηελευθερίου

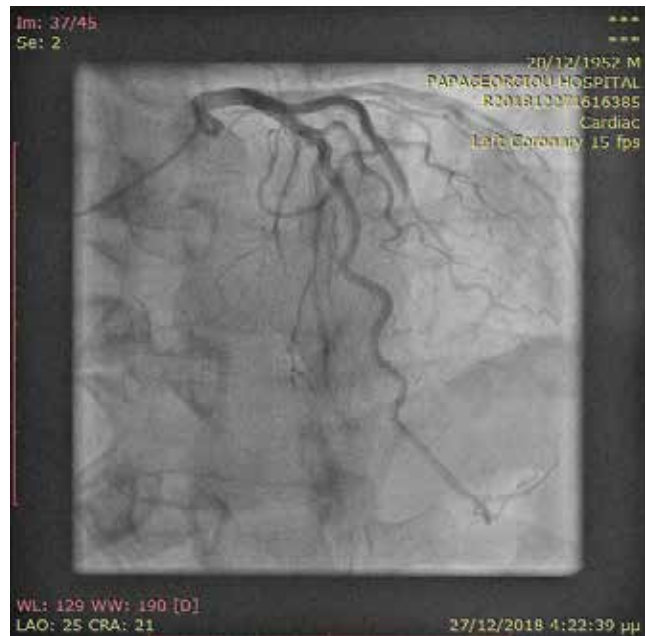
Συντονιστής Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Δράμας

Ασθενής, ηλικίας 64 ετών, προσέρχεται λόγω προκάρδιου άλγους. Το ατομικό ιστορικό περιλαμβάνει 4 ισχαιμικά, αγγειακά, εγκεφαλικά επεισόδια, καλά ρυθμισμένη υπέρταση και χειρουργηθέν μελάνωμα δέρματος χωρίς μεταστάσεις. Ο ασθενής έχει θετικό οικογενειακό ιστορικό, καθώς ο πατέρας του πέθανε αιφνίδια σε ηλικία 39 ετών.

Το ΗΚΓ ήταν φυσιολογικό και ο έλεγχος τροπονίνης αρνητικός. Η δοκιμασία κοπώσεως σε κυλιόμενο τάπητα ήταν μη διαγνωστική, καθώς η μέγιστη επιτευχθείσα καρδιακή συχνότητα ήταν 126 σφύξεις/λεπτό (81% της μέγιστης προβλεπόμενης για την ηλικία του ασθενούς). Ακολούθως υποβλήθηκε σε Δυναμική Ηχοκαρδιογραφία με χορήγηση



Εικόνα 1: Στεφανιογραφία δεξιάς στεφανιαίας αρτηρίας, με το βέλος επισημαίνεται η κριτική στένωση του αγγείου με συνυπάρχον θρόμβο.

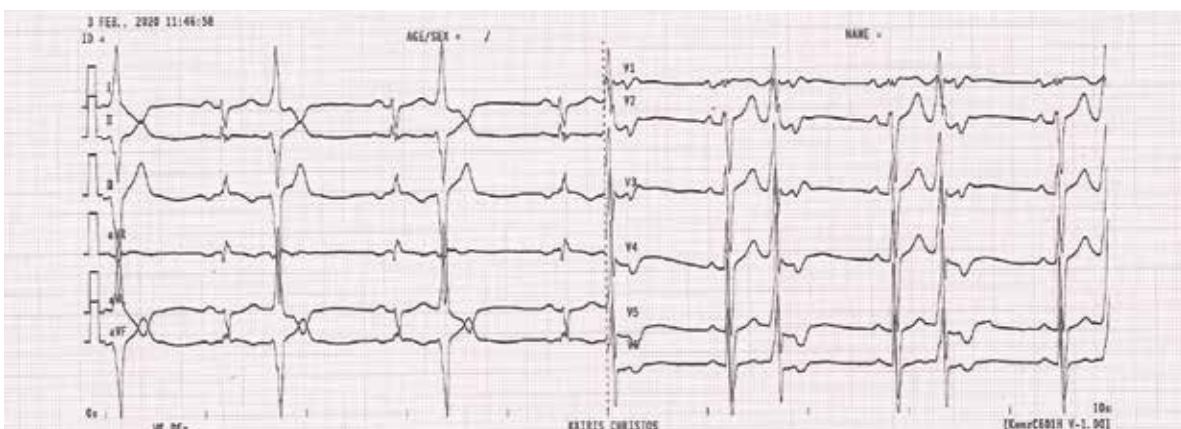


Εικόνα 2: Ο πρόσθιος κατιών κλάδος και η περισπώμενη αρτηρία είναι φυσιολογικά αγγεία.

δοβουταμίνης (stress echo) και χρήση ηχοσκιερού παράγοντα αντίθεσης (contrast) (video 1,2). Η εξέταση ήταν θετική για ισχαιμία κατωτέρου τοιχώματος και η στεφανιογραφία ανέδειξε σοβαρού βαθμού στένωση στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία, με παρουσία θρομβωτικού υλικού (βλ. Εικόνα 1,2 και Video 3,4). Ο ασθενής υποβλήθηκε σε επιτυχή αγγειοπλαστική με εμφύτευση stent.

Ενάμιση χρόνο αργότερα επανήλθε, αιπώμενος αίσθημα παλμών. Το ΗΚΓ ανέδειξε εκτακτοσυστολική κοιλιακή αρρυθμία (βλ. Εικόνα 3). Στην 24ωρη

καταγραφή (Holter ρυθμού) καταγράφηκαν συνολικά 23.000 έκτακτες κοιλιακές συστολές (VEB's). Με βάση το ΗΚΓ 12 απαγωγών, η εστία προέλευσης των αρρυθμιών εντοπίζεται στο βασικό-κατώτερο τοίχωμα και στη βασική μούρα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVS). Η επαναληπτική στεφανιογραφία κατέδειξε ότι τα στεφανιαία αγγεία του ασθενούς δεν είχαν κριτικές στενώσεις και τα stent ήταν βατά (βλ. Εικόνα 4). Η εστιασμένη υπερηχογραφική μελέτη αποκάλυψε ασύμμετρη υπερτροφία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVS=17mm -βλ. Εικόνες 5,6).



Εικόνα 3: ΗΚΓ με άφθονες έκτακτες κοιλιακές συστολές.



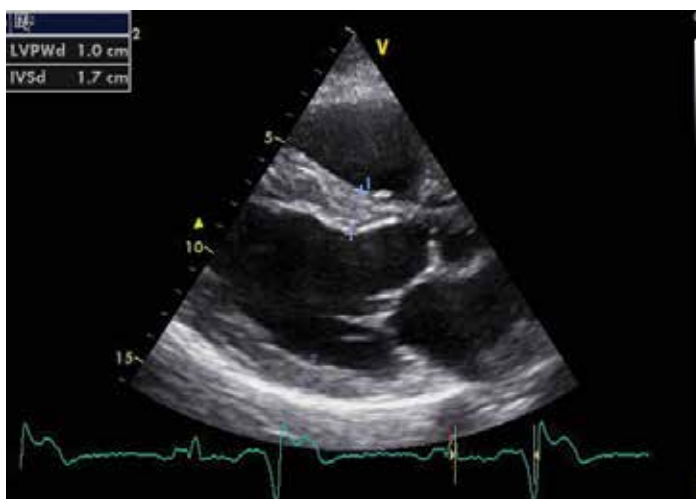
Εικόνα 4: Επαναληπτική στεφανιογραφία-βατά stent στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία.

Το κλάσμα εξώθησης υπολογίστηκε στο 45%, ενώ συνυπήρχε υποκινησία του κατωτέρου τοιχώματος. Οι ιστικές ταχύτητες στο μιτροειδικό δακτύλιο ήταν μειωμένες ($Ea=4\text{cm/sec}$) και ο αριστερός κόλπος ήταν διατεταμένος. Δεν καταγράφηκε απόφραξη στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (LVOT). Η συνολική επιμήκης παραμόρφωση ήταν επηρεασμένη (GLS = -15%).

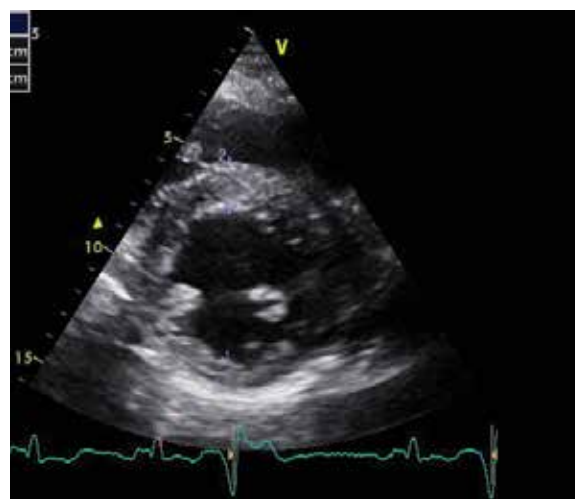
Τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας μη αποφρακτικού τύπου (HCM).

Ωστόσο, η συνυπάρχουσα υπέρταση δημιουργεί εύλογα ερωτήματα, δεδομένου ότι η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια ορίζεται ως η υπέρμετρη αύξηση του πάχους των τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας, που δεν μπορεί να αποδοθεί σε καταστάσεις υπερφόρτισης, όπως η υπέρταση ή στένωση αορτικής βαλβίδας.¹ Η υπερτροφία στην HCM είναι σοβαρού βαθμού (άνω των 15 mm) και η συνηθέστερη μορφή της είναι η ασύμμετρη υπερτροφία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Όμως, η ασύμμετρη υπερτροφία δεν είναι ειδικό εύρημα της HCM, καθώς συναντάται και σε άλλες παθήσεις όπως η υπερτασική καρδιοπάθεια και ενίοτε στη μεμονωμένη υπερτροφία της βασικής μοίρας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, ιδίως στους ηλικιωμένους.²

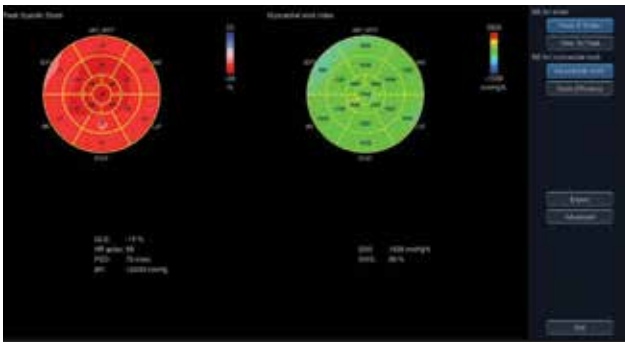
Επομένως, τίθεται το ερώτημα: υπερτασική καρδιοπάθεια ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια; Μήπως πρόκειται για κάποιο διηθητικό νόσημα; Η εφαρμογή των νεότερων απεικονιστικών τεχνικών προσδίδει πολύτιμες πληροφορίες αρχής γενομένης από το μυοκαρδιακό έργο (MW), έναν αναίμακτο δείκτη λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, που προκύπτει από τις καμπύλες παραμόρφωσης (strain) και την αρτηριακή πίεση και εκφράζεται σε mmHg %. Αρχικά, με το δισδιάστατο speckle tracking, υπολογίζεται η συνολική επιμήκης παραμόρφωση (GLS)



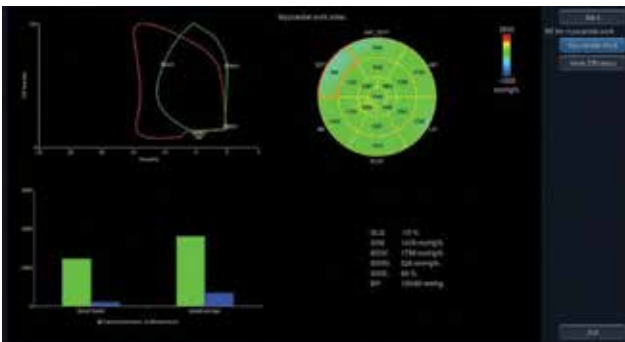
Εικόνα 5: Υπέρηχος καρδιάς, PLAX-ασύμμετρη υπερτροφία μεσοκοιλιακού διαφράγματος 17 mm.



Εικόνα 6: Υπέρηχος καρδιάς, PSAX-ασύμμετρη υπερτροφία μεσοκοιλιακού διαφράγματος 17 mm.



Εικόνα 7: Στα αριστερά απεικονίζεται ο χρωματικός χάρτης με την επιμήκη παραμόρφωση των 17 τμημάτων της αριστερής κοιλίας. Υπολογίστηκε η συνολική επιμήκης παραμόρφωση $GLS = -15\%$. Στα δεξιά απεικονίζεται ο χρωματικός χάρτης με το μυοκαρδιακό έργο των 17 τμημάτων της αριστερής κοιλίας. Υπολογίστηκε το συνολικό μυοκαρδιακό έργο $GW = 1.439 \text{ mmHg}\%$.

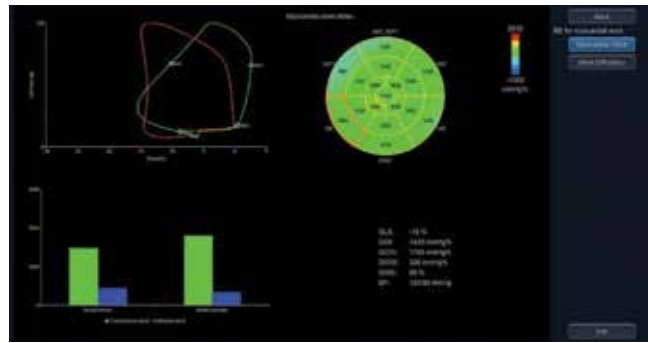


Εικόνα 8: Το μυοκαρδιακό έργο υπολογίστηκε σημαντικά μειωμένο στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα (IVS) στα $980 \text{ mmHg}\%$. Επάνω αριστερά απεικονίζεται το μυοκαρδιακό έργο στο IVS στη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Στον κάθετο άξονα αντιστοιχεί η αρτηριακή πίεση και στον οριζόντιο άξονα η παραμόρφωση. Το κόκκινο περίγραμμα περικλείει το συνολικό μυοκαρδιακό έργο, ενώ το πράσινο περίγραμμα αντιστοιχεί στο IVS, που έχει σημαντικά μειωμένη βράχυνση.

και εν συνεχεία με ένα πιεσόμετρο μετράται η πίεση στη βραχιόνια αρτηρία. Πρακτικά το μυοκαρδιακό έργο ενσωματώνει την αρτηριακή πίεση, δηλ. το μεταφόρτιο στην εκτίμηση της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας.

Το μυοκαρδιακό έργο διακρίνεται:

- Στο παραγωγικό (constructive work), δηλαδή το “ωφέλιμο” έργο που προκύπτει κατά τη βράχυνση στη διάρκεια της συστολής και κατά την επιμή-



Εικόνα 9: Το μυοκαρδιακό έργο στο κατώτερο τοίχωμα ήταν ήπια επηρεασμένο $1.445 \text{ mmHg}\%$, αλλά παρουσίαζε μετασυστολική βράχυνση. Επάνω αριστερά απεικονίζεται το μυοκαρδιακό έργο στο κατώτερο τοίχωμα στη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Στον κάθετο άξονα αντιστοιχεί η αρτηριακή πίεση και στον οριζόντιο άξονα η παραμόρφωση. Το κόκκινο περίγραμμα περικλείει το συνολικό μυοκαρδιακό έργο, ενώ το πράσινο περίγραμμα αντιστοιχεί στο κατώτερο τοίχωμα.

- κυση στη διάρκεια της ισογκωτικής χάλασης.
- Στο δαπανώμενο (wasted work), δηλαδή στο “σπαταλημένο” έργο που χάνεται κατά την επιμήκυνση στη διάρκεια της συστολής και κατά τη βράχυνση στη διάρκεια της ισογκωτικής χάλασης και ουσιαστικά αντιπροσωπεύει απώλεια ενέργειας.

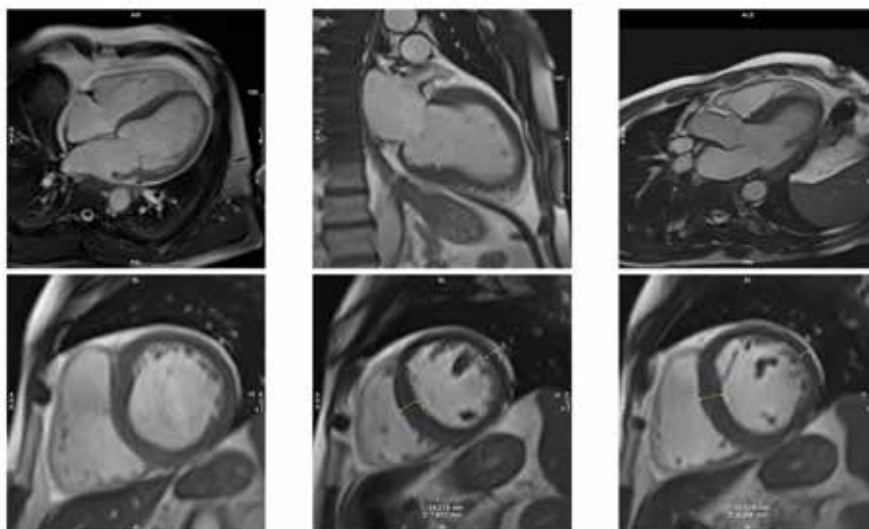
Η μετασυστολική βράχυνση (post-systolic shortening), δηλ. η βράχυνση μετά τη σύγκλιση της αορτικής βαλβίδας, που παρατηρείται σε περιοχές του μυοκαρδίου που ισχαιμούν, επίσης αφορά σε δαπανώμενο έργο.

Η μυοκαρδιακή απόδοση (myocardial efficiency) ορίζεται ως το πηλίκο: $\Pi = \frac{\text{αραγωγικό έργο}}{\text{αραγωγικό} + \text{δαπανώμενο έργο}}$ και εκφράζεται σε %.

Γίνεται αντιληπτό, ότι το δαπανώμενο έργο μειώνει την απόδοση της αριστερής κοιλίας, καθώς προσθέτει επιπλέον μηχανικό φορτίο στο μυοκάρδιο.

Έχει αποδειχθεί ότι:

- Στους υπερτασικούς ασθενείς το παραγωγικό έργο είναι σημαντικά πιο αυξημένο σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό, ενώ η μυοκαρδιακή απόδοση και το δαπανώμενο έργο δεν παρουσιάζουν αξιόλογες μεταβολές ανάμεσα στις δυο ομάδες.³
- Στους ασθενείς με HCM μη αποφρακτικού τύ-



Εικόνα 10: Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς επιβεβαίωσε την ασύμμετρη υπερτροφία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, το πάχος του υπολογίστηκε στα 16 mm.

που το παραγωγικό έργο είναι ελαττωμένο και σχετίζεται με τη βαρύτητα της υπερτροφίας των τοιχωμάτων, αλλά και με την έκταση της ίνωσης, όπως αυτή προσδιορίζεται στη μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Αντίθετα, το δαπανώμενο έργο είναι αυξημένο και η μυοκαρδιακή απόδοση είναι ελαττωμένη.^{4,9}

Ο υπολογισμός του μυοκαρδιακού έργου στον ασθενή ήταν διαφωτιστικός (βλ. Εικόνα 7):

- Το μυοκαρδιακό έργο στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα του ασθενούς ήταν σημαντικά ελαττωμένο 980 mmHg% (φτ:1813±472 mmHg%- βλ. Εικόνα 8).
- Το μυοκαρδιακό έργο στο κατώτερο τοίχωμα ήταν ήπια επηρεασμένο, αλλά παρουσίαζε μετασυστολική βράχυνση 1.445 mmHg% (φτ: 2050±500 mmHg% - βλ. Εικόνα 9).
- Το συνολικό παραγωγικό έργο ήταν ήπια επηρεασμένο GCW=1.795mmHg (φτ:2231±438 mmHg%).
- Η μυοκαρδιακή απόδοση ήταν σημαντικά ελαττωμένη GME=86% (φτ:96-97%).
- Το δαπανώμενο έργο ήταν υπέρμετρα αυξημένο GWW=336 mm Hg% (φτ:77±41 mmHg%).

Τα παραπάνω ευρήματα συγκλείνουν υπέρ της αρχικής διάγνωσης, δηλ. υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια μη αποφρακτικού τύπου (HCM).

Η μαγνητική τομογραφία καρδιάς (CMR) επιβεβαίωσε τα ευρήματα του υπερήχου:

- Το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας υπολογίστηκε: EF=44 %.
- Το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος μετρήθηκε στα 16 mm (βλ. Εικόνα 10).
- Στις καθυστερημένες λήψεις, που ελήφθησαν μετά από χορήγηση γαδολίνιου(LGE), ανιχνεύ-



Εικόνα 11: Στις καθυστερημένες λήψεις μετά από χορήγηση γαδολίνιου παρατηρείται διατοχωματική ίνωση στο κατώτερο τοίχωμα λόγω στεφανιαίας νόσου, αλλά και ίνωση στη μεσότητα του μυοκαρδίου στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα λόγω υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας.

εται ίνωση τόσο στο μεσοκοιλιακό διάφραγμα (μεσότητα μυοκαρδίου λόγω HCM) όσο και στο κατώτερο τοίχωμα (διατοιχωματική λόγω στεφανιαίας νόσου). Η ίνωση ταυτίζεται με την εστία προέλευσης των αρρυθμιών από το ΗΚΓ επιφανείας. (βλ. Εικόνα 11).

- επισημαίνεται ότι η ίνωση στην HCM ακολουθεί δύο πρότυπα: το συνηθέστερο εντοπίζεται στα τμήματα που έχουν το μεγαλύτερο πάχος, έχει κατανομή στη μεσότητα του μυοκαρδίου (mid-wall), εμφανίζεται με σπικτώδη εμπλουτισμό (patchy) και έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο. Το δεύτερο πρότυπο παρατηρείται στα σημεία συνένωσης της δεξιάς και αριστερής κοιλίας, δεν σχετίζεται με ουλή και δεν έχει προγνωστικό χαρακτήρα.¹
- Στις εικόνες LGE δεν παρατηρήθηκε το πρότυπο εμπλουτισμού της αμυλοείδωσης, δηλαδή η εικόνα της σκοτεινής αιματικής δεξαμενής (dark blood pool), σε συνδυασμό με διάχυτη υπενδοκάρδια ίνωση. Επισημαίνεται ότι η αμυλοείδωση εκδηλώνεται ως συγκεντρική υπερτροφία τοιχωμάτων.

Αναφορικά με τη μεμονωμένη υπερτροφία της βασικής μοίρας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος επισημαίνεται ότι:

1. Συνήθως η υπερτροφία δε ξεπερνά τα 15 mm, ενώ το οπίσθιο τοίχωμα είναι <11 mm.
2. Δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.
3. Δεν υπάρχει ίνωση.

Λόγω του ιστορικού των πολλαπλών ισχαιμικών ΑΕΕ κρίθηκε σκόπιμο να αποκλειστεί η νόσος Fabry. Συνηθέστερα εκδηλώνεται με συγκεντρική υπερτροφία τοιχωμάτων της αριστερής κοιλίας και ίνωση στο κατώτερο-πλάγιο τοίχωμα. Η διάγνωση τίθεται με τη μέτρηση των επιπέδων του ενζύμου α-γαλακτοσιδάση και ενίοτε τον γενετικό έλεγχο. Στον ασθενή τα επίπεδα του ενζύμου ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Όταν τεθεί οριστικά η διάγνωση της HCM, το επόμενο ερώτημα είναι, ποιός είναι ο κίνδυνος αιφνίδιου καρδιακού θανάτου. Το συνολικό σκορ, με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC 2014), είναι χαμηλό (3.5%) και δεν ενδείκνυται η εμφύτευση απινιδωτή.

Στον ασθενή συνεστήθη η λήψη βηταζολόλης και στο επαναληπτικό Holter υπήρξε σημαντική μείωση των κοιλιακών έκτακτων συστολών.

Ωστόσο, οι νεότερες απεικονιστικές τεχνικές έχουν όχι μόνο διαγνωστικό αλλά και προγνωστικό χαρακτήρα. Ως γνωστόν, το ευρωπαϊκό μοντέλο πρόβλεψης αιφνίδιου θανάτου στη HCM (ESC 2014) περιλαμβάνει επτά παραμέτρους:

- α) Το μέγεθος αριστερού κόλπου σε mm, όπως αυτό προσδιορίζεται από την Ηχοκαρδιολογία.
- β) Τη μέγιστη κλίση πίεσης στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας σε mmHg (Ηχοκαρδιολογία)
- γ) Το μέγιστο πάχος τοιχωμάτων σε mm (Ηχοκαρδιολογία).
- δ) Την ηλικία.
- ε) Οικογενειακό ιστορικό αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.
- στ) Μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία.
- ζ) Συγκοπή.

Αν το συνολικό άθροισμα αναδείξει ασθενή υψηλού κινδύνου (>6% στην πενταετία), τότε κρίνεται σκόπιμη η εμφύτευση απινιδωτή.

Το 2019 προστέθηκαν τρεις επιπλέον παράγοντες κινδύνου για τους χαμηλού και μέσου κινδύνου ασθενείς με HCM και συνυπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια⁵:

- α) Η ίνωση του μυοκαρδίου >15% της συνολικής μυοκαρδιακής μάζας στη CMR: στη μεγαλύτερη μελέτη 1.293 ασθενών βρέθηκε ότι, όσοι είχαν LGE > 15% διέτρεχαν διπλάσιο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου στην τριετή παρακολούθηση.⁶
- β) Ανεύρυσμα κορυφής της αριστερής κοιλίας: στη μεγαλύτερη μελέτη με 1.300 HCM ασθενείς βρέθηκε ότι, οι 28 ασθενείς με ανεύρυσμα είχαν περισσότερα καρδιαγγειακά συμβάντα. Αφενός, διότι διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου, αφετέρου, διότι είχαν αυξημένο καρδιοεμβολικό κίνδυνο στα πλαίσια δημιουργίας θρόμβου εντός του ανευρύσματος.⁷ Επισημαίνεται ότι, το ανεύρυσμα κορυφής μπορεί να διαλάθει με την κλασική Ηχοκαρδιολογία και συστήνεται είτε η χορήγηση ηχοσκιερικού παράγοντα αντίθεσης (contrast) είτε η διενέργεια CMR.
- γ) Επιδείνωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας: στη μεγαλύτερη κλινική μελέτη 1.019

ασθενών, με EF >60%, βρέθηκε ότι GLS > -14% σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση στη δεκαετή παρακολούθηση.⁸

Πρόδρομες μελέτες συγκλίνουν υπέρ της άποψης, ότι το μυοκαρδιακό έργο αποτελεί προγνωστικό δείκτη:

- Παραγωγικό έργο GCW >1.730 mmHg% σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση σε HCM μη αποφρακτικού τύπου, στη διάρκεια πενταετούς παρακολούθησης (p<0,001)⁴.
- Παραγωγικό έργο GCW < 1.623 mmHg% σχετίζεται με εκτεταμένη ίνωση στη CMR, με ευαισθησία 82% και ειδικότητα 67%.⁹

Αναμένονται περισσότερα δεδομένα, προκειμένου να τεκμηριωθεί ο ρόλος του μυοκαρδιακού έργου στην πρόγνωση των ασθενών με HCM.

Ολοκληρώνοντας, η σωστή διάγνωση της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας προϋποθέτει τη σωστή εφαρμογή της Ηχοκαρδιολογίας, σε συνδυασμό με νεότερες απεικονιστικές τεχνικές, όπως η μαγνητική τομογραφία καρδιάς. Το μυοκαρδιακό έργο, ένας καινούργιος και πολλά υποσχόμενος δείκτης της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας, αναδύεται στη διάγνωση και στην πρόγνωση των ασθενών με HCM. ■

► ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Elliott P.M. Anastasakis A. et al 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014; 35: 2733-2779.
2. Makavos, Kairis, Tselegkidi, Karamitsos, Rigopoulos, Noutsias, Oikonomidis: Hypertrophic cardiomyopathy: an updated review on diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart Failure Reviews*, 2019, pages 439–459.
3. Chan J. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019; 20: 31-39.
4. Hiemstra, Delgado, Bax et al: Myocardial Work in Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: Implications for Outcome *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2020, pages 1201-1208.
5. Seferovic et al: Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure* (2019) 21, 553–57.
6. Chan RH, Maron BJ, et al: Prognostic value of quantitative contrast-enhanced enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014;130:484–495.
7. Maron MS et al. Prevalence, clinical significance, and natural history of left ventricular apical aneurysms in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118:1541–1549.
8. Rader et al: Incremental Prognostic Utility of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy Patients and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*, 2017;6:e006514. DOI:10.1161/JAHA.117.006514.
9. Galli et al. Myocardial constructive work is impaired in hypertrophic cardiomyopathy and predicts left ventricular fibrosis. *Echocardiography*. 2019; 36: 74-82.