

Ductus

Nr. 20

Juni 2005

Coronararterier og vevsDoppler i barnekardiologi

Måling av blodstrømhastigheter i koronararterier hos barn ved transtorakal ekko-Dopplerkardiografi – en praktisk tilnærming.

Gottfried Greve, Institutt for klinisk medisin, Seksjon for pediatri
Universitetet i Bergen, 5021 Bergen
Marie-Louise Christiansen, Siemens AB, 20032 Malmø

**Infeksjoner i barneårene og koronar hjertesykdom som voksen -
en tilfeldig sammenheng eller ny risikofaktor?**

Petru Liuba, Barn- og ungdomssjukehuset i Lund
Lund Universitetssjukehus, SE 221 85 Lund, Sverige
Ansgar Berg, Universitetet i Bergen
Institutt for klinisk medisin, Seksjon for Pediatri
NO-5021 Bergen, Norge.

Kva nytte kan me ha av vevsDoppler i barnekardiologi?

Asle Hirth, Hjerateavdelingen, Haukeland Universitetssykehus, 5021 Bergen
Gunnar Norgård, Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus, 5021 Bergen

Redaksjonelt

Coronararterier som tema i kardiologien generelt har i større grad vært voksenkardiologenes enn barnekardiologenes domene. I barnekardiologisk sammenheng har problemstillinger som Kawasaki og medfødte coronaranomalier, coronararterienes forløp i forbindelse med korreksjon av medfødt hjertefeil osv. vært hovedområder for interesse for coronararteriene.

I dette nummeret presenteres artikler som utvider denne interessen til å omfatte flow i coronararterier også hos barn, og ikke bare anatomiske fremstillinger, og dessuten betydningen av forhold i barnealderen for seinere sykdom i voksen alder.

At dette for tiden er områder som fokuseres i barnekardiologi over hele verden ble også understreket ved at en hovedsesjon var viet dette temaet på den nylige europeiske barnekardiologikongressen i København (AEPC) i slutten av mai.

Det er Bergens-miljøet i barnekardiologi som i dette nummeret bidrar med ny viten, forsterket med miljøet i Lund, der Ansgar Berg for tiden er i et forskningsprosjekt

Bergens-barnekardiologene bidrar også med innsikt i nyere metodikker som vevsDoppler, og hvilken nytte vi kan ha av det i barnekardiologisk ekkokardiografi.

Felles for artiklene i dette nummeret av Ductus er at de i større grad er preget av nyere metoder og forskning enn av de praktiske kliniske aspektene, som ellers har blitt vektlagt i Ductus i mange sammenhenger. Det er morsomt å kunne presentere flere fasetter av faget, og dermed forhåpentlig vekke nysjerrigheten hos flere lesere. Samtidig blir det en presentasjon av hva som foregår i de forskjellige norske barnekardiologiske miljøene.

Jeg inviterer derfor også til at andre melder seg på for presentasjon av sine prosjekter.

Jardar Hals

Måling av blodstrøms hastigheter i koronararterier hos barn ved transtorakal ekko-Dopplerkardiografi – en praktisk tilnærming.

Ansgar Berg og Gottfried Greve, Institutt for klinisk medisin, Seksjon for pediatri Universitetet i Bergen, 5021 Bergen
Marie-Louise Christiansen, Siemens AB, 20032 Malmö

Introduksjon

Store fremskritt innen ultralyd teknologi gjør det mulig å visualisere og måle blodstrøms hastigheter i koronararteriene ved transtorakal ekko-Doppler kardiografi. Denne non-invasive teknikk har de siste årene blitt et viktig verktøy i diagnostisering og oppfølging av hjertesykdommer hos voksne pasienter. Spesielt har målinger av blodstrøms hastigheter og koronar flow reserve (CFR) vist seg nyttig ved okklusiv koronar sykdom (1). Nyere studier viser at teknikken også kan brukes hos barn (2, 3). Metoden viser god reproducerbarhet og liten intra- og interobservatør variabilitet. Målingene samsvarer godt med invasive metoder (4,5). Det foreligger relativt gode referanseverdier for barn og nyfødte (6, 7, 8, 9). Måling av blodstrøms hastigheter hos enkelte pasientgrupper vil kunne gi viktig informasjon, ikke bare om patologiske tilstander i koronararteriene, men også om perfusjonsforhold i myokard. Metoden bør brukes som et supplement i rutineoppfølgingen av barn med Kawasakis sykdom (10) og i den tidlige postoperativ perioden etter hjertekirurgi, spesielt der det er gjennomført translokasjon av koronararterier.

I denne artikkelen presenteres en praktisk tilnærming for visualisering og funksjonsbedømming av

koronarsirkulasjon hos barn ved transtorakal ekko-Doppler teknikk. Vi håper artikkelen vil være med på å skape interesse for å undersøke koronararterier hos barn, og at rutineundersøkelsen hos spesielle grupper utvides til også å omfatte denne spennende og lovende teknikken.

Forutsetninger

En moderne høykvalitets ultralydmaskin er nødvendig for å visualisere og måle blodstrøms hastigheter i koronararteriene. De fleste maskiner på markedet har innebygd programvare for koronare funksjonsmålinger. Programvaren er imidlertid tilpasset voksne pasienter slik at justeringer av innstillingene kan bli nødvendig for optimal undersøkelse av barn. I praksis vil en forhåndsinnstilt applikasjon for koronarundersøkelser av barn være ønskelig slik at skanningsparametrene raskt og enkelt kan hentes frem ved bruk. På noen maskiner er koronarmodus bare tilgjengelig til enkelte transdusere, og ikke nødvendigvis de høyfrekvente som brukes til barn. Vi har i vår virksomhet i hovedsak brukt Acuson Sequoia 512 (Siemens) som har egne prober tilpasset nyfødte (10V4c) og større barn. Hos de minste barna anbefales 7-10 MHz prober og 5-7 MHz til de større. Undersøkelsen av blodstrøms hastigheter relateres alltid til hjertesyklus slik at EKG-modulen må være tilkoblet. Hos voksne brukes ofte kontrastmidler for å bedre kvaliteten av Dopplerbildene. Denne teknikken er imidlertid fortsatt lite utviklet og er ikke anbefalt brukt ved undersøkelse av koronararterier hos barn.

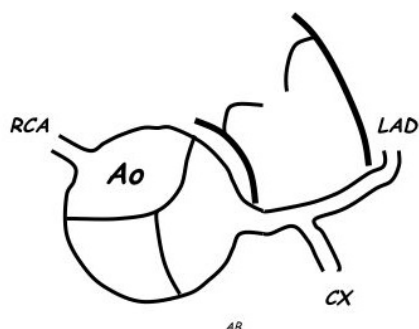
Det er viktig å ha gode kunnskaper om normalanatomien i hjertet og spesielt forløpet av koronararteriene,

både de ulike normalvariantene og etter kirurgisk translokasjon av disse. I starten kan det være nyttig å ha med en modell av hjertet under selve undersøkelsen.

Undersøkelsesteknikk –
projeksjoner
Visualisering av venstre koronararterie

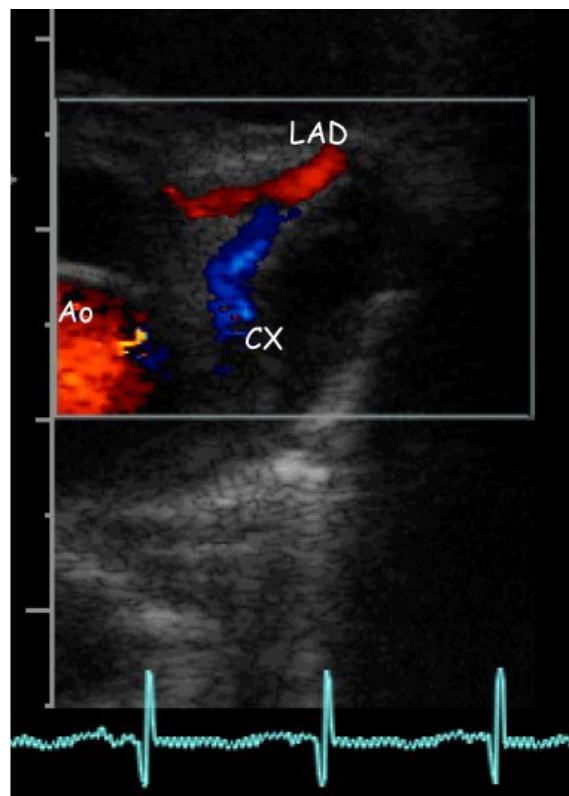
De beste fremstillingen får en med pasienten på rygg (nyfødte) eller i venstre sideleie (større barn). Transduseren plasseres i venstre parasternal posisjon. Ved hjelp av et kortaksebilde fremstilles på vanlig måte de store kar (figur 1 og 2). Deretter modifiseres bildet ved at planet endres slik at det går gjennom hjertet like under truncus pulmonalis. Da vil venstre hovedstamme, ramus interventricularis anterior (LAD = left anterior decending artery) og bifurkasjonen til ramus circumflexus visualiseres ved hjelp av todimensjonalt bilde (2D-bilde). De perifere deler og sidegrener av LAD gebetet lokaliseres ved hjelp av fargeDoppler alene og vil ikke være synlige med 2-D bildet alene. Hos

Figur 1. Skjematisk bilde fra et transtorakal parasternalt kortaksebilde. Høyre koronararterie (RCA) samt proximale deler av venstre (LAD og Cx) er skissert.



noen pasienter kan det være enklere å visualisere proximale deler av LAD i et modifisert parasternalt langakse bilde. Arterien vil fremstilles der den krysser under truncus pulmonalis og mot interventrikulær furen. Vinkelkorreksjon vil sjelden være nødvendig i denne projeksjonen.

Figur 2. 2-Bilde av proximale segment av venstre koronararterie med fargemønster (LAD=ramus interventricularis anterior og Cx=ramus circumflexus)



Den beste bildefremstillingen oppnås vanligvis i ryngleie (alle aldersgrupper). Et modifisert parasternalt kortakse bilde kan brukes til å fremstille proximale deler av høyre koronararterie. Dette er relativt enkelt ved 2D-bilde, men projeksjonen egner seg dårlig for hastighetsmålinger, på grunn av stor vinkelfeil. Den beste metoden til å måle koronar blodstrøms hastighet i høyre koronararterie er å måle i

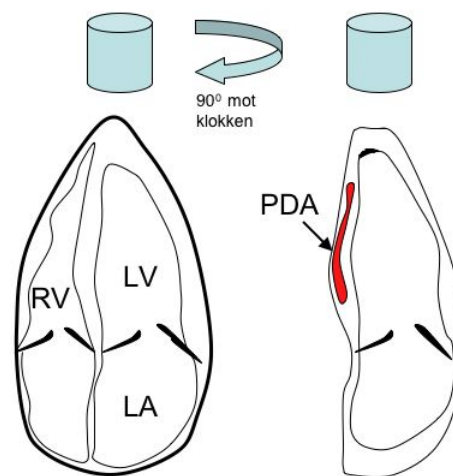
ramus interventricularis posterior

(PDA = posterior decending artery).

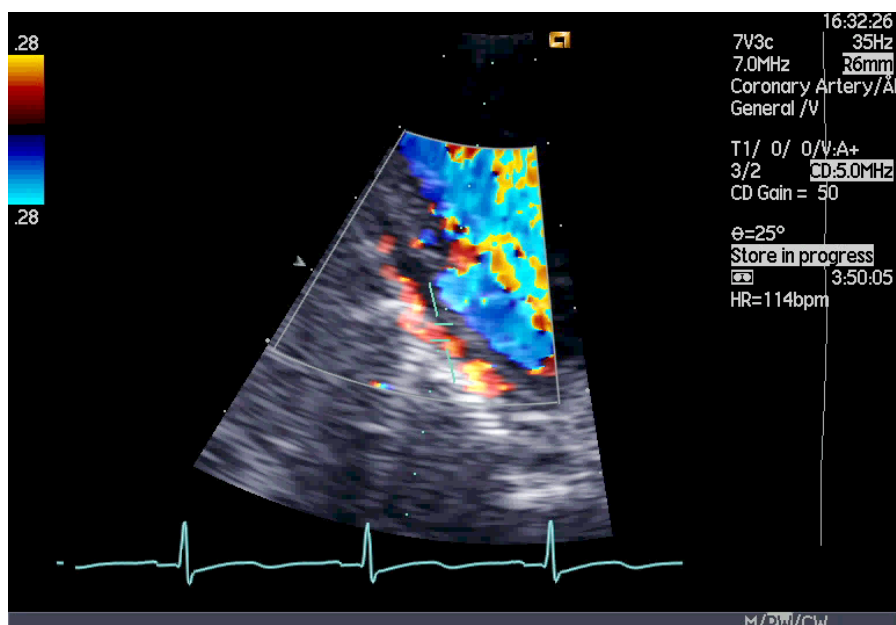
Visualisering av høyre koronararterie
PDA er lokalisert i den bakre interventrikulære fure. For å visualisere PDA kan en starte med et apikalt firekammerbilde. Ved rotasjon av transduseren fra denne projeksjonen mot klokken ("anti-clockwise"), fås et tokammerbilde av

venstre atrium og ventrikkel. Ved forsiktig vipping av transduseren fremover vil en ved bruk av fargeDoppler visualisere PDA med typisk diastolisk blodstrømskurve som er rettet mot transduseren (rød fargemønster) (figur 3 og 4).

Figur 3. Skjematisk fremstilling av en metode til å fremstille høyre koronararterie (PDA).



Figur 4. Forstørret modifisert tokammerbilde, det interesseområdet for FargeDoppleren er proksimale PDA som ligger i bakre interventrikulær fure. Vinkelkorreksjonen er ikke justert optimalt i dette bildet.



Systematisk tilnærming for måling av blodstrøms hastigheter

Visualisering av koronararterier ved 2D-mode

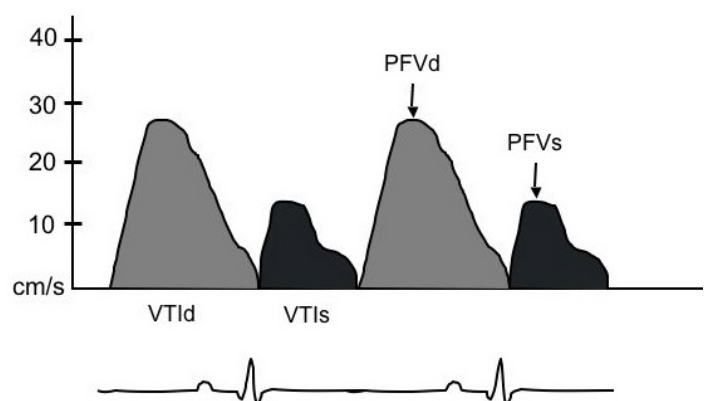
Som ved andre undersøkelser er 2D-bildet den grunnleggende modus for å studere anatomen og bestemme de områdene som er interessante å undersøke nærmere. De fleste transdusere kan brukes til å undersøke koronararteriene. Transdusere med høyfrekvens sørger for et høyoppløselig 2D-bilde og bedrer samtidig sensitiviteten for Doppler undersøkelsen (både fargeDoppler og pulsetDoppler (PW)). For Acuson Sequoia finnes en 10 Mhz probe (10V4c) som er vist seg meget anvendelig ved undersøkelse av koronararterier hos barn mindre enn 1 måneders alder. De mer lavfrekvente transdusere sørger for bedre vevspenetrasjon (samt høyere Nyquist grense for pulset- og fargeDoppler), men gir lavere oppløsning og sensitivitet. For fremstillingen av koronararterier gjelder det å fokusere på interesseområdet og bruke en adekvat forstørrelse ("RES funksjon" eller tilsvarende) og dybde (Depth). Erfaringsmessig bedres bildekvaliteten betydelig ved å redusere dynamikkomfanget (Dyn Range) av skanningen. Et alternativ for å forbedre signal - støy forholdet er bruk av Harmonic Imaging (uten kontrast). Det er også viktig for bildekvaliteten at 2D-styrken (Gain) er justert optimalt. Det anbefales å øke styrke til forstyrrelser opptrer i bilder, for deretter å justere den ned til optimalt nivå.

Visualisering av koronar blodstrøms hastigheter ved hjelp av farge mønster

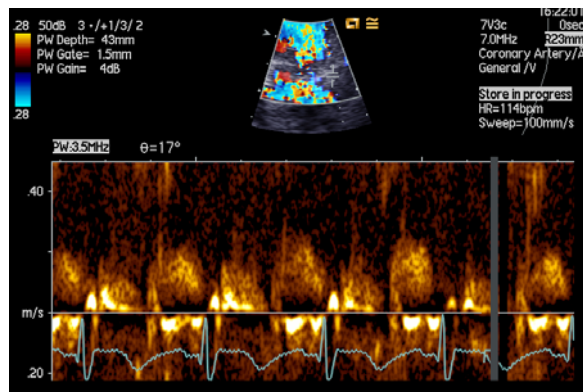
Blodstrømmen i koronararteriene er bifasisk og hovedsakelig diastolisk (figur 4). Derfor vil Doppler hastighetsprofilen bestå av to fremover rettede komponenter, en

liten systolisk og en større diastolisk (figur 5 og 6). Retning og form på disse varierer ved ulike sykdomstilstander. Ved valg av frekvenser for fargeDoppleren vil de frekvenser som visualiserer koronararteriene i 2D-bildet ofte være tilfredstillende. Velg så liten fargeboks for interesseområdet som mulig. Hvis en velger stor fargeboks, innebærer det lav bildeoppdateringshastighet (Frame rate). Generelt vil høyere frekvenser visualisere de mest overflatiske strukturer (LAD). Nyquist frekvensen for farge undersøkelsen justeres til 20-50 cm/s. For lav Nyquist frekvens tillater mer fargeDoppler artefakter som vanskeliggjør tolkning av bildene. For høy Nyquist frekvens medfører derimot at det blir vanskelig å måle de lave blodstrøms hastigheter i koronararteriene. Da fargeDoppler forsterkningen er uavhengig av 2D og spektral-Doppler forsterkningen kan en med D-Gain øke eller minke mengden farge vist i bildet.

Figur 5. Skjematisk fremstilling av en typisk hastighetskurve fra en koronararterie. PFVd: Toppstrøms hastighet (peak flow velocity) i diastole. VTId: tidshastighetsintegral (velocity time integral) i diastole. PFVs: toppstrøms hastighet i systole. VTIs: tidshastighetsintegral i systole.



pasienten foreligger også en tydelig systolisk komponent.



Måling av koronare blodstrømhastigheter

Blodstrømhastigheter i koronararteriene måles med pulsedDoppler. Området som undersøkes (Sample volume) med pulsedDoppler bør holdes så lite som overhodet mulig. Derved vil de hastigheter som registreres eksakt bestemmes til sin lokalisasjon i koronartreet. Frekvensen på pulsedDoppler er som regel fiksert, men mange prøber i dag har mulighet for å endre frekvensområdet. Vinkelen mellom blodstrømmen i koronararteriene og Dopplerstrålen skal være mindre enn 30° , og vinkelkorreksjon er absolutt nødvendig. For å få best mulig vinkel, kan Dopplersignalets lydbilde brukes i tillegg til 2D-bildet. Jo lavere vinkelkorreksjon, jo mindre sannsynlig er det at feil oppstår. Høy vinkelkorreksjon nedsetter ofte sensitiviteten for målinger av høyere hastigheter. Dette er spesielt viktig ved undersøkelsen av små perifere arterier som PDA der Dopplersignalets intensitet ikke er sterk nok for korrekte målinger av maksimale hastigheter. Hos barn kan en bruke målevolum / samplevolume (Gate) på 2-3 mm, men som justeres etter 2D-bildets målepunkt i koronararterien. Velger en for smalt målevolum, vil signal intensiteten

avta, og velger en for vidt målevolum får en forstyrrelser i signalet. For filter settingen av Doppleren, brukes anbefalingene fra produsent for generelle ekkokardiografiske undersøkelser. Når blodstrøms-hastighetene fremstilles, juster grunnlinjen (Baseline), skalaen (Scale) og pulsrepetisjonsfrekvensen (PRF).

Fordi oksygenforbruket i myokard er tilnærmet proporsjonalt med gjennomblødingen, vil hastighetsprofilene forandres fra et hjerteslag til det neste. For å unngå feilmålinger, skal derfor gjennomsnittmålinger fra minst tre påfølgende hjerteslag brukes. Det kan være problematisk å måle både diastolisk og systolisk blodstrømhastigheter i samme hjertesyklus hos alle pasienter pga hjertebevegelsene og forskyvning av koronararteriene i forhold til ultralyd strålen. Dette er spesielt et problem i systolen. Registreringer av systolisk blodstrømhastighet er imidlertid kvantitativt mindre viktig hos friske pasienter enn den diastoliske komponenten.

Kan en unngå bildeartefakter ved blodstrømhastighetsmålinger?

Artefakter er problematiske ved alle undersøkelser av blodstrømhastigheter i koronararteriene. Spesielt gjelder det undersøkelse av høyre koronararterie. De fleste av disse artefaktene skyldes hjertets bevegelse. Væske i perikard, både fysiologisk og patologisk, kan generere sterke signaler som kan misoppfattes som blodstrømhastigheter i koronararteriene. Imidlertid vil signaler fra perikard være dominerende i systole, og ikke diastole som i koronararteriene. Ved undersøkelse av perifere kar som PDA, vil en kunne observere signaler

som kan måles både ved farge og spektralDoppler (pulset og kontinuerlig), men som ikke har en definitiv relasjon til hjertesyklus. Som regel vil signalene gi en høy hastighetsprofil der topphastighet ikke kan måles med pulsetDoppler på grunn av "aliasing". Disse signalene bør ikke misoppfattes som blodstrømshastigheter. Større grener av LAD (marginalgrener) kan også feiltolkes til å være proksimale deler av koronar arterier. Av og til vil en ved undersøkelse av perifere kar se retrograd fargemønster i systolen, noe som indikerer gjennomblødning i intramurale arterier. Både systolisk og diastolisk blodstrøm i epikardielle arterier er antegrad, mens i intramurale grener vil ofte blodstrømmen være retrograd i systole fordi blodet presses tilbake under myokardkontraksjonen.

Suksess rate ved transthorakal ekko-Dopplerkardiografi av koronararterier hos barn

I vårt seneste materiale er suksessraten for reproduserbare og pålitelige målinger av blodstrømshastigheter i LAD > 90%, men noe mindre i høyre koronararterie og PDA (>75%). Den lavere suksessrate i høyre koronararterie avhenger hovedsakelig av at PDA forløper dypt i brysthulen bak hjertet, er nært lokalisert til høyre ventrikkels innløps traktus og arterien beveger seg relativt mye gjennom hjertesyklus.

Oppsummering

Måling av blodstrømshastigheter i koronararterier hos barn ved transtorakal ekko-Dopplerkardiografi er en pålitelig men krevende undersøkelse. Den krever en moderne ultralydmaskin med tilpasset programvare og egnete transdusere. Metoden krever også at

den som gjør undersøkelsen har trening og gjennomfører undersøkelsen jevnlig. Under disse forutsetningene har metoden stor praktisk nytte ved undersøkelse av blodstrømsprofilene i koronararteriene både under normale og patologiske forhold.

Litteraturliste

1. Dimitrow P. Transthoracic Doppler echocardiography – non-invasive diagnostic window for coronary flow reserve assessment. Cardiovascular Ultrasound 2003;1:1-9.
2. Jureidini SB, Marino CJ. Transthoracic echocardiography of coronary arteries in normal children. Am J Cardiol 1999;84:1141-
3. Jureidini SB, Marino CJ, Waterman B, et al. Transthoracic Doppler echocardiography of normally originating coronary arteries in children. J Am Soc Echocardiogr 1998;11:409-20.
4. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T et al. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. JACC 1998;32:1251-9.
5. Gadallah S, Thaker KB, Kawanishi D et al. Comparison of intracoronary Doppler guide wire and transesophageal echocardiography in measurements of flow velocity and coronary flow reserve in the left anterior descending coronary artery. Am Heart J 1998;135:38-42.
6. Aoki M, Harada K, Takada G. Normal values for left anterior descending coronary artery flow velocity assessed by transthoracic Doppler echocardiography in healthy children. Tohoku J Exp Med 2003;199: 211-7.
7. Harada K, Tamura M, Orino T, Yasuoka K. Coronary blood flow assessed by transthoracic echocardiography in neonates. Pediatr Cardiol 2001;22: 189-93
8. Óskarsson G, Pesonen E. Coronary blood flow in healthy neonates: effects of left ventricular function and mass. Pediatr Cardiol 2004;25:11-6
9. Noto N, Karasaw K, Kanamaru H et al. Transthoracic Doppler Assessment of coronary flow reserve in children with Kawasaki's disease: Comparison with coronary angiography and thallium-201 imaging.

Infeksjoner i barneårene og koronar hjertesykdom som voksen - en tilfeldig sammenheng eller ny risikofaktor?

Petru Liuba, Barn- og ungdomssjukehuset i Lund, Lund Universitetssjukehus SE 221 85 Lund, Sverige

Ansgar Berg, Universitetet i Bergen, Institutt for klinisk medisin, Seksjon for Pediatri, NO-5021 Bergen, Norge.

Artikkelen gir en kort oversikt over dagens synspunkter rundt infeksjon som mulig patogenetisk faktor ved koronar hjertesykdom. Vi omtaler kliniske og eksperimentelle forskningsresultater og diskuterer betydningen av infeksjoner i barneårene som mulig årsak til senere arteriosklerotisk sykdom.

Arteriosklerose starter i barneårene

Hjerte- og karsykdom (arteriosklerose) er i dag den viktigste årsaken til tidlig sykdom og død i industrialiserte land. Ifølge verdens helseorganisasjon (WHO) dør det globalt 7.1 millioner mennesker årlig av arteriosklerose relaterte sykdommer. Det er beregnet at dette tallet vil øke til 11.1 millioner i løpet av 2020. Utviklingen av arteriosklerose er en livslang og multifaktoriell prosess som oftest får kliniske manifestasjoner først i voksen alder. Barn utvikler normalt ikke arteriosklerotiske plaque med mindre det foreligger en markant forhøyet plasma kolesterol som ved homozygot familiær hyperkolesterolemi¹. Likevel ser en tidlig i barneårene pre-arteriosklerotiske lesjoner i form av lipidakkumulering og dannelse av celleinfiltrater i arteriene². Graden av lesjoner er en funksjon av alder. En rekke velkjente risikofaktorer som hyperkolesterolemi, fedme, hypertensjon og diabetes er assosiert med akselerert arteriosklerose utvikling også hos barn og unge

voksne. Epidemiologiske studier viser imidlertid at koronar hjertesykdom utvikles hos enkelte uten at de konvensjonelle risikofaktorene er foreliggende³. Derfor søkes det stadig etter andre årsaker til arteriosklerose og de siste årene har infeksjøs agens igjen fått fornyet interesse⁴.

Arteriosklerose er en kronisk inflammatorisk sykdom

Arteriosklerose er en kronisk inflammatorisk prosess i åreveggen og utgjør det patofysiologiske grunnlag for symptomgivende koronar hjertesykdom⁵. Inflammasjon er ikke bare involvert i utviklingen av arteriosklerose, men også i patogenesen av akutte koronare hendelser⁶. Videre er markører på systemisk inflammasjon nært assosiert med markører for pre-arteriosklerose og predikerer også risiko for arteriosklerotiske iskemiske hendelser (hjerteinfarkt og cerebrale insult)⁷. Inflammatoriske reaksjoner kan igangsettes av ulike skadelige påvirkninger (risikofaktorer). Siden infeksjon og inflammasjon er nært beslektet har en de siste årene blitt opptatt av infeksjon som patogenetisk faktor for utviklingen av arteriosklerose. Hos koronarsyke pasienter er det vist at behandling med antibiotika kan redusere forekomsten av akutte koronare hendelser^{8,9}.

Siden infeksjonssykdommer er vanlig forekommende i den pediatriske populasjonen er det naturlig å stille spørsmål om hvilken betydning infeksjon i barneårene har i forhold arterioskleroseutvikling i voksen alder.

Infeksjoner som mulig risikofaktor for arteriosklerose

Alt på 1800 tallet registrerte patologer tegn til inflammasjon i arteriosklerotiske årer. I 1908 la den britiske legen Sir William Osler fram ideen om at infeksjoner kunne gi arteriosklerose, men hypotesen lå lenge brakk inntil 1970-tallet da

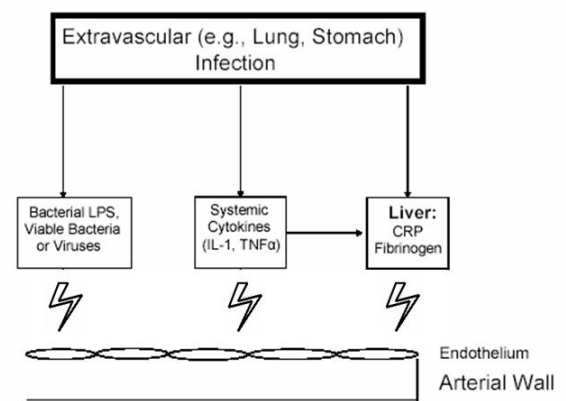
Catherine Fabricant fant at herpesvirus kunne forårsake fortykkelser i aorta hos unge forsøksdyr. De observerte fortykkelser var morfologiske tilsvarende de funn en så ved arteriosklerose hos mennesker¹⁰. Siden er det publisert en rekke studier, med ulike metoder, som undersøker hvilken rolle ulike infeksjoner spiller i patogenesen ved arteriosklerotisk sykdom. I sero-epidemiologiske kliniske tverrsnittstudier har det vært vist at visse patogener slik som *C. pneumoniae*, *H. Pylori*, Cytomegalovirus og Herpes simplex virus-1 er forbundet med en økt risiko for arteriosklerose¹¹⁻¹³. Anti-infeksiøs behandling av noen av disse patogener er vist å minske utviklingen av arteriosklerose¹⁴. Andre epidemiologiske studier har imidlertid ikke støttet disse funnene¹³. Typisk for alle disse studiene er at de har fokusert på alvorlige stadier av arteriosklerose hos voksne og ofte den eldre del av befolkningen. Få studier har fokusert på barn og den mulige effekten av infeksjoner i barneårene og på koronararteriene og derved for senere risiko for arteriosklerose. I autopsimateriale fra en barnepopulasjon er det vist en signifikant intima-media fortykkelse i arterier hos barn som hadde tegn på infeksjon i tiden før død¹⁵. Intima-media tykkelse er en tidlig markør på pre-arteriosklerose¹⁶ og hos barn er det ved ultralydteknikk funnet fortykkelse i intima av arterier like etter gjennomgått infeksjon¹⁷. I dyremodeller har en i motsetning til de kliniske studier benyttet seg av unge forsøksdyr. Her er det vist at infeksjoner gir økt skade jo yngre individet er. Dette styrker hypotesen om at utviklingen av arteriosklerose starter allerede i barneårene hvor blodkarene er mindre forkalkede og derved mer infeksjonsutsatte.

Hypotese for hvordan infeksjoner relateres til arteriosklerose

Det foreligger i dag to hovedteorier for hvordan infeksjoner kan føre til arteriosklerose. En hypotese (Figur 1) angir en viktig rolle for kontinuerlig frigjøring av systemiske og lokale metabolitter induisert av en kronisk infeksjon. Disse mediatoene kan initiere eller akselerere arteriosklerotisk sykdom enten alene eller i sammenheng med andre risikofaktorer. Identifikasjon av inflammatoriske markører fra sera til pasienter og forsøksdyr med kroniske infeksjoner og tegn på arteriosklerose støtter denne hypotesen^{18, 19}. Den mest utbredte teorien er imidlertid en såkalt respons på skade prosess.

Figur 1. Infeksjoner er foreslått å ødelegge arterieveggen ved kontinuerlig systemisk frigjøring av mikrobiologiske og inflammatoriske produkter.

Figure 1

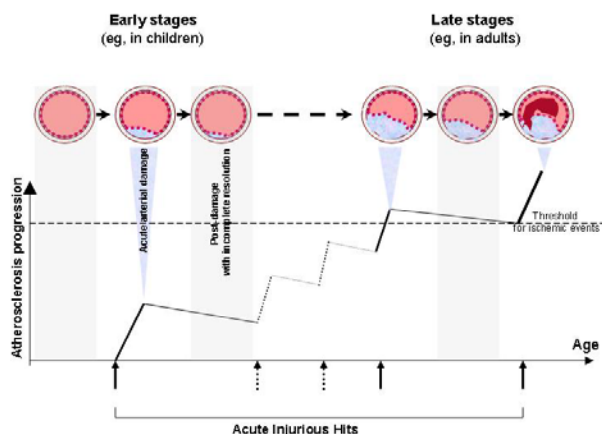


Ifølge denne hypotesen vil gjentatte kortevarige traumer (f.eks infeksjoner) gjennom livet føre til mindre lesjoner i åreveggen som tilheler innkomplett og derved gir en akkumulert permanent skade i åreveggen (Figur 2). Det er antatt at infeksjoner hos et voksende individ er spesielt utsatt for denne skaden. Data fra serielle angiografiske studier

som indikerer trinnvis og en ikke-lineær progresjon av arteriosklerose styrker også denne hypotesen ²⁰. I autopsi materialer av barn er det funnet en signifikant sammenheng mellom gjennomgåtte akutte infeksjoner umiddelbart før død og fortykket intima-media tykkelse i koronararterier¹⁵. Virale infeksjoner var forbundet med større forstyrrelser i koronararteriene enn bakterielle infeksjoner. Det er nylig gjennomført et ultralydstudie på barn som gjennomgår akutte systemiske infeksjoner som krevde sykehusinnleggelse¹⁷. I dette studiet var intima-media tykkelsen i karotis arteriene signifikant forøket opp til 3 måneder etter gjennomgått infeksjon sammenliknet med målingene ved innleggelse og friske kontroller. Funnene støtter opp under hypotesen om at arteriosklerose kan være et resultat av kumulativ skade av kortvarig varighet (infeksjoner) i barneårene og senere i livet (Figur 2).

Figur 2.

Utviklingen av arteriosklerose er trolig et resultat av kumulativ arteriell skade fra relativt kortvirkende stimuli som f.eks infeksjoner. Graden av sykdom/skade øker med økende antall akutte stimuli. De konvensjonelle risikofaktorene for arteriosklerose kan ytterligere forverre skaden/grad av sykdom.



Infeksiøse patogener ved arteriosklerose

Saikku og medarbeidere var i 1988 de første som viste at infeksjon med *C. pneumonia* var assosiert med økt risiko for utviklingen av koronar arteriesykdom.

Denne sammenhengen er senere fastslått ved en rekke sero-epidemiologiske studier og ved undersøkelse av vev fra arterier¹¹. I 1994 foreslo Mendall og medarbeidere for første gang at infeksjon med *H. pylori* var assosiert med koronararteriesykdom¹². Felles for disse bakteriene er at de er gram-negative med intracellulær vekst som vanligvis forårsaker akutte infeksjoner i respirasjonsveiene eller subklinisk gastritt. Primær infeksjon med disse patogener er hyppig forekommende i barneårene og de kjennetegnes av hyppig re-infeksjonstendens. Andre vanlige patogener som Herpes simplex-, Cytomegalo- og Influenzavirus er også vist å være assosiert med arteriosklerose utvikling. På samme måte som *C. pneumonia* og *H. pylori* er disse patogener vanlig forekommende i barneårene.

Mulige mekanismer for infeksjonsindusert arteriosklerose

Effektene av en infeksjon kan medieres gjennom direkte eller indirekte mekanismer, avhengig av infeksjøst agens ¹³.

Alvorlighetsgraden og lengden av infeksjonen og ser også ut til å være av betydning. Gramnegative bakterier (*C. pneumoniae*, *H. pylori*) har endotoksiner (lipopolysakkarider) i sine cellemembraner, som blant annet kan indusere cytokinproduksjon og modifisere lipoproteiner (LDL). Nyere studier har også vist at infeksjoner og inflammasjoner kan øke den oksidative formen av LDL ²¹. Oksidert LDL er viktig både i initieringen og progresjonen av arteriosklerose ²². Intracellulære agens (*C. Pneumonia*

og Cytomegalovirus) kan trenge inn i endotelceller og glatte muskelceller og derved forårsake koronare lesjoner²³. Direkte effekter omfatter invasjon eller transformasjon av celler i karveggen. Indirekte effekter omfatter aktivering av immunsystemet slik at en får en systemisk eller lokal inflammasjonsreaksjon²⁴. Både indirekte og direkte effekter kan fungere i samspill med velkjente risikofaktorer og/eller i samspill med genetiske faktorer hos verten. En dyslipidisk profil med markert reduksjon i HDL kolesterol, som har en prearteriosklerotisk effekt, kan også være involvert både ved akutte og kroniske infeksjoner²¹. Gjentatte infeksjoner hos svært unge mus viser økt endotelskade og støtter hypotesen at endotelskade kan være viktig i patogenesen ved intimafortykning hos barn. Systemiske infeksjoner kan også tenkes å føre til vaskulær skade via ulike proinflammatoriske cytokiner og akutt fase reaktanter. Andre foreslåtte mekanismer er at gram negative bakterier frigjør toksiske lipopolisakkarider som skader endotelceller og fører til lesjoner i arteriene.

Infeksjoner betydning i forhold til konvensjonelle risikofaktorer

Selv om infeksjoners betydning isolert i utviklingen av arteriosklerose¹, fortsatt er omdiskutert blant kardiologer, er de fleste enige om at infeksjoner kan virke additiv til de velkjente konvensjonelle² risikofaktorer.

Oppsummering og perspektiver

Til tross for stor forskningsaktivitet er det fortsatt mye usikkerhet³ knyttet til infeksjoners betydning i utvikling av arteriosklerose. En direkte årsakssammenheng mellom⁴ infeksjon og arteriosklerose er ikke sikkert etablert hos menneske og⁵ betydningen av infeksjoner i barneårene er fortsatt lite kjent. Det

kan i dag se ut som infeksjoner fungerer som synergistiske faktorer i samspill med andre velkjente risikofaktorer. Dersom det i fremtiden viser seg at infeksjoner i barneårene virkelig påvirker utvikling av arteriosklerose vil dette kunne føre til at primærprofylaksen mot koronarsykdom ikke bare rettes mot allerede kjente risikofaktorer, men også retter seg mot mer aggressiv antiinfeksiøs behandling av infeksjon i barneårene enn det som er tilfellet i dag. En kan også spekulere i at vaksinasjonsprogrammet bør utvikles ytterligere slik at beskyttelse mot flere virus og bakterier oppnås. I mellomtiden bør vi fortsatt fokusere på at primærprofylaksen mot hjertekarsykdom fortsatt rettes mot et helsemessig gunstig kosthold og at gode livsstil strategier bør implementeres tidl Figur 2.

Utviklingen av arteriosklerose er trolig et resultat av kumulativ arteriell skade fra relativt kortvirkende stimuli som f.eks infeksjoner. Graden av sykdom/skade øker med økende antall akutte stimuli. De konvensjonelle risikofaktorene for arteriosklerose kan ytterligere forverre skaden/grad av sykdom. ig i barneårene.

Litteraturliste

- Stary, H. C. Lipid and macrophage accumulations in arteries of children and the development of atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 72, 1297S-1306S (2000).
- Zieske, A. W., Malcom, G. T. & Strong, J. P. Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med* 21, 213-37 (2002).
- Perrone, J., Hollander, J. E. & De Roos, F. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 339, 1083-4 (1998).
- Roivainen, M. et al. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 101, 252-7 (2000).
- Schwartz, C. J., Valente, A. J., Sprague, E. A., Kelley, J. L. & Nerem, R. M. The

- pathogenesis of atherosclerosis: an overview. *Clin Cardiol* 14, 11-16 (1991).
6. Libby, P., Ridker, P. M. & Maseri, A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105, 1135-43 (2002).
 7. Danesh, J., Collins, R., Appleby, P. & Peto, R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *Jama* 279, 1477-82 (1998).
 8. Gupta, S. et al. Elevated Chlamydia pneumoniae antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 96, 404-7 (1997).
 9. Gurfinkel, E. et al. Treatment with the antibiotic roxithromycin in patients with acute non-Q-wave coronary syndromes. The final report of the ROXIS Study. *Eur Heart J* 20, 121-7 (1999).
 10. Fabricant, C. G., Fabricant, J., Litrenta, M. M. & Minick, C. R. Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med* 148, 335-40 (1978).
 11. Saikku, P. et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 2, 983-6 (1988).
 12. Mendall, M. A. et al. Relation of Helicobacter pylori infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 71, 437-9 (1994).
 13. Libby, P., Egan, D. & Skarlatos, S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 96, 4095-103 (1997).
 14. Sander, D., Winbeck, K., Klingelhofer, J., Etgen, T. & Conrad, B. Reduced progression of early carotid atherosclerosis after antibiotic treatment and Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Circulation* 106, 2428-33 (2002).
 15. Pesonen, E., Paakkari, I. & Rapola, J. Infection-associated intimal thickening in the coronary arteries of children. *Atherosclerosis* 142, 425-9 (1999).
 16. Sass, C. et al. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens* 16, 1593-602 (1998).
 17. Liuba, P., Persson, J., Luoma, J., Yla-Herttuala, S. & Pesonen, E. Acute infections in children are accompanied by oxidative modification of LDL and decrease of HDL cholesterol, and are followed by thickening of carotid intima-media. *Eur Heart J* 24, 515-21 (2003).
 18. Kuo, C. C. et al. Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J Infect Dis* 167, 841-9 (1993).
 - Stenvinkel, P., Heimburger, O. & Jogestrand, T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis* 39, 274-82 (2002).
 - Bruschke, A. V. et al. The dynamics of progression of coronary atherosclerosis studied in 168 medically treated patients who underwent coronary arteriography three times. *Am Heart J* 117, 296-305 (1989).
 - Khovidhunkit, W. et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 45, 1169-96 (2004).
 - Kita, T. et al. Role of oxidized LDL in atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 947, 199-205; discussion 205-6 (2001).
 - Hortovanyi, E., Illyes, G., Glasz, T. & Kadar, A. Chlamydia pneumoniae in different coronary artery segments in the young. *Pathol Res Pract* 198, 19-23 (2002).
 - Ridker, P. M. On evolutionary biology, inflammation, infection, and the causes of atherosclerosis. *Circulation* 105, 2-4 (2002).

Kva nytte kan me ha av vevsDoppler i barnekardiologi?

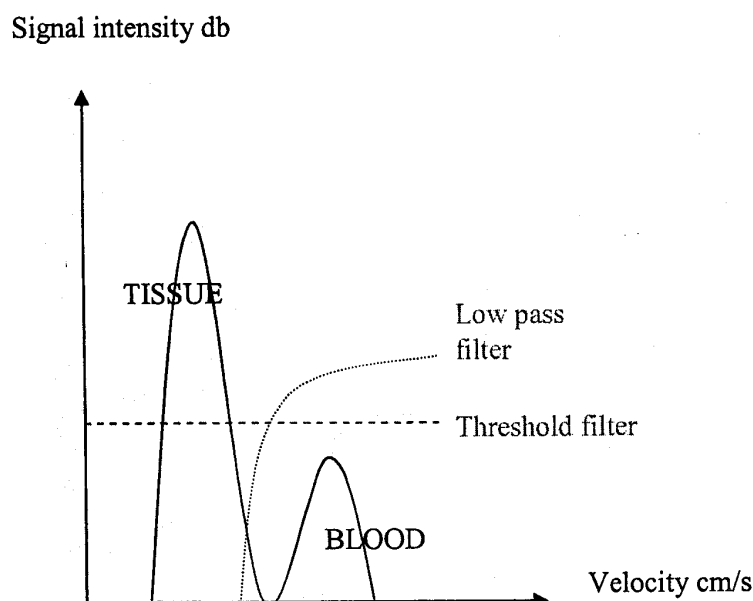
Asle Hirth* og Gunnar Norgård^, Hjerteavdelingen* og Barneklubben ^, Haukeland Universitetssykehus

Historikk. Dei første Doppler målingar av hjertets rørsle vart publisert av Yoshida og medarbeidarar i 1961 (1), medan måling av hastigheit i myokard vart beskrive av Yoshitoshi i 1966 (2). I 1989 brukte Isaaz (3) for første gong Doppler meir fullstendig for å beskrive regional myokardfunksjon. Utover på 90-talet fekk ein betre programvare i standard ultralydmaskiner og ei rekkje eksperimentelle og kliniske arbeid stadfesta nytten av hastigheitsmålingar i myokard (4,5). Metoden vart i starten nytta mest ved iskemisk myokardskade, men etterkvart har metoden også synt seg nyttig for å beskrive myokards respons på belastning, kartlegging av regional diastolisk funksjon, kardiomyopatiar, høgre ventrikel funksjon, ulike rytmeforstyrningar og til bedømming av asynkroni og resynkroniseringsterapi.

Terminologi. Mest brukte benevning på metoden er Tissue Doppler Imaging og Doppler Tissue Imaging, men ei rekkje benevningar vert nytta. Det nederlandske vevsdopplermiljøet med base i Leuven er pionerar med stor forskningsaktivitet på området, og dei brukar no Doppler Myocardial Imaging (DMI) som ei fellesbenevning på metoden. I det fylgjande nyttar vi òg denne benevninga.

Metode/prinsipp. Ved konvensjonell pulsa Doppler (PW) måler ein hastigheit i blodstraumen og får i hovudsak informasjon om global kardial funksjon. DMI er ein ny kvantitativ metode for bedømming av regional myokardfunksjon. Blodstraumssignal har høg hastighet og låg signalintensitet, medan myokard har låg hastighet og høg signalintensitet (figur 1). Ein kan difor skilje desse signala frå kvarandre med ulike filtre.

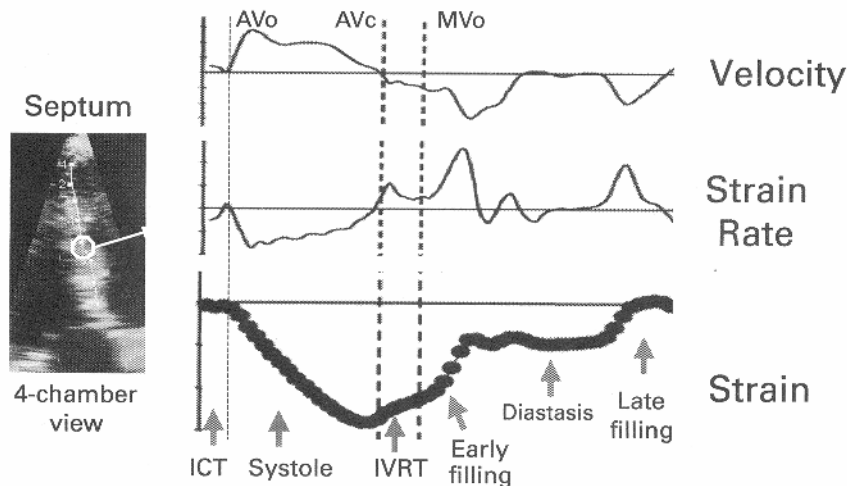
Figur 1 Separering av vevsDoppler signalar frå blodstraumssignalar ved low-pass filter, threshold filter eller ein kombinasjon av dei to (6).



I prinsippet tenkjer ein seg eit koordinatsystem med tre vektorar; radial, longitudinal og sirkumferensiell akse. Dette koordinatsystemet er i stand til å fange opp ei kvar rørsle i myokard. Ein kan få opplysningar om kor mykje myokard rører på seg, endring i form (deformasjon) og med kva hastigheit dette skjer. Både PW, M-Mode og Colour-Flow Mapping blir brukt for å gjera DMI-opptak. Ved bruk av pulsa DMI er det kun mogeleg å gjere hastigheitsmålingar langs ei enkel opptaksline. For å få

kan måle strain og strain rate både i radial, sirkumferensiell og longitudinal retning for alle myokards segment, er det i klinisk praksis kun i longitudinal retning ein kan få framstilt heile venstre og høgre ventrikkels vegg. Måling av radial og særleg sirkumferensiell myokardfunksjon er difor førebels kun nytta i eksperimentell samanheng. Ein viktig faktor ved vevsdoppler generelt er den gode tidsoppløysinga. Det er viktig ved påvising av asynkroni og monitorering av

Figur 2. Globale markørar inkorporert i regionale langakse hastigheit, strain og strain rate.



eit 2-D bilde av dette måtte ein gjenta målingane i ulike retningar, noko som ville kreve eit uoverkommeleg antal bilder pr sekund. Dette problemet har ein løyst ved Colour DMI der ein fylgjer få (helst berre to) punkter og bereknar kor mykje desse punktene rører seg i høve til utgangspunktet, i forhold til kvarandre (*strain*) og med kva hastigheit (*strain rate*). Strain definerast som relativ deformering av eit objekt i høve til utgangspunktet og kallast ϵ (epsilon): $\text{Strain} = \epsilon = [L - L_0 / L_0]$ der L er lengda etter deformering og L_0 dens originale lengde. Strain rate er hastigheita deformeringa skjer med, kallast $\dot{\epsilon}$ og vert oppgjeve i s^{-1} . Positiv strain betyr tøyning og negativ forkortning av eit segment. Sjøl om ein teoretisk

resynkroniseringsterapi (figur 2).

Dagens bruksomåder

DMI er ikkje ein rutinemetode i barnekardiologi i dag. Vi vil her kort nemne nokre studiar der DMI synes å ha ein berettiga eller i det minste interessant plass i diagnostikk eller monitorering av barn med hjertesjukdom.

Det er gjort ei rekkje studiar som brukar PW DMI for å beskrive myokardfunksjon hjå friske barn (7-13). Innanfor diagnostikk og monitorering av kardiomyopatiar ligg kanskje det største potensialet for metoden. PW DMI har synt betre sensitivitet enn konvensjonelle ekkoparameter som langakse M-

mode og Simpson (14, 15). Høgre ventrikkel funksjon er vanskeleg å kartlegge ved konvensjonell ekkokardiografi grunna sin spesielle geometri. Det er håp om at DMI kan vera til hjelp på dette feltet (16). Fleire studiar har synt nytten av PW DMI ved evaluering av pasientar med Fallot (17, 18). Både hjå barn og vaksne er det vist at diastolisk funksjon vurdert ved DMI kan gje informasjon om cellulær rejeksjon hjå hjertettransplanterte (19). Ein har også hatt nytte av PW DMI for å evaluere effekt av kirurgisk eller kateterbasert lukking av ASD (20, 21). Det er gjort nokre få PW DMI studiar på pasientar med eitt-kammer fysiologi, men det er førebels ikkje del av den daglege rutine (22). I ein oversiktsartikkel av Weidemann et al (23) oppsummerer ein bruk av ny ultralydteknologi for måling av regional myokardfunksjon hjå barn med hjertesjukdom.

Framtidig bruk og utfordringar

PW DMI burde hatt ein meir sentral rolle i vår oppfølging av barn med hjertesjukdom. Metoden er godt evaluert, det finns pålitelege referanseverdiar utført på friske barn og det er relativt enkelt både å gjere opptak og tolke resultatet. PW DMI burde takast i bruk ved diagnostikk og monitorering av barn med kardiomyopati eller som har sjukdomar der kardiomyopati kan vera ein del, til dømes ulike metabolske sjukdomar eller ved bruk av kardiotoxiske medikament som antrasykliner (24). Ved aortastenose kan metoden gje ny informasjon som kan syne seg å ha betydning for intervensjonstidspunkt. Ein finn til dømes endringar i langakse funksjon tidlegare enn i kortakse funksjon, og desse endringane kan ein påvise ved DMI (25). Når det gjeld Colour DMI er situasjonen ein ganske annan. Det er

krevjande å få gode opptak og vanskeleg å analysere opptaka i etterkant. Det finns lite referanseverdiar på denne metoden. Særleg gjeld dette for barn.

Kva er til hinder for dagleg bruk av DMI hjå våre hjertebarne ?

Det er nok slik at PW DMI blir brukt meir eller mindre systematisk rundt om på våre barneavdelingar. Det er behov for at bruken blir systematisert, særleg hjå pasientgruppene nemnt over. Det er difor viktig at kunnskap om moglegheiter og begrensningar til metoden inngår i kurs om barneekkokardiografi. Det er særleg to faktorar som hindrar klinisk bruk av Colour DMI. For det første er det legen som skal utføre undersøkingane. I *opptaksdelen* må ein forstå kva faktorar som spelar ein rolle for å få gode registreringar. Ein må vite kva betydning riktig frame-rate har, kva som påverkar denne, aliasing og korleis ein korrigerer for ikkje-optimal opptaksvinkel. Det er ikkje nok å vite kor "optimeringsknappen" er. *Analysedelen* er avhengig av gode/riktige opptak og at den som skal utføre analysen kan seie om opptaket gjer meining eller ikkje. Dette krev inngåande kjennskap til metoden, dens styrke og svakheit og til dei hemodynamiske forholda gjennom hjertesyklus. For det andre er analysedelen alt for tidkrevande. Me treng teknologi som i mindre grad er avhengig av undersøkar og i større grad har automatisert analysedelen. Det siste både av kvalitetsmessige og tidsmessige årsaker i ein travel klinisk kvardag. Colour DMI vil derfor i første omgang forbli eit spanande forskningsverktøy. Metoden har gjeve mykje informasjon først og fremst innen voksenkardiologi (26), men det burde være eit minst like

stort potensiale for bruk av metoden i barnekardiologisk forskning.

Litteratur

1. Yoshida T, Mori M, Nimura Y et al. Analysis of heart motion with ultrasonic doppler method and its clinical application. *Am Heart J* 1961;61:61-75.
2. Yoshitoshi Y, Machii K et al. Doppler measurement of mitral valve and ventricular wall velocities. *Ultrasonics* 1966;4:27-28.
3. Isaz K, Thompson A, Ethevenot G et al. Doppler echocardiographic measurements of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66-75.
4. Fleming A, Xia X, McDicken WN, et al. Myocardial velocity gradients detected by Doppler imaging. *Brit J Radiology* 1994;67:679-88.
5. Heimdal A, Støylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *Journal of the American Society of Echocardiography* 1998;11:1013-1019.
6. Schuster PM. Restoring Left Ventricular Synchrony in the Failing Heart by Cardiac Resynchronization Pacemaker Therapy. Thesis, University of Bergen, june 2005
7. Weidemann F, Eyskens B, Jamal F et al. Quantification of regional left and right ventricular radial and longitudinal function in healthy children using ultrasound-based strain rate and strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:20-8.
8. Swaminathan S, Ferrer PL, Wolff GS et al. Usefulness of Tissue Doppler Echocardiography for Evaluating Ventricular Function in Children Without Heart Disease. *Am J Cardiol* 2003;91:570-4.
9. Harada K, Tamura M, Toyono M et al. Comparison of the Right Ventricular Tei Index by Tissue Doppler Imaging to that obtained by Pulsed Doppler in Children Without Heart Disease. *Am J Cardiol* 2002;90:566-9.
10. Frommelt PC, Ballweg JA, Whitstone BN et al. Usefulness of Doppler Tissue Imaging Analysis of Tricuspid Annular Motion for Determination of Right Ventricular Function in Normal Infants and Children. *J Am Cardiol* 2002;89:610-3.
11. Kapusta L, Thijssen JM, Cuypers MH et al. Assessment of Myocardial Velocities in Healthy Children Using Tissue Doppler Imaging. *Ultrasound in Med & Biol* 2000;26:229-37.
12. Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR et al. Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:212-21.
13. Nii M, Mori K and Kuroda Y. Quantification of the myocardial velocity gradient and myocardial wall thickening velocity in healthy children: a new indicator of regional myocardial wall motion. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:624-32.
14. McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH et al. Characterization of Left Ventricular Diastolic Function by Tissue Doppler Imaging and Clinical Status in Children With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2004;109:1756-62.
15. Matsumura Y, Elliot PM, Virdee MS et al. Left ventricular diastolic function assessed using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. *Heart* 2002;87:247-51.
16. Friedberg MK and Rosenthal DN. New developments in echocardiographic methods to assess right ventricular function in congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:84-8.
17. Harada K, Toyono M, Yamamoto F. Assessment of right ventricular function during exercise with quantitative Doppler tissue imaging in children late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:863-9.
18. Yasuoka K, Harada K, Toyono M et al. Tei index determined by tissue Doppler imaging in patients with pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 2004;25:131-6.
19. Assante-Korang A, Fickey M, Boucek MM et al. Diastolic performance assessed by Tissue Doppler after Pediatric Heart Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:865-72.
20. Pascotto M, Caso P, Santoro G et al. Analysis of Right Ventricular Doppler Tissue Imaging and Load Dependence in Patients Undergoing Percutaneous Closure of Atrial Septal Defect. *Am J Cardiol* 2004;94:1202-5.

21. Cheung YF, Lun KS and Chau AK. Doppler tissue imaging analysis of ventricular function after surgical and transcatheter closure of atrial septal defect. *Am J Cardiol* 2004;93:375-8.
22. Abul-Khaliq H, Schmitt B, Rentzsh A et al. Evaluation of abnormal myocardial wall motion in patients with univentricular heart by tissue Doppler echocardiography. *Z Kardiol* 2003;92:319-25.
23. Weidemann F, Eyskens B and Sutherland GR. New ultrasound methods to quantify regional myocardial function in children with heart disease. *Pediatr Cardiol* 2002;23:292-306.
24. Takeneka K, Kuwada Y, Sonoda M et al. Anthracycline-induced cardiomyopathies evaluated by tissue Doppler tracking system and strain rate imaging. *J Cardiol* 2001;37 Suppl 1:129-32.
25. Kiraly P, Kapusta L, Thijssen MN, Daniels O. Left ventricular myocardial function in congenital valvular aortic stenosis assessed by ultrasound tissue-velocity and strain-rate techniques. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:615-20.
26. Sutherland GR, Di Salve G, Claus P et al. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:788-802.