



UIT

NORGES
ARKTISKE
UNIVERSITET

Det helsevitenskapelige fakultet

Evaluering av forskjellige metoder for regional funksjonsanalyse hos koronarsyke pasienter før CABG-operasjon

Marie Leiros Sandberg

Rapport: MED-3950 masteroppgave/Kull 2013. Tromsø: Profesjonsstudiet i medisin, UiT Norges arktiske universitet, 2018

Veileder: Assami Rösner, overlege Hjertemedisinsk avd. UNN



Forord

Et av mine favorittemner gjennom medisinstudiet har vært kardiologi. Da jeg skulle velge masteroppgave, ble det derfor naturlig å lete etter et prosjekt innen akkurat dette emnet. Jeg kom i kontakt med kardiolog Assami Rösner som har forsket på ekkokardiografiske funksjonsanalyser. Hun hadde et aktuelt prosjekt jeg kunne delta i. Arbeidet startet høsten 2016 med utarbeidelse av prosjektbeskrivelse. Gjennom 4. studieår hadde vi flere møter angående temaet, og jeg startet teorilesing om strain og strain rate (SR). For forståelse av de ekkokardiografiske funksjonsanalysene fant jeg Asbjørn Støylens nettsider til stor hjelp. Arbeidsprosessen har pågått fra september 2016 til og med august 2018. Gjeldende arbeidsfordeling er all data for oppgaven lagt til rette av min veileder, Assami Rösner. I samarbeid med henne har jeg deltatt i utførelse og tolkning av statistiske analyser, samt utarbeidet oppgaven i sin helhet. Arbeidsprosessen har jeg opplevd som interessant, lærerik og krevende. Jeg vil rette en stor takk til min veileder for all hjelp og veiledning.

Tromsø, 18. august 2018



Marie Leiros Sandberg

Innholdsfortegnelse

1	Sammendrag	1
2	Nøkkelord/nomenklatur/forkortelser	2
3	Innledning	4
3.1	Formål.....	4
3.2	Problemstilling.....	4
3.3	Bakgrunn	4
3.3.1	Forekomst av koronarsykdom	4
3.3.2	Dagens utredning av brystmerter og koronarsykdom	5
3.3.3	Ekkokardiografi med funksjonsanalyse	8
3.3.4	Strain og strain rate (SR).....	10
3.3.5	Ekkokardiografiske metoder for fremstilling av strain og SR.....	11
3.3.6	Funksjonsanalyser ved stabil angina pectoris.....	13
4	Materiale og metode	13
4.1	Studiepopulasjon og fremgangsmetode	13
4.2	Variabler og statistisk metode	14
5	Resultater	16
5.1	Ekskluderte pasienter.....	16
5.2	Pasient-karakteristika.....	16
5.3	Resultater av ROC-kurveanalyse.....	17
6	Diskusjon	18
6.1	Funn ved studien.....	18
6.2	Utviklingen av TDI- og 2D-strain	19
6.3	Utfordringer i utredningen av koronarsykdom	20
6.4	Nytteverdien ved strain og SR.....	21
6.5	Hva impliserer denne studien?.....	22
6.5.1	Begrensinger ved studien	22
7	Konklusjon.....	23
8	Referanseliste.....	25
9	Oversikt over vedlegg	27
9.1	Tabeller.....	29
9.1.1	Tabell 1: Pasient-karakteristika.....	29
9.1.2	Tabell 2: ROC-kurveanalyse for 2D speckle tracking myocardial strain.....	30
9.1.3	Tabell 3: ROC-kurveanalyse for TDI-strain.....	30

9.1.4	Tabell 4: ROC-kurveanalyse for deteksjon av signifikant koronarsykdom via hypokinetiske segmenter per hjerte bestemt ved cut-off-verdien -8 %	31
9.1.5	Tabell 5: Koordinater ved ROC-kurve; 2D myocardial strain ved cut-off-verdi – 8 %... 32	
9.1.6	Tabell 6: Koordinater ved ROC-kurve; 2D myocardial strain ved cut-off-verdi – 10 %. 33	
9.1.7	Tabell 7: Koordinater ved ROC-kurve; 2D myocardial strain ved cut-off-verdi – 12 %. 34	
9.1.8	Tabell 8: Koordinater ved ROC-kurve; 2D myocardial strain ved cut-off-verdi – 14 %. 35	
9.1.9	Tabell 9: Koordinater ved ROC-kurve; 2D myocardial strain ved cut-off-verdi – 16 %. 36	
9.1.10	Tabell 10: Koordinater ved ROC-kurve; TDI-strain ved cut-off-verdi – 8 %..... 37	
9.1.11	Tabell 11: Koordinater ved ROC-kurve; TDI-strain ved cut-off-verdi - 10 % 38	
9.1.12	Tabell 12: Koordinater ved ROC-kurve; TDI-strain ved cut-off-verdi - 12 % 39	
9.1.13	Tabell 13: Koordinater ved ROC-kurve; TDI-strain ved cut-off-verdi - 14 % 40	
9.1.14	Tabell 14: Koordinater ved ROC-kurve; TDI-strain ved cut-off-verdi - 16 % 41	
9.2	Figurer	42
9.2.1	Figur 1: ROC curve: 2D myocardial systolic strain: number of segments	42
9.2.2	Figur 2: ROC curve: TDI strain: number of segments	42
9.2.3	Figur 3: ROC curve: number of hypokinetic segments	43
9.3	Sammendrag av kunnskapsevalueringer.....	43
9.3.1	GRADE 1	1
9.3.2	GRADE 2	2
9.3.3	GRADE 3	3
9.3.4	GRADE 4	4
9.3.5	GRADE 5	5

1 Sammendrag

Innledning: Brystsmerter er en hyppig kontaktårsak i helsevesenet. Screeningmetodene som anvendes i utredningen av koronarsykdom har sine begrensninger. De kan anses å være invasive, eksponere pasienter for stråling og kontrast, ha svake testegenskaper eller begrenset tilgjengelighet. Regionale ekkokardiografiske funksjonsanalyser med fremstilling av strain og strain rate (SR) utgjør et potensiale i utredningen, dette via Tissue-Doppler-imaging og (2D) Speckle Trackig-imaging. I denne studien ønsket vi å undersøke om strain kan vise forskjeller mellom pasienter med stabil angina pectoris og en normalpopulasjon, samt om metodene for fremstilling av strain er like sensitive vedrørende å fange opp disse forskjellene.

Metode: I en retrospektiv analyse av en tidligere gjennomført kohortstudie, har vi anvendt data fra 61 pasienter med stabil angina pectoris henvist for CABG-operasjon. For pasientgruppen og 15 friske frivillige ble strain-verdier fremstilt via TDI- og 2D-undersøkelse utført av en erfaren undersøker. Via ROC-kurveanalyser etter deteksjon av antall hypokinetiske segmenter ved ulike grenseverdier for strain, har vi vurdert testenes evne til å skille koronarsyke fra en normalpopulasjon, samt sammenlignet dem mot hverandre.

Resultater: Ved hypokinesi definert ved strain-verdier $> -8\%$ var AUC 99 % (CI 97 – 100 %) for TDI-strain og 82 % (CI 72 – 93 %) for 2D-strain. Ved samme grenseverdi ser vi at TDI-strain med deteksjon av minst 1 hypokinetisk segment av totalt 16 identifiserer koronarsykdom med en sensitivitet på 98 % og spesifisitet på 100 %, samt at 2D-strain med deteksjon av minst 2 hypokinetiske segmenter identifiserer koronarsykdom med en sensitivitet på 75 % og spesifisitet på 73 %. 30,5 % av pasientene hadde gjennomgått hjerteinfarkt før inklusjon i studien, alle > 3 måneder før deltakelse.

Konklusjon: I vår studiepopulasjon kunne strain-målinger vise forskjeller mellom pasienter med stabil koronarsykdom og en normalpopulasjon. Dette utgjør et potensiale for en ny screeningundersøkelse av brystsmertepasienter. Samtidig fant vi at TDI-strain synes å være mer sensitiv enn 2D-strain. Resultatene må bekreftes i andre større studier.

2 Nøkkelord/nomenklatur/forkortelser

A-EKG	Arbeids-elektrokardiogram
AP	Angina pectoris
ATP	Adenosintrifosfat
AUC	Area under curve - Arealet under kurven
CABG	Coronary artery bypass graft - Koronar bypasskirurgi
CAG	Coronary angiogram - Koronar angiografi
CI	Konfidensintervall
DSE	Dobutamine stress echocardiogram - Stress-ekkokardiografi
EF	Ejeksjonsfraksjon
EKG	Elektrokardiogram
ESC	European Society of Cardiology
FFR	Fraksjonert flow reserve
HR	Hjerterate
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
LGE	Late gadolinium enhancement
MR	Magnetresonanstomografi
PCI	Perkutan koronar intervensjon
PET	Positron emisjons tomografi
PSS	Postsystolic shortening - Postsystolisk forkortning
ROC	Receiver operating characteristics
ROI	Region of interest - Region av interesse

SPECT	Single photon emission computed tomography
SR	Strain rate
STI	Spekle Tracking-imaging
SV	Slagvolum
TDI	Tissue-Doppler-imaging
WMS	Wall motion score

3 Innledning

Strain og strain rate (SR) er relativt nye ekkokardiografiske parametre som kvantiterer og viser tidsforløpet for regional hjertemuskelbevegelse. Slike funksjonsanalyser kan fremstilles ved ulike ekkokardiografiske metoder; Tissue-Doppler-imaging (TDI) og 2D Speckle Tracking-imaging (2D-STI). Undersøkelsene kan ha klinisk betydning ved koronarsykdom, hjertemuskelsykdom og klaffesykdom. Særlig ved førstnevnte er analysene nyttig for å vurdere grad og lokalisasjon av viabelt eller iskemisk myocardvev. Per i dag anvendes metodene for undersøkelse av pasienter med iskemisk hjertesykdom og kardiomyopati i klinikken, samt er implementert i retningslinjer for bruk av kardiotoxiske kjemoterapi. Jeg vil i denne innledningen presentere formål, problemstilling og teori aktuell for min masteroppgave.

3.1 Formål

Formålet med denne studien er å vurdere om strain-målinger fremstilt ved hvileundersøkelse kan vise forskjeller mellom pasienter med stabil angina pectoris (AP) og en normalpopulasjon. Samtidig ønsker vi å vurdere om de ulike metodene for regional funksjonsanalyse av myocard er like sensitive og nøyaktige til å fange opp forandringene hos pasientgruppen.

3.2 Problemstilling

1. Kan strain-målinger vise forskjell mellom normale individer og pasienter med stabil angina pectoris?
2. Er 2D-strain og TDI-strain like sensitive og spesifikke vedrørende forskjeller i regional myocardfunksjon, dette i form av å fange opp hvileforandringer hos pasienter med stabil angina pectoris?

3.3 Bakgrunn

3.3.1 Forekomst av koronarsykdom

Folkehelseinstituttets Hjerte- og karregister viser at det totalt ble registrert 40 128 pasienter med hoved- eller bidiagnose brystmerter på sykehus i 2016, dette gjeldende polikliniske konsultasjoner og innleggelser. Samme årstall ble det registrert totalt 13 991 pasienter med hoved- eller bidiagnose akutt hjerteinfarkt. Antall personer registrert med akutt hjerteinfarkt som dødsårsak var 2311 samme år (1).

3.3.2 Dagens utredning av brystmerter og koronarsykdom

Brystmerter er en hyppig kontaktårsak både på legekantor og i sykehus. En studie som tok for seg årsakene til brystmerter i allmennpraksis viste denne fordelingen; 36 % myalgi, 19 % gastrointestinal sykdom, 10 % stabil angina pectoris, 2 % ustabil angina pectoris, 4 % annen kardial årsak, 8 % psykiatri, 5 % pulmonal årsak og 16 % idiopatisk (2). Ved akutte brystmerter og påfølgende sykehusinnleggelser er årsakene noe annerledes representert med blant annet økt forekomst av iskemisk hjertesykdom (3). En grundig anamnese er avgjørende for å vurdere sannsynligheten for bakenforliggende organisk hjertesykdom. Sentrale elementer er smertens lokalisasjon og karakter, andre ledsagende symptomer, forverrende eller forbedrende faktorer, samt tidligere sykdom og arvearv.

Koronarsykdom eller iskemisk hjertesykdom inkluderer stabil angina pectoris og fellesbetegnelsen akutt koronarsyndrom. Sistnevnte gruppe omfatter tilstandene ustabil angina pectoris og akutt hjerteinfarkt med eller uten ST-elevasjoner. Utredningen av koronarsykdom gjelder derfor både elektive og øyeblikkelig hjelp-pasienter. Diagnostikken i dag baserer seg på anamnese, klinisk undersøkelse, funn ved EKG og blodprøver (inkludert lipider og biokjemiske skademarkører som troponiner og CK-MB), arbeids-EKG, ekkokardiografi med ulike modaliteter, myocardscintigrafi og koronar angiografi (4). Koronar angiografi med Fraksjonert Flow Reserve (FFR) regnes som gullstandard.

Arbeids-EKG (A-EKG) er undersøkelsesmetoden som oftest benyttes ved mistanke om stabil koronarsykdom (angina pectoris). Under samtidig EKG-overvåkning utsettes pasienten for gradvis økende fysisk belastning på ergometersyssel. Positiv test baserer seg på signifikant ST-depresjon, ST-elevasjon og/eller arytmi, samt utvikling av brystmerter og manglende blodtryksrespons. Et utgangspunkt for å ta i bruk denne og enhver annen diagnostisk test er å vurdere evt. funn sammen med sannsynlighet for sykdom forut for testen. Ved optimal A-EKG-undersøkelse antas en sensitivitet på rundt 50 % og spesifisitet under 90 % (4). Det er ikke funnet grunn til å anbefale screening i form av A-EKG før utskrivelse av brystmertepasienter i tilfeller hvor hjerteinfarkt er utelukket (5).

Ekkokardiografi eller kardiologisk ultralyd anvendes for undersøkelse av hjertets anatomi, funksjon og hemodynamikk. Undersøkelsen er non-invasiv, rimelig og gir mulighet for rask diagnostikk. Ekkokardiografi finnes i pocketformat, og metodene er stadig i videreutvikling. Slik ultralyd er blant annet avgjørende undersøkelse når underliggende årsak til hjertesvikt er usikker, samt i utredningen av klaffesykdom (6). Ved koronarsykdom kan ekkokardiografisk

undersøkelse kartlegge oppståtte infarktarr, kvantitere venstre ventrikkels funksjon, påvise iskemi (via stress-ekkokardiografi), samt gi strain og SR-mønstre som tegn på nedsatt kontraktilitet ved akutt og kronisk koronarsykdom (7).

Ekkokardiografi med dobutaminstress eller stress-ekkokardiografi (DSE) er undersøkelsesmodaliteten som per i dag oftest anvendes for vurdering av myocardiskemi og myocardviabilitet. DSE er nokså tilgjengelig og av relativt lav kostnad, samt utsetter ikke pasienten for kontrast eller stråling. Dobutamin er inotrop og kronotrop, og øker henholdsvis kontraktilitet og hjerterate (HR). Gradvis infusjon av dobutamin kan indusere iskemi i myocardsegmenter som er forsynt av tilførende stenoserete koronarker. Graden av iskemi kan påvises påfølgende gjennom analyse av regional funksjon (8). Det gjøres da en subjektiv visuell vurdering hvor man skiller mellom normal funksjon, hypokinesi, akinesi og dyskinesi. Undersøkerens kompetanse og erfaring er av betydning (4). Stress-ekkokardiografi kan utføres gjennom slik farmakologisk belastning eller under fysisk belastning på ergometersykkel. Førstnevnte gir mulighet for undersøkelse hos pasienter som ikke er i helsemessig tilstand til å sykle. Da bildekvaliteten ved fysisk belastning ofte ikke er tilstrekkelig, er førstevalget som regel farmakologisk stresstest.

Myocardscintigrafi er en undersøkelsesmetode hvor man med nukleærmedisinsk teknikk kan påvise perfusjonssvikt. Nukleærmedisinske undersøkelsesmetoder baserer seg på radioaktiv merking av molekyler som tas opp i visse målorganer. Ved kardiologisk tilnærming anvendes technetiumisotopen ^{99m}Tc eller thalliumisotopen ^{201}Tl (9). Videre visualiseres opptaket av valgt radioaktiv tracer i myocard ved tomografisk billedtaking (SPECT). Bilder tas i hvile og under fysisk/farmakologisk belastning, hvorav opptaket deretter sammenlignes. Opptaket bestemmes av perfusjon og myocards viabilitet. Undersøkelsesmetoden har blant annet nytteverdi ved uklare brystmerter, påvist positivt A-EKG tross lite/atypiske brystmerter, samt for risikovurdering ved kjent koronarsykdom. Metoden viser sensitivitet på 80-90 % for myocardfibrose (tidligere infarkt), samt 90 % for koronarstenose ved reversibel iskemi (angina pectoris). Spesifisiteten ligger rundt 70-90 % (10). Noen studier har vist at metoden i mindre grad er avhengig av undersøkerens kompetanse sammenlignet med stress-ekkokardiografi (9). Ulempen ved slik undersøkelse er anvendelsen av radioaktive stoffer.

Koronar angiografi utføres enten som CT-angiografi eller konvensjonell angiografi. CT-versjonen regnes som non-invasiv og gjennomføres ved billedfremstilling etter infusjon av kontrastvæske intravenøst. Konvensjonell angiografi er kateterbasert invasiv undersøkelse og

utføres via innstikk i a. radialis eller a. femoralis. Et tynt kateter føres inn til koronarkarenes hovedstamme, hvor det deretter sprøytes inn kontrast under samtidig røntgengjennomlysning. Formålet ved begge metoder er å fremstille eventuelle ateroskleroserte og stenoserte kar (11). Begge metoder påfører pasienten kontrast- og strålebelastning.

CT-angiografi er godt egnet hos pasienter med liten til moderat risiko for koronar patologi (12). Undersøkelsen har høy spesifisitet og ekskluderer friske ved normale funn med høy grad av sikkerhet. Bildene korrelerer godt til funn ved konvensjonell kateterbasert undersøkelse (4). Ved utbredt koronarsykdom er tolkning av funn derimot vanskelig. Ytterligere ulemper ved undersøkelsesmetoden er strålebelastning, begrenset tilgjengelighet og høye kostnader. En studie har forsøkt å sammenligne klinisk utfall ved initial CT-angiografi og initial funksjonell test (A-EKG, myocardscintigrafi eller stress-ekkokardiografi) hos pasienter med mistenkt stabil koronarsykdom (stabil angina pectoris). Studien viste ingen forskjell i utfall (plutselig død, hjerteinfarkt, sykehusinnleggelse grunnet ustabil angina eller prosedyrekomplikasjoner) i oppfølgingsperioden på 25 måneder. Man fant samtidig at CT-angiografi var assosiert med et lavere antall invasive kateteriseringer uten funn av obstruktiv koronarsykdom sammenlignet med funksjonell test (13).

Kateterbasert koronar angiografi (CAG) er nødvendig og et obligatorisk neste steg ved inkonklusive funn gjort ved CT-angiografi. Slik invasiv undersøkelse er best egnet hos pasienter med høy sannsynlighet for koronar patologi (11). En betydelig fordel ved metoden er at behandling kan utføres samtidig, altså revaskularisering med perkutan koronar intervensjon (PCI). I dag ser vi at andelen angiografiundersøkelser uten gjennomført revaskularisering øker. En årsrapport fra 2015 viser funn av normale koronarkar hos 35 % av de undersøkte pasientene, samt at det ble utført PCI i 43 % av prosedyrene. Tallene varierer noe mellom ulike sykehus (14). En ulempe ved metoden er den risiko slik invasiv undersøkelse medfører i form av alvorlige komplikasjoner som blødning, karskade, cerebralt infarkt og hjerteinfarkt. Undersøkelses- og behandlingsmetoden er sentralisert til universitetssykehus og visse sentralsykehus.

FFR er et supplement til CAG og CT-angiografi. Ved funn av stenoser som ikke viser tydelig høygradig innsnevring ved visuell vurdering, er slik undersøkelse nyttig. Stenosens funksjonelle betydning kan på denne måten undersøkes via trykkmålinger distalt for stenosen, gjennom deretter å sammenligne aktuell verdi med trykket målt proksimalt for stenosen. $FFR < 0,75$ regnes som et signifikant trykkfall forbi stenosen. 0,75-0,8 er grenseverdier (15).

Andre undersøkelsesmetoder som kan anvendes i utredningen av iskemisk hjertesykdom er MR-myocardperfusjon og PET-undersøkelse. Disse metodene er gjerne kostbare og mindre tilgjengelige. Testene har derfor ingen nytte som screeningundersøkelser i dagens klinikk.

3.3.3 Ekkokardiografi med funksjonsanalyse

Som tidligere nevnt, ser vi at andelen angiografiundersøkelser uten gjennomført revaskularisering i dag øker. Det er blant annet derfor ønskelig å øke anvendelsen av mindre invasive undersøkelsesmetoder i utredningen av iskemisk hjertesykdom. Et alternativ her er økt anvendelse av ekkokardiografi, en undersøkelsesmetode som er lettere tilgjengelig og ikke påfører noen radioaktiv belastning. Standard ekkokardiografi har tradisjonelt vært ansett som relativt pålitelig vedrørende analyse av myocardfunksjon. Dette gjennom visuell estimering av ventrikkelveggens bevegelse via wall motion score (WMS) i kombinasjon med DSE. En ulempe ved WMS og DSE er at metodene er av høy subjektiv karakter og derfor krever ressurser i form av tid og erfarne fagekspertter (16). Gjennom de siste årene har man derfor utviklet verktøy for semi-kvantitative vurderinger innen ekkokardiografisk undersøkelse. Her inngår funksjonsanalyser i form av motion-imaging og deformation-imaging (17).

Undersøkelsesmetodene kan anvendes både i hvile og ved påført stress.

Fremstilling av hjertets bevegelsesmønstre kan gi nyttig informasjon om sykdomstilstand. Friskt myocard kontraherer i systole og relaxerer i diastole. Et ferskt infarkt vil gjerne vise seg som et passivt og mykt segment i myocard. Segmentet vil strekkes i systole grunnet påvirkning fra nærliggende friske segmenter, samt deretter passivt gjenvinne utgangslengden i diastole når trykket igjen faller. Et gammelt infarkt medfører gjerne arrvev og vil vise seg som et stivt segment i myocard. Stive segmenter påvirkes lite av trykkforandringer og vil derfor deformeres i mindre grad (7). Slike segmentale forandringer kan påvises ved hjelp av nettopp funksjonsanalyser i tilknytning til ekkokardiografisk undersøkelse.

Via funksjonsanalyse av myocard kan globale og regionale funksjonsparametre fremstilles. Globale parametre gjelder ejsjonsfraksjon (EF) og slagvolum (SV), samt blodflow målt ved Doppler-undersøkelse. Videre kan vi fremstille parametre for motion/bevegelse og deformation/deformasjon, disse anses som regionale mål. Bevegelsesmålene displacement/forflytning og velocity/hastighet er estimert på bakgrunn av veggbevegelsen i en hel myocardvegg. Slik evaluerer målene deformasjon fra apex til base, og vil på denne måten være avhengig av hjertets størrelse. Deformasjonsmålene strain og strain rate (SR) er regionale segmentale parametre som også beskriver deformasjon og deformasjonshastighet,

men i fraskilte myocardiale segmenter. De sistnevnte parametre er normalisert for segmentlengden og dermed uavhengig av ventrikkeldimensjoner (16, 18).

For å nærmere forklare parametrene som fremstilles ved motion- og deformation-imaging, kan vi se for oss et objekt i bevegelse. Over tid vil objektet endre posisjon, dette viser til forflytning (displacement). Objektet vil ikke gjennomgå deformasjon dersom alle segmenter innad objektet forflytter seg med samme hastighet (velocity). Når ulike segmenter innad objektet forflytter seg med ulike hastigheter, vil objektet endre form og dermed gjennomgå lokal deformasjon (strain). Strain rate (SR) er lik deformasjonshastigheten tilhørende aktuelt segment (17, 18). Displacement og velocity regnes altså som motion-imaging, strain og SR som deformation-imaging.

I løpet av hjertesyklus ses ulik grad av bevegelse i ulike deler av hjertet. Apex er nokså stasjonær. Dette skyldes sannsynligvis undertrykket i pericard, samt en noenlunde synkron kontraksjon av alle segmenter i høyre og venstre ventrikkel. Maksimal bevegelse finner vi normalt ved hjertets base. Slik kan vi anta at bevegelse (displacement og velocity) øker gradvis fra apex til base. Displacement og velocity er med andre ord posisjons- og størrelsesavhengige mål. Normalt vil alle myocytter kontrahere like mye. At bevegelse øker fra apex til base skyldes det vi kaller tethering. Tethering er det fenomenet at segmenter dras av nabosegmenter i tillegg til egen kontraksjon. Passive områder kan på denne måten vise bevegelse tross manglende egenkontraksjon (7).

For å komme utenom problemet ved tethering, har man tatt i bruk deformasjonsmålene strain og SR som i mindre grad er posisjons- og dimensjonsavhengige. Analysene gjør et forsøk på å skille mellom aktiv og passiv bevegelse i myocard. Målene er spesifikke for deformasjon tilhørende ulike myocardsegmenter, og skiller slik ikke kun ventrikkelvegg fra ventrikkelvegg. De er derfor i større grad pålitelige mål vedrørende regional segmental funksjon og evt. dysfunksjon. Deformasjonsparametrene er riktignok load-avhengige og gir derfor uttrykk for kontraksjon, ikke kontraktilitet. Kontraktilitet er lik kontraksjonsevne og viser til myocards evne til kontraksjon uavhengig av endringer i pre- og afterload. Kontraksjon, på den andre siden, påvirkes av kontraktilitet, load og timing. Kontraksjonen medfører forkortning, og det er nettopp denne vi måler ved slik regional funksjonsanalyse. Vi fremstiller grad av forkortning, som altså indirekte er mål for kontraktilitet (18).

3.3.4 Strain og strain rate (SR)

Strain betyr i utgangspunktet strekk og angir hvor mye et segment endrer lengde i forhold til hvilelengden. $\text{Strain} = (L - L_0)/L_0$ hvor L er øyeblikklengden ved måling, og L_0 er lengden ved baseline (original lengde i hjertets hviletilstand). Strain er altså et relativt mål, og normalverdien er omtrent den samme i alle myocardsegmenter. Strain rate er lik deformeringsraten (deformasjon eller strain per tidsenhet). SR uttrykker altså hvor fort et segment endrer lengde. $\text{SR} = (V_1 - V_2)/L$ hvor V_1 og V_2 viser til velocity ved to ulike punkter i myocard, og L er lengden mellom de to punktene. Strain oppgis gjerne i %-mål, strain rate i S^{-1} (16). Strain og SR gir slik muligheten til henholdsvis å kvantitere og vise tidsforløpet for muskelbevegelse i hjertet. Strain og SR er generelt negative ved forkortning, samt positive ved forlenging/strekk (17).

Vi kan måle strain i 3 dimensjoner; longitudinelt, sirkumferensielt og transmuralt (radialt). Førstnevnte måles i langakseplanet, og de to sistnevnte i kortakseplanet. Når myocard kontraherer, forkortes myocardveggen. Dette viser seg som negativ longitudinell strain. Samtidig ser vi transmural fortykning da myocards volum må konserveres, dette viser seg som positiv transmural (radial) strain. Myocardfibrene er orientert både i longitudinell og sirkumferensiell retning. Vi ser derfor også negativ sirkumferensiell strain i systole (17).

Studier har påvist signifikant korrelasjon mellom peak-verdier av strain og graden av nekrose påfølgende et akutt hjerteinfarkt. Denne tilknytningen er tydeligst for longitudinell og sirkumferensiell strain (19). Ved stabil koronarsykdom i tidlig stadium er EF ofte relativt normal. Longitudinelle muskelfibre er sårbare for gjentatt iskemi grunnet deres direkte eksponering for intraventrikulært trykk og koronarkarenes anatomi (20). Fremstilling av longitudinell strain og SR er derfor viktige metoder for vurdering av lettgradig redusert regional myocardfunksjon.

Infarserte områder kan som nevnt vise bevegelse (displacement og velocity), og til og med deformasjon, grunnet tethering. Det samme segmentet kan selv være uten aktiv utvikling av kontraktile kraft. Kurver og mål analysert via displacement og velocity i mitralringen vil ikke kunne påvise slik endring i lokal funksjon, dette nettopp fordi de representerer en sum av bevegelse over hele myocardveggen fra apex til base. Her blir strain og SR nyttig, da de er uavhengige av segmentets lokalisasjon og normalisert for segmentets størrelse (16). Derfor representerer strain- og SR-målinger kontraksjoner innenfor et segment mer presist, med lavere grad av innflytelse fra nabosegmenter.

Deformeringsanalysene er som nevnt load-avhengige. Innen loading skiller vi mellom preload og afterload. Preload uttrykker hvor mye myocyttene strekkes før de kontraherer seg, dette relatert til endediastolisk blodvolum i ventriklene. Afterload er trykkbelastningen som hjertet må overgå for ejsksjon, og utgjøres av summen av alle krefter som virker mot en systolisk kontraksjon. Afterload er avhengig av ventrikketrykk, ventrikkeldiameter og veggtykkelse. Ventrikketrykket bestemmes av all motstand, eksempelvis også hypertensjon og aortastenose. Et segment i myocard viser redusert deformasjon av to grunner; enten økt motstand (afterload) eller redusert kontraktil kraft. Ved koronarsykdom synker den kontraktile kraften i en region påvirket av akutt iskemi eller såkalt stunning (repeterende iskemi). Analyser av regional deformasjon kan påvise ulikhetene i kraftutvikling, som igjen er relative til kontraktiliteten i de ulike segmentene (18). Vi kan slik evaluere evt. regional dysfunksjon i segmenter av myocard.

3.3.5 Ekkokardiografiske metoder for fremstilling av strain og SR

Tissue Doppler-imaging (TDI) og Speckle Tracking-imaging (2D) er ekkokardiografiske metoder som kan anvendes for fremstilling av deformasjonsanalyser.

Ved TDI kan vi fremstille displacement og velocity, samt rekonstruere mål og kurver for strain og SR. TDI-strain baserer seg på simultane registreringer av velocities (gjennomsnittshastigheter) for bestemte punkter i myocard (18). Dette tillater igjen derivasjon av SR grunnet relasjonen mellom velocity og SR. Som nevnt er $SR = V1 - V2 / L_0$. Vi antar at velocity øker lineært langs objektets lengde, dette skaper da en velocity-gradient. Gradienten normalisert for segmentets lengde er lik SR (17). Via integrasjon fra SR kan vi fremstille strain. Primær data ved TDI er altså velocity som dermed utgjør utgangspunktet for displacement, strain og SR (18). utfordringer ved TDI-metoden er høyt støynivå i SR-målinger og avhengighet av ultralydprobens vinkel. Grunnet vinkelavhengigheten kan vi kun fremstille longitudinell strain, dette i alle segmenter av venstre ventrikkel. Artefakter kan både herme og maskere patologi. utfordringene medfører at metoden er noe vanskelig i bruk, og at den krever derfor erfarne undersøkere.

2D-strain derivert fra Speckle Tracking er en nyere metode utviklet for å unngå utfordringene ved TDI-strain. Metoden baserer seg på at hver region i myocard har et unikt strukturmønster av piksler som oppstår ved ultralydets refleksjoner og interferensmønster. Et definert mønster av sammensatte piksler kalles speckle. Speckles av en definert region kan identifiseres igjen i neste bilde (18). Mønsteret forblir nokså konstant gjennom hjertesyklus, og speckles følger

slik myocards bevegelse. På denne måten kan vi registrere bevegelsen i myocard. Her fremstiller vi i utgangspunktet displacement. Videre kan vi bestemme velocity ved kjennskap til frame rate, samt derivere og integrere henholdsvis SR og strain. Speckle Tracking-imaging er enklere i bruk enn Tissue Doppler-imaging. Undersøkelsen er uavhengig av ultralydprobens vinkel, og fremstillingen av strain- og SR-kurver er forbedret ved glatting (smoothing), korrektur for ”drifting” og via ulike algoritmer som ikke er kjent for brukeren (16). Da fremstillingen er uavhengig av probens vinkel, kan vi fremstille både longitudinell, sirkumferensiell og transmural strain i alle ventrikulære segmenter og i strukturer med tynne vegger. En ulempe er relativt lav bildefrekvens. Vi ser en frame rate på 25-90 bilder/sek ved Speckle Tracking, sammenlignet med > 150 bilder/sek ved Tissue Doppler. Gjeldende timing antas derfor sistnevnte å være mer presis (21).

Ved både TDI- og 2D-undersøkelse deles venstre ventrikkel normalt inn i 16 segmenter. Vi skiller mellom 6 basesegmenter, 6 midtre segmenter og 4 apikale segmenter. Vi definerer kun 4 apikale segmenter da mengden myocard i apex er lavere enn i resterende deler av hjertet. Utførte målinger i form av displacement, velocity, strain og SR fremstilles i kurver. Strain kan i tillegg plottes i en modell kalt Bull’s eye (16, 18). Sistnevnte er et todimensjonalt kart over venstre ventrikkels overflate. På denne måten får vi et oversiktlig bilde over strain-verdier tilhørende objektets ulike segmenter. Modellen knytter altså strain-verdier til segment, og kan slik ses i sammenheng med tilførende koronarkar.

Iskemi i myocard medfører lavere nivåer av ATP. Dette får konsekvenser i form av tregere kraftoppbygging og redusert total kraft. Disse konsekvensene kan påvises gjennom komplekse endringer i deformasjonsmønster. Her inngår post-systolisk forkortning (PSS). PSS skyldes asynkron interaksjon mellom iskemiske og normale segmenter etter at den systoliske kontraksjonen er over. Forkortningen er et passivt fenomen og oppstår i et segment som har kontrahert mindre sammenlignet med nabosegmenter gjennom systolen. Den passive forkortningen inntreffer ved trykkfall i venstre ventrikkel etter lukking av aortaklaffen (18). Andre iskemitegn er enten initial strekk eller redusert systolisk forkortning med nedsatt forkortningshastighet (SR). Disse fenomener kvantifiserer det som tidligere er kjent som wall motion-anomali i form av hypokinesi eller akinesi. Generelt ser vi at det mest iskemisk affiserte segmentet særlig preges av hypokinesi/akinesi. Omliggende områder viser lettere grad av iskemi, dette via PSS og redusert systolisk forkortning. Påvist PSS har vist seg å gi langsiktig prognostisk informasjon vedrørende hjerteinfarkt og plutselig død (22).

Undersøkelse av bevegelse og deformasjon ved ekkokardiografi gir oss både kvantitativ og kvalitativ informasjon. Det er ikke bare peak-verdier som er av interesse, men også visuell vurdering av strain- og SR-kurver kan hjelpe oss i å påvise evt. redusert kontraktilitet som tegn på regional dysfunksjon. Ved undersøkelsen kan vi vurdere grad og lokalisasjon av viabelt og iskemisk vev. Funksjonsanalysene kan utføres i hvile, samt også ved farmakologisk belastning (dobutamin-infusjon). Dobutamin kan avsløre viabelt myocard tross redusert funksjon i hvile. Slik bevart viabilitet ses ved stunned myocard. Dette gjelder vev som er berget av koronar reperfusjon og derfor responderer på inotropika. Det vil ikke transmurale infarkt gjøre. Akinesi i hvile og manglende respons på dobutamin er med andre ord indikatorer for et transmuralt infarkt eller infarktarr (16).

3.3.6 Funksjonsanalyser ved stabil angina pectoris

Gjeldende ekkokardiografiske undersøkelser, har man tidligere antatt at kun myocard med tilstedeværelse av infarktarr eller under pågående iskemi vil vise nedsatt funksjon ved hvileundersøkelse. Ved signifikante stenoser har man samtidig antatt at myocardfunksjonen kun kan påvises nedsatt under påført stress, dette gjennom fysisk eller farmakologisk belastning som ved stress-ekkokardiografi. Nyere studier har derimot vist at myocardfunksjonen synes å være regionalt nedsatt ved hvileundersøkelser også hos pasienter med stabil angina pectoris. I en studie utført på bakgrunn av samme datamateriale som anvendes i denne oppgaven, er det gjort slike funn. Hos en gruppe koronarsyke pasienter, i form av stabil angina pectoris, med nærmest normal EF og primært viabelt myocard, påvist regional dysfunksjon gjennom redusert longitudinell strain ved hvileundersøkelse (16). Dette åpner for en ny screeningmetode blant brystsmertepasienter, samt viser til behovet for ny forskning på temaet.

4 Materiale og metode

4.1 Studiepopulasjon og fremgangsmetode

Vår studie er en retrospektiv analyse av en kohortstudie gjennomført i tidsperioden 2005-2009. Vi har anvendt data fra 61 pasienter undersøkt 1-7 dager før CABG-operasjon, alle med indikasjonen stabil angina pectoris for slik operasjon. Pasientgruppen gjennomgikk hvileekkokardiografisk undersøkelse med bestemmelse av strain og SR. Alle pasienter gav skriftlig samtykke til deltakelse i studien. Referanseverdier er bestemt på grunnlag av undersøkelse av 15 friske frivillige. De frivillige er definert som ikke-hjertesyke på bakgrunn

av at de var i god fysisk form og ikke hadde kardielle symptomer i form av angina, dyspné, svimmelhet, synkoper eller palpitasjoner.

For utvalget til pasientpopulasjonen ble eksklusjonskriterier satt som strukturell hjertesykdom, KOLS, astma, atrieflimmer, ustabil angina pectoris, gjennomgått hjerteinfarkt siste 3 måneder, venstre grenblokk, samt generelle kontraindikasjoner for MR-undersøkelse. Ved oppstart av studien ønsket man å inkludere pasienter med både normal og moderat redusert EF, samt en mindre andel som tidligere hadde gjennomgått hjerteinfarkt.

Blant studiepopulasjonen deltok kun 3 kvinner. Det lave antallet skyldes at kvinner som gjennomgår CABG-operasjon generelt er 10 år eldre sammenlignet med den mannlige pasientgruppen for slik operasjon. Kvinnene takker derfor oftere nei til deltakelse grunnet den påkjenning det kan medføre å delta i en studie, samt utelukkes oftere grunnet annen sykdom og komorbiditet.

Alle ekkokardiografiske undersøkelser er utført med en iE33-skanner (Philips Medical Systems, Andover). Både 2D- og TDI-data er innhentet ved baseline som ved hvileundersøkelse. Alle målinger er analysert av en enkelt erfaren undersøker gjennom kommersielt tilgjengelig software (QLAB, VVI).

I tillegg til ekkokardiografisk fremstilling av strain og strain rate, er pasientene undersøkt vedrørende EF og gjennom LGE-MRI (late gadolinium enhancement MRI). Sistnevnte for å visuelt vurdere tilstedeværelse av eventuelle arr i myocard som tegn på tidligere gjennomgått hjerteinfarkt. Vi har definert ingen arr (LGE = 0), subendokardielt arr (LGE = 1-49 %) og transmuralt arr (LGE = 50-100 %). Segmenter er definert som viable dersom LGE < 50 %. Resultatene av strain-verdier sammenliknet med LGE-funnene i denne studiepopulasjonen har blitt publisert i en tidligere studie (16).

4.2 Variabler og statistisk metode

Studiepopulasjonen er som nevnt undersøkt via både Tissue-Doppler derivert strain (TDI) og Speckle Tracking-strain (2D). De ekkokardiografiske regionale funksjonsanalysene er gjennomført med en standard 16 segmenters-inndeling av venstre ventrikel. Målingene er utført ved hvileundersøkelse. Nærmere forklart er de ulike strain-målingene fremstilt på denne måten;

- Ut ifra innsamlede 2D-bildesløyfer er Speckle Tracking 2D-strain og –SR fremstilt, dette gjennom å følge posisjonen til utvalgte pikselmønstre. Strain er derivert fra to punkter; den initiale lengden og lengdeforandringen mellom dem. SR er kalkulert som endring i strain per sekund. Slik er strain-verdier fremstilt i alle 16 segmenter via 2D-undersøkelse.
- Ved TDI-strain er hvert segment sporet opp manuelt ved å lokalisere en region av interesse (ROI). Regionen er 1-1,8 cm lang og 0,25 cm bred sentralt i myocardveggen. Regionens deformering følges gjennom 5 hjertesykluser. Her er strain derivert fra gjennomsnittshastigheter. SR er videre kalkulert fra hastighetsgradienter tilhørende to ulike regioner, og uttrykker lengdeendring over tid. På denne måten er strain-verdier innsamlet i alle 16 segmenter også for TDI-undersøkelse.

Datasettet består av innsamlet informasjon gjeldende 61 pasienter og 15 friske frivillige, til sammen 76 individer. Alle statistiske analyser er utført i SPSS. I datasettet finner vi strain-verdier tilhørende alle 16 segmenter hos alle inkluderte individer, disse fremstilt ved både TDI- og 2D-undersøkelse. Valgte strain-verdi fra hvert segment er satt som den mest positive/negative peak-verdien i tiden mellom åpning og lukking av aortaklaffen. Som tidligere forklart uttrykker negativ strain forkortning, samtidig som positiv strain uttrykker strekk.

Vi har dannet nye analyserbare variabler ved å sette cut-off-verdier for patologisk deformasjon (hypokinetisk/ akinetisk), hvorav alle segmenter med mer negativ strain-verdi enn valgte cut-off-verdi ble definert til å ha normal deformasjon eller som normokinetiske. For hver segmentale strain-verdi ble det definert en ny verdi via anvendelse av funksjonen "transform" og "recode into different variables" i SPSS. Her kodes alle segmentale strain-verdier som enten 1 (dvs. hypokinesi til stede) eller 0 (normokinesi til stede) ved bruk av nevnte cut-off-verdier som er satt til strain-verdier på -8, -10, -12, -14 og -16 %. Strain-verdier > valgte (negative) cut-off-verdi settes som 1. Strain-verdier < valgte (negative) cut-off-verdi settes som 0. 1 indikerer på denne måten et patologisk (hypokinetisk) segment.

For hvert hjerte og hver strain-verdi som definerer hypokinesi, har vi deretter generert et nytt tall som tilsvarer prosentandel patologiske segmenter. Beregningene er gjort for begge undersøkelsesmetoder (TDI og 2D). Dette er utført for alle segmenter innenfor venstre ventrikkel via funksjonen "aggregate" i SPSS, hvorav det beregnes en middelvei mellom alle segmenter som er definert som 0 eller 1 for hver pasient/hjerte. Slik fremstilles et prosenttall som altså er uttrykk for antall segmenter som er patologiske per hjerte. 6,25 %

uttrykker et segment (1 av 16 segmenter). Vi ser noe varierende prosenttall hos enkelte av pasientene da 1-2 segmenter er uteblitt hos enkelte individer.

Etter fremstilling av nye variabler, har vi nå 76 variabler per cut-off-verdi (strain-verdi som definerer hypokinesi) per undersøkelsesmetode, hvorav 15 er negative (friske frivillige) og 61 tilhører positivt resultat. 1 variabel representerer altså i denne sammenhengen en pasient/et hjerte. Med disse tallene utføres receiver-operating-characteristics (ROC)-kurveanalyser i SPSS. Resultatene er presentert som area under curve (AUC) og konfidensintervall (CI) for AUC, samt sensitivitet og spesifisitet.

Koordinatene for analysene utgjøres av cut-off-verdier med varierende sensitivitet og spesifisitet som fordeler seg langs ROC-kurvene, og viser til antall hypokinetiske segmenter bestemt under anvendelse av våre strain-verdier (-8, -10, -12, -14 og -16 %) som definerer grenseverdier for hypokinesi. Blant koordinatene velges den cut-off-verdien (antall hypokinetiske segmenter) som viser beste verdipar for sensitivitet og spesifisitet. Resultatet blir da minste antall hypokinetiske segmenter som skiller best mellom friske og koronarsyke individer. Da vi vurderer de regionale funksjonsanalysenes verdi som screeningmetode, prioriteres høyst mulig sensitivitet fremfor høyst mulig spesifisitet.

På bakgrunn av disse resultatene sammenligner vi de to undersøkelsesmetodene, samt forskjellige strain-verdier som definerer hypokinesi.

5 Resultater

5.1 Ekskluderte pasienter

Studiepopulasjonen utgjorde totalt 61 individer, dette etter eksklusjon av fem pasienter på bakgrunn av eksklusjonskriterier (atrieflimmer; n=1, klaustrofobi; n=2, logistiske problemer; n=2). Andelen ekskluderte pasienter utgjorde 7,6 % av totalpopulasjonen. Grunnet begrensninger i kapasitet ved MR-undersøkelse tilbake i tidsperioden for utførelse, ble kun 2 pasienter undersøkt per uke.

5.2 Pasient-karakteristika

Av 61 inkluderte pasienter var 58 menn (95 %) og 3 kvinner (5 %). Andre pasient-karakteristika ved studiepopulasjonen er fremstilt i **tabell 1**. Tabellen inneholder en oversikt over aldersfordeling, relevante risikofaktorer og komorbiditet, samt gjennomsnittlig HR, EF

og SV. Oversikten viser blant annet at de inkluderte pasientene hadde en gjennomsnittsalder på $62 \pm 8,9$ år. Gjeldene komorbiditet ser vi at 25 deltakere hadde hypertensjon (41 %), samt at 11 deltakere hadde diabetes type 2 (18 %). Studiepopulasjonen er sammenlignet med 15 friske frivillige, disse var ikke av alders- og kjønns-matchede kontroller. Referansegruppens gjennomsnittlige alder var 44 ± 10 år, samt bestod av 10 menn (67 %) og 5 kvinner (33 %).

18 pasienter (30,5 %) hadde gjennomgått hjerteinfarkt før inklusjon i studien, alle > 3 måneder forut for deltakelse. Vurderingene gjort på bakgrunn av LGE-MRI-undersøkelsene viste at 12 pasienter hadde subendokardielt arr og 6 pasienter transmuralt arr. Under 1/3-del av studiepopulasjonen hadde altså tidligere gjennomgått hjerteinfarkt og viste dermed tilstedeværelse av infarktarr i myocardi. Majoriteten av studiepopulasjonen viste fravær av infarktarr og kan derfor anses å ha viabelt myocardi ved inklusjon i studien. Dette er av betydning for de ekkokardiografiske undersøkelsene.

5.3 Resultater av ROC-kurveanalyse

Våre definerte strain-verdier (-8, -10, -12, -14 og -16 %) er satt for å fange opp hypokinesi i myocardiale segmenter, spesifikt rettet mot venstre ventrikkel. ROC-kurveanalyser viser i denne sammenhengen en oppsummering av verdipar gjeldende sensitivitet og spesifisitet for deteksjon av koronarsykdom via antall myocardiale segmenter definert som hypokinetiske, dette ved de forskjellige strain-verdiene som definerer hypokinesi. Cut-off-verdien basert på antall hypokinetiske segmenter per pasient som gir best oppnådd sensitivitet og spesifisitet er markert i hver enkelt tabell. ROC-kurve og ROC-kurveanalyse for 2D myocardial strain er fremstilt i henholdsvis **figur 1** og **tabell 2**. ROC-kurve og ROC-kurveanalyse for TDI-strain er fremstilt i henholdsvis **figur 2** og **tabell 3**.

Tabell 5 – 14 viser ROC-kurvenes koordinater. Koordinater for 2D myocardial strain finnes i tabell 5-9, samt koordinatene for TDI-strain i tabell 10-14.

ROC-kurvene i figur 1 og 2 viser at hypokinesi definert som strain > -8 % gir høyst AUC for begge undersøkelsesmetoder, både TDI- og 2D-strain. Ved å velge en cut-off-verdi for hypokinesi på -8 %, og funn av minst 1 patologisk segment/16 segmenter ved TDI eller minst 2 patologiske segmenter/16 segmenter ved 2D, oppnår vi på denne måten høyst sensitivitet og spesifisitet for deteksjon av koronarsykdom. Dette ved sammenligning av koronarsyke pasienter mot friske test-personer. I vår studiepopulasjon ser vi for denne strain-verdien at AUC var 99 % (CI 97 – 100 %) for TDI-strain og 82 % (CI 72 – 93 %) for 2D-strain.

Figur 3 og **tabell 4** viser ROC-kurve og ROC-kurveanalyse for deteksjon av koronarsykdom via antall hypokinetiske segmenter, forent for funn ved anvendelse av både TDI- og 2D-strain ved grenseverdien -8 %. Disse inkluderer også mål for sensitivitet og spesifisitet. For hypokinesi-verdien -8 % ser vi at TDI-strain med deteksjon av > 0 (minst 1) hypokinetiske segmenter identifiserer koronarsykdom med en sensitivitet på 98 % og spesifisitet på 100 %. Ved samme hypokinesi-verdi ser vi at 2D myocardial strain med deteksjon av > 2 hypokinetiske segmenter identifiserer koronarsykdom med en sensitivitet på 75 % og spesifisitet på 73 %.

Ved undersøkelse av vår studiepopulasjon er testegenskapene sterkere ved anvendelse av TDI-strain sammenlignet med 2D-strain. Under sammenligning av ROC-kurvene og AUC for de to undersøkelsesmetodene, ser vi ingen overlapp mellom konfidensintervallene. Dette tyder på signifikant overlegenhet ved TDI-strain vedrørende å detektere koronarsyke pasienter.

6 Diskusjon

6.1 Funn ved studien

I vår studiepopulasjon bestående av stabilt koronarsyke pasienter undersøkt før CABG-operasjon, sammenliknet med en liten populasjon friske individer, har vi vist at hvile-strain er en potensiell undersøkelsesmetode for å identifisere pasienter med stabil koronarsykdom. Ved ekkokardiografisk hvileundersøkelse var det her mulig å påvise hypokinesi som tegn på koronarsykdom hos en gruppe pasienter med stabil angina pectoris. Deteksjon av hypokinetiske segmenter ved cut-off-verdien -8 % for både TDI- og 2D-strain gir oss beste verdipar for sensitivitet og spesifisitet, og slik høyst AUC ved ROC-kurveanalyse. Majoriteten av pasientene i undersøkelsen ble vurdert til å ha viabelt myocard via LGE-MRI ved inklusjon i studien.

Et fåtall tidligere studier har gjort forsøk på å sammenligne metodene TDI- og 2D-strain. I denne studien har vi vist at TDI-strain synes å overgå 2D-strain vedrørende å fange opp hvileforskjeller hos pasientgruppen sammenlignet med de friske frivillige. TDI gir signifikant høyst AUC da konfidensintervallene ikke overlapper. Dette er et interessant funn da anvendelsen av 2D-strain har overgått TDI-strain.

6.2 Utviklingen av TDI- og 2D-strain

TDI-strain ble utviklet i tidsperioden 1998-2000 ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, NTNU. Utviklingen oppstod i form av et samarbeid mellom to doktorgradsprosjekter innad teknologi og medisin. Førstnevnte gjeldende teknisk forskning på strain og velocity-gradienter ved Andreas Heimdal, sistnevnte gjeldende medisinsk forskning på venstre ventrikkels langaksefunksjon ved Asbjørn Støylen (18). Målet med arbeidet var å utvikle et verktøy for presis estimering av myocards funksjon. Det var ønskelig å redusere subjektiviteten av tolkninger som man så ved allerede eksisterende undersøkelsesmetoder.

Sammenlignet med tidligere anvendt WMS, basert på visuell scoring av veggbevegelse i myocard, så man at TDI-bildeframstilling med strain og SR gav tilleggsinformasjon. I tillegg til forandringer i peak-verdier, kunne man gjennom evaluering av kurver påvise iskemitegn som postsystolisk forkortning (PSS) og forsinket systolisk kontraksjon (18). Metoden ble ansett å ha bredt potensiale i diagnostisk utredning og ble heretter gradvis introdusert i klinikken. Undersøkelses utfordringer, i form av støy i målingene og ultralydprobens vinkelavhengighet, medførte som nevnt at anvendelsen likevel ble begrenset.

For å skape en løsning på problemene ved TDI-strain ble STI/2D-strain lansert 6-8 år senere. Den nye metoden var mer brukervennlig, og man så god korrelasjon til funn ved både TDI-strain og MR-undersøkelse (18). Metoden viste seg å overgå TDI-strain, og de fleste markedsførende leverandører tilbyr i dag 2D-strain. TDI-strain er mindre tilgjengelig blant eksisterende software. Den samme utviklingen ser vi innen forskning. Studier vedrørende TDI-strain ble publisert tidlig i utviklingsforløpet, sammenlignet med i dag hvorav de fleste publikasjoner omhandler 2D-strain. Tross all tilleggsinformasjon undersøkelsesmetodene kan tilby, ser vi generelt også liten diagnostisk anvendelse.

2D- og TDI-strain kan ha potensiale innen utredningen av brystsmertepasienter. Videre evaluering og utvikling av metodene vil være avgjørende for å kunne utnytte deres potensiale i klinikken. For 2D-strain ser vi kontinuerlig utvikling siden oppstart, og stadig forbedrede versjoner dukker opp. TDI-strain, på den andre siden, er lite tilgjengelig og har ikke blitt nevneverdig utviklet gjennom de siste årene. Blant funksjonsanalysenes utfordringer ser vi gjerne at TDI-strain gir kurver preget av støy og derfor anses som noe vanskeligere å tolke. Samtidig er kurvene uten intersegmental interaksjon, og segmentale forskjeller kan derfor enklere oppfattes riktig (16). Som tidligere beskrevet har TDI-strain høyere frame rate enn 2D-strain og anses derfor som mer presis vedrørende timing gjennom hjertesyklus. For mest

mulig korrekt vurdering av strain, må ROI ligge midt i myocard gjennom hele hjertesyklus. Kun nyeste software-versjoner som kombinerer TDI med Speckle Tracking, muliggjør automatisert flytting av ROI med myocardbevegelsen. 2D-metodens vinkeluavhengighet gjør undersøkelsen særlig egnet ved runde ventrikler, sett blant annet ved ventrikkedilatasjon og medfødte hjertesykdommer (16). 2D-strain kan potensielt derfor anvendes i situasjoner hvor TDI-undersøkelse ikke er mulig å utføres tilfredsstillende.

6.3 utfordringer i utredningen av koronarsykdom

Stabil angina pectoris kjennetegnes ved ubehag i brystet utløst av fysiske anstrengelser og eventuelt psykiske påkjenninger. Ubehaget oppstår når blodtilførselen til deler av hjertemuskelen blir for lav, samt reverseres raskt ved hvile og sublingval nitroglycerin. Ved akutt koronarsyndrom, inkludert ustabil angina pectoris og akutt hjerteinfarkt, ses gjerne brystmerter av sterkere karakter som ikke kuperer slik som ved stabil angina pectoris. Tilstanden kjennetegnes ofte også ved ledsagende symptomer som kvalme og smerteutstråling. All utredning krever klinisk overveielse før videre fremgang. Pretest-sannsynlighet for sykdom bør avgjøre hvilke utredningsmodaliteter vi velger for hvilke pasienter. I vurderingen bør vi ta i betraktning symptom-bilde, risikofaktorer og tidligere sykdomshistorikk.

Som nevnt i tidligere kapitler er koronar angiografi med FFR ansett som gullstandard i dagens utredning av koronarsykdom. Metoden er av invasiv karakter, krever erfarne operatører, belaster pasienten med radioaktiv stråling og kontrastmidler, samt utføres ikke uten risiko. Som beskrevet ser vi i dag at undersøkelsens nyttegrad faller på den måten at en redusert prosentandel av undersøkelsene medfører funn av signifikant obstruktiv koronarsykdom, samt via påfølgende færre utførte revaskulariseringer. Koronar angiografi er også lite tilgjengelig da undersøkelsesmetoden er sentralisert til universitetssykehus og visse større sentralsykehus. De nevnte utfordringer skaper behov for undersøkelser av non-invasiv karakter med økt tilgjengelighet.

Omfanget av brystmertepasienter som entrer et utredningsforløp for koronarsykdom er stort. I tillegg til koronar angiografi, anvendes screeningmetodene A-EKG, stress-ekkokardiografi, myocardscintigrafi og CT-angiografi. Anvendelsen av undersøkelsene er beskrevet i tidligere kapitler. Pasienter med symptomer på stabil koronarsykdom henvises gjerne primært til A-EKG etter å ha tatt relevante blodprøver og hvile-EKG i primærhelsetjenesten. ESC retningslinjer anbefaler i tillegg vurdering av venstre ventrikkels funksjon via for eksempel

ekkokardiografi hos alle med førstegangssymptomer. Ved påvist EF < 50 % anbefales videre koronar angiografi uten behov for annen iskemidiagnostikk forut (23). Generelt anses stress-ekkokardiografi som førstevalget blant de tilgjengelige non-invasive testene. Dette er likevel vanskelig gjennomførbart da testen er tidkrevende og av variabel tilgjengelighet. De tilgjengelige screeningmetodene har hver for seg sine fordeler og begrensninger. De kan anses å være invasive, eksponere pasientene for stråling og kontrastmidler, ha svake testegenskaper i form av lav sensitivitet og spesifisitet, eller liten tilgjengelighet. Dette uttrykker et behov for en alternativ screeningsmetode.

Ekkokardiografisk bildeframstilling med strain og SR gir oss muligheten til non-invasivt å evaluere hjertemuskulaturens segmentale forkortning, momenter som ellers ikke er visuelt synlige ved konvensjonell kardiologisk ultralydundersøkelse. Strain og SR fremstilt både via TDI- og 2D-undersøkelse viser høy sensitivitet vedrørende å fange opp regional dysfunksjon i myocard, dette som tegn på iskemiske forandringer i hjertemuskelen (17). Metodene er semi-kvantitative, og tolkningene er av mindre subjektiv karakter sammenlignet med dagens utførelse av stress-ekkokardiografi. Undersøkelsene kan utføres i hvile og stiller lavere kostnadskrav. Slik objektiv kvantifisering av regional myocardfunksjon utgjør et potensiale for å delta som alternativ screeningmetode i utredningen av koronarsykdom. Samtidig er kunnskap om teknisk anvendelse, prinsipper og begrensninger avgjørende for pålitelige tolkninger i klinikken.

6.4 Nytteverdien ved strain og SR

Venstre ventrikkels funksjon i global form evalueres gjerne gjennom kalkulering av EF, hvorav beregningene baserer seg på endediastoliske og endesystoliske volum. Myocards funksjon har tradisjonelt blitt evaluert gjennom visuell estimering av veggbevegelse under ekkokardiografisk undersøkelse. Regionale segmentale vurderinger av myocard har opprinnelig vært vanskeligere å utføre. For slikt anliggende utviklet man verktøyene for fremstilling av strain og SR. Strain og SR beskriver graden av deformasjon lokalt i hjertemuskelen, og kan på denne måten gi oss informasjon vedrørende ulike kardiologiske sykdomstilstander.

En rekke studier har vist at redusert blodflow, akutt iskemi, samt subendokardielt og transmuralt hjerteinfarkt leder til gradvis reduksjon i strain og SR. Studiene baserer seg på anvendelse av ulike metoder for vurdering av regional veggbevegelse og –deformasjon, herav også TDI- og 2D-undersøkelse. Strain og SR anses derfor som pålitelige til å identifisere

hjerter i iskemisk tilstand (16). Akutt iskemi medfører lokal reduksjon av kontraktilitet i affisert myocard, dette innen få minutter. Gjennom et flertall studier har man vist at akutt iskemi medfører akutt reduksjon særlig i longitudinal strain, men også sirkumferensiell/radial strain (17). Omfanget av endringene i strain og SR har i tillegg vist seg å være proporsjonale til alvorlighetsgraden ved aktuell patologi, for eksempel til størrelsen på hjerteinfarkt eller andelen reduksjon i blodflow (16). Peak-verdier av strain og SR synes å korrelere godt til graden av nekrose i affiserte myocardsegmenter påfølgende et hjerteinfarkt (19).

Strain og SR kan med andre ord anvendes til en rekke kliniske formål. Parametrene ser ut til å være sensitive indikatorer for en rekke tilstander, også utenom iskemisk hjertesykdom. Her inngår blant annet diabetes mellitus, hypertensjon og kardiomyopier uten iskemisk påvirkning (16). Undersøkelsene har vist seg å ha nytteverdi i vurderingen av skadeutbredelsen i myocard etter gjennomgått hjerteinfarkt, evaluering av resultater etter revaskularisering, samt til å predikere fremtidig alvorlig hendelse (i form av hjerteinfarkt og plutselig død) (22).

6.5 Hva impliserer denne studien?

Denne studien indikerer at ekkokardiografisk fremstilling av strain og SR, enten via TDI- eller 2D-strain, kan utgjøre et potensiale for en hvileundersøkelse for påvisning av hypokinesi som tegn på iskemiske forandringer hos pasienter med stabil koronarsykdom. Dette åpner igjen for en ny dimensjon innen screening av brystsmertepasienter, da man tidligere har antatt at en slik hvileundersøkelse kun har nytteverdi ved vurdering av tilstedeværende infarktarr eller under pågående iskemi. Begrensningene ved eksisterende screeningmetoder uttrykker også et behov for nye non-invasive undersøkelsesmetoder.

Denne studien impliserer i tillegg at TDI-strain er mer sensitiv enn 2D-strain vedrørende å fange opp hvileforandringer hos en pasientgruppe med stabil koronarsykdom sammenlignet med en gruppe friske frivillige. TDI-strain har gjennom de siste årene i mindre grad blitt videreutviklet vedrørende brukervennlighet sammenlignet med 2D-strain. Sistnevnte ser ut til å ha overtatt både innen forskning og i klinikken. Dette kan tolkes som et potensiale for videre utvikling av metodene, samt påpeker viktigheten av evalueringen av dem.

6.5.1 Begrensinger ved studien

Da studien er gjort på bakgrunn av en pasientgruppe henvist til CABG-operasjon, og som derfor i stor grad består av pasienter med fler-kars-sykdom, kreves det nye studier hos

pasientgrupper med lettere koronarsykdom for å bekrefte våre funn. Funn ved denne studiepopulasjonen er ikke enkelt overførbare til eksempelvis en pasientgruppe henvist til revaskularisering ved PCI-metode, da disse gjerne har 1-kars-sykdom. Dersom funnene viser seg å være reproducerbare i en slik populasjon, vil undersøkelsesmetodens potensiale kunne bekreftes.

Vår studie har sammenlignet metodene TDI- og 2D-derivert strain, og deres evne til å skille koronarsyke pasienter fra en gruppe friske frivillige. Pasientgruppen bestod av 61 individer, et antall som kan anses som relativt lavt. En annen begrensning gjeldende studiepopulasjonen er kjønnsfordelingen hvorav 95 % var menn og kun 5 % kvinner. De friske frivillige bestod av 15 individer, et antall som regnes som lavt. De nevnte faktorer kan utgjøre svakheter ved studien. Et annet viktig moment er at normalgruppen ikke var av alders- og kjønns-matchede kontroller. Vi forventer at strain-verdier er høyere hos yngre individer, og at eldre individer kan ha nedsatt strain uten tilstedeværelse av patologi. Dette kan potensielt ha påvirket funnene ved vår undersøkelse. Resultatene bør evalueres i prospektive studier med flere studiedeltakere.

7 Konklusjon

Strain-verdier fremstilt ved ekkokardiografisk hvileundersøkelse har i vår studie vist seg å kunne identifisere koronarsykdom ved undersøkelse av pasienter med stabil angina pectoris sammenlignet med en gruppe friske frivillige. Disse funnene gjelder for både Tissue-Doppler-imaging og 2D Speckle Tracking-imaging. Vi ser at en cut-off-verdi på $> -8\%$ for strain gir beste AUC ved ROC-kurveanalyse, og dermed høyst sensitivitet og spesifisitet vedrørende å fange opp koronarsykdom via hypokinetiske segmenter.

Gjeldende sammenligning av de to metodene, ser vi at undersøkelsene som er gjennomført via TDI-strain har sterkere testegenskaper enn undersøkelsene gjennomført via 2D-strain. TDI-strain gir høyst AUC, og konfidensintervallene overlapper ikke. I vår studie synes på denne måten TDI-strain å være mest sensitiv vedrørende å fange opp hvileforandringer hos pasienter med stabil koronarsykdom i form av stabil angina pectoris.

Resultatene i vår undersøkelse impliserer at ekkokardiografisk fremstilling av strain gjennom hvileundersøkelse kan påvise koronarsykdom hos pasienter med stabil koronarsykdom. Testen kan utgjøre et potensiale for en ny alternativ screeningundersøkelse av brystsmertepasienter. Samtidig ser vi at TDI-strain synes å være mer sensitiv for

hvileforskjellene sammenlignet med 2D-strain. Dette uttrykker viktigheten av videre evaluering av metodene da 2D-strain har overtatt i klinikken.

Begrensningene ved vår studie, i form av få studiedeltakere og friske frivillige, manglende kjønns- og aldersmatching, samt det faktum at pasientgruppen trolig har fler-kars-sykdom, impliserer at resultatene må bekreftes i nye studier. Studier av prospektiv karakter med flere studiedeltakere kan potensielt bekrefte de lovende resultatene.

8 Referanseliste

- 1) Kvåle R, Forland G, Bakken IJ et al. Hjerte- og karregisteret: Rapport for 2012-2016 [Internett]. Oslo: Folkehelseinstituttet; 20. mars 2018. FHI-rapport 2018. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/2018/hjerte--og-karregisteret-rapport-for-20122016/>
- 2) Klinkman MS, Stevens D, Gorenflo DW. Episodes of care for chest pain: a preliminary report from MIRNET. J Fam Pract. 1994;38(4):345-52.
- 3) Kohn MA, Kwan E, Gupta M et al. Prevalence of acute myocardial infarction and other serious diagnoses in patients presenting to an urban emergency department with chest pain. J Emerg Med. 2005;29(4):383-90.
- 4) Løge I, Andersson B. Brystsmerter [Internett]. Trondheim: Norsk Elektronisk Legehåndbok; 2015 [sitert 10. april 2018]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hjertekar/symptomer-og-tegn/brystsmerter/>
- 5) Ljung L, Sundqvist M, Jernberg T et al. The value of pre-discharge exercise ECG testing in chest pain patients in the era of high-sensitivity troponins. Eur Heart J. 2018;7(3):278-284.
- 6) Hillis GS, Bloomfield P. Basic transthoracic echocardiography. BMJ. 2005;331(7517):613.
- 7) Lønnebakken MT, Gjesdal O, Smith G. Ekkokardiografi [Internett]. Legeforeningens metodebok; 2014 [sitert 10. april 2018]. Tilgjengelig fra: <http://legeforeningen.no/Fagmed/norsk-cardiologisk-selskap/?id=&epslanguage=no>
- 8) Støylen A, Bjørnstad K. Stressekkokardiografi. Tidsskr Nor Legeforen. 2004;124:342-5.
- 9) Myhre E. Bruk av nukleærkardiologiske metoder. Tidsskr Nor Legeforen. 2004;124:500-3.
- 10) Norsk legemiddelhåndbok. Myokardscintigrafi [Internett]. Oslo: Norsk legemiddelhåndbok; 2016 [sitert 27. april 2018]. Tilgjengelig fra: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/?frid=Tk-24-diagnost-345>
- 11) Fossum E. Koronar angiografi, Metodebok for indremedisinere, 2012 [Internett]. Oslo: Oslo universitetssykehus; 2012 [sitert 13. april 2018]. Tilgjengelig fra: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/metodebok/hjerte-kar-sykdommer/koronar-angiografi>

- 12) Lee S, Choi EK, Chang HJ et al. Subclinical Coronary Artery Disease as Detected by Coronary Computed Tomography Angiography in an Asymptomatic Population. *Korean Circ J.* 2010;40(9):434-441.
- 13) Douglas PS, Hoffman U, Patel MR et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1291-300.
- 14) Hovland S, Seifert R, Rotevatn S. Norsk register for invasiv kardiologi (NORIC) Årsrapport for 2015 med plan for forbedringstiltak [Internett]. Bergen: Haukeland universitetssykehus; 2016. NORIC-rapport 2016. Tilgjengelig fra: https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/7_arsrapport_2015_noric.pdf
- 15) Kuiper KK, Larsen TH. CT Koronar Angiografi [Internett]. Legeforeningens metodebok; 2014 [siter 13. april 2018]. Tilgjengelig fra: <http://legeforeningen.no/Fagmed/norsk-cardiologisk-selskap/?id=&epslanguage=no>
- 16) Rösner A. Virtual Dissection of Cardiac Motion: What Do We Measure by Strain and Strain Rate Imaging? Doktorgradsavhandling. Tromsø: Universitetet i Tromsø, 2010.
- 17) Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C et al. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography – Basic Concepts and Clinical Applicability. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(2):133-48.
- 18) Støylen A. Strain rate imaging [Internett]. Trondheim: NTNU; [oppdatert april 2018, sitert 23. april 2018]. Tilgjengelig fra: <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate>
- 19) Aarsæther E, Rösner A, straubotn E et al. Peak longitudinal strain most accurately reflects myocardial segmental viability following acute myocardial infarction – an experimental study in open-chest pigs. *Cardiovasc Ultrasound.* 2012;10:23.
- 20) Radwan H, Hussein E. Value of global longitudinal strain by two dimensional speckle tracking echocardiography in predicting coronary artery disease severity. *Egypt Heart J.* 2017;69(2):95-101.
- 21) Gorcsan J. Tissue Doppler echocardiography. *Curr Opin Cardiol.* 2000;15(5):323-9.
- 22) Brainin P, Biering-Sørensen S, Møgelvang R. Postsystolic Shortening by Speckle Tracking Echocardiography Is an Independent Predictor of Cardiovascular Events and Mortality in The General Population. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(6).
- 23) Anfinsen OG, Aksnes TA, Bonarjee V. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease [Internett]. NCS – Kvalitetsutvalget. *Hjerteforum*, nr 3 2014, vol 27.

9 Oversikt over vedlegg

9.1 Tabeller

9.1.1 Pasient-karakteristika, tabell 1

9.1.2 ROC-kurveanalyse for 2D speckle tracking myocardial strain, tabell 2

9.1.3 ROC-kurveanalyse for TDI-strain, tabell 3

9.1.4 ROC-kurveanalyse for deteksjon av signifikant koronarsykdom ved hypokinetiske segmenter per hjerte bestemt ved cut-off-verdien – 8 %, tabell 4

9.1.5 Koordinater ved ROC-kurve; 2D myocardial strain ved cut-off-verdi – 8 %, tabell 5

9.1.6 Koordinater ved ROC-kurve; 2D myocardial strain ved cut-off-verdi – 10 %, tabell 6

9.1.7 Koordinater ved ROC-kurve; 2D myocardial strain ved cut-off-verdi – 12 %, tabell 7

9.1.8 Koordinater ved ROC-kurve; 2D myocardial strain ved cut-off-verdi – 14 %, tabell 8

9.1.9 Koordinater ved ROC-kurve; 2D myocardial strain ved cut-off-verdi – 16 %, tabell 9

9.1.10 Koordinater ved ROC-kurve; TDI-strain ved cut-off-verdi – 8 %, tabell 10

9.1.11 Koordinater ved ROC-kurve; TDI-strain ved cut-off-verdi – 10 %, tabell 11

9.1.12 Koordinater ved ROC-kurve; TDI-strain ved cut-off-verdi – 12 %, tabell 12

9.1.13 Koordinater ved ROC-kurve; TDI-strain ved cut-off-verdi – 14 %, tabell 13

9.1.14 Koordinater ved ROC-kurve; TDI-strain ved cut-off-verdi – 16 %, tabell 14

9.2 Figurer

9.2.1 ROC curve: 2D myocardial systolic strain: number of segments, figur 1

9.2.2 ROC curve: TDI strain: number of segments, figur 2

9.2.3 ROC curve: number of hypokinetic segments, figur 3

9.3 Sammendrag av kunnskapsevalueringer

9.3.1 GRADE 1: Douglas PS, Hoffman U, Patel MR et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease.

9.3.2 GRADE 2: Lee S, Choi EK, Chang HJ et al. Subclinical Coronary Artery Disease as Detected by Coronary Computed Tomography Angiography in an Asymptomatic Population.

9.3.3 GRADE 3: Ljung L, Sundqvist M, Jernberg T et al. The value of pre-discharge exercise ECG testing in chest pain patients in the era of high-sensitivity troponins.

9.3.4 GRADE 4: Brainin P, Biering-Sørensen S, Møgelvang R. Postsystolic Shortening by Speckle Tracking Echocardiography Is an Independent Predictor of Cardiovascular Events and Mortality in The General Population.

9.3.5 GRADE 5: Radwan H, Hussein E. Value of global longitudinal strain by two dimensional speckle tracking echocardiography in predicting coronary artery disease severity.

9.1 Tabeller

9.1.1 Tabell 1: Pasient-karakteristika			
	N	Gjennomsnitt	Standardavvik
Alder (år)	61	62	±8.9
Vekt (kg)	61	88	±10.5
Høyde (cm)	61	190	±6
Kroppsmasseindeks (m ²)	61	2.1	0.14
Kolesterol (mmol/l)	55	5.0	1.06
Hjerterate (min ⁻¹)	61	70	11.5
EF (%)	60	38.8	8.8
SV (ml)	60	49.9	11.7
CI (ml/min/m ²)		1573	478
		n	%
Myocardinfarkt før operasjon	61	18	30.5
Angina i anamnese	61	54	78.7
Hypertensjon	61	25	41
Diabetes II	61	11	18
Røyker	61	28	45.9
Positiv familieanamnese	61	34	55.7
Positiv AKG	61	39	63.9

9.1.2 Tabell 2: ROC-kurveanalyse for 2D speckle tracking myocardial strain

Strain-verdi som definerer hypokinesi	N pos	N neg	AUC	Konfidensintervall		Cut-off-verdi			
				Nedre grense	Øvre grense	Antall segmenter	Prosent- andel	Sensitivitet	Spesifisitet
-8 %	61	15	82 %	72 %	93 %	>2/16	16 %	75 %	73 %
-10 %	61	15	80 %	67 %	92 %	>3/16	22 %	82 %	60 %
-12 %	61	15	78 %	67 %	90 %	>6/16	40 %	73 %	67 %
-14 %	61	15	81 %	71 %	92 %	>8/16	53 %	77 %	80 %
-16 %	61	15	76 %	64 %	88 %	>10/16	65 %	72 %	73 %

Tabell 2: Funn ved ROC-kurveanalyse for deteksjon av koronarsykdom via antall hypokinetiske segmenter bestemt ved 2D-strain under anvendelse av ulike cut-off-verdier.

9.1.3 Tabell 3: ROC-kurveanalyse for TDI-strain

Strain-verdi som definerer hypokinesi	N pos	N neg	AUC	Konfidensintervall		Cut-off-verdi			
				Nedre grense	Øvre grense	Antall segmenter	Prosent- andel	Sensitivitet	Spesifisitet
-8 %	61	15	99 %	97 %	100 %	>0/16	3 %	98 %	100 %
-10 %	61	15	98 %	95 %	100 %	>1/16	10 %	92 %	93 %
-12 %	61	15	96 %	89 %	100 %	>2/16	17 %	93 %	87 %
-14 %	61	15	88 %	77 %	99 %	>4/16	30 %	90 %	73 %
-16 %	61	15	81 %	69 %	93 %	>7/16	45 %	73 %	73 %

Tabell 3: Funn ved ROC-kurveanalyse for deteksjon av koronarsykdom via antall hypokinetiske segmenter bestemt ved TDI-strain under anvendelse av ulike cut-off-verdier.

9.1.4 Tabell 4: ROC-kurveanalyse for deteksjon av signifikant koronarsykdom via hypokinetiske segmenter per hjerte bestemt ved cut-off-verdien -8 %

	<i>N</i> pos	<i>N</i> neg	AUC	Konfidens- intervall		Cut-off-verdi		Sensitivitet	Spesifisitet
				Nedre grense	Øvre grense	Antall segmenter	Prosent- andel		
TDI strain sys	61	15	99 %	97 %	100 %	>0/16	3 %	98 %	100 %
2D myocardial strain sys	61	15	82 %	72 %	93 %	>2/16	16 %	75 %	73 %

Tabell 4: ROC-kurveanalyse for deteksjon av koronarsykdom via antall hypokinetiske segmenter under anvendelse av cut-off-verdien -8 %.

9.1.5 Tabell 5: Koordinater ved ROC-kurve; 2D myocardial strain ved cut-off-verdi – 8 %

Variabler	Prosentandel patologiske segmenter	Antall patologiske segmenter av totalt 16	Sensitivitet	100 % - spesifisitet	Sensitivitet + spesifisitet
2D-strain					
-8 %	0 %	0	100 %	100 %	100 %
	3 %	> 0	97 %	80 %	117 %
	9 %	> 1	90 %	53 %	137 %
	16 %	> 2	75 %	27 %	148 %
	23 %	> 3	62 %	13 %	148 %
	29 %	> 4	47 %	7 %	140 %
	35 %	> 5	38 %	0 %	138 %
	41 %	> 6	27 %	0 %	127 %
	47 %	> 7	13 %	0 %	113 %
	53 %	> 8	10 %	0 %	110 %
	59 %	> 9	8 %	0 %	108 %
	66 %	> 10	5 %	0 %	105 %
	72 %	> 11	2 %	0 %	102 %
	175 %		0 %	0 %	100 %

Tabell 5: Koordinater ved ROC-kurve for 2D myocardial strain under anvendelse av strain-verdi > – 8 % for definisjon av hypokinesi. Koordinatene viser til antall hypokinetiske segmenter og utgjør cut-off-verdiene som fordeler seg langs ROC-kurven. Linjen markert i gult viser til cut-off-verdien som gir mest optimale verdipar av sensitivitet og spesifisitet.

9.1.6 Tabell 6: Koordinater ved ROC-kurve; 2D myocardial strain ved cut-off-verdi – 10 %

Variabler	Prosentandel patologiske segmenter	Antall patologiske segmenter av totalt 16	Sensitivitet	100 % - spesifisitet	Sensitivitet + spesifisitet
2D-strain					
-10 %	0 %	0	100 %	100 %	100 %
	3 %	> 0	100 %	93 %	107 %
	8 %	> 1	98 %	80 %	118 %
	16 %	> 2	93 %	53 %	140 %
	22 %	> 3	82 %	40 %	142 %
	29 %	> 4	65 %	27 %	138 %
	34 %	> 5	55 %	13 %	142 %
	41 %	> 6	45 %	13 %	132 %
	47 %	> 7	42 %	7 %	135 %
	53 %	> 8	33 %	7 %	127 %
	60 %	> 9	18 %	0 %	118 %
	66 %	> 10	8 %	0 %	108 %
	194 %		0 %	0 %	100 %

Tabell 6: Koordinater ved ROC-kurve for 2D myocardial strain under anvendelse av strain-verdi > – 10 % for definisjon av hypokinesi. Koordinatene viser til antall hypokinetiske segmenter og utgjør cut-off-verdiene som fordeler seg langs ROC-kurven. Linjen markert i gult viser til cut-off-verdien som gir mest optimale verdipar av sensitivitet og spesifisitet.

9.1.7 Tabell 7: Koordinater ved ROC-kurve; 2D myocardial strain ved cut-off-verdi – 12 %

Variabler	Prosentandel patologiske segmenter	Antall patologiske segmenter av totalt 16	Sensitivitet	100 % - spesifisitet	Sensitivitet + spesifisitet
2D-strain					
-12 %	0 %	0	100 %	100 %	100 %
	16 %	> 2	98 %	87 %	117 %
	23 %	> 3	93 %	73 %	120 %
	28 %	> 4	90 %	60 %	130 %
	34 %	> 5	83 %	53 %	130 %
	40 %	> 6	73 %	33 %	140 %
	47 %	> 7	62 %	20 %	142 %
	52 %	> 8	52 %	7 %	145 %
	60 %	> 9	37 %	7 %	130 %
	68 %	> 10	30 %	0 %	130 %
	73 %	> 11	22 %	0 %	122 %
	78 %	> 12	10 %	0 %	110 %
	84 %	> 13	7 %	0 %	107 %
	91 %	> 14	5 %	0 %	105 %
	97 %	> 15	3 %	0 %	103 %
	200 %		0 %	0 %	100 %

Tabell 7: Koordinater ved ROC-kurve for 2D myocardial strain under anvendelse av strain-verdi > – 12 % for definisjon av hypokinesi. Koordinatene viser til antall hypokinetiske segmenter og utgjør cut-off-verdiene som fordeler seg langs ROC-kurven. Linjen markert i gult viser til cut-off-verdien som gir mest optimale verdipar av sensitivitet og spesifisitet.

9.1.8 Tabell 8: Koordinater ved ROC-kurve; 2D myocardial strain ved cut-off-verdi – 14 %

Variabler	Prosentandel patologiske segmenter	Antall patologiske segmenter av totalt 16	Sensitivitet	100 % - spesifisitet	Sensitivitet + spesifisitet
2D-strain					
-14 %	0 %	0	100 %	100 %	100 %
	22 %	> 3	100 %	93 %	107 %
	28 %	> 4	98 %	87 %	117 %
	34 %	> 5	93 %	80 %	113 %
	42 %	> 6	87 %	53 %	133 %
	47 %	> 7	82 %	40 %	141 %
	53 %	> 8	77 %	20 %	157 %
	60 %	> 9	67 %	13 %	153 %
	65 %	> 10	53 %	7 %	147 %
	72 %	> 11	38 %	7 %	132 %
	78 %	> 12	27 %	0 %	127 %
	84 %	> 13	18 %	0 %	118 %
	90 %	> 14	8 %	0 %	108 %
	97 %	> 15	7 %	0 %	107 %
	200 %		0 %	0 %	100 %

Tabell 8: Koordinater ved ROC-kurve for 2D myocardial strain under anvendelse av strain-verdi > – 14 % for definisjon av hypokinesi. Koordinatene viser til antall hypokinetiske segmenter og utgjør cut-off-verdiene som fordeler seg langs ROC-kurven. Linjen markert i gult viser til cut-off-verdien som gir mest optimale verdipar av sensitivitet og spesifisitet.

9.1.9 Tabell 9: Koordinater ved ROC-kurve; 2D myocardial strain ved cut-off-verdi – 16 %

Variabler	Prosentandel patologiske segmenter	Antall patologiske segmenter av totalt 16	Sensitivitet	100 % - spesifisitet	Sensitivitet + spesifisitet
2D-strain					
-16 %	0 %	0	100 %	100 %	100 %
	34 %	> 5	100 %	87 %	113 %
	41 %	> 6	100 %	80 %	120 %
	47 %	> 7	93 %	80 %	113 %
	53 %	> 8	87 %	67 %	120 %
	59 %	> 9	78 %	47 %	132 %
	65 %	> 10	72 %	27 %	145 %
	72 %	> 11	65 %	27 %	138 %
	78 %	> 12	55 %	20 %	135 %
	85 %	> 13	32 %	0 %	132 %
	91 %	> 14	20 %	0 %	120 %
	97 %	> 15	12 %	0 %	112 %
	200 %		0 %	0 %	100 %

Tabell 9: Koordinater ved ROC-kurve for 2D myocardial strain under anvendelse av strain-verdi > – 16 % for definisjon av hypokinesi. Koordinatene viser til antall hypokinetiske segmenter og utgjør cut-off-verdiene som fordeler seg langs ROC-kurven. Linjen markert i gult viser til cut-off-verdien som gir mest optimale verdipar av sensitivitet og spesifisitet.

9.1.10 Tabell 10: Koordinater ved ROC-kurve; TDI-strain ved cut-off-verdi

– 8 %

Variabler	Prosentandel patologiske segmenter	Antall patologiske segmenter av totalt 16	Sensitivitet	100 % - spesifisitet	Sensitivitet + spesifisitet
TDI-strain					
-8 %	0 %	0	100 %	100 %	100 %
	3 %	> 0	98 %	0 %	198 %
	10 %	> 1	85 %	0 %	185 %
	17 %	> 2	68 %	0 %	168 %
	23 %	> 3	53 %	0 %	153 %
	30 %	> 4	33 %	0 %	133 %
	35 %	> 5	25 %	0 %	125 %
	40 %	> 6	20 %	0 %	120 %
	48 %	> 7	12 %	0 %	112 %
	55 %	> 8	7 %	0 %	107 %
	59 %	> 9	5 %	0 %	105 %
	64 %	> 10	3 %	0 %	103 %
	70 %	> 11	2 %	0 %	102 %
	170 %		0 %	0 %	100 %

Tabell 10: Koordinater ved ROC-kurve for TDI-strain under anvendelse av strain-verdi > – 8 % for definisjon av hypokinesi. Koordinatene viser til antall hypokinetiske segmenter og utgjør cut-off-verdiene som fordeler seg langs ROC-kurven. Linjen markert i gult viser til cut-off-verdien som gir mest optimale verdipar av sensitivitet og spesifisitet.

**9.1.11 Tabell 11: Koordinater ved ROC-kurve; TDI-strain ved cut-off-verdi
- 10 %**

Variabler	Prosentandel patologiske segmenter	Antall patologiske segmenter av totalt 16	Sensitivitet	100 % - spesifisitet	Sensitivitet + spesifisitet
TDI-strain					
-10 %	0 %	0	100 %	100 %	100 %
	3 %	> 0	100 %	20 %	180 %
	10 %	> 1	92 %	7 %	185 %
	17 %	> 2	82 %	7 %	175 %
	23 %	> 3	70 %	0 %	170 %
	28 %	> 4	58 %	0 %	158 %
	35 %	> 5	40 %	0 %	140 %
	41 %	> 6	33 %	0 %	133 %
	48 %	> 7	25 %	0 %	125 %
	54 %	> 8	15 %	0 %	115 %
	62 %	> 9	8 %	0 %	108 %
	68 %	> 10	5 %	0 %	105 %
	70 %	> 11	3 %	0 %	103 %
	76 %	> 12	2 %	0 %	102 %
	181 %		0 %	0 %	100 %

Tabell 11: Koordinater ved ROC-kurve for TDI-strain under anvendelse av strain-verdi > – 10 % for definisjon av hypokinesi. Koordinatene viser til antall hypokinetiske segmenter og utgjør cut-off-verdiene som fordeler seg langs ROC-kurven. Linjen markert i gult viser til cut-off-verdien som gir mest optimale verdipar av sensitivitet og spesifisitet.

9.1.12 Tabell 12: Koordinater ved ROC-kurve; TDI-strain ved cut-off-verdi

- 12 %

Variabler	Prosentandel patologiske segmenter	Antall patologiske segmenter av totalt 16	Sensitivitet	100 % - spesifisitet	Sensitivitet + spesifisitet
TDI-strain					
-12 %	0 %	0	100 %	100 %	100 %
	3 %	> 0	100 %	60 %	140 %
	10 %	> 1	100 %	33 %	167 %
	17 %	> 2	93 %	13 %	180 %
	22 %	> 3	87 %	7 %	180 %
	28 %	> 4	75 %	7 %	168 %
	35 %	> 5	57 %	7 %	150 %
	41 %	> 6	47 %	0 %	147 %
	48 %	> 7	33 %	0 %	133 %
	53 %	> 8	27 %	0 %	127 %
	59 %	> 9	23 %	0 %	123 %
	65 %	> 10	18 %	0 %	118 %
	72 %	> 11	8 %	0 %	108 %
	84 %	> 13	3 %	0 %	103 %
	194 %		0 %	0 %	100 %

Tabell 12: Koordinater ved ROC-kurve for TDI-strain under anvendelse av strain-verdi > - 12 % for definisjon av hypokinesi. Koordinatene viser til antall hypokinetiske segmenter og utgjør cut-off-verdiene som fordeler seg langs ROC-kurven. Linjen markert i gult viser til cut-off-verdien som gir mest optimale verdipar av sensitivitet og spesifisitet.

9.1.13 Tabell 13: Koordinater ved ROC-kurve; TDI-strain ved cut-off-verdi

- 14 %

Variabler	Prosentandel patologiske segmenter	Antall patologiske segmenter av totalt 16	Sensitivitet	100 % - spesifisitet	Sensitivitet + spesifisitet
TDI-strain					
-14 %	0 %	0	100 %	100 %	100 %
	3 %	> 0	100 %	80 %	120 %
	10 %	> 1	100 %	67 %	133 %
	16 %	> 2	98 %	47 %	151 %
	23 %	> 3	95 %	40 %	155 %
	30 %	> 4	90 %	27 %	163 %
	37 %	> 5	70 %	13 %	157 %
	41 %	> 6	63 %	13 %	150 %
	46 %	> 7	55 %	7 %	148 %
	54 %	> 8	43 %	7 %	136 %
	59 %	> 9	32 %	7 %	125 %
	65 %	> 10	28 %	7 %	121 %
	70 %	> 11	20 %	0 %	120 %
	77 %	> 12	15 %	0 %	115 %
	83 %	> 13	8 %	0 %	108 %
	91 %	> 14	3 %	0 %	103 %
	194 %		0 %	0 %	100 %

Tabell 13: Koordinater ved ROC-kurve for TDI-strain under anvendelse av strain-verdi > - 14 % for definisjon av hypokinesi. Koordinatene viser til antall hypokinetiske segmenter og utgjør cut-off-verdiene som fordeler seg langs ROC-kurven. Linjen markert i gult viser til cut-off-verdien som gir mest optimale verdipar av sensitivitet og spesifisitet.

9.1.14 Tabell 14: Koordinater ved ROC-kurve; TDI-strain ved cut-off-verdi

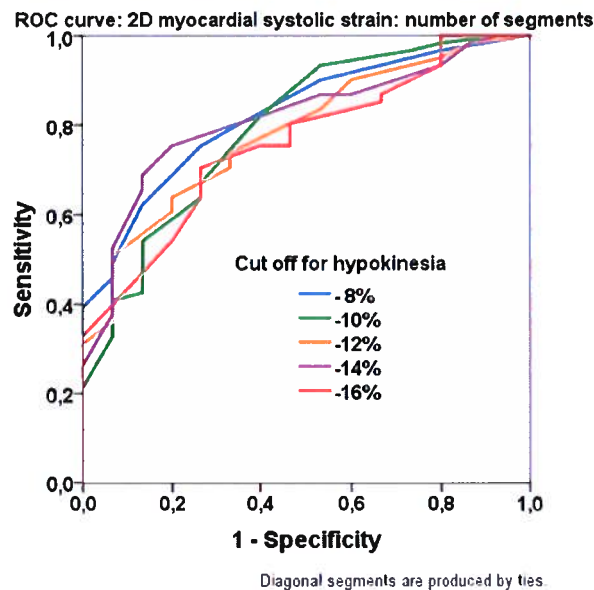
- 16 %

Variabler	Prosentandel patologiske segmenter	Antall patologiske segmenter av totalt 16	Sensitivitet	100 % - spesifisitet	Sensitivitet + spesifisitet
TDI-strain					
-16 %	0 %	0	100 %	100 %	100 %
	21 %	> 3	100 %	87 %	113 %
	29 %	> 4	97 %	60 %	137 %
	35 %	> 5	90 %	53 %	137 %
	41 %	> 6	82 %	47 %	135 %
	45 %	> 7	73 %	27 %	146 %
	52 %	> 8	70 %	13 %	157 %
	59 %	> 9	57 %	13 %	144 %
	65 %	> 10	45 %	7 %	138 %
	72 %	> 11	32 %	7 %	125 %
	79 %	> 12	22 %	0 %	122 %
	85 %	> 13	12 %	0 %	112 %
	91 %	> 14	7 %	0 %	107 %
	100 %		0 %	0 %	100 %

Tabell 14: Koordinater ved ROC-kurve for TDI-strain under anvendelse av strain-verdi > - 16 % for definisjon av hypokinesi. Koordinatene viser til antall hypokinetiske segmenter og utgjør cut-off-verdiene som fordeler seg langs ROC-kurven. Linjen markert i gult viser til cut-off-verdien som gir mest optimale verdipar av sensitivitet og spesifisitet.

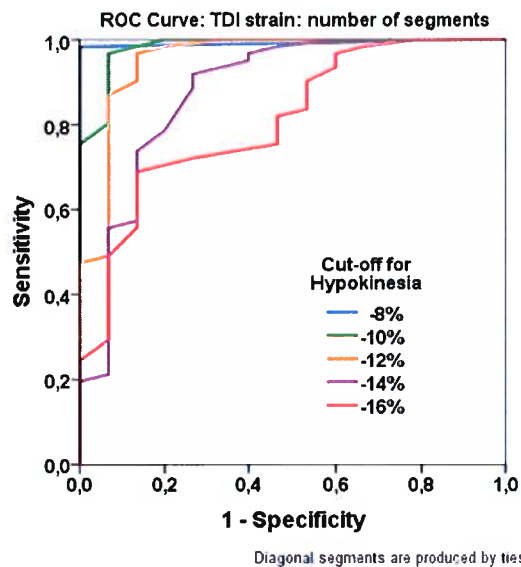
9.2 Figurer

9.2.1 Figur 1: ROC curve: 2D myocardial systolic strain: number of segments



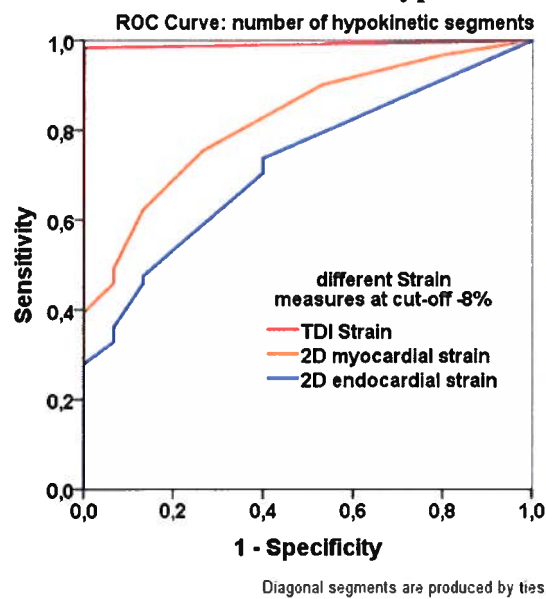
Figur 1: ROC-kurve for deteksjon av koronarsykdom hos en gruppe pasienter med stabil angina pectoris sammenlignet med en gruppe friske frivillige, dette via antall hypokinetiske segmenter bestemt ved 2D-strain. Hypokinesi av segmenter defineres ved ulike strain-verdier (cut-off-verdier). Cut-off-verdier for sensitivitet og spesifisitet genereres for antall patologiske segmenter per hjerte.

9.2.2 Figur 2: ROC curve: TDI strain: number of segments



Figur 2: ROC-kurve for deteksjon av koronarsykdom hos en gruppe pasienter med stabil angina pectoris sammenlignet med en gruppe friske frivillige, dette via antall hypokinetiske segmenter bestemt ved TDI-strain. Hypokinesi av segmenter defineres ved ulike strain-verdier (cut-off-verdier). Cut-off-verdier for sensitivitet og spesifisitet genereres for antall patologiske segmenter per hjerte.

9.2.3 Figur 3: ROC curve: number of hypokinetic segments



Figur 3: ROC-kurve for deteksjon av koronarsykdom via antall hypokinetiske segmenter bestemt ved TDI- og 2D-strain under anvendelse av strain-verdien $> -8\%$ for definisjon av hypokinesi.

9.3 Sammendrag av kunnskapsevalueringer

9.3.1 GRADE 1			Studiedesign: RCT
Referanse: Douglas PS, Hoffman U, Patel MR et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. N Engl J Med. 2015;372(14):1291-300.			
			GRADE Ib, A
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Symptomer på koronarsykdom (CAD) er svært vanlig. Utredningen har vært basert på sparsommelig evidensgrunnlag. I denne studien er pasientgruppen randomisert til to ulike strategier; initial CT-angiografi (CTA) eller initial funksjonell test (A-EKG, myocardi-scintigrafi eller stress-ekkokardiografi).	Studiepopulasjonen er polikliniske pasienter med symptomer på mistenkt CAD, vurdert til å ha behov for non-invasiv utredning. De er randomisert fordelt til enten initial CTA eller funksjonell testing i form av arbeids-EKG, myocardi-scintigrafi eller stress-ekkokardiografi. Andre inklusjonskriterier var alder > 54 år for menn og > 64 år for kvinner, eller 45-54 år hos menn og 50-64 år hos kvinner med minst en kardiologisk risikofaktor. Eksklusjonskriterier var ustabil hemodynamisk status eller arytmier med behov for rask utredning, sykehistorie med kjent CAD siste 12 mnd og klinisk signifikant medfødt hjertesykdom, klaffesykdom eller kardiomyopati. Primære sluttspunkt ble satt som plutselig død, MI, sykehusinnleggelse grunnet UAP, samt alvorlige prosedyrekomplikasjoner. Sekundære sluttspunkt var invasiv kateterisering uten funn av obstruktiv CAD, samt stråleeksponering. Videre ble de to randomiserte gruppene statistisk sammenlignet.	10 003 pasienter deltok i studien. Median oppfølging var 25 mnd. 52,7 % var kvinner. Alle var symptomatiske, 87,7 % med brystmerter/dyspné ved anstrengelse. De hadde gjennomsnittlig 2,4 kardiologiske risikofaktorer, kun 2,6 % ble inkludert på bakgrunn av alder alene. 4996 ble randomisert til CTA, 5007 til funksjonell test utgjort av 67,5 % myocardi-scintigrafi, 22,4 % stress-ekkokardiografi og 10,2 % A-EKG. Det ble gjort positive funn i 10,7 % av CTA-undersøkelsene, samt hos 11,7 % i funksjonell test-gr. 164 pasienter (3,3 %) i CTA-gr. og 151 pasienter (3 %) i funksjonell test-gr. gjennomgikk primære sluttspunkt (hazard ratio 1,04, 95 % KI 0,83-1,29, P=0,75). 1015 pasienter gikk videre til invasiv kateterbasert undersøkelse ilt. 90 dager hvorav 12,2 % av CTA-gr. mot 8,1 % av funksjonell test-gr. Sekundære sluttspunkt (kateterisering uten funn av obstruktiv CAD) så man hos 3,4 % av pasientene i CTA-gr. sammenlignet med 4,3 % i funksjonell test-gr. (P=0,02). Stråleeksponeringen var totalt høyest i CTA-gr. (12,0 mSv vs 10,1 mSv, p<0,001), men median stråleeksponering i CTA-gr. var lavere enn for scintigrafi-gr. (10,1 mSv vs 12,0 mSv).	Sjekkliste RCT-studier: Er formålet med studien klart formulert? JA Ble deltagere tilfeldig fordelt (randomisert) på en tilfredsstillende måte? UKLART Ble deltagere, helsepersonell og utfallsmåler blindet? NEI Var gruppene like ved startet av studien? JA Ble gruppene behandlet likt bortsett fra tiltaket som ble evaluert? JA Ble alle deltagere gjort rede for ved slutten av studien, og ble eventuelt frafall tatt hensyn til i analysen? JA Hvor presise er resultatene? Nokså presise Kan resultatene overføres til praksis? JA Ble alle viktige utfallsmål vurdert? UKLART Veier fordelene opp for ulemper og kostnader? JA Syrker: mange studiedeltakere, studietypen RCT. Svakheter: ukjent metode anvendt for randomisering.
Konklusjon			
Hos pasienter med symptomer på mistenkt CAD og behov for non-invasiv utredning fant man ingen forbedret klinisk outcome ved initial CTA sammenlignet med funksjonell testing.			
Land			
USA			
År data innsamling			
2010-2014			

Studiedesign: Tverrsnittstudie	
GRADE III, C	
Formål	Resultater
<p>9.3.2 GRADE 2 Referanse: Lee S, Choi EK, Chang HJ et al. Subclinical Coronary Artery Disease as Detected by Coronary Computed Tomography Angiography in an Asymptomatic Population. <i>KCJ</i>. 2010;40(9):434-441.</p>	<p>Resultater</p> <p>De fleste ble klassifisert i risiko-gruppene lav og moderat (91 %) via NCEP-guidelines. 9 % i høyrisiko-gr. Minst et unormalt funn ved CCTA ble gjort hos 1053 individer (24 %), signifikante plakker hos 139 (3 %) av totalpopulasjonen. 121 var lokalisert til LAD. Multikaryskdom ble påvist hos 29 % av de med signifikant stenose. 975 ble randomisert til plakkanalyse, disse med karakteristika lik som totalpopulasjonen. 801 av dem (82 %) ble vurdert til CACS 0. 10 (1 %) hadde alvorlig kalsifisering (CACS > 400). 40 (4 %) hadde utelukkende non-kalsifiserte plakker. 25 % av disse hadde signifikante stenoser, samtidig ble 40 % klassifisert i lav-risikogr. via NCEP. Når man delte totalpopulasjonen etter alder, steg prevalensen av signifikant CAD hos eldre individer (> 55 år menn, > 65 år kvinner). 10 % vs 2 % sammenlignet med den yngre populasjonen (P<0,001). Signifikant CAD ble påvist hos 1 % i lav-, 5 % i moderat- og 9 % i høyrisikogruppen. 26 % av de med signifikant stenose var klassifisert i lavrisikogr, dette gjaldt særlig den yngre pasientgruppen (30 % vs 22 %, P=0,36).</p>
<p>Formål</p> <p>Økt oppmerksomhet rundt asymptomatisk aterosklerose har medført økt fokus på primærforebygging av koronarsykdom (CAD). Formålet med denne studien var å undersøke prevalens og karakteristika ved subklinisk CAD via coronary computed tomography angiography (CCTA) hos asymptomatiske under samtidig risiko-stratifisering.</p>	<p>Materiale og metode</p> <p>21 % av første og tilbakevendende MI er av typen stille infarkt. Å identifisere individer via algoritmer basert på risikofaktorer er vanskelig (Framingham score via NCEP). 4320 asymptotiske middelaldrende individer deltok i studien. Alle selvrapperte å ha gjennomgått CCTA ved rutinesjekk. Eksklusjonskriterier var alder <35/>75 år, aktuell klinikk, samt tidligere kjent angina/MI. Pasientene ble videre risiko-stratifisert via NCEP-guidelines (høy, moderat eller lav risiko). Alle bilder ble analysert av to uavhengige og erfarne undersøkere blindet for klinisk informasjon. Graden av koronarstenose ble vurdert som normal (0-24 %), mild (25-49 %), moderat (50-74 %) eller alvorlig (> 75 %). Stenoser > 50 % er vurdert som signifikant. Man analyserte også plakker hos en gruppe individer for kalkinnhold via coronary artery calcium score (CACS) – ingen (0), mild (0,1-100), moderat (100,1-400) og alvorlig (>400).</p>
<p>Konklusjon</p> <p>CCTA kan bidra til å identifisere asymptomatiske pasienter med subklinisk CAD under risiko på en non-invasiv måte.</p>	<p>Resultater</p> <p>De fleste ble klassifisert i risiko-gruppene lav og moderat (91 %) via NCEP-guidelines. 9 % i høyrisiko-gr. Minst et unormalt funn ved CCTA ble gjort hos 1053 individer (24 %), signifikante plakker hos 139 (3 %) av totalpopulasjonen. 121 var lokalisert til LAD. Multikaryskdom ble påvist hos 29 % av de med signifikant stenose. 975 ble randomisert til plakkanalyse, disse med karakteristika lik som totalpopulasjonen. 801 av dem (82 %) ble vurdert til CACS 0. 10 (1 %) hadde alvorlig kalsifisering (CACS > 400). 40 (4 %) hadde utelukkende non-kalsifiserte plakker. 25 % av disse hadde signifikante stenoser, samtidig ble 40 % klassifisert i lav-risikogr. via NCEP. Når man delte totalpopulasjonen etter alder, steg prevalensen av signifikant CAD hos eldre individer (> 55 år menn, > 65 år kvinner). 10 % vs 2 % sammenlignet med den yngre populasjonen (P<0,001). Signifikant CAD ble påvist hos 1 % i lav-, 5 % i moderat- og 9 % i høyrisikogruppen. 26 % av de med signifikant stenose var klassifisert i lavrisikogr, dette gjaldt særlig den yngre pasientgruppen (30 % vs 22 %, P=0,36).</p>
<p>Land</p> <p>Korea</p>	<p>Resultater</p> <p>De fleste ble klassifisert i risiko-gruppene lav og moderat (91 %) via NCEP-guidelines. 9 % i høyrisiko-gr. Minst et unormalt funn ved CCTA ble gjort hos 1053 individer (24 %), signifikante plakker hos 139 (3 %) av totalpopulasjonen. 121 var lokalisert til LAD. Multikaryskdom ble påvist hos 29 % av de med signifikant stenose. 975 ble randomisert til plakkanalyse, disse med karakteristika lik som totalpopulasjonen. 801 av dem (82 %) ble vurdert til CACS 0. 10 (1 %) hadde alvorlig kalsifisering (CACS > 400). 40 (4 %) hadde utelukkende non-kalsifiserte plakker. 25 % av disse hadde signifikante stenoser, samtidig ble 40 % klassifisert i lav-risikogr. via NCEP. Når man delte totalpopulasjonen etter alder, steg prevalensen av signifikant CAD hos eldre individer (> 55 år menn, > 65 år kvinner). 10 % vs 2 % sammenlignet med den yngre populasjonen (P<0,001). Signifikant CAD ble påvist hos 1 % i lav-, 5 % i moderat- og 9 % i høyrisikogruppen. 26 % av de med signifikant stenose var klassifisert i lavrisikogr, dette gjaldt særlig den yngre pasientgruppen (30 % vs 22 %, P=0,36).</p>
<p>År data innsamling</p> <p>2005-2008</p>	<p>Resultater</p> <p>De fleste ble klassifisert i risiko-gruppene lav og moderat (91 %) via NCEP-guidelines. 9 % i høyrisiko-gr. Minst et unormalt funn ved CCTA ble gjort hos 1053 individer (24 %), signifikante plakker hos 139 (3 %) av totalpopulasjonen. 121 var lokalisert til LAD. Multikaryskdom ble påvist hos 29 % av de med signifikant stenose. 975 ble randomisert til plakkanalyse, disse med karakteristika lik som totalpopulasjonen. 801 av dem (82 %) ble vurdert til CACS 0. 10 (1 %) hadde alvorlig kalsifisering (CACS > 400). 40 (4 %) hadde utelukkende non-kalsifiserte plakker. 25 % av disse hadde signifikante stenoser, samtidig ble 40 % klassifisert i lav-risikogr. via NCEP. Når man delte totalpopulasjonen etter alder, steg prevalensen av signifikant CAD hos eldre individer (> 55 år menn, > 65 år kvinner). 10 % vs 2 % sammenlignet med den yngre populasjonen (P<0,001). Signifikant CAD ble påvist hos 1 % i lav-, 5 % i moderat- og 9 % i høyrisikogruppen. 26 % av de med signifikant stenose var klassifisert i lavrisikogr, dette gjaldt særlig den yngre pasientgruppen (30 % vs 22 %, P=0,36).</p>
<p>Diskusjon/kommentarer</p> <p>Sjekkliste tverrsnittstudie: Er formålet med studien klart formulert? JA Er befolkningen som utvalget er tatt fra, klart definert? JA Ble utvalget inkludert i studien på en tilfredsstillende måte? JA Er det gjort rede for om respondentene skiller seg fra de som ikke har respondert? UKLART Er svarprosenten høy nok? JA Bruker studien målemetoder som er pålitelige for det man ønsker å måle? JA Er datainnsamlingen standardisert? JA Er dataanalysen standardisert? JA Kan resultatene overføres til praksis? JA Sammenfaller resultatene i denne studien med resultater i andre tilgjengelige studier? JA Styrker: mange studiedeltakere, samsvar med andre studier. Svakheter: inklusjon basert på selvrappotering.</p>	<p>Diskusjon/kommentarer</p> <p>Sjekkliste tverrsnittstudie: Er formålet med studien klart formulert? JA Er befolkningen som utvalget er tatt fra, klart definert? JA Ble utvalget inkludert i studien på en tilfredsstillende måte? JA Er det gjort rede for om respondentene skiller seg fra de som ikke har respondert? UKLART Er svarprosenten høy nok? JA Bruker studien målemetoder som er pålitelige for det man ønsker å måle? JA Er datainnsamlingen standardisert? JA Er dataanalysen standardisert? JA Kan resultatene overføres til praksis? JA Sammenfaller resultatene i denne studien med resultater i andre tilgjengelige studier? JA Styrker: mange studiedeltakere, samsvar med andre studier. Svakheter: inklusjon basert på selvrappotering.</p>

9.3.3 GRADE 3		Studiedesign: Retrospektiv kohorte	
Referanse: Ljung L, Sundqvist M, Jernberg T et al. The value of predischARGE exercise ECG testing in chest pain patients in the era of high-sensitivity troponins. EHJ. 2018;7(3):278-284.			
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
Formålet med denne studien var å vurdere verdien av A-EKG før utskrivelse av pasienter innlagt grunnet brystmerter hvor akutt MI var utelukket via troponiner, EKG og sykehistorie.	Alle pasienter undersøkt via A-EKG under innleggelse i Hjerte-avdelingen på Södersjukhuset i Stockholm ble screenet for inklusjon i studien. Inklusjonskriterier var hospitalisering grunnet mistenkt AP, analyse av minst et troponin, samt gjennomført A-EKG.	951 deltok. 131 (13,8 %) hadde TnT \geq 15. 111 (11,7 %) ble initialt behandlet for mistenkt AKS. AKS ble utelukket hos alle før A-EKG. 61,5 % ble registrert negative, 9,9 % positive og 28,6 % inkonklusive. Under innleggelsen ble 95 (10 %) undersøkt ved CAG, 46 (4,8 %) av dem revaskularisert. 18 (1,9 %) og 39 (4,1 %) ble revaskularisert etter utskrivelse, henholdsvis innen 90 og 365 dager. Ved positiv/inklusiv test var det økt sannsynlighet for CAG og PCI. Man så 3 dødsfall (0,3 %) og 4 MI (0,4 %) innen 90 dager, 9 dødsfall (0,9 %) og 10 MI (1,1 %) innen 365 dager. Man fant ingen signifikant forskjell vedrørende død eller MI mellom pasienter med positiv og negativ test (1,1 % vs 0,2 % innen 90 d, 2,1 % vs 0,7 % innen 365 d). Pasienter med inklusiv test hadde økt sannsynlighet for sluttpunkt (død, MI) ved 90 d (1,8 % vs 0,2 %, $P < 0,05$) og 365 d (4,8 % vs 0,7 %, $P < 0,001$). Forekomsten av død og MI i studiepopulasjonen var kompatibel til en matchet svensk populasjon.	Sjekkliste kohorte: Er formålet med studien klart formulert? JA Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte? JA Ble eksponeringen presist målt? UKLART Ble utfallet presist målt? JA Forvekslingsfaktorer: - har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer? JA - har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse? UKLART Oppfølging: - ble mange nok fulgt opp? JA - ble personene fulgt opp lenge nok? JA Hvor presise er resultatene? Middels presise Tror du på resultatene? JA
Konklusjon	Inklusjonskriterier var hospitalisering grunnet mistenkt AP, analyse av minst et troponin, samt gjennomført A-EKG. Eksklusjonskriterier var MI-diagnose, gjennomgått koronar angiografi (CAG) før A-EKG og kansellert test grunnet kontraindikasjoner. Klassifisering av testene ble basert på skriftlig klinisk konklusjon fra undersøkende lege, videre kategorisert til negativ, positiv og inklusiv test. Pasientene ble fulgt opp i 365 dager fra utført A-EKG, dette via elektroniske journaler.		Styrker: mange studiedeltakere, representativ populasjon, samsvar med andre studier. Svakheter: klassifisering basert på undersøkende leges vurdering, lavt antall påfølgende hendelser, begrenset informasjon fra journaler.
Land			
Sverige			
År data innsamling			
2011-2012			

9.3.4 GRADE 4		Studiedesign: Prospektiv kohorte	
Referanse: Brainin P, Biering-Sørensen S, Møgelvang R. Postsystolic Shortening by Speckle Tracking Echocardiography Is an Independent Predictor of Cardiovascular Events and Mortality in The General Population. J Am Heart Assoc. 2018;7(6).			
Formål	Materiale og metode	Resultater	Diskusjon/kommentarer
<p>Postsystolisk forkortning (PSS) har vært foreslått som markør for kontrakttil dysfunksjon i myocard. Formålet med denne studien var å vurdere prognostisk potensiale for PSS vedrørende kardiovaskulære hendelser og dødsfall.</p>	<p>Studien inkluderer alle deltakere i Copenhagen City Heart Study nr. 4 undersøkt med ekkokardiografi. En prospektiv kohorte hvor man registrerte kardiovaskulær sykdom, risikofaktorer og livsstil. Ekkokardiografisk undersøkelse ble utført uavhengig av deltakernes helsestatus og risikofaktorer. Eksklusjonskriterier var hjertesvikt og atrieflimmer, samt LBBB/RBBB. Speckle Tracking-analyser ble videre utført av en erfaren undersøker blindet for all annen informasjon.</p>	<p>1296 deltok. Gjennomsnittlig alder 56,9+/-16,2 år. Gjennom oppfølgingstiden oppstod 149 MACEs (11,5 %) og 236 dødsfall (18,1 %). Prevalens av PSS var 35 % (453). Deltakere med PSS var generelt eldre, hadde HT, lavere EF og eGFR, høyere VV-masseindex og BMI, samt stod på hjertemedikasjon. De hadde høyere insidens av MACEs og død uansett årsak (primære og sekundære slutt punkt). Økt antall vegger med PSS predikerte slutt punkt, dette også etter justering for alder, kjønn, HT, HR, EF, VV-masseindex og tidligere iskemisk hjertesykdom. Hazard ratio (HR) 1,35, 95 % CI 1,09-1,65, p=0,006 per økning i antall vegger som viser PSS gjeldende MACEs. HR 1,3, 95 % CI 1,08-1,57, P=0,006 per økning i antall vegger som viser PSS gjeldende dødsfall.</p>	<p>Sjekkliste kohorte: Er formålet med studien klart formulert? JA Ble personene rekruttert til kohorten på en tilfredsstillende måte? JA Ble eksponeringen presist målt? JA Ble utfallet presist målt? JA Forvekslingsfaktorer: - har forfatterne identifisert alle viktige forvekslingsfaktorer? JA - har forfatterne tatt hensyn til kjente, mulige forvekslingsfaktorer i design og/eller analyse? JA Oppfølging: - ble mange nok fulgt opp? JA - ble personene fulgt opp lenge nok? JA Hvor presise er resultatene? Middels presise Tror du på resultatene? JA</p>
<p>Konklusjon</p> <p>Tilstedeværelse av PSS i den generelle befolkningen gir oss uavhengig og langsiktig prognostisk informasjon angående fremtidige kardiovaskulære hendelser og dødsfall.</p>	<p>Alle deltakere ble videre observert frem til evt. slutt punkt eller til april 2013 (median 11 år). Primære slutt punkt ble satt som hjertesvikt, MI og kardiovaskulær død (MACEs). Sekundære slutt punkt var død av uansett årsak.</p>	<p>Sterkeste predikter for dødsfall var ≥ 2 vegger som viste PSS. PSI viste seg også å kunne predikere økt risiko for slutt punkt; for MACEs per 1 % økning i PSI (HR 1,18, 95 % CI 1,02-1,36, P=0,024) og for død per 1 % økning i PSI (HR 1,18, 95 % CI 1,05-1,33, P=0,005).</p>	<p>Styrker: mange studiedeltakere, lang oppfølgingstid, blindet undersøker. Svakheter: kun longitudinelle målinger, manglende data angående evt. terapieringer, ikke registrert antall justeringer av ROI.</p>
<p>Land</p> <p>Danmark</p>			
<p>År data innsamling</p> <p>2001-2003</p>			

Studiedesign: Tverrsnittstudie	
GRADE III, C	
<p>9.3.5 GRADE 5 Referanse: Radwan H, Hussein E. Value of global longitudinal strain by two dimensional speckle tracking echocardiography in predicting coronary artery disease severity. Egypt Heart J. 2017;69(2):95-101.</p>	<p>Resultater</p> <p>Gruppe 1 (58 pasienter) hadde altså signifikant CAD (> 70 % stenose), gruppe 2 (22 pasienter) non-signifikant CAD. Ved sammenligning av basale karakteristika i gruppene, så man jevn fordeling vedrørende kjønn og risikofaktorer. Gruppe 1 hadde signifikant redusert GLS (- 1,86 ± 2,89 % vs - 18,65 ± 0,79 %, P<0,000) og EF (59,3 ± 3,2 % vs 65,7 ± 4,7 %). sammenlignet med gruppe 2. Optimal cut-off-verdi for GLS for å predikere signifikant CAD var -15,6 % (AUC 0,88, 95 % CI 0,78-0,96, P<0,000). Sensitivitet og spesifisitet var henholdsvis 93,1 % og 81,8 %. GLS mindre enn - 15,6 % kan altså predikere signifikant CAD hos 90 % av pasientene med nevnt sensitivitet og spesifisitet. Man fant signifikant positiv korrelasjon mellom GLS og EF (r=-0,33, P=0,036). Man så også gradvis reduksjon i GLS med økende antall koronarar involvert i CAD.</p>
<p>Formål</p> <p>> 50 % av pasientene henvist til koronar angiografi viser normal eller non-obstruktiv koronarsykdom (CAD). Formålet med denne studien var å evaluere diagnostisk nøyaktighet ved global longitudinal strain (GLS) fremstilt ved 2D Speckle Tracking-ekkokardiografi.</p>	<p>Materiale og metode</p> <p>Studien inkluderte 80 pasienter med mistenkt CAD henvist for elektiv koronar angiografi. Alle med anginalager. Eksklusjonskriterier var alder < 18 år, AKS, tidligere MI, tidligere PCI eller annen alvorlig hjertesykdom. Pasientene ble undersøkt ved 2D Speckle Tracking-ekkokardiografi og koronar angiografi. Pasientene ble delt i to grupper. Gruppe 1 (58 pasienter) med signifikant CAD (> 70 % stenose) og gruppe 2 (22 pasienter) med non-signifikant CAD-obstruksjon (< 70 %). Man registrerte to hjertesykluser ved standard 3 apikale plan (langakse, 4-kammer, 2-kammer). VV ble delt inn i 17 segmenter. Videre målte man regional longitudinal strain for så å fremstille gjennomsnittlig GLS. Man målte i tillegg EF. Analysene av koronar angiografi-undersøkelsene ble utført av en erfaren operatør blindet for resultatet av ekkokardiografiske undersøkelser.</p>
<p>Konklusjon</p> <p>Målinger av GLS via 2D Speckle Tracking-imaging er sensitiv og presis vedrørende prediksjon av alvorlig/signifikant CAD.</p>	
<p>Land</p> <p>Egypt</p>	
<p>År data innsamling</p> <p>Fremkommer ikke</p>	
<p>Diskusjon/kommentarer</p> <p>Sjekkliste tverrsnittstudie: Er formålet med studien klart formulert? JA Er befolkingen som utvalget er tatt fra, klart definert? JA Ble utvalget inkludert i studien på en tilfredsstillende måte? JA Er det gjort rede for om respondentene skiller seg fra de som ikke har respondert? JA Er svarprosenten høy nok? JA Bruker studien målemetoder som er pålitelige for det man ønsker å måle? JA Er datainnsamlingen standardisert? JA Er dataanalysen overføres til praksis? JA Kan resultatene overføres til praksis? JA Sammenfaller resultatene i denne studien med resultater i andre tilgjengelige studier? JA Styrker: samsvar med andre studier, god presisjon, blindet undersøker. Svakheter: relativt få studiedeltakere, prognostisk verdi ikke vurdert grunnet studiedesign.</p>	