

МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА НА СЪРДЕЧНАТА ФИБРОЗА. ЧАСТ I

Антония Кишева, Йото Йотов,
Лиляна Мирчева

II Клиника по кардиология,
УМБАЛ "Света Марина" – Варна,
Медицински университет – Варна

РЕЗЮМЕ

Сърдечната фиброза се характеризира с натрупване и преразпределение на съединителна тъкан в извънклетъчното пространство. Настъпва в резултат на механични, химически и електрически дразнителни. Намирането на точен и достъпен метод за оценка на миокардната фиброза е от важно клинично значение. Използват се инвазивни и неинвазивни методи. Инвазивните – ендимиокардна биопсия и електроанатомични карти, са трудно изпълними и изискват специална техника. От неинвазивните методи най-често се използват ехокардиографията, ядрено-магнитният резонанс и изследване на биомаркери.

Ключови думи: миокардна фиброза, инвазивни и неинвазивни методи

Сърдечната фиброза представлява формиране на неконтролирана депозиция и преразпределение на съединителната тъкан в екстрацелуларния матрикс с цел адаптация към нови патофизиологични условия и намаляване на ефекта от механични, химически или електрически дразнителни. Този процес засяга и клетъчните компоненти на миокарда. В резултат настъпва промяна в геометрията на миокарда и развитие на предсърдна кардиомиопатия (1-4). Различават се три типа фиброза – репаративна, инфилтративна интерстициална (5) и реактивна, които могат да се развиват едновременно (1). Репаративната фиброза се развива предимно в интерстициума и настъпва при загуба на миокард. Може да е локализирана или дифузна (6,7). Реактивната фиброза се наблюдава като отговор на промените в миокардния товар или в резултат на възпаление. Тя може да бъде дифузна (8) или специфично периваскуларна (9). Инфилтративната интерстициална фиброза се индуцира от прогресивно депозиране на неразтворими протеини като амилоид или гликофинголипиди в сърдечния интерстициум (болест на Anderson Fabry) (10,11).

Миокардната фиброза съпътства стареенето на сърцето и различните сърдечни заболявания. Тя може да се индуцира от тензионно или обемно

METHODS FOR ASSESSMENT OF CARDIAC FIBROSIS. PART I

Antoniya Kisheva, Yoto Yotov, Lilyana Mircheva

Second Cardiology Clinic,
St. Marina University Hospital, Varna,
Medical University of Varna

ABSTRACT

Cardiac fibrosis is characterized by deposition and redistribution of connective tissue in the extracellular matrix. It occurs due to mechanical, chemical or electrical stimuli. Finding an accurate and easy-to-use method for assessment of myocardial fibrosis is of great clinical importance. Invasive and noninvasive methods are taken into account. The invasive – endomyocardial biopsy and voltage mapping, are more difficult to perform and need special technique. From the noninvasive ones - echocardiography, magnetic resonance imaging and biomarkers, are often used.

Keywords: myocardial fibrosis, invasive and noninvasive methods

Cardiac fibrosis is associated with formation and uncontrolled redistribution of extracellular matrix in order to adapt to new pathophysiologic conditions and to reduce the influence of mechanical, chemical or electrical factors. This process affects also the cell components of the myocardium. The result is change in the myocardial geometry and development of atrial cardiomyopathy (1-4).

There are three types of fibrosis – reparative, infiltrative interstitial (5) and reactive, which could develop simultaneously (1). Reparative fibrosis develops mostly in the interstitium as a result of myocardial loss. It could be local or diffuse (6,7). Reactive fibrosis is observed as a reaction to the change in the myocardial load or to inflammation. It could be diffuse (8) or specifically perivascular (9). Infiltrative interstitial fibrosis is induced from progressive deposition of insoluble proteins such as amyloid and glycosphingolipids in the cardiac interstitium (Anderson Fabry disease) (10,11).

Myocardial fibrosis accompanies heart aging and different cardiac diseases. It could be induced by tension or volume overload, which develops with arterial hypertension, valvular diseases, heart failure, atrial fibrillation, infarction, etc. The degree and type of distribution of cardiac fibrosis could be a marker for development of morbidity, mortality (12) and prognosis (13,14). Finding a precise and easy-to-use technique for cardiac fibrosis measurement and evaluation is of

обременяване, каквито настъпват при артериална хипертония, клапни заболявания, сърдечна недостатъчност, предсърдно мъждене и инфаркт и др. Степента на разпространение и типът на разпределение на фиброзата може да бъде маркер за развитие на болестността, смъртността (12) и прогнозата (13,14). Намирането и използването на точен и достъпен метод за измерване и оценка миокардната фиброза е от голямо клинично значение (15). Методите за оценка на фиброзата биват инвазивни и неинвазивни. Традиционните инвазивни методи за определяне на колагеновото съдържание в интерстициума са ендомиокардната биопсия и изготвяне на електроанатомични карти (16). Съществуват и редица неинвазивни методи. В съображение влизат ехокардиография, ядрено-магнитен резонанс с приложение на контрастно вещество гадолиний (17), миокардна перфузионна сцинтиграфия, позитрон емисионна томография (18) и серумни биомаркери, които могат да се използват като сурогатни показатели за миокардна фиброза (19).

Ендомиокардната биопсия позволява качествена хистопатологична оценка с микроскоп след оцветяване по Masson's Trichrome (20) и количествена оценка чрез количествена морфометрия с пикросириус ред, което специфично оцветява фибриларния колаген на поляризирана светлина (21,22). Методът предлага точна оценка на миокардната фиброза, но той има три главни недостатъка – вземането на биопсия става по инвазивен път, възможно е да се допусне неточност при локализирана фиброза и не е възможно да се оцени фибротичното въвличане на целия миокард (23).

Електроанатомичните mapping системи се използват от 90-те год. (24) и се развиват бързо през последните години в контекста на процедурите за аблация при предсърдно мъждене (25). Всяка система се състои от три части: активационни карти, волтажна карта и 3D изобразяване. Изследването е инвазивно и изисква специфична техника (26).

Неинвазивните методи за оценка на миокардната фиброза включват образни методики и изследване на циркулиращи биомаркери. Ехокардиографията (ЕхоКГ) има ключова роля при стратификацията на риска и лечението на пациентите с предсърдно мъждене. Трансторакалната ЕхоКГ (ТТЕ) позволява бърза и изчерпателна оценка на сърдечната анатомия и функция (27). В съображение влизат – M-mode, двуразмерна (2D), тъканен доплер (TDI), триразмерна ЕхоКГ (3D), както и използването на новите деформационни модалности. Проучванията върху структурното ремоделиране при

great clinical importance (15).

The methods for evaluation of fibrosis are invasive and noninvasive. Traditional invasive methods for determination of the collagen content in the interstitium are endomyocardial biopsy and voltage mapping (16). There are also a number of noninvasive methods such as echocardiography, magnetic resonance imaging (MRI) with gadolinium enhancement (17), myocardial perfusion scintigraphy, positron-emission tomography (18) and serum biomarkers, which can be used as surrogate markers of myocardial fibrosis (19).

Endomyocardial biopsy allows qualitative evaluation with a microscope after Masson's trichrome stain (20) and quantitative evaluation by morphometry with picosirius red, which specifically colors the fibrillar collagen under polarized light (21,22). The method offers precise assessment of myocardial fibrosis, but has three main disadvantages – taking biopsy is an invasive procedure, it is possible to miss the place in localized fibrosis and it is not possible to evaluate the fibrotic involvement of the whole myocardium (23).

Electro-anatomical mapping systems have been used since 1990s (24) and have developed rapidly in the last years in the context of ablation procedures for atrial fibrillation (AF) (25). Each system contains three parts: activation cards, voltage card and 3D imaging. The method is invasive and requires a specific technique (26).

Noninvasive methods for evaluation of myocardial fibrosis include imaging and circulating biomarkers. Echocardiography plays a key role in the stratification of risk and treatment of patients with AF. Transthoracic echocardiography (TTE) allows rapid and comprehensive determination of the cardiac anatomy and function (27). The most widely used methods are M-mode, 2D, tissue Doppler (TDI), 3D echocardiography and the new deformation modalities. Studies on structural remodeling show higher sensitivity of the atria, resulting in dilatation and accumulation of connective tissue between the myocytes (28,29). The presence of fibrosis provokes local intra-atrial conduction block, which leads to formation of multiple reentry circuits. First, the left atrial (LA) anatomy is examined. TTE is the preferred technique to study the LA dimension, because transesophageal echocardiography (TOE) often does not image the entire LA (31). In clinical practice the most used parameter is still the anteroposterior diameter, measured from parasternal position on the long or the short axis. It is considered the most reproducible dimension, but it is not precise, because LA is spherical and remodeling processes develop non-symmetrically (32-34). The most exact and important for the prognosis parameter is the indexed

ПМ показват повишена чувствителност на предсърдията с последваща дилатация и натрупване на съединителна тъкан между миоцитите (28,29). Наличието на фиброза предразполага предсърдията към образуване на локален интраатриален блок в провеждането, което води до възникване на множество малки reentry кръгове (30). Първоначално се изследва анатомията на лявото предсърдие (ЛП). ТТЕ е препоръчаната методика за измерване на размера на ЛП, тъй като при трансезофагеална ехокардиография (ТЕЕ) често не се визуализира цялото ЛП (31). В практиката все още най-често използваният параметър е предно-задният диаметър на ЛП, измерен от парастернална позиция по дългата или късата ос. Той се счита за най-репродуцируемия размер, но показва неточности във връзка с това, че ЛП е сферично и процесите на ремоделиране протичат несиметрично (32-34). Най-точният показател за размерите на ЛП и с най-голямо прогностично значение е индексираният обем на ЛП (31,35-37). За норма се счита индексирания обем на ЛП (LAVi) < 34 ml/m² (31). Измерването на обема на ЛП чрез 3D ЕхоКг също е валидиран метод и заедно с 2D може да бъде използвано за проследяване в ежедневната практика (38). По-малко използвана методика, която може да помогне за идентифициране на предсърдната фиброза, е използването на интегрирания backscatter метод и неговите циклични вариации (39).

Освен за анатомичните особености на ЛП, ЕхоКГ е ефикасен метод за оценка на ЛП функция. При всеки сърдечен цикъл ЛП получава кръв от белодробните вени по време на левокамерната (ЛК) систола и служи като резервоар. През ранната диастола то действа като кондуит и пасивно трансферира кръв към ЛК, а в късната диастола изпомпва активно кръв в ЛК (40). В норма резервоарната, кондуитната и изпомпващата фази допринасят съответно за 40, 35 и 25% от предсърдната съставка на ударния обем. Трансмитралният кръвоток, измерен с помощта на доплер, дава добра информация за механиката на ЛП. Пиковата скорост на късното диастолично пълнене (A) обаче не може да се изследва при пациенти, които са в предсърдно мъждене, но служи за проследяване на ЛП функция след СЕКВ или радиофреквентна катетърна аблация (РФКА) (41-43). Пиковата скорост на митралния анулус в късната диастола (A'), измерена чрез TDI, също може да бъде използвана като точен маркер за предсърдната функция (44). През последните години все повече се използват деформационните техники – strain и strain rate (40,45).

LA volume (31,35-37). The normal value is <34 mL/m². Evaluation of LA volume with 3D echo is also validated and can be used with 2D for follow-up (38). Integrated backscatter and its cyclic variations are less used methods, which can help in identifying LA fibrosis (39).

Echocardiography is an effective technique for assessment of LA function. In every cardiac cycle LA receives blood from pulmonary veins during left ventricular systole and serves as a reservoir. In early diastole it acts as a conduit and passively transfers blood to the left ventricle (LV) and in late diastole it actively pumps blood in LV (40). Normally reservoir, conduit and pumping phases contribute to 40, 35 and 25%, respectively, of the LA component of stroke volume. Transmitral flow, measured by Doppler, provides good information on LA mechanics. The peak late diastolic filling velocity (A) is not measurable during atrial fibrillation, but is useful for the follow-up of the LA function after cardioversion or radiofrequency catheter ablation (41-43). The peak velocity of the mitral annulus in late diastole (A'), measured by TDI can be used as an exact marker for atrial function (44). In recent years the deformation techniques – strain and strain rate are more often performed (40,45). They are used in a number of studies and demonstrate that in 97% of the patients it is possible to have high quality images with intra- and inter-observer variations between 2.9 and 5.4% (46). A positive peak is normally recorded with a 2D strain, which reflects the LA reservoir function during LV systole and thus the LA compliance. During ventricular diastole two negative peaks are recorded – one corresponding to the passive early LV filling and second - reflecting the active pumping of blood from LA to LV. In AF the second peak is lost. In the presence of atrial fibrosis and loss of compliance the worsening of reservoir function is found before LA dilatation (30,40).

Nowadays MRI is an available noninvasive method for evaluation of cardiac anatomy and function. It reveals detailed tissue characteristics. Adding a contrast agent – gadolinium and late gadolinium enhancement analysis gives additional accuracy and plays a leading role in assessment of myocardial fibrosis (47).

Myocardial perfusion scintigraphy differentiates vital from non-vital myocardium and determines the post-infarction cicatrix (48). Animal studies are conducted for more precise analysis of collagen accumulation (49,50).

Тези методи са използвани в няколко проучвания и показват, че при 97% от пациентите с ПМ може да се получи добро качество на образите, с вариации при един изследовател или между отделни изследователи между 2,9 и 5,4% (46). При извършване на 2D-strain в норма се записват позитивен пик, който отговаря на ЛП резервоарна функция по време на вентрикулната систола и отразява в голяма степен комплайънса на ЛП. По време на камерната диастола се регистрират два негативни пика – единият, кореспондиращ на пасивното ранно левокамерно пълнене, и другият, отразяващ активното изпомпване на кръв от ЛП в ЛК. При ПМ настъпва загуба на втория пик. При наличие на предсърдна фиброза и загуба на комплайънс, влошаването на резервоарната функция се установява още преди да настъпи дилатация на ЛП (30,40). През последните години ядрено-магнитният резонанс навлезе като неинвазивна методика за оценка на анатомията и функцията на миокарда. Методът дава възможност за детайлна тъканна характеристика. Добавянето на контрастен агент – гадолиний, и изследването на късното гадолиново усилване дава допълнителна точност и прецизност на анализа на миокардната тъкан и има водеща роля в оценката на миокардната фиброза (47). Миокардната перфузионна сцинтиграфия разграничава витален и невитален миокард и установява наличието на постинфарктен цикатрикс (48). Провеждат се проучвания върху опитни животни за по-точен анализ на колагеновото натрупване (49,50).

Адрес за кореспонденция:

Антония Кишева
Факултет „Медицина“
Медицински университет – Варна
Ул. „Марин Дринов“ 55
9002 Варна
e-mail: tony.kisheva@gmail.com

Address for correspondence:

Antoniya Kischeva
Faculty of Medicine
Medical University of Varna
55 Marin Drinov St
9002 Varna
e-mail: tony.kisheva@gmail.com

REFERENCES

1. Rockey D, Bell D, Hill J. Fibrosis — A Common Pathway to Organ Injury and Failure. *N Engl J Med*, 2015; 372:1138-49. DOI: 10.1056/NEJMra1300575
2. Dzeshka, MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac fibrosis in patients with atrial fibrillation. *JACC*, 2015; 66 (8) 943-59. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1313.
3. Чалдъков, ГН. Клетъчна биология. Второ издание. Варна: Университетско издателство. Медицински университет – Варна, 2014.
4. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace*. 2016; 18 (10): 1455-1490.
5. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of Myocardial Fibrosis with Cardiac Magnetic Resonance. *Am Coll Cardiol*, 2011; 57(8): 891–903. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.013
6. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54:1407–1424.
7. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*, 2005; 26:1461–1474.
8. Weber, KT, Janicki JS, Shroff SG et al. Collagen remodeling of the pressure-overloaded, hypertrophied nonhuman primate myocardium. *Circ Res*, 1988; 62, 757-765.
9. Weber KT, Brilla CG et Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res*, 1993; 27 № 3, 341-348.
10. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: a comprehensive review. *Arch Intern Med*, 2006; 166:1805–1813.
11. Zarate Y, Hopkin RJ. Fabry's disease. *Lancet*, 2008; 372:1427–1435.
12. Dweck MR, Joshi S, Murigu T, Alpendurada F, Jabbour A, Melina G, et al. Midwall fibrosis is an independent predictor of mortality in patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2011; 58:1271–9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.064.
13. O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC,

- Clark S, Wage R et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56:867–74.
14. Azevedo CF, Nigri M, Higuchi ML, Pomerantzeff PM, Spina GS, Sampaio RO et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56: 278-87.
 15. Diao K, Yang Z, Xu H, Liu X, Zhang Q, Shi K et al. Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2016; 18:92.
 16. Bailin S., Hoffman C, West R, Weers N. Substrate-Based Atrial Fibrillation Ablation Guided by Voltage Gradient Mapping: A New Approach for Atrial Fibrillation Ablation. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, 2012; 3 1034–1041 .
 17. Noseworthy P, Holmvang G, Kostis W, Fradley M, Barret C, Danik S et al. Visualization of Left Atrial Fibrosis by Delayed Enhancement MRI: Correlation to an Atypical Atrial Flutter Substrate During Endocardial Mapping and Ablation. *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, 2012; 3:1002-1005.
 18. Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, Do Q, Firat H et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from. *Eur J of Heart Failure*, 2017; 19: 177-191, doi:10.1002/ejhf.696.
 19. Jellis C, Martin J, Narula J, Marwick TH. Assessment of Nonischemic Myocardial Fibrosis. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56:89–97 .
 20. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol*, 1987; 60:1340–1355.
 21. Brooks A, Schinde V, Bateman AC, Gallagher PJ. Interstitial fibrosis in the dilated non-ischaemic myocardium. *Heart*, 2003; 89(10):1255-1256.
 22. de Leeuw N, Ruiter DJ, Balk AH, de Jonge N, Melchers WJ, Galama JM. Histopathologic findings in explanted heart tissue from patients with end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Transpl Int*, 2001; 14:299–306.
 23. Schalla S, Bekkers SC, Dennert R, van Suylen RJ, Waltenberger J, Leiner T et al. Replacement and reactive myocardial fibrosis in idiopathic dilated cardiomyopathy: comparison of magnetic resonance imaging with right ventricular biopsy. *Eur J Heart Fail*, 2010; 12:227–231.
 24. Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electro-anatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation*, 1997; 95:1611-22.
 25. Rolf S, Hindricks G, Sommer P, et al. Electroanatomical mapping of atrial fibrillation: Review of the current techniques and advances. *Journal of Atrial Fibrillation*, 2014; 7(4):1140. doi:10.4022/jafib.1140.
 26. Knackstedt C, Schauerte P, Kirchhof P. Electro-anatomic mapping systems in arrhythmias. *Europace*, 2008; 10 (suppl_3): iii28-iii34. doi: 10.1093/euro-pace/eun225.
 27. Kim T and Ho-Joong Y. Role of Echocardiography in Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Ultrasound*, 2011; 19.2, 51–61.
 28. Boyden PA, Tilley LP, Pham TD, Liu SK, Fenoglio JJr, Wit AL. Effects of left atrial enlargement on atrial transmembrane potentials and structure in dogs with mitral valve fibrosis. *Am J Cardiol*, 1982; 49:1896-908.
 29. Boyden PA, Tilley LP, Albala A, Liu SK, Fenoglio JJ, Wit AL. Mechanisms for atrial arrhythmias associated with cardiomyopathy: a study of feline hearts with primary myocardial disease. *Circulation*, 1984; 69:1036-47. doi.org/10.1161/01.CIR.69.5.1036
 30. Longobardo L, Todaro MC, Zito C, Piccione MC, Di Bella G, Oreto L, et al. Role of imaging in assessment of atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation: state-of-the-art review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2013; 15 (1):1-5.
 31. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015; 16:233 - 271. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
 32. Olshansky B, Heller EN, Mitchell LB, Chandler M, Slater W, Green M et al. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? - Results from the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *J Am Coll Cardiol*, 2005; 45:2026-2033.
 33. Rusinaru D, Tribouilloy C, Grigioni F, Avierinos JF, Suri RM, Barbieri A et al. Left Atrial Size Is a Potent Predictor of Mortality in Mitral Regurgitation Due to Flail Leaflets Results From a Large International Multicenter Study. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2011; 4:473 - 481.
 34. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol*, 1999; 84:829–832.
 35. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Takemoto Y, Rosales AG, Bailey KR et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: The incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42:1199–1205.

36. Vyas H, Jackson K, Chenzbraun A. Switching to volumetric left atrial measurements: impact on routine echocardiographic practice. *Eur J Echocardiogr*, 2011; 12.
37. Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, Arnold AM, Manolio TA. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons \geq 65 years of age (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*, 2006; 97:83–89.
38. Enkins C, Bricknell K, Marwick TH. Use of real-time three-dimensional echocardiography to measure left atrial volume: comparison with other echocardiographic techniques. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005; 18:991–7.
39. D'hooge J, Bijnens B, Jamal F, Pislaru C, Pislaru S, Thoen J, et al. High Frame Rate Myocardial Integrated Backscatter. Does this change our understanding of this Acoustic Parameter? *Eur J Echocardiogr*, 2000; 1:32–41.
40. Todaro MC, Choudhuri I, Belohlavek M, Jahangir A, Carerj S, Oreto L et al. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012; 13:973–84.
41. Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol*, 1987; 10:800–808.
42. Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Doherty RM, Munson JT et al. Temporal dependence of the return of atrial mechanical function on the mode of cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol*, 1995; 75:624–626.
43. Thomas L, Thomas SP, Hoy M, Boyd A, Schiller NB, Ross DL. „Comparison of left atrial volume and function after linear ablation and after cardioversion for chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2004; 93:165–170.
44. Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DY, Schiller NB, Ross DL. Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr*, 2003; 4:92–100.
45. Yuda S, Shimamoto K, Watanabe N. Clinical applications of strain rate imaging for evaluation of left atrial function. *Rinsho Byori*, 2010; 58:799–808.
46. Motoki H, Dahiya A, Bhargava M, Wazni OM, Saliba WI, Marwick TH, et al. Assessment of left atrial mechanics in patients with atrial fibrillation: comparison between two-dimensional speckle-based strain and velocity vector imaging. *Am Soc Echocardiogr*, 2012; 25:428–35.
47. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of Myocardial Fibrosis with Cardiac Magnetic Resonance. *Am Coll Cardiol*, 2011; 57(8): 891–903. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.013
48. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LEJ et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress–rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*, 2011; 32:1012–1024.
49. van den Borne SW, Isobe S, Verjans JW, Petrov A, Lovhaug D et al. Molecular imaging of interstitial alterations in remodeling myocardium after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52:2017–2028.
50. Sado DM, Flett AS, Moon JC. Novel imaging techniques for diffuse myocardial fibrosis. *Future Cardiol*, 2011; 7:643–650.