

# NGHIÊN CỨU THÔNG SỐ DP/DT THẤT PHẢI Ở BỆNH NHÂN HẸP VAN HAI LÁ BẰNG SIÊU ÂM DOPPLER TIM

Nguyễn Quốc Thái, Nguyễn Anh Vũ  
Trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế

## Tóm tắt

**Mục tiêu:** Áp dụng thông số dp/dt trong đánh giá chức năng thất phải tâm thu ở bệnh nhân tăng áp động mạch phổi do hẹp van hai lá và mối tương quan với thông số TAPSE. **Đối tượng và phương pháp:** 48 bệnh nhân hẹp van hai lá có tăng áp phổi tuổi trung bình  $52,75 \pm 13,09$  năm điều trị tại Khoa Nội tim mạch và Khoa Ngoại lồng ngực - tim mạch Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 3/2015 đến tháng 7/2017. Tất cả được làm siêu âm Doppler tim, đo thông số dp/dt thất phải. Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Dp/dt thất phải giảm theo mức độ nặng của tăng áp phổi ở bệnh nhân hẹp van hai lá. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa dp/dt thất phải của nhóm bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi tâm thu nhẹ và vừa với nhóm bệnh nhân tăng áp lực động mạch phổi tâm thu nặng. Tương quan nghịch mức độ khá chặt chẽ giữa dp/dt thất phải với phân độ suy tim theo NYHA ( $r = -0,524$  và  $p < 0,0001$ ), tương quan nghịch giữa dp/dt thất phải với áp lực động mạch phổi tâm thu ( $r = -0,599$  và  $p < 0,0001$ ). Tương quan thuận mức độ yếu giữa dp/dt thất phải với diện tích van hai lá ( $r = 0,341$  và  $p < 0,05$ ) và tương quan thuận khá chặt chẽ giữa dp/dt thất phải với TAPSE ( $r = 0,538$  và  $p < 0,001$ ). **Kết luận:** Có thể sử dụng dp/dt thất phải để đánh giá chức năng thất phải ở những bệnh nhân hẹp van hai lá nhằm theo dõi điều trị cũng như tiên lượng cho bệnh nhân.

**Từ khóa:** Thất trái, động mạch phổi, siêu âm doppler, van hai lá, thông số TAPSE

## Abstract

### STUDY OF RIGHT VENTRICULAR DP/DT INDEX IN PATIENT WITH MITRAL STENOSIS BY DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY

Nguyen Quoc Thai, Nguyen Anh Vu  
Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

**Objectives:** To use echocardiographic dp/dt to assess the right ventricular function in patients with mitral stenosis. **Subjects and methods:** 48 patients with pulmonary hypertension due to mitral stenosis with average age of  $52.75 \pm 13.09$  years, were hospitalized in Department of Internal Cardiology and Cardiothoracic Department of Hue Central Hospital about time 3/2015 to 7/2017. All of patients had been measured right ventricular dp/dt index by Doppler echocardiograph. The method of research is a cross sectional study. **Result:** DP/dt should be reduced to the severity of pulmonary hypertension in patients with mitral stenosis. There was a statistically significant difference between right ventricular dp/dt of patients with mild to moderate systolic pulmonary hypertension with severe systolic pulmonary hypertension patients. There was a very negative correlation between right ventricular dp/dt rate and NYHA heart failure classification ( $r = -0.524$  and  $p < 0.0001$ ), the negative correlation between right ventricular dp/dt and systolic pulmonary artery pressure ( $r = -0.599$  and  $p < 0.0001$ ). Positive correlation between right ventricular dp/dt and mitral valve area ( $r = 0.341$  and  $p < 0.05$ ) and positive correlation between right ventricular dp/dt and TAPSE ( $r = 0.538$  and  $p < 0.001$ ). **Conclusion:** dp/dt may be used to evaluate right ventricular function in patients with pulmonary hypertension due to mitral stenosis.

**Key words:** Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), right ventricular dp/dt.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Hẹp van hai lá vẫn còn khá phổ biến ở các nước đang phát triển (trong đó có Việt Nam) mặc dù tỉ lệ này đã giảm nhiều ở các nước đã phát triển khác [1],[3],[5]. Hẹp van hai lá chiếm tỉ lệ hiện mắc và tử

vong có ý nghĩa trên toàn thế giới [6],[8].

Khi diện tích van hai lá giảm sẽ gây tăng áp lực nhĩ trái, tĩnh mạch phổi và mao mạch phổi, gây khó thở khi gắng sức. Bệnh tiến triển nặng dần, tăng áp nhĩ trái mạn tính sẽ gây tăng áp phổi, hở van ba lá và

van động mạch phổi, cuối cùng là suy tim phải xuất hiện [2]. Khi đã xuất hiện tăng áp lực động mạch phổi nặng, thời gian sống trung bình giảm xuống còn ít hơn 3 năm. Tỷ lệ tử vong do hẹp van hai lá không điều trị do ứ huyết phổi tiến triển là 60-72%, do tắc mạch đại tuần hoàn là 20-30%, do nhồi máu phổi là 10%, do nhiễm trùng là 1-5% [9].

Nghiên cứu hiện nay lần đầu tiên chỉ ra rằng sự giảm  $dP/dt$  thất phải dưới ngưỡng cho phép là một chỉ điểm đại diện cho việc giảm sự co bóp của thất phải, một yếu tố tiên lượng xấu ở những bệnh nhân có tăng áp phổi [4].

Xuất phát từ những liên hệ ấy, đề tài “**Nghiên cứu thông số  $dP/dt$  thất phải ở bệnh nhân hẹp van hai lá bằng siêu âm Doppler tim**” được tiến hành nhằm mục tiêu sau:

- Mô tả sự thay đổi của thông số  $dP/dt$  thất phải ở bệnh nhân hẹp van hai lá có tăng áp phổi bằng siêu âm Doppler tim.

- Đánh giá mối tương quan giữa mức độ hẹp van hai lá, chỉ số TAPSE, mức độ tăng áp phổi, mức độ

suy tim với thông số  $dP/dt$  thất phải.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên bệnh nhân nhập viện điều trị và được chẩn đoán hẹp van hai lá - tăng áp phổi tại khoa Nội Tim mạch và khoa Ngoại lồng ngực - Tim mạch tại Bệnh viện Trung ương Huế.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Phương pháp chọn mẫu là thuận tiện.

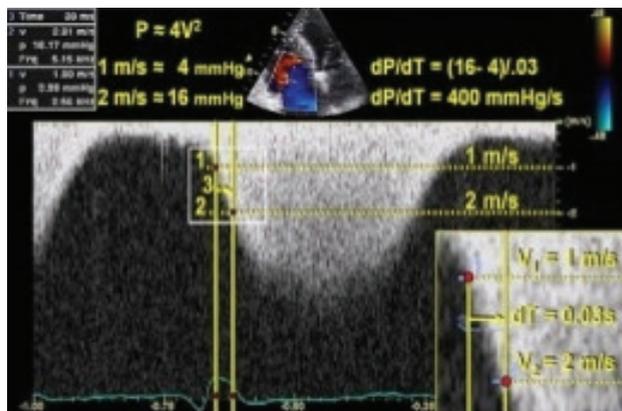
Cách tiến hành:

Chọn những bệnh nhân được chẩn đoán hẹp van hai lá có tăng áp phổi.

Ghi nhận các thông số về phần hành chính: tên, tuổi, giới, địa chỉ, chiều cao, cân nặng, ngày vào viện.

Tiến hành hỏi tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, siêu âm Doppler tim đánh giá ( $dP/dt$  thất phải, chỉ số TAPSE, PAPS, đường kính nhĩ trái, diện tích van hai lá...), thu thập dữ liệu theo mẫu Protocol soạn sẵn.

Cách đo thông số  $dP/dt$



**Ghi chú:** Số 1 đánh dấu vị trí phổ hở van ba lá đạt được vận tốc 1 m/s, số 2 chỉ vị trí phổ hở van ba lá đạt vận tốc 2 m/s. Số 3 thể hiện thời gian để dòng hở tăng từ 1 đến 2 m/s. Trong ví dụ này, thời gian là 30 ms. Do đó  $dP/dt$  bằng 12 mmHg/0,03s hoặc bằng 400 mmHg/s [10]. Phương trình Bernoulli:  $dp = 4V_A^2 - 4V_B^2$

Trong đó:  $V_A$ : 1 m/s  
 $V_B$ : 2 m/s

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Sự thay đổi thông số $dP/dt$ thất phải

#### 3.1.1. Sự thay đổi thông số $dP/dt$ thất phải với phân độ suy tim theo NYHA

**Bảng 3.1.** Sự thay đổi thông số  $dP/dt$  thất phải với phân độ suy tim theo NYHA

Thông số $dP/dt$ (mmHg/s)	Phân độ suy tim theo NYHA			p		
	II (1) (n = 25)	III (2) (n = 20)	IV (3) (n = 3)	(1-2)	(1-3)	(2-3)
± SD	774,43±172,55	590,55± 235,10	367,37 ± 66,90	<0,05	<0,05	>0,05

**Nhận xét:** Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của thông số  $dP/dt$  thất phải ở nhóm suy tim phân độ NYHA II với III và ở nhóm suy tim phân độ NYHA II với IV ( $p < 0,05$ ). Sự khác biệt thông số  $dP/dt$  thất phải giữa 2 nhóm suy tim phân độ NYHA III và IV không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.2. Sự thay đổi thông số dP/dt thất phải với mức độ hẹp van hai lá

**Bảng 3.2.** Sự thay đổi thông số dP/dt với mức độ hẹp van hai lá

Thông số dP/dt (mmHg/s)	Mức độ hẹp van hai lá			p		
	Nhẹ (1) (n = 2)	Vừa (2) (n = 12)	Nặng (3) (n = 34)	(1-2)	(1-3)	(2-3)
± SD	823,26±286,09	736,32±223,64	638,37±222,28	>0,05	>0,05	>0,05

*Nhận xét:* Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê thông số dP/dt giữa các nhóm mức độ hẹp van hai lá nhẹ, vừa và nặng với p>0,05.

### 3.1.3. Sự thay đổi thông số dP/dt với mức độ tăng áp lực động mạch phổi tâm thu

**Bảng 3.3.** Sự thay đổi thông số dP/dt thất phải với mức độ tăng áp lực động mạch phổi tâm thu

Thông số dP/dt (mmHg/s)	Mức độ tăng áp lực động mạch phổi tâm thu			p		
	Nhẹ (1) (n = 10)	Vừa (2) (n = 19)	Nặng (3) (n = 19)	(1-2)	(1-3)	(2-3)
± SD	819,96±142,23	740,35±215,34	526,71±200,21	>0,05	<0,05	<0,05

*Nhận xét:* Có sự khác biệt thông số dP/dt thất phải giữa nhóm có mức độ tăng áp lực động mạch phổi nhẹ với nặng, giữa nhóm tăng áp lực động mạch phổi tâm thu vừa với nặng và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

### 3.1.4. Sự thay đổi thông số dP/dt thất phải với phân bố chỉ số TAPSE

**Bảng 3.4.** Sự thay đổi thông số dP/dt thất phải với phân bố chỉ số TAPSE

Thông số dP/dt (mmHg/s)	TAPSE (mm)		p
	< 17	≥ 17	
± SD	550,68 ± 184,35	816,19 ± 189,90	<0,001

*Nhận xét:* Thông số dP/dt thất phải trung bình của nhóm có chỉ số TAPSE <17 mm thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có chỉ số TAPSE ≥17mm (p<0,001).

### 3.2. Mối tương quan giữa thông số dP/dt thất phải với phân độ suy tim theo NYHA, diện tích van hai lá, đường kính nhĩ trái, áp lực động mạch phổi tâm thu, chỉ số TAPSE

Chỉ số	dP/dt	
	r	p
Phân độ suy tim theo NYHA	-0,524	<0,001
MVA (cm <sup>2</sup> )	0,341	<0,05
LA (mm)	-0,156	>0,05
PAPs (mmHg)	-0,599	<0,001
TAPSE (mm)	0,538	<0,001

*Nhận xét:* Có mối tương quan thuận giữa thông số dP/dt thất phải với phân độ suy tim theo NYHA, diện tích van hai lá, chỉ số TAPSE và tương quan nghịch mức độ vừa giữa thông số dP/dt thất phải với áp lực động mạch phổi tâm thu. Không có mối tương quan giữa thông số dP/dt thất phải với đường kính nhĩ trái.

823,26 ± 286,09 mmHg/s. Với p>0,05, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa dP/dt với các mức độ hẹp van hai lá.

Chúng ta thấy dP/dt ở bệnh nhân hẹp van hai lá vừa cao hơn ở bệnh nhân hẹp van hai lá nặng, bệnh nhân hẹp van hai lá nhẹ có dP/dt thất phải thấp hơn bệnh nhân hẹp van hai lá vừa. Với hệ số tương quan r=0,302 và p=0,037 cho thấy có một mối tương quan thuận với mức độ thấp giữa dP/dt và diện tích van hai lá.

Nghiên cứu của Edmund wroblewski MD. và cộng sự (1981) cho thấy bệnh nhân hẹp van hai lá có dP/dt thất phải 593,8 ± 94,7 mmHg/s cao hơn nhóm bệnh nhân bình thường 304,2 ± 53,3 mmHg/s có ý nghĩa thống kê với p < 0,05 [13]. Như vậy, dP/dt thất phải và mức độ hẹp van hai lá ít có sự liên quan với nhau.

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Sự thay đổi của dP/dt thất phải với mức độ hẹp van hai lá

Lượng giá dP/dt với mức độ hẹp van hai lá, nghiên cứu chúng tôi cho kết quả: giá trị dP/dt thất phải trung bình ở mức độ hẹp van hai lá nặng là 638,37 ± 222,28 mmHg/s, với mức độ hẹp van hai lá vừa là 736,32 ± 223,64 mmHg/s, với mức độ hẹp van hai lá nhẹ là

## 4.2. Sự liên quan của dP/dt thất phải với mức độ suy tim NYHA

Lượng giá dP/dt với phân độ suy tim NYHA chúng tôi thấy rằng: giá trị dP/dt trung bình ở mức độ suy tim NYHA II là  $774,43 \pm 172,55$  mmHg/s, ở mức độ suy tim NYHA III là  $590,55 \pm 235,10$  mmHg/s, ở mức độ suy tim NYHA IV là  $367,37 \pm 66,90$  mmHg/s. Với  $p < 0,05$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số dP/dt ở nhóm suy tim NYHA II với NYHA III, suy tim NYHA II với NYHA IV.

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả sự tương quan nghịch mức độ trung bình giữa phân độ suy tim NYHA và dP/dt thất phải với  $r = -0,524$  và  $p < 0,001$  cho thấy sự ảnh hưởng mạnh của NYHA lên dP/dt thất phải.

Như vậy, phân độ NYHA càng tăng thì dP/dt thất phải càng có xu hướng giảm. Nghiên cứu của Anita Sadeghpour (2008) trên 56 bệnh nhân hẹp van hai lá có tăng áp phổi vừa và nặng nhận định có sự tương quan nghịch giữa thông số dP/dt thất phải với mức độ suy tim NYHA, với  $p < 0,001$  [11]. Koen Ameloot và cộng sự (2014) về giá trị lâm sàng siêu âm Doppler tim nhận được từ dP/dt thất phải trên 78 bệnh nhân tăng áp phổi cũng cho nhận định tương tự nghiên cứu của chúng tôi, cho thấy nhóm có dP/dt  $< 400$  mmHg/s có NYHA cao hơn nhóm có dP/dt bảo tồn  $\geq 400$  mmHg/s, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,001$  [4].

## 4.3. Sự thay đổi dP/dt với mức độ tăng áp phổi tâm thu

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả giá trị dP/dt thất phải trung bình có xu hướng giảm dần giữa bệnh nhân tăng áp phổi nhẹ là  $819,96 \pm 142,23$  mmHg/s, với bệnh nhân tăng áp phổi vừa là  $740,35 \pm 215,34$  mmHg/s và bệnh nhân tăng áp phổi nặng là  $526,71 \pm 200,21$  mmHg/s. Với  $p < 0,05$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình của dP/dt giữa bệnh nhân tăng áp phổi nhẹ với bệnh nhân tăng áp phổi nặng, giữa bệnh nhân tăng áp phổi vừa với bệnh nhân tăng áp phổi nặng.

Giá trị dP/dt thất phải có xu hướng giảm dần từ bệnh nhân tăng áp phổi nhẹ đến bệnh nhân tăng áp phổi nặng. Với  $r = -0,599$  cho thấy có một mối tương quan nghịch mức độ trung bình giữa dP/dt thất phải và mức độ tăng áp phổi, với  $p < 0,001$  cho thấy sự ảnh hưởng mạnh của PAPs lên dP/dt thất phải.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự với nghiên cứu của tác giả Koen Ameloot và cộng sự (2014), cho kết quả PAPs trung bình ở nhóm bệnh nhân có dP/dt giảm là  $78,3 \pm 18,7$  mmHg, cao hơn PAPs trung bình so với nhóm có dP/dt thất phải bảo tồn là  $68,1 \pm 18,5$  mmHg, với  $p < 0,05$ . Nghiên cứu này cũng cho kết quả sự giảm dP/dt thất phải là một chỉ điểm đại diện cho kết cục xấu ở những bệnh

nhân tăng áp phổi hoặc tăng áp phổi do huyết khối mạn tính [4].

## 4.4. Sự thay đổi của dP/dt với mức độ TAPSE

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả giá trị trung bình của dP/dt thất phải ở bệnh nhân có TAPSE  $< 17$  mm là  $550,68 \pm 184,35$  mmHg/s, ở bệnh nhân có TAPSE  $\geq 17$  mm là  $816,19 \pm 189,90$  mmHg/s. Với  $p < 0,001$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình của dP/dt thất phải giữa bệnh nhân có TAPSE giảm và TAPSE bảo tồn.

Như vậy giá trị của dP/dt thất phải có xu hướng giảm ở bệnh nhân có TAPSE giảm và bảo tồn ở bệnh nhân có TAPSE bảo tồn. Với  $r = 0,538$  và  $p < 0,001$  cho thấy có một mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa TAPSE và dP/dt thất phải.

Nghiên cứu của Koen Ameloot và cộng sự (2014) cho kết quả giá trị TAPSE trung bình của nhóm có dP/dt thất phải giảm với bệnh nhân có dP/dt thất phải bảo tồn không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Nghiên cứu này chỉ ra rằng dP/dt thất phải và TAPSE độc lập với nhau trong tiên lượng tử vong trên bệnh nhân tăng áp phổi. Tuy nhiên, khi kết hợp cả hai yếu tố dP/dt thất phải giảm và TAPSE giảm lại với nhau thì thời gian sống sót của bệnh nhân tăng áp phổi thấp hơn có ý nghĩa so với khi chỉ có một yếu tố giảm [4].

Theo Sait Demirkol và cộng sự (2013) nghiên cứu về đánh giá chức năng thất phải với dP/dt trên 112 người khỏe mạnh có hở van 3 lá không đáng kể cho kết quả có mối tương quan thuận giữa dP/dt thất phải và TAPSE với  $r = 0,323$  và  $p < 0,05$  [7]. Nghiên cứu hồi cứu của Yash shingbal và cộng sự (2015) về dP/dt, cho nhận định dP/dt thất phải qua van ba lá không xâm nhập không được dùng để thay thế TAPSE nhưng nó bổ sung cho chỉ số này, đặc biệt khi khó để thực hiện đo TAPSE nhưng có thể thu được dễ dàng tín hiệu Doppler qua van ba lá [12],[14].

Qua đó, chúng tôi có nhận định, thông số dP/dt thất phải và TAPSE có sự tương quan thuận chặt chẽ với nhau và cả 2 đều có tương quan chặt chẽ với áp lực động mạch phổi tâm thu của bệnh nhân và hai thông số này bổ sung cho nhau trong việc đánh giá áp lực động mạch phổi cũng như chức năng thất phải [7].

## 5. KẾT LUẬN

Sử dụng dP/dt thất phải để đánh giá chức năng thất phải ở những bệnh nhân hẹp van hai lá có tăng áp phổi khi nghi ngờ suy thất phải có thể bổ sung cho thông số TAPSE nhằm theo dõi điều trị cũng như tiên lượng cho bệnh nhân.

Các đối tượng hẹp van hai lá có dP/dt thất phải giảm theo xu hướng tăng độ nặng của phân độ suy tim theo NYHA, áp lực động mạch phổi tâm thu.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Doãn Lợi, Phạm Gia Khải, Đặng Hạnh Đệ, và cs (2008), “Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị các bệnh van tim”, *Hội Tim mạch học Việt Nam*, tr. 496-517.
2. Huỳnh Văn Minh, Nguyễn Anh Vũ, Nguyễn Cửu Long và cs (2014), “Hẹp van hai lá”, *Giáo trình sau đại học Tim mạch học*, tr. 319-334.
3. Nguyễn Lâm Việt (2014), “Bệnh hẹp van hai lá”, *Thực hành bệnh tim mạch*, Nhà xuất bản Y học, tr. 147-163.
4. Ameloot Koen, Palmers Pieter-Jan, Vande Bruaene Alexander et al (2014), “Clinical value of echocardiographic Doppler-derived right ventricular dp/dt in patients with pulmonary arterial hypertension”, *European Heart Journal—Cardiovascular Imaging*, 15(12), pp. 1411-1419.
5. Boudoulas Konstantinos Dean, Borer Jeffrey S., Boudoulas Harisios (2013), “Etiology of valvular heart disease in the 21st century”, *Cardiology*, 126(3), pp. 139-152.
6. Carapetis Jonathan R, Steer Andrew C, Mulholland E KimWeber Martin (2005), “The global burden of group A streptococcal diseases”, *The Lancet infectious diseases*, 5(11), pp. 685-694.
7. Demirkol Sait, Ünlü Murat, Arslan Zekeriya, Baysan Oben, Balta Sevet, Kurt İbrahim Halil, Küçük UğurÇelik Turgay (2013), “Assessment of right ventricular systolic function with dp/dt in healthy subjects: an observational study/Saglikli bireylerde sag ventrikül sistolik fonksiyonlarının dp/dt ile degerlendirilmesi: Gözlemsel bir çalisma”, *Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD*, 13(2), pp. 103.
8. lung Bernard, Baron Gabriel, Butchart Eric G, Delahaye François et al (2003), “A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease”, *European heart journal*, 24(13), pp. 1231-1243.
9. Olesen Knud H. (1962), “The natural history of 271 patients with mitral stenosis under medical treatment”, *British heart journal*, 24(3), pp. 349.
10. Rudski Lawrence G., Lai Wyman W., Afilalo Jonathan, Hua Lanqi et al (2010), “Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography”, *Journal of the American Society of Echocardiography*, 23(7), pp. 685-713.
11. Sadeghpour A., Harati H. (2008), “Correlation of right ventricular dp/dt with functional capacity and RV function in patients with mitral stenosis”, *icrj*.
12. Singbal Yash, Vollbon William, Huynh Luan Tan, Wang William et al (2015), “Exploring noninvasive tricuspid dP/dt as a marker of right ventricular function”, *Echocardiography*, 32(9), pp. 1347-1351.
13. Wroblewski Edmund, James Frank, Spann James F., Bove Alfred A. (1981), “Right ventricular performance in mitral stenosis”, *The American journal of cardiology*, 47(1), pp. 51-55.
14. Yock Paul G., Popp Richard L. (1984), “Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation”, *Circulation*, 70(4), pp. 657-662.