

Lo Studio Ecocardiografico-Doppler della funzione diastolica: cosa il clinico deve sapere

The study of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: the essential for the clinician

Enrico Vizzardi, Pompilio Faggiano, Ermanna Chiari, Diego Maffeo, Silvia Frattini, Francesca Bellandi, Savina Nodari, Livio Dei Cas

ABSTRACT: *The study of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: the essential for the clinician. E. Vizzardi, P. Faggiano, E. Chiari, D. Maffeo, S. Frattini, F. Bellandi, S. Nodari, L. Dei Cas.*

The study of diastolic function by Doppler-echocardiography is complex and demanding. The cardiologist/echocardiographer must have a systematic approach to the study of left ventricular diastolic function, not only based on the Doppler index, but integrating Doppler patterns with other

echo-parameters (chamber dimensions, wall thicknesses, systolic function, valve function and morphology) and clinical information. A rational interpretation of clinical and instrumental data can allow a correct diagnosis, which is essential for clinical decision-making.

Keywords: diastolic function, Doppler-echocardiography, left ventricle, heart failure.

Monaldi Arch Chest Dis 2009; 72: 23-28.

Unità Operativa di Cardiologia - Spedali Civili, Brescia - Cattedra di Cardiologia, Università di Brescia.

Corresponding author: Dr. Pompilio Faggiano; Via Trainini 14, I-25133 Brescia, Italy; E-mail address: faggiano@numerica.it

Introduzione

La funzione diastolica del ventricolo sinistro (VS) è una componente essenziale degli adattamenti fisiologici dell'apparato cardiovascolare alle varie situazioni cui il soggetto sano è esposto nella vita quotidiana. La comparsa di alterazioni della funzione diastolica è frequente in varie situazioni cliniche di comune riscontro, quali la cardiopatia ischemica acuta e cronica [1] e lo scompenso cardiaco da disfunzione sistolica ventricolare sinistra [2, 3].

La diastole è un processo complesso da un punto di vista biochimico e fisiologico, classicamente suddiviso in 4 fasi consecutive, determinate da meccanismi attivi energia-dipendenti e dalle caratteristiche biofisiche delle fibre miocardiche, e condizionate da numerosi fattori sia in condizioni normali che patologiche [4]. Varie metodiche e numerosi indici sono stati di volta in volta proposti ed utilizzati per lo studio della funzione diastolica, ma l'esame ecocardiografico-Doppler, con lo studio Doppler pulsato del flusso transmitralico e venoso polmonare [5-7], cui si sono recentemente aggiunti il Doppler tissutale miocardico [8-11] e la misura della velocità di propagazione del flusso intraventricolare durante il riempimento rapido (al color M-Mode) [12-13], consente di ottenere, in modo relativamente rapido e noninvasivo, una serie di indici in grado di identificare e "classificare" i vari gradi di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro.

Come valutare la funzione diastolica durante l'esame ecocardiografico

Il Flusso Transmitralico

Il profilo del flusso transmitralico (Fig. 1) durante ritmo sinusale è generalmente caratterizzato da 2 onde: un'onda precoce (E, early) durante il riempimento rapido che è determinata dalla differenza di pressione tra atrio e ventricolo subito dopo l'apertura della valvola mitrale. Il tempo di decelerazione del riempimento rapido (generalmente indicato come DT), compreso tra il picco dell'onda E ed il punto in cui la sua branca discendente raggiunge la linea di base, è un parametro che mostra un ottimo grado di correlazione con i valori di pressione media in atrio sinistro [5-6]. In presenza di ritmo sinusale l'onda E è seguita da un'onda diastolica tardiva che è il risultato della contrazione atriale (A, atrial). Tale onda riflette sia la forza di contrazione atriale che le proprietà elastiche del ventricolo sinistro e dell'atrio sinistro alla fine della diastole. Il rapporto tra i picchi di velocità (E/A) è stato tra i primi indici Doppler utilizzati per la valutazione della funzione diastolica. Un altro parametro da valutare è il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT), che è l'intervallo compreso tra la chiusura della valvola aortica (cioè la fine del flusso aortico) e l'apertura della valvola mitrale (cioè l'inizio del flusso transmitralico) [14, 15].

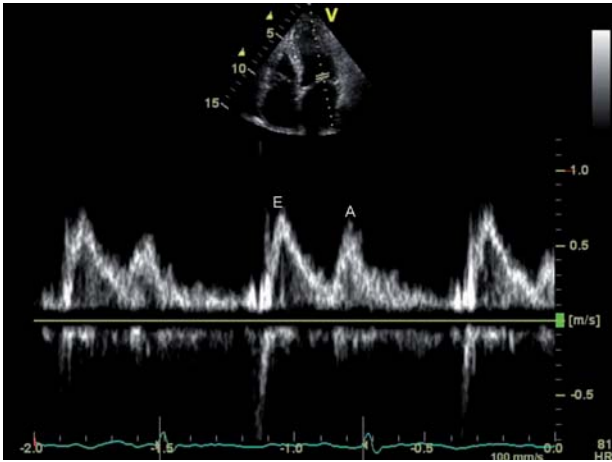


Figura 1. - Tracciato Doppler pulsato del flusso transmitralico. Vedi il testo per i dettagli.

Il Flusso venoso polmonare

Il profilo Doppler del flusso venoso polmonare (Fig. 2) è caratterizzato da una componente sistolica (onda S) ed una diastolica (onda D) entrambe dirette verso l'atrio sinistro, ed un'onda retrograda in corrispondenza della sistole atriale (onda Ar). In presenza di bradicardia è spesso possibile riconoscere due componenti distinte dell'onda sistolica: la prima (S_1) che rappresenta l'afflusso di sangue dalla vena polmonare durante la diastole atriale e la seconda (S_2) che dipende dall'interazione del volume sistolico proveniente dal ventricolo destro con i livelli di compliance dell'atrio sinistro. Gli indici solitamente valutati sul profilo del flusso venoso polmonare sono i picchi di velocità dell'onda sistolica e di quella diastolica, il loro rapporto (S/D), l'integrale tempo-velocità dell'onda sistolica, espressa come valore percentuale dell'integrale del flusso totale anterogrado a livello delle vene polmonari (frazione sistolica = integrale onda S / integrale onda S + integrale onda D%), il picco e la durata della velocità retrograda durante la sistole atriale; di particolare utilità sembra anche essere la differenza tra la durata dell'onda Ar e la durata dell'onda A sul flusso transmitralico, come indice indiretto della pressione telediastolica del ventricolo sinistro [7].

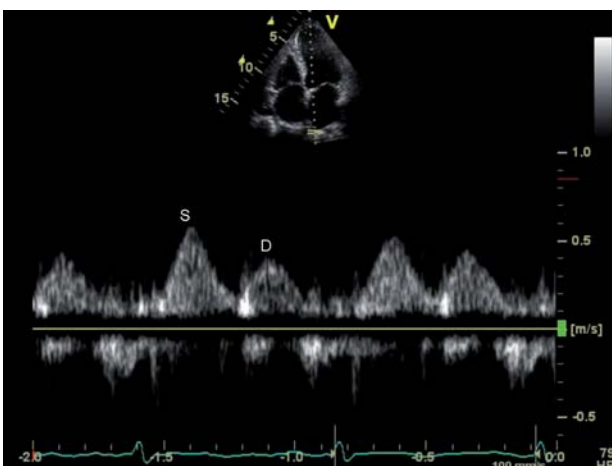


Figura 2. - Profilo Doppler pulsato del flusso venoso polmonare. Vedi il testo per i dettagli.

Altri approcci Ecocardiografici per lo studio non-invasivo della funzione diastolica

Il Doppler tissutale dell'anello mitralico

Il Doppler tissutale è un approccio relativamente recente allo studio delle velocità del miocardio durante il ciclo cardiaco. Il profilo del Doppler tissutale in soggetti sani è caratterizzato da un'onda sistolica (Sm) positiva, cioè diretta verso l'apice e 2 onde diastoliche negative, che ricordano il flusso transmitralico, una precoce (Em) e l'altra tardiva (Am) in corrispondenza della sistole atriale (Fig. 3). Rispetto al profilo Doppler del flusso transmitralico, il profilo diastolico miocardico al Doppler tissutale (in particolare Em) sembra essere indipendente, o comunque *meno dipendente*, dalle variazioni del precarico ventricolare. Il rapporto tra onda E sul flusso transmitralico ed onda Em sul profilo Doppler tissutale sembra essere un parametro affidabile per la stima non invasiva delle pressioni di riempimento [8, 11].

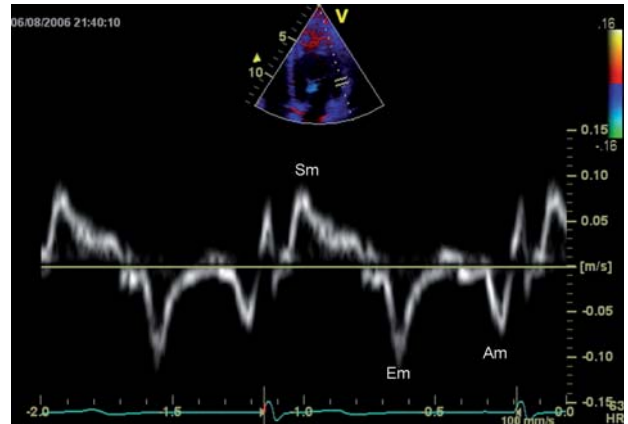


Figura 3. - Doppler tissutale a livello dell'annulus mitralico. Sono indicate le diverse onde. Vedi il testo per i dettagli.

La Velocità di propagazione del flusso transmitralico al color M-mode

Durante il riempimento rapido una serie consecutiva di gradienti pressori intracavitari si realizza dalla base all'apice del ventricolo sinistro determinando una progressiva propagazione del flusso dall'anello mitralico verso la punta. La velocità di questa propagazione del flusso può essere valutata con il color M-mode, posizionando il cursore M-mode nel centro dello spettro color del tratto di afflusso del ventricolo sinistro. È quindi possibile misurare la pendenza (slope) del bordo esterno del colore della velocità protodiastolica, a circa 4 cm al di sotto del piano valvolare mitralico: questa è la *velocità di propagazione* (V_p), un parametro non-invasivo relativamente indipendente dal precarico e ben correlato con la costante τ rilevata al cateterismo [12, 13].

I Pattern Doppler di (dis)funzione diastolica

Tre differenti pattern del profilo del flusso transmitralico possono essere riscontrati nelle varie condizioni patologiche: il pattern da *alterato rilasciamento*, il pattern *pseudonormale* o *normalizzato* ed il pattern *restrittivo*, corrispondenti a gradi progressivamente crescenti di disfunzione diastolica.

Il flusso transmitralico da alterato rilasciamento (Fig. 4), che corrisponde alle forme più lievi di disfunzione diastolica (o grado I), è caratterizzato, rispetto al normale, da un tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT) prolungato (in funzione dell'età, generalmente > 100 msec), da un ridotto picco di velocità E, con allungamento del tempo di decelerazione (DT > 200-220 msec), da un aumento del picco di velocità A, con conseguente riduzione del rapporto E/A (<1). Parallelamente il profilo del flusso venoso polmonare mostra un rapporto S/D > 1 mentre il picco della velocità retrograda Ar può essere lievemente aumentata (tra -20 e -28-30 cm/s). La velocità Em dell'anello mitralico al Doppler tissutale mostra una riduzione di ampiezza (< 8-10 cm/s) e la velocità di propagazione al color M-mode si riduce a < 45 cm/s.

Nei pazienti con **pattern pseudonormale o normalizzato** (disfunzione diastolica di grado II) il flusso transmitralico sembra essere normale ma il picco di velocità S sul profilo del flusso venoso polmonare è ridotto, il rapporto S/D diventa <1, ed il picco di velocità Ar aumenta, così come la sua durata; la differenza Ar-A mitrale è spesso ≥ 20- 30 msec, confermando così un aumento delle

pressioni di riempimento. Il picco di velocità di Em sul Doppler tissutale, parametro indipendente dalle variazioni di precarico e quindi dalla pressione atriale sinistra, è ridotto (generalmente < 8 cm/s), a conferma della presenza di anomalie del rilasciamento [16]. La distinzione tra profilo di riempimento **normale** e **normalizzato**, ha una grande rilevanza clinica; la sola misura dei vari parametri del flusso transmitralico non consente la diagnosi differenziale, per cui si deve ricorrere allo studio del flusso venoso polmonare e del Doppler tissutale dell'anello mitralico. La rivalutazione del flusso transmitralico in corso di manipolazione del precarico, come per esempio durante la fase di tensione della **manovra di Valsalva**, può contribuire a discriminare tra i 2 pattern di riempimento (Fig. 5). In presenza di un pattern normalizzato la riduzione del precarico permette di "smascherare" le anomalie del rilasciamento, determinando una riduzione dell'onda E maggiore di quella dell'onda A (e quindi inversione del rapporto E/A), con comparsa di un pattern da alterato rilasciamento [16, 17].

Negli stadi più avanzati di alterazione delle proprietà diastoliche del ventricolo sinistro con contemporaneo marcato aumento della pressione atriale sinistra è frequente osservare un profilo del flusso transmitralico caratterizzato da un'onda E prominente ed un'onda A ridotta, con un rapporto E/A >2, associato ad un DT ridotto (<150 msec); in queste situazioni anche l'IVRT è breve (<60 msec). Questo pattern di riempimento è comunemente definito **restrittivo**, e corrisponde alla disfunzione diastolica di grado III (Fig. 6) [16]. L'elevato gradiente pressorio atrio-ventricolare in protodiastole è responsabile di un'ampio flusso durante il riempimento rapido (onda E prominente), che tuttavia cessa rapidamente per l'elevata stiffness delle pareti ventricolari (DT corto), come conseguenza dell'elevata pressione diastolica ventricolare presente già nelle fasi precoci della diastole. Sul profilo del flusso venoso polmonare l'ampiezza e la durata dell'onda Ar possono esse-

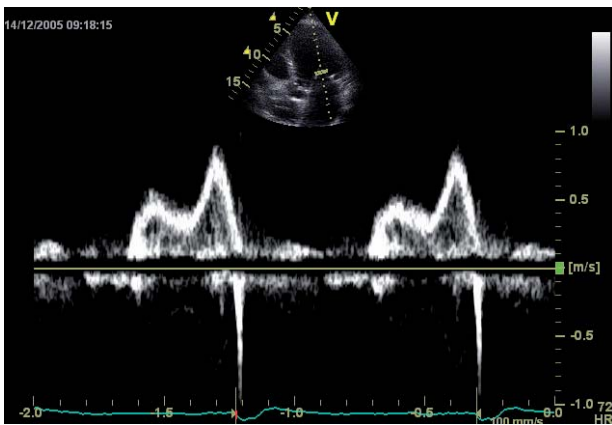


Figura 4. - Pattern diastolico da alterato rilasciamento (disfunzione diastolica di grado I) all'esame Doppler del flusso transmitralico. Vedi il testo per i dettagli.

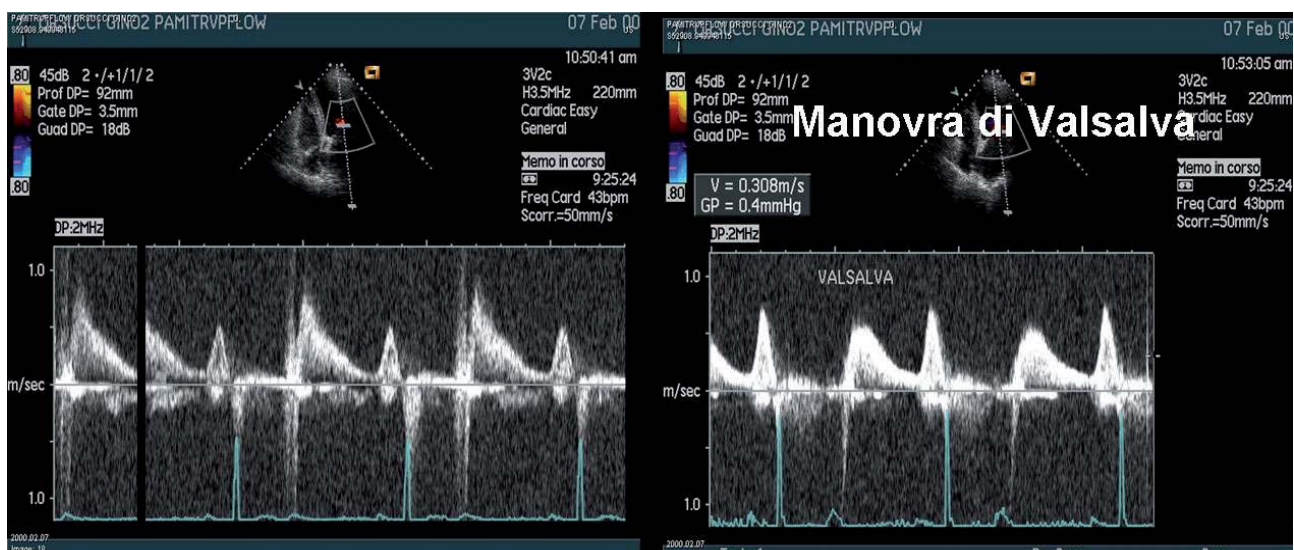


Figura 5. - Pattern diastolico di tipo normalizzato (disfunzione diastolica di grado II). La registrazione Doppler durante manovra di Valsalva permette di identificare le alterazioni del rilasciamento, consentendo la diagnosi differenziale con il profilo di riempimento normale. Vedi il testo per i dettagli.



Figura 6. Pattern diastolico di tipo restrittivo (disfunzione diastolica di grado III). L'altezza dell'onda A è molto ridotta, indicando una probabile disfunzione atriale sinistra coesistente. Vedi il testo per i dettagli.

re aumentate, e la componente sistolica è generalmente marcatamente ridotta o addirittura assente [16]. In presenza di riempimento restrittivo il picco di velocità Em sul Doppler tissutale e la velocità di propagazione del flusso al color M-mode, essendo indici indipendenti o scarsamente dipendenti dal precarico e quindi dalla pressione atriale sinistra, sono ridotti, spesso marcatamente, riflettendo le anomalie del rilasciamento ventricolare [18].

La misura non-invasiva delle pressioni di riempimento

L'approccio ecocardiografico-Doppler allo studio della funzione diastolica consente una stima non-invasiva, abbastanza affidabile e riproducibile, delle pressioni di riempimento e delle loro variazioni indotte dagli interventi terapeutici [6, 14]. Innanzitutto il rapporto E/A ed il tempo di decelerazione del riempimento rapido (DT) sul flusso transmitralico hanno mostrato nei vari studi un grado di correlazione da soddisfacente a molto buono con la pressione media in atrio sinistro, misurata invasivamente. Un altro indice Doppler che ha dimostrato una ottima correlazione con la pressione atriale sinistra è l'onda sistolica sul flusso venoso polmonare: a livelli più elevati di pressione atriale corrisponde un picco di velocità e soprattutto un integrale tempo-velocità dell'onda S, espresso come percentuale dell'integrale tempo-velocità del flusso anterogrado, progressivamente ridotto [19]. Sempre a livello del flusso venoso polmonare la durata dell'onda retrograda durante la sistole atriale (Ar) aumenta nei soggetti con aumentata pressione telediastolica ventricolare sinistra, mentre la durata dell'onda A sul flusso transmitralico si riduce. La differenza tra le durate delle 2 onde (Ar - A) correla discretamente con la pressione misurata invasivamente [7]. Anche il rapporto tra il picco di velocità del riempimento rapido sul flusso transmitralico ed il picco di velocità del movimento dell'annulus mitralico laterale al Doppler tissutale (E/Em), parametro questo ultimo considerato precarico - indipendente, si è dimostrato correlare con la pressione media in atrio sinistro [8].

Alcune condizioni patologiche in cui lo studio ecocardiografico - Doppler della funzione diastolica apporta informazioni rilevanti per la gestione clinica

Iperensione arteriosa e ipertrofia ventricolare sinistra

L'ipertensione arteriosa è responsabile della comparsa di anomalie della funzione diastolica che determinano generalmente un profilo di riempimento da alterato rilasciamento; sebbene queste alterazioni siano generalmente attribuite all'ipertrofia ventricolare sinistra, secondaria al sovraccarico cronico di pressione, con conseguente rallentamento del rilasciamento, alcuni studi hanno dimostrato che esse possano essere presenti nonostante la massa del ventricolo sinistro e la funzione sistolica siano ancora nel range di normalità [20]. È stato ipotizzato che l'aumento della pressione *per se* possa determinare un prolungamento della durata del rilasciamento, oppure che un aumento anche modesto della fibrosi interstiziale miocardica, in risposta allo stimolo pressorio, contribuisca alle anomalie della diastole [21-23].

Cardiomiopatia ipertrofica

Alterazioni della funzione diastolica all'esame ecocardiografico-Doppler sono state riscontrate nella cardiomiopatia ipertrofica asimmetrica, ostruttiva e non ostruttiva [24]. Nei pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica, sia bambini che giovani o adulti, è frequente il riscontro di un profilo Doppler del flusso transmitralico e venoso polmonare da alterato rilasciamento, simile a quello che si osserva nei soggetti ipertesi e descritto in precedenza; queste alterazioni della funzione diastolica sono secondarie ad anomalie del rilasciamento dipendenti dall'ipertrofia parietale e dal *disarray* delle fibre miocardiche.

Cardiomiopatia dilatativa e scompenso cardiaco da disfunzione sistolica

La dilatazione e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, asintomatica o sintomatica, indipendentemente dal meccanismo eziopatogenetico (coronaropatia, cardiomiopatia dilatativa idiopatica, ecc), può presentarsi con ciascuno dei vari pattern di riempimento ventricolare sinistro descritti in precedenza, riflettendo differenti gradi di disfunzione diastolica e quindi differenti livelli di compromissione emodinamica. Nei vari studi pubblicati, la relazione tra il pattern di riempimento e la frazione di eiezione è risultata scarsa o assente: soggetti con frazione di eiezione < 30% possono presentare sia un profilo di riempimento da alterato rilasciamento, che un profilo normalizzato o restrittivo, che corrispondono, rispettivamente, a pressioni di riempimento normali, lievemente o marcatamente elevate. Questo conferma che il profilo emodinamico dello scompenso cardiaco da disfunzione sistolica dipende da molteplici fattori, oltre lo stato contrattile, tra cui le proprietà diastoliche miocardiche, la pressione atriale sinistra e quindi lo stato del precarico e l'entità del rigurgito mitralico funzionale spesso associato.

Cardiomiopatia restrittiva e pericardite costrittiva

Il termine **cardiomiopatia restrittiva** viene generalmente utilizzato per indicare alcune condizioni patologiche caratterizzate da scompenso cardiaco, senza rilevante dilatazione delle cavità ventricolari ma con aumento di spessore delle pareti, non per effetto di ipertrofia miocitaria, ma per accumulo nell'interstizio miocardico di materiale di varia natura [25]. Delle cardiomiopatie restrittive fanno parte l'amiloidosi, l'emocromatosi, la fibroelastosi endocardica, altre patologie da accumulo miocardico come la malattia di Fabry e la endomiocardiofibrosi eosinofila ed una forma rara, la cardiomiopatia restrittiva idiopatica [25, 26]. Le manifestazioni cliniche sono pertanto secondarie alle alterazioni della funzione diastolica (rilasciamento e compliance), che sono responsabili dell'anormale profilo emodinamico (aumento marcato delle pressioni di riempimento e della pressione atriale sinistra), culminante nel caratteristico profilo Doppler di tipo restrittivo.

La **fisiologia restrittiva** costituisce il meccanismo fisiopatologico fondamentale di un'altra condizione clinica, rara ma con una notevole rilevanza pratica, la **pericardite costrittiva** [26]. L'ispessimento fibroso della sierosa e le calcificazioni pericardiche che circondano il cuore, un tempo come conseguenza della malattia tubercolare, negli ultimi anni prevalentemente come sequela tardiva di intervento cardiocirurgico o radioterapia, costituiscono un limite al riempimento delle cavità cardiache, che avviene in gran parte durante il riempimento rapido, con precoce aumento ed equalizzazione delle pressioni diastoliche all'interno degli atri e dei ventricoli. Durante l'inspirazione, come conseguenza della riduzione del gradiente di pressione dai capillari polmonari al cuore, si apprezza una rilevante riduzione del flusso diastolico nelle vene polmonari (onda D) e del riempimento rapido attraverso la mitrale (onda E), mentre l'onda E tricuspide aumenta. Durante l'espiazione si osserva invece un aumento del picco di velocità sia dell'onda E mitralica (generalmente > 25% rispetto alla fase respiratoria precedente), che delle onde S e D del flusso venoso polmonare, mentre l'onda E della tricuspide si riduce consensualmente [27, 28].

Le variazioni dei profili di flusso con la dinamica respiratoria appena descritte sono considerate caratteristiche della pericardite costrittiva e costituiscono un importante criterio di diagnosi differenziale con la cardiomiopatia restrittiva, condizione patologica che può avere una presentazione clinica simile.

Una situazione clinica particolare: lo scompenso cardiaco diastolico

Gli studi epidemiologici mostrano che circa il 40% dei pazienti valutati o ricoverati per scompenso cardiaco congestizio hanno una funzione sistolica conservata [29]. In una revisione di 31 studi pubblicati tra il 1970 e il 1995, la prevalenza della disfunzione diastolica isolata è risultata compresa tra il 13% e il 74%, con la maggior parte dei lavori che mostrano percentuali attorno al 40% [29]. Le anomalie del rilasciamento e soprattutto delle proprietà elastiche (compliance) delle pareti del ventricolo sinistro, presenti nei pazienti con scompenso cardiaco

diastolico, sono responsabili di una sostanziale alterazione della relazione pressione-volume diastolica, che è spostata in alto e a sinistra rispetto ai soggetti sani ed ai pazienti con scompenso sistolico [30].

Secondo le linee guida statunitensi (ACC/AHA) la diagnosi di **scompenso cardiaco con funzione sistolica conservata o diastolico** può basarsi sulla presenza di sintomi e reperti obiettivi tipici dello scompenso in associazione alla documentazione strumentale di una normale frazione di eiezione ventricolare sinistra [31]. Invece le raccomandazioni dell'European Study Group on Diastolic heart failure richiedono oltre alla presenza di un quadro clinico di scompenso e di una funzione sistolica conservata, anche la documentazione di anomalie di almeno una delle proprietà diastoliche (rilasciamento, compliance, riempimento) con metodica invasiva o noninvasiva [32]. Rispetto al precedente, questo approccio richiede una valutazione attenta e sistematica di numerosi parametri di funzione diastolica, normalizzati per sesso ed età. Secondo la Società Europea di Cardiologia la diagnosi di disfunzione diastolica ventricolare sinistra può essere ottenuta invasivamente (se la pressione telediastolica è >16 mmHg o la pressione di incuneamento polmonare è > 12mmHg) o non invasivamente con il Doppler Tissue (se il rapporto E/E' è > 15). Nel caso di un rapporto E/E' compreso fra 8 e 15 (suggestivo di disfunzione diastolica) per fare una diagnosi corretta sono richieste altre informazioni che si possono ottenere attraverso il flusso transmitralico o delle vene polmonari al Doppler pulsato, una massa ventricolare sinistra o un volume atriale sinistro aumentati, i livelli plasmatici dei peptidi natriuretici o l'eventuale presenza di fibrillazione atriale [32].

Considerazioni conclusive

Lo studio della funzione diastolica con ecocardiografia-Doppler è un'indagine generalmente complessa ed impegnativa, che richiede da parte del cardiologo-ecocardiografista un approccio sistematico. La valutazione eco-Doppler della funzione diastolica non può e non deve essere limitata alla misura di intervalli di tempo, picchi di velocità e rapporti tra questi, inseriti in specifici pattern da attribuire a una o all'altra condizione morbosa. Essa richiede piuttosto un approccio integrato che permetta di combinare i vari profili Doppler sia con le altre informazioni derivanti dall'esame ecocardiografico, in particolare le dimensioni delle cavità (atriali e ventricolari), gli spessori parietali e la funzione contrattile, la struttura e morfologia degli apparati valvolari, sia con le informazioni derivanti dalla valutazione clinica mirata. L'interpretazione ragionata dei dati clinici e strumentali può consentire una corretta definizione diagnostica, indispensabile ai fini delle decisioni cliniche.

Bibliografia

1. Reduto LA *et al.* Left ventricular diastolic performance at rest and during exercise in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1981; 64: 323-32.
2. Packer M. Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* 1990; 81 (III): 78-86.

3. Ng KS, Gibson DG. Relation of filling pattern to diastolic function in severe left ventricular disease. *Br Heart J* 1990; 63: 209-214.
4. Kass DA, Bronzwaer JGF, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res* 2004; 94: 1533-1542
5. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 426-40.
6. Mulvagh S, Quinones MA, Kleiman NS, et al. Estimation of left ventricular end-diastolic pressure from Doppler transmitral flow velocity in cardiac patients independent of systolic performance. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 112-9.
7. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, et al. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease: additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1972-82.
8. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen Ha et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressure. *J Am Coll Card* 1997; 30: 1346-50.
9. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 167-84.
10. Sohn DW, Chai I, Lee DJ et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Card* 1997; 30: 474-80.
11. Wang M, Yip GW, Wang AY, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 820-6.
12. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Card* 1992; 20: 420-32.
13. Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, et al. Color Mmode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 201-8.
14. Appleton CP, Firstenberg MS, Garcia MJ, Thomas JD. Te Echo-Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. A current perspective. *Cardiology Clinics* 2000; 18: 513-546
15. Galderisi M, Dini FL, Temporelli PL, Colonna P, De Simone G. Il Doppler nella valutazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro: metodologia, valenza clinica e prognostica. *Ital Heart J suppl* 2004; 5: 86-97
16. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 8-18
17. Rakowski H, Appleton C, Chan K-L, Dumesnil JG, Honos G, Jue J et Al. Canadian Consensus Recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 736-760
18. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quinones MA, Zoghbi WA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue Doppler imaging. *Circulation* 1998; 98: 1644-50.
19. Kuecherer HF, Muhiudeen IA, Kusumoto FM, et al. Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow. *Circulation* 1990; 82: 1127-39.
20. Faggiano P, Rusconi C, Orlando G, Pavia L, Ghizzoni G, Maestri M, et al. Assessment of left ventricular filling in patients with sistemi hypertension. A Doppler echocardiographic study. *J Hum Hypertension* 1989; 3: 149-156.
21. De Simone G, Palmieri V. Diastolic dysfunction in arterial hypertension. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 22-7.
22. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1943-9.
23. De Simone G, Kitzman DW, Chinali M et al. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1039-45.
24. Maron BJ, Spirito P, Green KJ, et al. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function by pulsed Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1987; 10: 733-742
25. Goodwin JF, Gordon H, Hollman A. Clinical aspects of cardiomyopathy. *BMJ* 1961; i: 69-79
26. Hancock EW. Differential diagnosis of restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis. *Heart* 2001; 86: 343-349
27. Oh JK, Hatle L, Steward JB, Danielson G, Shaff H, Reeder G, Tajik J. Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 154-162
28. Hatle L, Appleton CP, Popp RL. Differentiation of constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy by Doppler echocardiography. *Circulation* 1989; 79: 357-370
29. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565-74.
30. Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic Heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 1097-1105
31. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). www.acc.org
32. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2007) 28, 2539-2550.