

La funzione diastolica: studio ecocardiografico e significato clinico

The diastolic function: an echocardiographic study and its clinical meaning

Oscar Serafini, Gianfranco Misuraca

ABSTRACT: *The diastolic function: an echocardiographic study and its clinical meaning. O. Serafini, G. Misuraca.*

Many patients with manifestations and/or symptoms of heart failure show a normal or only slight depressed systolic function of the left ventricle. The origin of these symptoms is attributed to anomalies of the diastolic function and the echocardiography has become an important technique for a non-invasive investigation of such anomalies. The valuation of the diastolic function, mainly in patients with a left ventricle dysfunction, is usually performed by means of the analysis of the transmitral flow with pulsed Doppler, integrating as necessary the basal information with actions of preload variations. However, in many cases it is neces-

sary to use other procedures of study to better characterise the diastolic function in each patient by means of the analysis of venous pulmonary flow, the valuation of propagation velocity of mitral flow with Color M-Mode, or the valuation of diastolic velocities of myocardium with Doppler tissue imaging. The integrated analysis of these various methods of exam, moreover, allows to enhance the diagnostic accuracy in the evaluation of the filling pressure, which is a fundamental parameter to stratify the risk of short/medium term events, being equal the left ventricle dysfunction.

Keywords: Echocardiography, diastolic function.

Monaldi Arch Chest Dis 2004; 62: 2, 73-85

U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera dell'Annunziata, Via Felice Migliori, 87100 Cosenza.

Corrispondenza: Dott. Oscar Serafini, Via S. Cosmai 76/C - 87100 Cosenza; e-mail: oscar-serafini@libero.it

Introduzione

Molti pazienti con segni e/o sintomi di scompenso cardiaco presentano una funzione sistolica del ventricolo sinistro normale o solo lievemente depressa e l'origine dei sintomi viene attribuita ad anomalie della funzione diastolica. La prevalenza del fenomeno varia dal 13.3% (Network ANMCO-CHF) [1] al 50% (Framingham Heart Study) [2] in base alle caratteristiche dei pazienti e casistiche esaminate: in particolare età, provenienza cardiologica o internistica dei dati, cut-off utilizzato per definire "normale" la funzione sistolica. La presenza di disfunzione diastolica influenza negativamente la sopravvivenza di questa categoria di pazienti per i quali è stata evidenziata in diversi studi, una mortalità variabile dal 13% a sei mesi [3] al 23% (follow up medio di 37 mesi) nello studio DIG [4]. D'altra parte anche nei pazienti con funzione sistolica depressa il rilievo di alterazioni della funzione diastolica condiziona in senso negativo la prognosi. Lo studio della funzione diastolica è pertanto fondamentale nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca e nei soggetti con sintomi sospetti.

Fisiopatologia ed eziopatogenesi

La disfunzione diastolica può essere definita come l'incapacità del cuore a riempirsi adeguatamente (al fine di garantire una efficiente gettata

cardiaca), senza eccessivo incremento della pressione endocavitaria. Classicamente la diastole può essere suddivisa in quattro momenti fisiopatologici: 1) il rilasciamento isovolumetrico, 2) il riempimento rapido, 3) il riempimento lento o "diastasi", 4) la contrazione atriale. Tuttavia in clinica è più utile considerare la diastole non disgiunta dalla sistole e riferirsi così ad un modello che suddivide il ciclo cardiaco in: a) contrazione, b) rilasciamento, c) riempimento ventricolare (figura 1). In questo modello il "rilasciamento ventricolare attivo" inizia già in una fase precoce della sistole [5]. Infatti, già durante la sistole si verifica la progressiva riduzione del calcio nel citosol per l'uptake nel reticolo sarcoplasmatico (RSP). In un numero progressivamente maggiore di fibrocellule muscolari si determinerà quindi il distacco del calcio dal complesso Troponina C-Miosina-Actina, con conseguente passaggio della fibrocellula muscolare dallo stato di contrazione a quello di rilasciamento. Tra i molti fattori che influenzano il rilasciamento e in generale la diastole (precarico, pericardio, interazione tra ventricoli) particolare importanza rivestono l'uptake energia-dipendente del calcio nel RSP, le proprietà viscoelastiche intrinseche del miocardio e la sistole, visto che la maggiore forza di contrazione condiziona un più veloce rilasciamento miocardico. Il rilasciamento isovolumetrico può essere quantificato, durante cateterismo cardiaco, misurando la pressione ventricolare

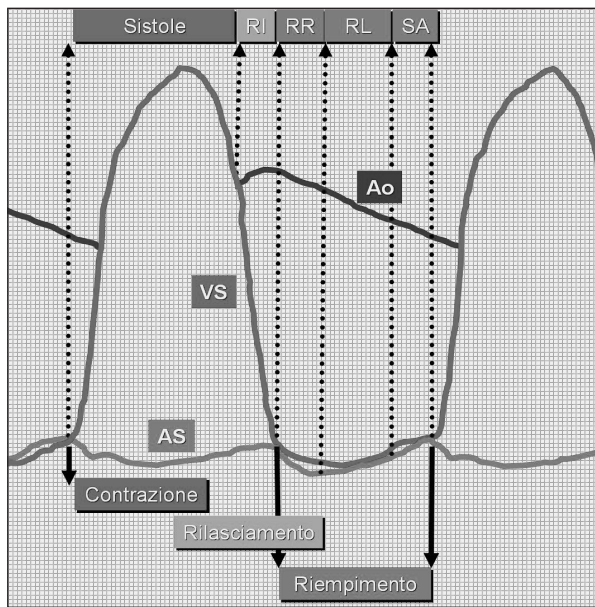


Fig. 1. - Suddivisione del ciclo cardiaco in tre fasi: contrazione ventricolare sinistra, rilasciamento e riempimento. Il rilasciamento ventricolare "attivo" inizia già durante la contrazione e continua durante la prima parte del riempimento ventricolare.

VS = curva di pressione ventricolare sinistra; AS = curva di pressione atriale sinistra; AO = curva di pressione aortica; RI = rilasciamento isovolumetrico; RR = riempimento ventricolare rapido; RL = riempimento ventricolare lento "diastasi"; SA = riempimento secondario alla sistole atriale.

Da Nishimura RA [5] (modificata).

sinistra con micromanometri ad alta fedeltà, e calcolando così il picco del dp/dt negativo e la velocità di riduzione della pressione attraverso il calcolo della costante τ . Quando il rilasciamento ventricolare sinistro è rallentato si osserverà l'incremento del valore di τ (normalmente inferiore a 50 ms) [6]. Nella successiva fase di riempimento ventricolare sinistro si verifica un progressivo innalzamento della pressione endoventricolare con andamento esponenziale. È possibile costituire curve pressione-volume e definire come "compliance operativa" il rapporto tra le due variabili in un punto specifico della curva. La compliance di camera, intesa come rapporto tra variazione di volume e variazione di pressione (dV/dP), misura la distensibilità passiva del ventricolo, mentre la stiffness è il suo reciproco (dP/dV) ed esprime la rigidità di camera. Il progressivo riempimento ventricolare sarà quindi accompagnato da una riduzione della compliance (o aumento della stiffness). Inoltre il miocardio si comporta come un materiale viscoelastico e, se consideriamo l'allungamento muscolare (strain) indotto dall'applicazione della forza (stress) determinata dal riempimento ventricolare, è possibile costituire delle curve stress-strain ad andamento esponenziale. Quindi la stiffness è funzione sia del volume ventricolare diastolico che dello spessore e struttura del miocardio (ad esempio la stiffness aumenterà in presenza di tessuto fibrotico).

Dal punto di vista eziopatogenico le alterazioni della diastole possono essere ricondotte a: 1) patologia miocardica con preminente rallentamento del rilasciamento (ischemia, ipertrofia dei miociti,

ipotiroidismo ecc.) o incremento passivo della stiffness (fibrosi diffusa, cicatrice post-infartuale, ipertrofia dei miociti, patologia infiltrativa tipo amiloidosi); 2) patologia endocardica (fibroelastosi, stenosi mitralica); 3) patologia pericardica (pericardite costrittiva, tamponamento pericardio); 4) fattori estrinseci al ventricolo sinistro quali sovraccarico volumetrico del ventricolo destro o compressione estrinseca (ad esempio da tumore) [7]. Inoltre un aumento della stiffness di camera, con rilievo di elevate pressioni di riempimento, si verificherà in presenza di un sovraccarico volumetrico del ventricolo sinistro, come avviene in corso di insufficienza valvolare acuta.

Analisi del flusso transmitralico

Dalla posizione 4 camere apicale, posizionando il volume campione del Doppler pulsato all'apice dei lembi valvolari in apertura, vengono registrate, nei pazienti in ritmo sinusale, l'onda protodiastolica di riempimento rapido (E) ed l'onda secondaria alla contrazione atriale (A). In prima approssimazione la velocità di E dipende dalla pressione atriale sinistra all'apertura della mitrale, dalla compliance dell'atrio e dal rilasciamento ventricolare attivo. Raggiunto il picco di velocità, l'onda E ritorna progressivamente verso la linea di base in un tempo definito "Deceleration E-Time" (DET), che è influenzato dalla velocità di incremento della pressione protodiastolica endoventricolare ed è funzione della compliance ventricolare sinistra, pur risentendo ancora del rilasciamento ventricolare attivo. L'onda A, poiché si verifica tardivamente, quando il rilasciamento attivo è usualmente completato, risente principalmente della compliance ventricolare, ed è influenzata inoltre dal volume e dalla forza contrattile dell'atrio sinistro [5].

Il normale pattern di flusso transmitralico, in un soggetto di media età e in ritmo sinusale, è rappresentato da una onda E prevalente con un DET di circa 200 ms. Tuttavia tale pattern risente delle condizioni di carico, dell'età del soggetto e della frequenza cardiaca. In presenza di rallentato rilasciamento (frequentemente prima manifestazione di alterata funzione diastolica) si osserverà un lento decremento della pressione ventricolare sinistra e il protrarsi del rilasciamento anche in meso-tele-diastole; la velocità dell'onda E risulterà ridotta, il DET sarà prolungato e si osserverà un'elevata onda A finalizzata a compensare il ridotto riempimento volumetrico occorso nella prima parte della diastole. Tale pattern è definito da "alterato rilasciamento" e, in tale condizione, le pressioni di riempimento sono usualmente normali o solo lievemente aumentate. Con il progredire della disfunzione diastolica, alla comparsa di riduzione della compliance di camera e incremento della pressione atriale sinistra, l'elevato gradiente tra atrio e ventricolo in protodiastole determinerà l'aumento di velocità dell'onda E e il rapido incremento della pressione endoventricolare condiziona il rapido decremento della velocità di E dopo il suo picco. In tali condizioni poiché la maggior parte del riempimento ventricolare si sarà verificato nella

prima fase della diastole, si osserverà una piccola onda A. Quindi in presenza di elevate pressioni di riempimento si osserverà un pattern definito “**restrittivo**” e caratterizzato da: elevata onda E (rapporto E/A >2), DET ridotto (<150 ms) e piccola onda A [8].

Tuttavia l’analisi del pattern di flusso trans-mitralico nel singolo paziente, in un dato momento della sua storia clinica, è resa difficile dagli opposti effetti che l’alterato rilasciamento e la compliance ventricolare determinano sulla velocità dell’onda E e sul DET. Infatti quando in un paziente con rallentato rilasciamento la funzione diastolica si deteriora ulteriormente (iniziale incremento pressorio in atrio sinistro e riduzione di compliance ventricolare sinistra) l’aumento di velocità di E con riduzione del DET potrà simulare un pattern normale. Tale situazione nasconde quindi l’incremento delle pressioni di riempimento e per tale motivo il pattern è definito “**pseudonormale**” (E/A tra 1 e 2, DET >150 ms). Per contro quando il rilasciamento ventricolare sinistro è rapido (come ad esempio in soggetti giovani esenti da patologia o in pazienti con ipertiroidismo) è possibile osservare un pattern di tipo restrittivo anche in presenza di bassa pressione atriale sinistra.

In pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, poiché il rilasciamento è verosimilmente rallentato, il riscontro di un pattern restrittivo esprime

la presenza di elevate pressioni di riempimento, mentre un pattern da alterato rilasciamento sarà correlato con pressioni normali o lievemente aumentate. La esecuzione di manovre di variazione di carico durante la registrazione del flusso transmitralico può fornire elementi per meglio caratterizzare le condizioni emodinamiche del paziente (figura 2). La riduzione del precarico, ad esempio con manovra di Valsalva (adeguata in presenza di riduzione della velocità di flusso superiore al 20%) [9], o con l’impiego del nitroprussiato, permette di identificare il pattern come “pseudonormale” per la comparsa di E/A <1 e DET >230 ms, ovvero di distinguere un pattern “restrittivo irreversibile” (non modificazioni) da uno “reversibile” (passaggio ad “alterato rilasciamento”). Viceversa l’aumento del precarico, ad esempio attraverso sollevamento passivo delle gambe, permette di identificare l’instabilità di un pattern da “alterato rilasciamento”, che in seguito alla manovra, si trasforma in “restrittivo”, segno di una riduzione della riserva di precarico [10]. Registrando poi, con il Doppler pulsato, contemporaneamente il flusso di eiezione aortica e il flusso transmitralico, può essere misurato il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IsoVolumic Relaxation Time = IVRT) che dipende dal rilasciamento ventricolare attivo, dalla pressione endoventricolare e dall’età del soggetto. Un IVRT >100 ms indica la presenza di rallentato

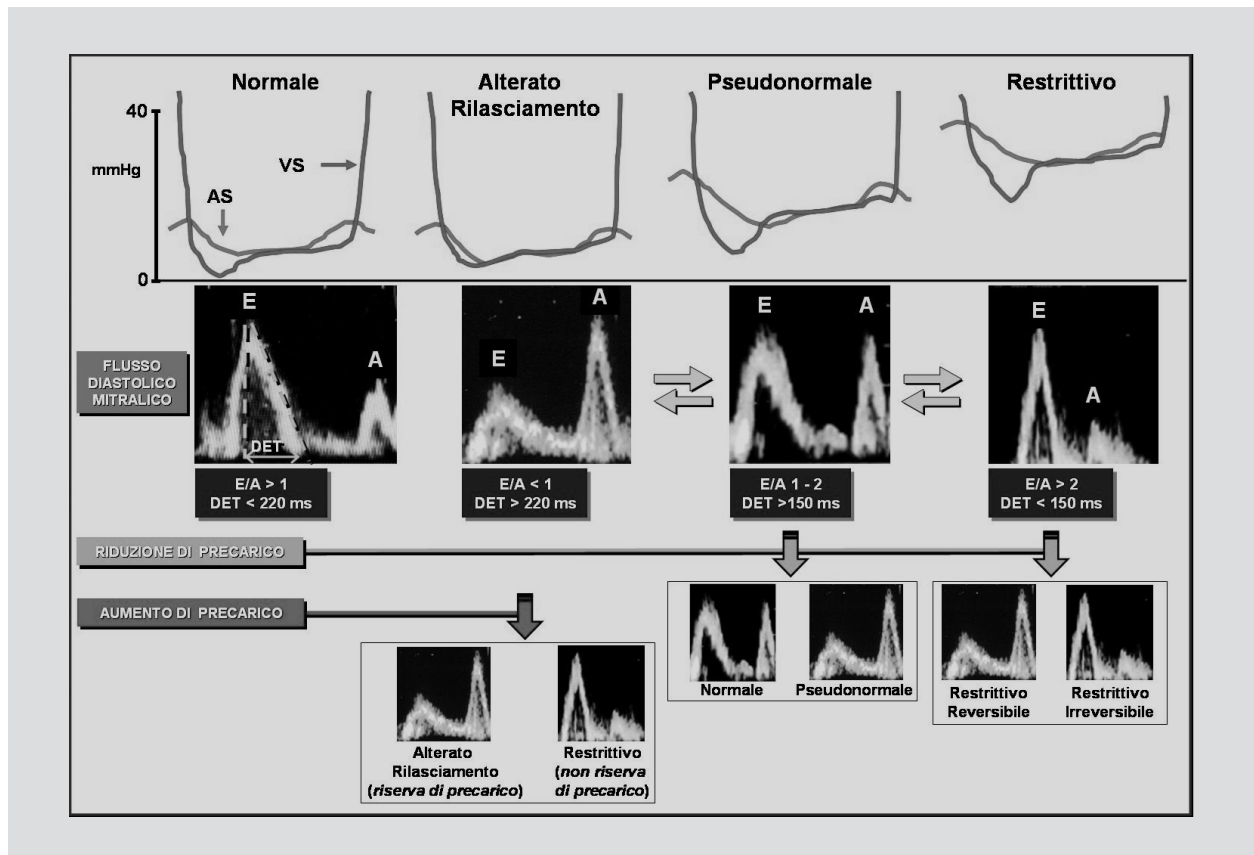


Fig. 2. - Pattern di flusso diastolico transmitralico e variazioni indotte da modificazioni del precarico: in relazione alle pressioni di riempimento il pattern di flusso transmitralico viene definito: normale, da alterato rilasciamento, pseudonormale e restrittivo. Con la riduzione del precarico (manovra di Valsalva o nitroderivati) è possibile distinguere un pattern normale (non variazione) da uno pseudonormale (viraggio verso un pattern di alterato rilasciamento) nonché identificare un pattern restrittivo irreversibile. Con l’aumento del precarico (sollevamento passivo degli arti inferiori o infusione di soluzione salina) è possibile svelare la perdita della riserva di precarico in un paziente con pattern da alterato rilasciamento. E = onda protodiastolica di riempimento rapido, DET = tempo di decelerazione dell’onda E, A = onda di flusso secondaria alla contrazione atriale.

rilasciamento, tuttavia valori inferiori possono essere registrati, pur in presenza di rallentato rilasciamento, se l'elevata pressione atriale sinistra determina la precoce apertura della valvola mitralica. Un IVRT <60 ms è usualmente presente in pazienti con pattern "restrittivo" ed elevate pressioni di riempimento [8].

Flusso venoso polmonare

L'analisi delle curve di flusso nelle vene polmonari (FVP) può fornire importanti informazioni per meglio interpretare i diversi tipi di pattern transmitralici. In ecocardiografia transtoracica viene generalmente registrato il flusso della vena polmonare superiore destra (in apicale 4 camere), posizionando il volume campione all'interno della vena in prossimità dello sbocco in atrio sinistro. In un soggetto normale si registreranno 3 - 4 onde: una prima onda sistolica (S1), una seconda onda sistolica (S2), un'onda protodiastolica (D) e un'onda retrograda secondaria alla contrazione atriale (Ar) [11]. Spesso però S1 e S2 sono indistinguibili tra loro, per cui il classico pattern risulta essere **S-D-Ar**. L'onda S è influenzata da numerose componenti: compliance dell'atrio sinistro, rilasciamento atriale, pressione atriale media, dislocamento sistolico dell'anulus mitralico verso l'apice, funzione del ventricolo destro, eventuale presenza di rigurgito mitralico. Di conseguenza, in un soggetto con elevata pressione atriale sinistra e disfunzione sistolica, si osserverà una riduzione di velocità dell'onda S. Tuttavia una ridotta onda S può essere osservata anche in soggetti giovani sani, atleti, o in corso di gravidanza. Inoltre ove si verifichi un rapido rilasciamento attivo che determina un veloce e quasi completo riempimento in protodiastole, il ridotto volume dell'atrio sinistro, prima della sistole atriale, riduce la contrattilità dello stesso de-

terminando un'onda Ar di velocità ridotta. Con l'età il contributo della contrazione atriale al riempimento ventricolare diviene più importante con una conseguente maggiore preminenza delle onde A ed Ar [8]. Il flusso diastolico (D) si verifica quando, all'apertura della mitrale, si è determinato un condotto unico tra vene polmonari, atrio e ventricolo sinistro, ed è influenzato dagli stessi fattori che modificano l'onda E del pattern mitralico. Infine, durante la contrazione atriale, il sangue viene spinto contemporaneamente verso il ventricolo sinistro e verso le vene polmonari. Quando le pressioni di riempimento del ventricolo sinistro aumentano e la compliance diminuisce, si determina maggiore resistenza al flusso anterogrado e maggiore sarà la quota di sangue diretta verso le vene polmonari (onda Ar >35 cm/s). Poiché il rilasciamento attivo è generalmente completato nel momento in cui si verifica la contrazione atriale il rapporto tra il flusso atriale anterogrado (A) e quello retrogrado (Ar) è un indicatore indiretto di compliance [5] (figura 3).

Mediante l'analisi del FVP è possibile quindi identificare i seguenti pattern: 1) **Normale** (S/D <1 nei giovani, S/D ≥1 negli adulti, Ar <35 cm/s); 2) **Alterato Rilasciamento** (S/D ≥1, Ar <35 cm/s); 3) **Pseudonormale** (S/D <1 con Ar ≥35 cm/s); **Restrittivo** (S/D <1 con onda S molto ridotta e Ar ≥35 cm/s). Nel pattern restrittivo è tuttavia frequente registrare velocità di Ar inferiori (circa 25 cm/s) poiché spesso, in tali pazienti, si osserva una contemporanea riduzione della contrattilità dell'atrio. La registrazione del FVP costituisce quindi un prezioso ausilio per lo studio della diastole, ma sono frequenti i casi in cui non si riesce ad ottenere, dall'approccio transtoracico, un pattern interpretabile soprattutto riguardo all'onda Ar [11]. In questi casi la caratterizzazione della funzione diastolica può essere ottenuta con altri metodi.

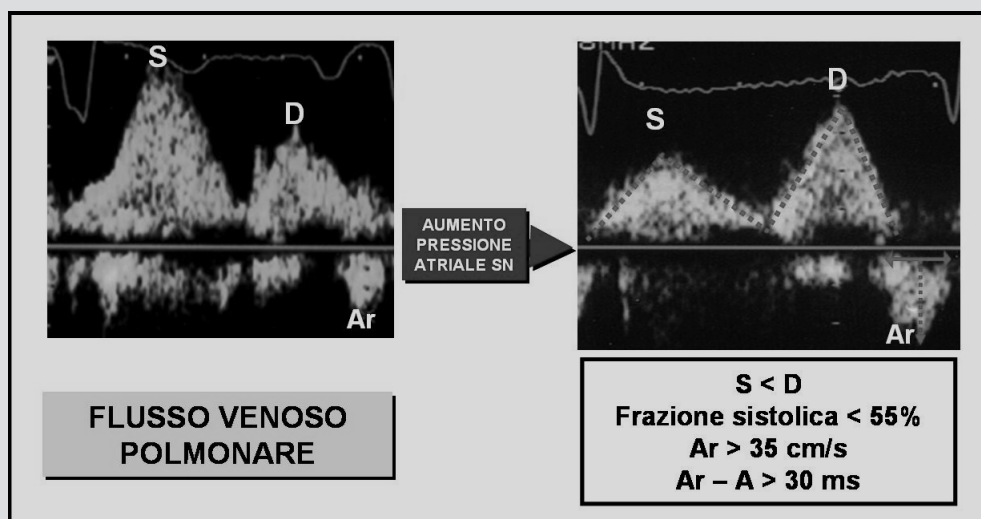


Fig. 3. - Curve di flusso al Doppler Venoso Polmonare: con il progressivo incremento delle pressioni di riempimento si osserverà la riduzione di velocità dell'onda sistolica (S) e l'incremento di velocità dell'onda diastolica (D). In mancanza di disfunzione contrattile dell'atrio sinistro si osserverà aumento di velocità dell'onda retrograda secondaria alla contrazione dell'atrio (Ar). La durata dell'onda Ar sarà inoltre maggiore della durata della corrispondente onda del flusso transmitralico (A).

Color Doppler M-Mode transmitralico

Il flusso transmitralico può essere indagato mediante il color Doppler M-Mode ottenuto posizionando, dalla apicale 4 camere, il cursore M-Mode tra i lembi valvolari mitralici. In tal modo si interrogano tutte le velocità lungo la linea di scansione e si realizza una mappa temporo-spaziale delle velocità ad alta risoluzione. In un sistema spaziale di tre assi, posto in z la velocità, in x il tempo e in y la distanza, si otterrà un grafico tridimensionale che fornirà informazioni su come il flusso si distribuisce nel ventricolo sinistro. Poiché ad ogni velocità registrata lungo l'asse z corrisponde una codifica in colore, le stesse informazioni possono essere traslate e contenute in un sistema bidimensionale (x,y), ed espresse attraverso il color M-Mode [12]. In tal modo è possibile ottenere la velocità di propagazione (V_p) del flusso attraverso la mitrale. Dal punto di vista emodinamico, quando un fluido attraversa sotto pressione un orifizio, si ha la formazione di vortici a valle dello stesso. Similmente quando il sangue attraverserà la mitrale si formeranno vortici ai lati della parte centrale del flusso (figura 4). Le particelle di sangue che ruotano all'interno del vortice, avranno una velocità di rotazione (v) e una diversa velocità di propagazione (V_p) in direzione dell'apice ventricolare. Se consideriamo la posizione del vortice al

tempo T_1 (a livello dell'orifizio mitralico) e la sua posizione al tempo T_2 (verso l'apice), possiamo ottenere la velocità di propagazione del flusso (V_p). Inoltre, per differenze idrodinamiche tra il flusso transmitralico campionato con Doppler pulsato (onda E) e il flusso a livello dei vortici studiato con tecnica color M-Mode (V_p), le due velocità saranno frequentemente diverse con maggiore velocità dell'onda E. Sono stati identificati differenti metodi per calcolare V_p in modo manuale o semiautomatico: il più impiegato e riproducibile [8, 13] calcola V_p come la tangente al primo aliasing del Color dai lembi valvolari sino a 4 centimetri all'interno del ventricolo.

Il V_p è relativamente indipendente dal precarico (V_p non variabile rispetto al picco E durante occlusione di vena cava inferiore in cani da esperimento) e mostra una significativa correlazione negativa con la costante di rilasciamento τ che può essere così determinata in modo non invasivo [$\tau = 371.79(v_p)^{-0.5019}$ ($r = 0.86$, $p < 0.001$)] [14]. In definitiva il V_p esprime il rilasciamento ventricolare attivo e tende a ridursi con l'incremento dell'età per cui sono considerati normali valori di $V_p \geq 55$ cm/s e ≥ 45 cm/s rispettivamente in giovani ed adulti [8, 15].

Dall'analisi integrata del flusso transmitralico e del V_p è possibile quindi differenziare il pattern

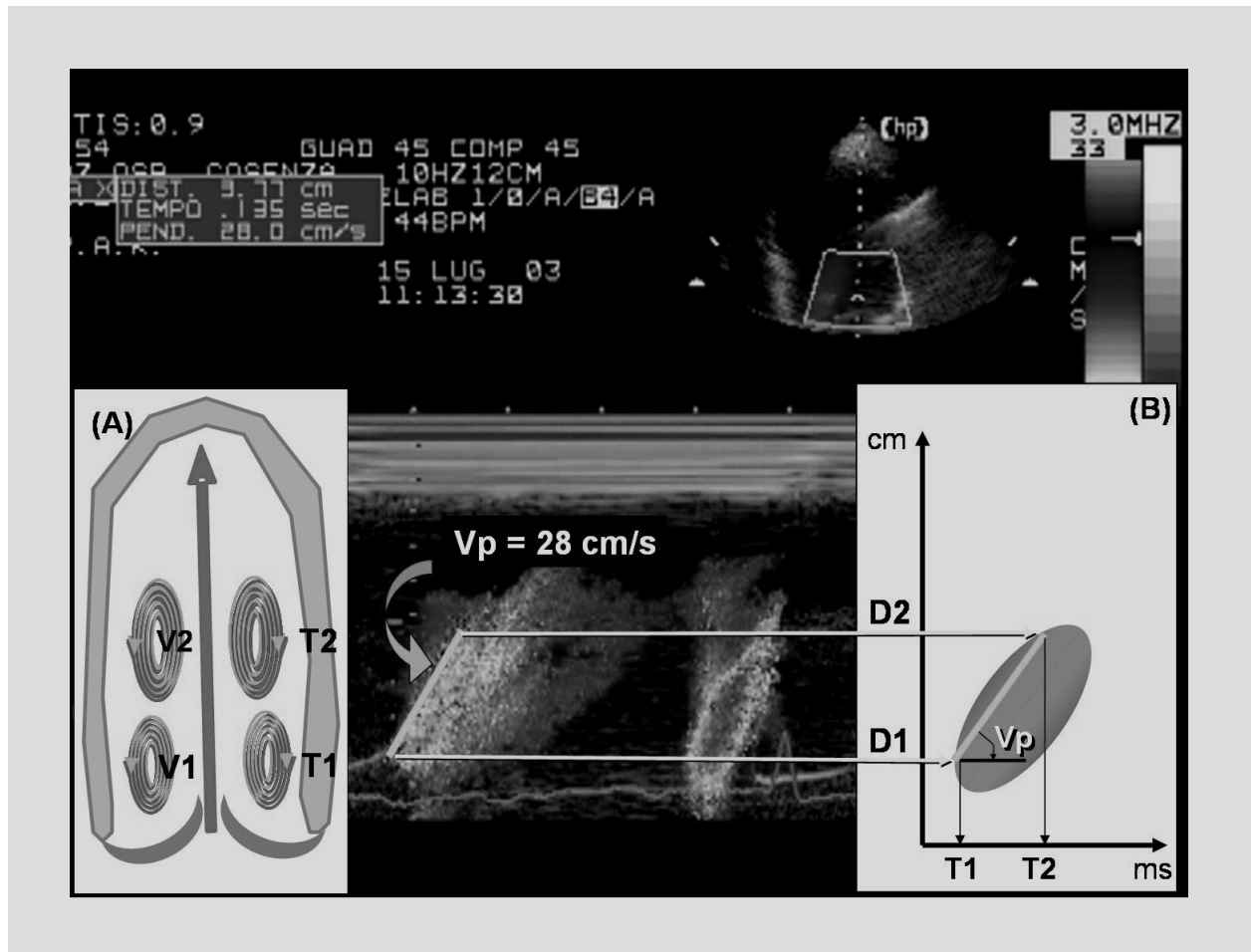


Fig. 4. - Calcolo della velocità di propagazione del flusso transmitralico (V_p) al Color M-Mode: A) posizione dei vortici di flusso V1 e V2 localizzati rispettivamente al tempo T1 in posizione perivalvolare e al tempo T2 a circa 4 cm dal piano valvolare. B) rappresentazione nello spazio (D1 e D2) e nel tempo (T1 e T2) delle velocità dei vortici espresse come variazione di colore. La tangente alla velocità di aliasing è indicata come V_p .

“pseudonormale” ($V_p < 45$ cm/s) da quello normale ($V_p \geq 45$ cm/s) [8]. Numerosi studi hanno inoltre segnalato l'utilizzo del V_p nella diagnosi differenziale tra pericardite costrittiva e cardiomiopatia restrittiva, patologie caratterizzate entrambe da un pattern transmitralico “restrittivo”. È noto che una variabilità respiratoria dell'onda E $\geq 10\%$ permette di identificare i pazienti con pericardite costrittiva, con sensibilità e specificità dell'84% e 91% rispettivamente [16]; tuttavia è possibile osservare una ridotta o assente variazione respiratoria dell'onda E pur in presenza di pericardite costrittiva. In tali pazienti il rilasciamento è normale o accelerato, a meno che non coesista patologia miocardica, e il riscontro di un $V_p > 100$ cm/s identifica quelli con pericardite costrittiva con sensibilità e specificità del 74% e 91% rispettivamente [16].

Doppler tessutale (TDI)

Con questa tecnica viene registrato il segnale Doppler, derivante dal movimento dei tessuti, che può essere rappresentato in modo spettrale con Doppler pulsato (PW) o con tecnica Color M-Mode o Color B-Mode. Mentre nel Doppler convenzionale viene registrato il segnale derivante dal movimento del sangue (segnale ad elevata frequenza, bassa ampiezza, con velocità intorno a 100 cm/s), nel TDI viene selezionato solo il segnale proveniente dai tessuti miocardici (segnale a bassa frequenza, ampiezza intorno a 40 dB e velocità di circa 10 cm/s). Nei comuni ecocardiografi questa parte dell'informazione viene eliminata attraverso un “high-pass filter” poiché generante “rumore” rispetto al segnale di flusso. Con opportuna modifica

dell'hardware e del software dell'ecocardiografo, è possibile bypassare questo filtro e contemporaneamente attivarne altri, al fine di selezionare le informazioni derivanti solo dai segnali di parete. Ponendo il volume campione del Doppler all'interno dello spessore miocardico si può ottenere una curva spettrale “regionale” (figura 5) caratterizzata da una onda di contrazione sistolica (S) e da due onde diastoliche che rappresentano rispettivamente la velocità di picco del rilasciamento ventricolare protodiastolico (E') e telediastolico (A') successivo alla contrazione atriale. Attivando la modalità colore, sia in mono che in bidimensionale, la codifica dipenderà dall'orientamento delle strutture esplorate rispetto al fascio di ultrasuoni. La mappa colorimetrica normalmente usata prevede il rosso per il movimento parietale verso la sonda e il blu per il movimento in allontanamento. Le varie gradazioni del blu/rosso (dal più scuro al più chiaro) identificheranno le differenti velocità (dalle più lente alle più veloci). Mentre con il Color B-Mode si valuta contemporaneamente il movimento parietale dei segmenti ventricolari presenti nel settore di esplorazione, con il color M-Mode è possibile ottenere (con alto “frame rate”) tutto il ciclo cardiaco, avendo in una unica immagine determinati segmenti miocardici lungo la linea di scansione. Questi verranno rappresentati mediante bande di colore diverso in relazione alla diversa direzione e velocità del movimento dei segmenti esplorati. A seconda della posizione della sonda, e quindi del fascio di ultrasuoni, rispetto alla cavità ventricolare, è possibile ottenere informazioni (sia con Doppler pulsato che in modalità colore) sulla contrazione/rilasciamento delle fibre circolari endomiocardiche (in parasternale) o delle fibre longitudinali subendocardiche (in apicale). A differenza del TDI-PW in cui il segnale spettrale ottenuto può essere facilmente quantificato nelle rispettive velocità anche in analisi manuale on-line, un limite nell'analisi on-line delle immagini Color TDI risiede nel fatto che l'occhio umano riesce a percepire poche differenze cromatiche (4-5 gradazioni per ogni colore); poiché in una immagine di Color TDI sono contenuti circa 30.000 colori diversi è necessario utilizzare dei sistemi automatici di analisi “quantitativa”. Le modalità di registrazione del segnale e di post-processing delle stesse sono state oggetto di una recente review [17].

Utilizzando il DTI-PW numerosi studi hanno dimostrato che il picco di

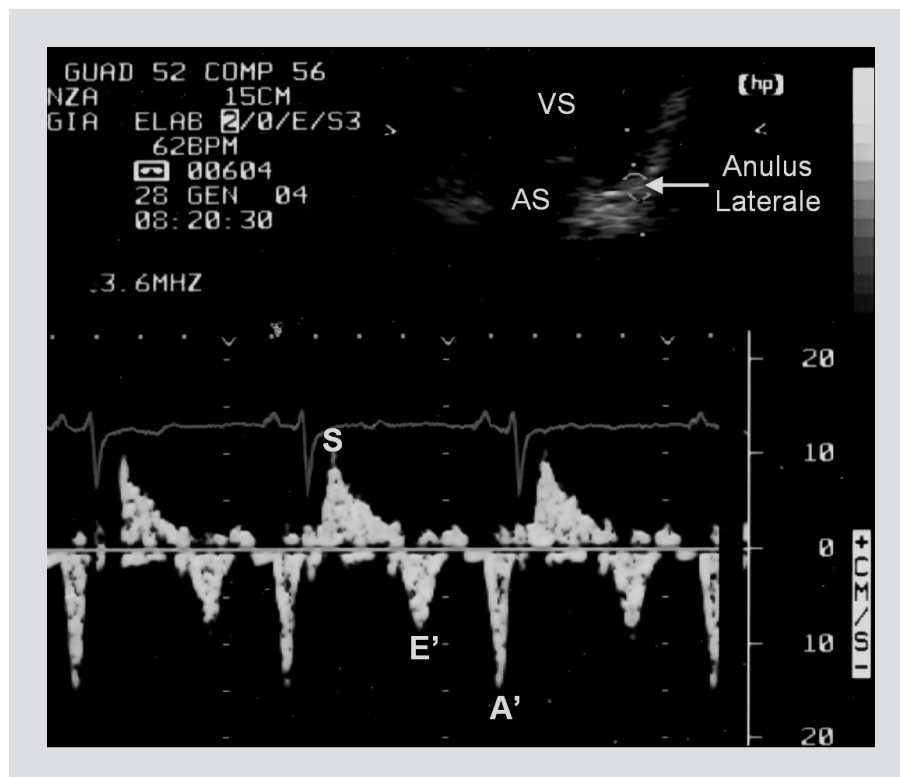


Fig. 5. - Doppler tessutale ottenuto con volume campione posizionato a livello dell'anulus mitralico in posizione laterale. Registrazione dell'onda sistolica S e dell'onda di rilasciamento protodiastolico E' e telediastolico A'.

velocità protodiastolica (E'), registrato posizionando il volume campione a livello dell'anulus mitralico in approccio apicale, esprime il rilasciamento ventricolare attivo [18, 19] presentando una significativa correlazione inversa con la costante τ [20]. In un recente lavoro di Nagueh su cani da esperimento [21] era possibile osservare una stretta correlazione tra E' e τ ($r = -0.83$, $p < 0.001$) e, come segnalato anche in altri lavori, la relativa indipendenza di E' dal precarico. Nel lavoro di Nagueh l'aumento del precarico (soluzione salina) determinava incremento delle onde E ed E' rispettivamente del 70% e 13%, mentre l'occlusione cavale riduceva le onde E ed E' del 48% e 13% rispettivamente [21].

Il TDI può quindi essere usato per differenziare il pattern transmitralico "pseudonormale" da quello "normale", poiché nel primo caso, essendo ridotto il rilasciamento, si potrà osservare la riduzione di velocità di E' (tabella 1). Nel lavoro di Nagueh [22] si registravano infatti velocità di E' di 5.2 ± 1.4 cm/s vs 12 ± 2.8 cm/s ($p < 0.001$) rispettivamente nei pazienti con pattern pseudonormale e normale. Anche nello studio di Sohn [23] il pattern "pseudonormale" ($\tau \geq 50$ ms) era identificato dal rilievo di $E' < 8.5$ cm/s con $E'/A' < 1$ (sensibilità 88%, specificità 67%). Inoltre, come precedentemente visto anche per il V_p , è possibile utilizzare la velocità E' per differenziare la pericardite costrittiva dalla cardiopatia restrittiva. Nello studio di Garcia [18] il picco di velocità E' era significativamente più alto nei soggetti normali (14.5 ± 4.7 cm/s) ed in quelli con pericardite costrittiva (14.8 ± 4.8 cm/s) rispetto a quelli con cardiomiopatia restrittiva (5.1 ± 1.4 cm/s, $p < 0.001$) e nello studio di Rajagopalan [16] era possibile differenziare le due patologie, con sensibilità e specificità rispettivamente dell'89% e del 100%, utilizzando come valore di cut-off la velocità di $E' \geq 8$ cm/s.

Anche in questo caso, in mancanza di variazioni respiratorie del flusso transmitralico, pur in presenza di pericardite costrittiva, il TDI può orientare la diagnosi mostrando la normale velocità di E' [24].

I valori di normalità di E' e A' (10 ± 1.3 cm/s e 9.5 ± 1.5 cm/s rispettivamente, ottenuti in 59 volontari sani di età 20-69 anni) [23] varieranno comunque, con il progredire dell'età del soggetto, con la progressiva riduzione di E' ed A' . In relazione poi alla sede di campionamento di tali velocità, vi è accordo sull'utilizzo dell'approccio apicale 4 o 2 camere per ridurre l'effetto di traslazione e rotazione del cuore. Minore accordo vi è circa la sede di posizionamento del volume campione nell'ambito dell'anulus mitralico (sede laterale, settale, inferiore o anteriore) anche se, nella maggior parte dei lavori, si riporta l'utilizzo della sede laterale che permette di ottenere, più facilmente e più modo più riproducibile, velocità leggermente più alte rispetto alla sede settale e che tra l'altro, in quanto raramente interessata da processi ischemici [22], risente in misura minore di localizzate asinerie, responsabili di ridotte velocità parietali. Ove queste fossero presenti anche in questa sede potrebbe essere utile impiegare la media delle velocità registrate nelle varie regioni dell'anulus mitralico [24]. Alcuni autori tuttavia ritengono che sia da preferirsi la sede settale poiché in tale situazione il movimento dell'anulus mitralico è parallelo al fascio di ultrasuoni (minore dipendenza delle velocità registrate dall'angolo θ) e minore sarebbe inoltre il movimento di traslazione del cuore, tuttavia tale approccio presenta lo svantaggio di risentire della funzione del ventricolo destro [23]. In ogni caso è segnalata la minore dipendenza dal precarico della velocità E' registrata a livello laterale rispetto al settale: in uno studio, in cui veniva valutata la funzione diastolica in pazienti prima e dopo la dialisi [25], si registrava una minore riduzione di velocità di E' in sede laterale rispetto alla settale nonostante le grandi variazioni di precarico indotte dalla dialisi.

Stima delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro

Come risultato della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, isolata o unita alla disfunzione

Tabella 1. - Analisi Doppler (*Doppler pulsato, Color M-Mode e Doppler Tessutale*) della funzione diastolica ventricolare sinistra

	Normale (giovani)	Normale (adulti)	Alterato Rilasciamento	Pseudonormale	Restrittivo
E/A	>1	>1	<1	1 - 2	>2
DET (ms)	<220	<220	>220	150 - 220	<150
S/D	<1	≥ 1	≥ 1	<1	<1
Ar (cm/s)	<35	<35	<35	≥ 35	≥ 35 (~ 25) [§]
Vp (cm/s)	>55	>45	>45	>45	>45
E' (cm/s)	>10	>8	<8	<8	<8

[§] In presenza di disfunzione contrattile dell'atrio sx.

E/A = rapporto tra il picco di velocità transmitralica protodiastolica (E) e il picco di velocità secondaria alla contrazione atriale (A); DET = Deceleration E-Time; S/D = rapporto velocità sistolica / diastolica al flusso venoso polmonare; Ar = velocità dell'onda atriale retrograda al flusso venoso polmonare; Vp = velocità di propagazione del flusso mitralico al Color M-Mode; E' = velocità dell'onda protodiastolica di rilassamento miocardico al Doppler Tessutale.

Da Garcia MJ [8] (modificata).

sistolica, si osserverà il progressivo incremento delle pressioni di riempimento al progredire della malattia. In prima approssimazione la velocità dell'onda E è influenzata dalle pressioni esistenti in atrio e ventricolo sinistro al momento dell'apertura della valvola mitralica, mentre il tempo di decelerazione di E risente della compliance ventricolare. Per tale motivo in molti pazienti con elevata pressione atriale sinistra media si osserverà incremento di velocità di E con DET ridotto mentre al contrario, in soggetti con bassa pressione atriale, l'onda E sarà ridotta e il DET aumentato. Questo è particolarmente vero in presenza di avanzata disfunzione sistolica ventricolare sinistra dove può essere dimostrata una correlazione inversa tra DET e pressioni di riempimento ventricolare sinistro.

Nel lavoro di Giannuzzi [26], (pazienti postinfartuati con FE $\leq 35\%$) il riscontro di un pattern restrittivo con DET ≤ 120 ms correlava con una pressione capillare polmonare ≥ 20 mmHg, con sensibilità e specificità del 100% e 99% rispettivamente e correlazioni simili sono state riportate anche usando valori diversi di DET che, in altri lavori esaminati, variavano da un valore minimo di 115 ms [27] a 150 ms [8]. Tuttavia, come esposto precedentemente, nella valutazione delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro, la semplice stima isolata del rapporto E/A e del DET può essere fonte di errori. Oltre che dalla pressione atriale sinistra l'onda E dipenderà anche dal rilasciamento attivo, dall'effetto di suzione ventricolare e dalla compliance di ventricolo e atrio. In pazienti con disfunzione sistolica il rilasciamento è usualmente prolungato e, potrà essere osservata una relazione inversa tra pressione atriale e DET.

Quindi tale relazione inversa sarà presente solo dopo che il rilasciamento ventricolare inizia a prolungarsi. In soggetti giovani, esenti da patolo-

gia, è possibile infatti avere una elevata onda E con DET ridotto non per incremento delle pressioni di riempimento, ma per rilasciamento accelerato ed elevato effetto di suzione ventricolare. Per tale motivo in studi in cui venivano esaminati anche soggetti con normale funzione sistolica si osservava una bassa correlazione tra DET e pressioni di riempimento [5]. La valutazione delle pressioni di riempimento in pazienti con funzione di pompa lievemente ridotta deve essere integrata, dove possibile, con l'analisi del FVP.

Con l'aumento di pressione atriale sinistra si osserverà incremento dell'onda D e riduzione dell'onda S (figura 3). Una frazione sistolica $\leq 55\%$ permette di identificare una pressione atriale media >15 mmHg con sensibilità e specificità del 91% e 87% rispettivamente [11]. Inoltre, mentre in situazione di normali pressioni di riempimento, la durata dell'onda A mitralica è praticamente uguale alla durata di Ar al FVP, una differenza di Ar-A >30 ms identifica una pressione telediastolica >20 mmHg con sensibilità e specificità dell'82% e del 92% rispettivamente [28, 29]. Questo indice risulta indipendente dall'età, dall'eventuale rigurgito mitralico e della funzione sistolica. Purtroppo, in approccio transtoracico, è poco agevole ottenere una adeguata visualizzazione dell'onda Ar. L'onda Ar può inoltre essere poco identificabile in presenza di contemporanea disfunzione contrattile dell'atrio sinistro.

Per migliorare la sensibilità e la specificità della valutazione del flusso transmitralico nella stima delle pressioni di riempimento, può essere utile normalizzare il flusso E per un indice di rilasciamento ventricolare come l'onda E' al TDI o il Vp al Color M-Mode. Molti studi hanno dimostrato la migliore correlazione di questi indici (E/E' e E/Vp) nei riguardi delle pressioni di riempimento (tabella 2).

Tabella 2. - Calcolo della pressione capillare polmonare in modo semiquantitativo (considerando un cut-off di PCP >15 mmHg) e formule per la stima quantitativa

VALUTAZIONE SEMIQUANTITATIVA	
DET >120 ms	(ischemici con FE $<35\%$) [26]
E/Vp >2.5	(pz. in ritmo sinusale con varie cardiopatie) [13]
E/Vp >1.4	(pz. in fibrillazione atriale) [32]
E/Vp >1.8	(pz. con cardiomiopatia ipertrofica) [19]
E/E' >10	(pz. in ritmo sinusale varie cardiopatie) [22, 19]
E/E' >11	(pz. in fibrillazione atriale) [33]
Ar-A >30 ms	(pz. in ritmo sinusale con varie cardiopatie) [28, 29]
VALUTAZIONE QUANTITATIVA	
PCP = $5.27 \times [E/Vp] + 4.6$	(pz. in ritmo sinusale con varie cardiopatie) [30]
PCP = $4.5 \times (10^3 / \{2 \times IVRT\} + Vp) - 9$	(pz. in ritmo sinusale varie cardiopatie) [13]
PCP = $1.24 \times [E/E'] + 1.9$	(casistica comprendente anche soggetti normali) [22]
PCP = $0.821 \times [E/E'] + 6.489$	(pz. in fibrillazione atriale) [33]
PCP = $1.47 \times [E/E'] + 1.55$	(pz. in tachicardia sinusale e fusione E/A) [34]

DET = Deceleration E-Time; E = onda di flusso protodiastolico mitralico; Vp = velocità di propagazione del flusso mitralico al Color M-Mode; E' = onda protodiastolica di rilassamento miocardico al Doppler Tessutale; Ar = onda atriale retrograda al flusso venoso polmonare; A = onda di flusso telediastolico mitralico secondaria alla contrazione atriale; PCP = pressione capillare polmonare; IVRT = IsoVolumic Relaxation Time.

Rapporto E/Vp

Vp correla inversamente con la costante τ e permette di identificare un rallentato rilasciamento per valori <45 cm/s [8]. Viene riportata una buona riproducibilità nella determinazione di Vp ($r = 0.94$, $p = 0.007$) con una variabilità interosservatore ed intraosservatore del $4\pm 18\%$ e del $2\pm 16\%$ rispettivamente [30]. Rapportando la velocità massima del flusso protodiastolico mitralico con tale parametro (E/Vp) è possibile determinare in modo quantitativo la pressione capillare polmonare (PCP = $5.27 \times [E/Vp] + 4.6$) in un'ampia ed eterogenea casistica di pazienti con frazione di eiezione di $40\pm 15\%$: cardiopatici ischemici (angina ed infarto miocardico), cardiomiopatia dilatativa, patologia valvolare aortica ecc. [30]. Anche in soggetti esenti da patologia cardiaca il rapporto E/Vp correla con la PCP ($r = 0.86$, $p < 0.001$) e un rapporto E/Vp >1.5 predice una PCP >12 mmHg con sensibilità del 79% e specificità dell'89% [31]. Un valore di E/Vp >2.5 ha consentito di identificare, con sensibilità e specificità rispettivamente dell'86% e dell'85%, una PCP >15 mmHg in una casistica di pazienti affetti da varie patologie (malattia coronarica, scompenso cardiaco, chirurgia aortica, sepsi, sindrome da distress respiratorio ecc.) [31]. Nello stesso studio l'accuratezza diagnostica era aumentata dalla contemporanea valutazione dell'IVRT utilizzato unitamente al Vp per derivare, con buona correlazione ($r = 0.89$, $p < 0.0001$), le pressioni di riempimento ($PCP = 4.5 \times (10^3 / \{2 \times IVRT\} + Vp) - 9$) [13]. Il rapporto E/Vp può essere utilizzato per stimare le pressioni di riempimento anche in pazienti in fibrillazione atriale: in questo tipo di pazienti, nello studio di Nagueh [32], un valore di E/Vp >1.4 identificava una PCP >15 mmHg con una sensibilità del 72% e una specificità del 100%. Per ultimo E/Vp è stato usato per determinare le pressioni di riempimento (pressione endoventricolare prima della contrazione atriale o P-preA) in pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva in ritmo sinusale [19] in cui E/Vp ≥ 1.8 identificava una P-preA >15 mmHg con una sensibilità del 79% ed una specificità del 77%.

Quindi la stima di E/Vp è utile nel definire la PCP, sia in modo semiquantitativo che quantitativo, in pazienti con ampie caratteristiche cliniche. Recenti lavori mostrano tuttavia una minore accuratezza del rapporto E/Vp nei pazienti con normale funzione ventricolare sinistra e con ventricoli non dilatati, con il risultato di una sottostima della PCP nonostante la presenza di un pattern mitralico restrittivo [32].

Rapporto E/E'

L'onda E' è un indice attendibile del rilasciamento ventricolare sinistro [18-20] relativamente indipendente dal precarico [21, 23]. Anche in questo caso è possibile aumentare l'accuratezza diagnostica nella valutazione delle pressioni di riempimento, normalizzando l'onda E transmitralica per l'onda E'. Il rapporto E/E' correla con la PCP ($r = 0.87$) e, utilizzando un cut-off di E/E' >10 ,

identifica una PCP media >15 mmHg con sensibilità del 97% e specificità del 78% e buona riproducibilità interosservatore ed intraosservatore [22]. In una casistica di soggetti normali e pazienti in ritmo sinusale, con varie patologie, è stato possibile calcolare la PCP dalla formula $1.24[E/E'] + 1.9$ con una differenza, rispetto alla misurazione invasiva, di 0.1 ± 3.8 mmHg [22]. Il metodo si è dimostrato valido anche in pazienti con fibrillazione atriale [33] dove la PCP può essere ottenuta attraverso la formula $0.821[E/E'] + 6.489$. In questi pazienti un rapporto E/E' ≥ 11 predice una PCP ≥ 15 mmHg con una sensibilità del 75% ed una specificità del 93%. Nei pazienti in tachicardia sinusale, in cui frequentemente si osserva la fusione dell'onda E con l'onda A del flusso transmitralico, il TDI consente di identificare ugualmente le due componenti E' ed A'. In tali pazienti è possibile stimare la pressione capillare polmonare ($PCP = 1.47[E/E'] + 1.55$) indipendentemente dal pattern mitralico e dalla funzione sistolica del ventricolo sinistro, con una bassa variabilità (0.4 ± 2.8 mmHg) tra misura Doppler e stima invasiva [34]. Inoltre E/E' ≥ 10 permette di identificare una P-preA >15 mmHg con una sensibilità del 92% ed una specificità dell'85% in pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva [19].

Ovviamente la sensibilità e specificità del rapporto E/E' nei riguardi della pressione capillare polmonare varia in relazione alla casistica esaminata ed al cut-off di E/E' e di PCP utilizzato. Per una PCP >15 mmHg la sensibilità e specificità variano rispettivamente dal 99% e 58%, usando un E/E' >8 , al 46% e 100% con E/E' >15 [34]. Il rapporto E/E' può quindi essere utilizzato per stimare, in modo semiquantitativo, la pressione di riempimento ventricolare sinistra, anche in pazienti con conservata funzione sistolica. Un rapporto E/E' >15 identifica i pazienti con elevata PCP mentre un E/E' <8 suggerisce la presenza di normale PCP. Per valori intermedi esiste una certa sovrapposizione nei risultati, anche se la contemporanea presenza di FE $<50\%$ permette di identificare, con relativa affidabilità, i pazienti con elevata PCP. In alcuni casi può essere necessario ricorrere ad ulteriori valutazioni (es. rilievo di Ar-A >30 ms nei pazienti con elevata PCP) [35].

Un'ultima considerazione riguarda la valutazione della grandezza dell'atrio sinistro nella valutazione della funzione diastolica. Nel definire la grandezza dell'atrio, la determinazione del volume si è dimostrata più corretta rispetto alla semplice misura lineare [36, 37]. Il volume viene misurato dall'approccio apicale, utilizzando il metodo area-lunghezza o Simpsons biplano [38, 39]. L'area atriale viene ottenuta contornando l'endocardio atriale ed escludendo l'auricola e la confluenza delle vene polmonari, mentre la lunghezza come linea che unisce il punto di mezzo del piano mitralico con la parte superiore dell'atrio [40]. Il normale volume atriale sinistro medio indicizzato (sia negli uomini che nelle donne) è di 21 ml/m² con 32 ml/m² come limite superiore della norma [41]. In pazienti esenti da malattia valvolare o storia di aritmia atriale, il volume atriale sinistro riflette la

severità della disfunzione diastolica. Durante la diastole l'atrio sx è direttamente esposto alla pressione endoventricolare che aumenta con la riduzione della compliance [42]. La pressione atriale sinistra aumenta per mantenere un adeguato riempimento è ciò determina la dilatazione dell'atrio. In uno studio di correlazione tra volume atriale sinistro e funzione diastolica studiata con TDI, un volume ≥ 34 ml/m² identificava la presenza di elevate pressioni di riempimento (definite da un rapporto E/E' >15) con una sensibilità e specificità dell'86% e 66% rispettivamente [43].

Riassumendo: dall'analisi integrata delle varie modalità di studio della funzione diastolica è possibile estrapolare dei parametri utili per identificare, in modo semiquantitativo, pazienti con elevate pressioni di riempimento (*PCP* >15 mmHg): **E/A >2 e DET <150 ms, Frazione sistolica $\leq 55\%$ e Ar-A >30 ms, E/E' >15, E/Vp >2.5, Volume atriale sinistro ≥ 32 ml/mq.**

Stratificazione prognostica

Molti lavori hanno dimostrato che il riscontro di un pattern transmitralico restrittivo (PR), in pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, si associa ad elevate pressioni di riempimento, avanzata classe NYHA, aumentato ricorso al trapianto cardiaco e maggiore mortalità. In alcuni pazienti è possibile ottenere, con ottimizzazione della terapia, il viraggio del pattern restrittivo (PR) verso un pattern non-restrittivo (PNR) con miglioramento della prognosi.

In uno condotto in pazienti con disfunzione sistolica (FE $27.3 \pm 7.8\%$) e pattern restrittivo [44], la persistenza di un PR (DET <115 ms) correlava con una sopravvivenza libera da eventi (morte o trapianto) significativamente più bassa (65%, 46% e 13% rispettivamente a 1,2 e 4 anni) rispetto ai pazienti che mostravano al follow-up un PNR (100%, 100% e 96%; $p < 0.001$). Quindi a parità di disfunzione ventricolare sinistra la persistenza di un pattern restrittivo dopo ottimizzazione della terapia identifica pazienti ad elevato rischio di eventi. Nello studio di Giannuzzi [45] (508 pazienti con FE $\leq 35\%$) il riscontro di un DET ≤ 125 ms è risultato predittore indipendente di ricovero per scompenso cardiaco (RR 4.88, 95% IC 3.7 - 6.9) e cumulativamente scompenso e morte (RR 2.44, 95% IC 2.0 - 3.8). In un successivo lavoro si osservava una mortalità a 4 anni del 48% nei pazienti con DET ≤ 125 ms rispetto al 14% in quelli con DET >125 ms [46].

Inoltre, come segnalato in un recente lavoro [47], il rilievo di un DET ≤ 140 ms permette di stratificare il rischio di morte anche in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra avanzata e ridotto consumo miocardico di ossigeno ($Vo_2 \leq 14$ ml/min/Kg): a due anni la sopravvivenza era del 52% nei pazienti con pattern restrittivo e dell'80% in quelli con pattern non restrittivo.

Per altro anche in pazienti in fibrillazione atriale è possibile ottenere, come visto, informazioni circa la PCP e operare una stratificazione prognostica [48]. Importante risulta inoltre identificare i

pazienti con pattern pseudonormale poiché tali pazienti mostrano maggior rischio di eventi. Nel recente lavoro di Whalley [49], condotto su pazienti ricoverati per scompenso cardiaco, il pattern pseudonormale (PN) era identificato dal riscontro di una variazione del flusso transmitralico basale durante modificazione del precarico o dall'analisi del FVP. I pazienti venivano quindi suddivisi, in base alla tipologia del flusso transmitralico, in tre gruppi: gruppo alterato rilasciamento (AR, n = 46); gruppo pseudonormale (PN, n = 42) e gruppo restrittivo (R, n = 27). Durante il follow up di 1 anno si osservarono differenze, statisticamente significative, nei riguardi della mortalità tra il gruppo R e cumulativamente il gruppo AR e PN (37% vs 21%, $p = 0.035$) mentre il gruppo PN mostrò una frequenza di riospedalizzazione maggiore rispetto al gruppo AR (76.2% vs 54.3%, $p = 0.006$) e simile a quella dei pazienti con pattern restrittivo.

Infine il riscontro di un ridotto DET può identificare i pazienti a maggior rischio di rimodellamento ventricolare dopo infarto miocardico acuto [50] e fornire indicazioni prognostiche indipendenti sia in pazienti sottoposti a trombolisi [51] che in quelli sottoposti a PTCA primaria [52]: in 104 pazienti con primo infarto miocardico a sede anteriore sottoposti con successo a PTCA primaria il riscontro di un pattern restrittivo (DET <130 ms) tre giorni dopo l'insorgenza dell'infarto, era indicatore di prognosi negativa. Durante il follow up (32 \pm 10 mesi) si registrarono infatti 24 (23%) eventi avversi (morte per ogni causa, reinfarto, scompenso cardiaco) tutti nei pazienti con pattern restrittivo (RR 8.38, 95% IC 1.78-39.3).

Sempre nei pazienti con primo infarto miocardico importanti informazioni prognostiche possono essere desunte dall'analisi integrata del Doppler transmitralico e del Color M-Mode mitralico. Nello studio di Møller [53] l'esame ecocardiografico della funzione diastolica, condotto a 6 \pm 5 ore dall'ingresso in ospedale, permetteva di classificare i pazienti (n = 125), sulla base del pattern transmitralico spettrale e Color M-mode, come: normali (DET ≥ 140 ms e <240 ms), alterato rilasciamento (DET ≥ 240 ms), pseudonormale (Vp <45 cm/s), e restrittivo (DET <140 ms); durante il follow up (12 \pm 7 mesi) si registrarono 33 decessi per causa cardiaca e di questi nessuno nel gruppo con normale flusso transmitralico (n = 38). Viceversa, nel gruppo alterato rilasciamento (n = 38), pseudonormale (n = 23) e restrittivo (n = 26), i decessi furono rispettivamente 5, 11 e 17. Inoltre fu osservato il progressivo incremento del volume telesistolico sia nei pazienti con pattern pseudonormale (31 \pm 10 ml/mq vs 44 \pm 19 ml/mq, $p < 0.0005$) che in quelli con pattern restrittivo (45 \pm 19 ml/mq vs 57 \pm 17 ml/mq, $p < 0.0005$).

Per ultimo, utilizzando il TDI, in un recente studio su 518 soggetti (353 cardiopatici e 165 soggetti apparentemente esenti da patologia cardiaca) [54] il riscontro di E' <3 cm/s e di un rapporto E/E' >20 permetteva di identificare pazienti ad elevato rischio di mortalità cardiaca nei successivi due anni. Dati questi recentemente confermati dal lavoro di Hillis [55] in cui il riscontro nei pazienti con re-

cente infarto miocardico di $E/E' >15$ possedeva valore prognostico incrementale rispetto alla clinica, frazione di eiezione, $DET <140$ ms.

Monitoraggio della terapia

La valutazione della funzione diastolica può costituire un ausilio per la conduzione della terapia, soprattutto con betabloccanti, in pazienti con scompenso cardiaco cronico. Capomolla in un recente lavoro [56] pone l'attenzione sulla capacità di predire la tolleranza e l'efficacia della terapia con carvedilolo in 116 pazienti con scompenso cardiaco cronico ($FE 25 \pm 7\%$) attraverso la valutazione del flusso transmitralico in condizioni basali e dopo modificazione del precarico (nitroprussiato e sollevamento passivo degli arti inferiori). In tal modo era possibile dividere i pazienti in quattro gruppi: 1) stabilmente restrittivo (SR, $n = 17$); 2) reversibilmente restrittivo (RR, $n = 37$); 3) non restrittivo instabile (NRi, $n = 12$); 4) non restrittivo stabile (NRs, $n = 50$). Nello studio veniva considerato restrittivo il pattern $E/A >1$ con $DET <130$ ms e non restrittivo il pattern con $DET >130$ ms. La terapia con carvedilolo veniva somministrata in cieco rispetto al risultato delle manovre di modificazione del precarico. I pazienti con pattern restrittivo basale mostrarono numerose interruzioni della titolazione rispetto ai pazienti con pattern non restrittivo (20% vs 5%, $p = 0.02$). Inoltre nei pazienti con pattern SR si osservò una elevatissima frequenza di interruzioni del trattamento rispetto ai pazienti con pattern RR (47% vs 8%, $p = 0.001$). Per contro, i pazienti con pattern NRs mostravano un basso livello di interruzione del beta-blocco rispetto ai pazienti con pattern NRi (2% vs 17%, $p = 0.03$). Al follow up (26 ± 14 mesi) si registrarono 23 eventi (4 decessi per scompenso, 6 morti improvvise, 1 trapianto d'urgenza, 12 ospedalizzazioni per scompenso) prevalentemente nei pazienti dei gruppi SR e NRi. Infine nei pazienti che, dopo titolazione del carvedilolo, passavano da pattern restrittivo ad uno non restrittivo si osservava una riduzione della frequenza di eventi dal 58% al 16%. Contrariamente, nei pazienti che passavano da pattern non restrittivo a restrittivo, si osservava aumento della frequenza di eventi dal 6% all'80%.

Conclusioni

Una completa valutazione della funzione diastolica, prevalentemente in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, viene comunemente eseguita attraverso la semplice analisi del flusso transmitralico E/A con Doppler pulsato, integrando eventualmente le informazioni basali con semplici manovre di variazioni del precarico (nitriti o Val-salva, soluzione salina o sollevamento delle gambe). Tuttavia in molti casi appare necessario ricorrere ad altre modalità di studio per meglio caratterizzare la funzione diastolica nel singolo paziente attraverso l'analisi del flusso venoso polmonare (onda S,D,Ar), la valutazione dell'onda E' al doppler tissutale, il calcolo del V_p al Color M-Mode e l'analisi dei rapporti E/E' e E/V_p . In tal modo sarà

possibile in particolare identificare i pazienti con pattern transmitralico pseudonormale e aumentare l'accuratezza diagnostica nella stima delle pressioni di riempimento, parametri fondamentali per stratificare il rischio di eventi nel breve-medio termine, a parità di disfunzione ventricolare sinistra.

Riassunto

Molti pazienti con segni e/o sintomi di scompenso cardiaco presentano una funzione sistolica del ventricolo sinistro normale o solo lievemente depressa e l'origine dei sintomi viene attribuita ad anomalie della funzione diastolica. L'ecocardiografia si è imposta come la metodica fondamentale per lo studio non invasivo della funzione diastolica. La valutazione della funzione diastolica, prevalentemente in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, viene comunemente eseguita attraverso l'analisi del flusso transmitralico con Doppler pulsato, integrando eventualmente le informazioni basali con manovre di variazioni del precarico. Tuttavia in molti casi appare necessario ricorrere ad altre modalità di studio per meglio caratterizzare la funzione diastolica nel singolo paziente attraverso l'analisi del flusso venoso polmonare, il Doppler Tessutale e il Color M-Mode. Dall'analisi integrata di queste varie modalità di esame è possibile inoltre aumentare l'accuratezza diagnostica nella stima delle pressioni di riempimento, parametri fondamentali per stratificare il rischio di eventi nel breve-medio termine, a parità di disfunzione ventricolare sinistra.

Parole chiave: Ecocardiografia, funzione diastolica.

Bibliografia

1. Tarantini L, Faggiano P, Senni M, *et al.* Clinical features and prognosis associated with a preserved left ventricular systolic function in a large cohort of congestive heart failure outpatients managed by cardiologists. Data from the Italian Network on Congestive Heart Failure. *Ital Heart J* 2002; 3: 656-64.
2. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-55.
3. Smith GL, Masoudi FA, Vaccarino V, Radford MJ, Krumholz HM. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1510-8.
4. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, *et al.* The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 736-42.
5. 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.
6. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105: 1387-93.

7. Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 659-63.
8. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-75.
9. Whalley GA, Doughty RN, Gamble GD, *et al.* Pseudonormal mitral filling pattern predicts hospital re-admission in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1787-95.
10. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, Stenner R, Sanarico M, Tavazzi L. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1222-30.
11. Tabata T, Thomas JD, Klein AL. Pulmonary venous flow by doppler echocardiography: revisited 12 years later. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1243-50.
12. De Mey S, De Sutter J, Vierendeels J, Verdonck P. Diastolic filling and pressure imaging: taking advantage of the information in a colour M-mode Doppler image. *Eur J Echocardiogr* 2001; 2: 219-33.
13. Gonzalez-Vilchez F, Ares M, Ayuela J, Alonso L. Combined use of pulsed and color M-mode Doppler echocardiography for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure: an empirical approach based on an analytical relation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 515-23.
14. Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, *et al.* Color M-mode 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.
15. Takatsuji H, Mikami T, Urasawa K, *et al.* A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by color M-mode Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 365-71.
16. Rajagopalan N, Garcia MJ, Rodriguez L, *et al.* Comparison of new Doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001; 87: 86-94.
17. Trambaiolo P, Salustri A, Tonti G, Fedele F, Palamara A. Tissue Doppler: the physical principles, representational and analytical modalities and clinical applications. *Ital Heart J* 2000; 1(1 Suppl): 38-53.
18. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Thomas JD, Klein AL. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 108-14.
19. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH 3rd, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 254-61.
20. Oki T, Tabata T, Yamada H, *et al.* Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 921-8.
21. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 278-85.
22. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-33.
23. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, *et al.* Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-80.
24. Ha JW, Oh JK, Ommen SR, Ling LH, Tajik AJ. Diagnostic value of mitral annular velocity for constrictive pericarditis in the absence of respiratory variation in mitral inflow velocity. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1468-71.
25. Agmon Y, Oh JK, McCarthy JT, Khandheria BK, Bailey KR, Seward JB. Effect of volume reduction on mitral annular diastolic velocities in hemodialysis patients. *Am J Cardiol* 2000; 85: 665-8, A11.
26. Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli PL, *et al.* Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1630-7.
27. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 808-15.
28. Yamamoto K, Nishimura RA, Burnett JC Jr, Redfield MM. Assessment of left ventricular end-diastolic pressure by Doppler echocardiography: contribution of duration of pulmonary venous versus mitral flow velocity curves at atrial contraction. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 52-9.
29. Dini FL, Michelassi C, Micheli G, Rovai D. Prognostic value of pulmonary venous flow Doppler signal in left ventricular dysfunction: contribution of the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1295-302.
30. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 448-54.
31. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ *et al.* Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1664-9.
32. Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation* 1996; 94: 2138.
33. Sohn DW, Song JM, Zo JH, *et al.* Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 927-31.
34. 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.
35. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, *et al.* Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788-94.
36. 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: 829-32.
37. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1036-43.
38. Wang Y, Gutman JM, Heilbron D, Wahr D, Schiller NB. Atrial volume in a normal adult population by two-dimensional echocardiography. *Chest* 1984; 86: 595-601.
39. Schiller NB, Botvinick EH. Noninvasive quantitation of the left heart by echocardiography and scintigraphy. *Cardiovasc Clin* 1986; 17: 45-93.

40. Ren JF, Kotler MN, DePace NL, *et al.* Two-dimensional echocardiographic determination of left atrial emptying volume: a noninvasive index in quantifying the degree of nonrheumatic mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 729-36.
41. Schiller NB, Foster E. Analysis of left ventricular systolic function. *Heart* 1996; 75 (6 Suppl 2): 17-26.
42. Dent CL, Bowman AW, Scott MJ, *et al.* Echocardiographic characterization of fundamental mechanisms of abnormal diastolic filling in diabetic rats with a parameterized diastolic filling formalism. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1166-72.
43. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1284-9.
44. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 604-12.
45. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, *et al.* Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 383-90.
46. Temporelli PL, Corra U, Imparato A, Bosimini E, Scapellato F, Giannuzzi P. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1591-7.
47. Hansen A, Haass M, Zugck C, *et al.* Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1049-55.
48. Temporelli PL, Scapellato F, Corra U, Eleuteri E, Imparato A, Giannuzzi P. Estimation of pulmonary wedge pressure by transmitral Doppler in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 724-7.
49. Whalley GA, Doughty RN, Gamble GD, *et al.* Pseudonormal mitral filling pattern predicts hospital re-admission in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1787-95.
50. Cerisano G, Bolognese L, Carrabba N, *et al.* Doppler-derived mitral deceleration time: an early strong predictor of left ventricular remodeling after reperfused anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 230-6.
51. Poulsen SH, Jensen SE, Egstrup K. Longitudinal changes and prognostic implications of left ventricular diastolic function in first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137: 910-8.
52. Cerisano G, Bolognese L, Buonamici P, *et al.* Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in reperfused anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (3): 793-9.
53. Møller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Egstrup K. Pseudonormal and restrictive filling patterns predict left ventricular dilation and cardiac death after a first myocardial infarction: a serial color M-mode Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1841-6.
54. 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.
55. Hillis GS, Møller JE, Pellikka PA *et al.* Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by e/e_c is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 360-7.
56. Capomolla S, Pinna GD, Febo O, *et al.* Echo-Doppler mitral flow monitoring: an operative tool to evaluate day-to-day tolerance to and effectiveness of beta-adrenergic blocking agent therapy in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1675-84.



Pavia - Almo Collegio Borromeo