

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA in
FISIOPATOLOGIA DELL'INSUFFICIENZA CARDIACA

Ciclo XX

Scienze Mediche Specialistiche

APPLICAZIONI CLINICHE DELLO STUDIO DELLA
DEFORMAZIONE MIOCARDICA MEDIANTE METODICHE
ULTRASONORE

Presentata da: MERLI ELISA

Coordinatore Dottorato

Prof. Angelo Branzi

Relatore

Prof. Roberto Ferrari

Marzo 2008

Al mio papà

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Dott. Donato Mele per i preziosi insegnamenti, i continui stimoli e il supporto datomi nel portare a termine questa tesi.

INDICE

- 1. Capitolo 1. Architettura del miocardico e deformazione sistolica del ventricolo sinistro**
- 2. Capitolo 2. Valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro: le metodiche ecocardiografiche convenzionali**
- 3. Capitolo 3. Valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro: le nuove metodiche ecocardiografiche basate sull'utilizzo del Doppler Tissutale**
- 4. Capitolo 4. Valutazione della deformazione sistolica del ventricolo sinistro: le nuove metodiche ecocardiografiche basate sull'utilizzo dello speckle tracking**
- 5. Capitolo 5. Applicazioni cliniche dello studio della deformazione miocardica: i contributi della dottoranda**
- 6. Capitolo 6. Figure**
- 7. Allegati-Lavori originali:**
 - Allegato 1. Ultrasonic Evaluation of Left Ventricular Remodeling in Patients with Acute STEMI Treated with Granulocyte colony Stimulating Factor (*Merli E, Mele D, Censi***

S, Valgimigli M, Gardini E, Malagutti P, Ferrari R; under submission)

- **Allegato 2. Ultrasound Detection of Early Left Ventricle Involvement in Asymptomatic Patients with Systemic Sclerosis** (*Mele D, Censi S, La Corte R, Merli E, Lo Monaco A, Locaputo A, Ceconi C, Trotta F, Ferrari R; under submission)*)

- **Allegato 3. Changes in Systolic left ventricular function in isolated mitral regurgitation. A strain rate imaging study** (*Marciniak A, Claus P, Sutherland GR, Marciniak M, Karu T, Baltabaeva A, Merli E, Bijmens B, Jahangir M. European Heart Journal 2007; 28:2627-2636)*)

- **Allegato 4. Tako-Tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology** (*Merli E, Sutcliffe S, Gori M, Sutherland GR; Eur J Echocardiography 2006; 7:53-61)*)

CAPITOLO 1- ARCHITETTURA DEL MIOCARDIO E DEFORMAZIONE SISTOLICA DEL VENTRICOLO SINISTRO

Nel corso degli ultimi anni lo studio della funzione miocardica ha conosciuto un rinnovato interesse. In gran parte ciò è dovuto al fatto che le più recenti tecniche ultrasonore, come il Doppler tissutale e lo speckle tracking imaging, hanno consentito di ottenere nella pratica clinica nuovi parametri di funzione miocardica globale e regionale, che si sono aggiunti alle classiche valutazioni di frazione di eiezione, stroke volume, dP/dt e allo studio della wall motion ventricolare. Inoltre, numerosi studi effettuati con risonanza magnetica ed in particolare con la tecnica di tagging, hanno fornito nuove informazioni fisiopatologiche sulla meccanica cardiaca.

Architettura del miocardio

Il miocardio è un sincizio le cui caratteristiche anatomiche e meccaniche sono del tutto peculiari. Esso è costituito da milioni di miociti immersi in una matrice di tessuto connettivo che appare organizzata secondo una precisa architettura. Ogni miocita è circondato da tessuto connettivo denominato *endomisio*. I miociti sono organizzati, in numero variabile da 2 a 4, in strutture definite **miofibre**, avvolte da tessuto connettivo denominato *perimisio*; quest'ultimo è ancorato all' *epimisio*, cioè al tessuto connettivo che circonda il miocardio ventricolare (Fig. 1).

Le miofibre possono essere considerate come un' **unità strutturale** del miocardio. Esse si aggregano tra loro allineandosi in senso longitudinale. Gruppi di miofibre con lo stesso allineamento longitudinale hanno un orientamento spaziale diverso rispetto ad altri gruppi: vi è, in altri termini, un orientamento variabile dei gruppi di miofibre che genera una "rete" miocardica ("myocardial mesh"). Questa architettura è ben evidenziabile mediante tecniche di risonanza magnetica (RM) ("diffusion tensor imaging") nel cuore suino (Fig. 2); essa è analoga alla struttura della muscolatura della lingua e differisce da quella del muscolo scheletrico, nel quale vi sono guaine che racchiudono i fasci muscolari.

E' possibile individuare nella parete miocardica la presenza di tre strati (subendocardico, intermedio e subepicardico) caratterizzati da una diversa prevalenza di gruppi di miofibre con specifico decorso (Fig. 3). Nello strato **subendocardico** le fibre sono orientate in senso longitudinale-obliquo dalla base verso l'apice, nello strato **intermedio** sono orientate in senso circolare, mentre lo strato **subepicardico** è formato dalle fibre dello strato subendocardico che riemergono in corrispondenza della punta e risalgono con andamento longitudinale-obliquo verso la base. Inoltre, è stato osservato che le fibre longitudinali dello strato subendocardico e subepicardico sono disposte in modo tale da generare una variazione continua dell'angolo di orientamento rispetto alle fibre circolari dello strato intermedio: in particolare, le fibre subepicardiche formano una **spirale antioraria** mentre quelle subendocardiche una **spirale oraria** (Fig. 3). Si passa, cioè, da un'elica sinistrorsa nel subepicardio ad un'elica destrorsa nel subendocardio, per cui le fibre ruotano secondo una direzione antioraria dall'epicardio all'endocardio con un gradiente angolare complessivo di 120° (da -60° in corrispondenza dell'epicardio a $+60^\circ$ in corrispondenza dell'endocardio).

Torrent-Guasp et al. basandosi sui risultati della dissezione anatomico-patologica del cuore hanno fornito una diversa interpretazione dell'architettura del miocardio. Questi autori, infatti, ritengono che il ventricolo sinistro sia costituito da un' unica banda miocardica avvolta a spirale. Questa interpretazione dell'architettura miocardica ha ricevuto tuttavia molte critiche in quanto la banda miocardica spirale potrebbe essere generata in modo artificiale nel corso della preparazione e dissezione anatomico-patologica del preparato anatomico.

Analisi delle differenti deformazioni sistoliche del miocardio

A causa dell' architettura sopra descritta, la contrazione sistolica del ventricolo sinistro non è riconducibile, come per il muscolo scheletrico che ha specifici capi tendinei di inserzione, ad un accorciamento secondo un'unica direzione. Il ventricolo sinistro, infatti, subisce in sistole differenti tipi di deformazione che interagiscono fra di loro in modo complesso ed il cui contributo alla gittata sistolica è tuttora oggetto di discussione. I principali tipi di deformazione miocardica che si generano in conseguenza

dell'accorciamento delle fibre muscolari sono l'accorciamento miocardico **longitudinale**, quello **circonferenziale**, l' **ispessimento di parete** e la **torsione**.

Tra i numerosi autori che si sono occupati dell'argomento non vi è accordo su quale sia il principale meccanismo responsabile dell'eiezione ventricolare sinistra. Alcuni sottolineano il ruolo del meccanismo di spremitura (“*wringing* o *squeezing motion*”) legato alla disposizione a spirale dell'architettura miocardica. Altri, rifacendosi ai primi esperimenti sugli animali negli anni trenta, ritengono invece che il meccanismo principale dell'eiezione sia quello dell'abbassamento dell'anello mitralico, con un movimento simile a quello di un pistone (Fig. 4). Altri ancora attribuiscono un ruolo predominante all'accorciamento circonferenziale centroparietale.

Occorre comunque considerare che accorciamento longitudinale e torsione sono funzioni strettamente correlate essendo entrambe determinate dalla contrazione delle fibre longitudinali-oblique. La contrazione delle fibre longitudinali degli strati subendocardico e subepicardico determina infatti sia l'accorciamento longitudinale del ventricolo sinistro con conseguente spostamento in basso dell'anello mitralico, sia, per via della specifica disposizione a spirale, la rotazione contrapposta tra base ed apice, cioè la torsione. La descrizione separata dell' accorciamento base-apice e della torsione ha pertanto solo un valore didattico e semplificativo, utile per affrontare in modo schematico l' argomento, come descritto di seguito.

La funzione longitudinale

Alcuni autori affermano che la funzione longitudinale, definita come accorciamento del diametro longitudinale del ventricolo, è il determinante principale della gittata sistolica. Durante la sistole l'apice è relativamente fisso mentre il piano dell'anello mitralico si abbassa verso la punta: pertanto la maggior parte della gittata sistolica sarebbe fornita dalla traslazione longitudinale del piano atrio-ventricolare (*atrioventricular plane displacement*, AVPD), che agirebbe con un meccanismo simile a quello di un pistone. Carlsson et al. hanno recentemente documentato con la RM che il 60% circa dello stroke volume viene generato dall'AVPD sia nei soggetti sani sia in pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa. Sulla base di modelli teorici Ingels NB e coll. hanno osservato che, senza la componente longitudinale e quindi solo con l'accorciamento circonferenziale, l'accorciamento del

sarcomero porterebbe ad una frazione di accorciamento del 12% e ad una frazione di eiezione inferiore al 30%.

La funzione circonferenziale

Alcuni autori considerano determinante l'accorciamento circonferenziale. De Simone et al. hanno calcolato che nei soggetti normali il 60% della frazione di eiezione dipende dall'accorciamento centro-parietale (o circonferenziale) e che solamente il 7% dipende dall'accorciamento longitudinale; secondo questi autori l'eiezione ventricolare sinistra dipende quindi principalmente dall'accorciamento circonferenziale ed è inoltre correlata in modo indipendente all'ispessimento relativo di parete. Lo studio di Oki T e coll. ha dimostrato che in soggetti sani l'accorciamento delle fibre longitudinali prevale su quello delle fibre circonferenziali durante le prime fasi della sistole mentre l'accorciamento delle fibre circonferenziali prevale nella fase della sistole eiettiva. Ingels NB nel 1997 cerca di fornire una visione globale della funzione del ventricolo sinistro in rapporto alla specifica architettura delle fibre miocardiche. In tale lavoro si sottolinea l'importanza dell'apporto combinato delle fibre longitudinali e delle fibre circonferenziali: le prime realizzano la maggior parte della frazione di eiezione, cioè della riduzione del volume intracavitario del ventricolo sinistro; le seconde sono indispensabili per lo sviluppo della maggior parte della pressione intracavitaria del ventricolo sinistro, che contribuisce in modo determinante ad assicurare una normale gittata sistolica. In sistole l'accorciamento longitudinale si verifica prima dell'accorciamento circonferenziale e cosicché le dimensioni del ventricolo sinistro lungo l'asse corto aumentano durante la contrazione isovolumetrica e la forma del ventricolo sinistro diventa più sferica

La torsione

La torsione è stata studiata fin dagli anni Cinquanta con la cineradiografia e con markers radioopachi impiantati chirurgicamente, successivamente con l'ecocardiografia e con la risonanza magnetica; recentemente l'ecocardiografia speckle-tracking ha consentito di rivalutare l'importanza della torsione ventricolare. Il meccanismo alla base della torsione è la disposizione a doppia spirale delle fibre longitudinali subendocardiche e subepicardiche.

La torsione rappresenta un meccanismo importante sia per la sistole eiettiva sia per il riempimento ventricolare 1) La torsione che si verifica durante la fase eiettiva è anti-oraria (“counter clockwise twisting”): si verifica nella direzione delle fibre subepicardiche, che hanno raggio maggiore rispetto a quelle subendocardiche e perpendicolare alle fibre dello strato subendocardico. La torsione dell’apice è maggiore della torsione dei segmenti medi mentre quella della base è minima. 2) Il riavvolgimento (untwisting) si verifica per la maggior parte durante la fase di rilasciamento isovolumetrico, prima dell’apertura della valvola mitrale. In questa fase le fibre subepicardiche rilasciandosi si riavvolgono tornando nella loro posizione originaria; il riavvolgimento delle fibre subepicardiche fa sì che venga esercitata una forza di trazione sull’endocardio. Si verifica pertanto un *meccanismo a molla* tra epicardio ed endocardio che determina una pressione negativa trasmurale; questa a sua volta determina un gradiente atrioventricolare responsabile dell’apertura della valvola mitrale e del riempimento ventricolare precoce. Alterazioni del riavvolgimento del ventricolo sinistro sono state osservate in numerose patologie quali l’ischemia e l’infarto miocardico, la stenosi valvolare aortica, il rigetto acuto di trapianto cardiaco suggerendo l’importanza di questa deformazione per la normale funzione cardiaca. Sia la torsione anti-oraria sia il riavvolgimento sono caratterizzati da notevole variabilità regionale. Per esempio la parete anteriore sviluppa la minore torsione in condizioni basali, la maggiore torsione in corso di dobutamina ed è la parete che mostra il maggior riavvolgimento. Tali differenze potrebbero dipendere da differenze locali dell’orientamento delle fibre, da differenze della curvatura parietale e da differenze temporali del riavvolgimento per la presenza di aree che ancora si contraggono durante la fase di riavvolgimento. Helle-Valle e coll. hanno studiato 29 soggetti sani con l’ecocardiografia speckle-tracking; è stata rilevata una rotazione apicale anti-oraria di $-10,9 \pm 3,3^\circ$ e una rotazione basale oraria di $4,6 \pm 1,3^\circ$ con una ottima correlazione con la sonomicrometria e con la RM.

L’ispessimento parietale

L’ispessimento di parete riveste un ruolo fondamentale nel sostenere la gittata sistolica soprattutto alla comparsa di una cardiomiopatia. La contrazione dei miociti, che determina un accorciamento del sarcomero al massimo del 15%, determina uno scarso incremento del loro diametro trasverso, che infatti può essere responsabile al massimo dell’8%

dell'ispessimento di parete, mentre l'ispessimento raggiunge il 40% ed oltre. Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare l'ispessimento miocardico. In particolare il fenomeno dell'accorciamento trasversale delle fibre è stato valutato mediante studi di risonanza magnetica nucleare. Quando una fibra miocardica isolata si accorcia l'ispessimento avviene nelle due direzioni ortogonali. Le fibre miocardiche tuttavia hanno un orientamento variabile attraverso la parete miocardica e ognuna viene "stirata" dall'interazione con l'accorciamento delle altre fibre. Queste interazioni fanno sì che l'accorciamento si verifichi sia nella direzione delle fibre sia perpendicolarmente ad esse. Tale "cross-fiber shortening" fa sì che la parete miocardica si accorci lungo due direzioni e si ispessisca nella terza.

Conclusioni. Il ventricolo sinistro per espellere il sangue ha due meccanismi a disposizione: l'accorciamento delle fibre (che si esprime in tre modalità: accorciamento longitudinale, circonferenziale e torsione, che è il prodotto dell'accorciamento longitudinale delle fibre subendocardiche e subepicardiche disposte ad elica) e l'ispessimento di parete.

In presenza di cardiopatia i meccanismi sopradescritti possono risultare in vario modo danneggiati. Ad esempio nella cardiopatia ipertensiva è stata documentata una riduzione dell'accorciamento delle fibre longitudinali associata ad un aumento dell'ispessimento di parete come meccanismo di compenso. L'ispessimento rappresenterebbe un meccanismo di "salvataggio" messo in atto dal miocardio, di cui non si conoscono precisamente le modalità e che, grazie ad un effetto moltiplicativo od una riorganizzazione della disposizione dei gruppi di miofibre, riesce a spostare in misura notevole il bordo endocardico verso l'interno della cavità garantendo una buona gittata sistolica in condizioni di alterata funzione di accorciamento.

E' importante sottolineare che la deformazione miocardica è il risultato di tutte le forze che si trovano ad agire su un determinato segmento miocardico. Pertanto tale deformazione non può essere ricondotta esclusivamente alla **contrattilità** delle fibre muscolari cardiache ma anche:

- alle **proprietà elastiche** (tessuto connettivo)
- condizioni di **carico** (pre-carico e post-carico)

Dall'interazione fra queste tre componenti si genera la deformazione dei singoli segmenti miocardici.

Bibliografia

Anderson RH, Ho SY, Redmann K, Sanchez-Quintana D, Lunkenheimer PP. The anatomical arrangement of the myocardial cells making up the ventricular mass. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2005; 28: 517-25.

Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, Becker AE, Anderson RH. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J*. 1981; 45: 248-263.

LeGrice IJ, Smail BH, Chai LZ, et al. Laminar structure of the heart: ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog. *Am J Physiol* 1995; 269:H571-582.

Anderson RH, Becker AF. The orientation of fibres within the ventricular mass. In *Cardiac Anatomy*. London: Churchill Livingstone, 1980:5.14-5.26.

Schmid P, Jaermann T, Boesiger P, Niederer PF, Lunkenheimer PP, Cryer CW, Anderson RH. Ventricular myocardial architecture as visualised in post-mortem swine hearts using magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27(3):468-472.

Lunkenheimer P. The helix and the heart. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2003;126(3):920-921.

Carreras F, Ballester M, Pujadas S, Leta R, Pons-Liado G. Morfological and functional evidence of the helical heart from non-invasive cardiac imaging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(S1):S50-S55.

Corno AF, Kocica MJ, Torrent-Guasp F. The helical ventricular myocardial band of Torrent-Guasp: potential implications in congenital heart defects. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2006;29 (1):S61-S68

Lunkenheimer P, Redmann K, Anderson RH. Further discussions concerning the unique myocardial band. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2005;28 (5):779.

Emilsson K, Brudin L, Wandt B. The mode of left ventricular pumping: is there an outer contour change in addition to the atrioventricular plane displacement? *Clin Physiol* 2001; 21: 437-446

De Simone G, Ganau A, Roman MJ, Devereux RB. Relation of left ventricular longitudinal and circumferential shortening to ejection fraction in the presence or in the absence of mild hypertension. *J Hypertens* 1997; 15(9): 1011-1017.

Henein MY, Gibson DG. Long axis function in disease. *Heart* 1999; 81; 229-231
Carlsson M, Ugander M, Mosen H, Buhre T, Arheden H. Atrioventricular plane displacement is the major contributor to left ventricular pumping in healthy adults, athletes, and patients with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H1452-H1459

Ingels NB. *Technology and health care* 1997; 45-52. Ios Press

Oki T, Tabata T, Mishiro Y, Yamada H, Abe M, Onose Y, Watatsuki T, Iuchi A, Ito S. Pulsed tissue Doppler imaging of the left ventricular systolic and diastolic wall motion velocities to evaluate differences between long and short axes in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12(5): 308-313.

Streeter DD: Gross morphology and fiber geometry of the heart, in Berne RM, Sperelakis N (eds): *Handbook of Physiology. Section 2: The Heart, Volume 1*. American Physiological Society, Baltimore, Md, Williams & Wilkins Co, 1979, pp 61-112

Rademakers FE, Buchalter MB, Rogers WJ, Zerhouni EA, Weisfeldt ML, Weiss JL, Shapiro EP. Dissociation between left ventricular untwisting and filling. Accentuation by catecholamines. *Circulation* 1992; 85: 1572-1581.

Buchalter MB, Rademakers FE, Weiss JL, Rogers WJ, Weisfeldt ML, Shapiro EP. Rotational deformation of the canine left ventricle measured by magnetic resonance tagging: effects of catecholamines, ischaemia, and pacing. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 629-635.

Nagel E, Stuber M, Lakatos M, Scheidegger MB, Boesiger P, Hess OM. Cardiac rotation and relaxation after anterolateral myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 261-67

Nagel E, Stuber M, Burkhard B, Fischer SE, Scheidegger MB, Boesiger P, Hess OM. Cardiac rotation and relaxation in patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2000; 21: 582-589.

Yun KL, Niczyporuk MA, Daughters GT, Ingels NB Jr, Stinson EB, Alderman EL, Hansen DE, Miller DC. Alterations in left ventricular diastolic twist mechanics during acute human cardiac allograft rejection. *Circulation* 1991; 83:962-973.

Bogaert J, Rademakers FE. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H610-H620

Helle-Valle T, Crosby J, Edvardsen T et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2005; 112: 3149-3156

Rademakers FE, Rogers WJ, Guier WH, Hutchins GM, Siu CO, Weisfeldt ML, Weiss JL, Shapiro EP. Relation of regional cross-fiber shortening to wall thickening in the intact heart. Three-dimensional strain analysis by NMR tagging. *Circulation* 1994; 89:1174-82.

Dou J, Tseng WY, Reese TG, Wedeen VJ. Combined diffusion and strain MRI reveals structure and function of human myocardial laminar sheets in vivo. *Magn Reson Med* 2003; 50:107-113.

Takayama Y, Costa KD, Covell JW. Contribution of laminar myofiber architecture to load-dependent changes in mechanics of LV myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282: H1510-20.

Ballo P, Quatrini I, Giacomini E, Motto A, Mondillo S. Circumferential versus longitudinal systolic function in patients with hypertension: a nonlinear relation. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:298-306.

CAPITOLO 2- VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE SISTOLICA DEL VENTRICOLO SINISTRO: LE METODICHE ECOCARDIOGRAFICHE CONVENZIONALI

Metodiche di valutazione della funzione ventricolare sinistra basate sul Doppler convenzionale

Stroke volume

Utilizzando la tecnica Doppler lo stroke volume (SV) del ventricolo sinistro può essere calcolato in due modi diversi: con il metodo integrato eco-Doppler e con il metodo color Doppler ACM (Automated Cardiac flow Measurement).

Metodo integrato eco-Doppler. Il calcolo dello SV con metodo integrato ecocardiografico e Doppler è in genere effettuato a livello della valvola aortica come prodotto dell' area trasversa della valvola per la velocità di flusso attraverso di essa.

La velocità di flusso viene registrata mediante Doppler pulsato ed espressa come integrale tempo-velocità (ITV) in modo da considerare l' intera durata del flusso tranvalvolare. L' ITV viene ottenuto planimetrando il contorno della traccia Doppler del flusso aortico. La formula per il calcolo dello SV è:

$$SV = A \text{ ITV} = \pi (D/2)^2 \text{ ITV} = \pi r^2 \text{ ITV}$$

dove A, D e r rappresentano rispettivamente l' area trasversa, il diametro e il raggio dell' orificio valvolare. Lo SV aortico viene calcolato a livello dell' anello, che si assume essere circolare e costante durante tutta la sistole. Il diametro dell' anello viene misurato nella sezione asse parasternale lungo a livello dell' attaccatura dei lembi; allo stesso livello, ma nella sezione apicale 5 camere, viene posizionato il volume campione del Doppler pulsato per la registrazione della velocità di flusso.

Il calcolo dello SV con metodica integrata eco-Doppler ha fornito ottimi risultati in ambito sia sperimentale che clinico nei confronti dello SV calcolato invasivamente in condizioni di riposo, cioè di stabilità emodinamica. Anche in pazienti con cardiopatia ischemica,

valutati prima, durante e dopo infusione di dobutamina, è emersa una ottima correlazione fra lo SV aortico eco-Doppler e le misure invasive, indicando che il metodo eco-Doppler integrato è in grado di misurare in modo affidabile anche le variazioni di SV.

Metodo color Doppler ACM. L' approccio eco-Doppler sopra descritto per il calcolo dello SV è basato sulla misura, come si è detto, di due distinti fattori: un diametro, necessario per la stima dell' area, e la velocità del flusso, registrata per mezzo del Doppler pulsato. Il metodo ACM è basato sull' uso del color Doppler digitale e sul campionamento del profilo della velocità di flusso in molteplici punti all' interno di un box posizionato in una regione di interesse a livello dell' efflusso aortico. In particolare, il profilo di velocità viene registrato durante l' intero periodo di flusso lungo cinque distinte linee di campionamento entro il rettangolo di interesse; quindi, assumendo una simmetria semiassiale, da ciascun profilo di velocità viene calcolato il flusso istantaneo. La somma delle componenti di flusso istantaneo consente il calcolo automatico del corrispondente volume di flusso per battito e cioè lo SV.

L' algoritmo utilizzato dalla tecnica ACM ha il vantaggio di riconoscere automaticamente i bordi dell' area istantanea di flusso. Questo consente di ovviare alla misura dei bordi dell' anello valvolare, che è uno dei limiti principali del metodo eco-Doppler integrato. La tecnica ACMT, tuttavia, richiede una grande accuratezza procedurale, un adeguato setting dell' ecocardiografo ed un elevato frame rate.

Lo stroke volume nello scompenso cardiaco. Occorre innanzi tutto considerare che lo SV non è un sostituto della frazione di eiezione. Nei pazienti con scompenso cardiaco, ed in particolare in quelli in fase iniziale, lo SV e la portata cardiaca possono essere normali o anche aumentati in presenza di una ridotta frazione di eiezione. Ciò è la conseguenza della dilatazione e delle variazioni di forma del ventricolo sinistro. D' altra parte, il calcolo eco-Doppler dello SV aortico consente di riconoscere i pazienti con bassa portata cardiaca che richiedono una valutazione più intensiva. Un altro punto da considerare è che, mentre lo SV ecocardiografico ottenuto come differenza di volumi esprime la gettata sistolica globale, lo SV aortico calcolato con il metodo eco-Doppler integrato valuta la gettata sistolica anterograda, analogamente al cateterismo cardiaco: ciò può essere un vantaggio nei pazienti con insufficienza mitralica per il calcolo della portata cardiaca effettiva.

Stroke distance

Il calcolo dell' area valvolare rappresenta la maggiore fonte di errore nel calcolo dello SV con il metodo eco-Doppler. E' stato pertanto suggerito di utilizzare solo l' ITV del flusso aortico per valutare la performance ventricolare sinistra, visto che l' area dell' anello aortico è poco influenzata dal flusso nell' ambito fisiologico, al contrario di quanto accade per le altre valvole cardiache e soprattutto per la valvola mitrale. L' ITV del flusso, essendo espresso in cm, è anche definito *stroke distance* (SD). Lo *stroke distance* aortico è in genere utilizzato per seguire nel tempo le variazioni di SV, ad esempio in risposta ad una terapia, nello stesso paziente.

Velocità di variazione della pressione ventricolare (DP/dt)

Un parametro importante per la valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro è la velocità con cui la pressione varia durante il ciclo cardiaco. Tale velocità di variazione costituisce la prima derivata della pressione, cioè il dP/dt (in mmHg/sec). Il rationale per l' uso del dP/dt come indice di contrattilità è nel fatto che nel ventricolo sinistro normale durante la sistole isovolumetrica le dimensioni della cavità e lo spessore delle pareti non variano. Pertanto in questa situazione la velocità massima con cui aumenta la pressione (velocità massima di variazione o dP/dt_{max}) dipende dalla velocità massima con cui si sviluppa la forza contrattile del ventricolo e perciò dovrebbe rifletterne la contrattilità.

Il dP/dt viene ottenuto in modo invasivo mediante cateterismo cardiaco dalla curva di pressione ventricolare sinistra registrata utilizzando cateteri dotati di micromanometri in punta. In presenza di insufficienza mitralica è possibile anche la misurazione non invasiva del dP/dt per mezzo del Doppler continuo della velocità del flusso rigurgitante. Usando l' equazione di Bernoulli semplificata ($\Delta P=4v^2$), la curva di velocità può essere convertita in una curva di gradiente pressorio (ΔP), la cui derivata in ogni punto fornisce il $d\Delta P/dt$ istantaneo. Se le fluttuazioni della pressione atriale sono molto piccole in confronto a quelle della pressione ventricolare sinistra durante la fase sistolica, si può assumere che il $d\Delta P/dt$ istantaneo, cioè quello derivato dalla curva del gradiente pressorio ventricolo-atriale, rappresenti il dP/dt istantaneo, cioè quello derivato dalla curva pressoria ventricolare.

In clinica il metodo generalmente impiegato per il calcolo del dP/dt utilizza la *velocità media dell' aumento pressorio* (VAP_{media}) misurato sulla porzione più ripida della curva di velocità fra due punti selezionati arbitrariamente a 1 e 3 m/sec e corrispondenti rispettivamente a gradienti pressori di 4 e 36 mmHg. Viene pertanto considerato un aumento fisso del gradiente pressorio pari a 32 mmHg (36 - 4 mmHg). La velocità media di tale aumento viene calcolata dividendo 32 mmHg per il corrispondente tempo t misurato sulla curva velocitometrica:

$$VAP_{media} = 32/t \text{ (mmHg/sec)}$$

Utilizzando il metodo ora descritto è stata riportata una buona correlazione fra la VAP_{media} e il dP/dt_{max} misurato mediante cateterismo cardiaco. La velocità media dell' aumento pressorio, tuttavia, può sottostimare il dP/dt_{max} poiché la posizione temporale del dP/dt_{max} sulla curva pressoria dipende in parte dal valore della pressione sistolica massima, la quale non è considerata dal metodo della velocità media dell' aumento pressorio, che è ottenuta a punti prefissati (4 e 36 mmHg). Pertanto, nei pazienti con cardiomiopatia congestizia, in cui il dP/dt_{max} si verifica precocemente sulla branca ascendente della curva pressoria perché la pressione massima è ridotta, il metodo della VAP_{media} può risultare meno affidabile per la stima del dP/dt .

Indice di Tei

L' *indice di performance miocardica* (*Myocardial Performance Index*, MPI) o indice di Tei è definito come la somma del tempo di contrazione isovolumetrica (*isovolumetric contraction time*, ICT) e del tempo di rilasciamento isovolumetrico (*isovolumetric relaxation time*, IRT) del ventricolo sinistro diviso il tempo di eiezione (TE) dello stesso ventricolo: $ICT+IRT/TE$. Questo indice non è un indice puro di funzione sistolica ma piuttosto un indice di funzione ventricolare sinistra globale, sistolica e diastolica, in quanto valuta la durata complessiva delle fasi attive isovolumetriche del ventricolo sinistro in relazione al tempo di espulsione. In effetti, questo indice può essere considerato come la somma di due rapporti: ICT/TE e IRT/TE : ICT/TE correla significativamente con il dP/dt positivo ($+dP/dt$) e IRT/TE con il dP/dt negativo ($-dP/dt$) ottenuti invasivamente. L'indice di Tei può essere facilmente calcolato mediante tecnica Doppler.

La relazione fra indice di Tei e funzione ventricolare sinistra è stata studiata. Per esempio, uno studio condotto da Lax e coll. in pazienti con infarto miocardico ha mostrato che 0,76 è il cut-off oltre il quale la disfunzione ventricolare sinistra è severa. Ozdemir e coll. hanno riportato valori di indice di Tei di $0,89 \pm 0,29$ in un gruppo di pazienti con blocco di branca sinistra isolato e di $0,40 \pm 0,06$ in un gruppo di soggetti di controllo. Nei pazienti con scompenso cardiaco dello studio InSync, caratterizzati da dilatazione ventricolare sinistra - associata in genere a BBS- e marcata riduzione della frazione di eiezione, è stato osservato un indice di Tei di $1,19 \pm 0,67$, che è stato ridotto a $0,78 \pm 0,48$ dalla terapia elettrica resincronizzante.

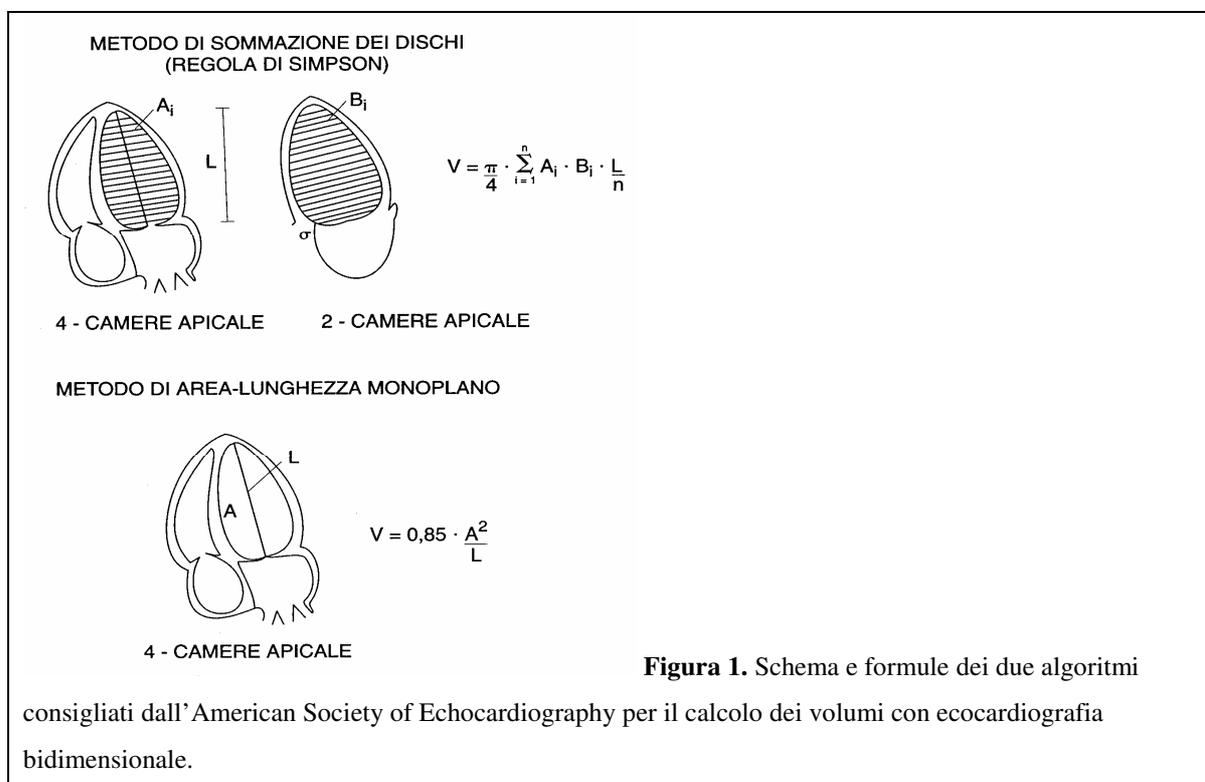
Valutazione della funzione ventricolare sinistra mediante calcolo della frazione di eiezione (FE)

La frazione di eiezione è il volume espulso dal ventricolo sinistro come percentuale del volume telediastolico. Tale calcolo presuppone quindi la stima del volume ventricolo telesistolico (VTS) e telediastolico (VTD).

$$FE = (VTD - VTS) / VTD \times 100$$

I volumi del ventricolo sinistro possono essere calcolati sia utilizzando l'ecocardiografia M-mode sia utilizzando l'ecocardiografia 2-D. Entrambi i metodi si basano su assunzioni geometriche. Ecocardiografia M-Mode. Il calcolo del volume ventricolare sinistro mediante ecocardiografia M-mode si basa sull'assunto che il ventricolo sinistro sia assimilabile ad un ellissoide di rotazione. Il metodo più diffuso è quello derivato dall'equazione di Teicholtz. Mediante tale metodo a partire dalla sola misura del diametro telediastolico e telesistolico in sezione parasternale asse lungo è possibile ricavare i rispettivi volumi, quindi la frazione di eiezione. E' una metodica che ha dei limiti in quanto si basa sul presupposto che due singoli segmenti siano rappresentativi dell'intero ventricolo. Questo può essere problematico in presenza di alterazioni della cinetica regionale come nella cardiopatia ischemica post-infartuale. Ecocardiografia 2-D. La valutazione della geometria e della funzione del ventricolo sinistro per mezzo dell'ecocardiografia bi-dimensionale si basa sulla possibilità di identificare correttamente i

bordi endocardici. L'utilizzo della seconda armonica ha migliorato molto la qualità della visualizzazione dell'endocardio. In condizioni di alterata geometria ventricolare, quale si verifica nel post-infarto, il metodo più accurato per la valutazione dei volumi ventricolari è il metodo di Simpson biplano che a differenza degli altri metodi è meno dipendente da assunzioni geometriche (a differenza per esempio del metodo area-lunghezza che si basa sull'assunto che il ventricolo sinistro abbia una geometria assimilabile ad un ellissoide di rotazione allungato) consentendo di essere utilizzato anche in presenza di alterazioni importanti della geometria ventricolare ed in presenza di aneurismi. Tale metodo prevede l'acquisizione delle sezioni apicali 4 e 2 camere e si basa sul concetto della sommazione dei volumi di una serie di sezioni cilindriche sovrapposte. La metodica è tanto più accurata quanto più numerose sono le sezioni sommate. Tracciando la planimetria del ventricolo sinistro in sezione 4 camere e 2 camere la macchina automaticamente divide la lunghezza maggiore (altezza) del ventricolo in 20 parti: si assume che i 20 segmenti così identificati siano 20 cilindri di cui conosciamo l'altezza e i due diametri ortogonali fra loro (4c e 2c).
Fig. 1.



Frazione di accorciamento

La frazione di accorciamento consiste nella variazione percentuale delle dimensioni dell'asse minore del ventricolo sinistro in sistole rispetto alla sua dimensione in diastole. E' ottenibile con metodica M-mode secondo la formula:

$$\text{Frazione di accorciamento} = (\text{DTD} - \text{DTS}) / \text{DTD} \times 100.$$

E' un indice di funzione sistolica molto influenzato dalle variazioni di pre-carico e post-carico.

Confronto della frazione di eiezione valutata con diverse metodiche in differenti popolazioni cliniche.

Bellenger e coll. hanno condotto uno studio comparativo delle diverse metodiche per il calcolo della frazione di eiezione in pazienti con scompenso cardiaco cronico stabile. La media della FE calcolata mediante M-mode con il metodo del cubo era $39 \pm 16\%$ mentre era $29 \pm 15\%$ con il metodo di Teicholz. Con il metodo di Simpson biplano era $31 \pm 10\%$, con la ventricolografia radioisotopica $24 \pm 9\%$ e con la risonanza magnetica cardiaca $30 \pm 11\%$. La frazione di eiezione media con ogni tecnica era quindi significativamente diversa da quella calcolata con tutte le altre tecniche ($p < 0.001$) ad eccezione di quella calcolata con la risonanza magnetica cardiaca e con l'ecocardiografia bidimensionale con il metodo di Simpson ($p = 0.23$). Hoffmann e coll. hanno valutato la frazione di eiezione in pazienti senza pregresso infarto miocardico con vari metodi. Hanno documentato solo un moderato "agreement" tra i volumi e la frazione di eiezione calcolati mediante ecocardiografia, cineventricolografia e risonanza magnetica cardiaca. L'utilizzo di ecocardiografia con contrasto migliorava significativamente la correlazione considerando la cineventricolografia e la risonanza magnetica come standard di riferimento. L'utilizzo di contrasto migliorava anche la variabilità interosservatore ai livelli ottenuti con la risonanza magnetica. Rashid e coll. hanno documentato che la FE calcolata con ecocardiografia e con ventricolografia radioisotopica predicevano diverse percentuali di mortalità in una popolazione di pazienti con disfunzione ventricolare sinistra. La ventricolografia radioisotopica sottostimava la FE mentre l'ecocardiografia sovrastimava. Quindi le due

tecniche non possono essere utilizzate in modo intercambiabile nella stessa popolazione di pazienti.

Scompenso cardiaco in pazienti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro conservata.

In un'ampia coorte di pazienti con scompenso cardiaco studiata prospetticamente il 55% dei soggetti aveva una FE conservata. Una disfunzione diastolica era presente nell'80% dei pazienti, disfunzione sisto-diastolica combinata nel 37%, disfunzione diastolica isolata nel 44%. La mortalità dei pazienti con FE conservata era simile a quella dei pazienti con FE ridotta. La mortalità annuale di pazienti che sono stati ricoverati per scompenso cardiaco con FE conservata varia da 1,3% al 17,5% probabilmente per via delle differenze tra i vari studi in termini di età del paziente e severità della malattia.

Varala-Roman e coll. hanno studiato 1252 pazienti con scompenso cardiaco congestizio. La FE era conservata nel 40% dei casi. Non vi era differenza significativa in termini di sopravvivenza tra i gruppi con FE conservata e ridotta. Smith e coll. hanno studiato in modo prospettico 413 pazienti ricoverati per scompenso cardiaco con lo scopo di verificare se la $FE \geq 40\%$ era un predittore indipendente di mortalità, re-ospedalizzazione, e dell'endpoint combinato morte e declino funzionale. Dopo 6 mesi la mortalità dei pazienti con $FE \geq 40\%$ era del 13% rispetto al 21% di quella dei pazienti con $FE < 40\%$ ($P=0.02$). Tuttavia l'entità del declino funzionale era simile nei due gruppi (30 vs 23%; $P=0.14$). Dopo aver aggiustato l'analisi per i dati demografici e clinici la $FE \geq 40\%$ era associata ad un più basso rischio di morte ($P=0.02$) ma non vi erano differenze nel rischio di re-ospedalizzazione e di declino funzionale.

In conclusione possiamo affermare che la metodica più utilizzata nella pratica clinica per lo studio della funzione sistolica e con il più alto valore prognostico è tuttora la frazione di eiezione. Il limite principale di tale metodica dal punto di vista tecnico è legato alla possibilità di identificare correttamente i bordi endocardici. A questo proposito gioca un ruolo importante la possibilità di utilizzare il contrasto. Dal punto di vista concettuale, poiché la frazione di eiezione rappresenta il volume espulso dal ventricolo sinistro come percentuale del volume telediastolico, in presenza ad esempio di insufficienza mitralica

significativa o di difetto interventricolare tale indice non esprime la gittata sistolica anterograda. Infine possiamo avere una frazione di eiezione normale pur essendo in presenza di una significativa compromissione della funzione miocardica longitudinale.

Bibliografia

Bellenger NG, Burgess MI, Ray SG, Lahiri A, Coats AJ, Cleland JG, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance: are they interchangeable? *Eur Heart Journal* 2000; 21:1387-1396.

Hoffmann R, Von Bardeleben S, Ten Cate F, Borges AC, Kasprzak J, Firsck C, et al. Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. *Eur Heart Journal* 2005; 26: 607-616.

Rashid H Exner DV, Mirsky I, Cooper HA, Waclawiw MA, Domanski MJ. Comparison of echocardiography and radionuclide angiography as predictors of mortality in patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1999; 84:299-303.

Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006; 296: 2209-2216.

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: 1948-1955.

Setaro JF, Soufer R, Remetz MS, Perlmutter RA, Zaret BL. Long-term outcome in patients with congestive heart failure and intact systolic ventricular performance. *Am J Cardiol* 1992; 69:1212-1216.

Varela-Roman A, Grigorian L, Barge E, Bassante P, de la Pena MG, Gonzalez-Juanatei JR. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction. *Heart* 2005; 91:489-494.

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; 41:1510-1518.

CAPITOLO 3- VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE SISTOLICA DEL VENTRICOLO SINISTRO: LE NUOVE METODICHE ECOCARDIOGRAFICHE BASATE SULL'UTILIZZO DEL DOPPLER TISSUTALE.

CONCETTI DI BASE

Numerose tecniche Doppler possono essere impiegate per lo studio della funzione ventricolare: il Doppler pulsato, il Doppler continuo e il color Doppler. Utilizzando tali tecniche, le informazioni sulla funzione ventricolare possono essere ottenute in due modi: in modo indiretto, misurando la velocità del sangue che si sposta nelle cavità cardiache e attraverso le valvole (*Doppler ematico*), oppure in modo diretto, misurando la velocità con cui gli anelli valvolari e il miocardio stesso si spostano durante il ciclo cardiaco (*Doppler tissutale*). I recenti progressi tecnologici consentono oggi di elaborare le informazioni di velocità misurate mediante Doppler tissutale per calcolare ulteriori parametri di funzione ventricolare e cioè lo spostamento anulare e miocardico e la deformazione miocardica, quest'ultima espressa attraverso il cosiddetto strain e strain rate. In questo capitolo descriveremo il significato e le modalità di rappresentazione dei vari parametri ottenibili mediante Doppler tissutale per lo studio della funzione ventricolare: velocità, spostamento e deformazione.

La velocità come parametro di funzione miocardica

Le velocità con cui gli anelli valvolari si spostano o il miocardio si contrae e si rilascia possono essere misurate utilizzando il Doppler tissutale pulsato (Fig.1) o il color Doppler (Fig. 2). Il vantaggio del Doppler pulsato è quello della elevata risoluzione temporale. Il vantaggio del color Doppler è quello di fornire l'intera mappa bidimensionale delle velocità miocardiche e anulari. Tale mappa può essere utilizzata in modi diversi:

1) per estrarre il profilo di velocità (Fig. 2) relativo ad un singolo punto o a più punti;

- 2) per ottenere la ricostruzione M-mode (Fig.3) del movimento delle pareti ventricolari;
- 3) per calcolare, attraverso una elaborazione matematica delle velocità, ulteriori parametri di funzione, e cioè lo spostamento e la deformazione.

Le velocità con cui gli anelli e il miocardio si spostano durante il ciclo cardiaco variano in senso spaziale (direzione), temporale (durante il ciclo cardiaco) e per entità.

Variazioni direzionali. Per quanto riguarda sia il Doppler pulsato sia i profili di velocità, analogamente a quanto accade con il Doppler ematico, la linea di zero della curva di velocità distingue la direzione del movimento: tutto ciò che è positivo (al di sopra della linea di zero) si sposta verso il trasduttore e viceversa tutto ciò che è negativo (al di sotto della linea di zero) si allontana dal trasduttore. Anche per quanto riguarda il color Doppler tissutale la codifica a colori è la stessa del color Doppler ematico: pertanto i colori dal giallo al rosso indicano avvicinamento al trasduttore e quelli dal blu al bianco allontanamento dal trasduttore.

Variazioni temporali. Sulle curve di velocità anulare e miocardica (Fig 4) è possibile riconoscere le diverse fasi del ciclo cardiaco: sistole isometrica, sistole eiettiva, diastole isometrica, riempimento rapido, diastasi, sistole atriale. Le fasi del ciclo cardiaco possono essere riconosciute anche sulle immagini color M-mode. L'interpretazione delle curve di velocità e delle immagini color M-mode è facilitata dalla contemporanea presenza del fonocardiogramma o di marcatori di apertura e chiusura delle valvole, che sono facilmente ottenibili dalle tracce Doppler dei flussi valvolari.

Entità. Le velocità utilizzabili per valutare la funzione ventricolare sono le velocità di picco sia in sistole sia in diastole. Infatti, è stato dimostrato che la velocità sistolica di picco della fase eiettiva e quella diastolica di picco della fase di riempimento rapido (onda E) registrate mediante Doppler pulsato a livello locale dipendono dalla struttura miocardica e, in particolare, dalla percentuale di fibrosi interstiziale e dalla densità dei recettori beta-adrenergici miocardici: maggiore è la fibrosi interstiziale e minore il numero di recettori miocardici, minori sono anche le velocità di picco sopra citate. Occorre tuttavia ricordare che le velocità locali registrate mediante Doppler tissutale sono influenzate anche da numerosi altri fattori (fra cui le condizioni di carico, i movimenti globali del cuore, l'angolo esistente fra il fascio ultrasonoro e la direzione del movimento miocardico e anulare) per cui l'interpretazione clinica delle velocità di picco deve tener conto anche di tali fattori.

Lo spostamento come parametro di funzione miocardica

Dalla curva di velocità miocardica o anulare è possibile calcolare matematicamente la curva di spostamento del miocardio o degli anelli valvolari. La morfologia di tale curva differisce notevolmente da quella di velocità: essa parte a livello della linea di zero in telediastole, raggiunge un picco in telesistole e quindi ritorna a livello della linea di zero nella telediastole successiva.

Le informazioni di spostamento miocardico e anulare possono essere ottenute in tempo reale utilizzando una nuova modalità di imaging, nota come *Tissue Tracking*. Tale tecnica consente una valutazione visiva semiquantitativa dello spostamento sistolico base-apice dell' anello valvolare e del miocardio ventricolare. Lo spostamento viene calcolato automaticamente a partire dalla mappa bidimensionale delle velocità acquisite mediante Doppler tissutale (vedi sopra) e rappresentato con una scala di colori. I colori sono sovrapposti all' immagine B-mode in scala di grigi per fornire le immagini interpretabili visivamente. Rispetto alla valutazione dei singoli profili di spostamento, questa tecnica ha il vantaggio di una maggiore semplicità e rapidità. Essa, inoltre, consente la valutazione dell'intera funzione sistolica ventricolare in una singola immagine telesistolica.

Dal punto di vista del significato, l'entità dello spostamento miocardico o anulare rappresenta la funzione sistolica contrattile miocardica così come la velocità sistolica di picco ed è influenzata dagli stessi fattori. Occorre tener presente, tuttavia, che i due fenomeni (spostamento di picco e velocità di picco) non sono contemporanei: infatti, la velocità di picco si verifica più precocemente durante la sistole ventricolare mentre lo spostamento massimo si ha in genere in telesistole.

La deformazione come parametro di funzione miocardica

Come si è già accennato nei paragrafi precedenti, le velocità e lo spostamento degli anelli valvolari e del miocardio ottenuti utilizzando la tecnica Doppler dipendono dalla funzione contrattile del miocardio (in sistole) e dalla sua capacità di rilasciamento (in diastole) ma sono anche influenzati da molti altri fattori, e in primo luogo dalle condizioni di carico, dai movimenti globali del cuore e dai movimenti delle pareti vicine alla sede miocardica o

anulare dove è effettuato il campionamento delle velocità. L'influenza di tali fattori viene in parte superata con la valutazione della deformazione miocardica e il calcolo dello strain rate e dello strain regionale.

Lo strain rate miocardico

Il calcolo dello strain rate poggia su una elaborazione matematica delle velocità miocardiche che consiste nel calcolare la differenza fra le velocità di punti vicini. Tali differenze di velocità sono divise per la distanza fra i punti a cui appartengono e in questo modo viene ottenuto il cosiddetto “gradiente di velocità” o “strain rate” (Fig.5). La grande innovazione di questo approccio è che esso considera, come si è detto, non singoli punti di velocità ma differenze di velocità fra punti vicini, generando una specifica mappa di gradienti di velocità nella quale i colori dal giallo al rosso sono usati per indicare lo strain rate negativo, quelli dal blu al bianco lo strain rate positivo e il colore verde per indicare l'assenza di strain rate, cioè l'assenza di deformazione miocardica. Tale mappa differisce dunque sostanzialmente dalla mappa delle velocità dei singoli punti miocardici, in cui il colore (blu o rosso) indica la direzione del movimento e l'assenza di movimento non viene codificata con un colore specifico.

L'uso del gradiente di velocità consente di stabilire il rapporto che esiste fra due punti vicini indipendentemente dalla posizione del trasduttore, dai movimenti globali del cuore e dei segmenti adiacenti: infatti, se in una sezione apicale due punti si avvicinano lungo l'asse longitudinale, ciò significa che il miocardio si sta contraendo; viceversa, se nelle stesse condizioni due punti si allontanano fra di loro, ciò vuol dire che il miocardio si sta rilasciando. La velocità con cui due punti miocardici vicini si avvicinano o si allontanano fra loro è lo strain rate ed è un indice della velocità con cui avviene la deformazione miocardica prodotta localmente dalla sistole (contrazione) e dalla diastole (rilasciamento). Come si è accennato prima, lo strain rate può essere rappresentato con una mappa bidimensionale a colori. Da tale mappa sono estraibili i profili di strain rate (Fig.6) relativi a singole aree miocardiche. Il profilo di strain rate miocardico durante il ciclo cardiaco varia, come quello della velocità miocardica, in termini spaziali (direzione), temporali e di entità.

Variazioni direzionali. La linea di zero della curva di strain rate distingue la direzione della velocità della deformazione: ciò che è negativo (al di sotto della linea di zero) significa avvicinamento dei punti di velocità e quindi deformazione nel senso dell'accorciamento di un segmento miocardico; viceversa, ciò che è positivo (al di sopra della linea di zero) significa allontanamento dei punti di velocità e quindi deformazione nel senso dell'allungamento di un segmento miocardico. Anche per quanto riguarda il color Doppler la codifica a colori indica la direzione della velocità di deformazione: come sopra riportato, i colori dal giallo al rosso indicano deformazione negativa (accorciamento) mentre i colori dal blu al bianco indicano deformazione positiva (allungamento). Il colore verde indica l'assenza di deformazione e quindi di strain rate. Sulla base della codifica ora descritta, durante la sistole il miocardio delle sezioni apicali in un soggetto normale appare codificato in giallo-rosso e la curva di strain rate è negativa. L'opposto accade durante la diastole.

Variazioni temporali. Nella curva di strain rate è possibile riconoscere le diverse fasi del ciclo cardiaco: sistole isometrica, sistole eiettiva, diastole isometrica, riempimento rapido, diastasi, sistole atriale. Le fasi del ciclo cardiaco possono essere riconosciute anche sulle immagini color M-mode. Come accade per le velocità miocardiche, anche l'interpretazione delle curve di strain rate e delle immagini color M-mode è facilitata dalla contemporanea presenza del fonocardiogramma o di marcatori di apertura e chiusura delle valvole ottenibili dalle tracce Doppler dei flussi valvolari.

Entità. Lo strain rate utilizzato come parametro di funzione ventricolare è quello di picco sia in sistole (negativo nelle sezioni apicali) sia in diastole (positivo nelle sezioni apicali). In effetti, è stato dimostrato che lo strain rate sistolico di picco ottenuto mediante tecnica Doppler segue accuratamente i cambiamenti di contrattilità indotti dalle catecolamine, dai beta-bloccanti e dal pacing e correla in modo lineare con l'elastanza di picco e il dP/dt positivo di picco. Occorre tuttavia tener presente che anche lo strain rate ottenuto mediante tecnica Doppler dipende, come le velocità miocardiche, da fattori tecnici (ad esempio, l'angolo esistente fra il fascio ultrasonoro e la direzione della deformazione) e dalle condizioni di carico. Pertanto, l'interpretazione clinica dello strain rate di picco deve tener conto anche di questi fattori.

Lo strain miocardico

Lo strain miocardico viene ottenuto dallo strain rate attraverso una operazione matematica e rappresentato con una diversa codifica di colori in modo da ottenere una mappa spaziale degli strain ventricolari durante tutto il ciclo cardiaco. In questa mappa i colori rosso-rosa indicano lo strain negativo e i colori blu-bianco lo strain positivo. Dalla mappa di strain è possibile estrarre i profili di strain miocardico (Fig 6). La morfologia del profilo di strain differisce notevolmente da quello di strain rate: esso parte a livello della linea di zero in telediastole, raggiunge un picco in telesistole e quindi ritorna a livello della linea di zero nella telediastole successiva.

Da un punto vista concettuale lo strain rappresenta la deformazione miocardica locale mentre lo strain rate esprime la velocità con cui tale deformazione si verifica. Anche lo strain, come lo strain rate, dipende da fattori tecnici (vedi sopra) e dalle condizioni di carico ed è indipendente dai movimenti globali del cuore e dai movimenti dei segmenti adiacenti. In un soggetto normale, lo strain sistolico longitudinale, valutabile nelle sezioni apicali, è negativo (come lo strain rate). Il parametro generalmente utilizzato per esprimere la funzione ventricolare è lo strain sistolico di picco, che si verifica, in condizioni di normalità, in telesistole.

Conclusioni

Le nuove tecnologie basate sul Doppler tissutale consentono oggi di ottenere con l'uso degli ultrasuoni nuovi parametri di funzione ventricolare rappresentati dalle velocità e dallo spostamento del miocardio e degli anelli atrio-ventricolari e dalla deformazione del miocardio stesso, espressa attraverso il calcolo dello strain e dello strain rate. Tutti questi parametri possono essere rappresentati utilizzando le mappe bidimensionali a colori di velocità, spostamento, strain e strain rate oppure i rispettivi profili temporali. L'uso di questi parametri deve essere sempre guidato dal contesto clinico e dalla conoscenza che, oltre alla contrattilità e al rilasciamento miocardico, altri fattori possono influenzare la loro variazione.

LA FUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA

Per comprendere come il Doppler tissutale possa essere utilizzato per lo studio della funzione ventricolare sinistra occorre premettere alcune considerazioni sulla funzione longitudinale del cuore.

La funzione longitudinale

Come già illustrato nel capitolo su architettura del miocardio e deformazione sistolica la funzione longitudinale è determinata dalla contrazione delle fibre longitudinali-oblique che si trovano a livello subepicardico e subendocardico. Lo strato subendocardico è frequentemente compromesso in varie patologie del muscolo cardiaco, primitive e secondarie, ed in particolare nella cardiopatia ischemica. Pertanto, riconoscere la presenza di una disfunzione subendocardica può essere di particolare rilevanza, soprattutto quando tale disfunzione è isolata e cioè non si è verificato un coinvolgimento transmurale del miocardio.

Lo studio della funzione longitudinale del cuore mediante ecocardiografia e Doppler tissutale può essere effettuato nelle sezioni apicali sia a livello dell'anello mitralico sia a livello del miocardio ventricolare mentre la valutazione della funzione radiale viene eseguita nelle sezioni parasternali.

Lo studio delle velocità miocardiche può essere applicato alla valutazione della funzione globale e regionale del ventricolo sinistro per quanto riguarda sia la sistole sia la diastole. Esamineremo separatamente lo studio della funzione sistolica *globale*, che poggia sull'analisi delle velocità anulari e miocardiche, e lo studio della funzione sistolica *regionale*, che viene invece effettuato attraverso l'analisi delle velocità e delle deformazioni miocardiche.

Studio della funzione globale: velocità e spostamento dell'anello

In passato la funzione longitudinale del cuore è stata studiata registrando il movimento dell'anello mitralico per mezzo dell'ecocardiografia M-mode e B-mode. Vari autori hanno mostrato che l'entità della discesa dell'anello mitralico verso la punta del cuore fornisce informazioni sulla funzione sistolica globale del ventricolo sinistro. Il Doppler tissutale

consente di studiare tale funzione in modo più semplice e rapido, registrando direttamente la velocità di spostamento dell'anello (in cm/sec) e consentendo il calcolo automatico del suo spostamento (in cm).

Lo studio Doppler tissutale dell'anello mitralico viene in genere effettuato con la tecnica ad onda pulsata ponendo il volume campione sui punti cardinali dell'anello stesso nelle sezioni apicali. In alternativa è possibile usare il color M-mode. Va tenuto presente che la velocità ottenuta a livello di ogni punto dell'anello è rappresentativa della funzione longitudinale dell'intera parete ventricolare a cui appartiene il punto anulare campionato e non della funzione della sola zona di muscolo sottostante la porzione di anello esaminata. Pertanto, se si effettua la media delle velocità registrate a livello dei vari punti anulari (da 4 a 6) si ha effettivamente la possibilità di valutare la funzione globale del ventricolo sinistro. Per quanto riguarda la funzione sistolica, la velocità che viene in genere utilizzata è quella di picco della fase eiettiva. Essa, infatti, si riduce, nelle varie patologie che colpiscono il ventricolo sinistro, in modo proporzionale al grado di compromissione funzionale del ventricolo stesso.

Fattori che influenzano le velocità di picco anulari. Sia la velocità di picco sia lo spostamento massimo dell'anello mitralico si riducono lievemente con l'età. A parità di età, il movimento dell'anello dipende non solo dalla funzione contrattile del ventricolo sinistro ma anche da altri fattori, fra cui il volume ventricolare (precarico). L'influenza del precarico è ben evidente se si sottopongono soggetti normali a eco-stress con dobutamina e con stress ergometrico. In soggetti normali, infatti, l'eco-stress con dobutamina determina una risposta bifasica dell'anello: a bassa dose il movimento aumenta e ad alta dose il movimento si riduce. Ciò indica che il movimento dell'anello dipende non solo dalla forza contrattile del miocardio, che aumenta progressivamente con l'infusione di dobutamina, ma anche dal volume del ventricolo, che ad alta dose di dobutamina si riduce. In effetti, è noto che la dobutamina ad alta dose provoca una riduzione del precarico (cioè del volume telediastolico ventricolare) a post-carico costante. Al contrario, in soggetti normali l'eco-stress con esercizio determina una risposta continua del movimento dell'anello, che aumenta progressivamente il suo spostamento con l'aumentare dell'intensità dello stress ergometrico. Ciò è dovuto al fatto che l'esercizio dinamico aumenta il postcarico senza modificare o aumentando solo leggermente il precarico (cioè il volume telediastolico). Pertanto, nell'uso clinico delle velocità sistoliche di picco dell'anello mitralico per la

valutazione della funzione contrattile del ventricolo sinistro occorre ricordare che essere dipendono, oltre che dalla contrattilità, anche dall'età e dalle condizioni di carico, ed in particolare dal precarico.

La funzione anulare per lo studio della sistole ventricolare. Alcuni autori hanno misurato la velocità sistolica di picco dell'anello mitralico a livello dei 6 punti mitralici nelle 3 sezioni standard apicali usando il color Doppler tissutale M-mode in 55 pazienti cardiopatici e hanno osservato che la velocità di picco (intesa come media dei 6 punti) correla in modo lineare con la frazione di eiezione misurata con tecnica radionuclidica. In particolare, una discesa dell'anello $>5,4$ cm/s è in grado di predire una frazione di eiezione $>50\%$ con una sensibilità dell'88% e una specificità del 97%.

Altri autori hanno valutato mediante Tissue Tracking lo spostamento sistolico medio dell'anello mitralico e hanno confrontato il valore così ottenuto con lo stesso spostamento misurato con ecocardiografia M-mode e con la frazione di eiezione ecocardiografica determinata con la regola di Simpson. Tali autori hanno osservato che, in pazienti con funzione ventricolare sinistra normale o depressa, lo spostamento mitralico medio valutato con Tissue Tracking correla strettamente con quello M-mode e con la frazione di eiezione ventricolare sinistra. In particolare, uno spostamento sistolico dell'anello mitralico $<0,48$ cm valutato mediante Tissue Tracking consente di predire accuratamente, con una sensibilità del 98% e una specificità del 78%, una frazione di eiezione severamente ridotta ($<30\%$). Pertanto, alla luce di questi dati, è evidente che il Doppler tissutale dell'anello mitralico è in grado di valutare la funzione sistolica globale del ventricolo sinistro. Rispetto al campionamento con Doppler pulsato in 4 o 6 punti anulari, il Tissue Tracking ha il vantaggio di poter essere applicato con maggior facilità in clinica grazie alla immediata identificazione visiva dei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra.

La funzione anulare per lo studio della diastole ventricolare. La velocità protodiastolica di picco dell'anello mitralico (E_m) dipende dal rilasciamento miocardico e, misurata mediante Doppler tissutale pulsato nelle sezioni apicali, sembra essere meno dipendente dal precarico rispetto alla velocità protodiastolica del flusso transmitralico (E). È pertanto possibile che E_m possa effettivamente essere espressione del rilasciamento miocardico attivo e rappresentare un parametro in grado di valutare la disfunzione diastolica ventricolare con maggiore accuratezza rispetto al flusso transmitralico. A questo proposito è stato proposto di utilizzare il rapporto E/E_m per correggere la dipendenza dal precarico di

E. Come nel caso della funzione sistolica globale, anche lo studio della funzione diastolica globale del ventricolo sinistro richiede che E_m sia campionata a livello dei vari punti anulari (da 4 a 6) e che sia utilizzato il valore medio.

Studio della funzione globale: velocità e accelerazione del miocardio

La valutazione della funzione ventricolare globale del ventricolo sinistro si basa sullo studio della contrazione miocardica durante la fase isovolumetrica ed eiettiva. Per quanto riguarda la fase isovolumetrica, uno degli indici più affidabili è considerato il dP/dt . Questo indice, che è poco influenzato dalle condizioni di carico, può essere misurato con tecniche invasive e, nei pazienti con insufficienza mitralica, anche utilizzando il Doppler CW del rigurgito mitralico.

Anche il Doppler tissutale può contribuire allo studio della fase isovolumetrica, consentendo la misura non invasiva dell'accelerazione con cui il miocardio si contrae durante tale fase (*IsoVolumetric Acceleration=IVA*). Questo parametro può essere calcolato facilmente dal picco della velocità miocardica nella fase isovolumetrica se la risoluzione temporale del Doppler tissutale è adeguata. È stato osservato che l'IVA è in grado di riconoscere piccole variazioni di funzione contrattile sia in aumento (durante stimolazione con dobutamina) sia in diminuzione (durante beta-blocco). Un altro aspetto importante è che l'IVA, come il dP/dt , è relativamente poco influenzato da variazioni di pre e postcarico nel range fisiologico. Questo indice rappresenta, pertanto, una misura robusta di contrattilità ventricolare sinistra, con una sensibilità pari a quella del dP/dt misurato in modo invasivo. A differenza del dP/dt Doppler, che richiede la presenza di insufficienza mitralica per essere calcolato, l'IVA può essere ottenuta in tutti i pazienti.

Studio della funzione regionale: le velocità miocardiche

Le velocità miocardiche possono essere utilizzate per lo studio della funzione sistolica e diastolica regionale. Prima di discutere i pattern patologici, occorre tener presente la fisiologia delle velocità miocardiche nel ventricolo sinistro normale.

Innanzitutto, va tenuto presente che i profili di velocità ottenuti nelle sezioni apicali per lo studio del movimento longitudinale e nelle sezioni parasternali per lo studio della funzione

radiale differiscono durante la sistole e la diastole per quanto riguarda sia la morfologia sia l'ampiezza delle varie onde.

In secondo luogo, va considerato che, per quanto riguarda sia la funzione longitudinale sia la funzione radiale, i profili di velocità differiscono a seconda della parete di ventricolo sinistro considerata e, all'interno della stessa parete, a seconda del livello considerato, con una variazione continua delle velocità dalla base verso l'apice del cuore (per la funzione longitudinale) e dall'endocardio verso l'epicardio (per la funzione radiale). Occorre pertanto tener presente che nel miocardio ventricolare sinistro esiste un gradiente di velocità sia longitudinale (base-apice) sia radiale (endocardio-epicardio).

Esaminiamo ora separatamente la funzione sistolica e diastolica del cuore distinguendo la componente radiale e longitudinale di tali funzioni.

Funzione sistolica. A) Funzione radiale. Le curve di velocità radiale hanno una polarità diversa a seconda che provengano dal setto o dalla parete posteriore e, inoltre, anche a seconda del segmento settale studiato (basale o medio). Analoghe considerazioni valgono per lo spostamento miocardico.

Come si è già accennato, le velocità radiali variano, nei soggetti normali, anche all'interno delle pareti miocardiche: in particolare, lo strato sottoendocardico si contrae più velocemente di quello sottoepicardico. Esiste, pertanto, un gradiente radiale di velocità in senso endocardico-epicardico. Ciò vale anche per lo spostamento miocardico, che è maggiore a livello dello strato sottoendocardico rispetto allo strato sottoepicardico.

B) Funzione longitudinale. A differenza delle curve di velocità radiale, le curve di velocità longitudinale hanno tutte, nel soggetto normale, la stessa polarità. Per quanto riguarda la fase sistolica eiettiva, a livello della parete laterale, anteriore e posteriore la contrazione è caratterizzata da una maggiore accelerazione iniziale e da un pattern bifasico di velocità mentre il setto e la parete inferiore mostrano un avvio di contrazione più lento ed una curva di velocità sistolica monofasica prolungata. Queste differenze possono essere spiegate considerando che le pareti laterale, anteriore e posteriore del ventricolo sinistro sono libere mentre il setto ha una posizione "a sandwich", compresa cioè fra il ventricolo sinistro e il destro. Queste differenze morfologiche si osservano lungo tutta l'estensione verticale delle pareti ventricolari, dalla base all'apice.

Un altro aspetto da considerare è che in tutte le pareti del ventricolo sinistro si osserva una graduale riduzione delle velocità di picco dalla base all'apice. Le velocità apicali sono

molto basse (talvolta addirittura non registrabili) in quanto l' accorciamento longitudinale dell'apice è quasi nullo. Le velocità basali, al contrario, sono alte in quanto sono dovute alla combinazione delle velocità miocardiche locali con quelle del movimento globale del cuore.

Nei soggetti normali le velocità di picco e i profili di velocità delle porzioni miocardiche basali del ventricolo sinistro sono molto simili a quelle dell'anello mitralico. In presenza di una patologia regionale del miocardio ventricolare basale, tuttavia, le velocità del miocardio basale e dell'anello possono differire.

Funzione diastolica. A) *Funzione radiale.* Come già descritto a proposito della funzione sistolica, anche in diastole le curve di velocità radiale hanno una polarità diversa a seconda che provengano dal setto o dalla parete posteriore e, inoltre, anche a seconda del segmento settale studiato, basale o medio. L'aspetto caratteristico di tali curve è che esse hanno due picchi prodiastolici di velocità (E1 e E2) a differenza delle curve di velocità longitudinale che hanno un solo picco di velocità protodiastolica (E), come sarà descritto più avanti.

B) *Funzione longitudinale.* Per quanto riguarda la protodiastole, l'avvio del movimento diastolico di rilasciamento non è simultaneo in tutto il ventricolo sinistro ma si verifica prima nella parete laterale che nel setto. Se si utilizza come marker temporale di riferimento la chiusura della valvola aortica, si può osservare che nei soggetti normali il tempo necessario per l'inizio del movimento di rilasciamento protodiastolico varia, a livello delle varie pareti, da 35 a 75 msec: è più corto a livello della parete inferiore basale ed è più lungo a livello del setto anteriore. Come per le velocità sistoliche di picco, anche per le velocità protodiastoliche di picco esiste un gradiente intraparietale base-apice: le velocità sono più alte a livello basale e più basse a livello apicale.

Per quanto riguarda la sistole atriale, il gradiente base-apice di velocità è, in genere, poco evidente, trattandosi di basse velocità. Va invece tenuto presente che le velocità miocardiche che seguono la contrazione atriale sono maggiori in senso longitudinale che in senso radiale.

Sia le velocità miocardiche protodiastoliche sia quelle telediastoliche dovute alla sistole atriale variano con l'età in modo simile a quanto accade alle velocità di flusso transmitralico: pertanto, con l'aumentare dell'età si osserva una riduzione delle velocità miocardiche protodiastoliche di picco ed un aumento delle velocità telediastoliche di picco.

Fasi isovolumetriche. Sia nella fase di contrazione sia in quella di rilasciamento isovolumetrico sono normalmente presenti onde di velocità di elevata ampiezza e di breve durata. Tali onde velocitometriche hanno direzione variabile e velocità di picco diverse nelle varie pareti ventricolari. Tali variazioni sono probabilmente dovute a cambiamenti locali di forma del ventricolo ed anche ai movimenti di rotazione e di torsione del cuore che si verificano durante le fasi isovolumetriche. Fino ad oggi le velocità delle fasi isovolumetriche a livello regionale non sono state proposte per l'uso clinico (mentre, come si è detto in precedenza, il profilo della velocità miocardica della fase isovolumetrica a livello della base del cuore è utilizzato per il calcolo dell'accelerazione isovolumetrica e lo studio della funzione sistolica globale).

Studio della funzione regionale: la deformazione miocardica

La deformazione locale del miocardio ventricolare viene studiata, come si è detto nel capitolo precedente, attraverso due parametri: lo *strain*, che corrisponde alla percentuale di deformazione locale, e lo *strain rate*, che corrisponde alla velocità con cui la deformazione si verifica. Esamineremo separatamente questi due parametri.

Lo strain rate miocardico ventricolare sinistro

Al contrario delle velocità miocardiche longitudinali di picco, organizzate secondo un gradiente sistolico con valori decrescenti dalla base verso l'apice del cuore, lo strain rate longitudinale di picco ha, nei soggetti normali, una distribuzione relativamente omogenea all'interno di ogni parete del ventricolo sinistro. Ciò significa, pertanto, che la normalità di un segmento può essere stabilita, per quanto riguarda la fase sistolica eiettiva, utilizzando un singolo valore di strain rate di picco di riferimento (almeno per le porzioni basali e medie del ventricolo sinistro valutate nelle sezioni apicali).

Lo strain rate varia durante il ciclo cardiaco in relazione ai processi di accorciamento (contrazione) e allungamento (rilasciamento) miocardico e può essere rappresentato utilizzando i profili di strain rate, le immagini color B-mode e color M-mode.

Profili di strain rate. Dal punto di vista morfologico, in un soggetto normale le curve di strain rate e i corrispondenti profili di velocità contengono onde simili, che possono però

presentare una diversa polarità a seconda del tipo di funzione esplorata. Nel caso della funzione radiale, valutabile nelle sezioni parasternali, le curve di strain rate e i profili di velocità hanno la stessa polarità mentre nel caso della funzione longitudinale, esplorabile nelle sezioni apicali, le curve di strain rate e i profili di velocità hanno polarità opposta.

Nei soggetti normali le maggiori differenze morfologiche fra le curve di velocità e di strain rate si verificano durante i periodi di contrazione e rilasciamento isovolumetrico. Nelle fasi isovolumetriche, infatti, si possono registrare velocità relativamente alte (come si è già detto in precedenza) ma piccole variazioni di strain rate. Queste differenze possono variare da segmento a segmento.

Color B-mode. Nei filmati lo strain rate viene rappresentato con codifica a colori. Questo tipo di rappresentazione dello strain rate evidenzia come durante la sistole lo strain rate sia relativamente omogeneo; esso è tuttavia di scarsa utilità nella pratica clinica, in quanto non consente né di quantificare l'entità dello strain rate locale (cosa invece possibile invece con i profili di strain rate) né di temporizzare le variazioni di strain rate che si hanno durante il ciclo cardiaco.

Color M-mode. La Fig. 7 mostra una immagine color M-mode che rappresenta lo strain rate longitudinale del miocardio settale valutato in una sezione apicale 4 camere. Le varie fasi del ciclo cardiaco possono essere descritte, osservando tale immagine, come segue.

a) Sistole. Dopo la chiusura della della valvola mitrale, la contrazione ventricolare isometrica determina un aumento di strain rate longitudinale regionale pressochè simultaneo dall'apice alla base, con un lieve ritardo nell'inizio dell'accorciamento regionale a livello basale. Ciò è probabilmente dovuto al normale lieve ritardo nella depolarizzazione dei segmenti basali ventricolari (in particolare a livello della parete basale postero-laterale). Durante la sistole eiettiva, lo strain rate regionale sistolico (rappresentato in giallo-rosso) è relativamente uniforme lungo tutta la parete ventricolare.

b) Diastole. L'allungamento del setto dovuto al rilasciamento miocardico comincia prima della chiusura della valvola aortica e si verifica inizialmente nella zona medio-inferiore per propagarsi verso l'apice (in blu). Dopo l'apertura della valvola mitrale, a livello basale inizia una seconda onda di allungamento che si diffonde verso l'apice. Questa onda rappresenta l'interazione locale fra la propagazione dell'onda di riempimento dovuta all'afflusso mitralico e il rilasciamento regionale. La diastasi è caratterizzata dalla mancanza di variazioni misurabili di strain rate (espresse con il colore verde). Questa fase

è seguita da un'onda di allungamento base-apice (in blu) causata dal riempimento tardivo del ventricolo ad opera della sistole atriale.

Lo strain miocardico ventricolare sinistro

La curva di strain regionale del ventricolo sinistro viene ottenuta per integrazione della curva di strain rate. L'analisi della curva di strain richiede che le fasi globali del ciclo cardiaco siano preventivamente individuate ed in particolare che siano marcate l'apertura e la chiusura della valvola aortica e l'apertura della valvola mitrale. Di tali marcatori il più importante è certamente la chiusura dell'aorta in quanto consente di distinguere i fenomeni regionali sistolici da quelli post-sistolici.

Occorre notare che negli individui normali lo strain sistolico di picco nei segmenti della parete libera del ventricolo sinistro è significativamente più alto in direzione radiale che in direzione longitudinale negli stessi segmenti.

Lo strain sistolico di picco longitudinale è spesso (ma non sempre) lievemente più alto nei segmenti medi di tutte le pareti cardiache. Valori di strain sistolico di picco longitudinale più bassi sono osservati nei segmenti basali. Va considerato che questa apparente variazione di strain regionale potrebbe, in parte, essere artefattuale, poichè il movimento dell'anello atrioventricolare, che non si deforma, può essere erroneamente incluso nella stima dello strain dei segmenti basali. Ciò è probabilmente la conseguenza della scarsa risoluzione spaziale delle attuali tecniche di color Doppler tissutale.

Occorre anche tener presente che, a livello dei segmenti apicali, l'angolo esistente fra la direzione degli ultrasuoni e la direzione del movimento miocardico può a volte costituire un problema quando si utilizzano le sezioni apicali. Infatti, nel caso di ventricoli sinistri dilatati può accadere che la deformazione parietale effettivamente valutata a livello dei segmenti apicali sia quella radiale e non longitudinale. Per evitare questo problema, lo strain miocardico longitudinale dovrebbe essere calcolato solo nella porzione più basale dei segmenti apicali, in particolare in presenza di dilatazione ventricolare sinistra.

Accorciamento regionale. L'accorciamento regionale sistolico longitudinale comincia nei segmenti intermedi e si diffonde ai segmenti apicali e basali. Al momento della chiusura della valvola aortica tale accorciamento è in genere completato nei segmenti intermedi ma può essere ritardato nei segmenti basali. A questo livello, infatti, il massimo accorciamento

spesso si verifica dopo la chiusura della valvola aortica. Tale accorciamento post-sistolico “normale” è osservato raramente nei segmenti apicali e intermedi. Nei ventricoli normali, la quantità di accorciamento post-sistolico segmentario non eccede mai il 20% e generalmente è meno del 10%. La quantità di questo accorciamento post-sistolico “normale”, tuttavia, può aumentare, anche nei soggetti senza evidenza di cardiopatia, se aumenta il pre e il postcarico.

Allungamento regionale. L’allungamento regionale comincia nei segmenti medi inferiori. Questo allungamento precoce può partire prima della chiusura della valvola aortica. Al momento della chiusura della valvola aortica l’allungamento precoce dei segmenti intermedi si è in genere propagato fin quasi all’apice; i segmenti basali sono invece gli ultimi a cominciare ad allungarsi. Il loro allungamento è generalmente associato all’inizio dell’afflusso mitralico nel ventricolo sinistro.

L’ischemia miocardica

Lo studio della funzione miocardica regionale è di fondamentale importanza nella valutazione dell’ischemia miocardica e della cardiopatia ischemica in generale, che è proprio caratterizzata da variazioni regionali della funzione sistolica e diastolica. A questo proposito si è sempre ritenuto che in presenza di ischemia miocardica le variazioni di funzione diastolica precedessero quelle della funzione sistolica; tuttavia, studi sperimentali mostrano chiaramente che le variazioni di funzione sistolica e diastolica si verificano simultaneamente o, addirittura, che i cambiamenti di funzione sistolica precedono quelli di funzione diastolica. La disponibilità attuale di tecniche Doppler tissutale ad alta risoluzione temporale offre la possibilità di verificare in clinica queste osservazioni e di migliorare la capacità di riconoscere gli effetti dell’ischemia miocardica. La figura 8 mostra le variazioni di deformazione sistolica che si verificano in presenza di diversi substrati ischemici (lavoro sperimentale).

Conclusioni

La funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, globale e regionale, può oggi essere studiata utilizzando il Doppler tissutale, che consente la valutazione quantitativa

della velocità di movimento dell'anello mitralico e della deformazione miocardica locale. In particolare, i parametri di deformazione, e cioè lo strain e lo strain rate, appaiono attualmente quelli di scelta per la valutazione delle anomalie contrattili indotte dall'ischemia o da alterazioni dell'architettura e della struttura delle pareti miocardiche in uno spettro ampio di patologie del ventricolo sinistro, che va dalle cardiomiopatie alle alterazioni miocardiche secondarie. In definitiva, grazie alle nuove tecnologie Doppler disponibili, la funzione ventricolare sinistra può essere valutata con maggiore accuratezza rispetto alle tecniche ultrasonore convenzionali, consentendo il riconoscimento della disfunzione ventricolare precoce e della disfunzione subendocardica.

Bibliografia

Sutherland GR, Hatle L, Rademakers FE, Claus P, D'hooge J, Bijnens BH. Doppler myocardial imaging. Leuven University Press, Leuven, Belgium, 2003.

Hatle L, Sutherland GR. Regional myocardial function: a new approach. *Eur Heart J* 2000; 21: 1337-1357.

Isaaz K. Tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular systolic and diastolic functions. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 431-442.

Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003; 16:1334-42.

Marwick TH. Clinical applications of tissue Doppler imaging: a promise fulfilled. *Heart* 2003; 89:1377-8.

Willenheimer R, Cline C, Erhardt L, et al. Left atrioventricular plane displacement: an echocardiographic technique for rapid assessment of prognosis in heart failure. *Heart* 1997; 78: 230-236.

Stoylen A, Skjaerpe T. Systolic long axis function of the left ventricle. Global and regional information. *Scand Cardiovasc J.* 2003; 37:253-8.

Gorcsan J III, Strum DP, Mandarino WA, Gulati VK, Pinsky MR. Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color-coded tissue Doppler echocardiography. *Circulation* 1997; 95:2423-2433.

Brodin LA, van der Linden J, Olstad B. Echocardiographic functional images based on tissue velocity information. *Herz* 1998; 23:491-498.

Sade LE, Severyn DA, Kanzaki H, Dohi K, Gorcsan J 3rd. Second-generation tissue Doppler with angle-corrected color-coded wall displacement for quantitative assessment of regional left ventricular function. *Am J Cardiol.* 2003; 92:554-60.

Palka P, Lange A, Fleming AD, Fenn LN, Bouki KP, Shaw TR, Fox KA, McDicken WN, Sutherland GR. Age-related transmural peak mean velocities and peak velocity gradients by Doppler myocardial imaging in normal subjects. *Eur Heart J.* 1996; 17:940-50.

Cardim N, Oliveira AG, Longo S, Ferreira T, Pereira A, Reis RP, Correia JM. Regional myocardial function in healthy adults: assessment through tissue Doppler echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 80:474-82.

Hees PS, Fleg JL, Dong SJ, Shapiro EP. MRI and echocardiographic assessment of the diastolic dysfunction of normal aging: altered LV pressure decline or load? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 286:H782-8.

Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin JP, Ayres NA, Bezold LI, O'Brian Smith E, Pignatelli RH. Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17:212-21.

Mottram PM, Leano R, Marwick TH. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *Am J Cardiol.* 2003; 92:1434-8.

Dandel M, Wellnhofer E, Hummel M, Meyer R, Lehmkühl H, Hetzer R. Early detection of left ventricular dysfunction related to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant.* 2003; 22:1353-64.

Poulsen SH, Andersen NH, Ivarsen PI, Mogensen CE, Egeblad H. Doppler tissue imaging reveals systolic dysfunction in patients with hypertension and apparent "isolated" diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003; 16: 724-31.

Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjærpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11:1013-1019.

Stoylen A, Heimdal A, Bjørnstad K, Torp HG, Skjærpe T. Strain rate imaging by ultrasound in the diagnosis of regional dysfunction of the left ventricle. *Echocardiography.* 1999; 16:321-329.

Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102: 1158-1164.

Li X, Jones M, Wang HF, Davies CH, Swanson JC, Hashimoto I, Rusk RA, Schindera ST, Barber BJ, Sahn DJ. Strain rate acceleration yields a better index for evaluating left ventricular contractile function as compared with tissue velocity acceleration during isovolumic contraction time: an in vivo study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003; 16:1211-6.

Hashimoto I, Li X, Hejmadi Bhat A, Jones M, Zetts AD, Sahn DJ. Myocardial strain rate is a superior method for evaluation of left ventricular subendocardial function compared with tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:1574-83.

Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, D'Hooge J, Weidemann F, Rademakers F, et al. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol.* 2001; 27:1087-1097.

Weidemann F, Eyskens B, Jamal F, Mertens L, Kowalski M, D'Hooge J, et al. Quantification of regional left and right ventricular radial and longitudinal function in healthy children using ultrasound-based strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002; 15:20-28.

Jamal F, Kukulski T, D'Hooge J, De Scheerder I, Sutherland G. Abnormal postsystolic thickening in acutely ischemic myocardium during coronary angioplasty: a velocity, strain, and strain rate Doppler myocardial imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:994-996.

Voigt JU, Arnold MF, Karlsson M, Hubbert L, Kukulski T, Hatle L, et al. Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from Doppler myocardial imaging indexes in normal and infarcted myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13:588-598.

Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K, Wiseth R, Vik-Mo H, Torp H, et al. Strain rate imaging by ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000; 13:1053-1064.

Jamal F, Kukulski T, Strotmann J, Szilard M, D'Hoogr J, Bijnens B, et al. Quantification of the spectrum of changes in regional myocardial function during acute ischemia in closed chest pigs: an ultrasonic strain rate and strain study. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:874-884.

Kukulski T, Jamal F, D'Hooge J, Bijnens B, De Scheerder I, Sutherland GR. Acute changes in systolic and diastolic events during clinical coronary angioplasty: a comparison of regional velocity, strain rate, and strain measurement. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:1-12.

Hoffman R, Altiok E, Nowak B et al. Strain rate measurement by Doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 443-449.

Bruch C, Gradaus R, Gunia S, Breithardt G, Wichter T. Doppler tissue analysis of mitral annular velocities: evidence for systolic abnormalities in patients with diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003; 16:1031-6

Nagueh SF, Rao L, Soto J, Middleton KJ, Khoury DS. Haemodynamic insights into the effects of ischaemia and cycle length on tissue Doppler-derived mitral annulus diastolic velocities. *Clin Sci (Lond).* 2004; 106:147-54.

Garcia EH, Perna E, Eduardo F, Ricardo O, Stella M, Jorge P, Marcelo A, Ariel P, Eduardo T, Leonardo R. Reduced systolic performance by tissue Doppler in patients with preserved and abnormal ejection fraction: new insights in chronic heart failure. *Echocardiography* 2004; 21: 205.

Oki T, Tanaka H, Yamada H, Tabata T, Oishi Y, Ishimoto T, Nagase N, Shinohara H, Sakabe K, Fukuda N. Diagnosis of cardiac amyloidosis based on the myocardial velocity profile in the hypertrophied left ventricular wall. *Am J Cardiol.* 2004; 93:864-9.

Mori K, Edagawa T, Inoue M, Nii M, Nakagawa R, Takehara Y, Kuroda Y, Tatara K. Peak negative myocardial velocity gradient and wall-thickening velocity during early diastole are noninvasive parameters of left ventricular diastolic function in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17:322-9

Kato T, Noda A, Izawa H, Nishizawa T, Somura F, Yamada A, Nagata K, Iwase M, Nakao A, Yokota M. Myocardial velocity gradient as a noninvasively determined index of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42:286-7.

Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Quinones MA, Roberts R, Marian AJ. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation.* 2003; 108:395-8.

**CAPITOLO 4- VALUTAZIONE DELLA DEFORMAZIONE
SISTOLICA DEL VENTRICOLO SINISTRO: LE NUOVE
METODICHE ECOCARDIOGRAFICHE BASATE SULL'UTILIZZO
DELLO "SPECKLE TRACKING".**

La valutazione dello strain e strain rate miocardico mediante Doppler tissutale ha dei limiti intrinseci alla metodica Doppler. In effetti per ottenere dati attendibili è necessario che il fascio ultrasonoro sia il più parallelo possibile alla direzione dello spostamento o della deformazione che si vuole misurare. In particolare quando l'angolo fra la direzione del Doppler e la direzione della deformazione raggiunge i 45° i valori di strain si avvicinano allo 0. Questo rappresenta un limite in particolare per la valutazione della funzione longitudinale nel ventricolo sinistro dilatato o distorto. Inoltre, sempre per lo stesso motivo, è possibile valutare lo strain radiale esclusivamente a livello della parete posteriore e del setto interventricolare. Un altro limite è legato agli artefatti da rumore che possono rendere particolarmente difficile la quantificazione dello strain rate. Infine la necessità di effettuare il tracking manuale dell'area campione durante il ciclo cardiaco ai fini di mantenere tale area all'interno dei bordi endocardici rende la metodica "time-consuming" e operatore dipendente.

Per ovviare a tali inconvenienti è stata sviluppata una nuova metodica che consente di estrapolare le informazioni di strain rate e strain a partire dalle immagini ottenute in B-mode in scala di grigio. Questo è reso possibile in seguito al miglioramento ottenuto nella risoluzione delle immagini 2-D con l'utilizzo della seconda armonica e l'incremento del frame rate. La tecnica (speckle tracking) si basa sul riconoscimento di gruppi di pixel all'interno della parete miocardica con specifiche caratteristiche acustiche che appunto per le loro caratteristiche di riflettività vengono seguiti frame per frame durante il ciclo cardiaco (Fig. 1). Dallo spostamento così calcolato è possibile estrarre sia le informazioni di velocità sia di strain rate e strain. Con i software attualmente in commercio viene tracciato manualmente il bordo endocardio in telesistole. Sulla base di tale traccia il

software esegue un tracking automatico e individua i segmenti di interesse. Dopo approvazione da parte dell'operatore, che, se ritiene opportuno può modificare la regione di interesse in base alla qualità del tracking, per tutte le regioni di interesse vengono visualizzati graficamente e numericamente i valori dei parametri di deformazione (che rappresentano la media dei valori calcolati all'interno delle singole regioni di interesse). (Fig. 2 e 3).

Le caratteristiche di tale metodica sono:

1. la possibilità di misurare come per il Doppler tutti i parametri: spostamento, velocità, strain e strain rate
2. la qualità dei dati dipende dalla qualità delle immagini bidimensionali e dal corretto posizionamento della regione di interesse
3. a differenza del Doppler in cui vengono selezionate delle aree di interesse (tipicamente 12 mm x 6) all'interno della parete miocardica, con lo speckle tracking vengono automaticamente selezionati i segmenti miocardici. I valori di strain ottenuti rappresentano la media dei valori all'interno del segmento
4. l'assenza di angolo-dipendenza con il fascio ultrasonoro rende misurabile in tutti i segmenti miocardici (asse lungo apicale e asse corto parasternale) la deformazione longitudinale, radiale e circonferenziale (Fig 4). In particolare per ogni segmento analizzato è possibile ricavare l'informazione di deformazione contemporaneamente in due direzioni ortogonali (da cui 2-Dimensional strain o semplicemente "2-D strain" mentre il Doppler strain viene da alcuni definito 1-Dimensional strain)
5. la possibilità di calcolare automaticamente lo strain globale come media di tutti i segmenti.
6. la rapidità di esecuzione della misura
7. la maggiore automaticità che riduce la variabilità intra e interoperatore.

I limiti sono principalmente legati al frame rate più basso rispetto al Doppler tissutale. Questo può essere problematico per gli eventi del ciclo cardiaco di breve durata quali le fasi isovolumetriche e i valori di picco diastolici.

Lo strain Doppler è stato validato nei confronti dello strain ottenuto mediante risonanza magnetica cardiaca con il tagging RMN cardiaca (Edvarsen T e coll). Per quel che riguarda il 2-D strain attualmente è stato validato nei confronti della risonanza magnetica cardiaca (tagging) lo strain longitudinale (Amundsen BH e coll). Becker M e coll hanno invece confrontato la quantificazione della funzione regionale radiale e circonferenziale mediante 2-D strain con l'analisi della funzione sistolica regionale mediante risonanza magnetica. I risultati hanno documentato l'accuratezza dello strain radiale e circonferenziale.

Bibliografia

Edvarsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JAC, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans. Validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106:50-56.

Becker M, Bilke E, Kuhl H, Katoh M, Kramann R, Franke A, Bucker A, Hanrath P, Hoffmann R. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in 2-D echocardiographic images allows quantitative assessment of regional left ventricular function. *Heart* 2006.

Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:1021-9.

Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvarsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JAC, Smiseth OA, Slordahl SA. Noninvasive myocardial strain measurements by speckle tracking echocardiography. Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:789-93.

Langeland S, D'hooge J, Wouters PF, Leather A, Claus P, Bijns B, Sutherland GR. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation* 2005; 112:2157-2162.

Urheim S, Edvarsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography: validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*. 2000;102:1158-1164.

Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:630-3.

CAPITOLO 5-APPLICAZIONI CLINICHE DELLO STUDIO DELLA DEFORMAZIONE MIOCARDICA

In questo capitolo vengono riassunti i lavori cui la dottoranda ha contribuito come prima autrice o come co-autrice riguardanti le applicazioni cliniche dello studio della deformazione miocardica mediante metodiche ultrasonore.

1. Ultrasonic Evaluation of Left Ventricular Remodeling in Patients with Acute STEMI Treated with Granulocyte colony Stimulating Factor *(Merli E, Mele D, Censi S, Valgimigli M, Gardini E, Malagutti P, Ferrari R; under submission)*

In questo lavoro 20 pazienti ricoverati presso l'UTIC di Ferrara con diagnosi di STEMI sono stati randomizzati a trattamento con fattore di crescita stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) verso placebo. Dal punto di vista ecocardiografico i pazienti sono stati studiati in prima giornata e a 6 mesi. Oltre ai parametri standard quali VTD, VTS e frazione di eiezione è stato misurato lo strain longitudinale mediante metodica Doppler e lo strain radiale mediante 2-D strain. I risultati hanno mostrato un miglioramento della frazione di eiezione a 6 mesi nel gruppo trattato con G-CSF rispetto ai controlli. L'analisi della deformazione miocardica regionale dei segmenti infartuati ha mostrato un miglioramento a 6 mesi della deformazione longitudinale in entrambi i gruppi mentre la deformazione radiale migliorava solo nei pazienti trattati con G-CSF. Questo poteva spiegare le differenze fra i due gruppi in termini di frazione di eiezione.

2. Ultrasound Detection of Early Left Ventricle Involvement in Asymptomatic Patients with Systemic Sclerosis *(Mele D, Censi S, La Corte R, Merli E, Lo Monaco A, Locaputo A, Ceconi C, Trotta F, Ferrari R; under submission)*

In questo lavoro sono stati studiati 35 pazienti affetti da sclerodermia e 35 controlli sani. E' stato effettuato uno studio dello strain e dello strain rate longitudinale mediante metodica Doppler e uno studio del backscatter, quale indice di fibrosi. E' stata

documentata una riduzione dei valori di strain e di strain rate sistolico nei pazienti affetti da sclerodermia, in particolari in coloro affetti dalla forma diffusa. Tale riduzione della deformazione sistolica longitudinale correlava con la presenza di fibrosi miocardica valutata mediante backscatter.

3. Changes in Systolic left ventricular function in isolated mitral regurgitation. A strain rate imaging study (Marciniak A, Claus P, Sutherland GR, Marciniak M, Karu T, Baltabaeva A, Merli E, Bijmens B, Jahangir M. *European Heart Journal* 2007; 28:2627-2636)

In questo lavoro sono stati studiati 77 soggetti: 54 asintomatici con insufficienza mitralica non ischemica suddivisi in tre gruppi: insufficienza mitralica lieve, moderata, severa e 23 soggetti sani. E' stato calcolato in ogni soggetto lo strain radiale (parete posteriore) e lo strain longitudinale (setto e parete laterale) mediante metodica Doppler. Il picco dello strain rate sistolico sia radiale sia longitudinale era significativamente ridotto nel gruppo di pazienti con insufficienza mitralica severa rispetto agli altri gruppi e correlava in modo inverso con le dimensioni telediastoliche e telesistoliche del ventricolo sinistro. In particolare i valori di strain e strain rate risultavano ridotti in presenza di diametro telesistolico del ventricolo sinistro <4,5 cm (valore utilizzato come cut-off per indicazione all'intervento chirurgico in pazienti asintomatici con insufficienza mitralica severa). I valori di strain e strain rate corretti per il volume telediastolico correlavano con l'aumento del volume rigurgitante. Pertanto il picco dello strain rate sistolico corretto per il volume telediastolico potrebbe essere un parametro utile per identificare la presenza di disfunzione miocardica subclinica in pazienti con insufficienza mitralica severa.

4. Tako-Tsubo cardiomyopathy: new insights into the possible underlying pathophysiology (Merli E, Sutcliffe S, Gori M, Sutherland GR; *Eur J Echocardiography* 2006; 7:53-61)

In questo lavoro è stato ipotizzato un possibile meccanismo fisiopatologico multifattoriale che potrebbe essere alla base della sindrome di Tako-Tsubo o apical

ballooning. In particolare in condizioni di stress fisico e/o emotivo in pazienti con anatomia del setto interventricolare favorente lo sviluppo di un gradiente all'efflusso ventricolare (es setto sigmoideo, ipertrofia localizzata a livello del setto basale) la presenza di uno stato di disidratazione con conseguente riduzione del precarico determina lo sviluppo di un gradiente medio-ventricolare. Il conseguente sovraccarico acuto di pressione a livello dell'apice unitamente allo tossicità catecolaminica (che si manifesta prevalentemente a livello apicale) porterebbero ad una sofferenza degli strati subendocardici del miocardio apicale con conseguente stordimento. Nel momento in cui i segmenti medio-apicali diventano disfunzionanti il gradiente si risolve e il miocardio stordito recupera gradualmente la sua funzione. In quest'ambito lo studio della deformazione miocardica è stato applicato sia in condizioni basali sia dopo eco-stress con dobutamina a bassa dose. Le analisi delle curve di strain longitudinale hanno confermato in tutti i pazienti i dati sperimentali disponibili in letteratura sulla deformazione miocardica nei diversi substrati ischemici: in presenza di miocardio stordito il picco di deformazione sistolica è ridotto con una quota significativa di deformazione post-sistolica; tale pattern va incontro a normalizzazione durante eco-stress con dobutamina a bassa dose.

Nella sezione Allegati vengono riportati i lavori in esteso.

Figure-Capitolo 1

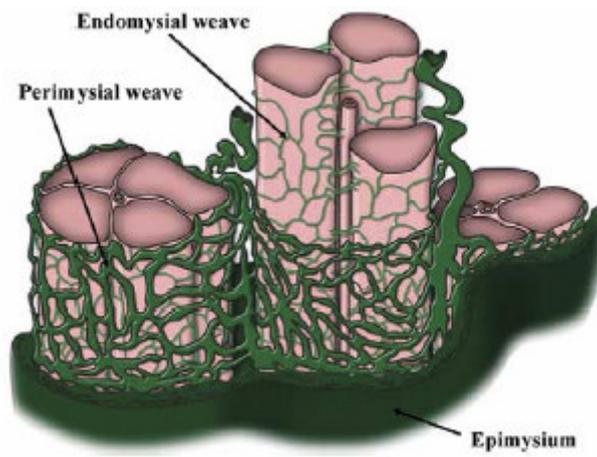


Figura 1. Organizzazione dei miociti e delle miofibre.

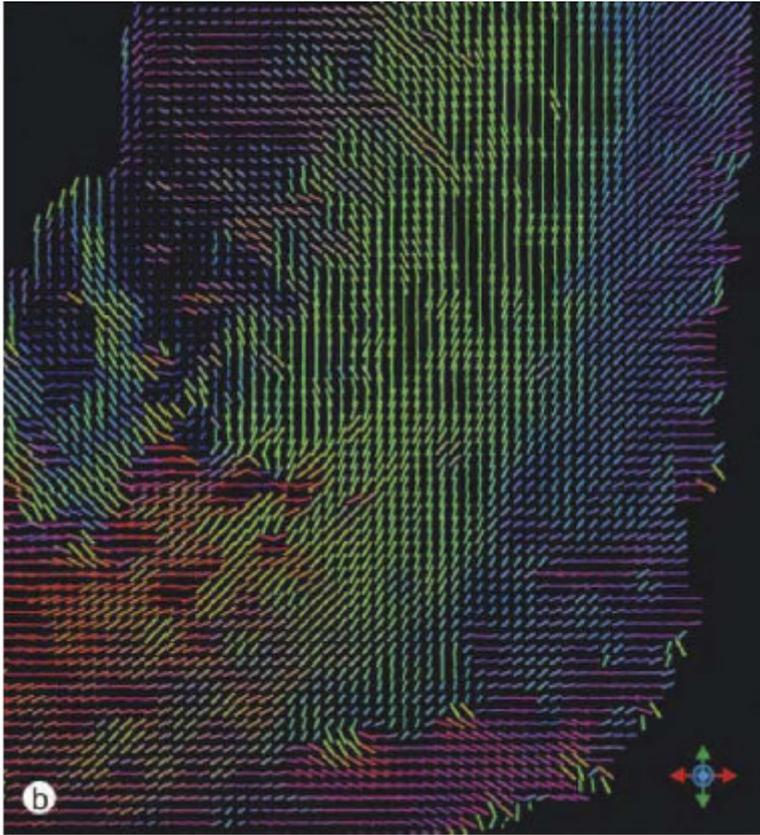


Figura 2. Visualizzazione dell'orientamento dei gruppi di miofibre mediante risonanza magnetica con tecnica di "diffusion tensor imaging". (Schmid P, *Eur J Cardiothorac Surg* 2005)

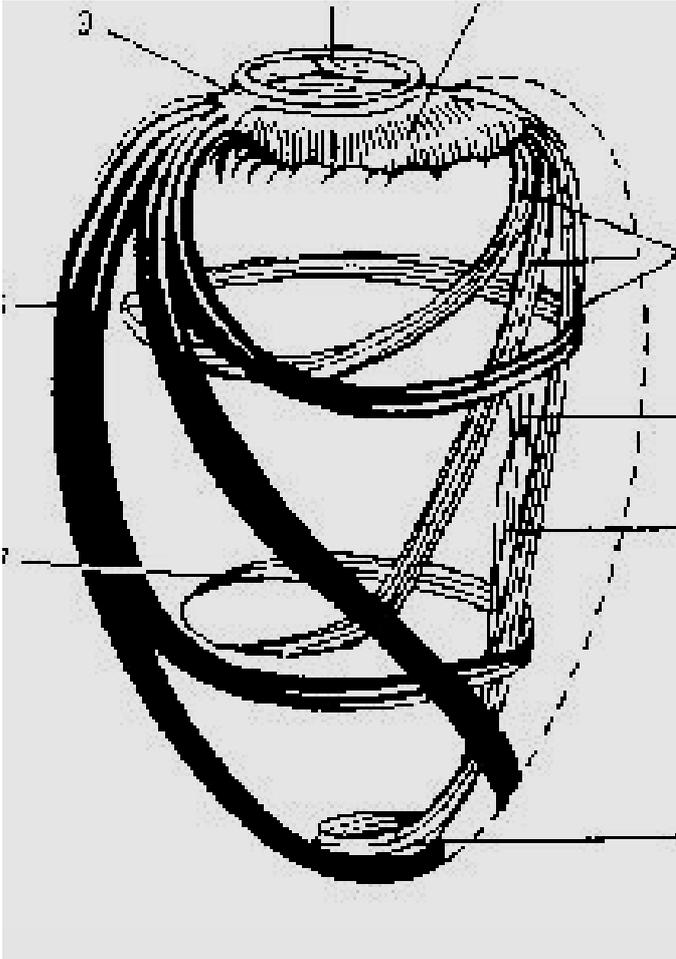


Figura 3. Decorso e orientamento dei gruppi di miofibre.

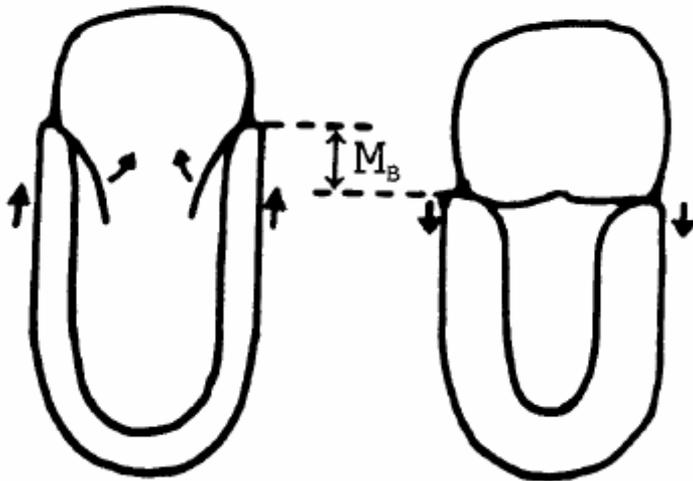


Fig 4. Movimento di abbassamento dell'anello mitralico (*Emilsson K, Clin Physiol 2001*).

Figure-Capitolo 3

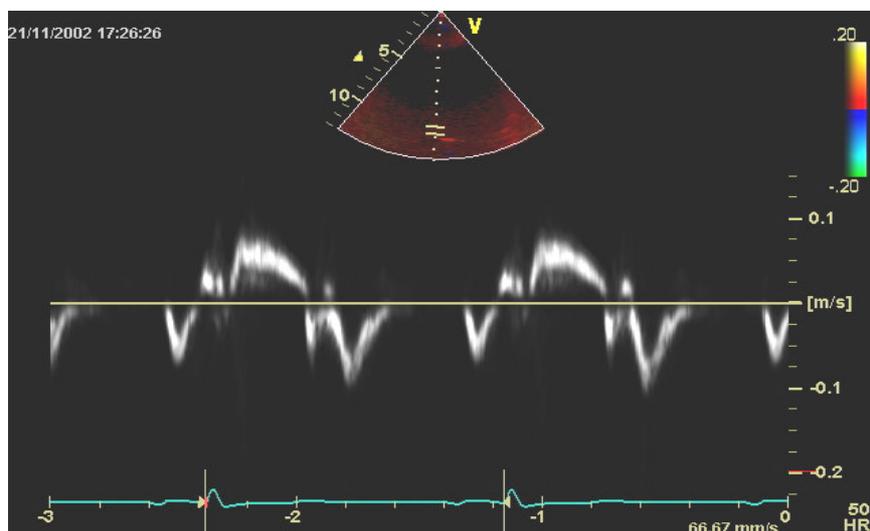


Figura 1. Spettro delle velocità dell'anello mitralico settale misurate mediante Doppler pulsato tissutale.

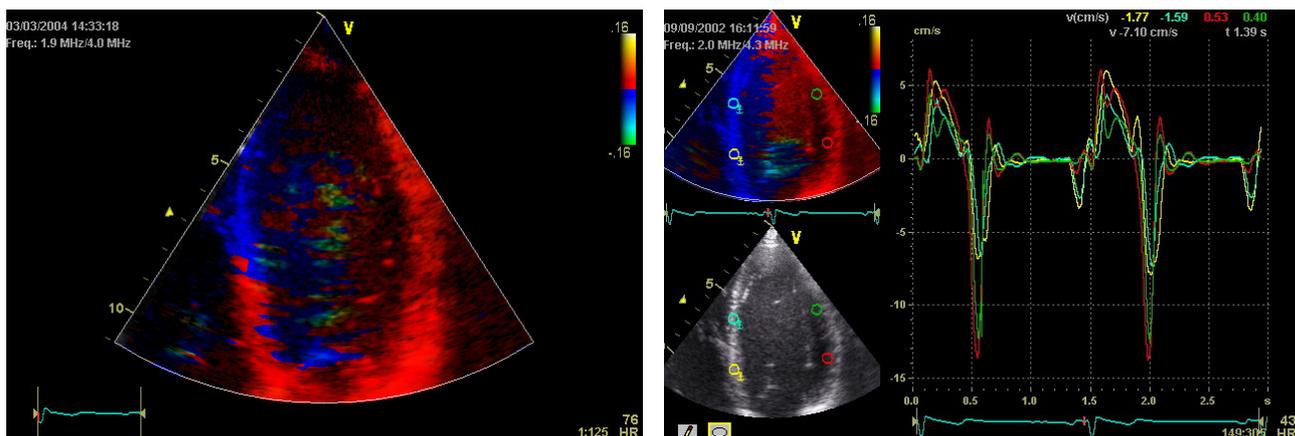


Figura 2. Color Doppler: a sinistra le velocità miocardiche sono mappate in bi-dimensionale; a destra vengono estratte le curve di velocità che si riferiscono alle zone di interesse scelte dall'operatore (cerchietti colorati).

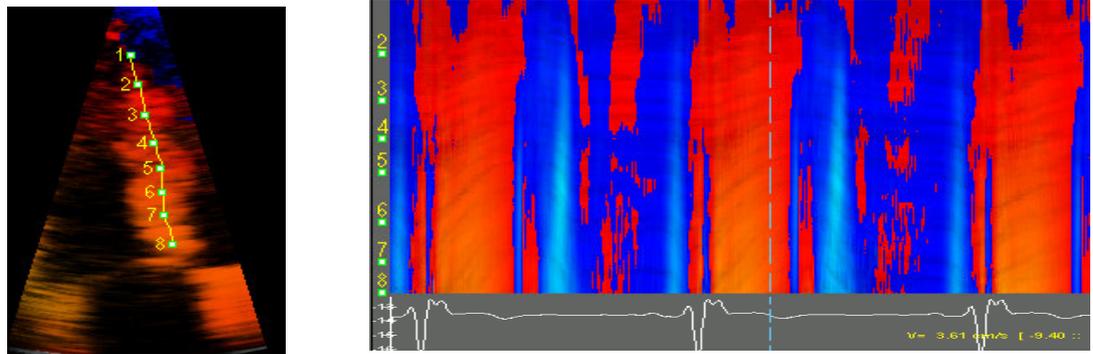


Figura 3. Ricostruzione M-mode delle velocità della parete settale. Dall'alto verso il basso: apice-base.

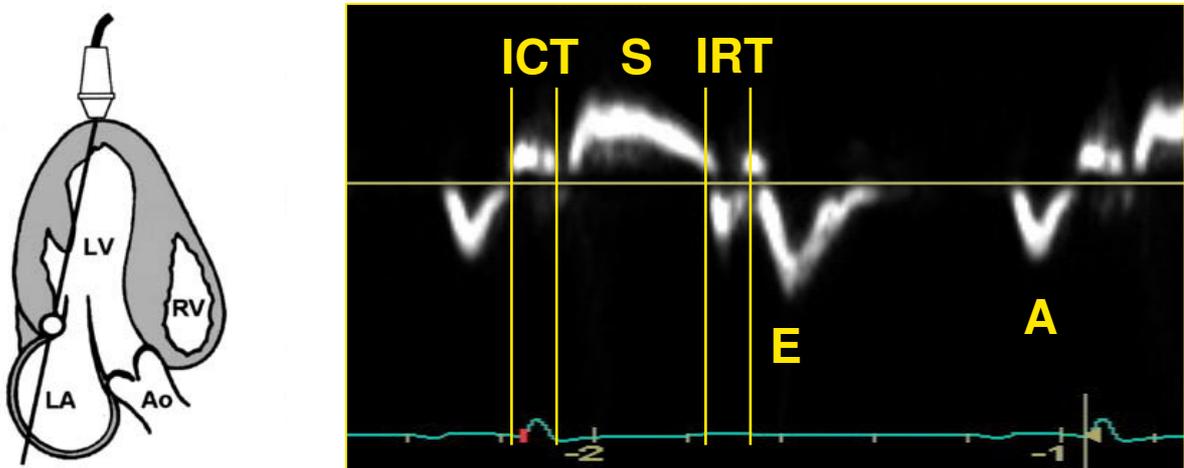


Figura 4. Curva di velocità dell'anello mitralico: fasi del ciclo cardiaco. ICT: contrazione isovolumetrica; S: sistole eiettiva; IRT: rilasciamento isovolumetrico; onda E e onda A diastoliche.

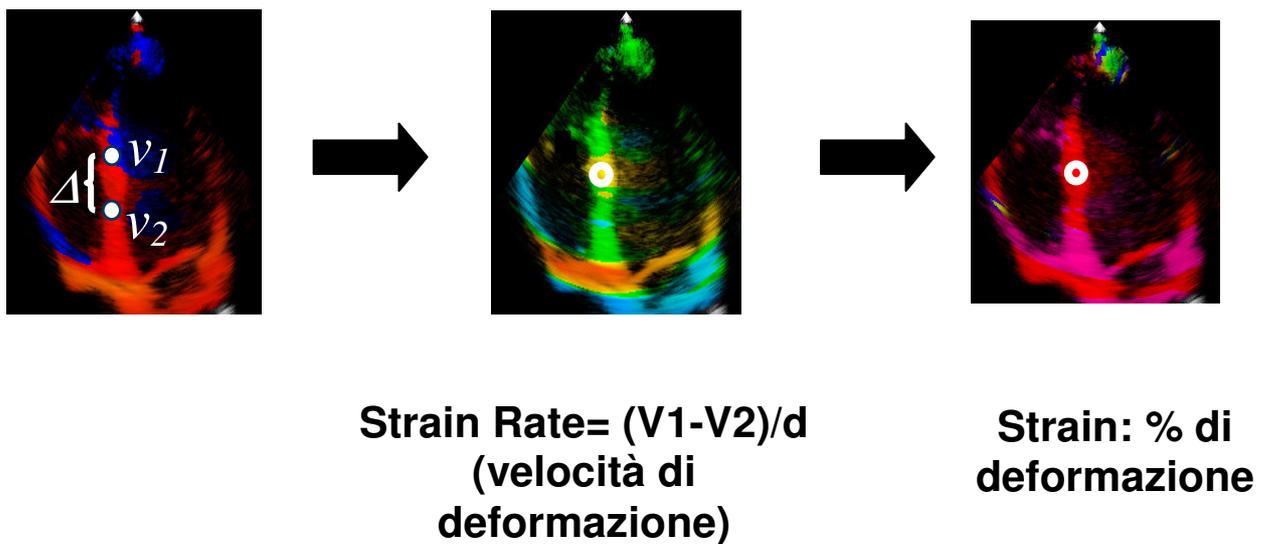


Figura 5. Dal gradiente di velocità tra due punti del miocardio viene calcolato lo strain rate che rappresenta la velocità con cui si verifica la deformazione e da quest'ultimo lo strain che rappresenta l'entità o percentuale di deformazione rispetto alla lunghezza iniziale (strain planare= $(L-L_0)/L_0$).

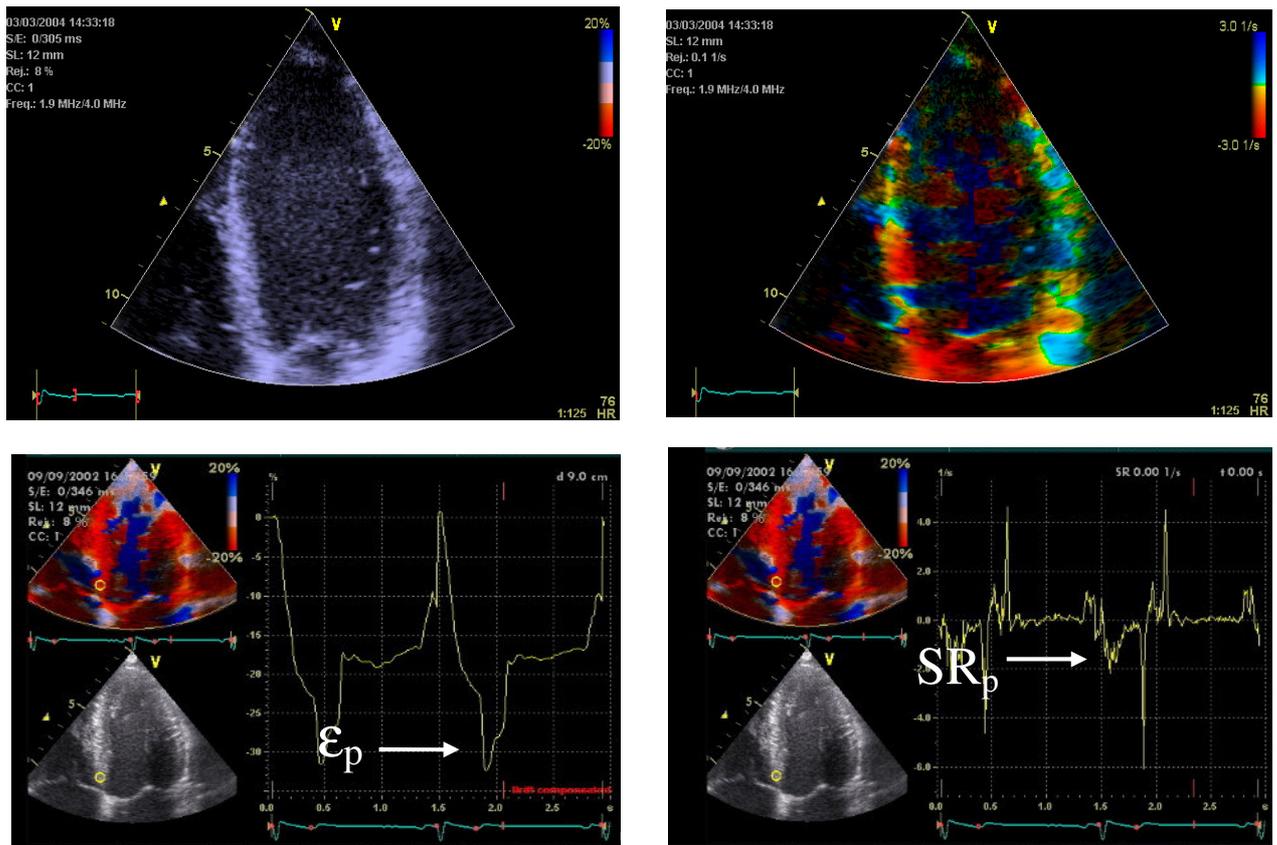


Figura 6. A sinistra-in alto: visualizzazione bi-dimensionale dello strain; -in basso: curva di strain, la freccia indica il picco dello strain sistolico. A destra-in alto: visualizzazione bi-dimensionale dello strain-rate; -in basso: curva di strain rate, la freccia indica il picco dello strain rate sistolico.

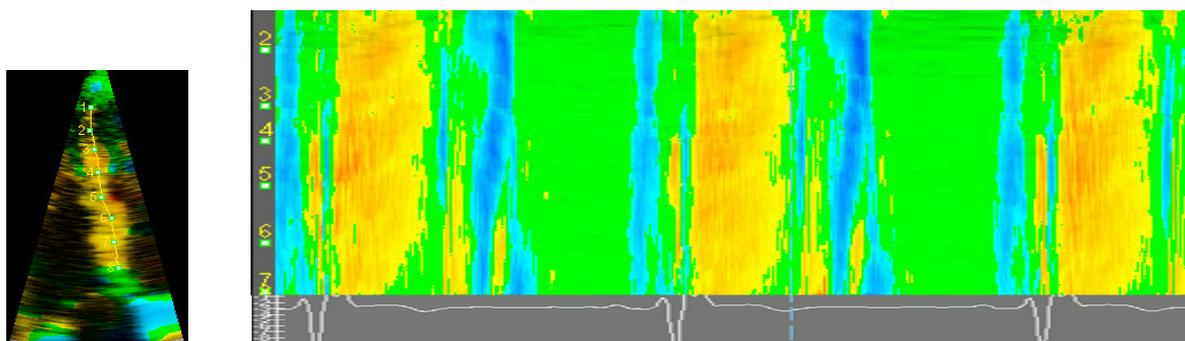


Figura 7. Ricostruzione M-mode dello strain rate della parete settale. Dall'alto verso il basso: apice-base.

TABLE 2. Summary of Deformation Characteristics at Rest and During Dobutamine Stress for Each Ischemic Substrate

	Rest			Dobutamine Stress		
	SR _{SYS}	ε _{SYS}	PSI	SR _{SYS}	ε _{SYS}	PSI
Control	5/s	60 %	2 %	↗	↘	→
Stunning	↓	↓	↑	↗	↗	↘
Acute ischemia	↓	↓	↑	↘	↘	↗
Nontransmural MI	↓	↓	↑	↘	→	↗
Transmural MI	↓↓	↓↓	↑↑	→	→	→

MI indicates myocardial infarction; ↓, lower vs controls; ↑, higher vs controls; →, no change vs rest values; ↗, increase vs rest values; ↘, decrease vs rest values; and ↘, initial increase at low-dose dobutamine and a further decrease with higher dobutamine dose.

The responses included in the Stunning and Acute ischemia rows are taken from our prior work on stunning and acute ischemia. See Jamal et al.^{4B}

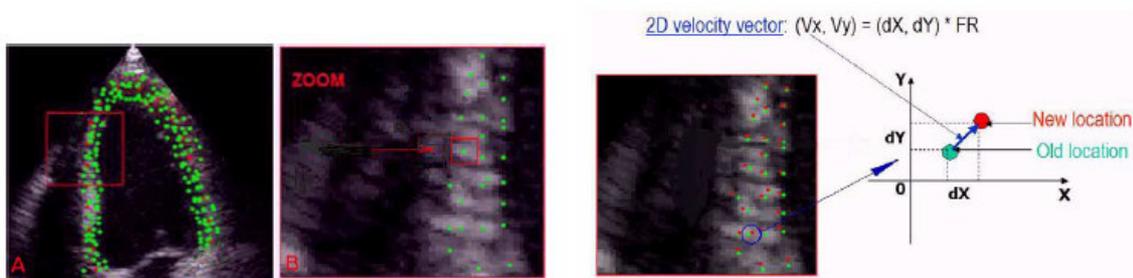
Figura 8. Variazioni della deformazione miocardica in termini di picco sistolico dello strain rate (SR), picco sistolico dello strain (ε), e deformazione post-sistolica (PSI). Da Weidemann et al, Circulation 2003; 107: 883-888

Figure-Capitolo 4

Two-dimensional Strain-A Novel Software for Real-time Quantitative Echocardiographic Assessment of Myocardial Function

Marina Leitman, MD, Peter Lysyansky, PhD, Stanislav Sidenko, Vladimir Shir, Eli Peleg, MD, Michal Binenbaum, Edo Kaluski, MD, FACC, Ricardo Krakover, MD, and Zvi Vered, MD, FACC, FESC, *Haifa and Tel Aviv, Israel*

(*J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1021-9.)



Two-dimensional strain software identifies natural acoustic markers in myocardium in actual size (A) and zoom (B). Green dots, Center of each acoustic marker.

Real-time tracking of natural acoustic marker during two consecutive frames by 2-dimensional strain software.

Figura 1. Gruppi di pixel all'interno della parete miocardica vengono seguiti attraverso i frame, viene calcolato lo spostamento e la velocità di spostamento.

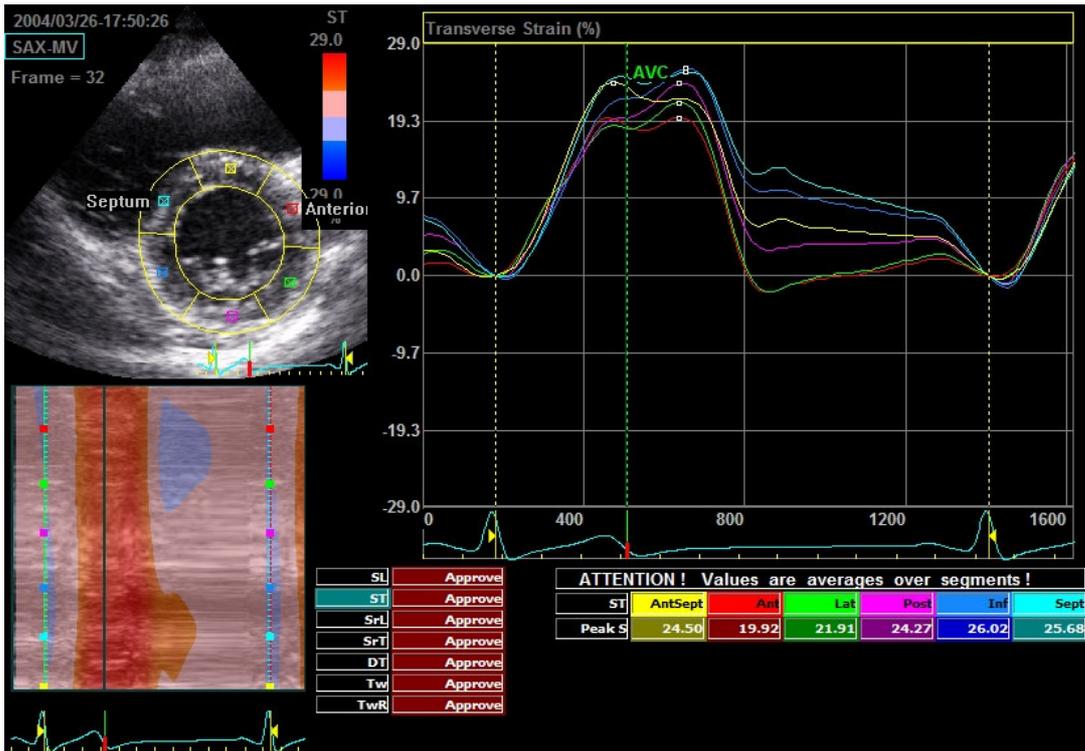


Figura 2. Parasternale asse corto. In alto a sinistra è visualizzata la regione di interesse suddivisa in 6 segmenti. Il software estrae le curve di strain visualizzate a destra in alto. A destra in basso sono visualizzati i valori di strain per ogni segmento.

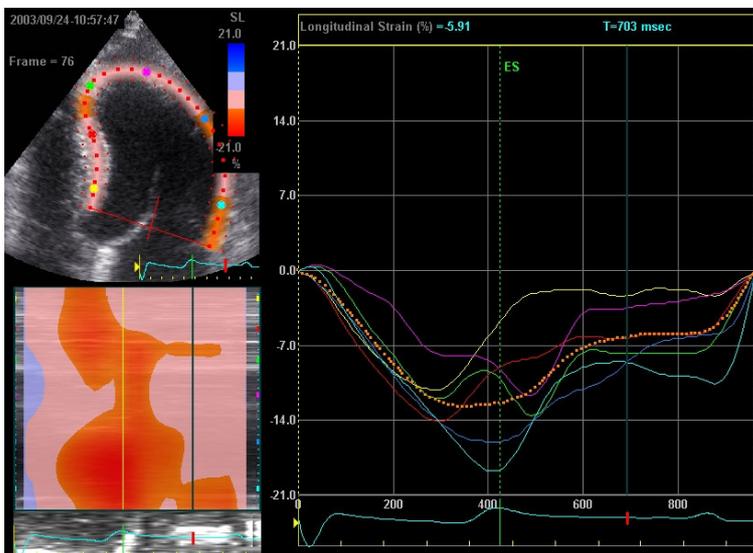


Figura 3. Strain longitudinale dei 6 segmenti visualizzabili in sezione apicale 4 camere. In arancione è visualizzata la curva di strain globale.

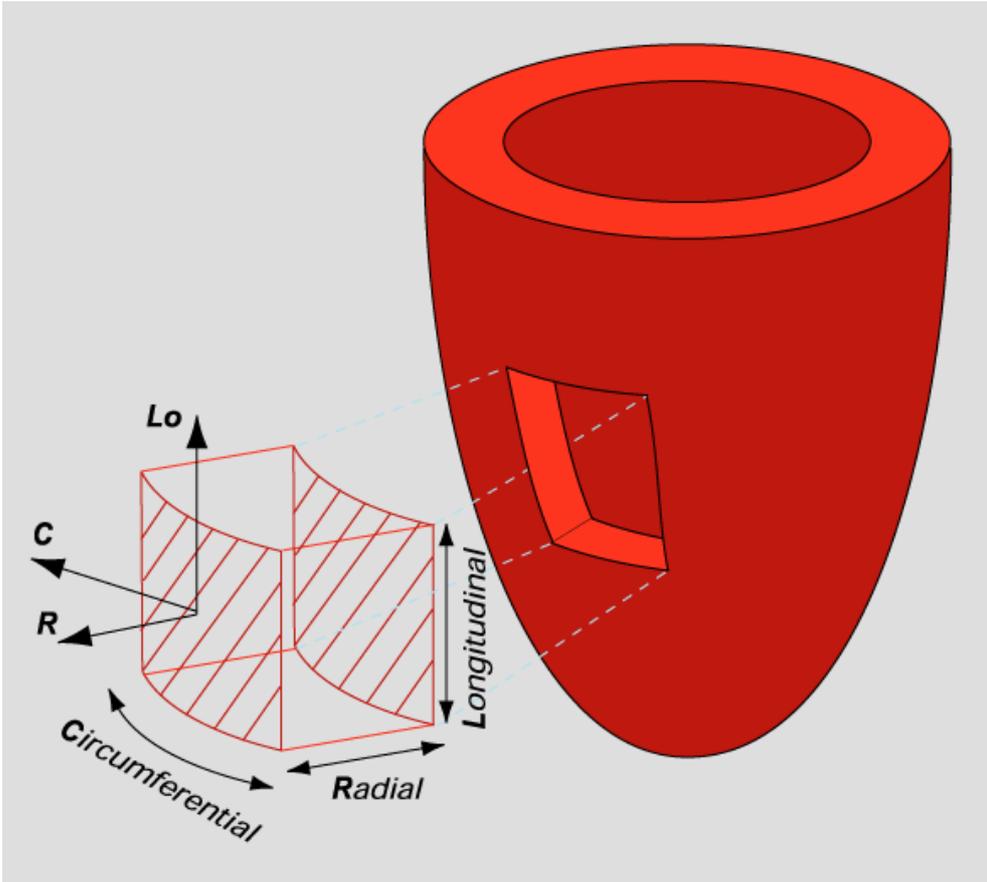


Figura 4. Direzione della deformazione miocardica nei tre piani ortogonali.

