

# Il Doppler tissutale pulsato illustrato ad uno specializzando in cardiologia

Maurizio Galderisi, Stefano Nistri, Gerardo Ansalone, Frank Lloyd Dini, Giovanni Di Salvo, Sabina Gallina, Donato Mele, Roberta Montisci, Susanna Sciomer, Sergio Mondillo, Vitantonio Di Bello, Paolo Nicola Marino, per il Gruppo di Studio di Ecocardiografia della Società Italiana di Cardiologia

## Key words:

Diastolic function;  
Echocardiography;  
Filling pressure;  
Heart failure;  
Pulsed tissue Doppler;  
Systolic function.

**Tissue Doppler is an ultrasound tool representing a useful completion of standard Doppler echocardiographic examination. The placement of pulsed tissue Doppler sample volume at the level of the different sites of the mitral annulus allows to obtain information on left ventricular global longitudinal (systolic and diastolic) function, whereas the sampling of tricuspid lateral annulus gives similar information on the right ventricular chamber. Myocardial early diastolic velocity ( $E_m$ ) is a marker of ventricular diastolic relaxation and the ratio obtainable between transmitral (or transtricuspid) E velocity and annular  $E_m$  ( $E/E_m$  ratio) is an accurate index of the level of filling pressure of the assessed ventricular chamber. Myocardial systolic velocity ( $S_m$ ) as well as the frequency of acceleration of pre-systolic velocity, occurring during isovolumic contraction time, are indexes of systolic performance and their reduction is evident in several cardiac pathologies. Tissue Doppler-derived systolic and diastolic indexes have a recognized prognostic value in heart failure and after acute myocardial infarction. In these conditions they are able to predict both left ventricular remodeling and mortality.**

(G Ital Cardiol 2007; 8 (2): 000-000)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 28 settembre 2006; nuova stesura il 9 novembre 2006; accettato il 13 novembre 2006.

## Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio Galderisi

Laboratorio  
di Ecocardiografia  
Divisione di  
Cardioangiologia-UTIC  
Dipartimento di Medicina  
Clinica e Sperimentale  
Università degli Studi  
"Federico II"  
Via S. Pansini, 5  
80131 Napoli  
E-mail:  
mgalderi@unina.it

## Introduzione

L'esame flussimetrico Doppler rappresenta un completamento dell'esame ecocardiografico standard, mono- e bidimensionale, atto alla studio dell'emodinamica valvolare e della funzione sia sistolica che diastolica dei due ventricoli. Nell'analisi Doppler dei flussi ematici le basse frequenze ad elevata energia generate dal movimento di parete sono state per anni filtrate ed eliminate volutamente dal segnale d'origine, come una possibile fonte di errore e confusione nell'interpretazione dei flussi endocavitari. Poiché queste frequenze sono generate dalle strutture parietali in movimento, si è, progressivamente, arrivati a considerare che esse contengano, in realtà, informazioni di rilievo per la valutazione delle proprietà miocardiche. E che, come tali, siano utilizzabili mediante l'esclusione di particolari filtri ("high-pass filters"), al fine di analizzare la dinamica delle pareti ventricolari durante l'intero ciclo cardiaco. Già le prime descrizioni sul Doppler tissutale (TD) ad onda pulsata degli anni '80, proposte da Isaaq et al.<sup>1,2</sup>, avevano suggerito le potenzialità di questa tecnologia nella valutazione della funzione miocardica longitudinale. Da allora fino ad oggi si è assistito ad un imponente sviluppo tecnologico ri-

spetto all'originale TD pulsato, dalla modalità color che consente di stimare velocità miocardiche medie, fino allo "strain rate imaging" (SRI), che misura gli indici di deformazione di parete, e il concetto della valutazione della funzione miocardica basato sui principi Doppler è divenuto sempre più popolare<sup>3-7</sup>. Di fatto, gran parte degli apparecchi ecocardiografici delle ultime generazioni, compresi alcuni degli ultimi modelli portatili, presentano il software per il TD pulsato insieme alle metodiche ultrasonore e Doppler standard. Lo scopo di questa rassegna è, pertanto, quello di illustrare le caratteristiche tecniche e soprattutto cliniche del TD pulsato, proponendolo quale completamento, semplice e fattibile, dell'esame eco-Doppler standard.

## Come si effettua la registrazione e l'analisi del Doppler tissutale pulsato

Il TD può essere eseguito secondo due modalità: il TD ad onda pulsata e il color TD. Il TD ad onda pulsata misura le velocità di picco ed è particolarmente adatto alla valutazione della funzione longitudinale; con il color TD una codifica a colori delle velocità miocardiche è sovrapposta alle immagini in scala dei grigi (mono- e bidimen-

sionali), indicandone direzione e velocità del movimento. Il color TD, la cui analisi viene eseguita off-line, valuta quindi le velocità medie, inferiori per ampiezza a quelle studiate con il TD pulsato.

### Doppler tissutale pulsato degli anelli valvolari

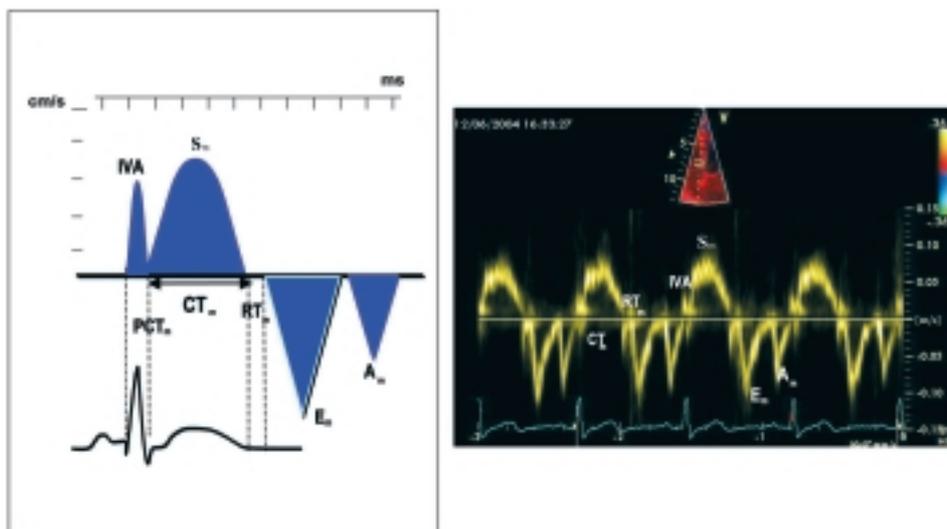
Le velocità longitudinali miocardiche possono essere registrate mediante TD pulsato dall'approccio apicale (sezioni 4 camere, 2 camere e 3 camere)<sup>8</sup>, tenendo presente che il posizionamento a livello dell'anello valvolare mitralico valuta il movimento sisto-diastolico globale del ventricolo sinistro e quello a livello dell'anello tricuspdale è, invece, espressione dell'analogo movimento del ventricolo destro. Posizionando un volume campione di piccole dimensioni (<5 mm) nella parte dell'anello mitralico che si vuole analizzare si ottiene la registrazione spettrale delle velocità e degli intervalli di tempo a livello miocardico. Al fine di una registrazione ottimale, sia il guadagno che i filtri devono essere regolati su bassi livelli. In relazione al fatto che la velocità dei segmenti miocardici è massima alla base cardiaca e minima all'apice (gradiente base-apice), per misurare la funzione di una parete miocardica si adoperano le velocità dei segmenti basali. Benché i ricercatori della Mayo Clinic preferiscano il posizionamento del volume-campione a livello dell'anello mitralico settale (la parte settale dell'anello mitralico si muove in direzione quanto mai parallela al fascio ultrasonoro ed è meno influenzata dal movimento di traslazione del cuore)<sup>9</sup>, l'American Society of Echocardiography incoraggia il posizionamento dello stesso volume-campione alla giunzione tra la parete ventricolare sinistra laterale e l'anello mitralico<sup>8</sup>. È stato anche proposto l'utilizzo della media dei valori anulari (settale + laterale/2)<sup>10</sup>. In presenza di alterazioni della cinesi regionale del ventricolo sinistro può essere utile registrare il TD pulsato an-

che a livello dell'anello mitralico inferiore ed anteriore (sezione 2 camere).

Il pattern standard del TD pulsato comprende una velocità miocardica sistolica ( $S_m$ ) anterograda (al di sopra della linea di base) e due velocità miocardiche diastoliche, proto-diastolica ( $E_m$ ) ed atriale ( $A_m$ ), retrograda. Spesso è riconoscibile anche una velocità pre-sistolica, anterograda (tra la fine della  $A_m$  e l'inizio della  $S_m$ )<sup>11</sup>: tale velocità non sempre è misurabile con precisione a livello dell'anello mitralico mentre la sua determinazione è quanto mai accurata a livello dell'anello valvolare tricuspdale dove tutte le velocità hanno una maggiore ampiezza in relazione al carico ridotto a cui è sottoposta questa camera cardiaca ed al prevalere dell'accorciamento longitudinale su quello circonferenziale. Nelle scale dello schermo ecocardiografico le velocità miocardiche del TD sono espresse sull'asse delle ordinate in m/s ma, essendo di bassa ampiezza rispetto a quelle proprie dei flussi endocavitari, è bene che esse siano concettualmente convertite in cm/s. In aggiunta, sull'asse delle ascisse possono essere misurati anche i tempi miocardici (in ms) (Figura 1). Nel loro insieme velocità ed intervalli di tempo forniscono informazioni quantitative sulla funzione ventricolare longitudinale, sistolica e diastolica, in maniera simile a quanto ottenibile con la semplice valutazione M-mode degli anelli valvolari. La concordanza tra le due metodiche appare, in tal senso, molto buona<sup>12</sup>, con il vantaggio da parte del TD di una maggiore immediatezza visiva e di una maggiore facilità nell'effettuare le misure.

### Limiti del Doppler tissutale pulsato

Oltre l'angolo-dipendenza, che è limite comune, comunque, a tutte le metodiche Doppler, e la limitata ri-



**Figura 1.** Schema di pattern Doppler tissutale pulsato (a sinistra) ed equivalente pattern registrato a livello dell'anello mitralico laterale (a destra).  $A_m$  = velocità miocardica atriale;  $CT_m$  = tempo di contrazione miocardica;  $E_m$  = velocità miocardica sistolica; IVA = frequenza di accelerazione della velocità pre-sistolica;  $PCT_m$  = tempo di precontrazione miocardica;  $RT_m$  = tempo di rilascio miocardico;  $S_m$  = velocità miocardica sistolica.

soluzione spaziale, cui consegue l'impossibilità di differenziare le velocità subendocardiche da quelle subepicardiche, va menzionato il problema del gradiente base-apice delle velocità (più elevate alla base, con una progressiva riduzione verso l'apice). Le tecniche innovative derivate dall'analisi color TD off-line, in particolare lo SRI, sono state sviluppate anche al fine di superare tale limite<sup>4,7</sup>. L'American Society of Echocardiography suggerisce la registrazione del segnale TD a livello anulare di ciascuna delle pareti miocardiche da valutare<sup>8</sup>. Un altro limite importante è rappresentato dall'influenza esercitata sul pattern TD pulsato di un singolo segmento miocardico dal movimento cardiaco globale e dall'effetto di trascinamento ("tethering") dei segmenti contigui: questo è il motivo per cui anche una parete miocardica necrotica può conservare un segnale velocimetrico TD e per cui l'ipotesi di un possibile utilizzo della metodica ai fini di un'analisi quantitativa durante eco-stress (identificazione di ischemia e/o di vitalità) è rapidamente tramontato, risultando inconsistente rispetto alle attese. Questo limite è, del resto, comune anche alla tecnologia più avanzata del color TD<sup>13</sup>, che presenta, però, il vantaggio di consentire il campionamento multiplo e contemporaneo di più pareti e segmenti miocardici, caratteristica questa particolarmente utile nell'analisi della sincronia ventricolare. Lo SRI<sup>6,7</sup> appare, in realtà, capace di superare i limiti tanto del TD pulsato che del color TD ma questa metodica, frutto di elaborazione del segnale ottenibile proprio dal color TD, appare al momento alquanto complessa, necessita di software sofisticati e costosi, presenta problemi di fattibilità e riproducibilità in mani poche esperte e non è, quindi, allo stato attuale una tecnologia pronta per un'applicazione clinica su larga scala. Di fatto, l'American Society of Echocardiography attribuisce dignità diagnostica per fini clinici al TD pulsato ma non al color TD e alle metodiche derivate<sup>8</sup>.

Ad oggi, pur con i limiti sopra descritti, il TD pulsato rappresenta un naturale completamento dell'esame ecocardiografico Doppler standard, dotato come è di ottima fattibilità e riproducibilità<sup>14,15</sup>. Del TD pulsato sono stati riportati valori di normalità per fasce di età<sup>16,17</sup>, così da permettere il riconoscimento delle alterazioni patologiche delle pareti miocardiche anche nelle fasi subcliniche.

### **Applicazioni cliniche del Doppler tissutale pulsato**

La funzione globale del ventricolo sinistro dipende dalla capacità contrattile e di rilasciamento delle fibre miocardiche orientate longitudinalmente così come di quelle orientate in maniera circonferenziale<sup>18</sup>. La quantificazione della funzione ventricolare nell'asse longitudinale è rilevante clinicamente in quanto contrazione e rilasciamento in questa direzione sono dovute principalmente all'attività delle fibre subendocardiche<sup>18</sup>, sul-

le quali si esercita l'alterazione miocardica primaria in molte patologie cardiache inclusa quella ischemica. Poiché l'apice del cuore rimane stazionario durante tutto il ciclo cardiaco, lo studio del movimento dell'anello (mitralico o tricuspide) rappresenta una stima accurata sia della contrazione che del rilasciamento del ventricolo corrispondente. Il TD è in grado di quantificare la velocità e il timing con cui avviene questo movimento e su questo presupposto si basano tutte le sue applicazioni cliniche.

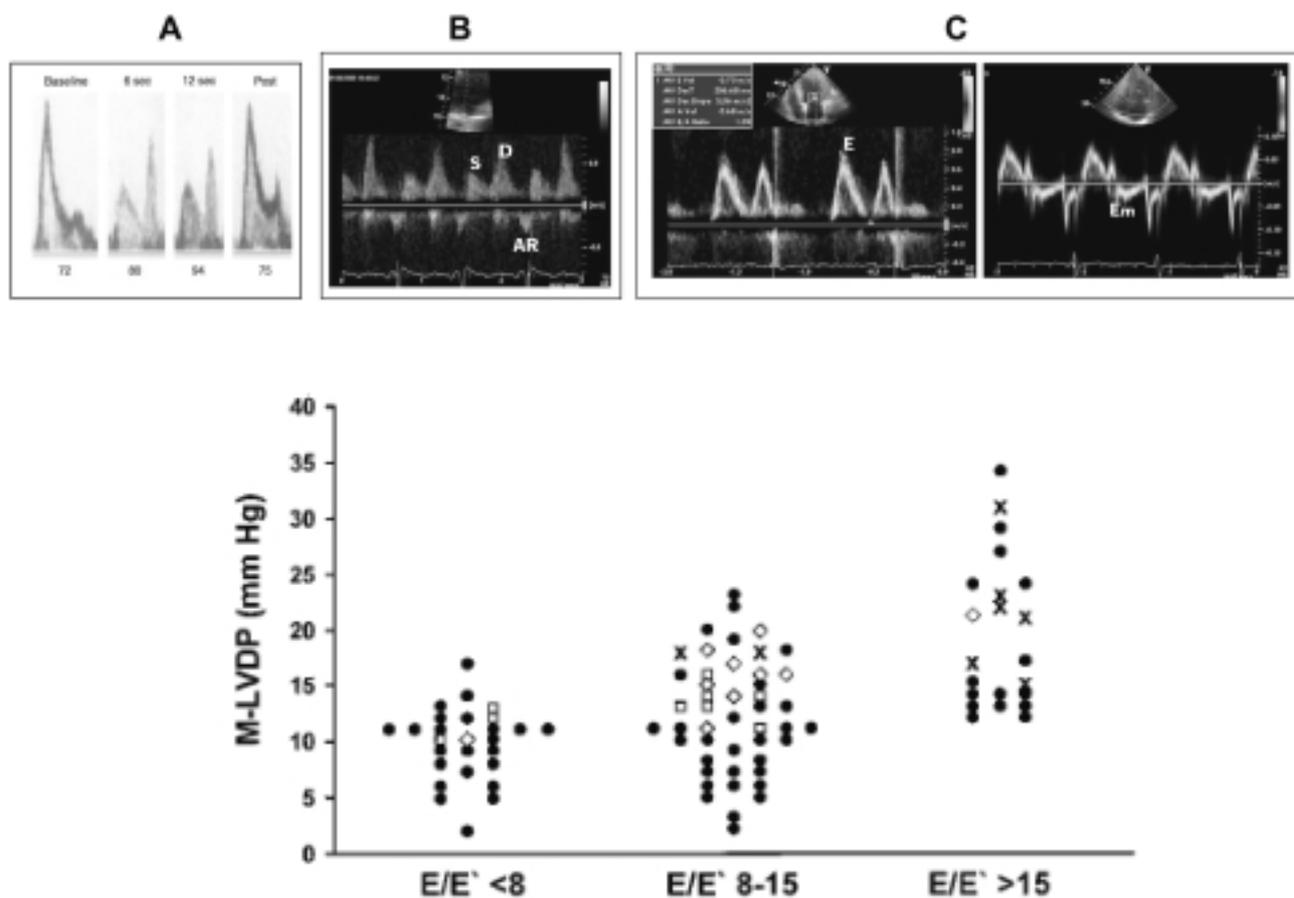
### **Valutazione quantitativa della funzione diastolica miocardica**

Nei soggetti in ritmo sinusale gli anelli atrioventricolari mostrano due movimenti distinti in direzione del versante atriale: il movimento diastolico "precoce" corrispondente alla velocità miocardica protodiastolica ("early" =  $E_m$ ) comincia simultaneamente all'inizio dell'afflusso mitralico (velocità E), ma la sua velocità di picco precede il picco della E flussimetrica e termina prima della stessa E. Il secondo movimento diastolico dell'anello mitralico corrisponde alla velocità  $A_m$ , dovuta alla sistole atriale. Le applicazioni cliniche nella valutazione della funzione diastolica si basano sulla dimostrazione della minore precarico-dipendenza del TD pulsato anulare rispetto al Doppler flussimetrico transmitralico<sup>19,20</sup>. La velocità  $E_m$ , registrabile anche nei soggetti in cui le immagini ecocardiografiche sono subottimali<sup>10</sup>, correla in maniera inversa con il tau, la costante del rilasciamento isovolumetrico misurabile con il cateterismo cardiaco<sup>19,20</sup>. Valori di  $E_m < 8$  cm/s, soprattutto se associati ad un rapporto  $E_m/A_m < 1$ , indicano invariabilmente anomalie del rilasciamento miocardico, anche in presenza di un rapporto E/A flussimetrico  $> 1$ . In tal senso è rilevante che la velocità  $E_m$  registrata con il TD pulsato risulti inversamente correlata alla percentuale di fibrosi miocardica identificata mediante biopsia endomiocardica, ed appaia, quindi, capace di "leggere" la fibrosi interstiziale, prima causa della disfunzione ventricolare diastolica<sup>21</sup>. In varie patologie cardiache, inclusa l'ischemia miocardica<sup>22</sup>, l'ampiezza della velocità  $E_m$  risulta ridotta prima ancora che si sviluppino alterazioni della componente miocardica sistolica. L'impiego della velocità  $E_m$  anulare è, infine, utile per distinguere la pericardite costrittiva dalla cardiomiopatia restrittiva: in presenza di patologia costrittiva, quindi in assenza di patologia miocardica, la  $E_m$  rimane tipicamente normale. Pertanto la  $E_m$  dell'anello mitralico laterale<sup>23</sup> e la  $E_m$  dell'anello settale (sensibilità 95%, specificità 96% per valori  $< 8$  cm/s)<sup>9</sup> sono parimenti efficaci nel permettere la diagnosi di cardiomiopatia restrittiva.

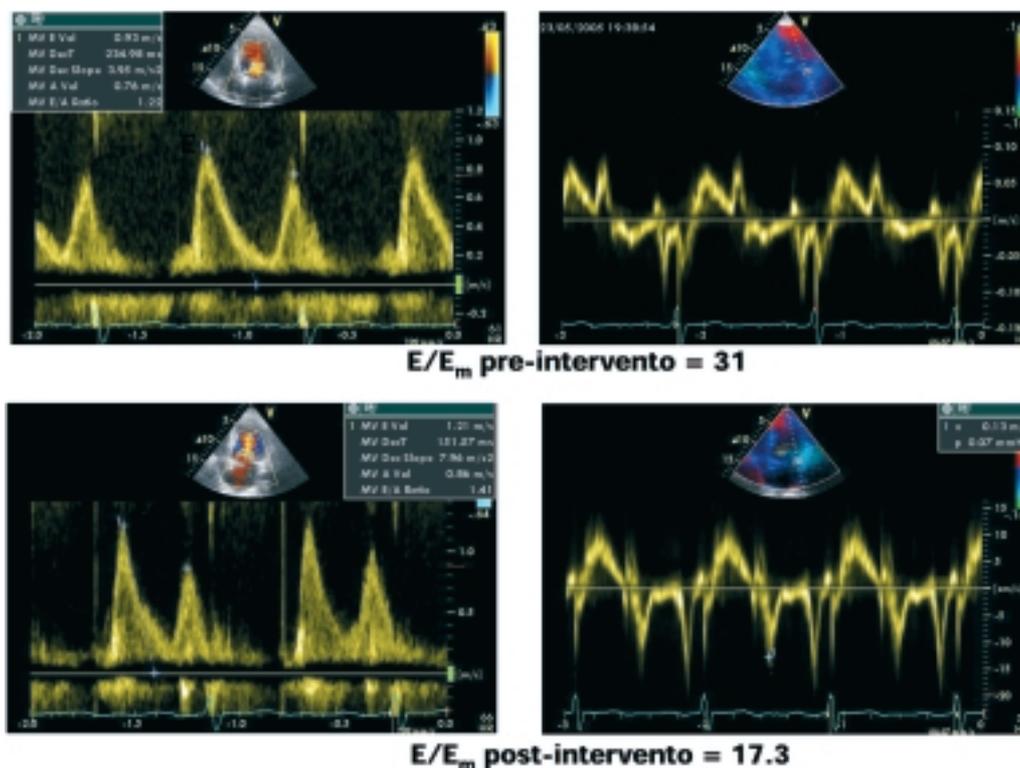
Considerata la sua relativa indipendenza dal precarico, il TD pulsato dell'anello mitralico è stato proposto con successo per "correggere" il flusso transmitralico per l'influenza del rilasciamento miocardico. Un indice del genere – il cosiddetto rapporto  $E/E_m$  – consente di ottenere una stima non invasiva attendibile del

grado delle pressioni di riempimento ventricolare. Il rapporto  $E/E_m$  ha dimostrato una notevole accuratezza diagnostica nel predire l'incremento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro anche in situazioni cliniche considerate tradizionalmente difficili per l'esplorazione ultrasonora, come la tachicardia sinusale, la fibrillazione atriale e l'insufficienza valvolare mitralica<sup>10,24-27</sup>. Il rapporto  $E/E_m$  è risultato più accurato in confronto alla manovra di Valsalva (riduzione del rapporto  $E/A >0.5$  rispetto ai valori di base) e al flusso venoso polmonare (durata della velocità "atrial reverse"  $>30$  ms rispetto alla durata della velocità A transmitralica) nel predire il grado delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro (Figura 2), in pazienti con frazione di eiezione sia  $>50\%$  che  $<50\%$ <sup>10</sup>. Inoltre, mentre la fattibilità del TD pulsato è pari al 97%, segnali adeguati per l'analisi del flusso mitralico durante Valsalva e del flusso venoso polmonare sono ottenibili rispettivamente nel 61% e nel 73% dei casi<sup>10</sup>. Quando il rapporto  $E/E_m$  è  $<8$  le pressioni di riempi-

mento ventricolare sono sicuramente nella norma; quando il rapporto  $E/E_m$  è  $>15$  esse sono aumentate, mentre il range 8-15 rappresenta una fascia grigia in cui la stima delle pressioni di riempimento è incerta ed è necessario considerare procedure aggiuntive (Valsalva, flusso venoso polmonare, dimensioni dell'atrio sinistro)<sup>10</sup>. Su queste basi non sorprende che il rapporto  $E/E_m$  sia efficace nel quantificare le pressioni di riempimento ventricolare in diverse cardiomiopatie: quella ipertrofica<sup>28</sup>, di cui è addirittura capace di predire lo sviluppo nelle fasi subcliniche in individui asintomatici portatori della mutazione genetica<sup>29</sup>; quella dilatativa idiopatica<sup>30</sup> e quelle restrittive tipo amiloidosi<sup>31</sup>, dove è possibile riscontrare un rapporto  $E/E_m >15$  anche in pazienti con pattern transmitralico da alterato rilasciamento<sup>32</sup>. I parametri diastolici del TD pulsato dell'anello mitralico e il rapporto  $E/E_m$  sono anche utili per controlli seriali in pazienti affetti da patologie cardiache, al fine di valutare l'appropriatezza del loro trattamento (Figura 3).



**Figura 2.** Confronto tra manovra di Valsalva (A), flusso venoso polmonare (B) e combinazione del Doppler dell'afflusso mitralico con il Doppler tissutale dell'anello mitralico (rapporto  $E/E_m$ ) (C) nel predire l'entità della pressione telediastolica media del ventricolo sinistro stimata mediante cateterismo cardiaco. Sulle ascisse i pazienti sono divisi in tre gruppi in accordo ai valori del rapporto tra  $E$  flussimetrica ed  $E'$  dell'anello mitralico (rapporto  $E/E'$ ):  $E/E' < 8$ ,  $E/E' 8-15$ ,  $E/E' > 15$ . Sulle ordinate sono riportati i valori di pressione diastolica media del ventricolo sinistro (M-LVEDP). AR = velocità "atrial reverse" del flusso venoso polmonare; D = velocità diastolica del flusso venoso polmonare; E = velocità protodiastolica mitralica; E' = velocità protodiastolica dell'anello mitralico al TD pulsato; S = velocità sistolica del flusso venoso polmonare. □ = pazienti senza variabili Doppler convenzionali suggestive di aumentata pressione telediastolica; ● = pazienti con durata della velocità "atrial reverse" del flusso polmonare  $>30$  ms; ◇ = pazienti con manovra di Valsalva positiva; x = pazienti con più di una variabile positiva. Da Ommen et al.<sup>10</sup>.



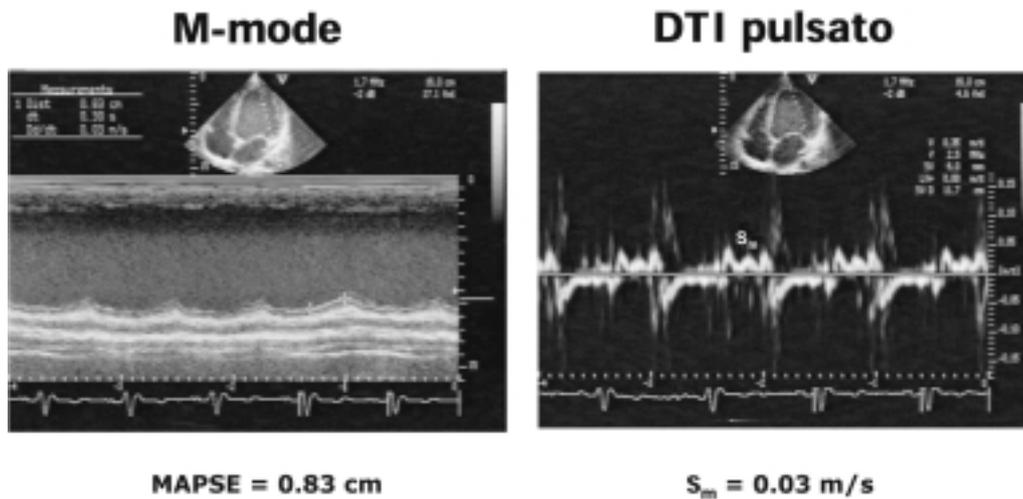
**Figura 3.** Rapporto  $E/E_m$  prima e dopo intervento di sostituzione valvolare aortica (protesi meccanica) in un paziente affetto da stenosi valvolare severa. La forte riduzione del rapporto  $E/E_m$  1 mese dopo l'intervento chirurgico indica la parallela riduzione delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro.

Il TD appare in grado di dare informazioni quantitative anche sulle proprietà diastoliche e sulle pressioni di riempimento del ventricolo destro. La velocità  $E_m$  dell'anello tricuspoidale laterale si è dimostrata, infatti, un utile indice di disfunzione diastolica del ventricolo destro nei pazienti pediatrici affetti da cardiopatie congenite<sup>33</sup> e in quelli sottoposti a trapianto cardiaco<sup>34</sup>. Il rapporto tra la  $E$  flussimetrica tricuspoidale e la  $E_m$  dell'anello tricuspoidale laterale è risultato indice sufficientemente accurato del grado della pressione atriale destra media stimata mediante cateterismo cardiaco in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco<sup>35</sup>, ma non ha confermato la stessa accuratezza in pazienti anestetizzati sottoposti a ventilazione assistita<sup>36</sup>. Nel contesto della valutazione miocardica destra è importante ricordare anche la misurazione del tempo di rilasciamento miocardico ( $RT_m$ ) dell'anello tricuspoidale, nel normale molto vicino allo zero od addirittura assente, in relazione alle basse condizioni di postcarico a cui è sottoposto il ventricolo destro. Nell'ipertensione arteriosa polmonare il prolungamento di  $RT_m$  è direttamente correlato al grado di pressione arteriosa polmonare sistolica stimata mediante "grading" dell'insufficienza valvolare tricuspoidale e risulta, quindi, un buon indice dell'entità dell'ipertensione polmonare<sup>37</sup>.

#### Valutazione quantitativa della funzione sistolica miocardica

La valutazione della funzione miocardica sistolica con il TD pulsato si basa sulla dimostrazione che la  $S_m$  è di-

rettamente correlata con il numero dei miociti e con la densità dei recettori beta-adrenergici presenti nel segmento miocardico biotipico, corrispondente a quello in cui viene campionato il TD pulsato<sup>21</sup>. Come per la funzione diastolica anche quella sistolica va preferenzialmente misurata a livello dell'anello mitralico, tenendo presente che il TD pulsato a questo livello consente una quantificazione più semplice di quanto possa essere effettuato con il semplice campionamento M-mode dell'anello valvolare, il quale fornisce comunque analoghe informazioni (Figura 4). Sia l'analisi M-mode che quella con TD pulsato dei vari siti dell'anello valvolare mitralico hanno dimostrato che, perfino nei soggetti normali, esiste una disomogeneità nell'accorciamento longitudinale del ventricolo sinistro, con spostamento e velocità maggiori a livello inferiore e laterale rispetto ai livelli settale ed anteriore dell'anello<sup>12</sup>. Nel patologico la riduzione di ampiezza della  $S_m$  può anche precedere quella della frazione di eiezione, ovvero l'alterazione della funzione sistolica della camera ventricolare. Una velocità  $S_m > 8$  cm/s è da considerarsi normale mentre valori  $< 5$  cm/s indicano una compromissione importante della capacità contrattile del ventricolo sinistro. Nel cosiddetto scompenso cardiaco diastolico "isolato", corrispondente grossolanamente allo scompenso cardiaco a funzione sistolica integra, la velocità  $S_m$  dell'anello mitralico (in media circa 5 cm/s) ha un'ampiezza maggiore rispetto a quella registrata nei pazienti con scompenso sistolico (in media 3 cm/s) ma appare ridot-



**Figura 4.** Comparazione del segnale M-mode (a sinistra) e di quello del Doppler tissutale pulsato (a destra) dell'anello mitralico laterale in un paziente con cardiomiopatia dilatativa idiopatica e funzione ventricolare sistolica fortemente depressa. MAPSE = escursione sistolica del piano mitralico;  $S_m$  = velocità miocardica sistolica.

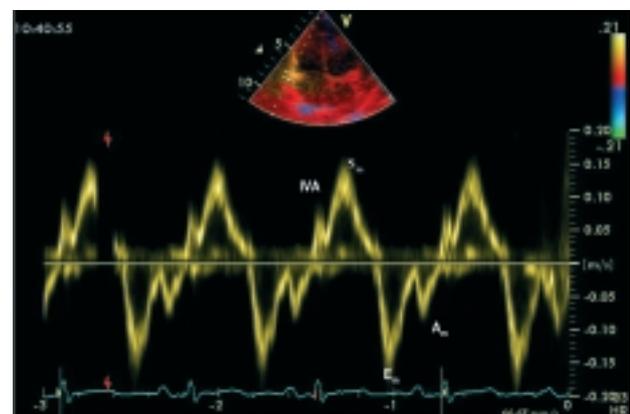
ta rispetto al gruppo di controllo dei soggetti sani, a dimostrazione che un'alterazione subclinica della funzione miocardica sistolica è già presente in questa categoria di scompenso cardiaco<sup>38</sup>. La velocità  $S_m$  appare sensibilmente ridotta nella cardiomiopatia dilatativa idiopatica<sup>30</sup>, differenzia l'ipertrofia degli atleti da quella patologica indotta dall'ipertensione arteriosa (sensibilità 87%, specificità 97% per valori  $>9$  cm/s)<sup>39</sup>, predice sia il mancato incremento da sforzo della frazione di eiezione nei pazienti asintomatici con insufficienza valvolare aortica severa<sup>40</sup> che la ripresa postintervento della funzione sistolica in pazienti asintomatici affetti da insufficienza mitralica severa e candidati alla correzione chirurgica<sup>41</sup>. La velocità  $S_m$  registrata a livello dell'anello valvolare tricuspide laterale rappresenta un metodo rapido ed efficace per valutare la funzione sistolica del ventricolo destro<sup>42</sup>. Valori di  $S_m$  tricuspide  $<12$  cm/s (insieme ad un "myocardial performance index"  $>0.70$ ) consentono di identificare l'infarto del ventricolo destro concomitante ad infarto inferiore<sup>43</sup>.

Un'ulteriore indice di funzione sistolica ottenibile con il TD pulsato è rappresentato dalla frequenza di accelerazione della velocità presistolica (IVA, in  $\text{cm/s}^2$ ) che si verifica nel periodo di contrazione isovolumetrica. In studi sperimentali questo parametro ha dimostrato la sua indipendenza dalle condizioni di carico risultando un vero e proprio indice di contrattilità miocardica, utilizzabile anche per quantificare la risposta forza-frequenza nell'uomo<sup>11,44</sup>. Nell'uomo l'IVA risente dell'invecchiamento<sup>45</sup> ed è sensibilmente ridotta in pazienti con bassi valori di frazione di eiezione<sup>46</sup>. È da rilevare, però, che, l'IVA, quando applicata al ventricolo sinistro, mostra una minore riproducibilità (variabilità interosservatore  $8.1 \pm 2.1\%$ , variabilità intraosservatore  $6.8 \pm 2\%$ ) rispetto ad  $S_m$ , probabilmente per il fatto che il segnale presistolico non è sempre nitido a livello dell'anello mitralico<sup>46</sup>. L'applicazione di questo indice

appare, invece, più promettente per valutare la contrattilità del ventricolo destro in alcune cardiopatie congenite<sup>47</sup>: il segnale presistolico presenta, infatti, una maggiore ampiezza ed è, quindi, più distinguibile a livello dell'anello laterale tricuspide (Figura 5) di quanto sia a livello anulare mitralico.

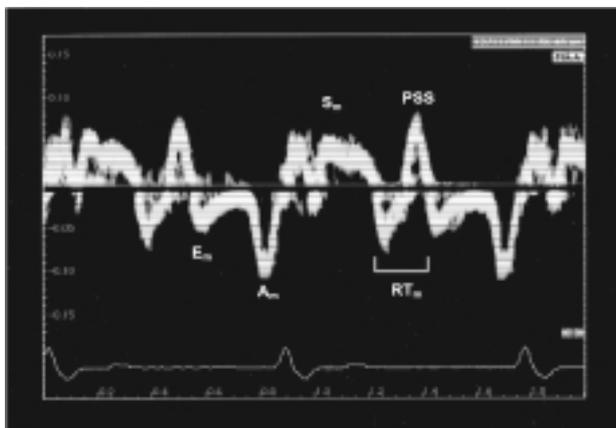
#### Post-systolic shortening e dissincronia intraventricolare

Il "post-systolic shortening" (PSS) o "post-systolic motion" è un movimento contrattile di una parete miocardica che si verifica, dopo la chiusura della valvola aortica, durante il periodo di rilasciamento isovolumetrico, quindi in una fase del ciclo cardiaco in cui normalmente il ventricolo si rilascia. Il PSS, la cui esistenza fu identificata per la prima volta nel 1935 durante occlusione coronarica in un modello sperimentale<sup>48</sup>, può ve-



**Figura 5.** Frequenza di accelerazione della velocità presistolica (IVA) dell'anello valvolare tricuspide laterale. La fattibilità e la riproducibilità di tale parametro sono maggiori a livello dell'anello tricuspide rispetto all'anello mitralico, dove il segnale è meno distinto.  $A_m$  = velocità miocardica atriale;  $E_m$  = velocità miocardica protodiastolica;  $S_m$  = velocità miocardica sistolica.

rificarsi in varie condizioni patologiche, dall'ischemia/vitalità miocardica alle condizioni di asinergia della contrattilità parietale quali si osservano nel blocco di branca sinistra (Figura 6)<sup>49</sup> e della dissincronia intraventricolare<sup>50</sup>. Il TD ad onda pulsata è in grado di diagnosticare il PSS<sup>51</sup> ed è stato, quindi, proposto per selezionare i pazienti candidati alla terapia di resincronizzazione ventricolare e testarne l'efficacia dopo l'impianto di pacing biventricolare<sup>50,52,53</sup>. Benché la rapida progressione della tecnologia ultrasonora abbia portato a dedicarsi maggiormente a tecniche più avanzate (color TD, SRI, eco tridimensionale), l'identificazione della dissincronia intraventricolare con il TD pulsato rimane un sistema valido (soprattutto per la sua elevata risoluzione temporale), e utile per operatori sprovvisti di apparecchiature "top-level". La Figura 7 illustra il

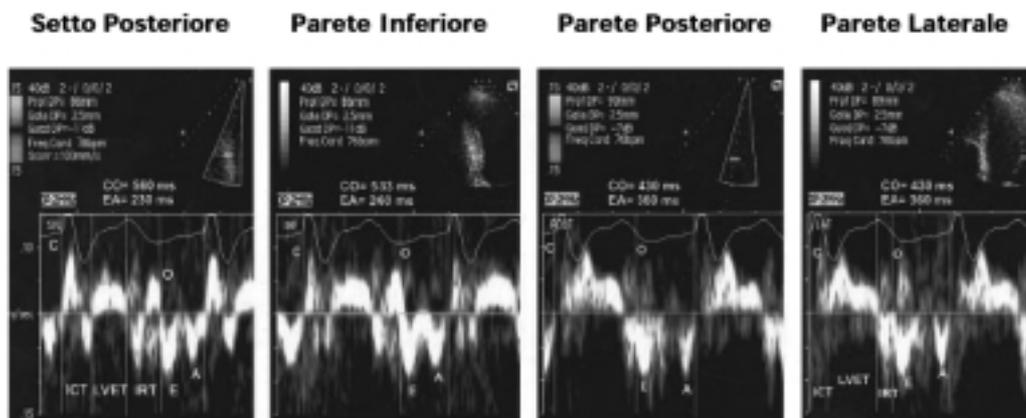


**Figura 6.** Post-systolic shortening (PSS) del setto interventricolare in un paziente con blocco di branca sinistra idiopatico. Il PSS si sviluppa durante un tempo di rilasciamento miocardico particolarmente prolungato.  $A_m$  = velocità miocardica atriale;  $E_m$  = velocità miocardica proto-diastolica;  $RT_m$  = tempo di rilasciamento miocardico;  $S_m$  = velocità miocardica sistolica. Da Galderisi et al.<sup>49</sup>.

metodo atto all'individuazione della dissincronia delle pareti miocardiche con il TD pulsato<sup>53</sup>. In questo contesto, anche il calcolo del cosiddetto "ritardo intraventricolare" (differenza dell'intervallo intercorrente tra l'inizio dell'onda Q all'elettrocardiogramma e il picco di  $S_m$  in segmenti miocardici diversi) può essere utile in numerose condizioni patologiche<sup>54</sup>.

#### Valore prognostico del Doppler tissutale pulsato

Nella famiglia del TD, la modalità color ha mostrato per prima, con le sue velocità medie, un valore prognostico addizionale rispetto all'esame eco-Doppler standard in una popolazione di 165 soggetti normali e 353 cardiopatici di vario tipo<sup>55</sup>: una velocità  $S_m$  e una velocità  $E_m > 5$  cm/s sono risultate associate ad una buona prognosi, una  $S_m$  e una  $E_m$  di ampiezza compresa tra 3 e 5 cm/s sono risultate predittive di prognosi intermedia e una  $S_m$  e una  $E_m < 3$  cm/s di prognosi infausta in un follow-up a 40 mesi<sup>55</sup>. Anche il TD pulsato ha evidenziato, con le sue velocità di picco, un ruolo prognostico importante in alcune condizioni cliniche. In 182 pazienti affetti da scompenso cardiaco e bassi valori di frazione di eiezione – in un follow-up di 48 mesi – valori di  $E_m < 3$  cm/s sono, infatti, emersi come i migliori predittori indipendenti di mortalità, in aggiunta ad altre variabili cliniche ed ecocardiografiche, incluso il rapporto  $E/E_m$ <sup>56</sup>. In un altro studio, il rapporto  $E/E_m$  è risultato il principale fattore predittivo non solo del rimodellamento postinfartuale del ventricolo sinistro (valori  $> 15$  identificano i pazienti a rischio per un incremento del diametro telediastolico di 9.3 ml/m<sup>2</sup>)<sup>57</sup> ma anche della mortalità postinfartuale (risk ratio 4.8, 95% intervallo di confidenza 2.1-10.8,  $p = 0.0002$ ) in un follow-up a 14 mesi di 250 pazienti<sup>58</sup>. La velocità  $S_m$  dell'anello tricuspide è, poi, un fattore predittivo indipendente di mortalità ed eventi cardiaci in pazienti sintomatici per scompenso cardiaco, con valori  $< 10.8$



**Figura 7.** Applicazione del Doppler tissutale pulsato per identificare la dissincronia intraventricolare. L'intervallo dalla chiusura della valvola mitrale all'apertura della valvola mitrale del ciclo successivo (CO) viene misurato dalla fine della A regionale all'inizio della E regionale e include tre componenti maggiori, tempo di contrazione isovolumetrica (ICT), tempo di eiezione del ventricolo sinistro (LVET) e tempo di rilasciamento isovolumetrico (IRT), mentre l'intervallo diastolico EA corrisponde al riempimento ventricolare passivo per ognuna delle pareti esplorate. Nel setto posteriore e nella parete inferiore CO è più lungo di EA, ICT mostra due componenti, sopra e sotto la linea di base, e l'IRT include un post-systolic shortening, indice di dissincronia. Nelle pareti posteriore e laterale CO è più breve ed EA più lungo, in relazione all'assenza del post-systolic shortening. Da Ansalone et al.<sup>53</sup>, modificata.

cm/s associati alla prognosi peggiore, soprattutto se combinati con diametro telediastolico >70 mm ed eziologia dello scompenso da cardiomiopatia dilatativa idiopatica<sup>59</sup>. La combinazione dei parametri miocardici sistolici e diastolici migliora ulteriormente il potere predittivo, con l'associazione  $S_m < 10.8 \text{ cm/s} + E_m < 8.9 \text{ cm/s}$  foriera della peggiore prognosi in un follow-up medio di 16 mesi di 177 pazienti scompensati<sup>60</sup>.

In tema di dissincronia ventricolare, il ruolo prognostico è stato testato a carico degli indici ottenibili "off-line" con il color TD e lo SRI ma anche con quelli propri del TD pulsato. È recente l'osservazione che il "ritardo intraventricolare" sistolico calcolato con il TD pulsato sia in grado di selezionare sottogruppi di pazienti con cardiomiopatia ipertrofica particolarmente prone allo sviluppo di aritmie ventricolari e morte improvvisa in un follow-up medio di 48 mesi<sup>61</sup>.

### Istruzioni per l'uso clinico del Doppler tissutale pulsato

L'utilizzazione clinica del TD pulsato è in crescente aumento per quello che riguarda la valutazione della funzione ventricolare globale, tanto in sistole che in diastole, e la quantificazione della anomalie della cineti regionale, sia nello scompenso cardiaco sistolico con dissincronia meccanica che nella cardiopatia ischemica. La velocità miocardica protodiastolica  $E_m$  dell'anello mitralico e il rapporto  $E/E_m$ , che combina Doppler standard e TD pulsato, forniscono marker potenti di outcome in un'ampia varietà di patologie cardiovascolari e aggiungono valore ai parametri clinici e alle stesse velocità registrate dal Doppler standard nell'afflusso transmitralico. Anche la velocità sistolica  $S_m$  riveste importanza clinica permettendo di diagnosticare in maniera semplice alterazioni silenziose della funzione ventricolare sistolica, a livello tanto del ventricolo sinistro che di quello destro. L'utilizzo del TD pulsato presuppone la conoscenza dei valori di normalità e patologici dei vari parametri (Tabella 1). Chi si appropria alla moderna diagnostica di immagini e in particolare a quella degli ultrasuoni deve, quindi, tenere conto di come il TD pulsato rappresenti, più che una metodica a sé stante, un naturale completamento dell'eco-Doppler standard, da effettuare e modulare on-line durante l'esecuzione

dell'esame, al letto del paziente. Se le conoscenze acquisite negli anni '80 hanno portato a comprendere come il Doppler (pulsato e continuo) dovesse affiancarsi all'analisi mono- e bidimensionale, è ora da attendersi l'estensione di un esame completo anche al semplice TD pulsato, in relazione alla diffusione della metodica e alla sua crescente disponibilità negli ecografi di ultima generazione.

### Riassunto

Il Doppler tissutale pulsato è una metodica ultrasonora che rappresenta un utile completamento dell'esame eco-Doppler standard. Il posizionamento del volume-campione del Doppler tissutale pulsato a livello dei diversi siti dell'anello valvolare mitralico consente di ottenere informazioni sulla funzione longitudinale globale (sistolica e diastolica) del ventricolo sinistro mentre il campionamento dell'anello tricuspide fornisce simili informazioni a carico del ventricolo destro. In particolare la velocità miocardica protodiastolica ( $E_m$ ) è un marker del grado di rilasciamento ventricolare diastolico e il rapporto che si ottiene tra la velocità transmitralica (o transtricuspidale) protodiastolica (E) e la velocità  $E_m$  anulare (rapporto  $E/E_m$ ) costituisce un indice accurato dell'entità delle pressioni di riempimento della camera ventricolare che si vuole studiare. La velocità miocardica sistolica ( $S_m$ ), e anche la frequenza di accelerazione della velocità presistolica, che si verifica nel periodo di contrazione isovolumetrica, sono indici di funzione ventricolare sistolica e la loro riduzione è presente in svariate patologie cardiache. Gli indici sistolici e diastolici espressi dal Doppler tissutale pulsato hanno un valore prognostico riconosciuto nello scompenso cardiaco e nel postinfarto, condizione quest'ultima in cui sono in grado di predire tanto il rimodellamento ventricolare quanto la mortalità a distanza.

*Parole chiave:* Doppler tissutale pulsato; Ecocardiografia; Funzione diastolica; Funzione sistolica; Pressione di riempimento; Scompenso cardiaco.

### Bibliografia

1. Isaza K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989; 64: 66-75.
2. Isaza K, Munoz del Romeral L, Lee E, Schiller NB. Quantitation of the motion of the cardiac base in normal subjects by Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; 6: 166-76.
3. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN.

**Tabella 1.** Valori normali e patologici del Doppler tissutale pulsato.

Parametro	Normale	Alterazione lieve	Alterazione severa
Velocità $S_m$ dell'anello valvolare mitralico	>9 cm/s	7-4 cm/s	<3 cm/s
Velocità $E_m$ dell'anello valvolare mitralico	>9 cm/s	7-4 cm/s	<3 cm/s
Rapporto $E/E_m$ del ventricolo sinistro	<8		>15
Velocità $S_m$ dell'anello valvolare tricuspide	>13 cm/s	12-10 cm/s	<10 cm/s
Velocità $S_m$ dell'anello valvolare tricuspide	>12 cm/s	10-8 cm/s	<8 cm/s

$E_m$  = velocità miocardica protodiastolica;  $S_m$  = velocità miocardica sistolica.

- Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 651-4.
4. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, et al. Colour Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 441-58.
  5. Borges AC, Kivelitz D, Walde T, et al. Apical tissue tracking echocardiography for characterization of regional left ventricular function: comparison with magnetic resonance imaging in patients after myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 254-62.
  6. 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: 1158-65.
  7. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 788-802.
  8. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 167-84.
  9. Ha JW, Ommen SR, Tajik AJ, et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy using mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 2004; 94: 316-9.
  10. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788-94.
  11. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB, et al. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure volume relations in an animal model. *Circulation* 2002; 105: 1693-9.
  12. Mondillo S, Galderisi M, Ballo P, Marino PN. Left ventricular systolic longitudinal function: comparison among simple M-mode, pulsed and M-mode color tissue Doppler of mitral annulus in healthy individuals. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 1085-91.
  13. Fraser AG, Payne N, Madler CF, et al. Feasibility and reproducibility of off-line tissue Doppler measurement of regional myocardial function during dobutamine stress echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2003; 4: 43-53.
  14. Vinereanu D, Khokhar A, Fraser AG. Reproducibility of pulsed wave tissue Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 492-9.
  15. Palmieri V, Innocenti F, Pini R, Celentano A. Reproducibility of Doppler echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in multicenter setting. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 99-106.
  16. Tighe DA, Vinch CS, Hill JC, Meyer TE, Goldberg RJ, Aurigemma GP. Influence of age on assessment of diastolic function by Doppler tissue imaging. *Am J Cardiol* 2003; 91: 254-7.
  17. Munagala VK, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Association of newer diastolic function parameters with age in healthy subjects: a population-based study. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1049-56.
  18. Rushmer RF, Crystal DK, Wagner C. The functional anatomy of ventricular contraction. *Circ Res* 1953; 1: 162-70.
  19. Nagueh S, Middleton K, Koplen H, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and evaluation of left ventricular filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-33.
  20. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-80.
  21. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, et al. Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 891-6.
  22. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999; 20: 496-505.
  23. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Thomas JD, Klein AL. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 108-14.
  24. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 448-54.
  25. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quinones MA, Zoghbi WA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue Doppler imaging. *Circulation* 1998; 98: 1644-50.
  26. Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. *Circulation* 1996; 94: 2138-45.
  27. Agricola E, Galderisi M, Opizzi M, Melisurgo G, Airolidi F, Margonato A. Doppler tissue imaging: a reliable method for estimation of left ventricular filling pressure in patients with mitral regurgitation. *Am Heart J* 2005; 150: 610-5.
  28. Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH 3rd, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 254-61.
  29. Nagueh SF, Meyer D, Hill R, et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. *Circulation* 2003; 108: 395-8.
  30. Richartz BM, Werner GS, Ferrari M, Figulla HR. Comparison of left ventricular systolic and diastolic function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and mild heart failure versus those with severe heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 90: 390-4.
  31. Koyama J, Ray-Sequin PA, Davidoff R, Falk RH. Usefulness of pulsed tissue Doppler imaging for evaluating systolic and diastolic left ventricular function in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1067-71.
  32. Innelli P, Galderisi M, Catalano L, et al. Detection of increased left ventricular filling pressure by pulsed tissue Doppler in cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Med* 2006; 7: 742-7.
  33. Watanabe M, Ono S, Tomomasa T, et al. Measurement of tricuspid annular diastolic velocities by Doppler tissue imaging to assess right ventricular function in patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 463-7.
  34. Fyfe DA, Mahle WT, Kanter KR, Wu G, Vincent RN, Ketchum DL. Reduction of tricuspid annular Doppler tissue velocities in pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 553-9.
  35. Sundereswaran L, Nagueh SE, Vardan S, et al. Estimation of left and right ventricular filling pressures after heart trans-

- plantation by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 1998; 82: 352-7.
36. Michaux I, Filipovic M, Skarvan K, Schneiter S, Seeberger MD. Accuracy of tissue Doppler estimation of the right atrial pressure in anesthetized, paralyzed, and mechanically ventilated patients. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1654-6.
  37. Caso P, Galderisi M, Cicala S, et al. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 970-7.
  38. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JWH, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long-axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart* 2002; 87: 121-5.
  39. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol* 2001; 88: 53-8.
  40. Vinereanu D, Ionescu AA, Fraser AG. Assessment of left ventricular long axis contraction can detect early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation. *Heart* 2001; 85: 30-6.
  41. Agricola E, Galderisi M, Oppizzi M, et al. Pulsed tissue Doppler imaging detects early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation. *Heart* 2004; 90: 406-10.
  42. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion: a new, rapid and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001; 22: 340-8.
  43. Ozdemir K, Altunkeser BB, Icli A, Ozdil H, Gok H. New parameters in identification of right ventricular myocardial infarction and proximal right coronary artery lesion. *Chest* 2003; 124: 219-26.
  44. Vogel M, Cheung MM, Li J, et al. Noninvasive assessment of left ventricular force-frequency relationships using tissue Doppler-derived isovolumic acceleration: validation in an animal model. *Circulation* 2003; 107: 1647-52.
  45. Ruan Q, Nagueh SF. Effect of age on left ventricular systolic function in humans: a study of systolic isovolumic acceleration rate. *Exp Physiol* 2005; 90: 527-34.
  46. Ruan Q, Nagueh SF. Usefulness of isovolumic and systolic ejection signals by tissue Doppler for the assessment of left ventricular systolic function in ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 872-5.
  47. Eicken A, Petzuch K, Marek J, et al. Characteristics of Doppler myocardial echocardiography in patients with tricuspid atresia after total cavopulmonary connection with preserved systolic ventricular function. *Int J Cardiol*, in press.
  48. Tennant R, Wiggers CJ. The effect of coronary occlusion in myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935; 112: 351-61.
  49. Galderisi M, Cicala S, Sangiorgi G, Caso P, de Divitiis O. Tissue Doppler-derived postsystolic motion in a patient with left bundle branch block: a sign of myocardial wall asynchrony. *Echocardiography* 2002; 19: 79-81.
  50. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging in patients with heart failure receiving biventricular pacing treatment. *Am Heart J* 2001; 142: 881-96.
  51. Citro R, Galderisi M. Myocardial postsystolic motion in ischemic and not ischemic myocardium: the clinical value of tissue Doppler. *Echocardiography* 2005; 22: 525-32.
  52. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 489-99.
  53. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, Trambaiolo P, Fedele F, Santini M. Biventricular pacing in heart failure: back to basics in the pathophysiology of left bundle branch block to reduce the number of nonresponders. *Am J Cardiol* 2003; 91: 55F-61F.
  54. D'Andrea A, Caso P, Severino S, et al. Association between intraventricular myocardial systolic dyssynchrony and ventricular arrhythmias in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography* 2005; 22: 571-8.
  55. Wang M, Yip GW, Wang AY, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 820-6.
  56. Wang M, Yip G, Yu CM, et al. Independent and incremental prognostic value of early mitral annulus velocity in patients with impaired left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 272-7.
  57. Hillis GS, Ujino K, Mulvagh SL, Hagen ME, Oh JK. Echocardiographic indices of increased left ventricular filling pressure and dilation after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 450-6.
  58. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 360-7.
  59. Meluzin J, Spinarova L, Dusek L, Toman J, Hude P, Krejci J. Prognostic importance of the right ventricular function assessed by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2003; 4: 262-71.
  60. Meluzin J, Spinarova L, Hude P, et al. Combined right ventricular systolic and diastolic dysfunction represents a strong determinant of poor prognosis in patients with symptomatic heart failure. *In J Cardiol* 2005; 105: 164-73.
  61. D'Andrea A, Caso P, Severino S, et al. Prognostic value of intra-left ventricular electromechanical asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27: 1311-8.