

Rassegne

Il Doppler nella valutazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro: metodologia, valenza clinica e prognostica

Maurizio Galderisi, Frank Lloyd Dini*, Pier Luigi Temporelli**, Paolo Colonna***, Giovanni de Simone

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli, *Divisione di Cardiologia, A.O. S. Chiara, Pisa, **Divisione di Cardiologia, Fondazione S. Maugeri, IRCCS, Veruno (NO), ***Divisione di Cardiologia, Policlinico Universitario, Bari

Key words:

Color Doppler;
Diastole; Doppler
echocardiography;
Tissue Doppler.

To date, left ventricular diastolic function can be clinically assessed by Doppler echocardiography. The Doppler recording of mitral inflow and pulmonary venous flow provides main information about ventricular diastolic properties. At the level of the mitral inflow we can measure the early diastolic peak velocity (E), atrial peak velocity and derive their ratio, the E velocity deceleration time and isovolumic relaxation time, and calculate atrial filling fraction. At the level of the pulmonary veins, the peak systolic velocity (S), the peak diastolic velocity (D), the S/D ratio, the peak of reverse atrial velocity and its duration, above all in terms of difference with the mitral A duration, characterize the different patterns of diastolic function. Also the new ultrasound technologies are clinically useful to define ventricular diastolic properties. The myocardial early diastolic velocity (E_m) detectable by pulsed tissue Doppler at the level of the mitral annulus, and the flow propagation velocity (Vp) recordable by color M-mode of left ventricular inflow, both relatively preload-independent, are measurements related to τ , the reference hemodynamic variable. The E/E_m and E/Vp ratios provide accurate estimation of the changes in left ventricular end-diastolic pressure. They allow us to distinguish the pseudonormal and restrictive patterns from the normal pattern and are, therefore, alternative tools to Valsalva maneuver of mitral inflow and pulmonary venous flow. The predictive value of the pattern of abnormal relaxation (grade I of diastolic dysfunction) and both the reversible and irreversible restrictive patterns (grade III and IV respectively) is now demonstrated and permits important prognostic stratification and appropriate therapeutic management.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (2): 86-97)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 18 novembre 2003; nuova stesura il 9 gennaio 2004; accettato il 15 gennaio 2004.

Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio Galderisi

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

La funzione diastolica del ventricolo sinistro è ritenuta un importante fattore fisiopatologico di molte malattie che coinvolgono la meccanica cardiaca. Le manifestazioni cliniche delle cardiomiopatie, dell'ipertensione arteriosa, della cardiopatia ischemica sono spesso il risultato di anomalie delle proprietà ventricolari diastoliche le quali possono o meno coesistere con la disfunzione sistolica od anche precederla. Benché le misure invasive ottenibili con il cateterismo cardiaco rimangano il *gold standard* nella valutazione delle varie fasi della diastole, gli indici Doppler di funzione diastolica hanno dimostrato una buona correlazione con i dati emodinamici e sono ormai largamente accettati nella pratica clinica¹⁻³.

Fisiologia della diastole

Benché la diastole cominci ben prima della telesistole, al picco di pressione della contrazione ventricolare, tradizionalmente la definizione di diastole corrisponde a quella parte del ciclo cardiaco che comincia con la chiusura della valvola aortica – quando la pressione ventricolare cade al di sotto di quella aortica – e termina con la chiusura della valvola mitrale. Tale definizione include la fase di rilasciamento isovolumetrico. Una funzione diastolica normale può essere definita clinicamente come la capacità del ventricolo sinistro di accogliere un adeguato volume di riempimento tale da garantire una gittata sistolica adeguata operando ad una bassa pressione. Ai fini descrittivi la fase diastolica può essere divisa in quattro stadi⁴:

- 1) il *rilasciamento isovolumetrico*, che intercorre tra la fine dell'eiezione sistolica (= chiusura della valvola aortica) e l'apertura della valvola mitrale, periodo in cui la pressione continua la sua rapida caduta mentre il volume ventricolare rimane costante. Esso viene essenzialmente attribuito al rilasciamento attivo ventricolare, con un contributo variabile del ritorno elastico delle fibre contratte;
- 2) il *riempimento rapido*, che comincia quando la pressione ventricolare cade al di sotto di quella atriale sinistra e la valvola mitrale si apre. Durante questa fase il sangue ha un'accelerazione e raggiunge una velocità massima, direttamente correlata all'entità del gradiente di pressione atrioventricolare, e termina quando tale gradiente cessa. Gli eventi di questa fase rappresentano una complessa interazione tra suzione ventricolare (= rilasciamento attivo) e, in misura modesta in questa fase, le proprietà viscoelastiche del miocardio (= compliance);
- 3) la *diastasi*, in cui le pressioni atriale e ventricolare sono praticamente uguali e il riempimento ventricolare è il risultato del flusso proveniente dalle vene polmonari – con l'atrio configurante essenzialmente un condotto passivo – in quantità direttamente proporzionale alla pressione che vige nel ventricolo, funzione della "compliance" ventricolare;
- 4) la *sistole atriale*, che termina con la chiusura della valvola mitrale e che è influenzata soprattutto dalla compliance ventricolare, dalla resistenza pericardica, dalla forza di contrazione atriale e dalla sincronicità atrioventricolare (= intervallo PR dell'ECG).

Misure emodinamiche e misure Doppler a confronto

Il cateterismo cardiaco consente le relazioni tra pressione e volume ventricolare durante tutto il ciclo cardiaco. In relazione alla natura dinamica della diasto-

le le misure emodinamiche che analizzano la funzione del ventricolo nelle fasi sequenziali della diastole (rilasciamento, riempimento, compliance) non sono intercambiabili tra loro. Tra le varie misure emodinamiche, quella a cui si fa maggior riferimento sono il *tau* (la costante di tempo del rilasciamento corrispondente alla caduta di pressione nella fase di rilasciamento isovolumetrico del ventricolo sinistro) e il rapporto dP/dV che esprime la rigidità del miocardio in telediastole^{1,2,4}.

La registrazione Doppler del flusso mitralico e polmonare fornisce informazioni sulle proprietà diastoliche del ventricolo sinistro misurando, invece, velocità di flusso ed intervalli di tempo. Le variazioni delle velocità e degli intervalli di tempo si verificano in relazione alle analoghe variazioni delle pressioni atriali e ventricolari⁵⁻⁷. Le misure Doppler forniscono, pertanto, informazioni importanti sulla dinamica del riempimento e sulle proprietà diastoliche del ventricolo sinistro⁸.

Metodologia delle misure Doppler di funzione diastolica

Afflusso mitralico. La registrazione presuppone l'uso del color Doppler dell'afflusso mitralico onde correttamente posizionare il volume campione del Doppler pulsato. La visualizzazione dell'afflusso transmitralico presuppone la registrazione di una sezione apicale 4 camere (Fig. 1), con lo spostamento del trasduttore un po' lateralmente (in maniera più accentuata in caso di ventricolo dilatato) rispetto alla posizione ecocardiografica convenzionale. Il color Doppler aiuta a trovare la migliore direzione del flusso transmitralico. In partenza, le frequenze Doppler devono essere le più basse possibili (2 MHz) e il volume campione del Doppler ad onda pulsata il più piccolo possibile per massimizzare la

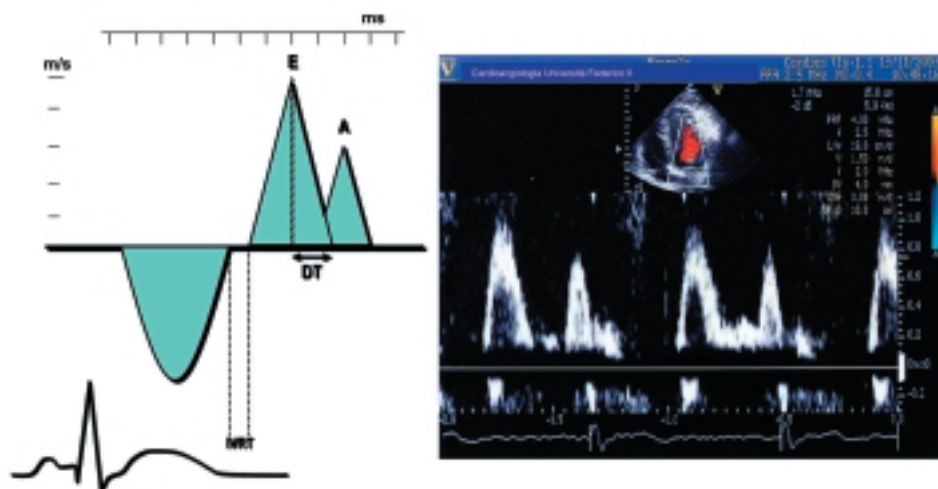


Figura 1. Schema metodologico per le misure Doppler dell'afflusso mitralico (a sinistra) e metodologia di registrazione dell'afflusso mitralico (a destra). Il volume campione del Doppler pulsato viene posizionato all'apice dei lembi valvolari mitralici. Le velocità (asse delle ordinate) vengono misurate in m/s ed i tempi (ascisse) in ms. A = velocità atriale; DT = tempo di decelerazione della velocità E; E = velocità protodiastolica; IVRT = tempo di rilasciamento isovolumetrico.

risoluzione assiale e laterale delle velocità di flusso ed ottenere immagini di buona qualità. I filtri Doppler a bassa frequenza vengono utilizzati per eliminare gli artefatti da movimento della parete e della valvola che possono nascondere i flussi a bassa velocità. Siccome i tempi e la durata del flusso si misurano vicino alla linea di base, quando si usa il Doppler pulsato dell'afflusso mitralico questi filtri vanno tenuti bassi (200-600 MHz). Le misure, meglio visualizzabili se registrate ad una velocità di scorrimento orizzontale di 100 mm/s, sono di tre tipi: velocità assolute E ed A (m/s), da cui viene calcolato il loro rapporto (E/A), intervalli di tempo (ms) quali il tempo di accelerazione della velocità E, il tempo di decelerazione (DT) della velocità E e il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT), integrali velocità-tempo (TVI) delle velocità E ed A e della diastole totale, da cui si può calcolare la frazione di riempimento atriale ($AFF = TVI\ A / TVI\ \text{diastole totale} \times 100$) che esprime, in percentuale, il contributo atriale al riempimento ventricolare³. I primi due tipi (velocità e tempi) devono essere registrati all'apice dei lembi valvolari mitralici dove è meglio evidenziabile l'effetto del gradiente transmitralico da cui tali parametri dipendono mentre le TVI vanno registrate a livello dell'anello valvolare mitralico dove l'area mitralica è più stabile. Un altro importante indice di funzione diastolica è l'IVRT che può essere registrato con il Doppler pulsato angolando il trasduttore nella sezione apicale 5 camere e posizionando il volume campione tra l'efflusso e l'afflusso del ventricolo sinistro, in prossimità del

lembo mitralico anteriore, in modo da registrare sia la velocità sistolica che quella protodiastolica E: l'IVRT viene in tal modo misurato come il periodo di tempo intercorrente tra la fine dell'eiezione sistolica e l'inizio della velocità E (Fig. 1). Il Doppler continuo fornisce una stima più riproducibile dell'IVRT rispetto al Doppler pulsato.

Tutte le misure Doppler di funzione diastolica dovrebbero rappresentare la media di più cicli cardiaci (5 secondo l'American Society of Echocardiography-ASE⁹): infatti, quanti più cicli si misurano tanto più si riduce la variabilità tecnica (regola generale che riguarda tutte le misure ecocardiografiche). In caso di cambiamenti delle velocità con la respirazione (costrizione pericardica e tamponamento cardiaco), l'ASE consiglia di registrare tali velocità con una traccia respiratoria di riferimento⁸. Attenzioni metodologiche particolari vanno riservate alla misurazione dell'AFF in caso di bradicardia e del DT in caso di frequenza cardiaca tendente alla tachicardia (Fig. 2)¹⁰.

Flusso venoso polmonare. In mani esperte, nell'80% dei soggetti può essere effettuata la registrazione delle velocità venose polmonari nella sezione apicale dove è visualizzabile la vena polmonare superiore destra⁷. Il flusso nella vena viene localizzato con il color Doppler usando una bassa scala di velocità (< 40 cm/s), posizionando successivamente il volume campione del Doppler pulsato vicino all'apertura della vena ma ancora nell'atrio sinistro (per evitare l'influenza del mo-

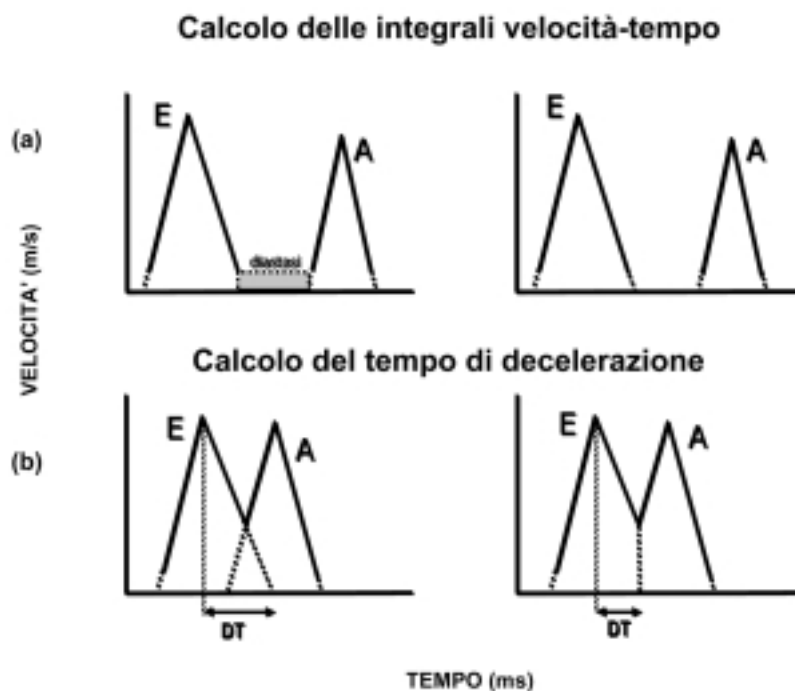


Figura 2. Possibili errori nella stima (a) della diastasi in caso di bradicardia e del tempo di decelerazione (DT) in caso di frequenza cardiaca tendenzialmente tachicardica (b). La metodologia delle misure è erronea nei pannelli di destra mentre è corretta nei pannelli di sinistra sia di (a), in cui si traccia una linea immaginaria che congiunga le velocità E ed A e delinea la diastasi, altrimenti non quantificata nel calcolo dell'integrale velocità-tempo della diastole totale, che di (b) in cui per misurare il DT della velocità E bisogna seguire la pendenza di decelerazione della E fino alla linea di base, sconfinando quindi nel territorio della velocità A. Da Weyman¹⁰, modificata.

vimento della parete atriale posteriore), mantenendo i filtri ad un basso livello, meglio se ad una velocità di scorrimento di 100 mm/s. Vanno così registrate le seguenti velocità di flusso polmonare (m/s): velocità di picco sistolico (S) e velocità di picco protodiastolico (D) che sono velocità anterograde e quindi si evidenziano al di sopra della linea di base, e la velocità atriale “retrograda” (AR), retrograda rispetto alla linea di base⁷ (Fig. 3). Molto utili sono anche la stima del rapporto S/D nonché la durata della velocità AR, ancor più se calcolata in termini di differenza con la durata della velocità A dell’afflusso mitralico, parametro quest’ultimo ben correlato con la pressione ventricolare telediastolica^{7,8}.

Doppler tissutale dell’anello mitralico. Le velocità longitudinali miocardiche possono essere registrate mediante Doppler tissutale pulsato nella sezione apicale⁹. Posizionando un volume campione piccolo (< 5 mm) nel segmento miocardico che si vuol analizzare si ottiene la registrazione spettrale delle velocità (cm/s) e degli intervalli di tempo (ms). 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, per misurare la funzione di una parete miocardica si adoperano le velocità dei segmenti basali. L’ASE incoraggia il posizionamento del volume campione alla giunzione tra la parete ventricolare sinistra laterale e l’anello mitralico⁹. Il pattern stan-

dard del Doppler tissutale comprende una velocità miocardica sistolica (S_m) anterograda (al di sopra della linea di base) e due velocità miocardiche diastoliche, protodiastolica (E_m) ed atriale (A_m), retrograde; anche i tempi sistolici e diastolici possono essere misurati (Fig. 4). Degno di interesse è il fatto che la velocità E_m ha mostrato di essere un indice di rilasciamento ventricolare relativamente indipendente dalle variazioni della pressione atriale^{11,12}.

Velocità di propagazione del flusso transmitralico.

Un cursore M-mode posizionato al centro dello spettro colorimetrico più luminoso dell’afflusso transmitralico registrato con color Doppler consente di seguire la propagazione del jet di flusso dall’area mitralica verso l’apice del ventricolo¹³. Modificando opportunamente il color Doppler (ad una velocità di scorrimento orizzontale di 100 mm/s) in modo da ottenere la colonna più lunga di flusso (= color) dall’anello mitralico verso l’apice si possono visualizzare dall’atrio verso l’apice del ventricolo una prima velocità protodiastolica, corrispondente al riempimento precoce, ed una seconda velocità corrispondente alla sistole atriale. La pendenza del bordo più esterno di colore della velocità di flusso protodiastolico verso l’apice, misurata come pendenza della prima velocità di *aliasing* (45 cm/s), 4 cm distalmente al piano valvolare mitralico, rappresenta la velocità di propagazione (V_p) (Fig. 5). La V_p è relativamente indipendente dal precarico e correla in maniera inversa al τ ¹³.

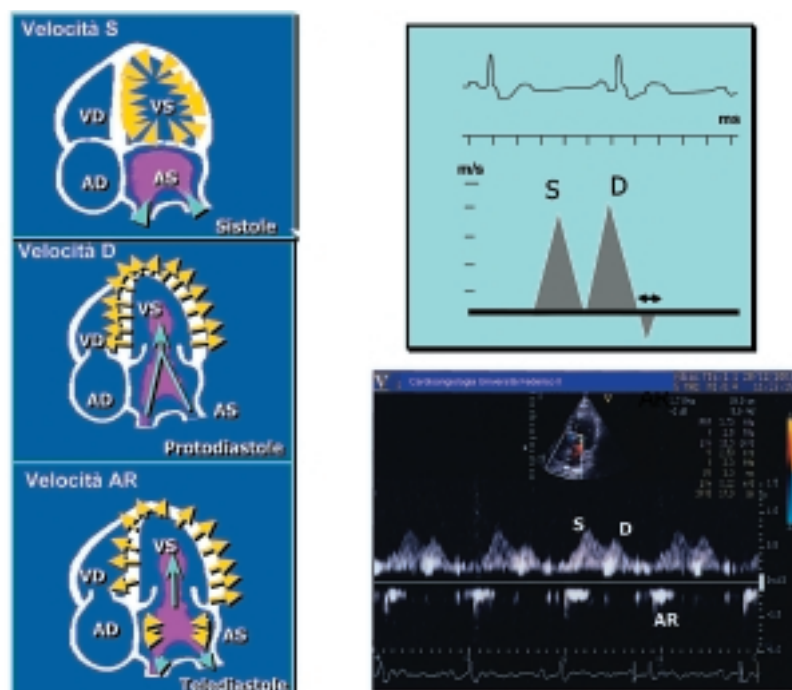


Figura 3. Fisiologia (a sinistra), schema metodologico (in alto a destra) e metodologia di registrazione (in basso a destra) del flusso venoso polmonare. La velocità S si verifica in fase sistolica, quando la valvola mitrale è chiusa, la velocità D corrisponde alla velocità E (protodiastolica) dell’afflusso mitralico e la velocità atriale retrograda (AR) alla velocità A (telediastolica) dello stesso afflusso mitralico. Nel flusso venoso polmonare sono così riconoscibili due velocità anterograde, S e D al di sopra della linea di base, ed una velocità AR, di cui si misura anche la durata, al di sotto della linea di base. Le velocità vengono misurate in m/s ed i tempi in ms. AD = atrio destro; AS = atrio sinistro; VD = ventricolo destro; VS = ventricolo sinistro.

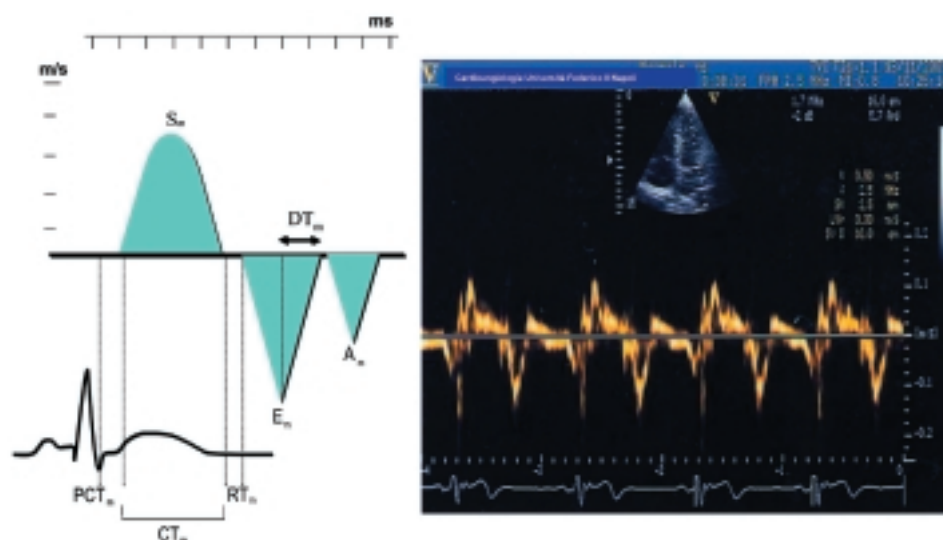


Figura 4. Schema di Doppler tissutale pulsato dell'anello valvolare mitralico (a sinistra) e metodologia di registrazione (a destra). Il volume campione (< 5 mm) viene posizionato a livello dell'anello mitralico laterale in sezione apicale 4 camere. Sono riconoscibili una velocità miocardica sistolica (S_m) al di sopra della linea di base e due velocità diastoliche, protodiastolica (E_m) ed atriale (A_m) al di sotto della linea di base. È possibile misurare (in ms) anche i tempi miocardici sistolici, periodo di precontrazione (PCT_m) e di contrazione (CT_m), e diastolici, tempo di rilascio miocardico (RT_m) e tempo di decelerazione (DT_m).

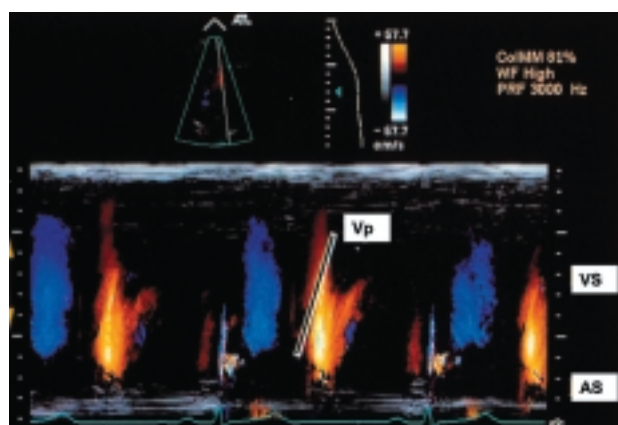


Figura 5. Esempi di velocità di propagazione del flusso transmitralico (V_p) in un soggetto normale dove la velocità (cm/s) presenta un'ampiezza consistente. La misurazione della V_p è determinata dal color M-mode, come la prima linea di isovelocità chiaramente demarcata durante il riempimento rapido, a 4 cm dal piano valvolare mitralico nella cavità ventricolare sinistra. AS = atrio sinistro; VS = ventricolo sinistro. Da Garcia et al.¹³, modificata.

Variabilità tecnica e biologica delle misure Doppler di funzione diastolica

Per quel che riguarda la variabilità tecnica, quella intraosservatore degli indici Doppler standard di funzione diastolica misurati a livello dell'afflusso mitralico è molto bassa, tale da garantire un'eccellente riproducibilità. Già nel 1988 Spirito et al.¹⁴ riportarono una variabilità tra lettori minima per gli indici di rilascio (IVRT, velocità E) mentre la riproducibilità della velocità A e del rapporto E/A era meno buona in 12 soggetti normali. Tali risultati sono stati confermati in altre popolazioni di soggetti normali^{15,16}. Uno studio ef-

fettuato su 20 soggetti ha dimostrato, inoltre, come la stima dell'IVRT sia più riproducibile del DT. Il Framingham Heart Study fornisce ancora oggi l'unico dato di riproducibilità intra- ed interosservatore su popolazione, ben 92 soggetti, di cui 12 con fibrillazione atriale, selezionati *random*: una riproducibilità molto elevata viene riportata per le velocità di picco e le TVI mentre la variabilità risulta maggiore per il DT¹⁷. La riproducibilità è stata testata anche per il flusso venoso polmonare^{18,19}. In particolare, in una popolazione di 28 pazienti stabilizzati clinicamente dopo infarto miocardico acuto, i coefficienti intra- ed interosservatore delle differenti variabili presentavano un range rispettivamente del 5-15% e 8-23% con limiti di accordo compresi tra $\pm 10\%$ e $\pm 45\%$ ¹⁹. La riproducibilità è stata valutata anche per il Doppler tissutale^{20,21} e la V_p ²². Il Doppler tissutale ha mostrato la riproducibilità interosservatore migliore per le velocità sistoliche e diastoliche a livello dell'anello mitralico laterale (da $\pm 9\%$ a 17%) rispetto agli altri segmenti campionati nel ventricolo sinistro¹⁹. La variabilità intraosservatore della V_p è del $2 \pm 16\%$ mentre quella interosservatore è del $4 \pm 18\%$ ²².

La variabilità biologica (= variabilità temporale), dipendente dall'interazione delle variabili studiate con altri fattori eventualmente confondenti, è stata finora poco studiata per quel che riguarda gli indici Doppler di funzione diastolica e riguarda solo le misure dell'afflusso mitralico^{13,23,24}. Pozzoli et al.²⁴ hanno riscontrato una variabilità bassa (nell'ambito del 10% dei valori medi) se l'intervallo tra due esami successivi era di poche ore mentre tale variabilità aumentava notevolmente quando gli esami venivano effettuati in giorni differenti. Questo dato non deve stupire in quanto gli indici Doppler di funzione diastolica sono fortemente in-

fluenzati, oltre che dall'età^{25,26} che è un fattore stabile, da variazioni della frequenza cardiaca^{27,28}, del precarico^{15,16,29,30}, del postcarico¹⁶, del peso corporeo³⁰, della conduzione atrioventricolare³⁰ e dell'ematocrito³¹. In relazione al fatto che tali variabili confondenti esercitano, con un grado più o meno diverso, la loro influenza anche sui parametri del Doppler tissutale e della Vp, la variabilità biologica andrebbe testata anche per queste metodiche di recente acquisizione. Dati preliminari di riproducibilità "interstudio" su queste due metodiche di recente acquisizione appaiono comunque incoraggianti³².

I pattern Doppler di funzione diastolica

Caratteristiche e valenza clinica. È stato ipotizzato³³ e dimostrato in modelli sperimentali sullo scompenso cardiaco³⁴ che i pattern di afflusso mitralico hanno una progressione nel tempo nelle malattie che coinvolgono il miocardio (Fig. 6)³⁵.

In un soggetto di mezza età il pattern normale è rappresentato da un rapporto E/A lievemente > 1 e da un DT di circa 200 ms. Come già detto, la normalità di un pattern di afflusso mitralico va considerata in relazione almeno all'età²⁶ e alla frequenza cardiaca^{28,29}, fattori fisiologici di grande impatto sulla funzione diastolica. Schillaci et al.³⁶ hanno, infatti, proposto un metodo di normalizzazione del rapporto E/A per età e frequenza cardiaca. Il corrispettivo pattern normale a livello venoso polmonare è rappresentato da un rapporto S/D compreso tra 1.3 ed 1.5 (± 0.3), con una frazione sistolica ($S/(S + D) \times 100$) di 60-68%, ed una velocità AR compresa tra -0.22 e -0.32 m/s per ampiezza ed una durata di 137 ± 31 ms⁷. La velocità E_m dell'anello mitralico è > 10 cm/s nei giovani e > 8 cm/s nei più anziani, mentre la Vp è rispettivamente > 55 e > 45 cm/s.

Negli stadi iniziali di disfunzione diastolica, predomina l'alterato rilasciamento del ventricolo sinistro

(grado I di disfunzione diastolica) (= rapporto E/A < 1 con DT ed IVRT entrambi prolungati, in relazione ad età e frequenza cardiaca, ed AFF $> 32\%$). Parallelamente il pattern venoso polmonare mostra un rapporto S/D > 1 (range 1.63-2.00) mentre l'ampiezza della velocità AR è lievemente aumentata (tra -0.21 e -0.28 m/s). La velocità E_m dell'anello mitralico ha un'ampiezza < 8 cm/s e la Vp < 45 cm/s. Questo stadio si manifesta tipicamente nella cardiopatia ipertensiva^{30,36-40}, talora anche prima dello sviluppo di ipertrofia ventricolare^{37,39-41}, nella cardiomiopatia diabetica⁴² e nella cardiomiopatia ipertrofica^{43,44} ed ha la sua principale causa nella capacità dei miocardiociti di portarsi nella posizione di massimo allungamento. Tale anomalia del rilasciamento miocardico può essere o meno nascosta dalla perdita di elasticità della camera nell'ultima fase della diastole, la quale è, invece, conseguenza della fibrosi interstiziale⁴⁵.

Il Doppler tissutale ha evidenziato come la percentuale di fibrosi miocardica analizzata mediante biopsia miocardica nell'uomo correli in maniera inversa tanto con la velocità S_m che con quella E_m misurata posizionando il volume campione a livello del segmento miocardico corrispondente⁴⁶. In questo stadio esiste un aumento soltanto lieve della pressione di riempimento ventricolare a riposo ed infatti un DT prolungato (≥ 220 ms) è solitamente indice di pressioni di riempimento normali o basse (< 15 mmHg)³⁵. Nonostante queste anomalie siano riconducibili ad una iniziale disfunzione diastolica isolata (cioè a frazione di eiezione normale), vi è però evidenza, sia con metodica ecocardiografica standard¹⁶ sia con Doppler tissutale^{47,48} di anomalie sistoliche precoci (rispettivamente ridotto accorciamento centroparietale e ridotta velocità S_m dell'anello mitralico) anche nei pazienti che presentano disfunzione diastolica apparentemente isolata. L'evidenza di una disfunzione diastolica isolata, del tipo descritto, ma accompagnata da segni e sintomi clinici attribuibili a scompenso cardiaco è definita "scompenso cardiaco

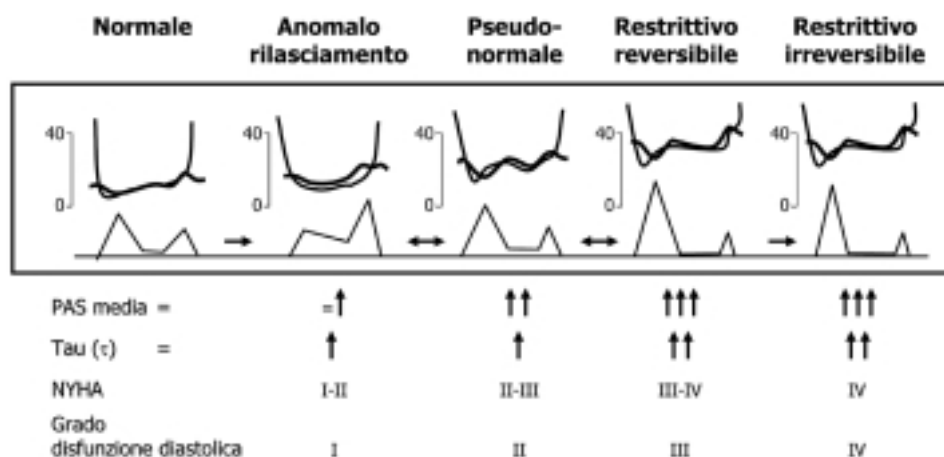


Figura 6. Diagramma della classificazione per gradi della disfunzione diastolica proposta dalla Mayo Clinic, in relazione alla pressione atriale sinistra (PAS), alla costante di tempo di rilasciamento (tau) e alle classi funzionali NYHA. Da Nishimura e Tajik³⁵, modificata.

diastolico isolato", in cui cioè la funzione sistolica è normale (frazione di eiezione $\geq 45\%$)^{49,50}. Si stima che lo scompenso diastolico isolato così definito comprenda circa il 30% dei pazienti affetti da scompenso cardiaco⁵¹. L'European Society of Cardiology⁵² e le Società Americane⁵³ hanno cercato di precisare questa entità clinica. Allo stato attuale non si è arrivati ad una definizione sicura e l'esistenza di uno scompenso diastolico isolato non è unanimemente accettata⁵⁴.

Con la progressione della disfunzione diastolica, la pressione atriale sinistra aumenta e di conseguenza aumenta anche la pressione attraverso la valvola mitrale mentre la compliance ventricolare si riduce. In tal modo si verifica un graduale incremento di ampiezza della velocità transmitralica E ed un accorciamento di DT ed IVRT: il rapporto E/A ritorna > 1 e l'AFF si riduce, il che caratterizza il pattern pseudonormale (grado II di disfunzione diastolica), presente di solito in pazienti in classe NYHA II (dispnea per sforzi lievi o moderati), dovuto all'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare. In questo stadio, nel flusso venoso polmonare si riscontra un rapporto S/D < 1 ed una velocità AR ≥ 0.35 m/s. In relazione alla persistenza dell'anomalo rilasciamento diastolico, la velocità E_m dell'anello mitralico rimane < 8 cm/s e la Vp < 45 cm/s.

Negli stadi più avanzati, la pressione atriale sinistra aumenta ulteriormente perché la compliance ventricolare si riduce ulteriormente. La fisiologia del riempimento è di tipo restrittivo e il pattern transmitralico diventa di tipo restrittivo. In questo pattern il DT (< 150 ms) e l'IVRT (< 60 ms) si accorciano ulteriormente, ed il rapporto E/A diviene ≥ 2 . Il flusso venoso polmonare evidenzia una netta riduzione della S, con un'ampiezza della velocità AR ≥ 0.25 cm/s. Le velocità E_m anulare e Vp sono ridotte al massimo. Tale pattern nei pazienti con disfunzione sistolica si associa alle classi funzionali NYHA peggiori (III e IV) e ad una marcata riduzione della tolleranza all'esercizio fisico; è anche il pattern che si ritrova nell'edema polmonare⁵⁵. Nell'ambito restrittivo abbiamo due ulteriori stadi: un grado III

(pattern restrittivo reversibile) in cui l'incremento severo della pressione di riempimento e la dispnea a riposo o per sforzi minimi possono ancora essere "reversibilizzati", cioè riportati al grado II od addirittura nel grado I dalla terapia farmacologica e dalla riduzione del carico emodinamico; ed un grado IV (pattern restrittivo irreversibile) corrispondente allo scompenso cardiaco irreversibile, resistente anche alle terapie diuretiche più aggressive e rappresentato sostanzialmente dai pazienti candidati al trapianto cardiaco.

Nella tabella I sono riportati i valori di riferimento dei vari parametri Doppler menzionati in relazione ai gradi di disfunzione diastolica. Nell'ambito della disfunzione diastolica di II, III e IV grado (pattern pseudonormale e restrittivo) il parametro transmitralico discriminante diviene il DT che fornisce una stima attendibile di aumentata pressione di incuneamento capillare polmonare⁵⁶⁻⁵⁸, anche nei pazienti affetti da fibrillazione atriale⁵⁹ e in quelli in cui la presenza di insufficienza valvolare mitralica può costituire un fattore confondente⁶⁰. Un DT corto (< 140 ms) quasi sempre indica una pressione atriale sinistra > 20 mmHg³⁵. La combinazione di un DT corto con il grado di insufficienza valvolare mitralica è, inoltre, in grado di predire il grado di ipertensione arteriosa polmonare nei pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa⁶¹.

Valore prognostico. Due studi hanno recentemente messo in luce che il rapporto E/A è un predittore prognostico indipendente^{36,62}. Lo studio PIUMA³⁶ ha evidenziato come il pattern da alterato rilasciamento diastolico (grado I di disfunzione diastolica), come rapporto E/A ridotto aumenti il rischio di eventi cardiovascolari (odds ratio 1.57, intervallo di confidenza 95% 1.1-2.18, $p < 0.01$) in una popolazione di 1839 pazienti ipertesi in un follow-up di 11 anni. Tale potere predittivo risulta indipendente dall'effetto esercitato dalla massa ventricolare sinistra e dalla pressione ambulatoriale delle 24 ore. Lo Strong Heart Study fornisce ulteriori informazioni mostrando come, in un follow-up di

Tabella I. Parametri ecocardiografici Doppler dei vari metodi in relazione ai gradi di disfunzione diastolica.

Parametro	Pattern			
	Normale	Da alterato rilasciamento (grado I)	Pseudonormale (grado II)	Restrittivo (gradi III-IV)
E/A	> 1	< 1	1-2	≥ 2
DT (ms)	160-210	> 220	150-200	< 150
IVRT (ms)	70-90	> 95	60-95	< 60
S/D	1.3-1.5	1.6-2.0	< 1	0.40-0.60
AR (m/s)	0.22-0.32	0.21-0.28	≥ 0.35	≥ 0.25
E_m (cm/s)	> 8	< 8	< 8	< 5
Vp (cm/s)	> 55	< 45	< 45	< 35

AR = velocità atriale retrograda; DT = tempo di decelerazione; E/A = rapporto transmitralico E/A; E_m = velocità miocardica protodiastolica dell'anello mitralico; IVRT = tempo di rilasciamento isovolumetrico; S/D = rapporto velocità di picco sistolico/velocità di picco diastolico del flusso venoso polmonare; Vp = velocità di propagazione.

3 anni in una popolazione di 3008 Indiani Americani, un rapporto transmitralico $E/A < 0.6$ sia associato ad un aumento di 2 volte del rischio di mortalità cardiaca che non è però indipendente da covariate mentre un rapporto $E/A > 1.5$ sia associato ad un aumento di mortalità cardiaca di 3 volte, indipendentemente dall'influenza esercitata dai diversi fattori di rischio, ipertrofia ventricolare sinistra inclusa⁶². Questo risultato è concordante con quello del Framingham Heart Study, dove si evidenzia una relazione "ad U" della velocità transmitralica A con il rischio di fibrillazione atriale, con associazioni indipendenti dell'aritmia sia con l'aumento di ampiezza della velocità A che con l'incremento del rapporto TVI E/A e la riduzione dell'AFF⁶³. Questi due ultimi studi evidenziano la valenza prognostica di entrambi i pattern diastolici (alterato rilasciamento e restrittivo).

Negli stadi più avanzati dello scompenso cardiaco, il ruolo prognostico del pattern restrittivo appare più ovvio. Il dato che la prognosi dei pazienti con cardiomiopatia sia dilatativa⁶⁴⁻⁶⁶ che infiltrativa⁶⁷ così come nello scompenso cardiaco con bassa frazione di eiezione⁶⁸ possa essere predetta dal DT è di grande interesse. Un DT breve ($< 130-150$ ms) è indicativo di una prognosi infausta, indipendentemente dal grado di disfunzione sistolica⁶⁴⁻⁶⁸ e dai dati emodinamici⁶⁶. È da segnalare, inoltre, come in una popolazione di 145 pazienti scompensati, anche la differenza tra la durata della velocità AR registrata nelle vene polmonari e la durata della velocità A registrata a livello transmitralico mostri un valore prognostico indipendente nel follow-up a 2 anni⁶⁹. In tal senso anche un flusso venoso polmonare "attenuato" (= rapporto $S/D < 1$) mostra un potere predittivo indipendente per ospedalizzazione per scompenso acuto e per mortalità⁷⁰. Infine, il pattern restrittivo irreversibile ha un ruolo prognostico decisamente negativo tanto nelle cardiomiopatie dilatative⁷¹ che nello scompenso cardiaco cronico⁷² mentre la reversibilità del pattern si associa ad una prognosi simile a quella dei pazienti con pattern non restrittivo^{71,72}. Interessante è, infine, il ruolo prognostico codificato ultimamente a carico dell'ampiezza della velocità E_m misurata con Doppler tissutale a livello anulare mitralico: un cut-off point < 3 cm/s risulta, infatti il peggiore in un follow-up a 40 mesi di pazienti scompensati mentre un valore > 5 cm/s è associato ad una prognosi migliore⁷³.

Differenziazione tra pattern normale e pattern pseudonormale-restrittivo

Alla luce dei dati prognostici risulta chiaro come una corretta identificazione dei pattern pseudonormale e restrittivo sia cruciale nel setting clinico⁷⁴. La differenziazione di questi pattern da quello normale sulla base della valutazione del solo afflusso mitralico è ostacolata dal fatto che le velocità misurate a questo livello sono fortemente influenzate dalle variazioni del

carico^{3,35,75-77}. Pertanto, un incremento del precarico aumenta l'ampiezza della velocità E ed accorcia il DT mentre un decremento del precarico riduce la velocità E ed allunga il DT. In tal modo le variazioni del precarico possono nascondere la vera natura del pattern di afflusso mitralico. Per ovviare a questa interferenza del precarico esistono vari metodi ecocardiografici che, combinati alla valutazione dell'afflusso mitralico, possono aiutare in questa delicata operazione diagnostica. Innanzitutto può essere utile l'analisi del flusso venoso polmonare, in quanto la velocità S anterograda è inversamente correlata alla pressione atriale sinistra^{35,78} anche se può essere ancora preservata in presenza di un'elevata pressione atriale se la contrazione dell'atrio e del ventricolo è mantenuta³⁵. In tal modo, nel pattern pseudonormale ed ancor più in quello restrittivo il rapporto S/D diviene < 1 (in media 0.60-0.40) e l'ampiezza della velocità AR si accentua; in aggiunta, comparando il flusso venoso polmonare con quello dell'afflusso mitralico, la differente durata della velocità AR-durata della velocità A si accentua rispetto al normale⁸.

In alternativa, possono essere adoperate le variazioni indotte sul pattern di afflusso mitralico da manovre che inducano cambiamenti del precarico (variazioni di postura degli arti inferiori, manovra di Valsalva). In un soggetto normale, quando il precarico si riduce come nella fase estrema della manovra di Valsalva, sia l'ampiezza della velocità E che di quella A si riducono mentre, in presenza di un pattern pseudonormale, alla riduzione della velocità E si associa un'ampiezza aumentata della velocità A che slantizza un pattern da anormale rilasciamento³⁵.

Un approccio metodologico moderno, ed al contempo pratico e veloce, è dato dalla combinazione della velocità E dell'afflusso mitralico (dipendente dal precarico) con la velocità E_m misurata mediante Doppler tissutale dell'anello mitralico (precarico indipendente). L'indipendenza del Doppler tissutale anulare dal precarico^{11,12} è controversa in quanto in uno studio effettuato su pazienti nefropatici l'ampiezza della velocità E_m si riduce sostanzialmente dopo dialisi⁷⁹. Tuttavia, i pazienti con pattern pseudonormale (rapporto $E/A > 1$ e $\tau > 50$ ms) possono essere distinti da quelli con pattern normale da un'ampiezza di velocità $E_m < 8.5$ cm/s, con una sensibilità dell'88% ed una specificità del 67%¹². Il rapporto E/E_m mostra un valore predittivo maggiore delle variazioni delle pressioni di riempimento ventricolare, anche in presenza di tachicardia sinusale⁸⁰. Un rapporto $E/E_m > 15$ appare capace di identificare con sicurezza un pattern pseudonormale o restrittivo e gli aumenti della pressione telediastolica del ventricolo sinistro, con un'affidabilità diagnostica superiore a quella mostrata dall'uso combinato del flusso venoso polmonare e di quello mitralico (durata AR 30 ms $>$ durata A mitralica) e dalla manovra di Valsalva; un rapporto E/E_m compreso tra 8 e 15 è invece in un range grigio dove la diagnosi non è sicura, mentre E/E_m

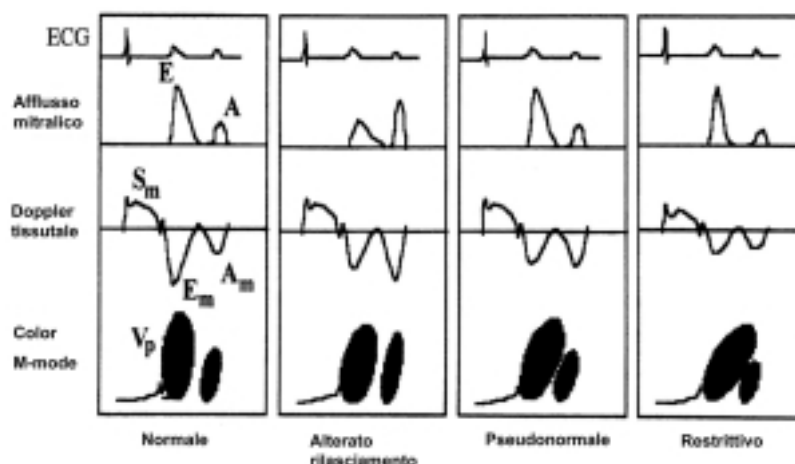


Figura 7. Varie metodiche (afflusso mitralico, Doppler tissutale dell'anello mitralico e velocità di propagazione con color M-mode) in relazione alla progressione dei gradi di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. Da Garcia et al.⁸⁵, modificata.

< 8 è da classificare assolutamente come normale⁸¹. Uno studio recentissimo, ancora sul Doppler tissutale, di Rivas-Gotz et al.⁸² porta alla ribalta un ulteriore indice per la stima della pressione telediastolica del ventricolo sinistro: la differenza tra tempo di insorgenza di E_m anulare e tempo di inizio di E (E_m -E).

Benché, come per il Doppler tissutale, anche la precarico-indipendenza della V_p sia stata messa in discussione da un recente studio⁸³, la V_p e, meglio ancora, il rapporto E/V_p correlano fortemente con le variazioni della pressione ventricolare telediastolica, anche in presenza di fibrillazione atriale⁸⁴, per cui il rapporto E/V_p appare essere capace di identificare i pattern pseudonormale e restrittivi con buona accuratezza diagnostica: un rapporto $E/V_p > 2.5$ si associa in genere ad una pressione di incuneamento capillare > 15 mmHg²².

La figura 7 riassume le caratteristiche delle varie metodiche (afflusso mitralico, Doppler tissutale dell'anello mitralico e V_p) in relazione alla progressione dei gradi di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro⁸⁵.

Implicazioni cliniche

L'ecocardiografia Doppler nel suo insieme (afflusso mitralico con eventuale manovra di Valsalva, flusso venoso polmonare, Doppler tissutale e color Doppler) appare utile per analizzare in dettaglio la funzione diastolica del ventricolo sinistro e fornire informazioni cliniche importanti per identificare gli stadi delle alterazioni funzionali cardiache, indirizzare la terapia e predire la prognosi. Nonostante i limiti intrinseci di ciascuno dei metodi discussi se comparati alle misure invasive ottenibili con l'esame emodinamico, gli indici Doppler di funzione diastolica sono affidabili e sufficientemente riproducibili per seguire nel tempo i pazienti affetti da disfunzione diastolica e/o scompenso cardiaco, valutandone da un lato gli effetti terapeutici e dall'altro l'evoluzione della malattia.

Riassunto

La funzione diastolica del ventricolo sinistro può essere valutata per fini clinici mediante ecocardiografia Doppler. La registrazione Doppler del flusso mitralico e polmonare fornisce informazioni fondamentali sulle proprietà ventricolari diastoliche. A livello dell'afflusso mitralico è possibile misurare le velocità di picco proto-diastolico E ed atriale A e il loro rapporto, il tempo di decelerazione della velocità E ed il tempo di rilasciamento isovolumetrico e la frazione di riempimento atriale. A livello venoso polmonare le velocità di picco sistolico (S) e diastolico (D), il rapporto S/D, la velocità atriale retrograda e la sua durata, anche in termini di differenza con la durata della velocità A mitralica, caratterizzano i diversi pattern di funzione diastolica. Le nuove tecnologie ecocardiografiche sono clinicamente utili nella definizione delle proprietà ventricolari diastoliche. La velocità miocardica protodiastolica (E_m) ottenibile mediante Doppler tissutale pulsato dell'anello mitralico e la velocità di propagazione del flusso transmitralico (V_p) mediante color M-mode dell'afflusso mitralico, misure relativamente precarico-indipendenti, sono, infatti, parametri fortemente correlati con il τ , variabile emodinamica di riferimento. I rapporti E/E_m ed E/V_p forniscono una stima attendibile delle variazioni della pressione telediastolica e consentono di distinguere i pattern pseudonormale e restrittivo da quello normale. Essi rappresentano, quindi, una valida alternativa alla manovra di Valsalva applicata al Doppler mitralico e al flusso venoso polmonare. Il valore predittivo dei pattern da alterato rilasciamento diastolico (grado I di disfunzione diastolica) e di tipo restrittivo reversibile (grado III) ed irreversibile (grado IV) è ormai dimostrato e consente quindi un'importante stratificazione prognostica e l'appropriatezza del management terapeutico.

Parole chiave: Color Doppler; Diastole; Doppler tissutale; Ecocardiografia Doppler.

Bibliografia

1. Rokey R, Kuo LC, Zoghbi WA, Limacher MC, Quinones MA. Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: comparison with cineangiography. *Circulation* 1985; 71: 543-50.
2. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, Ratcliff J, Mrosek DG, Labovitz AJ. Left ventricular diastolic function: comparison of pulsed Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes in subjects with and without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 327-36.
3. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography: part II, clinical studies. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 181-204.
4. Zile MR. Diastolic dysfunction: detection, consequences and treatment. Part I: Definition and determinants of diastolic function. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1989; 58: 67-71.
5. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 426-40.
6. Mulvagh S, Quinones MA, Kleiman NS, Cheirif J, Zoghbi WA. Estimation of left ventricular end-diastolic pressure from Doppler transmitral flow velocity in cardiac patients independent of systolic performance. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 112-9.
7. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease: additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1972-82.
8. Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 271-92.
9. 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.
10. Weyman AE. Principles of echocardiography and practice of echocardiography. 2nd edition. Malvern: Lea & Febiger, 1994: 746.
11. 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.
12. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-33.
13. Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 201-8.
14. Spirito P, Maron BJ, Verter I, Merrill JS. Reproducibility of Doppler echocardiographic measurements of left ventricular diastolic function. *Eur Heart J* 1988; 9: 879-86.
15. Kuecherer HF, Kee LL, Modin G, Cheitlin MD, Schiller NB. Echocardiography in serial evaluation of left ventricular systolic and diastolic function: importance of image acquisition, quantitation, and physiologic variability in clinical and investigational applications. *J Am Soc Echocardiogr* 1991; 4: 203-14.
16. de Simone G, Greco R, Mureddu GF, et al. Relation of left ventricular diastolic properties to systolic function in arterial hypertension. *Circulation* 2000; 101: 152-7.
17. Galderisi M, Benjamin EJ, Evans JC, et al. Intra- and inter-observer reproducibility of Doppler-assessed indexes of left ventricular diastolic function in a population-based study (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70: 1341-6.
18. Masuyama T, Nagano R, Nariyama K, et al. Transthoracic Doppler echocardiographic measurements of pulmonary venous flow velocity patterns: comparison with transesophageal measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 61-9.
19. Hole T, Urheim S, Skjaerpe T. Intra- and inter-observer reproducibility of transthoracic pulmonary venous Doppler flow indices after acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr* 2002; 3: 32-8.
20. Vinereanu D, Khokhar A, Fraser AG. Reproducibility of pulsed wave tissue Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 492-9.
21. Galderisi M, Caso P, Severino S, et al. Myocardial diastolic impairment caused by left ventricular hypertrophy involves basal septum more than other walls: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Hypertens* 1999; 17: 685-93.
22. 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.
23. Valantine HA, Hatle LK, Appleton CP, Gibbons R, Popp RL. Variability of Doppler echocardiographic indexes of left ventricular filling in transplant recipients and in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1990; 3: 276-84.
24. Pozzoli M, Capomolla S, Cobelli F, Tavazzi L. Reproducibility of Doppler indexes of left ventricular systolic and diastolic function in patients with severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16: 194-200.
25. Benjamin EJ, Levy D, Anderson KM, et al. Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70: 508-15.
26. Sagie A, Benjamin EJ, Galderisi M, et al. Reference values for Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in the elderly. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; 6: 570-6.
27. Harrison MR, Clifton GD, Pennell AT, DeMaria AN. Effect of heart rate and left ventricular diastolic transmitral flow velocity patterns assessed by Doppler echocardiography in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 67: 622-7.
28. Galderisi M, Benjamin EJ, Evans JC, et al. Impact of heart rate and PR interval on Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in an elderly cohort (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1993; 72: 1183-7.
29. Gaasch WH, Carroll JD, Blaustein AS, Bing OH. Myocardial relaxation: effects of preload on the time course of isovolumetric relaxation. *Circulation* 1986; 73: 1037-41.
30. Mureddu GF, de Simone G, Greco R, Rosato GF, Contaldo F. Left ventricular filling in arterial hypertension. Influence of obesity and hemodynamic and structural confounders. *Hypertension* 1997; 29: 509-14.
31. Schunkert H, Koenig W, Brockel U, et al. Haematocrit profoundly affects left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography. *J Hypertens* 2000; 18: 1483-9.
32. Palmieri V, Arezzi E, Sabatella M, Celentano A. Interstudy reproducibility of parameters of left ventricular diastolic

- function: a Doppler echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 1128-35.
33. Taylor R, Waggoner AD. Doppler assessment of left ventricular diastolic function: a review. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5: 603-12.
34. Ohno M, Cheng CP, Little WC. Mechanism of altered patterns of left ventricular filling during the development of congestive heart failure. *Circulation* 1994; 89: 2241-50.
35. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 8-18.
36. Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2005-11.
37. Fouad FM, Slominsky JM, Tarazi RC. Left ventricular diastolic function in hypertension: relation to left ventricular mass and systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 1500-6.
38. Inouye I, Massie B, Loge D, et al. Abnormal left ventricular filling: an early finding in mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1984; 53: 120-6.
39. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Prevalence and determinants of left ventricular diastolic filling abnormalities in an unselected hypertensive population. *Eur Heart J* 1990; 11: 679-91.
40. Galderisi M, Petrocelli A, Alfieri A, Garofano M, de Divitiis O. Impact of ambulatory blood pressure on left ventricular diastolic dysfunction in uncomplicated arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77: 597-601.
41. de Simone G, Palmieri V. Diastolic dysfunction in arterial hypertension. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 22-7.
42. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1943-9.
43. Spirito P, Maron BJ. Relation between extent of left ventricular hypertrophy and diastolic filling abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 808-13.
44. Losi MA, Betocchi S, Manganelli F, et al. Pattern of left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment by Doppler echocardiography and radionuclide angiography. *Eur Heart J* 1998; 19: 1261-7.
45. Weber KT. Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1637-52.
46. 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.
47. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, 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.
48. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 1195-201.
49. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 17-22.
50. Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 138-41.
51. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565-74.
52. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
53. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure. A call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118-21.
54. Zile MR. Heart failure with preserved ejection fraction: is this diastolic heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1519-22.
55. Brunazzi MC, Chirillo F, Pasqualini M, et al. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed-Doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am Heart J* 1994; 128: 293-300.
56. Chenzbraun A, Keren A, Stern S. Doppler echocardiographic patterns of left ventricular filling in patients early after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 70: 711-4.
57. Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli PL, et al. Doppler-derived mitral deceleration time of early filling is a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1630-7.
58. Temporelli PL, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Estimate of lung capillary pressure and identification of the "pseudonormal" transmitral flow pattern in patients with severe systolic dysfunction of the left ventricle. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 843-50.
59. Temporelli PL, Scapellato F, Corra U, Eleuteri E, Imparato A, Giannuzzi P. Estimation of pulmonary wedge pressure by transmitral Doppler in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 724-7.
60. Temporelli PL, Scapellato F, Corra U, et al. Chronic mitral regurgitation and Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1094-9.
61. Dini FL, Nuti R, Barsotti L, Baldini U, Dell'Anna R, Micheli G. Doppler-derived mitral and pulmonary venous flow variables are predictors of pulmonary hypertension in dilated cardiomyopathy. *Echocardiography* 2002; 19: 457-65.
62. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105: 1928-33.
63. Vasan RS, Larson MG, Levy D, Galderisi M, Wolf PA, Benjamin EJ, for the National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Doppler transmitral flow indexes and risk of atrial fibrillation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2003; 91: 1079-83.
64. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey RR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy: relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994; 90: 2772-9.
65. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Garley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 132-9.
66. Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 808-15.
67. Klein AL, Hatle LK, Taliencio CP, et al. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis: a Doppler echocardiographic study. *Circulation* 1991; 83: 808-16.
68. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and

- asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 383-90.
69. Dini FL, Michelassi C, Micheli G, Rovai D. Prognostic value of pulmonary venous flow Doppler signal in ventricular dysfunction: contribution of the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1295-302.
70. Dini FL, Dell'Anna R, Micheli A, Michelassi C, Rovai D. Impact of blunted pulmonary venous flow on the outcome of patients with left ventricular systolic dysfunction secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1455-60.
71. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 604-12.
72. Temporelli PL, Corra U, Imparato A, Bosimini E, Scapellato F, Giannuzzi P. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1591-7.
73. 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.
74. Nishimura RA, Appleton CP. "Diastology": beyond E and A. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 372-4.
75. Courtois M, Vered Z, Barzilai B, Ricciotti NA, Perez JE, Ludbrook PA. The transmitral pressure-flow velocity relation: effect of abrupt preload reduction. *Circulation* 1988; 78: 1459-68.
76. Thomas JD, Choong CY, Flachskampf FA, Weyman AE. Analysis of the early transmitral Doppler velocity curve: effect of primary physiologic changes and compensatory preload adjustment. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 644-55.
77. Triulzi MO, Castini D, Ornaghi M, Vitolo E. Effects of preload reduction in mitral flow velocity pattern in normal subjects. *Am J Cardiol* 1990; 66: 995-1001.
78. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1687-96.
79. Ie EH, Vletter WB, ten Cate FJ, et al. Preload dependence of new Doppler techniques limits their utility for left ventricular diastolic function assessment in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1858-62.
80. 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.
81. 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.
82. Rivas-Gotz C, Khourey DS, Manolios M, Rao L, Kopelen HA, Nagueh SF. Time interval between onset of mitral inflow and onset of early diastolic velocity by tissue Doppler: a novel index of left ventricular relaxation. Experimental studies and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1463-70.
83. Moller JE, Poulsen SH, Sondergaard E, Egstrup K. Preload dependence of color M-mode Doppler flow propagation velocity in controls and in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 902-9.
84. 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.
85. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-75.