

INDICE

Introduzione.....	2
Scopi della ricerca	75
Materiali e Metodi.....	78
Risultati	87
Discussione	113
Conclusioni	122
Tabelle e figure	125
Bibliografia	159

INTRODUZIONE

Vi è largo accordo, e grande evidenza in letteratura, di come diagnosi e prognosi per la maggior parte delle malattie cardiovascolari traggano importanti informazioni da una accurata valutazione della funzione globale del ventricolo sinistro. Lo studio della performance ventricolare, come confermano recenti lavori scientifici, non è funzionale solo al diagnosticare, classificare e stratificare la prognosi in corso di malattie cardiache conclamate, ma consente anche di identificare meglio una serie di danni d'organo subclinici in malattie sistemiche e di stratificare il rischio cardiovascolare in presenza di altri fattori di rischio. Si può quindi affermare che un'attenta analisi del ventricolo sinistro, in selezionate categorie di pazienti, possa aiutare a meglio caratterizzare il rischio cardiovascolare, anche in assenza di patologia cardiaca manifesta o conclamata.

La valutazione, quali e quantitativa, della funzione ventricolare sinistra rappresenta ad oggi l'indicazione di più frequente riscontro all'esecuzione di un ecocardiogramma.

A dispetto della consuetudine con cui viene eseguita, tale valutazione può, in alcune categorie di pazienti, rappresentare un concreto problema clinico.

Per funzione ventricolare sinistra si intende la capacità del ventricolo sinistro di immettere nella circolazione un determinato volume di sangue, nell'unità di tempo, ad una determinata pressione. Appare quindi evidente che si tratti dell'esplicazione di un lavoro di tipo meccanico, da parte di una pompa biologica che risponde ad alcune leggi fisiologiche, note come leggi fondamentali del cuore.

Prima di procedere con l'analisi dei mezzi ad oggi disponibili per valutare tale lavoro e con la presentazione delle nuove metodiche a disposizione, considerandone quindi vantaggi e limiti alla luce di un costruttivo confronto con gli indici tradizionali, pare opportuno prendere in rassegna le leggi fondamentali del cuore e i determinanti della funzione ventricolare sinistra.

LEGGI FONDAMENTALI DEL CUORE

Il cuore, inteso come pompa aspirante e premente, sottostà ad alcune leggi fondamentali ed indispensabili per la valutazione della performance ventricolare, che si applicano al ventricolo in toto e ne determinano la prestazione.

Ricordiamo tra le più significative:

- La legge del tutto o nulla
- La legge di Frank Starling
- La legge di Laplace
- La legge di pompa

La legge del tutto o nulla.

In base alla “legge del tutto o nulla”, l'intensità della risposta contrattile del miocardio è indipendente dalla intensità dello stimolo che la ha prodotta.

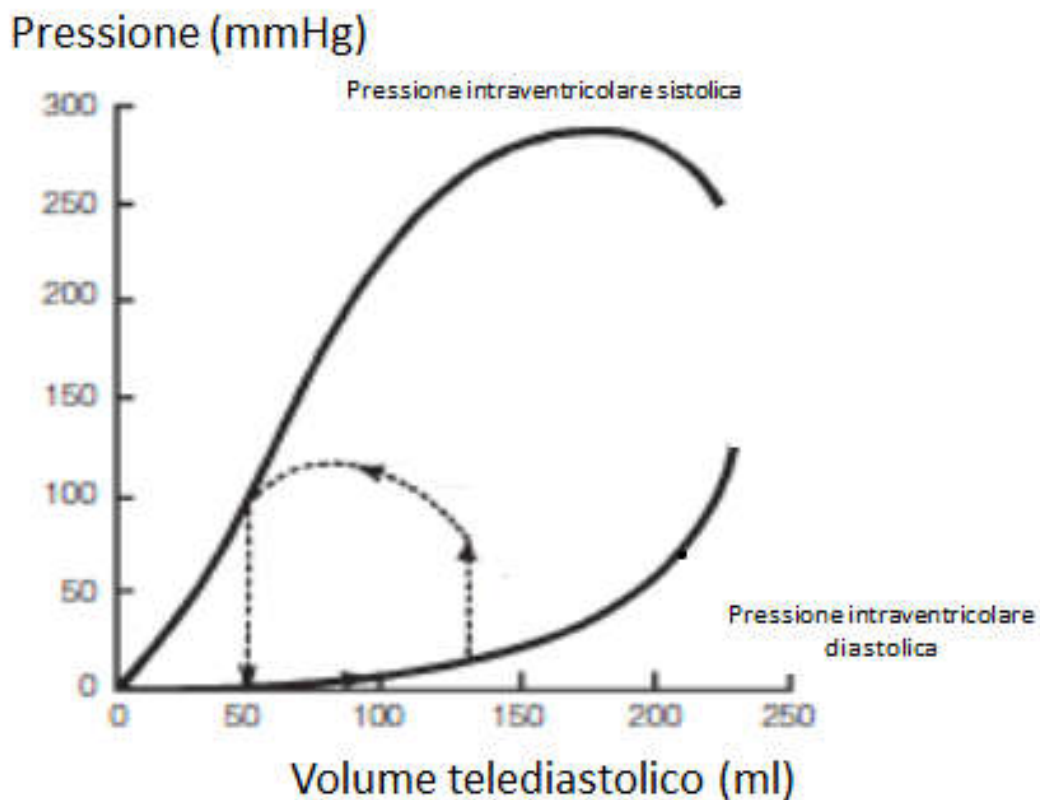
In condizioni di riposo, tuttavia, la risposta contrattile non è che circa due terzi della risposta massima possibile. Essa può, in altre parole, essere potenziata e modulata dai cosiddetti determinanti della funzione ventricolare sinistra (ossia precarico, post carico e contrattilità) attraverso vari meccanismi. Tra questi basti ricordare le variazioni del calcio transient e la variazione della sensibilità della troponina C e dei miofilamenti al calcio.

La legge di Frank Starling

Secondo la “legge di Frank Starling” l’energia sviluppata dal ventricolo, tanto dalle strisce di miocardio quanto dal ventricolo integro, dipende dalla lunghezza delle fibre muscolari alla fine della diastole. Nella fattispecie, all’aumentare della lunghezza, aumenta l’energia di contrazione sviluppata sino ad una certa lunghezza ottimale, oltre la quale ulteriori allungamenti determinano un decremento dell’energia di contrazione.

Il meccanismo di Frank Starling permette il mantenimento dell’omeostasi circolatoria mantenendo o ripristinando l’uguaglianza tra ritorno venoso e gittata sistolica.

Tale meccanismo esplica la sua importante funzione in condizioni di variazioni dei determinanti della funzione sistolica.



Da un lato è noto, infatti, come la gittata del ventricolo destro possa transitoriamente superare quella del ventricolo sinistro (basti pensare all'aumento del tono venoso dovuto a cause meccaniche, quali possono essere la spremitura delle vene sotto esercizio fisico, o all'espansione del volume plasmatico per assorbimento di liquidi), determinando così un aumento del precarico ventricolare sinistro. In tali condizioni si verifica un aumento del riempimento del ventricolo sinistro, che viene quindi ad aumentare la sua performance per effetto della risposta eterometrica, impedendo così il verificarsi di uno stato di congestione e la trasmissione retrograda di elevate pressioni di riempimento. In tal senso il meccanismo di Frank Starling gioca, insieme alla funzione di riserva dell'atrio sinistro, al sistema linfatico polmonare e ai riflessi neurovegetativi (attraverso i sensori cardiopolmonari e i barocettori arteriosi), un ruolo determinante come ammortizzatore emodinamico.

Se d'altro canto viene aumentata la resistenza alla eiezione (aumento del post carico), in un primo momento, si ottiene una riduzione della gittata sistolica e un aumento del volume tele diastolico ventricolare sinistro, dovuto al ritorno venoso e all'aumentato volume ventricolare residuo. In un secondo momento, per risposta eterometrica del ventricolo sinistro e ad un suo conseguente miglioramento della sua prestazione, si assiste a una normalizzazione della gittata sistolica.

Analogamente, in situazioni di compromissione acuta della contrattilità, come ad esempio è possibile riscontrare nella patologia ischemica acuta, l'aumento del residuo post sistolico determina un aumento della distensione ventricolare in tele diastole, con conseguente attivazione della risposta eterometrica. Tale risposta, tuttavia, in questa situazione, coinvolge solamente i segmenti ventricolari risparmiati dall'insulto ischemico e rappresenta un compenso solamente parziale e temporaneo. Occorre precisare che negli ultimi due contesti è possibile, tuttavia, il verificarsi, come effetto sfavorevole, di un aumento delle tensioni parietali.

Legge di Laplace

Legge di Laplace è quella legge che definisce i rapporti tra la tensione di una membrana, il raggio di curvatura e la pressione interna della medesima. In meccanica, si intende per tensione l'insieme di forze necessarie a tenere uniti i lembi di un ipotetico taglio applicato alla superficie di una membrana, sulla quale agiscono forze che tendono a stirarla in direzioni opposte.

Detta relazione recita così:

$$T = (P \times r) / 2$$

Dove T è la tensione di parete, espressa come forza per unità di lunghezza, P la pressione all'interno della stessa, r il raggio di curvatura della sfera.

Applicando tale legge al ventricolo sinistro, occorre però tenere presente lo spessore parietale coinvolto nel tenere bilanciata la pressione all'interno della cavità. Bisogna quindi abbandonare il concetto di tensione in favore di quello di stress parietale.

Assimilando il ventricolo sinistro a una sfera, immaginiamo di dividerlo in due emisfere. La forza che tende a separare le due emisfere è funzione della pressione intraventricolare ed è descritta dalla formula:

$$F = P \times \pi r^2$$

Dove πr^2 è l'area del cerchio corrispondente alla sezione della cavità ventricolare. In condizioni di equilibrio tale forza sarà bilanciata dalla forza presente nella parete

$$F' = \sigma \times \pi r \times h$$

Se ne deduce che in condizioni di equilibrio

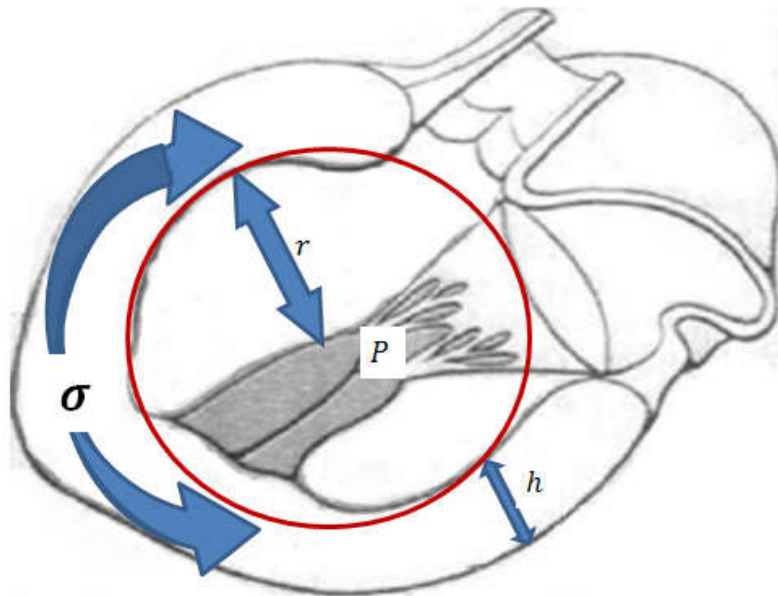
$$F = F'$$

$$P \times \pi r^2 = \sigma \times \pi r \times h$$

da cui

$$\sigma = (P \times r) / 2h$$

Qui sotto: rappresentazione schematica (a sinistra) dello stress parietale secondo legge di Laplace.



Dove σ rappresenta lo stress parietale, e h lo spessore della parete.

I valori dello stress parietale si trovano, quindi, ad essere influenzati dai volumi ventricolari, dalle variazioni della pressione intracavitaria, dagli spessori parietali e, infine, dal tempo per il quale deve essere mantenuto lo stress. In base a tale legge, sottolineiamo, in un cuore ingrandito l'energia disponibile per l'accorciamento si riduce, poichè una quota maggiore deve esser impiegata per sostenere lo stress; in altre parole a parità di lavoro esterno eseguito, uno stress maggiore richiede un maggior consumo di ossigeno da parte del miocardio.

In un modello ellissoide a parete spessa è possibile suddividere lo stress parietale in 3 componenti:

- Stress circonferenziale, ossia la forza che agisce lungo la direzione equatoriale, ed è massimo dove lo stress meridiano è minimo.

- Stress meridiano o longitudinale, ossia la forza che agisce nella direzione base apice e deriva dalla forza per unità di sezione trasversa generata dalle fibre ad andamento longitudinale
- Stress radiale che dipende dalla forza sviluppata all'interno del miocardio

- **La legge di pompa**

La legge di pompa spiega perché la maggior parte degli indici di funzione sistolica non siano in realtà indicativi della capacità intrinseca delle miofibre di contrarsi. Dal punto di vista funzionale, l'attività del cuore come pompa consiste nella capacità di generare una forza, applicata alla superficie di un volume di sangue, tale da dar luogo alla pressione che permette il circolo ematico. Sia la pressione impressa ad un volume di sangue sia le forze costitutive del post carico svolgono un lavoro. In un ventricolo sinistro normale, aumenti anche cospicui del post carico, inteso sia come lavoro esterno, dovuto alle resistenze arteriolarie periferiche e alla compliance dell'albero arterioso, sia come carico interno, dipendente dalle caratteristiche geometriche e meccaniche del ventricolo sinistro stesso, come espresso dall'equazione di Laplace, non conducono ad alcuna riduzione di gittata sistolica. Questo accade grazie all'intervento di meccanismi compensatori (legge di Frank-Starling, ammortizzatori emodinamici...). Con l'esaurirsi di tali meccanismi compensatori, si assiste ad una caduta della performance ventricolare sinistra, con conseguente riduzione della gittata sistolica e della portata cardiaca, come nei casi di post carico incompatibile e di riduzione, ad esempio ischemica, della contrattilità.

Già da questa breve disamina delle principali leggi fisiologiche sottese alla funzione sistolica ventricolare sinistra, appare evidente come questa stessa sia dipendente, non solo da fattori propriamen-

te miocarditi, ma anche da fattori collegati allo stato di circolo. In particolare la funzione contrattile cardiaca risulta influenzata da:

- Precarico
- Postcarico
- Contrattilità

DETERMINANTI DELLA FUNZIONE SISTOLICA

- **Precarico**

Per precarico si intende la tensione muscolare che deriva dalla distensione delle fibre cardiache prima della contrazione. Gli aumenti del precarico determinano un miglioramento della funzione ventricolare alla curva pressione-velocità, perché ad ogni elevazione della tensione telediastolica corrisponde una maggior forza sviluppata dal ventricolo alla contrazione successiva.

Non è tuttavia semplice dare una stima effettiva del precarico in clinica, perché un aumento della tensione tele diastolica sulle fibre miocardiche potrebbe non tradursi in un maggior stiramento delle stesse con allungamento dei sarcomeri. Questo si verifica poiché il precarico non è solo funzione dei volumi e della tensione ventricolare, ma anche della compliance. Infatti, in casi di ridotta compliance ventricolare, per il mantenimento di una buona prestazione cardiaca, potrebbe essere necessaria un' adeguata terapia diuretica e vasodilatatrice, poiché nella maggior parte dei casi la portata cardiaca non è precarico dipendente. Tuttavia, in alcuni rari casi, e nella fattispecie in soggetti molto anziani con ventricoli piccoli e rigidi, con funzione sistolica conservata e isolata disfunzione diastolica, il mantenimento della portata diventa precarico dipendente.

Quando il ventricolo sinistro diviene incapace di incrementare la gittata sistolica a fronte dell'aumento del precarico, si parla di esaurimento della riserva di precarico.

- **Post carico**

È il carico a fronte del quale il ventricolo deve contrarsi per eiettare sangue. Tale carico risulta da due componenti:

- il carico esterno: derivato dal sistema arterioso, vuoi dalla compliance dell'accoppiamento idraulico cuore-albero arterioso, vuoi dalle resistenze vascolari periferiche
- il carico interno: che dipende dalla geometria ventricolare, come esplicito dalla Legge di Laplace.

Attualmente si ritiene che i miociti, durante la fase di contrazione isovolumetrica, apprendano l'entità del carico e, successivamente, modifichino il loro stato di attivazione, rispetto a quello raggiunto dalla precedente contrazione, aumentando il numero totale dei ponti crociati.

Come già dibattuto precedentemente, ad una riduzione della prestazione ventricolare a causa di un aumento del post carico fa seguito una serie di meccanismi di compenso atti a ripristinare la gittata sistolica.

Questo viene effettuato, in un primo momento, attraverso la riserva di post carico, ossia la capacità intrinseca del ventricolo sinistro di rispondere a un aumento del post carico, senza che vi siano variazioni delle dimensioni tele diastoliche.

In un secondo momento, si assiste all'attivazione della risposta eterometrica.

In ultimo, si può verificare un aumento della prestazione ventricolare dovuta a un aumento dell'inotropismo, questo fenomeno è conosciuto come effetto Anrep. Tale effetto, combinato con un aumento della velocità del rilasciamento diastolico, determina il fenomeno della scala di Bowditch (relazione forza frequenza), che permette al ventricolo di sostenere la portata cardiaca nonostante aumenti anche consistenti del post carico.

Quando questi meccanismi di compenso si esauriscono si verifica il fenomeno del post carico incompatibile (afterload mismatch).

- **Contrattilità**

Per *contrattilità* si intende la capacità delle miofibre di aumentare la gittata sistolica in assenza di aumenti del volume tele diastolico e in assenza di aumenti della tensione parietale sistolica. Tale capacità appare attualmente collegata all'aumento del transient del calcio (come per stimolazione adrenergica o per effetto di alcuni farmaci come gli inibitori delle fosfodiesterasi) e all'aumento della sensibilità della troponina C al calcio.

Appare quindi chiaro come una corretta valutazione della performance ventricolare sinistra, non solo non possa prescindere dalla conoscenza di dette determinanti e di tali meccanismi, ma debba poter e saper discriminare tra disfunzione ventricolare intrinseca e disfunzione legata, invece, alle sue determinanti, in particolare alle variazioni di carico.

VALUTAZIONE TRADIZIONALE DELLA FUNZIONE SISTOLICA: VOLUMI, FRAZIONE D'EIEZIONE e GITTATA.

E' stato dimostrato come in numerose patologie la conoscenza di alcuni parametri di funzione sistolica svolga un ruolo non solo diagnostico ma anche prognostico. Indipendentemente dalla etiologia e dalle modalità cliniche di presentazione, la valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro si basa tradizionalmente su una serie di parametri, quali le dimensioni ventricolari, gli indici di funzione derivati dai volumi stessi (primo tra i quali la frazione d'eiezione) e la geometria del ventricolo sinistro.

E' possibile indagare la funzione sistolica globale o la funzione sistolica segmentaria.

I mezzi a nostra disposizione per tale valutazione sono: i metodi angiografici (che permettono di stimare anche misure quantitative dei volumi di camera), l'ecocardiografia e la risonanza magnetica nucleare (che presenta ottima risoluzione spaziale).

Ad oggi l'ecocardiografia rappresenta l'esame più utilizzato nella valutazione della funzione ventricolare sinistra, vuoi per il suo carattere non invasivo, vuoi per la vasta disponibilità sul territorio e i costi contenuti.

Attraverso l'ecocardiografia M-mode e 2 D è infatti possibile ottenere misurazioni accurate dello spessore del setto interventricolare, della parete posteriore e delle dimensioni interne della cavità ventricolare sinistra. Generalmente, le misure del ventricolo sinistro sono ottenute con tecnica M-Mode sulla guida delle immagini 2D della sezione asse corto parasternale all'altezza dei muscoli papillari o nella sezione asse lungo parasternale sinistra, subito al di sotto dei lembi mitralici. In virtù dell'elevato frame rate, l'M-Mode possiede un'ottima risoluzione temporale, consentendo di discriminare la presenza di trabecole in prossimità della parete posteriore o falsi tendini adiacenti al setto interventricolare, e quindi di escludere tali strutture dalle misurazioni. Il limite è costituito dal-

la relativamente frequente impossibilità di allineare il cursore dell'M-Mode al reale asse minore del ventricolo (in caso di cursori senza angolo orientabile).

Comunque vengano ottenute, le misure degli spessori possono essere impiegate per il calcolo della massa miocardica ventricolare e le dimensioni endocavitarie per ricavare informazioni funzionali come la frazione d'eiezione e la frazione d'accorciamento (con il vincolo, per le misure ottenute in M-Mode, dell'assenza di alterazioni di cinetica segmentaria). E' di gran lunga preferibile (nonché raccomandato dall'American Society of Echocardiography) l'impiego del metodo quantitativo 2D per ottenere dimensioni lineari, area e volumi della cavità ventricolare sinistra. Dopo aver ottenuto un'immagine 2D soddisfacente, in cui sia ben definito l'endocardio (in sezione parasternale asse lungo e corto) si possono ottenere tali dati. L'approccio 2D risulta molto utile nelle misurazioni, ed è stato validato da tempo, specie nei pazienti con cardiopatia ischemica. Gli spessori del setto e della parete posteriore, nonché le dimensioni endocavitarie, devono essere valutati ottenendo una sezione dell'asse minore del ventricolo, a livello delle corde tendinee mitraliche; a tale livello, il setto interventricolare, interseca inferiormente il tratto d'efflusso del ventricolo sinistro. Le misurazioni vanno condotte seguendo il principio bordo interno/bordo interno, per quanto riguarda le dimensioni endocavitarie, ed eseguendo una misurazione dell'immagine "reale", per quanto riguarda gli spessori, avendo cura di discriminare parete del ventricolo destro e falsi tendini sul versante settale, trabecole carnee in prossimità della parete posteriore.

Tali misure richiedono il tracciamento manuale del bordo endocardico (attualmente sono disponibili anche sistemi che effettuano il tracciamento automatico), il cui riconoscimento viene agevolato dalla elevata risoluzione e definizione dei sistemi più avanzati o può essere facilitato dall'utilizzo di mezzi di contrasto. Dopo aver tracciato il bordo endocardico, la traccia verrà conclusa da una linea passante per il piano valvolare mitralico, congiungente i bordi laterale e settale dell'annulus in 4 camere, anteriore ed inferiore in 2 camere. Tanto nel calcolo del volume quanto in quello della mas-

sa del ventricolo sinistro, i muscoli papillari devono essere esclusi durante il tracciamento del bordo endocardico. Come fine della diastole si può assumere il frame corrispondente all'inizio del QRS sulla traccia ECG oppure il frame successivo alla chiusura della valvola mitrale. Indipendentemente da questi due criteri, sarebbe utile assumere come telediastole, il frame in cui le dimensioni del ventricolo sono maggiori. Ciò avviene (in pazienti in ritmo sinusale), subito dopo la fine della sistole atriale. Si può assumere come fine della sistole il frame precedente all'apertura della mitrale o quello in cui le dimensioni del ventricolo sono minori. Tali criteri sono ancora più utili nella sezione apicale 2 camere, nella quale non sempre è possibile discernere i movimenti di apertura e chiusura della mitrale.

Ancora oggi, una valutazione preliminare delle dimensioni e della funzione sistolica del ventricolo sinistro può essere ottenuta con l'esame monodimensionale, eseguito sulla scorta dell'immagine bidimensionale. I diametri dell'asse minore del ventricolo sinistro sono misurati in diastole ed in sistole. La variazione percentuale delle dimensioni in sistole rispetto alla diastole rappresenta la frazione di accorciamento. Nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra è stato proposto di considerare invece dell'accorciamento dei diametri interni (endocardici) del ventricolo sinistro, l'accorciamento dello strato centroparietale (midwall fractional shortening) . Infatti, in questi pazienti, si determina una sovrastima della funzione sistolica basandosi sullo spostamento dell'endocardio, mentre il midwall fractional shortening rappresenta più fedelmente il reale stato della funzione sistolica.

La metodica bidimensionale permette di visualizzare in tempo reale i ventricoli, utilizzando le finestre e le proiezioni standard. Un ventricolo sinistro, pur con anomalie cinetiche circoscritte o deformato nella sua geometria , può essere studiato in modo attendibile con la metodica bidimensionale. E' possibile quindi calcolare i volumi telediastolico e telesistolico e calcolare la frazione di eiezio-

ne. Attualmente, l'utilizzazione dell'imagin in seconda armonica permette una accurata visualizzazione dell'endocardio.

Sono stati proposti vari modelli geometrici per il calcolo dei volumi ventricolari ed i corrispondenti algoritmi sono incorporati nei software delle apparecchiature ecocardiografiche. Sulle immagini congelate si esegue la planimetria del contorno endocardico in telediastole ed in telesistole nelle proiezioni richieste dalle formule prescelte per il calcolo dei volumi; automaticamente, si ottengono i volumi telediastolico e telesistolico e la frazione di eiezione. Attualmente il metodo più diffuso ed utilizzato è quello che si basa sulla sommazione dei dischi (metodi di Simpson). Il volume globale è calcolato come la sommatoria di venti sezioni cilindriche sovrapposte di forma simile. Il metodo più accurato prevede di effettuare la misura biplana (in 4 camere ed in due camere). È indispensabile la memorizzazione del ciclo mediante cine-loop per la scelta del frame telediastolico e telesistolico più appropriati (per la scelta del frame tele diastolico sincronizzazione sull'onda R o visivamente nel momento di massima dimensione del ventricolo sinistro, per la scelta del frame telesistolico visivamente il momento in cui il ventricolo raggiunge le dimensioni minori).

Questo metodo può essere utilizzato prescindendo dalla forma e dalla geometria del ventricolo sinistro. Vi è una buona correlazione tra i volumi ecocardiografici e quelli angiografici, anche se i volumi ecocardiografici sono leggermente sottostimati. Il metodo ecocardiografico e quello ventricolografico non possono essere considerati interscambiabili nella pratica clinica, in particolare nel post-infarto. Una serie di motivi spiegano la non perfetta corrispondenza tra le due metodiche: imperfetta visualizzazione di tutte le pareti (in particolare della regione apicale), esclusione ecocardiografica degli interstizi tra le trabecole o tra i muscoli papillari e le pareti (mentre il mezzo di contrasto riempie gli interstizi e viene computato nella stima dei volumi). Una migliore correlazione sembra provata tra la metodica ecocardiografica e la SPECT nel calcolo dei volumi e della frazione di eiezione. Alcuni problemi legati alla metodica sono stati in parte superati con le nuove tecnologie. La

possibilità di ottenere immagini con seconda armonica ha permesso di migliorare la risoluzione dei bordi endocarditi, con conseguente riduzione degli errori nella fase di planimetria delle aree dalle quali verranno calcolati i volumi. Questo algoritmo viene raccomandato perché è indipendente dalla forma del ventricolo, mantenendo la sua accuratezza anche in ventricoli distorti o con anomalie della cinesi segmentarie. Operatori più esperti possono valutare la FE visivamente; questo metodo ha il vantaggio di correlare con la FE angiografica ma ha lo svantaggio di non fornire i valori di volume ventricolare. La FE può essere espressa quantitativamente o qualitativamente (normale, ridotta in misura lieve, moderata o severa). Più recentemente è stato introdotto lo studio della funzione ventricolare utilizzando la metodica tridimensionale.

Tuttavia, la frazione d'eiezione non può essere considerata un indice di contrattilità perché fortemente influenzata dal precarico e dal post carico. Vi sono poi alcune condizioni patologiche, tra le quali la più emblematica è la insufficienza mitralica, che rendono inaffidabile il valore di frazione d'eiezione. In tale condizione infatti la bassa resistenza all'efflusso ventricolare durante la sistole offerta dall'atrio non rispecchia affatto lo stato inotropo del ventricolo. La frazione d'eiezione mantiene tuttavia un indiscutibile valore prognostico e si basa su validi principi teorici. Forse il più importante tra questi è che, essendo esprimibile anche come rapporto tra gittata sistolica e volume tele diastolico, è un indice combinato di funzione e di rimodellamento ventricolare. Occorre tuttavia tenere distinti il concetto di frazione d'eiezione e di gittata sistolica, infatti in casi di severe dilatazioni ventricolari come nei casi di cardiopatia dilatativa post ischemica, il rimodellamento ventricolare può essere tale da consentire il mantenimento della gittata sistolica anche in presenza di severe riduzione della frazione d'eiezione. A tale riguardo è importante precisare che tale rimodellamento risulti alla fine sfavorevole al ventricolo sinistro; per la legge di Laplace infatti lo stress di un ventricolo dilatato è molto aumentato, di conseguenza risulta molto aumentato il carico di lavoro interno del ventricolo, con conseguente aumento del post carico e del consumo di ossigeno miocardico;

risultandone così una sempre più compromessa riserva cardiaca e lo sviluppo di ischemia parcellare da discrepanza subepicardica. Possiamo quindi dire che in tali situazioni, per mantenere una adeguata perfusione degli altri organi, il cuore va incontro a una situazione di squilibrio isoenergetico. Attraverso l'integrazione della analisi morfologica alla valutazione Doppler è possibile il calcolo della portata cardiaca. In generale, il flusso attraverso un vaso o una valvola è dato dal prodotto dell'integrale velocità-tempo per l'area della sezione attraversata dal flusso stesso. Solitamente la gittata sistolica è calcolata utilizzando l'area del tratto di efflusso del ventricolo sinistro e l'integrale della velocità del flusso calcolata in quel punto. Il calcolo della portata sistolica, prodotto della gittata per la frequenza cardiaca, ottenuto con questo metodo si è dimostrato attendibile correlandosi con la portata misurata con la termodiluizione.

OLTRE I VOLUMI E LA FRAZIONE D'EIEZIONE:

LA CONTRATTILITA'

Gli indici di performance sistolica non si esauriscono tuttavia nella frazione d'eiezione, nella gittata sistolica e nella portata cardiaca. Lo studio della funzione ventricolare sinistra non può infatti prescindere dallo studio della contrattilità.

L'interesse suscitato dalla contrattilità nasce proprio dal fatto che essa rappresenta la capacità intrinseca del miocardio di contrarsi indipendentemente dalle condizioni di carico; infatti ampi ventagli di contrattilità possono corrispondere a valori di gittata sistolica e portata cardiaca del tutto normali, per azione di meccanismi di compenso. Un ambito di ricerca si è quindi indirizzato a trovare metodi di valutazione della contrattilità slegati dal precarico e postcarico

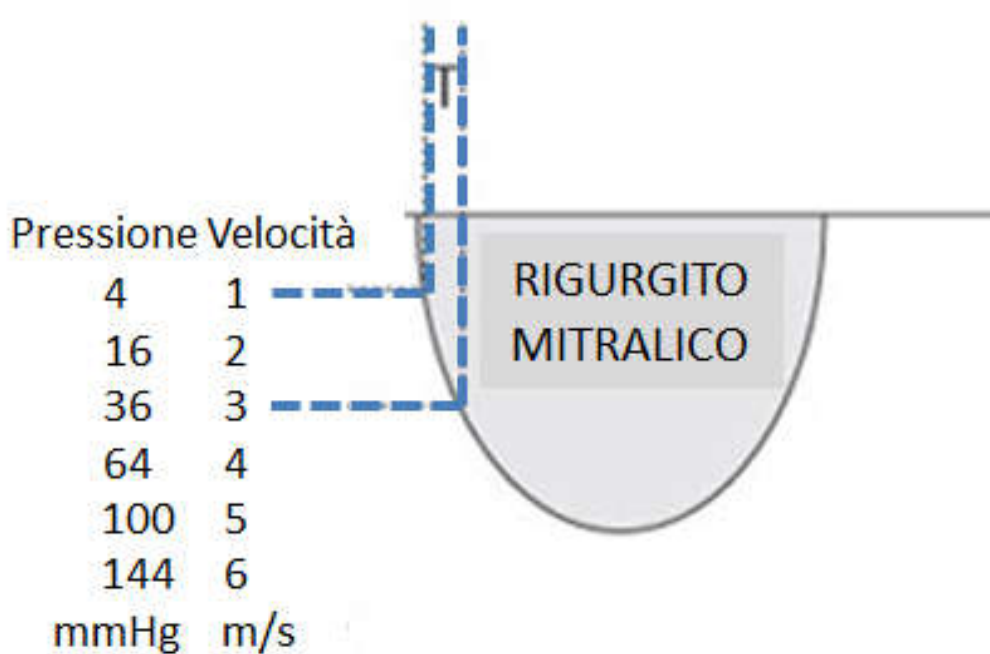
Gli indici di contrattilità possono essere raggruppati in due categorie

- Quelli della fase isovolumica: la prima derivata della pressione ventricolare (dp/dt_{max}) e il tempo di contrazione isovolumico
- I parametri della fase eiettiva precoce e intermedia e i parametri della fase eiettiva tardiva.

Sebbene ad oggi non esista un indice completamente svincolato dalle condizioni di carico, l'introduzione della derivata prima della pressione dp/dt_{max} e del rapporto tra pressione e volumi tele sistolici ($ESPVR$) ha permesso di fornire una accurata rappresentazione della contrattilità miocardica.

Il dp/dt_{max} esprime la massima velocità di salita della pressione ventricolare, è un indice molto diffuso nella cardiologia invasiva e può essere stimato in ecocardio dal calcolo della variazione di velocità sullo spettro del jet rigurgitante mitralico, ed in particolare valutando la rapidità con cui la

pressione nell'intervallo di tempo varia da 1 a 3 m/sec. Il suo presupposto come indice di contrattilità risiede nel fatto che è espressione dell'andamento della curva forza velocità.

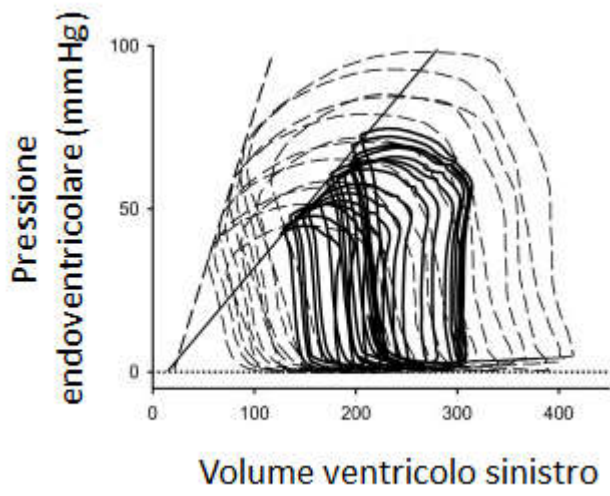


La relazione tra pressione e volumi tele sistolici è ampiamente riconosciuta come ottimo indice di contrattilità. E' stato infatti dimostrato che esiste un rapporto di diretta proporzionalità tra pressione tele sistolica e volume ventricolare residuo, tale per cui

$$\frac{P_{es}}{V_{es}} = costante = E_{es}$$

Dove P_{es} rappresenta la pressione tele sistolica, V_{es} il volume tele sistolico. E_{es} , la costante che determina l'inclinazione della retta tangente alla curva pressione-volume a fine sistole rappresenta l'elastanza. Tale indice è ottenibile solo disponendo di una serie di valori di volumi e pressioni tele

sistolici, esperiti variando le condizioni di carico. Poiché l'elastanza non viene influenzata dalle condizioni di carico costituisce una rappresentazione numerica dello stato inotropo.



LA FUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA REGIONALE: MARKER DI ISCHEMIA

La valutazione della performance ventricolare sinistra oggi giorno deve essere anche valutazione della funzione regionale. E' stato infatti ampiamente dimostrato che la disfunzione regionale del ventricolo sinistro è indice di ischemia miocardica, intesa come conseguenza di uno squilibrio transitorio, regionale e reversibile dell'equilibrio richiesta-offerta di ossigeno. La riduzione del flusso determina alterazioni metaboliche, a cui consegue disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, seguita da dissenergia regionale e solo tardivamente da alterazioni ECGrafiche, da disfunzione globale del ventricolo sinistro e da dolore anginoso.

Tale ischemia può essere causata da una stenosi fissa, che ha come paradigma patogenetico la placca aterosclerotica stabile, responsabile di una riduzione della riserva coronarica e che quindi tende a verificarsi tipicamente per un aumentata richiesta di ossigeno da parte del miocardio; ovvero da una stenosi dinamica, che ha come modelli patogenetici il vasospasmo o la trombosi e che quindi modula in modo transitorio e imprevedibile la capacità di lavoro del singolo paziente.

In vivo tuttavia i due modelli sono spesso coesistenti, basti pensare al caso di patologia aterosclerotica con parziale occlusione di un ramo coronarico che quindi sia iperreattivo e quindi predisposto al vasospasmo.

Vi è infine un terzo modello di ischemia, quello della malattia dei piccoli vasi o del ventricolo ipertrofico, che spesso presenta una cascata ischemica cosiddetta alternativa, perché alle alterazioni metaboliche non conseguono alterazioni morfologiche rilevabile al normale ECO 2 D o all'ECO STRESS, ma direttamente le alterazioni ECGrafiche.

Il valore diagnostico dell'ecocardiografia nell'ambito della cardiopatia ischemica è andato vertiginosamente crescendo via via che la tecnologia si è raffinata. Tutto ciò ha reso fattibile una esplorazione della cinetica parietale e della funzione del cuore con una certa numerosità di parametri. Esistono tuttavia alcuni problemi che sono legati anche alla complessità anatomica e funzionale dello

stesso muscolo cardiaco. Il 0-70% della spesa energetica del muscolo cardiaco viene assorbita dall'attività contrattile delle sue fibre. Questo comporta l' assoluta precocità delle alterazioni cinetiche parietali in caso di ridotto apporto energetico al cuore. Da queste considerazioni, e dalla capacità di studiare con gli ultrasuoni proprio l'ispessimento parietale sistolico e il concentrico spostamento delle pareti ventricolari durante il ciclo cardiaco, è scaturito il valore diagnostico dell'ecografia nel riconoscimento di un disturbo ischemico miocardico. La composizione della parete miocardica ventricolare a strati di fasci muscolari sovrapposti rende complicata l'interpretazione della corrispondenza fra tipo di asinergia e profondità della necrosi nello spessore parietale del miocardio ventricolare. Infatti, quando la profondità della necrosi supera il 20% dello spessore parietale, si possono avere ipocinesia o acinesia indifferentemente. Inoltre, altre patologie cardiache, oltre a quella ischemica, possono provocare asinerie segmentarie e, nell'ambito della stessa patologia ischemica, processi diversi con evoluzione diversa possono essere responsabili dello stesso tipo di asinergia. Un valore particolare, quindi, assume la conoscenza del contesto clinico in cui viene eseguito l'esame ecocardiografico. L'obiettivo dell'ecocardiografia nella cardiopatia ischemica è quello di ricercare e documentare alterazioni morfofunzionali causate dall'ischemia, definire la sede e l'estensione del danno ischemico, valutare la funzione cardiaca regionale e globale. L'ecocardiografia ha il pregio di valutare contemporaneamente due parametri fondamentali: il movimento della parete in senso centripeto e l'ispessimento sistolico. L'insieme delle alterazioni di movimento e ispessimento definiscono la "asinergia", che può variare da una minima diminuzione di cinetica (ipocinesia), alla assenza completa (acinesia) del movimento e ispessimento, fino all'assottigliamento con movimento paradossoso verso l'esterno (discinesia). Oltre all'asinergia parietale, che rappresenta il segno ecocardiografico più precoce, sensibile e specifico, sono stati descritti altri marker di ischemia sia regionale che globale. A livello regionale l'assottigliamento diastolico e

l'incremento di ecoriflettenza, a livello globale la dilatazione e la distorsione del ventricolo sinistro e le modificazioni del flusso transmitralico.

L'analisi segmentaria della cinetica ha lo scopo di quantificare l'estensione della asinergia parietale e di distinguere i diversi territori di distribuzione delle coronarie. Recentemente è stato proposto un modello di 17 segmenti in cui il ventricolo sinistro è diviso in 3 regioni in senso longitudinale (basale, dall'anello mitralico all'estremità dei papillari, media, dall'estremità alla base dei papillari, e distale distalmente all'inserzione dei muscoli papillari). Le regioni basali e medie sono ulteriormente segmentate in 6 segmenti: anteriore, laterale, posteriore, inferiore, setto inferiore e setto anteriore. L'apice è diviso in 4 segmenti (anteriore, laterale, inferiore e settale). Il 17° segmento "apical cap" permette di uniformare la segmentazione ecocardiografica con le altre metodiche di imaging per la valutazione della perfusione con ecocontrastografia. Va sottolineato che il 17° segmento non viene considerato nella valutazione della cinetica in quanto non ha superficie endocardica. Tutte le proiezioni ecocardiografiche devono essere visualizzate per una analisi completa della cinetica regionale. Negli ultimi decenni, la possibilità di utilizzare anche procedure non chirurgiche di rivascolarizzazione miocardica dopo infarto miocardico ha accentuato l'interesse verso quel miocardio scampato al processo necrotico grazie alla tempestività del moderno trattamento dell'infarto in fase acuta. Già dalla fine degli anni '70, si erano distinte due forme diverse di miocardio sopravvissuto: quello stordito e quello ibernato, entità distinte nettamente da un punto di vista fisiopatologico e sperimentale ma entrambi accomunati nella terminologia di miocardio vitale per la loro sostanziale conservazione della struttura morfologica cellulare con perdita della attività funzionale contrattile.

Il miocardio stordito si colloca nella zona di transizione tra un processo ischemico completamente reversibile e uno di durata superiore ai 20 minuti inevitabilmente associato a necrosi. Le alterazioni metaboliche conseguenti al processo ischemico causano un disaccoppiamento tra energia offerta e lavoro prodotto. Il tessuto miocardico in questa condizione mostra una normale riperfusione del mi-

croccircolo con miociti poco danneggiati, come avviene dopo un breve periodo di ischemia, ma temporaneamente incapaci di svolgere la loro attività contrattile, per effetto prevalente proprio del danno da riperfusione sull'equilibrio degli ioni di calcio all'interno del citoplasma cellulare. Si risolve spontaneamente nell'arco di giorni o settimane. Questa condizione, descritta per la prima volta da Heyndrix e resa nota da Braunwald nel 1982, è la stessa condizione che Rahimtoola ha definito "cuore furbo" ("smart heart"), sottolineando la capacità di adattamento a condizione di flusso sfavorevoli.

Il miocardio ibernato è stato descritto per la prima volta proprio dal cardiocirurgo Rahimtoola, sulla base di osservazioni cliniche di un inaspettato recupero dopo rivascolarizzazione in cuori fortemente compromessi prima dell'intervento. È stato definito come miocardio cronicamente ipoperfuso, e quindi incapace di contrarsi ma biologicamente vivo, dal momento che la scarsa perfusione è sufficiente a mantenere l'integrità strutturale, ma la ripresa funzionale è condizionata dal ripristino della normale perfusione. In tale condizione è il miocardiocita che si adatta a un apporto di energia completamente ridotto e la sua sopravvivenza si deve a una ridotta o abolita funzione contrattile.

È evidente che soprattutto il miocardio ibernato abbia attirato l'interesse dei ricercatori sul piano della ricerca diagnostica con tecniche di imaging, che poi è strettamente legato alla conoscenza della vera natura del miocardio ibernato stesso. Infatti, appare pressoché impossibile ricostruire e mantenere per parecchio tempo in laboratorio una condizione di ipoperfusione zonale miocardica che non scivoli nell'ischemia o nella necrosi. Soprattutto con l'impiego della PET, capace di misurare il flusso coronarico distrettuale, non sono state riscontrate variazioni significative del flusso miocardico basale fra aree sinergiche ed aree normocinetiche in pazienti infartuati, se non nei segmenti veramente necrotici presentanti concordanza di riduzione locale sia di flusso sia di metabolismo. Sembra quindi più verosimile considerare il miocardio ibernato come costituito da un tessuto che facilmente e ripetutamente ischemizza e riperfonde con uno strascico di stordimento residuo fra una

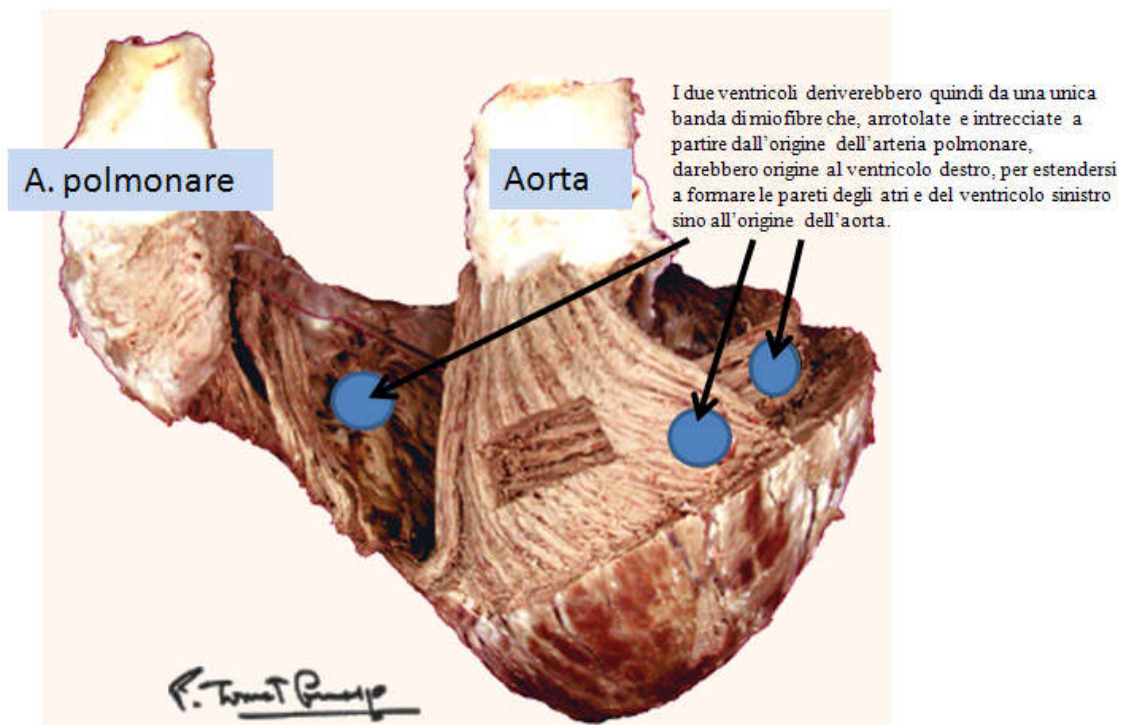
riperfusion e la successiva ischemia. A confortare questa ipotesi sono anche dati istologici ed istochimici che dimostrano una progressione dei danni morfologici nel miocardio ibernato, quindi una scala di severità pur nell'ambito di una grossolana integrità strutturale cellulare, anche in un campione biotico rilevato nello stesso segmento asinergico. Tale aspetto renderebbe poi ragione dei diversi tempi di latenza del recupero funzionale, variabili in un largo intervallo di tempo in diversi studi, dei segmenti asinergici dopo la rivascolarizzazione.

Da un punto di vista operativo, per lo studio della cardiopatia ischemica è necessaria una adeguata registrazione delle immagini ecocardiografiche, nelle quali sia possibile identificare i contorni endocardici ed epicardici. In linea di massima, si considera attendibile la valutazione di un segmento quando se ne identifica correttamente almeno il 50% della sua lunghezza. Lo studio ecocardiografico della cardiopatia ischemica è basato sulla analisi della cinetica zonale, che si è dimostrata di particolare utilità nella valutazione della sede di ischemia e nella valutazione della estensione del miocardio ischemico, che sono correlate alla funzione globale e, come tali, indicative della prognosi del paziente. L'entità o l'intensità di alterazioni della cinetica deve interessare almeno il 50% della lunghezza del segmento in oggetto per avere un significato clinico. Per la valutazione della cinetica parietale, l'ecocardiografista deve considerare sia il "movimento" sia l'ispessimento sistolico della parete, in quanto il movimento di per sé non è sinonimo di normale funzione. Infatti, la parete miocardica può essere trascinata "passivamente" (per stiramento da parte di altri segmenti miocardici attigui) e indurre ad errori di valutazione con sovrastima del movimento di quel determinato segmento (vengono valutati normali segmenti ipocinetici). Inoltre alterazioni dello spostamento possono essere presenti anche indipendentemente dalla presenza di ischemia miocardica (ad esempio a livello del setto interventricolare per blocco di branca sinistra, WPW, stimolazione da pace maker artificiale, sovraccarico di volume del ventricolo destro) con significato fisiopatologico diverso e quindi non valutabile in senso ischemico. Le alterazioni dell'ispessimento sistolico della parete sono invece

particolarmente significative e specifiche di lesioni ischemiche. Per raggiungere la completezza delle informazioni dopo avere studiato le strutture cardiache in toto e lo studio della cinetica regionale, si deve indirizzare l'attenzione alla valutazione di eventuali complicanze annesse alla cardiopatia ischemica, in particolare all'infarto miocardico (rotture di parete, disfunzioni valvolari, trombosi ventricolare, versamento pericardico).

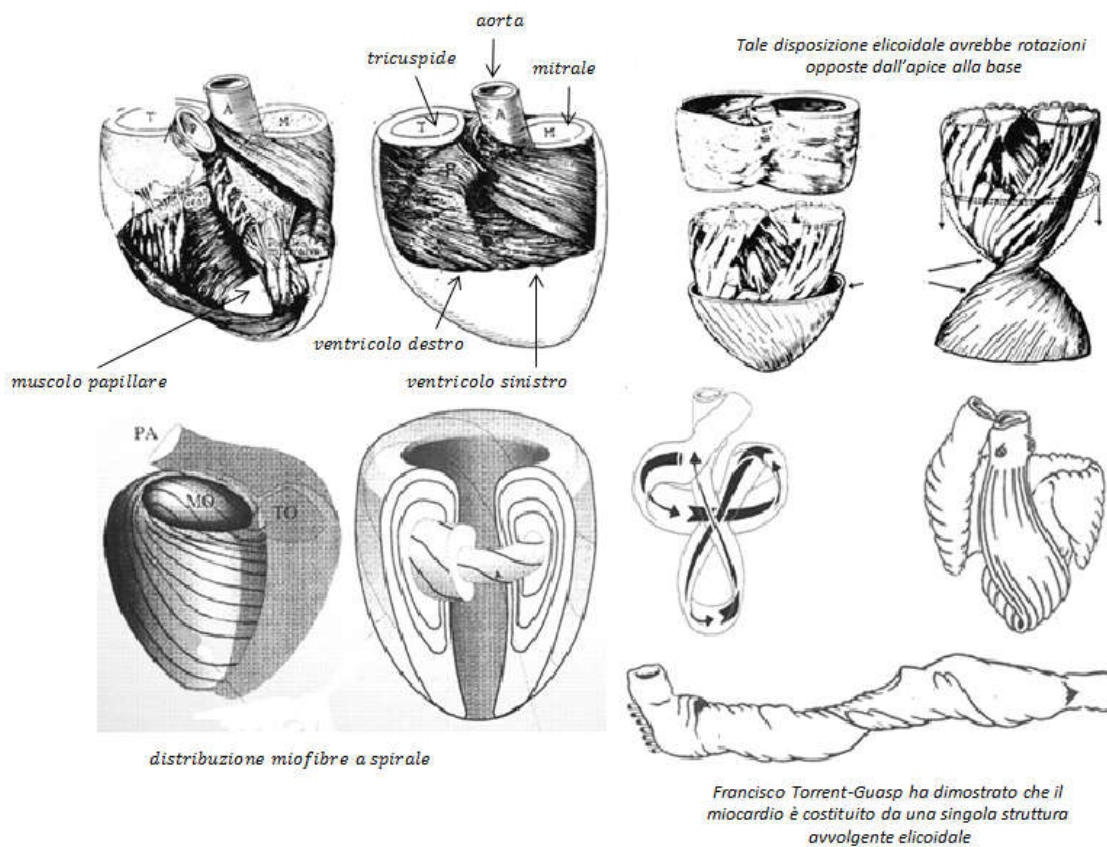
GEOMETRIA VENTRICOLARE

La conoscenza e la comprensione della geometria e della anatomia ventricolare sono alla base della valutazione funzionale del ventricolo sinistro. In tempi relativamente recenti, l'anatomo patologo spagnolo Francisco Torrent-Guasp ha dimostrato che il miocardio è costituito da una singola struttura avvolgente elicoidale. I due ventricoli deriverebbero quindi da una unica banda di miofibre che, arrotolate e intrecciate a partire dall'origine dell'arteria polmonare, darebbero origine al ventricolo destro, per estendersi a formare le pareti degli atri e del ventricolo sinistro sino all'origine dell'aorta.



Tale disposizione elicoidale avrebbe rotazioni opposte dall'apice alla base. Procedendo dall'endocardio all'epicardio, l'orientamento delle fibre va progressivamente mutando da un avviamento verso destra, di quelle sub endocardiche, a un orientamento circonferenziale, di quelli degli strati intermedi, sino a un orientamento elicoidale verso sinistra delle fibre subepicardiche. Pertanto nel sub endocardio le fibre avranno un andamento prevalentemente longitudinale, con un an-

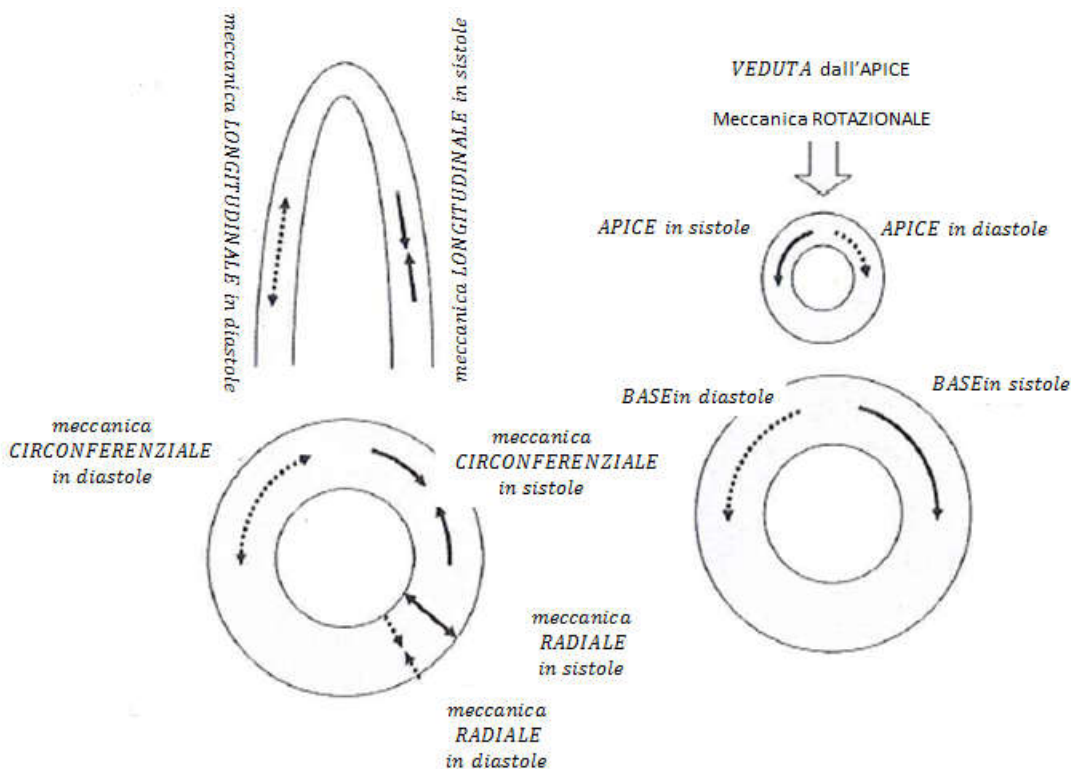
golo di rotazione di circa 80° in relazione al piano trasversale del cuore. Quest'angolo si riduce sino a raggiungere gli 0° negli strati intermedi della parete ventricolare, per poi decrescere sino ai -60° negli strati subepicardici. Ancora più recentemente, ha ripreso quindi vigore l'ipotesi, già proposta da Stretter, secondo cui è nell'arrangiamento elicoidale delle fibre miocardiche il fondamento del rapporto tra struttura e funzione. La componente subendocardica contribuirebbe prevalentemente all'accorciamento longitudinale del ventricolo sinistro, laddove le componenti meso e subepicardiche contribuiranno prevalentemente alla deformazione circonferenziale e alla rotazione del ventricolo.



Tutti e tre sarebbero invece coinvolti nell'ispessimento radiale. Le differenze trans murali sono inoltre responsabili del movimento di torsione del ventricolo sinistro e del conseguente sviluppo di vortici all'interno della camera ventricolare, vortici che contribuirebbero sia al riempimento sia alla eiezione del ventricolo sinistro. E stato quindi proposto un parallelismo tra la funzione ventricolare

sinistra e il motore a scoppio, dove la spirale basale ne costituirebbe il cilindro e la spirale apicale il pistone.

Va tuttavia ricordato che mentre nel motore a scoppio il pistone è fermo, la base nella pompa ventricolare è animata da movimento longitudinale in ciascuna sistole. I modelli matematici hanno permesso di dimostrare che la struttura avvolgente elicoidale sia notevolmente efficace meccanicamente e permetta una equilibrata distribuzione degli stress e della deformazione parietale.



Rappresentazione della struttura avvolgente elicoidale miocardica e di come essa sia notevolmente efficace meccanicamente nelle sue varie meccaniche e permetta una equilibrata distribuzione degli stress e della deformazione parietale.

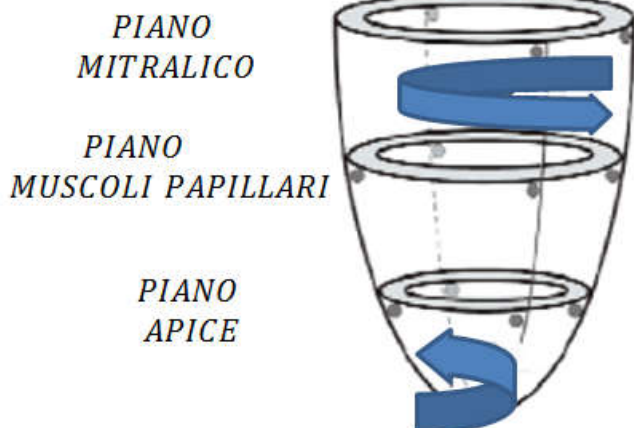
Se andiamo ad analizzare la contrazione di ciascuna fascia durante il ciclo cardiaco, si può notare come durante la fase isovolumetrica prevalga la contrazione delle miofibre longitudinali, in modo da far diventare la cavità ventricolare più sferica. Recenti studi hanno dimostrato che in tale fase all'accorciamento delle fibre sub endocardiche si associa uno stiramento delle fibre subepicardiche, meccanismo che, alla luce della legge di Frank Starling, appare orientato a preparare il ventricolo a

sostenere il successivo carico di eiezione. Lo stress meridiano e radiale sono i maggiori componenti dello stress ventricolare durante la sistole isovolumica. L'accorciamento delle fibre longitudinali sarebbe responsabile dell'aumento della capacità dell'atrio sinistro e della conseguente aumentata capacità di ricevere il sangue refluo dalle vene polmonari. Durante la fase di eiezione la meccanica radiale è di gran lunga la più importante, per cui il ventricolo diventa più ellittico. Diversamente da quanto ci si potrebbe aspettare, l'ispessimento del miocardio ventricolare durante la sistole non è solo dovuta all'accorciamento longitudinale e circonferenziale degli strati dei miociti, ma interviene anche la sovrapposizione di strati di miociti che scivolano gli uni sugli altri, la cosiddetta deformazione tangenziale (shear strain). Poiché il grado di sovrapposizione aumenta verso il sub endocardio l'ispessimento maggiore si registrerà negli strati sub endocardici. Con tale meccanismo si riesce ad amplificare il 15% di accorciamento sino al 40% di ispessimento, che produrrà il 60% di frazione d'eiezione durante la sistole nel cuore normale. (Covell JW 2008)

Per quanto concerne, infine, la meccanica rotazionale durante la fase preeiettiva l'accorciamento sub endocardico e l'allungamento subepicardico determinano una brevissima rotazione oraria dell'apice. Durante l'eiezione la contrazione della regione subepicardica, avendo questa un braccio più lungo in relazione all'angolo di avvolgimento rispetto alla sub endocardica, determina la direzione della rotazione globale: antioraria all'apice (untwist) e oraria alla base (twist). (Sengupta 2008).

MECCANICA ROTATORIA DEL VENTRICOLO SINISTRO

Twist della base e Untwist dell'apice



Meccanica rotatoria del ventricolo sinistro e rappresentazione del twist untwist

Il risvolto clinico di queste conoscenze è di ampio ventaglio. Basti pensare che in molte patologie la disfunzione del miocardio ventricolare non è trans murale ma presenta diversi gradi di alterazione. Lo strato subendocardio è il più sensibile e soggetto ad essere affetto dalla maggior parte dei processi patologici a carico del cuore, ad esempio nella cardiopatia ischemica. In tale condizione infatti il subendocardio, in quanto fascia miocardica più lontana dal flusso sanguigno epicardio e più esposta alle variazioni di pressioni intracavitari, è quello in cui si genera la fibrosi sin dagli stadi più precoci. Le condizioni patologiche che colpiscono precocemente solo gli strati sub endocardici compromettono la meccanica longitudinale, e presentano solitamente conservata la frazione d'eiezione. La misura di tale disfunzione potrebbe essere molto utile quindi come indicatore di danno subclinico in condizioni quali l'ipertensione arteriosa sistemica, il diabete mellito, la sclerosi sistemica, l'ischemia miocardica, l'insufficienza mitralica isolata, le patologia infiltrative, gli stadi iniziali dello scompenso cardiaco, la cardio tossicità da chemioterapici. Gli strati medi e subepicardici, che sono responsabili della deformazione circonferenziale e rotazionale del ventricolo sinistro, o rimangono normali in detti casi o presentano esagerata compensazione per mantenere la frazione d'eiezione. Tuttavia, la compromissione della meccanica longitudinale proto diastolica determinerà

una riduzione o un ritardo della contro rotazione ventricolare, che si tradurranno in una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro.

Mossi dalle nuove acquisizioni della fisiologia e anatomia e consapevoli dei limiti già sopra esposti (scarsa riproducibilità inter e intra osservatore, necessità di assunzioni geometriche, ridotta sensibilità per disfunzioni miocardiche iniziali, confondimento generato dai movimenti passivi delle parete ventricolari per effetto di trascinamento da parte delle strutture limitrofe) degli indici sino ad ora utilizzati nel valutare la funzione sistolica del ventricolo sinistro, sono state indagate e proposte nuove metodiche, che si sono rivelate particolarmente promettenti quelle volte allo studio della deformazione ventricolare (strain imaging).

DEFORMAZIONE MIOCARDICA E VELOCITA' DI DEFORMAZIONE (STRAIN E STRAIN RATE)

Si intende per strain o deformazione la variazione percentuale, prodotta dall'applicazione di una forza, delle dimensioni di un oggetto, normalizzata per la sua dimensione originale.

Lo strain miocardico rappresenta quindi una quantità adimensionale miocardica prodotta dall'applicazione di uno stress e rappresentante la frazione o percentuale di cambiamento di una dimensione al di fuori dello stress ed include tanto l'allungamento e l'espansione (deformazione positiva), che l'accorciamento e la compressione (deformazione negativa). In altre parole è la percentuale di accorciamento nella dimensione longitudinale e di ispessimento nella dimensione radiale. E' esprimibile quindi come variazione di lunghezza in risposta ad una forza applicata ed è indice di contrazione e di rilasciamento delle fibre muscolari. In termini più semplici lo strain o deformazione miocardica è la descrizione dell'allungamento, accorciamento e ispessimento delle pareti, ovvero della loro deformazione regionale.

Il gold standard per lo studio della deformazione miocardica è rappresentato dalla sonomicrometria. Con tale tecnica, sferiche miniature di cristalli ultrasonori (circa 2 mm di diametro) collegate mediante un fine filo metallico a un sistema sonomicrocitometrico sono applicate al ventricolo sinistro, solitamente in numero di tre e formanti un triangolo rettangolo, in modo tale da studiare sia lo strain longitudinale che circonferenziale. Viene quindi misurata la distanza istantanea tra le sfere nel corso del ciclo cardiaco, quindi normalizzata per la loro distanza telediastolica.

I primi studi sulla stima non invasiva della deformazione hanno riguardato la risonanza magnetica nucleare. I dati di questi studi hanno evidenziato buona corrispondenza con la sono micrometria. (Amundsen 2005, Roes SD 2009).

Lo studio della deformazione tramite ecocardiogramma è stata introdotta da Heimdal nel 1998, da allora numerosi studi la hanno validata come indice di funzione ventricolare sinistra, in particolare nello studio della vitalità miocardica, della funzionalità regionale, della necrosi miocardica e della compliance ventricolare sinistra. (Reant 2008; Korinek, Lyseggen 2005)

Anche se tali indagini non sono ancora sufficienti per validare tale metodica per l'uso clinico quotidiano, hanno comunque messo in evidenza la potenzialità per uno studio più completo e accurato della funzione miocardica.

Da un punto di vista prettamente evenemenziale, il primo approccio con cui si è tentato di superare i limiti di lettura indotti dai movimenti ventricolari passivi è stato la misura del gradiente di velocità miocardica (MGV). Esso si basa sulla differenza di velocità sub endocardica e subepicardica (normalmente l'endocardio si muove più rapidamente dell'epicardio) diviso la distanza tra i due segmenti valutati:

$$MGV = \frac{v_{endo} - v_{ept}}{h}$$

Successivamente si è introdotto lo strain miocardico (deformazione miocardica), misura della deformazione dei tessuti e lo strain rate che rappresenta la velocità con cui si verifica tale deformazione. Quando applicate al cuore, la deformazione e la velocità di deformazione forniscono informazioni fondamentali sulle proprietà del miocardio e sulla meccanica dello stesso che altrimenti non sarebbero disponibili; esse infatti permettono di studiare la funzione regionale nella sua componente della meccanica radiale, circonferenziale, longitudinale e di torsione. Valutare i diversi componenti della deformazione permette a sua volta di aggiungere informazioni relative ai meccanismi e all'estensione dei processi patologici intercorrenti anche quando i parametri tradizionali di funzione ventricolare sinistra sono ancora nell'ambito della normalità.

Da un punto di vista fisiologico lo strain, rappresentato dal simbolo ε , è quindi un indice adimensionale che si riferisce alla quantità di deformazione dei tessuti normalizzata per loro dimensione originale. Esso rappresenta il frazionario cambiare di una dimensione, tipicamente della lunghezza, in risposta a uno stress, e può essere scritto matematicamente come:

$$\varepsilon = \frac{L - L_0}{L_0}$$

dove L è la lunghezza del miocardio dopo deformazione e L_0 è la lunghezza iniziale. Per convenzione si assegna valore positivo allo strain quando la distanza tra i punti aumenta (cioè allungamento), mentre quando la distanza si accorcia lo strain è negativo.

Per strain rate (SR) si intende invece la velocità con cui tale deformazione avviene, matematicamente, è calcolato come variazione di velocità tra due punti diviso la distanza tra i due punti stessi, ed è espresso con una unità s^{-1} :

$$SR = \frac{\varepsilon}{\Delta t} = \frac{L - L_0}{L_0} / \Delta t$$

Da cui:

$$SR = \frac{\frac{L - L_0}{L_0}}{\Delta t} = \frac{\Delta L}{L_0 \Delta t} = \frac{\Delta v}{L_0}$$

Inoltre sapendo che

$$\varepsilon = \frac{L_2 - L_1}{L_1} = \frac{(y_2 - x_2) - (y_1 - x_1)}{(y_1 - x_1)} = \frac{(y_2 - y_1) - (x_2 - x_1)}{(y_1 - x_1)}$$

E dividendo per Δt

$$SR = \frac{\varepsilon}{\Delta t} = \frac{\frac{(y_2 - y_1)}{\Delta t} - \frac{x_2 - x_1}{\Delta t}}{(y_1 - x_1)} = \frac{v_2 - v_1}{L_1} = \frac{\Delta v}{L_1} = MVG$$

si desume che strain rate può anche essere considerato come il gradiente di velocità tra 2 punti del miocardio.

Possiamo definire due tipi di strain in base alla modalità con cui sono acquisiti e calcolati.

In particolare se è nota, non solo la dimensione di un oggetto prima e dopo che si sia realizzata la deformazione, ma anche durante il fenomeno stesso, si può definire la deformazione istantanea espressa relativamente alla sua lunghezza iniziale, questa deformazione viene definita Lagrangiana (Lagrangian strain).

Diversamente, la deformazione può anche essere espressa relativamente alla lunghezza all'istante immediatamente precedente, come nel caso della deformazione euleriana.

Più in dettaglio

- Deformazione Lagrangiana

Quando la lunghezza del miocardio è nota prima, durante e dopo la deformazione, lo strain può essere calcolato come

$$\varepsilon(t) = L(t) - L(t_0) / L(t_0)$$

dove $L(t)$ è la lunghezza del tempo il miocardio in grado

T e $L(t_0)$ è la lunghezza iniziale del miocardio.

La deformazione e la velocità di deformazione ottenuti con ecografia 2D tracciante è esempio di Lagrangian strain. (D'Hooge J 2000.)

- Deformazione euleriana o naturale

Quando l'iniziale lunghezza del miocardio non è nota, la deformazione può essere espressa in relazione alla lunghezza del miocardio in un precedente tempo. In altre parole la deformazione euleriana può essere ottenuta sperando la misura del gradiente di velocità tra la velocità sub endocardica e subepicardica ed utilizzandola per ottenere lo strain rate, poi integrato per il tempo.

$$d\varepsilon_N(t) = L(t + dt) - L(t) / L(t)$$

dove dt è un intervallo di tempo infinitamente piccolo trascorso e $d\varepsilon_N(t)$ è la quantità di deformazione infinitesimale che si è verificata durante questo intervallo di tempo.

Pertanto, la deformazione totale si ottiene con la somma di tutti questi infinitesimamente piccoli strain. In questa definizione di deformazione istantanea, la lunghezza di riferimento miocardio non è costante, ma varia nel tempo.

Il Tissue Doppler derived strain è esempio di strain euleriano. (Yip G 2003).

La deformazione Lagrangiana e quella euleriana sono legate tra loro da una relazione naturale logaritmica.

Finora abbiamo considerato la deformazione di un oggetto monodimensionale, diverso è il caso di un oggetto bi o tridimensionale. Questi infatti, oltre alle normal strain, cioè la deformazione perpendicolare al bordo dell'oggetto, vanno incontro anche a shear strain ovvero quella deformazione parallela al bordo dell'oggetto. Se da un punto di vista matematico le normali deformazioni sono identificate da un indice :

$$\varepsilon_x = \frac{\Delta x}{x}$$

o

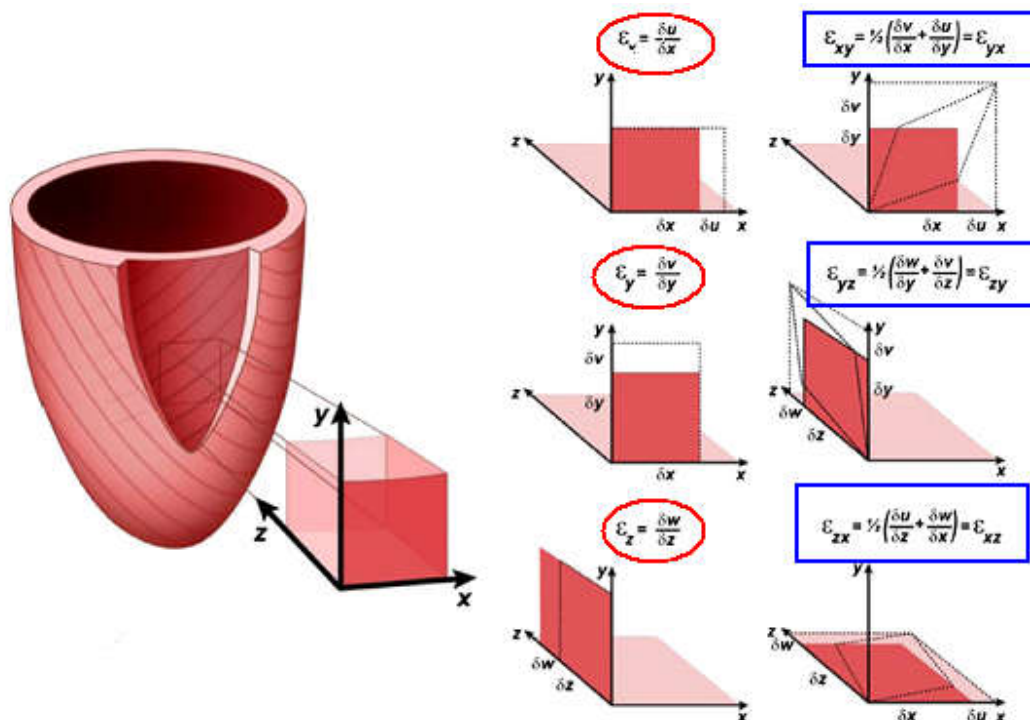
$$\varepsilon_y = \frac{\Delta y}{y}$$

anche le componenti shear strain possono essere identificate in maniera univoca dagli angoli θ_x e θ_y , mediante l'equazione:

$$\varepsilon_{xy} = \tan \theta_y$$

La deformazione tridimensionale del miocardio può essere descritta da tre deformazioni principali (sugli assi x, z e y; vale a dirsi quella longitudinale, circonferenziale e radiale) e da sei deformazioni tangenziali (xy, xz, zx, zy, yx, yz; vale a dirsi circonferenziale-radiale, circonferenziale-longitudinale e radiale-longitudinale e i loro reciproci).

La deformazione tridimensionale del miocardio nelle sue da tre deformazioni principali e da sei deformazioni tangenziali



In parole più semplici, possiamo riassumere che nel ventricolo che si contrae l'entità dell'accorciamento o stiramento rappresentano le deformazioni principali, mentre l'entità della distorsione associata allo scivolamento dei diversi strati miocardici gli uni sugli altri definiscono le deformazioni tangenziali (shear strain).

Dal punto di vista nosografico, distinguiamo una deformazione principale che descrive la direzione e l'ampiezza della deformazione del segmento, uno strain globale (longitudinale) che è la media degli strain dei 17 segmenti miocardici e uno strain territoriale che corrisponde ai territori di irradiazione dei tre rami coronarici. La normale funzione ventricolare dipende dal puntuale e sincro raggiungimento del picco di deformazione da parte di tutti i segmenti di parete.

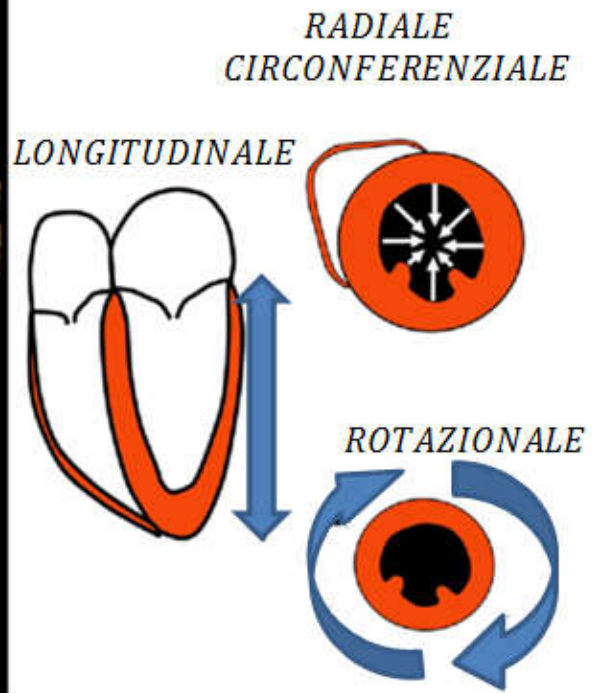
I vari componenti della deformazione miocardica dovrebbero pertanto essere descritti sia in termini di valori di picco di deformazione sia in termini di tempi di picco di deformazione. La sequenza temporale della deformazione, infatti, risulta tanto importante quanto la sua estensione.

Ne risulta quindi un'ampia gamma di parametri ottenibili da strain/strain rate imaging.

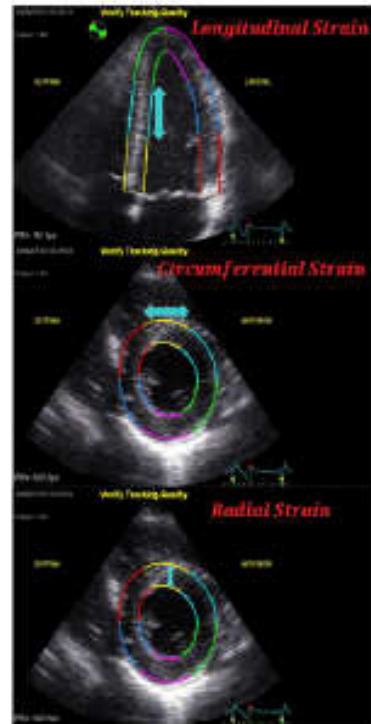
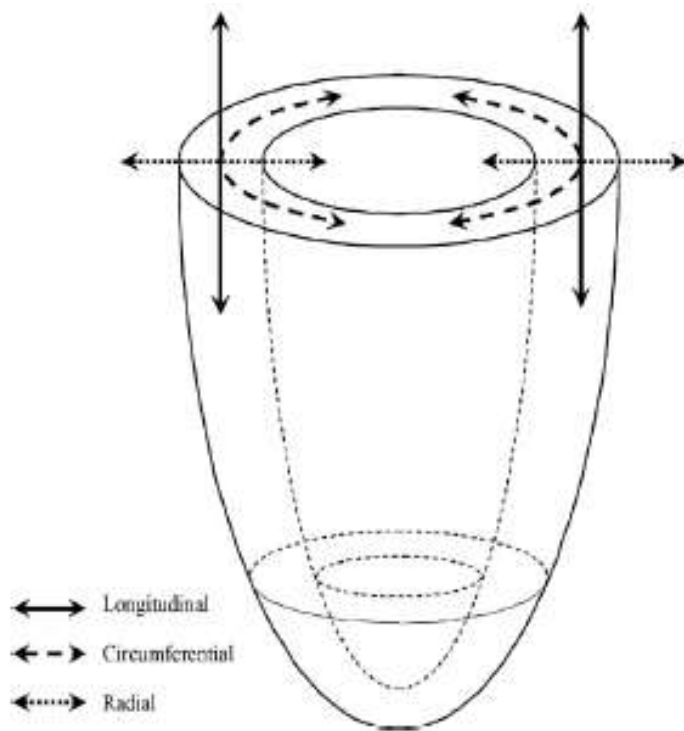
Picco sistolico di deformazione, deformazione in tele sistole, tempo al picco, tempo al picco sistolico, deformazione o Strain telediastolico (deformazione al momento della chiusura della valvola aortica), ispessimento post sistolico, e l'indice post-sistolico (rapporto tra l'incremento post-sistolico e lo strain telesistolico) sono, tra i parametri proposti, quelli più comunemente utilizzati. Picco di strain o picco di deformazione è il massimo valore di strain, che può verificarsi durante eiezione (definita come l' intervallo di tempo tra l'apertura e la chiusura della valvola aortica) o dopo, mentre la tensione di picco sistolico o picco di strain sistolico è la massima deformazione che si verifica durante il periodo di eiezione soltanto.

Nessun parametro attualmente viene considerato ideale o universalmente accettato come adatto per l'uso in tutte le circostanze, seppur molti di questi abbiano dato prove di grande potenzialità in alcune circostanze. Ad esempio la deformazione e la velocità di deformazione post sistolica si sono rivelate caratteristiche peculiari del miocardio ischemico e la loro misurazione durante infusione di dobutamina è stata dimostrata essere in grado di differenziare i segmenti con cicatrice transmurale da quelli con cicatrice non transmurale.

Prendiamo ora in rassegna lo studio della deformazione nelle varie meccaniche di contrazione.



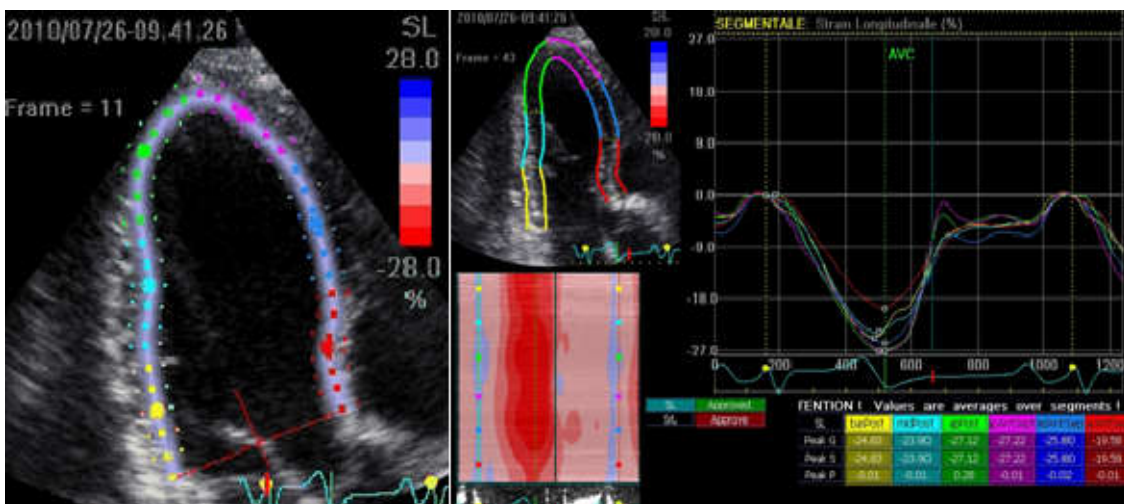
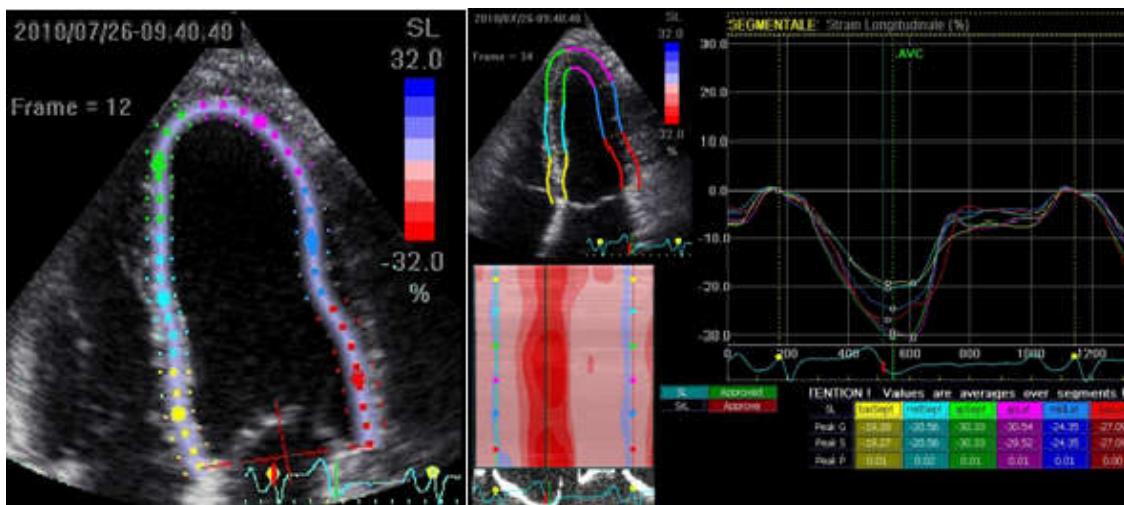
Qui sopra: sezione anatomica (a sinistra) del miocardio; a destra rappresentazione della meccanica di deformazione

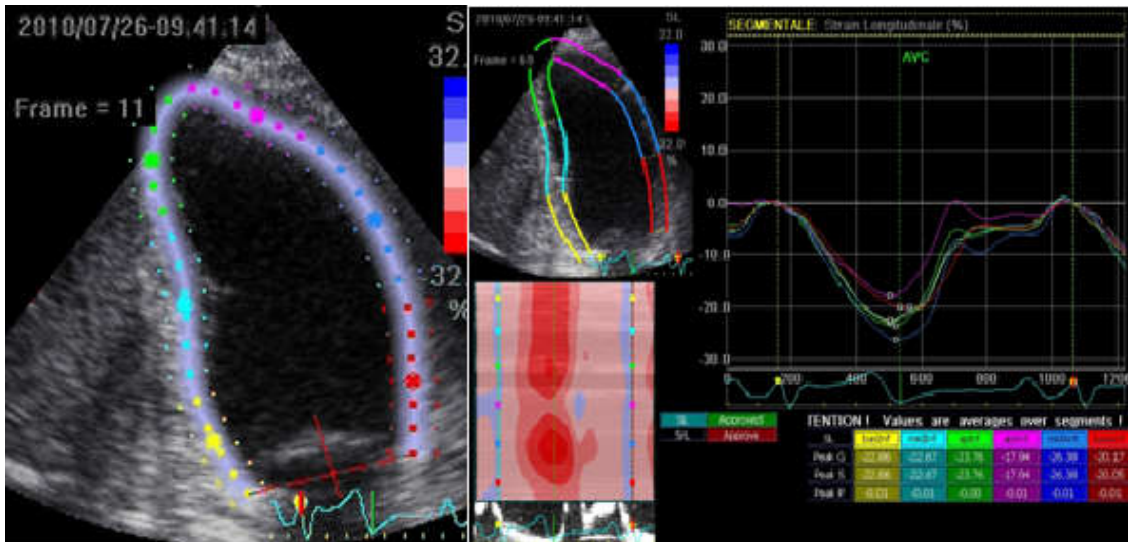


Qui sotto: rappresentazione schematica (a sinistra) della direzione delle deformazioni ; e della loro visualizzazione tramite studio dello strain con eco speckle tracking

Deformazione longitudinale (o strain longitudinale)

Rappresenta la deformazione cardiaca lungo l'asse base apice. Fisiologicamente il miocardio ventricolare si accorcia in senso base apice con riduzione della distanza fra i punti che rappresentano i vari segmenti, per tale ragione la deformazione viene rappresentata da curve negative durante la sistole e positive in diastole. Viene valutato nelle sezioni in 2-3 e 4 camere apicali. È possibile calcolare lo strain dei 17 segmenti in cui viene suddiviso il ventricolo sinistro e fare la media dei diversi valori. Così facendo si ottiene lo strain globale.



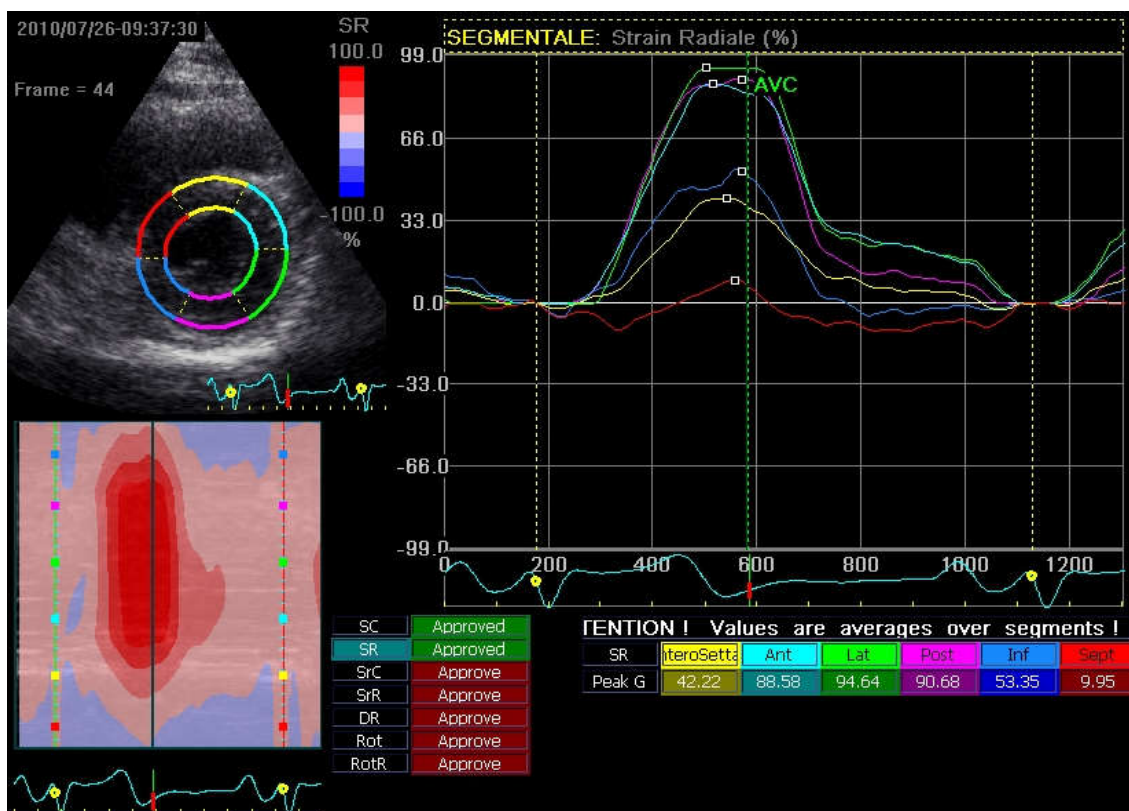


Sezioni 4, 3 e 2 camere apicali asse lungo per la misura dello strain miocardicolongitudinale.

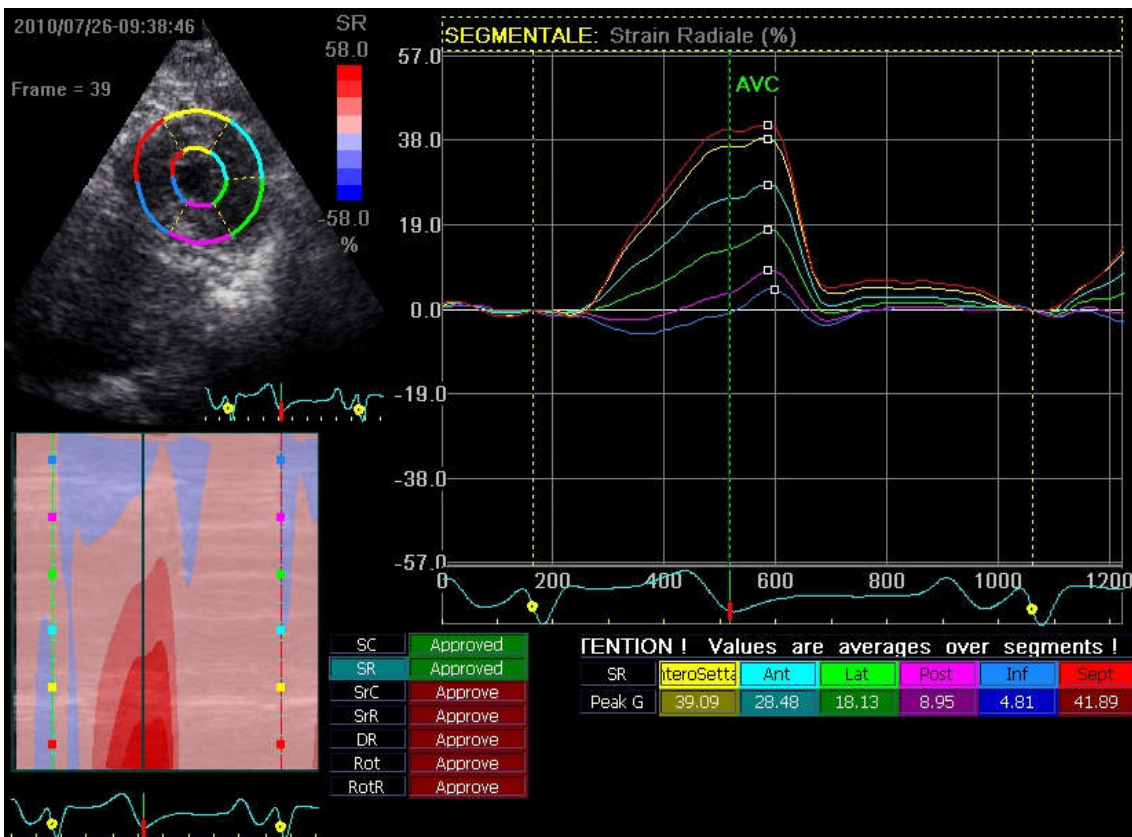
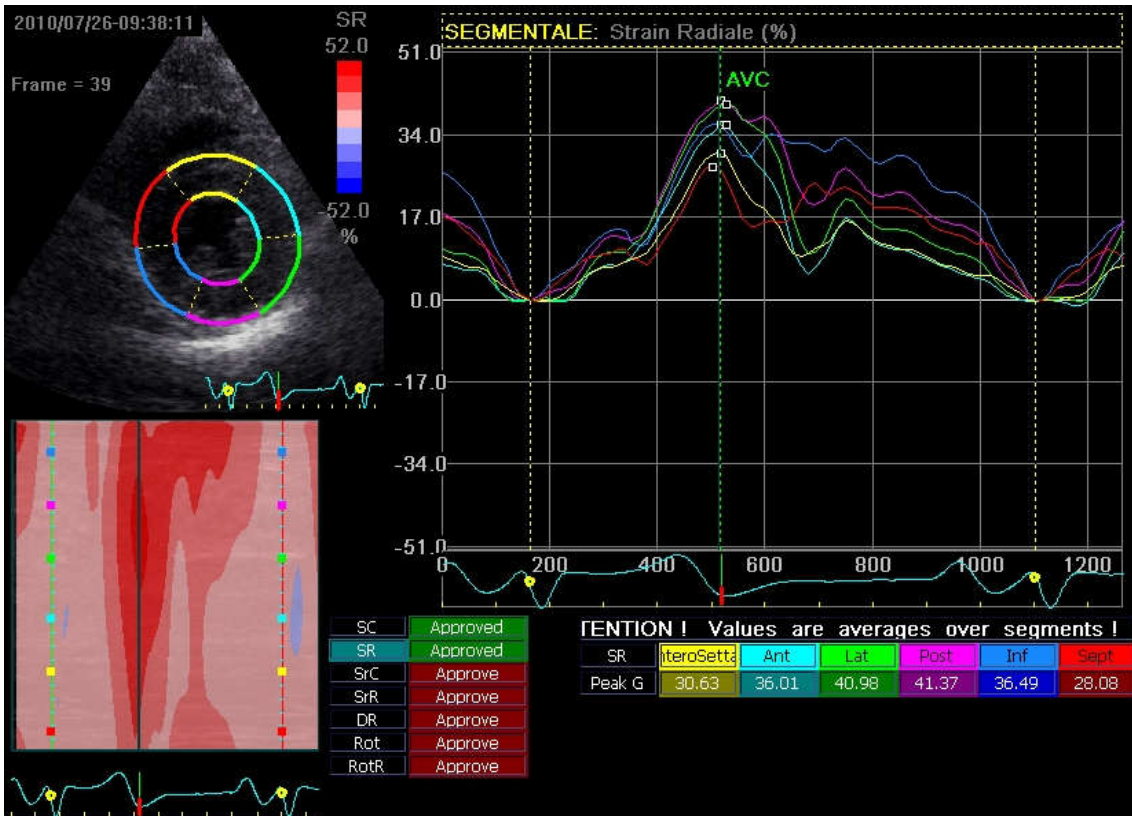
I punti colorati sovrapposti rappresentano gli speckles lungo la direzione longitudinale.

- Deformazione radiale

Rappresenta la deformazione miocardica verso il centro della concavità e rappresenta l'ispessimento miocardico durante la sistole e l'assottigliamento durante la diastole. Durante la sistole la distanza tra i punti tracciati (speckles) aumenta, la deformazione sarà quindi rappresentata da una curva positiva. L'opposto accade in diastole. Viene ottenuto in parasternale asse corto in 3 regioni in senso longitudinale: basale, dall'anello mitralico all'estremità dei papillari, media, dall'estremità alla base dei papillari, e distale distalmente all'inserzione dei muscoli papillari.



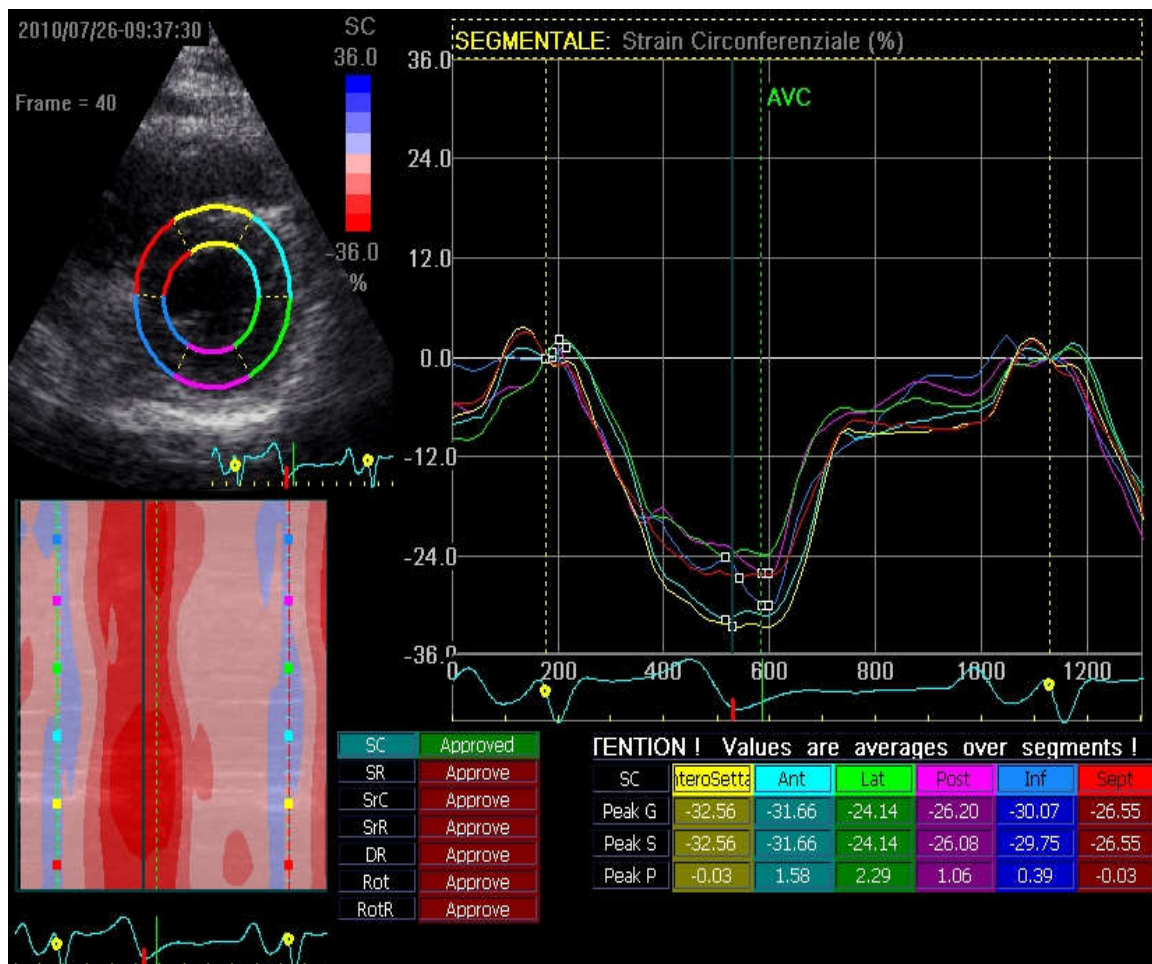
Qui sotto: Sezioni parasternali assecorto a livello di mitrale, papillari e apice per la misura dello strain miocardico radiale. I punti colorati sovrapposti rappresentano gli speckles lungo la direzione radiale.



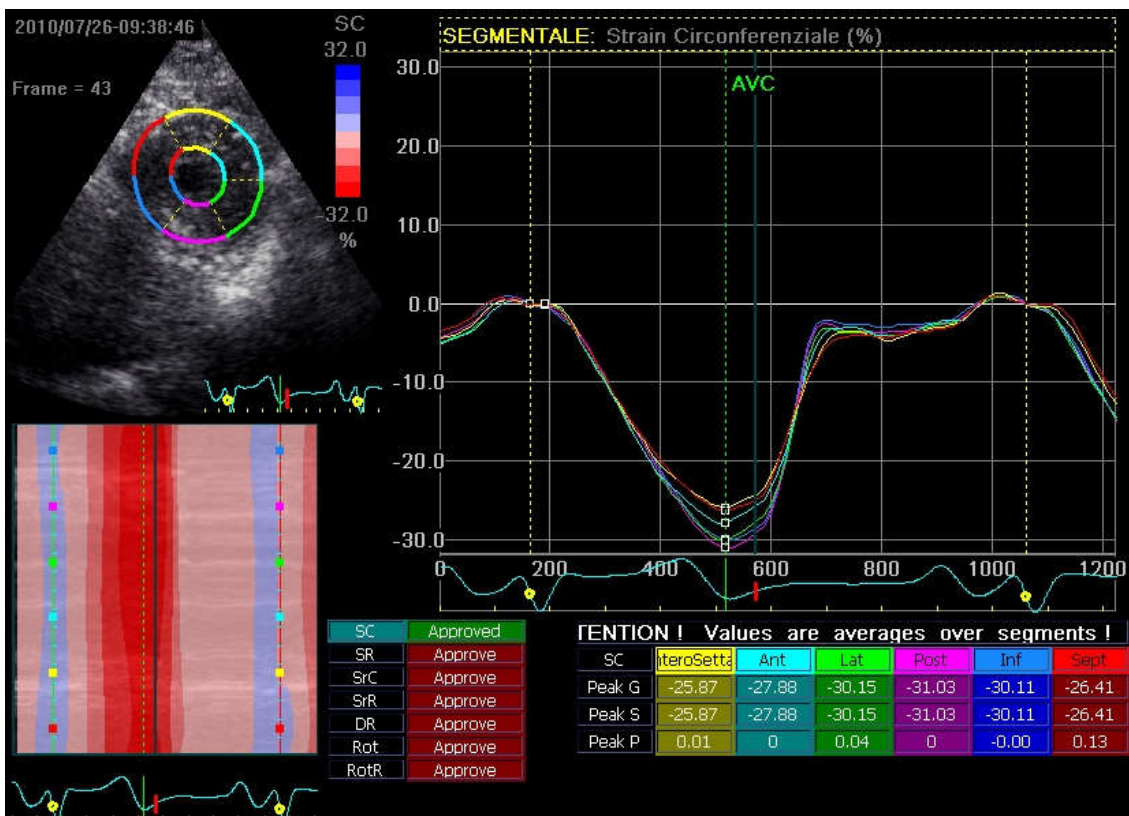
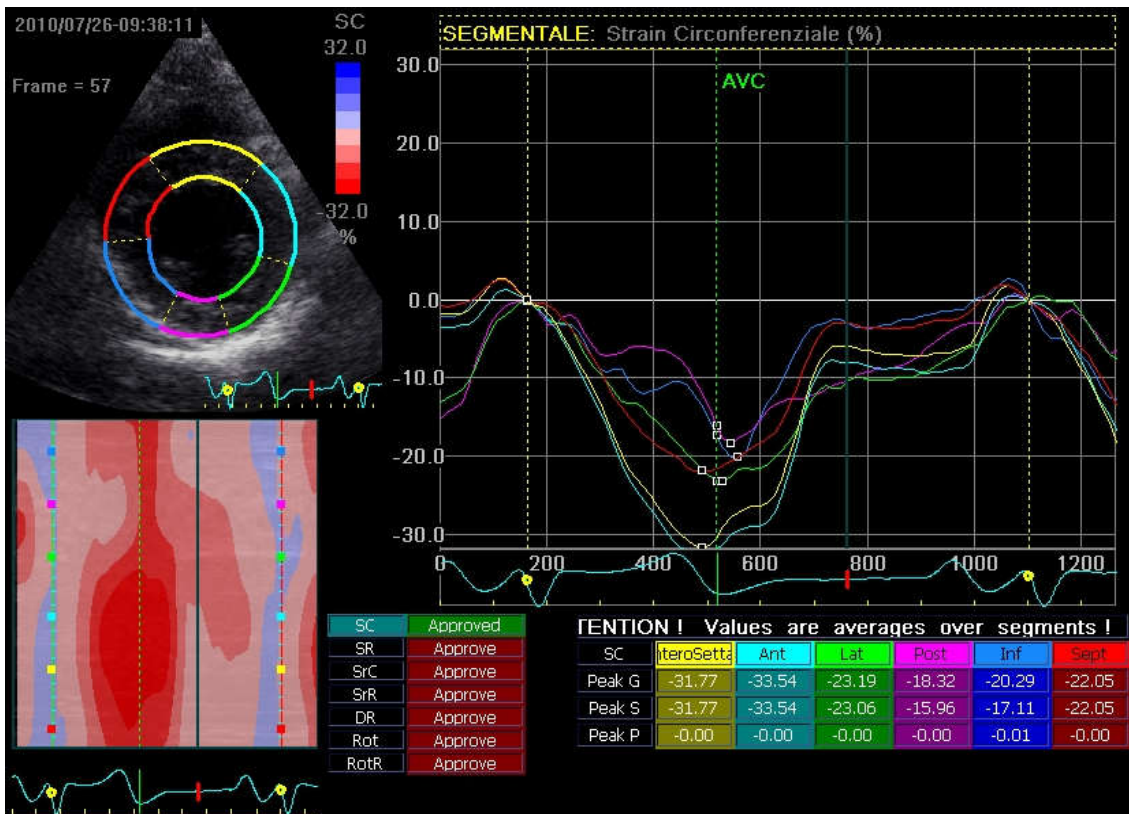
Deformazione circonferenziale

Rappresenta l'accorciamento delle fibre miocardiche lungo la direzione del perimetro ventricolare. I punti tracciati si avvicineranno dunque durante la sistole e la curva verrà rappresentata come negativa in sistole. L'opposto accade in diastole.

Viene ottenuto in parasternale asse corto in 3 regioni in senso longitudinale: basale, dall'anello mitralico all'estremità dei papillari, media, dall'estremità alla base dei papillari, e distale all'inserzione dei muscoli papillari.



Qui sotto: Sezioni parasternali assecorto a livello di mitrale, papillari e apice per la misura dello strain miocardico circonferenziale. I punti colorati sovrapposti rappresentano gli speckles lungo la direzione circonferenziale.



Da un punto di vista operativo la misura della deformazione può essere ottenuta con Doppler tissutale o con tracciamento di punti in eco 2D (speckle tracciamento 2D). Queste due tecniche permettono di ricavare utili informazioni sulla deformazione e sulla velocità di deformazione, ma in due modi fondamentalmente diversi ciascuno con propri vantaggi e limiti.

Il Doppler Tissue Imaging esperisce informazioni di velocità da cui sono matematicamente derivati strain e strain rate; mentre il 2D speckle tracking misura informazioni sulla strain da sono ricavate strain rate e i dati di velocità.

I dati ottenuti da queste due tecniche differenti non possono essere considerati equivalenti.

- Doppler Tissue Imaging

Con il Doppler Tissue Imaging, registrando le immagini ad elevato frame rate, è calcolabile la frequenza di deformazione attraverso la differenza di velocità tra due punti lungo una parete miocardica, normalizzata per la distanza tra i due punti. Il gradiente di velocità rappresenta la frequenza della modifica dello spessore miocardico durante la sistole e la diastole, per cui la frequenza di deformazione misura la frequenza alla quale i due punti si avvicinano o si allontanano tra loro. L'integrale della frequenza di deformazione così ottenuta, normalizzata per il tempo, porta alla misura della deformazione. Per primo Greenberg et al, nel 2002, ha osservato in un modello animale come i parametri della frequenza di deformazione correlino con la elastanza miocardica, il gold standard della contrattilità misurabile durante cateterismo cardiaco con un catetere a conduttanza. I limiti di tale tecnica sono rappresentati dall'angolo-dipendenza propria di tutte le tecniche Doppler, dalla necessità di registrare Color Tissue Doppler ad elevato frame rate e dalla rumorosità dei parametri ottenuti. Per tale ragione il Doppler Tissue Imaging ha elevata fattibilità solo nello strain longitudinale. Tali limiti hanno limitato la sua diffusione che non ha trovato una dimensione nella pratica clinica.

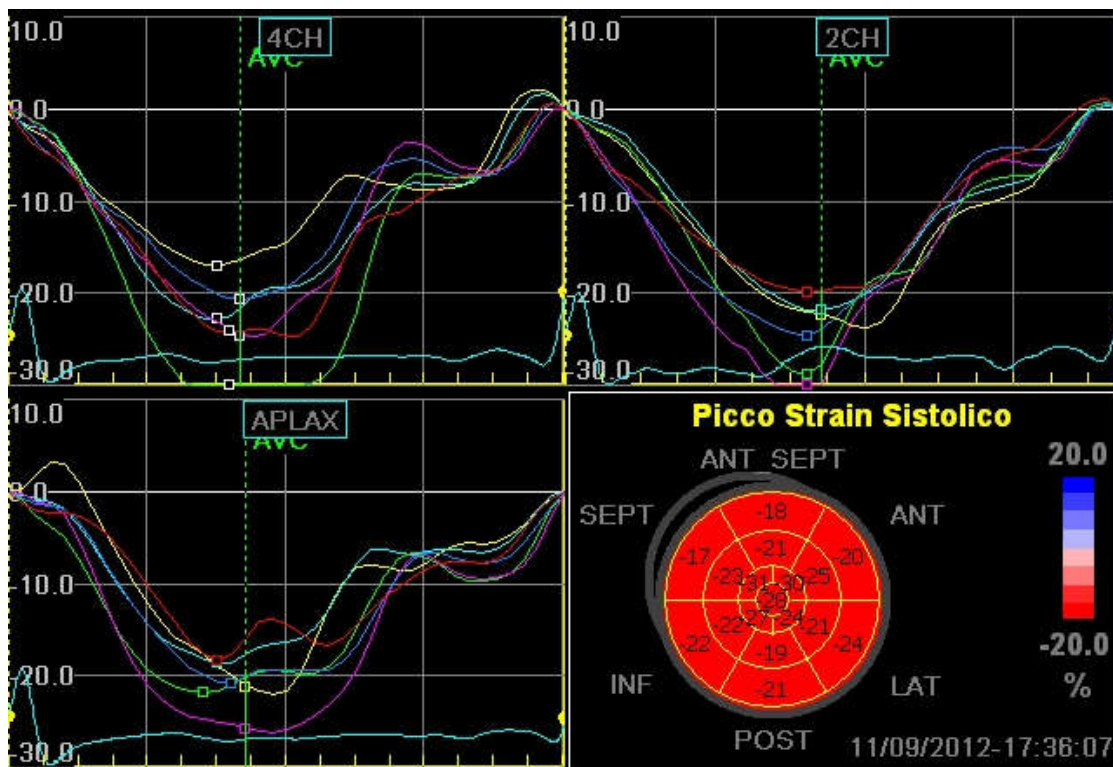
- **L' ecocardiografia 2D speckle tracking – STE -**

- Si basa sul fatto che l'interazione degli ultrasuoni con il miocardio genera markers acustici definiti “speckles”, “punti”. I quali possono essere seguiti nel loro “spostamento”, “displacement” durante l'intero ciclo cardiaco mediante l'applicazione di software dedicati. Lo spostamento di detti punti può essere utilizzato per calcolare sia le velocità tissutali sia la deformazione e la frequenza di deformazione miocardica. I vantaggi di questa tecnica rispetto al Doppler Tissue Imaging sta nel fatto che è relativamente angolo indipendente e che essendo applicata alle immagini 2D consente lo studio di tutti i tipi di deformazione. Da un punto di vista pratico lo STE viene usualmente registrato su 3 cicli cardiaci consecutivi di immagini bidimensionali del ventricolo sinistro effettuando le sezioni apicali (2, 3, 4 camere) e parasternali asse corto (a livello della valvola mitrale, dei muscoli papillari e all'apice). E' opportuno acquisire la camera ventricolare con l'angolo di insonazione il più stretto possibile ed alla profondità di campo più bassa, al fine di ottenere l'immagine più grande possibile del ventricolo. E' indispensabile tenere la stessa profondità di campo per tutte le sezioni ecografiche del paziente. (Notomi Y 2006)

Nella stazione di lavoro un programma dedicato consente l'analisi semi automatica della deformazione bidimensionale. Mediante tale programma è possibile tracciare lo spostamento dei punti marcatori nel tessuto miocardico, fotogramma per fotogramma attraverso l'intero ciclo cardiaco. Il profilo endocardico è tracciato semiautomaticamente (l'operatore deve marcare un minimo di tre punti), mentre una seconda traccia epicardica viene generata automaticamente. Il programma stesso accetta i segmenti per i quali il tracciamento è considerato corretto, mentre rigetta i segmenti scarsamente delineati; in tal modo l'operatore potrà scegliere se escludere dalla analisi quantitativa i segmenti considerati poco attendibili oppure ripetere in maniera manuale la tracciatura dei bordi endo-

cardiaci. Il programma divide automaticamente ogni immagine ottenuta in 6 segmenti, dandone una diversa rappresentazione colorimetrica (rosso per una valida contrazione, rosa pallido per una debole contrazione sino al blu per una contrazione non in fase), e numerica. Comparirà anche una linea tratteggiata bianca, rappresentazione del valore medio della sezione.

Occorre inoltre marcare sull'immagine la chiusura della valvola aortica, indispensabile per riconoscere la deformazione di picco, da quella tele sistolica, da quella di picco sistolico; e per identificare quei segmenti che continuano a deformarsi anche in una fase inappropriata del ciclo cardiaco. L'analisi viene infine completata mediante la generazione di un grafico a occhio di bue, che permette una vista riassuntiva della meccanica di contrazione, analizzata nei 17 segmenti cardiaci, attraverso la sua rappresentazione a colori e numerica. ASA e EAE, in maniera congiunta, hanno preparato un documento di consenso, in cui si sottolinea come lo STE contribuisca profondamente alla trasformazione dell'ecocardiografia da metodica di interpretazione soggettiva a tecnica oggettiva di stampo quantitativo.



Grazie a questo tipo di analisi si sono potute aggiungere importanti informazioni sulla eziopatogenesi di molti processi patologici e condizioni cliniche.

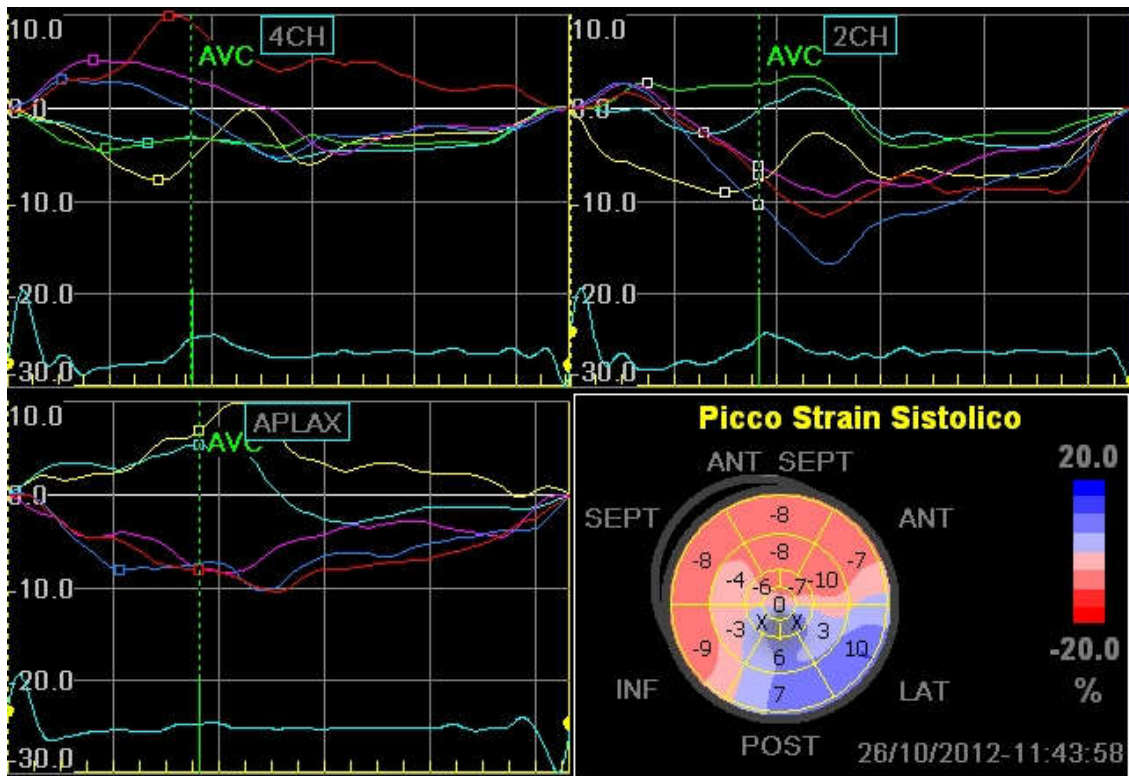
Si è visto infatti come nello scompenso cardiaco la componente della meccanica longitudinale sia quella a presentare disfunzione più precocemente anche in quegli stadi in cui la frazione d'eiezione si presenta conservata. In queste primissime fasi possiamo avere anche un aumento della componente di torsione e di quella circonferenziale, che parrebbero quindi compensare la disfunzione longitudinale. Le componenti circonferenziale e radiale sarebbero invece compromesse solo in un secondo tempo, quando la frazione d'eiezione sarebbe già ridotta. Sono state quindi analizzate le deformazioni miocardiche di alcuni pazienti con scompenso cardiaco sistolico con FE ridotta e pazienti con scompenso cardiaco "diastolico" con FE conservata. Si è visto come in questi ultimi la compromissione della meccanica longitudinale sia il primo marcatore di disfunzione cardiaca, e probabilmente causa del prolungamento del rilasciamento e dell'inizio della disfunzione diastolica. Uno studio ha inoltre evidenziato come il rapporto $E/E2d$ (rapporto tra picco della onda E al Doppler trans mitralico e il picco di strain proto diastolico) abbia elevate sensibilità e specificità (83% e 70%) nel predire l'elevazione delle pressioni di riempimento (Ng Ac, Tran da T 2008.)

La frazione d'eiezione pur rimanendo un eccellente predittore ecocardiografico di mortalità e morbilità cardiovascolare è scarso indice di contrattilità perché dipendente dalle condizioni di carico. La stima visiva risente inoltre dell'effetto di trascinamento da parte del miocardio sano. La frazione d'eiezione sembrerebbe per altro avere limitato valore prognostico nei range normali-bassi o normali. Lo studio della deformazione del miocardio appare meno dipendente dalle condizioni di carico, appare in grado di quantificare sia i tempi che la grandezza della deformazione e, soprattutto nell'aspetto di velocità di deformazione, correla bene con la contrattilità. (Amil M. Shah 2012; Teske AJ 2007; Edvardsen T 2002 & Perk G 2007; Naguaeh SF 2009 & Paulus WJ 2007; Bur-

gess MI 2006; Olson JM 2008; Hillis GS 2001; Mullens W 2009; Vinereanu D 2001; Del bianco JP 2009; Goresan II 2008; Voigt JU 2003; Sjioli B 2009; Gulati VK 1996; Dandel M 2009). Per tali ragioni sembrerebbe estremamente utile valutare la deformazione miocardica durante le prime fasi di scompenso cardiaco.

Da rilevare anche che la compromissione subclinica della funzione sistolica longitudinale è stata altresì dimostrata in numerose condizioni che predispongono allo scompenso cardiaco quali l'età avanzata, l'ipertensione, il diabete mellito, l'insufficienza renale, obesità e la fibrillazione atriale. (Teske AJ 2007; Edvardsen T 2002; Perk G 2007; Nagueh SF 2009 & Paulus WJ 2007; Burgess MI 2006; Olson JM 2008; Hillis GS 2001; Mullens W 2009; Vinereanu D 2001; Del bianco JP 2009; Goresan II 2008; Voigt JU 2003; Sjioli B 2009; Gulati VK 1996; Dandel M 2009)

Larga applicazione è stata allo studio della patologia ischemica. Sappiamo infatti, e abbiamo anche analizzato le varie motivazioni, come la valutazione visiva semi quantitativa delle pareti del ventricolo sinistro è estremamente operatore dipendente con una riproducibilità sub ottimale delle alterazioni sia a riposo che durante eco stress. L'ecoSTE è stato validato nei confronti della sono-metria cardiaca in esperimenti sull'ischemia miocardica (Amundsen BH 2006) e nei confronti della RMN cardiaca nei soggetti affetti da stenosi delle arterie coronariche subepicardiche. (Cho GY 2006). Il subendocardio presenta la parte della parete cardiaca del ventricolo sinistro maggiormente vulnerabile all'insulto ischemico, quindi lo studio della meccanica longitudinale mediante strain appare particolarmente adatto allo studio dell'ischemia miocardica, soprattutto data la sua elevata fattibilità e riproducibilità.



Picchi di strain sistolici in 4-3 e 2 camere apicali asse lungo, con occhio di bue riassuntivo della funzione sistolica longitudinale

Non sorprende per altro che uno strain rate longitudinale di picco pari a $-0,83 \text{ sec}^{-1}$ ed uno strain rate proto diastolico di $0,96 \text{ sec}^{-1}$ a riposo siano risultati predittori di stenosi coronarica $>70 \%$ con una sensibilità dell'85% e una specificità del 64% (Ling HY 2006). Lo STE predirebbe anche l'estensione dell'albero coronarico in quanto uno strain longitudinale di picco $-17,9\%$ a livello dei segmenti medi basali delle pareti miocardiche è capace di discriminare la stenosi trivasale (o del tronco comune) da una estensione della stenosi coronarica di minore severità con una sensibilità del 78,9% e una specificità del 79,3%. (Choi JO 2009). Lo strain longitudinale è risultato ridotto nei pazienti con infarto acuto in atto, alcuni studi hanno anche evidenziato come correli proporzionalmente con l'area infartuale (Jurcut R 2008; Bertini M 2009; Gjesdal O 2007; Chan J 2006). Un cut off di strain longitudinale globale -15% (sensibilità =83%, specificità 93%) (Gjesdal O 2007) e da un valore $-4,5\%$ nei segmenti infartuati (sens81% spec83%) (Roes SD 2008) sembrerebbero inoltre identificare un infarto transmurale. Sembrerebbe inoltre che uno strain longitudinale di -

6,4% fornisce un cut off point prognostico capace di predire non solo il rimodellamento ventricolare postinfartuale ma anche lo sviluppo di scompenso cardiaco (Park YH 2008). Lo STE risulterebbe inoltre utile nel monitorare i miglioramenti della funzione sistolica globale e regionale del ventricolo sinistro successivi alla riperfusione con angioplastica primaria (Schiano LomorielloV 2010) e quelli dovuti a terapia medica in pazienti affetti da scompenso cardiaco di tipo ischemico (Blondheim DS 2007). Gli studi eseguiti hanno inoltre messo in evidenza come nell'infarto trans murale sarebbe anche molto compromessa la meccanica circonferenziale, torsionale (Takeuchi M 2007; Geyer H 2009). Un cut off di 16,5% per lo strain radiale e di -11,1% per lo strain circonferenziale avrebbe buona sensibilità e specificità per differenziare un infarto transmurale (Becker M 2006). Interessante notare che la torsione del ventricolo sinistro sia ridotta dopo infarto del miocardio acuto e che il suo grado di riduzione paia correlarsi con il rimodellamento ventricolare a 5 mesi (Nucifora G 2010).

Sulla scia di queste osservazioni sono stati condotti ulteriori studi condotti su eleganti modelli animali che hanno dimostrato la capacità dell' ECOcardio grafia Speckle 2D di discriminare tra miocardio vitale e necrotico e di stimare la complianza di camera ventricolare sinistra. (Lyseggen 2012).

Altri studi hanno permesso di evidenziare la sua maggior sensibilità, all'eco stress di individuare stenosi coronariche rispetto alla semplice valutazione visuale (Tanaka H 2007; Hanekom L 2007; Ng A Stiges M 2009; Ishii K 2009)

Altro interessante campo di applicazione dello studio della deformazione è nel campo della cardiopatia ipertensiva. E' noto infatti come l'ipertrofia ventricolare sinistra sia un importante marcatore prognostico nei pazienti ipertesi. La fibrosi cardiaca è il fattore che induce e sostiene lo sviluppo dell'ipertrofia ventricolare nel soggetto iperteso, ed è altresì responsabile dell'aumento della rigidità diastolica che può condurre allo scompenso cardiaco (Weber KT 1993; AllaF2006). L'esame eco-

cardiografico standard è in grado di fornire informazioni sul rimodellamento concentrico e sulla progressione della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro. L'esame STE offre in aggiunta le modificazioni ultrastrutturali delle meccaniche di contrazione del ventricolo sinistro e il loro modificarsi con l'instaurarsi di una efficace terapia antipertensiva. La deformazione longitudinale è la prima a ridursi negli ipertesi di nuova insorgenza, e pare bene correlarsi con il grado di fibrosi (Popovi ZB 2008); mentre la torsione appare aumentata in un primo periodo, probabilmente come meccanismo di compensazione per mantenere inalterata la frazione d'eiezione. La deformazione longitudinale correla inversamente con il rapporto E/E' indice non invasivo della pressione ventricolare telediastolica. E' stato altresì dimostrato come il rapporto E/E' e lo strain longitudinale siano in grado di riconoscere la cardiopatia ipertensiva con una maggiore sensibilità di E/E' (77,8%) e una maggior specificità della deformazione longitudinale (89.5%) (Galderisi M 2010). E' ipotizzabile che al progredire della disfunzione siano poi coinvolti i meccanismi radiali e circonferenziali della meccanica ventricolare. Ulteriori studi serviranno per dimostrare la capacità e la utilità di ecocardiografia STE nel monitorare la risposta ventricolare sinistra alla terapia antipertensiva.

Anche nella valvulopatia mitralica, e in particolare nell'insufficienza mitralica, lo STE ha dimostrato di essere un buon indice di funzione miocardica; proprio cioè nella condizione patologica in cui la frazione d'eiezione risulta inaffidabile. Infatti nella insufficienza mitralica severa una conservata FE dipende in larga misura dalla via a bassa resistenza offerta dall'atrio sinistro, e non rispecchia necessariamente una buona funzione contrattile. Lo STE invece ha permesso di evidenziare una riduzione della meccanica longitudinale, circonferenziale e radiale nella insufficienza mitralica severa; laddove la torsione rimane invece nei limiti di normalità. (KimMS 2009; Borg AN 2008).

Come ultima considerazione nella disamina delle condizioni patologiche nelle quali STE può dare un contributo nel meglio identificare un processo patologico o aiutare a porre più precoce diagnosi,

menzioniamo come nelle pericarditi sia di frequente riscontro una riduzione della meccanica circonferenziale e della torsione mentre la meccanica longitudinale appare conservata. (Tanaka 2008).

BREVE ACCENNO DI FISIOPATOLOGIA DELLE AMILOIDOSI:

Le amiloidosi sono malattie causate da alterazione della conformazione di proteine con conseguente aggregazione in fibrille e deposizione nei tessuti causando danno strutturale e funzionale.

Possono essere classificate sulla base del meccanismo di aggregazione

i meccanismi molecolari di aggregazione sono:

- Concentrazione dipendente: come nel caso della beta 2 microglobulina e della proteina di fase acuta, proteina con predisposizione a formare fibrille amiloidi ma la loro bassa concentrazione plasmatica rende impossibile il processo di polimerizzazione. Le fibrille cominciano a formarsi quando c'è un aumento significativo e persistente della loro concentrazione (es: emodialisi per beta 2 microglobulina, e flogosi cronica per SAA)
- Dipendente da mutazioni: che alterano il normale processo di folding proteico determinando la formazione di fibrille amiloidi anche a concentrazioni fisiologiche della proteina
- Dipendente da proteolisi parziale della proteina: con liberazione di peptidi amiloidogenici come nel caso della malattia di Alzheimer.

Tali meccanismi possono operare singolarmente o in associazione come nel caso della amiloide da catene leggere AL.

Le catene leggere presentano una ampia variabilità che dipende dal processo di riarrangiamento genetico e delle mutazioni somatiche a cui i geni sono fisiologicamente sottoposti. Alcune mutazioni possono determinare tendenza ad aggregare, tendenza che è a sua volta amplificata dalla aumentata concentrazione della catena leggera prodotta dal clone neoplastico. Possono infine su-

bire processi di proteolisi e liberare polipeptidi che presentano una elevata tendenza a formare fibrille.

Le manifestazioni sono polimorfe e dipendono dagli organi coinvolti.

Gli organi coinvolti nelle amiloidosi sistemiche sono potenzialmente tutti tranne il sistema nervoso centrale.

Alcuni tipi di amiloidosi tendono a presentare quadri clinici che possono indirizzare il medico a sospettare una specifica forma di amiloidosi.

AMILOIDOSI PRIMARIA

La forma di più frequente riscontro nei paesi occidentali con incidenza di circa 8.9 ammalati per milione di persone-anno negli Stati Uniti d'America e con età mediana di insorgenza di circa 60 anni; ed è probabilmente sotto diagnosticato. L'incidenza stimata in Francia è di circa 500 pazienti anno. In tale forma un clone plasmacellulare presente nel midollo di per sé asintomatico e dotato di scarsa aggressività sintetizza catena leggera (k o lambda) libera con tendenza a depositarsi in fibrille amiloidi causando progressivo danno funzionale degli organi coinvolti manifestandosi con quadri clinici spesso gravi già all'esordio.

Una componente monoclonale è evidenziabile alla immunofissazione e o immunoelettroforesi nel 80-90% dei pazienti; in oltre il 50% è presente plasmocitosi nel midollo osseo.

Il 10% di amiloidosi è complicanza di mieloma multiplo sintomatico.

Il corredo sintomatico iniziale è spesso aspecifico: astenia, anoressia, calo ponderale, dispnea anche per minimi sforzi.

Più specifici segni sono la macroglossia o porpora del viso e della parte superiore del tronco, ma sono presenti solo nel 15 % circa dei pazienti.

Gli organi più frequentemente infiltrati sono: il rene, il cuore, il fegato

Il coinvolgimento renale si manifesta con proteinuria anche in range nefrosico seguita da insufficienza renale.

Il coinvolgimento cardiaco rappresenta grave complicanza della amiloidosi AL. Si assiste ad insufficienza cardiaca congestiva in circa il 25% dei pazienti con A-AL. Tale coinvolgimento determina cardiopatia restrittiva e aritmie spesso fatali.

L'interessamento cardiaco è fatto sfavorevole alla prognosi comportando una sopravvivenza media inferiore ai 4 mesi e rappresenta controindicazione maggiore al trapianto di cellule staminali autologhe, che ha incrementato in tale patologia la sopravvivenza a 5 anni al 47%.

L'interessamento epatico si manifesta con epatomegalia e innalzamento della fosfatasi alcalina, segue, per frequenza di interessamento, il coinvolgimento dei nervi periferici con neuropatia sensitivo-motoria spesso dolorosa; il sistema autonomo con ipotensione ortostatica; e il tratto gastroenterico determinando malassorbimento; l'apparato tendineo con tunnel carpale (presente in circa il 15% dei casi).

La prognosi della amiloidosi AL è sfavorevole, e dipende dalla risposta alla chemioterapia e, come detto, dal coinvolgimento cardiaco. Mentre fino a 15 anni fa tuttavia la sopravvivenza media era di

18 mesi attualmente con nuove strategie terapeutiche più efficaci ed aggressive e anche grazie a una più precoce diagnosi del coinvolgimento d'organo, soprattutto cardiaco, supera i 5 anni.

Cloni plasmacellulari localizzati alla laringe, alle vie aeree, alla vescica ed alla cute possono produrre catene leggere che si depositano localmente come amiloide. Queste forme di amiloidosi AL hanno solitamente un andamento benigno.

AMILOIDOSI REATTIVA

Causata da depositi di peptidi prodotti da proteolisi di un precursore circolante, la proteina di fase acuta SAA, proteina associata a HDL la cui sintesi epatica è modulata da citochine proinfiammatorie.

Tra questo ruolo principale IL-6.

La formazione di depositi amiloidi è dipendente di elevate concentrazioni per prolungati periodi di tempo ed è tipicamente secondaria a condizioni caratterizzate da stimolo flogistico cronico.

Le manifestazioni cliniche sono dominate dal coinvolgimento renale che è pressoché costante (90% dei casi) e si manifesta con sindrome nefrosica che tende a progredire - in assenza di trattamento - verso la insufficienza renale.

Altro organo frequentemente coinvolto è il sistema nervoso autonomo con malassorbimento ed importanti alterazioni dell'alvo, impotenza ed ipotensione ortostatica.

Nelle fasi avanzate di malattia si può assistere a coinvolgimento cardiaco sviluppando cardiopatia restrittiva e scompenso destro con aritmie.

Amiloidosi AA può essere reversibile e la funzione renale può essere recuperata se la diagnosi è precoce ed il trattamento della malattia di base efficace.

AMILOIDOSI ASSOCIATA A DIALISI

È causata dalla deposizione di beta 2 microglobulina. Nei pazienti in terapia dialitica la clearance di tale proteina è effettivamente ridotta e la sua concentrazione può aumentare sino a 40 volte.

L'organo più colpito si trova ad essere il tessuto muscolo scheletrico e le manifestazioni cliniche comprendono il tunnel carpale e le artalgie croniche con coinvolgimento progressivo delle articolazioni maggiori. Spondiloartropatia coinvolgenti più frequentemente le vertebre cervicali possono causare compressione delle radici nervose.

La deposizione viscerale delle fibrille di beta 2 microglobulina avviene solo tardivamente, solitamente dopo circa 15 anni di trattamento dialitico e può interessare il muscolo cardiaco, il tratto gastroenterico (macroglossia, infarto intestinale e perforazione intestinale) e i polmoni.

AMILOIDOSI SENILE SISTEMICA

È la forma di amiloidosi sistemica più comune e nella maggior parte dei casi è asintomatica con modesti depositi di amiloide, prevalentemente vascolari, in varie parti del corpo soprattutto a livello cardiaco e polmonare. La prevalenza è stimata essere attorno al 10% nella popolazione superiore a 80 anni e del 50% della popolazione superiore ai 90 anni

È stata riscontrata come reperto autoptico in circa un quarto dei soggetti superiori a 80 anni.

È associata a una variante genica della alfa 2 macroglobulina.

Il significato clinico di questi depositi non è ad oggi ben chiarito. Risulta tuttavia un grande aumento dello spessore di parete (maggiormente significativo che nelle amiloidosi AL e ATTR), mimando la cardiopatia ipertrofica. Occorre in oltre il 90% dei casi negli uomini

Anamnesi di cardiopatia ischemica, blocco di braca sinistra o aritmia è presente in oltre un terzo di casi

È in dipendenza dall'età ed è causata da lenta deposizione di transtiretina nativa.

In rari casi il coinvolgimento cardiaco può determinare scompenso cardiaco congestizio, aritmie e disturbi della conduzione.

AMILOIDOSI EREDITARIE

Sono malattie autosomiche dominanti ad esordio in età adulta dalla terza decade fino alla settima, progrediscono in 5-15 anni e possono coinvolgere il sistema periferico autonomico, rene, cuore e fegato.

Sono causate da varianti di proteine endogene.

La amiloidosi da transtiretina ATTR è la forma di amiloidi ereditaria più frequente

ATTR altrimenti chiamata polineuropatia familiare amiloide è stata inizialmente riportata dal neurologo Corino da costa Andrade in due villaggi costieri portoghesi nel 1950. Fino a quel tempo la malattia era stata descritta come endemica in Giappone (1968) e Sweden (1976) e sporadici casi erano stati descritti in molti altri paesi del mondo.

TTR è una proteina di trasporto sintetizzata prevalentemente dal fegato. Il suo gene è localizzato sul cromosoma 18 (18q23)

La malattia è trasmessa con tratto autosomico dominante con alta penetranza

Sono state descritte più di 100 mutazioni patogeniche. La più frequentemente descritta è la sostituzione della valina da parte di metionina in posizione 50 (val50met), per prima descritta nella popolazione portoghese.

La TR mutata destabilizza i tetrameri e i monomeri di TTR generando aggregati amiloidi.

Il quadro clinico è generalmente dominato da interessamento neurologico e cardiaco.

I sintomi neurologici dipendono da interessamento del sistema nervoso periferico e autonomo.

Si assiste a polineuropatia inizialmente a carattere prevalentemente sensitivo e predominante agli arti inferiori, che si esplica in dolore neuropatico, difficoltà crescente alla deambulazione e sindrome del tunnel carpale. Tale quadro importa alla morte in media entro 10 anni.

Le alterazioni del sistema autonomo coinvolgono il sistema cardiocircolatorio, gastrointestinale e genitourinario

Si manifesta quindi con impotenza, disturbi della motilità intestinale e ipotensione ortostatica. Alla neuropatia si associa quasi sempre cardiopatia.

La cardiopatia vede manifestazioni quali aritmie, sincope, morte improvvisa, gravi disturbi di conduzione, e dispnea per lo scompenso cardiaco generalmente causato da cardiopatia restrittiva gradualmente progressiva che è causa di morte insieme alla cachessia.

Le manifestazioni cliniche e l'età di insorgenza dipendono dalla mutazione di TTR, dal sesso, dalla trasmissione parentale e dalla area geografica.

Ad esempio nella popolazione portoghese la mutazione val50met insorge nella seconda o terza decade di vita, mentre in altre aree geografiche presenta insorgenza più tardiva tra la 5 e la 7 decade.

Tale mutazione si presenta con una combinazione di sintomi neurologici, di disturbi della conduzione e scompenso cardiaco; mentre in altre mutazioni (thr80ala; val142ile) l'interessamento cardiaco è prevalente.

Amiloidosi da apoproteina A-I è una rara forma di amiloidosi sistemica interessante prevalentemente reni cuore e fegato Il quadro clinico è caratterizzato da lenta progressione con andamento benigno, quadro clinico di esordio è ipogonadismo con aumento asintomatico degli indici epatici di colestasi.

FORME CARDIACHE

Da tale veloce disamina delle forme amiloidotiche si evince che tre sono le forme di amiloidosi con interessamento cardiaco: la forma AL, ATTR e senile.

Non esistono criteri ecografici in grado di differenziare le tre forme di amiloidosi. Dai dati di recenti studi si evince che:

- La età media alla diagnosi è maggiore nei pazienti con amiloidosi AL che nei paziente con ATTR.
- Lo spessore medio di parete è maggiore nei pazienti con SSA che nelle altre forme.

- La frazione d'eiezione è moderatamente depressa nei soggetti con SSA ma non nelle forme AL e ATTR.
- ATTR presentano bassi voltaggi QRS meno frequentemente (25% rispetto al 60% della forma AL)
- AL presenta compromissione più grave dell'emodinamica.

Alla analisi multivariata la forma AL è indipendentemente associata a peggiore sopravvivenza mentre SSA è maggiormente libera da eventi cardiaci.

La stessa presentazione è diversa nelle tre forme ad interessamento cardiaco: se da un lato vi è frequente interessamento neurologico nella ATTR, abbiamo spesso coinvolgimento renale nella AL e scompenso cardiaco sia nella SSA sia nella AL.

In ragione di ciò le tre forme vanno considerate come tre diverse patologie con differenti substrati fisiopatologici e corsi.

È stato altresì dimostrato da altri studi che la forma AL è associata a peggior prognosi e una più rapida progressione verso lo scompenso cardiaco.

La sopravvivenza peggiore nei pazienti con amiloidosi AL a dispetto del maggior interessamento cardiaco in SSA è dovuta in parte a una ben provata diretta tossicità cardiaca delle catene leggere sui miociti cardiaci; si è inoltre supposto che la più alta frequenza di localizzazione vascolare dei depositi amiloidi siano responsabili di ischemia miocardica che concorre alla disfunzione cardiaca. Inoltre la più lenta deposizione delle fibre amiloidi nelle altre forme potrebbe permettere la messa in atto di meccanismi di compenso.

È stato descritto come a dispetto di una conservata frazione d'eiezione vi sia nella amiloidosi una disfunzione sistolica soprattutto longitudinale, con una disposizione asimmetrica della disfunzione

sistolica, sarebbe infatti più marcata a livello basale e meno a livello apicale con un suggestivamente tipico “gradiente inverso”. È stato anche suggerito come tale riscontro possa essere utilizzato nel differenziare la cardiopatia amiloide da cardiopatia ipertrofica, che presenterebbe un gradiente baso apicale conservato. Sono necessari tuttavia studi di più larga numerosità e e anche volt alla discriminazione dei valori di riferimento.

DIAGNOSI

Il sospetto diagnostico dovrebbe essere posto sulla base delle sindromi cliniche prima esposte nei paziente che presentano proteinuria o insufficienza renale da causa non nota, e i pazienti con ipertrofia cardiaca specie se di non nota causa, epatomegalia, polineuropatia, ipotensione ortostatica, porpora a viso e collo, macroglossia, malassorbimento e rapido dimagrimento.

I depositi sono documentabili nel tessuto adiposo sottocutaneo e nelle pareti dei vasi di piccolo e medio calibro del tratto gastroenterico.

Le sedi biotiche più indicate sono il grasso periombelicale la ghiandole salivari minori labiali e la mucosa rettale.

Qualora le biopsie in queste tre sedi dovessero risultare negative si può, fermo restando il sospetto, procedere alla biopsia dell'organo coinvolto.

I depositi di amiloide sono documentabili alla colorazione con rosso Congo che evidenzia la loro prototipica birifrangenza verde brillante alla microscopia con luce polarizzata.

È pertanto necessario caratterizzare in modo inequivocabile il tipo di amiloide presente nei depositi con metodi biochimici e immunoistoichimici.

Nel sospetto di amiloidosi AL è necessario ricercare gammopatia monoclonale sottostante tramite elettroforesi ed immunofissazione del siero e delle urine delle 24 ore, assieme alla misura delle catene leggere libere sieriche. Diagnosi va completata con la biopsia e/o agoaspirato osteomidollare. Nelle amiloidosi ereditarie è necessario documentare la presenza della mutazione del gene della proteina amiloide genica.

Il coinvolgimento sistemico della malattia e le manifestazioni cliniche proteiformi rivestono un vasto range di diagnosi differenziali.

La proteinuria e la insufficienza renale viene spesso attribuita a una nefropatia a lesioni glomerulari minime e a volte anche la biopsia non è dirimente.

La cardiopatia impone diagnosi differenziale con varie forme di cardiopatia ipertrofica.

Interessamento cardiaco è infatti caratterizzato da aumento dello spessore parietale di oltre 12 mm in telediastole senza altre cause cardiache, associato a un aumento del NT-proBNP maggiore di 332 ng/L (in assenza di insufficienza renale).

I criteri laboratoristici sono sostanzialmente pro-BBP e TNI; i criteri strumentali sono divisi in criteri ECGrafici, Ecocardiografici, RMN e nucleari.

BIOMARKER:

NTproBNP e troponina cardiaca sono usati clinicamente sin dal 2004 per valutare la severità e la prognosi nel coinvolgimento cardiaco.

Attualmente una classificazione proposta dalla Mayo Clinic stratifica il rischio in tre gruppi sulla base di tali marcatori: alto rischio con entrambi i marker levati, rischio intermedio con un marcatore elevato e basso rischio con entrambi i marcatori al di sotto dei limiti di normalità.

Un ulteriore biomarker è la proadrenomedullina midregional (MR-proADM), che è prodotto da molti organi, incluso il cuore. La elevata concentrazione di tale enzima ($>0.75\text{nmol/L}$) è risultato associato a una più elevata mortalità precoce del 40% a 6 mesi.

L'elevazione del NT-proBNP nella amiloidosi rifletterebbe anche la produzione di tale ormone da parte dei miociti cardiaci per compressione da parte dei depositi di tessuto amiloide. Alcuni studi hanno rilevato come l'elevazione del NT-proBNP risulti correlare con la disfunzione longitudinale quasi indice di aumentato stress parietale, mentre la TNT rappresenterebbe maggiormente il danno miocardico.

È stato descritto come tali biomarkers riducano se la chemioterapia è risultata efficace nel eradicare il clone plasmacellulare nel midollo di AL.

Alcuni studi suggeriscono come NT-proBNP correli meglio con la prognosi rispetto a TNI mantenendo significatività statistica per mortalità alla analisi multivariata con criteri clinici, elettrocardiografici ed ecografici.

ECG:

Le più frequenti anomalie sono i bassi voltaggi QRS e scarsa crescita onda R nelle derivazioni precordiali simulando un pattern simil infartuale. Più rari BBS E BBDx,

Nel 15 % circa dei casi si riscontra FA e raramente (5% dei casi) tachicardia ventricolare.

Recentemente è stato dimostrato che una frammentazione del QRS (notches and RsR' pattern in assenza di prolungamento del QRS) è significativamente più spesso presente nei soggetti con amiloidosi cardiaca.

ALTERAZIONI ECOCARDIOGRAFICI AD ECO CARDIOGRAFIA DOPPLER STANDARD:

- Aumento dello spessore parietale >12mm con aspetto a vetro smerigliato; se spessore >15 mm peggior outcome
- Volumi endocavitari del ventricolo sinistro normali o ridotti
- Conservata FE ma ridotta S e E' a livello basale settale o laterale, riflettendo una ridotta funzione longitudinale e alterato rilasciamento.
- Pattern transmitralico alterato testimone di alterazione diastolica
- Dilatazione atriale sinistra (diametro >23 mm/m²; area >20 cm² o volume >28 mL/m²), testimone di aumentate pressioni di riempimento
- Aumento del volume atriale destro
- Aumento dello spessore del setto interatriale
- Aumento dello spessore della parete libera del ventricolo destro
- Ispessimento valvolare (destro e sinistro)
- Lieve versamento pericardico (50% dei casi; associato a peggior prognosi di sopravvivenza)
- Trombosi atriale

IMAGING DI RISONANZA CARDIACA

Per la eccellente risoluzione spaziale nella caratterizzazione spaziale e la sua molto alta sensibilità nel trovare la presenza di cardiopatia infiltrativa, anche in casi di normale spessore ventricolare sinistro

La risonanza permette una misurazione precisa degli spessori di parete, della dilatazione atriale e del versamento pericardico.

È utile inoltre nella caratterizzazione tissutale mostrando: transmural late gadolinium enhancement o ancor più tipicamente a large diffuse LGE called patchy LGE.

Il gadolinio infatti a distribuzione interstiziale e nei pazienti con amiloidosi c'è una aumentata volume interstiziale a causa del fatto che i depositi di fibrille amiloidi rimpiazzano il normale miocardio, quindi il gadolinio si sofferma maggiormente nel tessuto cardiaco, spiegando così il late gadolinium enhancement.

Il significato prognostico di tale fenomeno è tuttora poco chiaro.

NUCLEAR IMAGING.

COMPLIANZE CARDIACHE DEL DEPOSITO DI SOSTANZA AMILOIDE.

I sintomi dell'interessamento cardiaco sono aspecifici, motivo per cui spesso la diagnosi è dilazionata.

Tali sintomi sono: dispnea dipendente dallo scompenso cardiaco; sincope; vertigine; disturbi di conduzione; e meno frequentemente dolore toracico.

Le complicanze possono essere così schematizzate:

- Insufficienza cardiaca congestizia, inizialmente con preservata FE e riduzione della compliance ventricolare sinistra
- Riduzione della FE può seguire le alterazioni diastoliche portando alla insufficienza terminale
- Aumento delle pressioni di riempimento ventricolari sinistre porta a dilatazione atriale sinistra fino a insorgenza di fibrillazione atriale
- Aritmie ventricolari sostenute o non sostenute
- Disturbi di conduzione sono più frequenti nella cardiaca ATTR e sono prevenute e trattate con impianto di pacemaker.

- Ipotensione ortostatica dovuta a disautonomia o coinvolgimento autonomico o a causa ipovolemica
- La disfunzione disautonomica può essere espressa dalla perdita della variabilità della frequenza cardiaca
- Dolore toracico, seppur raro, può verificarsi nei casi di deposizione amiloide nei piccoli vasi

ACCENNI DI TERAPIA

La terapia è volta a trattare la causa sottostante di amiloidosi.

Così per la amiloidosi AL è il trattamento del sottostante disordine linfoproliferativo o mieloma multiplo; per la ATTR il trattamento della malattia infiammatoria di base.

A fianco del trattamento della malattia di base si deve più precocemente possibile affiancare terapia di supporto degli organi coinvolti.

A livello cardiaco ricordiamo:

- Terapia con beta bloccanti è sconsigliata per la riduzione da loro causata della frequenza cardiaca, che è l'unico meccanismo che può mantenere gittata cardiaca in questa patologia, inoltre può aggravare la disfunzione autonoma
- ACE INIBITORI da usare con cautela perché possono aggravare la disfunzione autonoma
- Digitale può accumularsi nei depositi di amiloide, per tale ragione l'uso della digitale non è raccomandato
- Diuretici d'ansa dati solitamente ad alto disaggio sono la terapia cardine
- Amiodarone dovrebbe essere considerato come prima linea nella terapia di tale aritmia.
- Impianto di un pace maker può essere indicato nei pazienti che hanno sviluppato sintomi di bradicardia o disordini di conduzione.

SCOPI

La misurazione accurata e riproducibile della funzione sistolica e diastolica ventricolare sinistra (VS) rimane uno degli aspetti più difficili dell'interpretazione ecocardiografica, in particolare per la valutazione della funzione regionale e soprattutto nei pazienti con qualità subottimale delle immagini. La disponibilità di metodi di misurazione automatici ed accurati della funzione sistolica VS sia regionale sia globale potrebbe quindi facilitarne l'utilizzo da parte degli operatori meno esperti, soprattutto nelle situazioni di emergenza o in ambito intraoperatorio. Inoltre, la contrazione coordinata del miocardio VS è un pre-requisito per una funzione contrattile efficiente. Nuove metodologie come lo strain imaging sono state sviluppate di recente per affrontare queste problematiche. Lo strain miocardico è una metodologia di valutazione adimensionale della deformazione regionale VS, mentre lo strain rate (SR), che è un derivato temporale dello strain, indica la velocità di deformazione di uno specifico segmento miocardico o di tutto il miocardio. Entrambi questi parametri permettono la valutazione della funzione contrattile globale e regionale, in quest'ultimo caso indipendentemente dalla funzione contrattile delle regioni adiacenti.

Questa tecnica appare capace di rilevare gradi "subclinici" (cioè in presenza di normale frazione d'eiezione) di disfunzione miocardica, ad uno stadio più precoce rispetto a quanto rilevabile dalle tecniche tradizionali di imaging (3) in diverse cardiopatie. Inoltre questa tecnica ricopre un ruolo potenzialmente importante nella determinazione della dissincronia di contrazione VS nei pazienti con scompenso cardiaco cronico in corso di valutazione per la terapia di resincronizzazione.

Muovendo dall'importanza rivestita dal coinvolgimento cardiaco nella amiloidosi sia a livello terapeutico che prognostico e dal ventaglio di diagnosi differenziali che impegnano il clinico nel confermare o nell'escludere l'interessamento d'organo in questa patologia ci siamo prefissi di valutare

nuove metodiche di imaging ecocardiografico, in particolare dello *speckle tracking strain* per vedere se l'utilizzo di questa metodica, eventualmente combinata con indici funzionali classici, possa aiutare a porre diagnosi di amiloidosi cardiaca ed aiutare a distinguere il coinvolgimento cardiaco nelle amiloidosi dalle altre cardiopatia ipertrofiche.

I criteri di coinvolgimento cardiaco definiti nel meeting 2010 della International Society of Amyloidosis in Rome vedono coinvolti parametri di carattere laboratoristico e strumentale.

Alcuni recenti studi hanno dimostrato come lo *strain* globale longitudinale o quello regionale, in particolare del setto possano avere ruolo nella diagnosi e nella stratificazione della prognosi nei pazienti con amiloidosi (Sebastian J. Buss et al; Dan Liu et al; Serros Barros Gomes et al). Altri più recenti studi hanno evidenziato come ruolo prognostico è anche rivestito da alcuni parametri della funzione diastolica, in particolare dai valori di strain rate protodiastolico e del periodo di contrazione isovolumetrico (Dan Liu et al). Molti di questi studi sono però effettuati con lo *strain* derivato alla metodica *doppler* tissutale, che presenta più forti limitazioni dello *speckle tracking strain* (vedi sopra). Molti di questi studi utilizzano solo alcuni dei diversi indici disponibili con la metodica *strain* e moltissimi non considerano lo *strain rate*.

La analisi dei dati dovrebbe essere inoltre effettuata con software dedicati pienamente compatibili con le immagini acquisite, per evitare la perdita di dati e di accuratezza nella quale si può cadere utilizzando software volti alla analisi di dati DICOM, ottenibili da apparecchiature diverse, come invece eseguito da alcuni studi attualmente.

Tuttora sono necessari studi ampi per fare chiarezza nella utilità della metodica nell'approcciare la diagnosi differenziale di ipertrofia, vuoi dalla cardiopatia ipertrofica, vuoi dalla ipertensione arteriosa.

Muovendo pertanto da queste premesse ci siamo proposti di cercare e definire i parametri ecocardiografici, di funzione sia sistolica che diastolica, utili per la diagnosi differenziale della cardiopatia amiloidotica, più specificatamente nei confronti degli altri fenotipi di ipertrofia ventricolare sinistra (cardiopia ipertensiva, miocardiopatia ipertrofica, stenosi aortica, non compattazione miocardica, cuore d'atleta, miocardiopatie restrittive). Di questi stessi parametri abbiamo inoltre provveduto a definire limiti di normalità in una ampia popolazione di soggetti normali.

MATERIALI E METODI

Abbiamo incluso in questo studio prospettico 192 pazienti consecutivi afferenti all'Unità Operativa di ecocardiografia del Centro Cardiologico Monzino di Milano con indicazione ad eseguire esame diagnostico per presenza di cardiopatia ipertrofica sinistra primaria o secondaria con o senza evidenza di disfunzione sistolica, e 183 soggetti normali sottoposti a screening per malattie cardiovascolari, per un totale di 375 pazienti esaminati.

L'impossibilità ad ottenere immagini con risoluzione sufficiente ai fini dell'analisi della deformazione parietale (vedi oltre) ha costituito motivo di esclusione. Sono stati raccolti per tutti dati concernenti le caratteristiche demografiche (quali età e sesso), un esame obiettivo completo con misura di pressione arteriosa sisto-diastolica, peso, altezza e calcolo della superficie corporea. I soggetti normali hanno eseguito inoltre un esame ECG a 12 derivazioni per escludere la presenza di blocchi atrio- od intraventricolari, blocchi di branca, anomalie della conduzione o del ritmo, ed un ecocardiogramma da sforzo per escludere la presenza di coronaropatia. Tutti i parametri dell'esame ecocardiografico convenzionale (vedi paragrafo successivo) erano nei limiti della norma in tutti i soggetti normali.

Tutti i pazienti erano in ritmo sinusale. Erano criteri di esclusione la presenza di frequenti aritmie sopra e ventricolari, pregressi interventi cardiocirurgici, ischemia miocardica acuta recente (negli ultimi tre mesi); impossibilità ad ottenere adeguata visualizzazione del ventricolo sinistro dalle finestre apicali, rigurgito mitralico severo organico o funzionale, pazienti portatori di protesi o valvoloplastiche e portatori di pacemaker permanenti.

I soggetti così reclutati vengono sottoposti ad analisi per gruppi, confrontando tra loro soggetti sani e varie cause di ipertrofia cardiaca

La popolazione così arruolata è stata suddivisa in vari gruppi dividendo i soggetti sani da quelli con cardiopatia ipertrofica, a loro volta suddivisi in cardiopatia ipertrofica ipertensiva, da stenosi aortica, da cardiomiopatia ipertrofica (CMPI), da cuore d'atleta, da non compattazione (NCM), da cardiopatie restrittive e, per l'appunto, da amiloidosi.

Sono stati così arruolati soggetti normali in numero di 183, affetti da cardiopatia ipertensiva (in numero di 60), da stenosi aortica (in numero di 45); da cardiomiopatia ipertrofica (in numero di 28), da cuore d'atleta (in numero di 34 a rappresentare i supernormali), da non compattazione miocardica (in numero di 4), da amiloidosi (in numero di 15) e da altre forme di cardiopatie restrittive (in numero di 6).

Parametri ecocardiografici convenzionali.

Tutti i soggetti vengono sottoposti ad un esame ecocardiografico completo a riposo in decubito laterale sinistro in accordo con le raccomandazioni della Società Americana di Ecocardiografia (ASE)/Associazione Europea di Ecocardiografia (EAE). Le immagini sono ottenute con sonda da 3.0-MHz (S3) con un sistema ecocardiografico Vivid 7 oppure Vivid 9 (General Electric-Vingmed Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin). In tabella 1 sono riportate le formule utilizzate per il calcolo dei principali valori ecocardiografici utilizzati. Sono stati misurati: i volumi biplani (proiezioni apicali 4-camere e 2-camere) del ventricolo sinistro, indicizzati (VTDi e VTSi, ml/m²) per la superficie corporea e calcolato la frazione d'eiezione biplana (FE, %) con metodo di Simpson; gli spessori parietali tele-diastolici del ventricolo sinistro e calcolato l'indice di ipertrofia (h/r) e l'indice di massa ventricolare sinistra (IMVS, g/m²) (Devereux, 1977); l'indice di contrattilità VS (*myocardial performance index*) misurando con esame Doppler pulsato i tempi isovolumici di contrazione e rilascia-

mento ed il tempo di eiezione VS (MPI) (Tei, 1995); la gittata sistolica VS misurando il diametro del tratto d'efflusso VS e l'integrale tempo-velocità dello spettro di velocità dell'esame Doppler pulsato del tratto d'efflusso VS (GSI, ml/m²); i volumi biplani (proiezioni apicali 4-camere e 2-camere) indicizzati (per la superficie corporea) massimo (VTSASbi, ml/m²) e minimo (VTDASbi, ml/m²) dell'atrio sinistro, e calcolato l'indice di compliance atriale (funzione di reservoir frazionale, RESp, %) (Barbier, 1999); il tempo di rilasciamento isovolumico, utilizzando l'esame Doppler pulsato dell'efflusso ventricolare sinistro e del flusso transmitralico (IVRT, ms); il picco di velocità protodiastolico dello spettro di velocità Doppler pulsato del flusso transmitralico (Ep); il rapporto proto/telediastolico dei picchi di velocità dello spettro di velocità Doppler pulsato del flusso transmitralico (E/Ap); il tempo di decelerazione dell'onda protodiastolica dello spettro di velocità Doppler pulsato del flusso transmitralico; il picco di velocità medio protodiastolico del profilo di velocità Doppler tessutale annulare mitralico (Ea, cm/s); il rapporto tra Ep ed Ea (E/Ea) quale indice delle pressioni di riempimento VS (Nagueh, 2009); la funzione sistolica ventricolare destra misurando con esame M-mode la discesa sistolica dell'annulus tricuspidalico laterale (TAPSE, cm); la pressione sistolica polmonare stimata dal picco meso-sistolico di velocità del rigurgito tricuspidalico (fisiologico o patologico), campionato con esame Doppler ad onda continua (pressioni polmonari sistoliche - PSP, mmHg); la pressione diastolica polmonare stimata dalla velocità telediastolica del profilo di velocità del rigurgito diastolico (fisiologico o patologico) polmonare, campionata con esame Doppler ad onda continua (pressione polmonare diastolica - PDP, mmHg)

Parametri di deformazione parietale del ventricolo sinistro.

Le immagini 2D in scala di grigio del ventricolo sinistro vengono acquisite nelle 3 sezioni apicali 4-camere, 2-camere e 3-camere del ventricolo sinistro per la misurazione della deformazione parietale longitudinale. E' utilizzato un angolo di scansione variabile di 30–60° (così da includere solo il ventricolo sinistro) e una frequenza di ripetizione delle immagini (frame rate) di 45-55 Hz, così da ottenere un ottimale compromesso tra risoluzione temporale e spaziale (Mor-Avi, 2011). Sono acquisiti digitalmente 3 cicli cardiaci per ogni proiezione, utilizzando come punto di riferimento il picco dell'onda R dell'ECG. Per lo studio della deformazione longitudinale, l'analisi con tracciamento semi-automatico del miocardio del ventricolo sinistro veniva effettuata sia *online* con la funzione software Automated Function Imaging (AFI) presente sul sistema ecocardiografico per la misura del picco di deformazione negativa in telesistole, sia *offline* con software commerciale dedicato di analisi quantitativa ecocardiografica (EchoPAC v. 112; GE Medical Systems) per la misura del picco assoluto di deformazione negativa. Ai fini della temporizzazione dei picchi di deformazione e rotazione dei segmenti parietali miocardici, è utilizzato l'esame Doppler pulsato dell'efflusso ventricolare sinistro e del flusso transmitralico per definire rispettivamente i tempi dell'eiezione e del riempimento ventricolare e la fase di rilasciamento isovolumico, mentre l'esame Doppler pulsato tissutale dell'annulus mitralico (media laterale e mediale (in proiezione apicale 4-camere) veniva utilizzato per individuare l'inizio della contrazione isovolumica, definita come il piede della prima onda di velocità positiva o negativa successiva alla fine dell'onda a negativa sistolica atriale. L'inizio della contrazione isovolumica, a sua volta sincronizzato con l'onda R dell'ECG, è stato fornito al software quale punto di inizio del calcolo delle curve di deformazione parietale, ed è stato utilizzato per il calcolo degli intervalli di tempo al picco e di velocità di tempo al picco delle curve di de-

formazione. E' stata riposta particolare cura nel mantenere la frequenza cardiaca costante (entro una variabilità di 10 bpm) nel corso delle diverse acquisizioni ecocardiografiche.

Dopo aver tracciato manualmente il bordo endocardico del ventricolo sinistro utilizzando il frame tele-sistolico, il software genera automaticamente il bordo epicardico che viene quindi aggiustato dall'operatore così da includere l'intera massa miocardica, avendo cura di escludere papillari e corde tendinee all'interno della cavità e strutture poste oltre ed adiacenti all'epicardio. L'algoritmo esegue successivamente un'operazione di tracciamento ("tracking") dei riflettori miocardici fondamentali ("speckles") nel corso del ciclo cardiaco. Il tracciamento miocardico viene accettato solo dopo ispezione visiva dello stesso da parte dell'operatore e segnalazione di adeguato tracciamento da parte del software EchoPAC di ogni singolo segmento miocardico incluso nella proiezione esaminata. I segmenti con qualità di tracciamento inadeguata vengono esclusi dall'analisi. (Barbier Per ogni proiezione esaminata, la superficie miocardica viene automaticamente suddivisa dal software in 6 segmenti equivalenti per lunghezza, sulla base della posizione anatomia predefinita, denominati ed identificati in secondo le linee guida del Cardiac Imaging Committee del Council on Clinical Cardiology dell'American Heart Association, per un totale di 18 segmenti miocardici.

L'analisi quantitativa viene eseguita su un singolo ciclo cardiaco.

I dati grezzi, per ogni segmento miocardico, delle curve di deformazione parietale longitudinale e delle curve di velocità di deformazione parietale ventricolare, ed i valori dei tempi sistolici e diastolici vengono esportati con software elaborato appositamente e quindi immessi in un foglio Excel per la successiva elaborazione.

Deformazione longitudinale sistolica. Vengono calcolati i picchi negativi (%) massimi sistolici (eiezione) delle curve di deformazione longitudinale per ogni singolo segmento miocardico nelle 3 proiezioni apicali (4-camere, 2-camere e 3-camere). Successivamente sono calcolati i picchi di deformazione negativi medi sistolici (calcolando il valore medio dei 6 segmenti inclusi in ogni proiezione) per ogni proiezione apicale (4-camere: GLPS4c, %; 2-camere: GLPS2c; 3-camere: GLPS3c), ed infine i picchi di deformazione negativa sistolici globali quale media di tutti i 18 segmenti analizzati (GLPSm, %) globali. Il tempo al picco coincide, per definizione, con il tempo alla fine dell'eiezione VS.

Velocità di deformazione parietale: Sono state quindi calcolate le velocità di deformazione parietale (derivata prima della %di deformazione) delle curve medie negative sistoliche di deformazione parietale per ogni proiezione apicale (4-camere: Sr4c; 2-camere: Sr2c; 3-camere: Sr3c) ed infine i picchi di velocità di deformazione negativa sistolici globali quale media di tutti i 18 segmenti analizzati.

Sono state digitate manualmente le curve di deformazione parietale longitudinale media delle tre camere apicali utilizzando il programma Engouge (free); ed sono stati quindi calcolati i picchi sistolici, proto diastolici e telediastolici (picchi di strain rate) attraverso il calcolo della derivata prima per ciascun punto digitato. I dati globali sono poi stati ricavati dalla media delle tre proiezioni apicali. Partendo dalle curve di deformazione regionale sono state digitate le curve di strain rate durante tutto il ciclo cardiaco. Sono stati quindi calcolati i picchi di velocità di deformazione sistolico, protodiastolico dopo chiusura della valvola aortica e quello durante la contrazione atriale

Abbiamo quindi proceduto con l'analizzare i principali indicatori:

- Di rimodellamento cardiaco valutato con indici di massa e di volume (EDHI, indice di massa ventricolare sinistra, volume di massa tele diastolico biplani indicizzato -volume di massa tele diastolico biplano indicizzato -EDVBi) (tabella 5)
- Di funzionalità cardiaca sistolica globale (frazione d'eiezione biplana - efb, Indice di performance miocardica ventricolare sinistra - LVMPI) (tabella 6) e longitudinale (tabella 7 e 8). Quest'ultima è stata valutata da un lato con metodica Doppler-tissutale (picco di velocità sistolica del Doppler pulsato tissutale dell'annulus mitralico - LVs), dall'altro con studio sia della deformazione sia della velocità di deformazione parietale globale (Il picco longitudinale globale di strain sistolico - GLPSSAp, Tempo al picco medio di strain rate sistolico - SRStpM, Strain rate sistolico medio - SRSSrM) (tabella 7) e segmentaria (picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 2 camere - LPSSA2cp, picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 3 camere - LPSSA3cp, picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 4 camere - LPSSA4cp, picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti basali ottenuto in proiezioni apicali- LPSSAbap, picco longitudinale sistolico di strain a livello dei papillari ottenuto in proiezioni apicali- LPSSApap, picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti apicali ottenuto in proiezioni apicali- picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti apicali ottenuto in proiezioni apicali- LPSSAapp, apical sparing) (tabella 8).
- di funzionalità diastolica valutata da un lato con metodica Doppler-tissutale (picco di velocità medio protodiastolico del profilo di velocità Doppler tessutale annulare mitralico - LVe), dall'altro con studio sia della deformazione parietale globale e segmentaria sia della velocità di deformazione parietale (tempo al picco di strain protodiastolico medio - SREtpM, strain rate protodiastolico medio - SREsrM) (tabella 9) e atriale (tabella 10). Quest'ultima a

sua volta viene valutata attraverso la valutazione del precarico, della complianza, della meccanica e della contrattilità. Viene quindi valutata in una stima del precarico attraverso il volume atriale indicizzato (LAESVib), nella sua componente di complianza (indice di reservoir atriale - LARES , indice di reservoir atriale percentuale - LARESP); e nella sua funzione sistolica e contrattilità attraverso metodica Color-Doppler, Doppler-tissutale e con studio della deformazione e della velocità di deformazione parietale (picco di velocità telediastolico dello spettro di velocità Doppler pulsato del flusso transmitralico - Ap, picco di velocità medio telediastolico del profilo di velocità Doppler tissutale annulare mitralico - LVa , tempo al picco medio di strain telediastolico - SRAtPM, strain rate medio telediastolico - SRArM).

- Di emodinamica non invasiva (pressioni polmonari sistoliche - PSP, pressione polmonare diastolica - PDP, E/E') (tabella 11)

Abbiamo quindi confrontato in un primo momento il variare degli stessi nei soggetti normali rispetto agli atleti e alle varie classi di patologia prese in esame, tale confronto sarà il primo ad essere illustrato nel capitolo seguente. In un secondo momento abbiamo confrontato il variare degli stessi nei pazienti con amiloidosi rispetto ai normali, ai supernormali (atleti) e a tutte le altre classi di patologia considerate, tale confronto sarà illustrato successivamente nel prossimo capitolo.

Analisi statistica. Tutte le variabili demografiche, ecocardiografiche standard e di deformazione parietale sono espresse come medie \pm 1DS. E' stato calcolato le dispersioni dei valori attorno alla media dei parametri di deformazione parietale. Sono stati utilizzati i limiti inferiori di confidenza del 5-95% dei parametri di deformazione ricavati dai soggetti normali per ogni singolo parametro considerato sono stati stabiliti i limiti di normalità n base agli intervalli di confidenza. Le relazioni tra i diversi parametri di strain e strain rate ed i parametri ecocardiografici standard e di deformazione parietale sono state studiate utilizzando l'analisi della regressione lineare. Per ogni variabile analizzata, le differenze tra i diversi gruppi patologici e i soggetti normali sono state eseguite utilizzando l'analisi della varianza ANOVA con test post hoc di Dunnet, mentre le differenza tra i diversi gruppi di patologia sono state analizzati tramite analisi della varianza ANOVA con test post hoc di Scheffé. E' stato considerato significativo un valore di $P < 0.05$. L'analisi statistica è stata eseguita con software SPSS IBM v.20 (IBM Corporation). Sono state calcolate le curve ROC per evidenziare valori di cut off dei parametri più promettenti nel discriminare le cardiopatia amiloidotiche dalle altre forme di cardiopatia ipertrofica.

Eseguite inoltre tree analysis per delineare algoritmo diagnostico per differenziare la amiloidosi con interessamento cardiaco dalle altre forme di cardiopatia ipertrofica.

Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico del Centro Cardiologico Monzino, IRCCS.

RISULTATI

Caratteristiche demografiche e antropometriche

Nelle tabelle 2, 3 e 4 sono rappresentati rispettivamente le principali caratteristiche demografiche e antropometriche, le principali variabili dell'esame ecocardiografico standard e i principali indicatori dell'esame ecocardiografico doppler della popolazione in studio.

Età: I normali risultano essere più giovani in modo significativo se confrontati con i pazienti affetti da cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$), con quelli affetti da stenosi aortica - STAO ($p < 0.001$) e con quelli affetti da amiloidosi cardiaca ($p < 0.001$). Risultano più anziani invece se confrontati con gli atleti ($p < 0.001$); mentre non emergono differenze significative tra i valori di età dei soggetti sani e i pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica, non compattazione miocardica e altre forme di cardiopatia restrittiva ($p \approx 1$). (Tabella 2)

BSA: Procedendo a un confronto dei valori di BSA dei normali rispetto alle altre classi di patologia si evidenzia come siano sovrapponibili a tutti i gruppi analizzati. Analogo risultato si ottiene confrontando i valori di BSA dei soggetti con amiloidosi cardiaca tutte le altre classi di patologia analizzate, normali e atleti compresi. (Tabella 2)

Frequenza cardiaca: alla disamina dei valori di frequenza cardiaca vediamo che i normali presentano valori simili a quelli di tutte le classi di patologia considerate, mentre risultano avere una frequenza più elevata, in modo significativo, se confrontati con gli atleti ($p < 0.005$). Nessuna differenza emerge confrontando i valori di frequenza cardiaca media dei pazienti con amiloidosi cardiaca e le altre classi di patologia osservate, non raggiungendo la significatività la differenza di frequenza cardiaca nemmeno nel gruppo degli atleti. (Tabella 2)

Le caratteristiche delle varie popolazioni in termini di età, BSA, BMI sono riportati in tabella 2.

Nella tabella 4 vediamo riportati le principali variabili descrittive della popolazione esaminata e della loro varia distribuzione nelle popolazioni in studio.

Nella tabella 5 sono illustrate le principali variabile ottenute dalla analisi con lo strain e strain rate speckle tracking.

Confronto tra normali e altre classi di pazienti

❖ rimodellamento cardiaco ventricolare sinistro (di massa e di volume):

- rimodellamento cardiaco ventricolare sinistro di massa
 - EDHI: Cominciando la disanima degli indici di rimodellamento ventricolare sinistro abbiamo notato che, se comparati alla popolazione di normali, i valori di EDHI risultano essere più elevati, in modo significativo, nei pazienti con stenosi aortica (STAO) ($p < 0.0001$), in quelli con cardiopatia ipertensiva ($p < 0.0001$), cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.0001$) ed amiloidosi ($p < 0.0001$). Non risultano differenze significative tra i livelli di EDHI dei normali rispetto agli atleti né ai pazienti affetti da non compattazione miocardica. (tabella 5)
 - indice di massa ventricolare sinistra - LVMI: risulta più alto in modo significativo nei pazienti affetti da stenosi aortica ($p < 0.001$); cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$); e amiloidosi ($p < 0.001$) rispetto ai normali. Risulta più elevato in modo significativo, anche se in minor misura, nei pazienti affetti da cardiopatia ipertensiva ($p < 0.05$). Risulta tendenzialmente più elevato nei pazienti affetti da non compattazione miocardica, in quelli affetti da altre cardiopatie restrittive e negli atleti. (tabella 5)
- rimodellamento cardiaco ventricolare sinistro di volume
 - volume telediastolico ventricolare sinistro biplano - EDVBI Sempre proseguendo la disanima di parametri di rimodellamento ventricolare confrontando la popolazione di normali con le varie classi di pazienti si evince che volume telediastolico ventricolare sinistro biplano - EDVBI risulta più elevato in modo significativo negli atleti ($p < 0.001$) e in

minor misura nei pazienti con stenosi aortica (STAO) ($p < 0.05$), mentre non si evidenziano differenze statisticamente significative con le altre classi di pazienti. (tabella 5)

❖ **funzionalità cardiaca sistolica**

○ funzione cardiaca sistolica globale

- frazione d'eiezione, Andando ad analizzare quindi gli indici di funzione sistolica globale si esperisce che i valori di frazione d'eiezione, paragonati con la popolazione sana, risultavano essere inferiori significativamente nei pazienti con amiloidosi ($p < 0.001$), e – seppur con minor significatività – nei pazienti affetti da non compattazione miocardica ($p < 0.01$) e cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.05$). I valori di frazione d'eiezione mostrano tendenza a ridursi anche nei pazienti affetti da stenosi aortica; non risultano invece differenze statisticamente significative nelle altre classi di soggetti. (tabella 6)
- Indice di performance miocardica ventricolare sinistra - LVMPI: Valutando Indice di performance miocardica ventricolare sinistra - LVMPI lo vediamo aumentato, indice quindi di disfunzione sistolica globale e di ridotta contrattilità, in modo significativo solo nei soggetti affetti da amiloidosi rispetto ai normali ($p < 0.001$) mentre tende ad essere ridotto, senza tuttavia raggiungere la significatività statistica nei soggetti affetti da altre forme di cardiopatia restrittiva. (tabella 6)

- Funzione sistolica longitudinale del ventricolo sinistro.
- Funzione sistolica longitudinale globale del ventricolo sinistro. Metodica Doppler-tissutale (picco di velocità sistolica del Doppler pulsato tissutale dell'annulus mitralico - LVs)

Abbiamo quindi proceduto alla analisi della funzione sistolica longitudinale del ventricolo sinistro. Per quanto concerne il picco di velocità sistolica del Doppler pulsato tissutale dell'annulus mitralico - LVs vediamo come sia più ridotto, rispetto ai normali e in modo significativo, nei pazienti affetti da cardiopatia ipertensiva ($p < 0.005$), stenosi aortica (STAO) ($p < 0.001$), cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$), amiloidosi ($p < 0.001$) e altre forme di cardiopatia restrittiva ($p < 0.001$). Non risultano invece differenze tra i sani e gli atleti e le non compattazioni miocardiche. (tabella 7)

- Studio della deformazione e della velocità di deformazione parietale globale (Il picco longitudinale globale di strain sistolico - GLPSSAp, Tempo al picco medio di strain rate sistolico- SRStpM, Strain rate sistolico medio - SRSSrM) (tabella 7). Siamo poi andati ad analizzare la funzione longitudinale sistolica globale e segmentaria del ventricolo sinistro mediante la analisi della deformazione parietale ventricolare sinistra. Abbiamo quindi analizzato i valori dei parametri principali, ottenuti mediante analisi strain speckle tracking dalla finestra apicale nelle proiezioni 4, 3 e 2 camere. Abbiamo valutato la funzione globale, segmentaria delle varie finestre e quindi la basale, la mediocamerale e la apicale. Abbiamo quindi proceduto a confrontare i vari gruppi tra loro e in confronto con i normali. Di seguito prenderemo in rassegna l'andamento dei parametri principali dei normali rispetto alle altre classi prese in considerazione. Se-

gue la valutazione funzionale longitudinale globale mediante studio della deformazione e della velocità di deformazione parietale sinistra.

- Il picco longitudinale globale di strain sistolico (GLPSSAp): Per quanto concerne il Picco longitudinale globale di strain sistolico (GLPSSAp) vediamo come questo sia paragonabile nei normali rispetto agli atleti senza evidenza di significatività, mentre appare ridotto, rispetto ai normali, significativamente nelle stenosi aortica (STAO) ($p < 0.001$), nelle cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$), nelle cardiopatie amiloidotiche ($p < 0.001$), nelle altre forme di cardiopatia restrittiva ($p < 0.001$) e, seppur con meno significatività, nelle non compattazioni ($p < 0.005$) e nelle cardiopatie ipertensive ($p < 0.01$). (tabella 7)
- Strain rate sistolico medio - SRSSrM: Considerando invece lo strain rate sistolico medio - SRSSrM- nelle varie classi di pazienti rispetto ai normali si evidenzia come questo sia aumentato in modo statisticamente significativo nei pazienti affetti da stenosi aortica (STAO) ($p < 0.001$); amiloidosi cardiaca ($p < 0.001$); non compattazione miocardica ($p < 0.001$); e in minor misura pur conservando discreta significatività statistica nei soggetti affetti da cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.01$); nei pazienti affetti da altre forme di cardiopatia restrittiva ($p < 0.05$) mentre appare ridotto negli atleti ($p < 0.005$). (tabella 7)
- Tempo al picco medio di strain rate sistolico (SRStpM): Per quanto concerne il Tempo al picco medio di strain rate sistolico (SRStpM) vediamo che esso è aumentato in modo statisticamente significativo nei pazienti affetti da non compattazione ($p < 0.001$) e da altre forme di cardiopatia restrittiva ($p < 0.001$) e ha tendenza ad essere aumentato nei pazienti affetti da stenosi aortica (STAO) pur non

raggiungendo in questi la significatività statistica ($p=0.055$) rispetto ai normali.
(tabella 7)

- Studio della deformazione e della velocità di deformazione parietale segmentaria
 - Il picco di strain longitudinale sistolico - LPSS: analizzando lo LPSS prima dalla finestra apicale nelle proiezioni 4, 3 e 2 camere, quindi attraverso le porzioni basali, medioventricolari e apicali ventricolari sinistre. (picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 2 camere - LPSSA2cp, picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 3 camere - LPSSA3cp, picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 4 camere - LPSSA4cp, picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti basali ottenuto in proiezioni apicali- LPSSAbap, picco longitudinale sistolico di strain a livello dei papillari ottenuto in proiezioni apicali- LPSSApap, picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti apicali ottenuto in proiezioni apicali- picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti apicali ottenuto in proiezioni apicali- LPSSAapp, apical sparing) (tabella 8)
 - picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 4 camere - LPSSA4cp: Procedendo quindi alla valutazione della funzione segmentaria abbiamo operato il confronto tra i valori di picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 4 camere - LPSSA4cp nei normali rispetto alle altre classi di patologia: assenza di differenza con gli atleti, mentre appare ridotto con elevata significatività nelle stenosi aortiche (STAO) ($p<0.001$), nelle cardiomiopatie ipertrofiche ($p<0.001$), nelle cardiopatie amiloidotiche ($p<0.001$), nelle altre forme di cardiopatia restrittiva ($p<0.001$) e, seppur con meno significatività, nelle non compattazioni ($p<0.005$) e nelle cardiopatie ipertensive ($p<0.01$). (tabella 8)

- picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 2 camere - LPSSA2cp: Risultato sovrapponibile operando il confronto tra i valori di picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 2 camere - LPSSA2cp nei normali rispetto alle altre classi di patologia vedendo come esso sia confrontabile in assenza di differenza con gli atleti, mentre appare ridotto con elevata significatività nelle stenosi aortica (STAO) ($p < 0.001$), nelle cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$), nelle cardiopatie amiloidotiche ($p < 0.001$), nelle altre forme di cardiopatia restrittiva ($p < 0.001$) e, seppur con meno significatività, nelle non compattazioni ($p < 0.005$) e nelle cardiopatie ipertensive ($p < 0.01$). (tabella 8)
- picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 3 camere - LPSSA3cp: In modo simile paragonando i valori di picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 3 camere - LPSSA3cp nei normali rispetto alle altre classi di patologia vediamo come esso sia confrontabile in assenza di differenza con gli atleti, mentre appare ridotto con elevata significatività nelle stenosi aortica (STAO) ($p < 0.001$), nelle cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$), nelle cardiopatie amiloidotiche ($p < 0.001$), nelle altre forme di cardiopatia restrittiva ($p < 0.001$) e, seppur con meno significatività, nelle non compattazioni ($p < 0.01$), mentre non risulta significatività rispetto alle cardiopatie ipertensive. (tabella 8)
- Andando poi ad analizzare la funzione longitudinale nelle porzioni basali, medioventricolari e apicali abbiamo esperito i risultati che seguono.
 - picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti basali ottenuto in proiezioni apicali- LPSSAbap: Nella disamina della disfunzione sistolica basale attraverso il picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti basali ottenuto in proiezioni apicali- LPSSAbap i soggetti normali risultano perfettamente paragonabili con gli atleti,

mentre presentano un valore maggiore (indice quindi di disfunzione sistolica longitudinale basale) in modo significativo rispetto ai normali, i pazienti affetti da stenosi aortica (STAO) ($p < 0.001$), cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$), amiloidosi con interessamento cardiaco ($p < 0.001$) e cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$); come anche, seppur in modo meno significativo i pazienti con non compattazione miocardica ($p < 0.05$) e quelli affetti da altre cardiopatie restrittive ($p < 0.01$). (tabella 8)

- picco longitudinale sistolico di strain a livello dei papillari ottenuto in proiezioni apicali- LPSSApap: Alla valutazione della disfunzione sistolica longitudinale a livello dei muscoli papillari attraverso il picco longitudinale sistolico di strain a livello dei papillari ottenuto in proiezioni apicali- LPSSApap i soggetti normali presentano valori sovrapponibili agli atleti, mentre presentano un valore maggiore (indice quindi di disfunzione sistolica longitudinale medioventricolare) in modo significativo rispetto ai normali, i pazienti affetti da stenosi aortica (STAO) ($p < 0.001$), cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$), amiloidosi con interessamento cardiaco ($p < 0.001$), cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$) e quelli affetti da altre cardiopatie restrittive ($p < 0.001$); ed anche, seppur in modo meno significativo i pazienti con non compattazione miocardica ($p < 0.05$). (tabella 8)
- picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti apicali ottenuto in proiezioni apicali- picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti apicali ottenuto in proiezioni apicali- LPSSAapp: La analisi della disfunzione sistolica longitudinale a livello dell'apice ventricolare mediante il picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti apicali ottenuto in proiezioni apicali- picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti apicali ottenuto in proiezioni apicali- LPSSAapp i soggetti normali presentano valori sovrapponibili agli atleti e agli ipertesi, mentre presentano un valore maggiore

(indice quindi di disfunzione sistolica longitudinale apicale) in modo significativo rispetto ai normali, cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$), amiloidosi con interessamento cardiaco ($p < 0.001$), e quelli affetti da altre cardiopatie restrittive ($p < 0.001$); ed anche, seppur in modo meno significativo i pazienti con non compattazione miocardica ($p < 0.005$), riduzione non significativa risultava rispetto ai pazienti affetti da stenosi aortica (STAO). (tabella 8)

- Apical sparing: Abbiamo quindi valutato il gradiente base-apice, il noto indice di letteratura “*apical sparing*”, confrontando la popolazione sana con gli atleti e le varie classi di patologia che compongono la popolazione in studio. La popolazione dei normali è risultata sovrapponibile per valori agli atleti e a tutte le classi di patologia ($p \approx 1$ per stenosi aortica (STAO), cardiomiopatia ipertrofica, ipertensione arteriosa, non compattazione miocardica e $p \approx 0.9$ per la amiloidosi con interessamento cardiaco) eccezion fatta per le altre forme di cardiopatia restrittiva ove presenta differenza che raggiunge la significatività statistica ($p < 0.005$).

❖ **funzionalità diastolica della camera ventricolare sinistra**

- Metodica Doppler-tissutale (picco di velocità medio protodiastolico del profilo di velocità Doppler tessutale annulare mitralico - LVe)

Abbiamo poi preso in considerazione gli indici di funzionalità diastolica dei soggetti sani rispetto ai pazienti delle varie classi di patologia. Procedendo quindi alla disamina degli indici di funzione diastolica abbiamo in primis esaminato i valori di picco di velocità medio protodiastolico del profilo di velocità Doppler tessutale annulare mitralico - LVe tra la popolazione normale e le classi di patologia vedendo come esso sia ridotto in modo statisticamente positivo nella car-

diopatia ipertensiva ($p < 0.001$), nella stenosi aortica (STAO) ($p < 0.001$), nella cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$) e nei pazienti con amiloidosi; e nelle altre forme di cardiopatia restrittiva ($p < 0.001$); mentre si trova aumentato ($p < 0.001$) negli atleti. Non si evidenziano mutamenti di picco di velocità medio protodiastolico del profilo di velocità Doppler tessutale annulare mitralico - LVe rispetto alle forme di non compattazione miocardica. (Tabella 9)

- Studio della deformazione e della velocità di deformazione parietale

- Strain rate protodiastolico medio - SREsrM: Per quanto concerne invece i valori di strain rate protodiastolico medio - SREsrM vediamo come questi siano ridotti in tutte le classi di patologia considerate, in particolare nella cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$), nella STAO ($p < 0.001$), nella cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$), nelle amiloidosi ($p < 0.001$), nelle altre forme di cardiopatia restrittiva ($p < 0.001$) e nelle non compattazione miocardica ($p < 0.005$). Essa risulta aumentata invece negli atleti ($p < 0.001$). (Tabella 9)
- tempo al picco di strain protodiastolico medio - SREtpM: Andando ad analizzare l'andamento dei valori di tempo al picco di strain protodiastolico medio - SREtpM nelle varie classi di patologia rispetto alla popolazione sana lo troviamo aumentato in modo fortemente significativo nella cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$), nella amiloidosi cardiaca ($p < 0.001$) e nelle non compattazione miocardica ($p < 0.001$); dandosi anche aumentato nelle cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.01$) e nella altre forme di cardiopatia restrittiva ($p < 0.005$) (tabella 9)

❖ Funzione atriale:

Abbiamo quindi proceduto alla valutazione della funzione atriale, dapprima attraverso il volume come stima del precarico ventricolare sinistro (LAESVib), quindi nella sua componente di compliance (indice di reservoir atriale - LARES , indice di reservoir atriale percentuale- LARESP), ed infine nella sua funzione meccanica, sistolica e contrattilità (picco di velocità telediastolico dello spettro di velocità Doppler pulsato del flusso transmitralico - Ap, picco di velocità medio telediastolico del profilo di velocità Doppler tessutale annulare mitralico - LVa , strain rate medio telediastolico - SRA_{srM} ,tempo al picco medio di strain telediastolico - SRA_{tpM})

○ Precarico ventricolare sinistro:

- volume atriale telesistolico indicizzato (LAESVib): Andando quindi ad analizzare volume atriale telesistolico indicizzato (LAESVib), inteso come stima del precarico, riscontriamo come esso sia maggiore, in modo significativo rispetto ai normali, nei pazienti affetti da STAO ($p < 0.001$); cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$); da amiloidosi cardiaca ($p < 0.001$); e dalle altre forme di cardiopatia restrittiva ($p < 0,01$); era tendenzialmente aumentato anche nei pazienti con non compattazione miocardica mentre non risultavano differenze rispetto ai normali tra gli atleti e ai pazienti affetti da cardiopatia ipertensiva. (Tabella 10)

○ Compliance atriale:

- Indice di reservoir atriale - LARES: Il indice di reservoir atriale - LARES risultava essere ridotto in modo statisticamente significativo nei soggetti affetti da amiloidosi ($p < 0.0001$) mentre risultava aumentato negli atleti ($p < 0.05$). Non risultavano differenze con le altre categorie di pazienti. (Tabella 10)

- indice di reservoir atriale percentuale - LARESP: Andando a considerare il indice di reservoir atriale percentuale - LARESP e confrontando la popolazione dei normali con la altre classi che compongono al nostra popolazione, troviamo che è significativamente ridotto nei soggetti con STAO ($p < 0.001$), cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.000$), amiloidosi ($p < 0.001$) e nelle altre forme di cardiopatia restrittiva ($p < 0.001$), mentre non risultano differenze statisticamente significative negli atleti, nei soggetti con cardiopatia ipertensiva e nelle non compattazione miocardica. (Tabella 10)

- Meccanica atriale:

Ap: I valori di Ap risultano significativamente inferiori nei normali rispetto a i pazienti con cardiopatia ipertensiva, STAO e cardiomiopatia ipertrofica. Non si evidenziano differenze rispetto alle altre classi di pazienti analizzate. (Tabella 10)

- Funzione sistolica atriale sinistra e di contrattilità

- Metodica Doppler tissutale

Andando a considerare in seguito i parametri di funzione sistolica atriale sinistra e di contrattilità atriale sinistra abbiamo visto come i valori di picco di velocità medio telediastolico del profilo di velocità Doppler tissutale annulare mitralico - LVa siano ridotti, rispetto ai normali, in modo significativo nei pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$), amiloidosi e cardiopatie restrittive ($p < 0.001$) e in minor misura egli atleti ($p < 0.005$) e nelle non compattazione miocardica ($p < 0.05$); laddove non si evidenziano differenze rispetto le cardiopatie ipertensive e i pazienti affetti da STAO. (Tabella 10)

- Studio della deformazione e della velocità di deformazione

- Strain rate medio telediastolico - SRAsrM: Andando a confrontare i valori di strain rate medio telediastolico - SRAsrM nei pazienti normali vediamo come questi risultino minori rispetto ai pazienti affetti da amiloidosi cardiaca ($p < 0.001$), da quelli con non compattazione miocardica ($p < 0,01$) e da quelli con altre forme di cardiopatia restrittiva ($p < 0,01$); mentre mostra tendenza ad essere minore nei soggetti con stenosi aortica e con cardiomiopatia ipertrofica. Non differenza emergono invece con gli atleti e i pazienti affetti da cardiopatia ipertensiva. (Tabella 10)
- tempo al picco medio di strain telediastolico - SRAtPM: Prendendo in considerazione il tempo al picco medio di strain telediastolico - SRAtPM e il suo andamento nelle classi di patologia rispetto la popolazione normale vediamo come esso sia aumentato nella cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.01$), nella non compattazione miocardica ($p < 0.001$) nelle altre forme di cardiopatia restrittiva ($p < 0.001$) e, seppur con meno significatività statistica, nelle amiloidosi ($p < 0.05$) e nella cardiopatia ipertensiva ($p < 0.05$). (Tabella 10)

- ❖ **Emodinamica non invasiva con studio delle pressioni di riempimento**

Abbiamo quindi analizzato i parametri di emodinamica non invasiva con studio delle pressioni di riempimento ventricolare sinistra. (Tabella 11)

- Pressioni polmonari sistoliche - PSP: Andando a considerare l'andamento della pressioni polmonari sistoliche - PSP nelle varie classi di soggetti rispetto alla popolazione sana, vediamo come sia aumentata nei pazienti affetti da STAO ($p < 0.001$), Amiloidosi cardiaca

- ($p < 0.001$), non compattazione miocardica ($p < 0.005$) e in minor misura in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.050$) e cardiopatia ipertensiva ($p < 0.05$). Risulta maggiore, senza però raggiungere la significatività statistica, nei pazienti affetti da altre forme di cardiopatia restrittiva, mentre non risulta variata negli atleti. (Tabella 11)
- Pressione polmonare diastolica - PDP: Differente il comportamento della pressione polmonare diastolica - PDP nelle varie classi di pazienti se confrontati con la popolazione di normali. Infatti risulta aumentata rispetto a questi ultimi nei soggetti affetti da STAO ($p < 0.001$), amiloidosi ($p < 0.001$) e altre forme di cardiopatia restrittiva ($p < 0.001$); mentre non risulta alterata negli atleti né nelle cardiopatie ipertensive, né negli cardiomiopatia ipertrofica, né nelle non compattazione miocardica. (Tabella 11)
 - E/E' : Andando quindi a valutare le pressioni di riempimento della camera ventricolare sinistra attraverso E/E' vediamo come nei normali siano significativamente ridotte rispetto ai pazienti affetti da STAO ($p < 0.001$), cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$) e amiloidosi cardiaca ($p < 0.001$); e, seppur in modo minore, a quelli con cardiopatia ipertensiva ($p < 0.05$) e non compattazione miocardica ($p < 0.05$). Non risultavano differenze con gli atleti. (Tabella 11)

Confronto tra cardiopatia amiloidotica e altre classi di pazienti

Siamo andati in un secondo tempo a valutare l'andamento dei principali parametri ecocardiografici considerati nei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto a tutte le altre classi di patologia e rispetto ai normali e agli atleti.

❖ Rimodellamento cardiaco (di massa e di volume):

○ Rimodellamento cardiaco di massa

- EDHI è aumentato, in modo fortemente significativo, rispetto ai pazienti con cardiopatia ipertrofica ($p < 0.001$); STAO ($p < 0.001$); cardiopatia restrittiva ($p < 0.001$); e non compattezza miocardica ($p < 0.001$); ma anche nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.01$). Risulta altresì aumentato rispetto ai sani ($p < 0.001$) e agli atleti ($p < 0.001$). (Tabella 5)
- Indice di massa ventricolare sinistra: I valori di indice di massa ventricolare sinistra dei pazienti con amiloidosi cardiaca risulta maggiore, con significatività statistica elevata, rispetto ai pazienti con cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$) e altresì nei normali ($p < 0.001$) e negli atleti ($p < 0.001$). Non veniva evidenziata invece alcuna differenza statisticamente significativa con le altre classi di patologia analizzate. (Tabella 5)

○ Rimodellamento cardiaco di volume

- EDVBI: Cominciando la disamina degli indici di rimodellamento ventricolare sinistro abbiamo esperito che volume telediastolico ventricolare sinistro biplano - EDVBI risul-

tava comparabile nei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto a tutte le altre classi di pazienti analizzate. (Tabella 5)

❖ **Funzionalità cardiaca sistolica**

○ Funzione cardiaca sistolica globale:

Abbiamo quindi proceduto analizzando i parametri di funzione sistolica globale dei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca rispetto le altre classi di patologia

- Frazione d'iezione: La FE risultava ridotta rispetto ai pazienti con cardiopatia ipertensiva ($p<0.001$) cardiomiopatia ipertrofica ($p<0.001$); e in minor misura anche rispetto ai pazienti con STAO ($p<0.01$). Risultava come atteso ridotta a anche rispetto ai normali ($p<0.001$) e agli atleti ($p<0.001$). Non si evidenziavano invece differenze statisticamente rilevanti nei confronti dei pazienti affetti da altre forme di cardiopatia restrittiva e nelle non compattazione miocardica. (Tabella 6)
- Indice di performance miocardica ventricolare sinistra - LVMPI: I valori di Indice di performance miocardica ventricolare sinistra - LVMPI risultavano maggiori nei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto ai normali ($p<0.01$), agli atleti ($p<0.001$); come atteso ma anche rispetto ai pazienti affetti da STAO ($p<0.01$); e in minor misura nei pazienti affetti da cardiopatia ipertensiva ($p<0.05$); e cardiomiopatia ipertrofica ($p<0.05$). Nessuna differenza statisticamente significativa invece rispetto le non compattazione miocardica e le altre forme di cardiopatia restrittiva. (Tabella 6)

- Funzione cardiaca sistolica longitudinale
 - Funzione cardiaca sistolica longitudinale globale
 - Metodica doppler tissutale: Analizzando quindi la funzione sistolica longitudinale globale, dapprima attraverso il picco di velocità sistolica del Doppler pulsato tissutale dell'annulus mitralico - LVs: questo risulta maggiore, come atteso, nei normali ($p < 0.001$) e negli atleti ($p < 0.001$); ma anche nei pazienti con cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$) rispetto ai pazienti con amiloidosi cardiaca. Tale funzione così valutata risulta altresì paragonabile senza alcuna differenza statistica nei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca e le altre classi di patologia considerate (tabella 7)
 - Deformazione e di velocità di deformazione parietale: Abbiamo quindi proceduto con l'analizzare la funzione sistolica globale longitudinale attraverso i parametri di deformazione e di velocità di deformazione parietale ventricolare sinistra.
 - Picco longitudinale globale di strain sistolico - GLPSSAp: Analizzando quindi il Picco longitudinale globale di strain sistolico (GLPSSAp) vediamo come esso sia maggiore nei pazienti affetti da amiloidosi con interessamento cardiaca rispetto ai normali ($p < 0.001$), agli atleti ($p < 0.001$), ma anche rispetto ai pazienti con STAO ($p < 0.001$), cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$) e cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$). Nessuna differenza statisticamente significativa invece rispetto le non compattazione miocardica e le altre forme di cardiopatia restrittiva. (Tabella 7)
 - Strain rate sistolico medio - SRSSrM- : Per quanto concerne invece i valori di Strain rate sistolico medio - SRSSrM- , essi risultano maggiori nei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto ai normali ($p < 0.001$) e agli atleti ($p < 0.001$) ma anche – seppur con meno significatività statistica – rispetto ai pazienti affetti da cardio-

patia ipertensiva ($p < 0.01$). Non altre differenze con significatività statistica sono rilevate con i pazienti appartenenti alle altre classi di patologia per quanto concerne questo parametro. (Tabella 7)

- Tempo al picco medio di strain rate sistolico (SRStpM): I valori di Tempo al picco medio di strain rate sistolico (SRStpM) risultavano sovrapponibili nei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto alle altre classi di pazienti considerati. (Tabella 7)

- Funzione sistolica longitudinale segmentaria:

In un secondo momento abbiamo valutato la funzione sistolica longitudinale segmentaria attraverso i parametri di deformazione parietale ventricolare,

- Il picco sistolico longitudinale di strain LPSS: analizzando lo LPSS prima dalla finestra apicale nelle proiezioni 4, 3 e 2 camere, quindi attraverso le porzioni basali, medioventricolari e apicali ventricolari sinistre. (Tabella 8)
 - picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 4 camere
 - LPSSA4cp: I valori di picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 4 camere - LPSSA4cp dei pazienti con amiloidosi cardiaca risulta maggiore (indice di riduzione della funzione sistolica) nei pazienti con amiloidosi rispetto ai normali ($p < 0.001$), agli atleti ($p < 0.001$), i pazienti affetti da cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$), STAO ($p < 0.001$), cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$), e, seppur in maniera statisticamente più debole, rispetto ai pazienti con altre forme di cardiopatia restrittiva ($p < 0.05$). (Tabella 8)
 - Picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 2 camere
 - LPSSA2cp: Simile considerazione si evince dalla analisi dei valori di picco

longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 2 camere - LPSSA2cp dei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto alle altre classi di pazienti analizzate. Vediamo infatti che nei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca i valori sono maggiori in modo statisticamente significativo rispetto ai normali ($p < 0.001$) e agli atleti ($p < 0.001$), come atteso, ma anche rispetto ai pazienti affetti da cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$), STAO ($p < 0.001$), e – anche se con minor rilevanza statistica nelle cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.05$), mentre non emergono differenze statisticamente significative rispetto ai pazienti con altre forme di cardiopatia restrittiva. (Tabella 8)

- picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 3 camere - LPSSA3cp Dalla disamina dei valori di picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 3 camere - LPSSA3cp nei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto alle altre classi di pazienti analizzate emerge come nei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca i valori siano maggiori in modo statisticamente significativo rispetto ai normali ($p < 0.001$), agli atleti ($p < 0.001$), come atteso, ma anche rispetto ai pazienti affetti da cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$), STAO ($p < 0.001$), mentre non emergono differenze statisticamente significative rispetto ai pazienti con altre forme di cardiopatia restrittiva e con cardiomiopatia ipertrofica. (Tabella 8)

▪ Procedendo ad analizzare la funzione longitudinale nelle porzioni basali, medio-ventricolari e apicali abbiamo esposto i risultati che seguono. (Tabella 8)

- picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti basali ottenuto in proiezioni apicali- LPSSAbap: La funzione longitudinale a livello delle basi, misurata attraverso il picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti basali ottenuto

in proiezioni apicali- LPSSAbap, nei pazienti con amiloidosi cardiaca risulta sensibilmente minore (con valori dunque di picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti basali ottenuto in proiezioni apicali- LPSSAbap ridotti) nei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto a tutte le altre classi considerate in modo fortemente significativo dal punto di vista statistico ($p < 0.001$). (Tabella 8)

- LPSSpap: Considerazione analoga si evince analizzando la funzione longitudinale a livello delle basi tramite la misurazione del LPSSpap, quest'ultimo aumentato in modo statisticamente significativo – con quindi riduzione della funzione sistolica – nei normali, ($p < 0.001$), negli atleti ($p < 0.001$), nei soggetti affetti da cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$), STAO ($p < 0.001$), cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$) e, seppur in modo meno significativo dal punto di vista statistico, nei pazienti con altre forme di cardiopatia restrittiva. (Tabella 8)
- LPSSapp: La funzionalità longitudinale a livello dell'apice misurata attraverso LPSSapp risulta maggiore nei pazienti con amiloidosi (indice cioè di ridotta funzione) rispetto ai normali ($p < 0.001$), agli atleti ($p < 0.001$), alla cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$) e alla STAO ($p < 0.001$). Non risultavano invece differenza tra cardiopatia amiloidotica e paziente affetti da cardiomiopatia ipertrofica o altre forme di cardiopatia restrittiva. (Tabella 8)
- Gradiente base-apice: Andando a considerare il gradiente base-apice di strain longitudinale vediamo come questo, nei pazienti con amiloidosi cardiaca, sia sovrapponibile a tutte le altre classi considerate, senza alcuna differenza statisticamente significativa.

❖ Funzionalità diastolica della camera ventricolare sinistra

- Metodica Doppler-tissutale (picco di velocità medio protodiastolico del profilo di velocità Doppler tissutale annulare mitralico - LVe): Andando a valutare la funzione diastolica della camera ventricolare sinistra attraverso l'andamento dei valori di picco di velocità medio protodiastolico del profilo di velocità Doppler tissutale annulare mitralico - LVe vediamo che essa risulta ridotta, quindi picco di velocità medio protodiastolico del profilo di velocità Doppler tissutale annulare mitralico - LVe risulta minore, nei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto ai normali ($p < 0.001$), agli atleti ($p < 0.001$) e ai pazienti affetti da cardiopatia ipertensiva ($p < 0.05$). Non si evidenziano differenze statisticamente significative con gli altri gruppi analizzati. (Tabella 9)
- Studio della deformazione e della velocità di deformazione parietale
- Strain rate protodiastolico medio - SREsrM: I valori di strain rate protodiastolico medio - SREsrM risultano minori nei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca rispetto ai normali. (Tabella 9)
- Tempo al picco di strain protodiastolico medio - SREtpM: I valori di tempo al picco di strain protodiastolico medio - SREtpM risultavano sovrapponibili nei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto alle altre classi di pazienti considerati. (Tabella 9)

❖ Funzione atriale

Abbiamo quindi proceduto alla valutazione della funzione atriale, dapprima attraverso il volume come stima del precarico ventricolare sinistro, quindi nella sua componente di complianza (indice di reservoir atriale - LARES , indice di reservoir atriale percentuale- LARESP), ed infine nella sua funzione sistolica e contrattilità (picco di velocità medio telediastolico del profilo di velocità Dop-

pler tessutale annulare mitralico - LVa , strain rate medio telediastolico - SRA_{srM}, tempo al picco medio di strain telediastolico - SRA_{tpM}) (tabella 10)

- Precarico ventricolare sinistro: Confrontando quindi i valori di volume atriale telesistolico indicizzato (LAESVib) come stima del precarico nei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca rispetto alle altre categorie di pazienti in esame vediamo come nei primi siano significativamente maggiori rispetto ai normali ($p < 0.001$), agli atleti ($p < 0.01$) e ai pazienti con cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$). (Tabella 10)

- Compliance:
 - Indice di reservoir atriale - LARES : La funzione diastolica (compliance) atriale valutata attraverso il indice di reservoir atriale - LARES risultava ridotta nei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto ai normali ($p < 0.001$) e agli atleti come atteso; ma anche rispetto i pazienti con cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$); STAO ($p < 0.001$); cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$); mentre risultava paragonabile ai pazienti con non compattazione miocardica e altre forme di cardiopatia restrittiva. (Tabella 10)

 - Indice di reservoir atriale percentuale- LARESP: Valutando poi la funzione diastolica (compliance) atriale sinistra questa volta con il indice di reservoir atriale percentuale - LARESP la troviamo ridotta come atteso rispetto ai normali V e agli atleti ($p < 0.001$); ugualmente ridotta rispetto ai pazienti con cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$); e più debolmente rispetto ai pazienti con STAO ($p < 0.05$). Non si evidenziavano invece differenza rispetto ai pazienti con cardiomiopatia ipertrofica; non compattazione miocardica; e con altre forme di cardiopatia restrittiva. (Tabella 10)

- Funzione meccanica: Infine abbiamo valutato l'atrio sinistro nella sua funzione meccanica, sistolica e nei suoi indici di contrattilità
 - Picco di velocità telediastolico dello spettro di velocità Doppler pulsato del flusso transmitralico - Ap: I valori di picco di velocità telediastolico dello spettro di velocità Doppler pulsato del flusso transmitralico - Ap risultano significativamente inferiori nei soggetti con interessamento cardiaco da amiloide rispetto ai paziente affetti da STAO ($p < 0,001$), mentre tende ad essere inferiore, pur non raggiungendo la significatività statistica nei soggetti con cardiopatia ipertensiva. (Tabella 10)

- Funzione sistolica atriale sinistra e di contrattilità
 - Metodica Doppler tissutale
picco di velocità medio telediastolico del profilo di velocità Doppler tessutale annulare mitralico - LVa : Per quanto concerne picco di velocità medio telediastolico del profilo di velocità Doppler tessutale annulare mitralico - LVa lo troviamo ridotto in modo statisticamente significativo nei pazienti con amiloidosi rispetto ai normali ($p < 0.001$) e agli atleti ($p < 0.001$) come atteso; ma anche ridotto rispetto ai pazienti affetti da cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$); STAO ($p < 0.001$); e in minor misura anche ai pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.05$). Nessuna differenza rispetto le non compattazione miocardica e le altre forme di cardiopatia restrittiva. (Tabella 10)
 - Studio della deformazione e della velocità di deformazione:
 - Strain rate medio telediastolico - SRAsrM risulta maggiore (indice di ridotta funzione sistolica atriale) nei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto ai normali ($p < 0.001$), ai pazienti con cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$) e negli atleti ($p < 0,001$); maggiore risulta anche nei pazienti con STAO ($p < 0.01$) e con cardio-

miopatia ipertrofica ($p < 0,01$); mentre non risultano differenze con i pazienti affetti da non compattazione miocardica e altre forme di cardiopatie restrittive. (Tabella 10)

- Tempo al picco medio di strain telediastolico - SRAtpM I valori di tempo al picco medio di strain telediastolico - SRAtpM risultavano sovrapponibili nei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto alle altre classi di pazienti considerati. (Tabella 10)

❖ **Emodinamica non invasiva con studio delle pressioni di riempimento ventricolare sinistra**

Abbiamo quindi analizzato i parametri di emodinamica non invasiva con studio delle pressioni di riempimento ventricolare sinistra e il loro andamento nei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto alle altre classi di patologia e ai soggetti sani. (Tabella 11)

- Le pressioni polmonari sistoliche - PSP risultano aumentate nei soggetti con amiloidosi cardiaca rispetto ai normali ($p < 0.001$) e agli atleti ($p < 0.001$) e in minor misura ai pazienti affetti da cardiopatia ipertensiva ($p < 0.05$), mentre non risultano differenze statisticamente significative rispetto alle altre classi di patologia analizzate. (Tabella 11)
- Le pressione polmonare diastolica - PDP invece risultano aumentate nei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto ai normali ($p < 0.001$) e agli atleti; ma anche rispetto ai pazienti affetti da STAO ($p < 0.01$) cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$); cardiomiopatia ipertrofica ($p < 0.001$). Nessuna differenza statisticamente positiva invece rispetto alle non compattazione miocardica e alle altre forme di cardiopatia restrittiva. (Tabella 11)
- E/E': Andando a valutare le pressioni di riempimento della camera ventricolare sinistra attraverso E/E' vediamo come nei pazienti con amiloidosi cardiaca siano significativamente

aumentate rispetto ai normali ($p < 0.001$), agli atleti ($p < 0.001$) e ai pazienti con cardiopatia ipertensiva ($p < 0.001$). Non risultano differenze con le altre classi di pazienti prese in analisi.

(Tabella 11)

DISCUSSIONE

Il nostro laboratorio ha documentato che i parametri più importanti per identificare i pazienti affetti da amiloidosi cardiaca tra le varie forme di cardiopatia ipertrofica sono la valutazione della funzione atriale e la funzione longitudinale sistolica globale.

Tradizionalmente, la funzione miocardica regionale è stata valutata con il metodo convenzionale qualitativo di analisi della cinetica parietale, e da metodi ecocardiografici quantitativi quali il *back-scatter* integrato, il riconoscimento automatico dell'endocardio, e l'*imaging* con Doppler tessutale. La deformazione, o *strain*, di un segmento miocardico è un indice adimensionale che rappresenta una variazione percentuale di lunghezza in risposta ad uno stress, si verifica nel tempo, nel corso del ciclo cardiaco. Quando è stimata con il metodo 2D *speckle tracking*, essa è indipendente sia dall'angolo di scansione che dall'effetto vincolante (*tethering*) di segmenti adiacenti, contrariamente alla stima con metodo Doppler tessutale, che ha come importante limite questi due fattori. Quindi l'analisi della deformazione parietale è in grado di stimare la funzione contrattile regionale indipendentemente dalla funzione di altre regioni, adiacenti o meno. Diversi studi hanno dimostrato l'accuratezza ed affidabilità delle tecniche di misurazione della deformazione parietale per la valutazione della funzione regionale del miocardio VS, e della coordinazione di contrazione (Admunsen, 2006; Korinek, 2005). Questa tecnica appare capace di rilevare gradi "subclinici" di disfunzione miocardica, ad uno stadio più precoce rispetto a quanto rilevabile dalle tecniche tradizionali di imaging (Vinereanu, 2001) in diverse cardiopatie tra cui la amiloidotica, la cardiomiopatia ipertrofica, la stenosi aortica, il rigurgito mitralico, la patologia ischemica, e ricopre un ruolo potenzialmente importante nella determinazione della dissincronia di contrazione VS nei pazienti con scompenso cardiaco cronico in corso di valutazione per la terapia di resincronizzazione. L'applicazione dello strain speckle tracking nella diagnosi differenziale delle cardiopatia ipertrofiche è stato riportato in alcuni studi condotti sino ad oggi. Molti studi effettuati hanno permesso di

verificare la validità prognostica di alcuni indici di strain e strain rate in alcune cardiopatia ipertrofiche, in particolare nella amiloidosi. Ad oggi non abbiamo tuttavia parametri ecocardiografici che permettano di discriminare con certezza tra le varie cardiopatia ipertrofiche la forma che affligge il paziente; né che ne permettano il riconoscimento in fase precoce. La patologia amiloidotica con interessamento cardiaco volge velocemente verso il quadro di scompenso con un quadro diastolico restrittivo come conseguenza del deposito di amiloide nei vasi coronarici e nell'endocardio. I sintomi iniziali sono inoltre aspecifici il che porta sovente a un ritardo nella diagnosi. Da qui la necessità di diagnosticare quanto più tempestivamente possibile l'interessamento cardiaco per avviare il paziente il più precocemente possibile alla terapia. Sebbene alcuni parametri, di funzione sistolica longitudinale e di funzione diastolica siano stati descritti come fattori prognostici nella amiloidosi cardiaca, non si sono purtroppo dimostrati in grado di differenziare la patologia da altre cause di ipertrofia ventricolare sinistra.

Alcuni recenti studi prospettavano nel gradiente base apice (definito da Phelan come rapporto tra lo strain longitudinale medio apicale e la somma dello strain medio basale e medio) (Phelan 2013) uno strumento utile nella diagnosi differenziale delle cardiopatia ipertrofiche. Nel nostro studio si evidenzia come lo stesso reperto di risparmio apicale sia evidente non solo nella amiloidosi cardiaca ma anche negli altri gruppi in studio, senza differenza statistica. Il presente studio a vantaggio dei molti sull'argomento ha molte classi di confronto includendo dal cuore normale al cuore d'atleta e molte altre forme di ipertrofia ventricolare patologica. (Tabella 12; figura 5).

Di qui si ribadisce la necessità di identificare altri parametri in grado di distinguere nella diagnosi differenziale tra amiloidosi cardiaca e altre forme di amiloidosi.

Abbiamo proceduto analizzando il diverso comportamento degli indici di rimodellamento, di funzione sistolica e diastolica ventricolare sinistra, quindi la funzione atriale sinistra e in ultimo la funzione longitudinale sistolica ventricolare sinistra al fine di valutare se alcuni parametri potessero es-

sere efficaci nell'identificazione della cardiopatia amiloidotica rispetto a altre cardiopatie ipertrofiche.

In dettaglio abbiamo preso in considerazione come principali indicatori:

- di rimodellamento cardiaco: gli indici di massa e di volume EDHI, indice di massa ventricolare sinistra, volume di massa tele diastolico biplano indicizzato -EDVBi (tabella 5)
- di funzionalità cardiaca sistolica globale: frazione d'eiezione biplana - efb e Indice di performance miocardica ventricolare sinistra - LVMPI (tabella 6)
- di funzionalità diastolica ventricolare sinistra: sia indici derivati da metodica Doppler-tissutale quali picco di velocità medio protodiastolico del profilo di velocità Doppler tessutale annulare mitralico - LVe , sia indici derivati dallo studio della deformazione e dalle velocità di deformazione parietale globale e segmentaria tempo al picco di strain protodiastolico medio - SREtpM, strain rate protodiastolico medio - SREsrM) (tabella 9)
- di funzione atriale (tabella 10) studiata attraverso la valutazione del precarico, della compliance, della meccanica e della contrattilità. Abbiamo usato come indici di stima del precarico il volume atriale indicizzato (LAESVib), come indici di compliance la frazione di reservoir atriale (indice di reservoir atriale - LARES , indice di reservoir atriale percentuale - LARESP); come indice di funzione sistolica e di contrattilità vari indici derivati da metodica Color-Doppler, Doppler-tissutale e dallo studio della deformazione e della velocità di deformazione parietale (picco di velocità telediastolico dello spettro di velocità Doppler pulsato del flusso transmitralico - Ap, picco di velocità medio telediastolico del profilo di velocità Doppler tessutale annulare mitralico - LVa , tempo al picco medio di strain telediastolico - SRAtPM, strain rate medio telediastolico - SRAsrM).
- di funzionalità cardiaca sistolica longitudinale (tabella 7 e 8): sia indici derivati da metodica Doppler-tissutale quali picco di velocità sistolica del Doppler pulsato tissutale dell'annulus

mitralico - LVs, sia indici derivati dallo studio della deformazione e della velocità di deformazione parietale globale quali Picco longitudinale globale di strain sistolico (GLPSSAp), Tempo al picco medio di strain rate sistolico (SRStpM), Strain rate sistolico medio - SRSSrM- (tabella 7) e segmentaria quali picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 2 camere - LPSSA2cp, picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 3 camere - LPSSA3cp, picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 4 camere - LPSSA4cp, picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti basali ottenuto in proiezioni apicali- LPSSAbap, picco longitudinale sistolico di strain a livello dei papillari ottenuto in proiezioni apicali- LPSSApap, picco longitudinale sistolico di strain a livello dei papillari ottenuto in proiezioni apicali- LPSSApap, apical sparing (tabella 8).

Andando a valutare gli indici di rimodellamento ventricolare sinistro - valutato sia come rimodellamento di massa che di volume – indice di massa ventricolare sinistra, volume di massa tele diastolico biplano indicizzato -EDVBi e EDHI (tabella 5) si vede come i primi due non differiscono tra pazienti con amiloidosi cardiaca e le altre categorie di pazienti considerate. Sebbene EDHI differisca invece in modo significativo tra cardiopatia amiloidotica e le altre classi, quando inserito in vari algoritmi diagnostici si verifica comunque un grosso overlap tra le diverse diagnosi. La differenza di questo parametro tra amiloidosi con interessamento cardiaco e altre cardiopatia amiloidotiche nella nostra popolazione potrebbe essere dovuta ad uno stato avanzato di malattia nei pazienti con amiloidosi cardiaca, motivo per il quale a ragione ancora maggiore questo indice non sarebbe utile inseribile in un processo di diagnosi differenziale in fasi più precoci di malattia.

Anche valutando parametri tradizionali e consolidati di funzionalità cardiaca sistolica globale quali la frazione d'eiezione biplana - efb e Indice di performance miocardica ventricolare sinistra - LVMPI (tabella 6) si assiste a grande overlap nelle diverse diagnosi nella popolazione in esame. Ad

analoga considerazione si approda utilizzando un parametro più recente il cui utilizzo è già ben consolidato in clinica quale picco di velocità sistolica del Doppler pulsato tissutale dell'annulus mitralico - LVs (tabella 7). Questo è un indice di funzionalità globale longitudinale sistolica ottenuto con metodica Color Doppler Tissutale.

Nessuno degli indici di funzionalità diastolica ventricolare sinistra risultava utile nel discriminare l'interessamento cardiaco dell'amiloidosi sistemica rispetto le altre classi di cardiopatia ipertrofica considerata (tabella 9). Tale considerazione è valida sia quando la funzione diastolica ventricolare sinistra è valutata con metodica Doppler-tissutale (picco di velocità medio protodiastolico del profilo di velocità Doppler tessutale annulare mitralico - LVe), sia quando viene valutata con più moderne tecniche quali lo studio sia della deformazione parietale globale e segmentaria sia della velocità di deformazione parietale (tempo al picco di strain protodiastolico medio - SREtpM, strain rate protodiastolico medio - SREsrM). È ipotizzabile quindi che il rilasciamento di camera ventricolare sinistra sia ugualmente compromesso nelle varie forme di cardiopatia ipertrofica considerate.

Abbiamo quindi analizzato la funzione atriale (tabella 10) considerando sia il rimodellamento atriale sinistro che la funzione sistolica e diastolica atriale sinistra.

Il rimodellamento atriale studiato attraverso i volumi atriali non risultava essere utile nella diagnosi (tabella 10) differenziale verificandosi un ampio overlap nelle varie forme di cardiopatie ipertrofiche considerate.

La funzione sistolica atriale sinistra valutata nella sua componente meccanica attraverso Ap non risultava utile nella diagnosi differenziale, essendo alterata anche in tutte le altre classi di cardiopatia prese in esame (tabella 10), mentre quando era valutata nella sua componente di contrattilità sia con picco di velocità medio telediastolico del profilo di velocità Doppler tessutale annulare mitralico - LVa sia ed in maggiore misura con strain rate medio telediastolico - SRAsrM. Tale indice differisce significativamente nei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto agli altri pazienti come evidenziato

in tabella 10 e in figura 6 evidenziando come lo studio della funzione atriale possa essere presa utilmente in considerazione per discriminare le forme di cardiopatia amiloidotica rispetto alle altre forme di cardiopatia ipertrofica.

Nessuna differenza risultava analizzando il tempo al picco medio di strain telediastolico - SRAtpM, parametro alterato in tutte le forme di cardiopatia ipertrofica e forse dipendente dalla funzione diastolica ventricolare sinistra.

La funzione diastolica atriale valutata nello studio della compliance (attraverso gli indici indice di reservoir atriale - LARES e indice di reservoir atriale percentuale - LARESP) rivela elevato potere discriminante nella diagnosi differenziale tra amiloidosi e le altre forme di cardiopatia ipertrofica. (tabella 10; figura 7).

È stato dallo studio della funzione atriale come condotto mediante indice di reservoir atriale - LARES e della funzione sistolica atriale mediante il picco strain rate atriale che sono emersi alcuni indicatori con elevato potere discriminante nella diagnosi differenziale. L'indice di reservoir atriale è un parametro di disfunzione diastolica che può marcare anche la riduzione della compliance e l'aumento delle pressioni polmonari. La riduzione così marcata di indice di reservoir atriale percentuale - LARESP e di strain rate medio telediastolico - SRAsrM nei pazienti con amiloidosi cardiaca rispetto ai controlli può corrispondere ad un più precoce deposito di amiloide negli atri rispetto alla fibrosi nelle cardiomiopatia ipertrofica, e del rimaneggiamento con deposizione di materiale fibrotico nelle cardiopatia ipertensive e stenosi aortica. Persino nelle cardiopatie restrittive il coinvolgimento atriale sarebbe dilazionato o comunque di minor impegno. Tale comportamento potrebbe anche spiegare il rialzo, ben descritto in letteratura, più precoce di NT-proBNP nei pazienti con amiloidosi cardiaca. Il deposito di amiloide potrebbe con vari effetti compromettere la funzione atriale e causare il rilascio dell'ormone NT-proBNP. Era già stato osservato da Cameli et al

(Cameli et al 2012; de Gregorio et al 2016) come la perdita di funzione di reservoir dell'atrio sinistro correlasse con peggior prognosi, tale correlazione viene nel nostro studio avvalorata dalla correlazione tra indice di reservoir atriale - LARES e indici prognostici ecocardiografici noti come frazione d'eiezione biplana - efb e gli altri indici sovraddetti. Altri autori segnalavano inoltre come la perdita di funzione di reservoir fosse un indipendente fattore di rischio di eventi cardiovascolari maggiori, inclusi ictus ed FA (Cameli et al 2012; de Gregorio et al 2016; Habibi 2015). È quindi possibile che possa essere anche predittore di aritmie sopraventricolare ed eventi cardiovascolari anche nei pazienti amiloidosi cardiaca.

Abbiamo quindi proceduto alla disamina degli indicatori di funzione sistolica ventricolare sinistra longitudinale attraverso la nuova metodica dello speckle tracking per lo studio della deformazione e della velocità di deformazione parietale globale (Picco longitudinale globale di strain sistolico- GLPSSAp, Tempo al picco medio di strain rate sistolico- SRStpM, Strain rate sistolico medio - SRSSrM-) (tabella 7) e segmentaria (picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 2 camere - LPSSA2cp, picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 3 camere - LPSSA3cp, picco longitudinale sistolico di strain ottenuto in proiezione apicale 4 camere - LPSSA4cp, picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti basali ottenuto in proiezioni apicali- LPSSAbap, picco longitudinale sistolico di strain a livello dei papillari ottenuto in proiezioni apicali- LPSSApap, picco longitudinale sistolico di strain a livello dei papillari ottenuto in proiezioni apicali- LPSSApap, apical sparing) (tabella 8). Laddove nel nostro studio non si conferma il dato di letteratura per cui lo apical sparing avrebbe secondo alcuni Autori aiutato ad identificare i pazienti con cardiopatia amiloidotica (figura 5 e tabella 8) si conferma invece la marcata riduzione della funzione longitudinale sistolica (figura 8 e tabella 8) in modo marcato e statisticamente significativo rispetto ai gruppi di controllo. Questa riduzione è noto indice di peggiore prognosi dei pazienti, ed

appare relata alla ipertrofia ventricolare sinistra. Come è ben evidenziato dalla letteratura, tale riduzione riveste buon potere prognostico, vedendo un peggioramento della prognosi anche laddove la frazione d'eiezione rimane cieca. La analisi della funzione longitudinale sistolica ventricolare sinistra, sia segmentaria che globale, attraverso lo studio della deformazione ventricolare sinistra mediante speckle tracking mostra alto potere discriminante per la diagnostica differenziale tra cardiopatia amiloidotica e le altre forme di cardiopatie ipertrofiche prese in esame. Elevato potere discriminante si evidenzia soprattutto nello studio della deformazione sistolica longitudinale globale e segmentaria basale nelle proiezioni asse corto (vd tabella 8, figura 9 e 10)

Da qui l'idea di analizzare i pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra combinando gli indici di disfunzione atriale con quelli di disfunzione longitudinale, per ottenere il maggior potere discriminante nella diagnosi differenziale di amiloidosi.

Particolarmente efficace pare, dai grafici a dispersione ottenuti, la combinazione dello studio della funzione atriale con lo studio mediante speckle tracking strain della funzione longitudinale ventricolare sinistra, come ben evidenziato dai grafici a dispersione ottenuti (figure 11 a, b, c, d, e, f). In particolare buon risultato pare ottenersi correlando la funzione atriale sia valutata nella sua compliance attraverso l'indice di reservoir atriale - LARES sia nella sua contrattilità attraverso lo strain rate medio telediastolico - SRAsrM con gli indici di funzione sistolica longitudinale derivati dalla deformazione parietale ventricolare sinistra sia globali (Picco longitudinale globale di strain sistolico- GLPSSAp) sia, come più promettente tra quelli segmentari, quello dei segmenti basali (picco longitudinale sistolico di strain dei segmenti basali ottenuto in proiezioni apicali- LPSSAbap). (figura 11)

Data l'evidenza di questi risultati abbiamo quindi proceduto ad eseguire analisi di curva ROC (figura 12 e 13) per evidenziare valori di cut off per gli indici sopraelencati, e con questi definiti cut off abbiamo eseguito una Tree analysis. Da questa si evince (figura 14) come Il picco longitudinale globale di strain sistolico (GLPSSAp) e indice di reservoir atriale - LARES, tra questi promettenti indici, paiono mostrare maggior potere discriminante nella diagnosi differenziale tra amiloidosi e altre forme di cardiopatia ipertrofica.

Ancora più utilmente Il picco longitudinale globale di strain sistolico (GLPSSAp) e indice di reservoir atriale - LARES sono inseribili nell'algoritmo diagnostico pensando quanto questi indici siano più velocemente e facilmente ottenibili tra tutti quelli analizzati. Si desume da questo una elevata fattibilità in un maggior numero di laboratori anche con tecniche diagnostiche meno avanzate e con metodica minor time consuming.

Le ROC analisi hanno permesso di evidenziare un cut off di 22% per il indice di reservoir atriale - LARES e di -12,5% per Il picco longitudinale globale di strain sistolico (GLPSSAp) (figura 12 e 13). Eseguendo una tree analysis (figura 14) si vede come valutando dapprima la funzione atriale indice di reservoir atriale - LARES con cut off 24,9% e combinandola con la valutazione della funzione sistolica longitudinale globale attraverso Il picco longitudinale globale di strain sistolico (GLPSSAp) con cut off -13.20% si possa pervenire ad una accurata diagnosi differenziale tra amiloidosi e altre forme di cardiopatia ipertrofica con una percentuale di correttezza globale del 96,3%. L'algoritmo sembrerebbe quindi estremamente interessante e promettente permettendo di identificare cardiopatia amiloidotica dalle altre forme di cardiopatia ipertrofica con ottima accuratezza con solo due variabili ecocardiografiche che presentano elevata fattibilità e riproducibilità.

CONCLUSIONI

Non viene confermato nel presente studio il gradiente base-apice come specifico della cardiopatia amiloidotica in quanto tale risparmio apicale è presente anche nelle altre categorie di pazienti e sani analizzate.

Viene confermata nel presente studio la grave compromissione di funzione sistolica longitudinale. Viene altresì evidenziato che quando questa è valutata attraverso i parametri ottenuti dallo studio strain speckle tracking mostri alto potere discriminante per la diagnosi differenziale tra i pazienti con ipertrofia ventricolare in relazione ad un sospetto di amiloidosi cardiaca.

La valutazione della funzione atriale nella sua compliance mediante valutazione di indice di reservoir atriale - LARES e nella sua contrattilità mediante strain rate atriale, pare trovare una dimensione sia nella diagnosi differenziale tra amiloidosi cardiaca e altre cardiopatie ipertrofiche sia, verosimilmente, nell'inquadramento prognostico.

Il nostro laboratorio ha documentato che i parametri più importanti per identificare i pazienti affetti da amiloidosi cardiaca tra le varie forme di cardiopatia ipertrofica sono la valutazione della compliance atriale mediante indice di reservoir atriale - LARES e la funzione longitudinale sistolica globale mediante il picco longitudinale globale di strain sistolico (GLPSSAp).

La combinazione di uno dei due indici di disfunzione atriale con indici strain ottenuti mediante speckle tracking di disfunzione longitudinale sistolica del ventricolo sinistro sembrerebbe poter dare un grande supporto alla diagnosi differenziale nella varie forme di ipertrofia ventricolare sinistra.

Viene proposto un algoritmo diagnostico derivato da una tree analysis combinando l'indice di funzione atriale indice di reservoir atriale - LARES con cut off 24,9% con la valutazione della funzione sistolica longitudinale globale attraverso il picco longitudinale globale di strain sistolico

(GLPSSAp) con cut off -13.20%. Tale algoritmo mostra nelle nostre analisi una accurata diagnosi differenziale tra amiloidosi e altre forme di cardiopatia ipertrofica con una percentuale di correttezza globale del 96,3%.

Studi a più ampie corti sono necessari per confermare tali ipotesi.

Tabelle e grafici

Tabella 1a. Formule utilizzate per il calcolo dei parametri ecocardiografici dell'esame ecocardiografico standard.

Parametro	Unità	Formula / metodologia
Frazione d'eiezione VS	%	$[(\text{Volume telediastolico} - \text{volume telesistolico}) / \text{volume telediastolico}] \times 100$
Indice di ipertrofia		$[(\text{spessore setto i.v.} + \text{spessore parete postero-laterale})/2] / \text{raggio del VS}$
Indice di massa VS	gr/m ²	$\text{LVM} = 1.04[(\text{ISV} + \text{LVID} + \text{PWT})^3 - (\text{LVID})^3] - 14 \text{ g}$
Indice di contrattilità VS (<i>myocardial performance index</i>)		$([\text{tempo di contrazione isovolumica} + \text{tempo di rilasciamento isovolumico}] / \text{tempo di eiezione VS})$
Gittata sistolica VS	ml	$[(\text{diametro TEVS} / 2)^2 \times 3.14] \times \text{integrale tempo-velocità del TEVS}$
Funzione di reservoir frazionale AS	%	$[(\text{Volume biplano massimo AS} - \text{volume biplano minimo AS}) / \text{volume biplano minimo}] \times 100$
Pressione atriale destra	mmHg	Analisi qualitativa del collasso inspiratorio della vena cava inferiore
Pressione sistolica polmonare	mmHg	$[(\text{picco meso-sistolico di velocità del rigurgito tricuspidalico})^2 \times 4] + \text{pressione atriale destra stimata}$
Pressione diastolica polmonare	mmHg	$[(\text{velocità telediastolica del rigurgito diastolico polmonare})^2 \times 4] + \text{pressione atriale destra stimata}$

AS: atriale sinistro; TEVS: tratto d'efflusso VS; VS: ventricolare sinistro.

Tabella 1b. principali parametri ecocardiografici

edvbi	volume telediastolico indicizzato del ventricolo sinistro	mL
edhi		
lvmi	left ventricular max index	g/m ²
efb	fazione d'eiezione	%
LVMPI	left ventricular myocardial performance index	-
LVs	onda s Doppler tissutale	m/s
GLPSSAp	Global Longitudinal Peack Systolic Strain Apex	%
SRSSrM	Strain Rate sistolico medio	s ⁻¹
SRStpM	tempo al picco di Strain Rate sistolico medio	s
LPSSA4cp	Longitudinal Peack Systolic Strain Apex proiezione 4 camere	%
LPSSA2cp	Longitudinal Peack Systolic Strain Apex proiezione 2 camere	%
LPSSA3cp	Longitudinal Peack Systolic Strain Apex proiezione 3 camere	%
LPSSAbap	Longitudinal Peack Systolic Strain base proiezione asse corto	%
LPSSApap	Longitudinal Peack Systolic Strain medioventricolare proiezione asse corto	%
LPSSAapp	Longitudinal Peack Systolic Strain apice proiezione asse corto	%
lpssaappbap1	apical sparing	%
Lve	onda e Doppler tissutale	m/s
SREsrM	strain rate onda E	s ⁻¹
SREtpM	tempo al picco di strain rate onda E	s
LAESVib	Volume indicizzato telesistolico atrio sinistro.	mL
Lares	funzione di reservoir frazionale	mL
Laresp	funzione di reservoir frazionale percentuale	%
Ap	onda A transmitralica	m/s
LVa	onda a Doppler tissutale	m/s
SRAsrM	strain rate	s ⁻¹
SRAttrM	tempo al picco	s
PSP	pressioni polmonari sistoliche	mmHg
PDP	pressioni polmonari diastoliche	mmHg
Ee	E/e'	-

Tabella 2: distribuzione eta, BMI, BSA nella popolazione studiata

	normali	Cardiopatia ipertensiva	Stenosi aortica	CMPI	atleti	NCM	amiloidosi	restrittive
ETA	47 ± 13	58 ± 12	68 ± 12	50 ± 16	36 ± 14	49 ± 32	69 ± 14	45 ± 2
BSA	1,8± 0,2	1,9 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,9 ± 0,3	1,8 ± 0,2	1,6 ± 0,1	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2
BMI	24 ± 3	26 ± 3	27	26 ± 5	22 ± 3	19 ±	24 ± 2	24 ± 1

Tabella 3: distribuzione nelle popolazioni in esame dei principali valori ecocardiografici dell'esame standard

a. derivati dall'esame M e B mode

	normali	Cardiopatía ipertensiva	Stenosi aortica	CMPI	atleti	NCM	amiloidosi	restrittive
ivsd	9 ± 1	11 ± 2	13 ± 3	17 ± 5	9 ± 2	9 ± 2	18 ± 3	10 ± 3
pwd	9 ± 1	10 ± 1	12 ± 3	13 ± 4	9 ± 2	9 ± 3	16 ± 3	9 ± 2
edhi	0,38 ± ,06	0,46 ± ,08	0,55 ± ,19	0,69 ± ,26	0,37± ,06	0,38 ± ,08	0,88 ± ,17	0,40 ± ,08
lvmi	73 ± 16	94 ± 22	121 ± 42	165 ± 149	84 ± 25	100 ± 43	171 ± 55	96 ± 30
edvbi	49 ± 11	50 ± 16	56 ± 23	50 ± 12	62 ± 16	60 ± 10	48 ± 13	44 ± 6
esvbi	18 ± 5	18 ± 8	24 ± 21	16 ± 7	24 ± 9	29 ± 7	25 ± 10	20 ± 6
efb	64 ± 5	64 ± 6	61 ± 13	68 ± 7	63 ± 6	52 ± 10	50 ± 11	56 ± 9
LAESVib	29 ± 6	31 ± 8	45 ± 18	48 ± 17	33 ± 8	42 ± 15	48 ± 14	44 ± 14
Lares	31 ± 8	32 ± 10	32 ± 14	36 ± 17	36 ± 11	30 ± 9	15 ± 8	27 ± 14
Laresp	145 ± 41	142 ± 64	88 ± 53	82 ± 43	154 ± 45	116 ± 70	32 ± 45	64 ± 46

Tabelle e figure

b. derivati dall'esame Color Doppler

	normali	Cardiopatia ipertensiva	Stenosi aortica	CMPI	atleti	NCM	amiloidosi	restrittive
Ep	68 ± 14	67 ± 14	85 ± 26	77 ± 29	76 ± 15	93 ± 21	76 ± 23	55 ± 27
Edt	68 ± 14	210 ± 41	235 ± 75	240 ± 96	178 ± 34	159 ± 58	184 ± 61	171 ± 60
Eap	1 ± 1	1 ± 0	1 ± 1	1 ± 1	2 ± 1	1 ± 0	2 ± 1	2 ± 1
LVs	9 ± 2	8 ± 2	6 ± 1	6 ± 2	10 ± 2	8 ± 3	5 ± 2	5 ± 1
Lve	12 ± 3	9 ± 3	6 ± 2	7 ± 3	14 ± 4	10 ± 7	5 ± 2	5 ± 2
Lva	9 ± 2	10 ± 2	10 ± 2	7 ± 2	8 ± 2	7 ± 3	4 ± 3	5 ± 2
Ee	6 ± 2	9 ± 3	15 ± 6	15 ± 11	7 ± 8	14 ± 10	19 ± 7	10 ± 5

c. derivati dall'esame della deformazione e della velocità di deformazione parietale

classi di pazienti	normali	Cardiopatía ipertensiva	Stenosi aortica	CMPI	Atleti	NCM	amilidosi
GLPSSAp	-21 ± 2	-20 ± 3	-17 ± 4	-14± 5	-21 ± 2	-15± 5	-8 ± 3
LPSSAbap	-18 ± 2	-16 ± 3	-12 ± 4	-13± 5	-19 ± 2	-14± 4	-4 ± 3
LPSSApap	-21 ± 2	-19 ± 3	-16 ± 4	-14± 5	-21 ± 2	-16± 4	-7 ± 3
LPSSAapp	-25 ± 4	-24 ± 4	-23 ± 6	-16± 9	-25 ± 3	-16± 6	-14 ± 6
lpssaappbap1	61 ± 13	54 ± 32	70 ± 47	38 ± 50	56 ± 21	24 ±29	73 ± 87
SRStpM	162 ± 33	189± 65	198 ± 60	170± 61	154 ± 49	0,08± 0,03	197± 49
SRSSrM	-0,14± ,04	-0,12±,04	-,09 ± ,04	-0,11 ± 0,06	-0,17±,08	-0,06± 0,04	-0,06± ,03
SREtpM	490 ± 53	576 ± 151	557 ± 146	579 ± 159	473 ± 99	788± 257	632± 168
SREsrM	0,18 ± ,08	0,11 ± ,06	,08 ± ,04	0,09 ± 0,06	0,26±0,14	0,07± 0,06	0,06± ,03
SRAtpM	848 ± 150	941± 170	863 ± 224	965 ± 166	904±129	1119± 251	983± 195
SRAstrm	0,10±0,04	0,10± ,04	0.08±0.03	0,08 ± 0,04	0,09±0,03	0,05±0,04	0,03± ,02

tabella 5 Rimodellamento ventricolare sinistro

	volume		massa			
	edvbi		edhi		lvmi	
Normali	49 ±11		0,38 ±0,06	°°°	73 ±16	°°°
CIPER	50 ±16		0,46 ±0,08	***°°°	94 ±22	*°°
STAO	56 ±23		0,55 ±0,19	***°°°	121 ±42	***
CMPI	50 ±12	*	0,69 ±0,26	***°°	165 ±149	***
Atleti	62 ±16	***	0,37 ±0,06	°°°	84 ±25	°°°
NCM	60 ±10		0,38 ±0,08	°°°	100 ±43	
Amil	48 ±13		0,88 ±0,17	***	171 ±55	***
Restrit	44 ±6		0,40 ±0,08	°°°	96 ±30	

Normali: p<0.001 *** p<0.01=** p<0.05=*
 Amil: p<0.001 °°° p<0.01=°° p<0.05=°

tabella 6 Funzione sistolica globale ventricolare sinistra.

	efb		LVMPI	
	Normali	64 ± 5	°°°	0,49 ± 0,11
CIPER	64 ± 6	°°°	0,51 ± 0,13	
STAO	61 ± 13		0,47 ± 0,13	°°
CMPI	68 ± 7	*°°°	0,50 ± 0,10	°
Atleti	63 ± 6	°°	0,47 ± 0,13	°°
NCM	52 ± 10	**	0,43 ± 0,11	
Amil	50 ± 11	***	0,68 ± 0,25	***
Restrit	56 ± 9		0,64 ± 0,10	

Tabella 7. Funzione longitudinale globale ventricolare sinistra.

	Doppler tissutale		Deformazione		Velocità di deformazione			
	LVs		GLPSSAp		SRSSrM		SRStpM	
Normali	9 ± 2	°°°	-21 ± 2	°°°	-0,14 ± 0,04	°°°	162 ± 33	
CIPER	8 ± 2	***°	-20 ± 3	***°°°	-0,12 ± 0,04	***°°°	189 ± 65	
STAO	6 ± 1	***	-17 ± 4	***°°°°	-0,09 ± 0,04	***	198 ± 60	
CMPI	6 ± 2	***	-14 ± 5	***°°°	-0,11 ± 0,06	**	170 ± 61	
Atleti	10 ± 2	°°°	-21 ± 2	°°°	-0,17 ± 0,08	***°°°°	154 ± 49	
NCM	8 ± 3		-15 ± 5	°	-0,06 ± 0,04	**	297 ± 96	***
Amil	5 ± 2	***	-8 ± 3	***	-0,06 ± 0,03	***	197 ± 49	
Restrit	5 ± 1	***	-14 ± 9	***	-0,09 ± 0,05	*	264 ± 250	

Tabella 8. Funzione longitudinale sistolica ventricolare sinistra segmentaria (a. proiezioni apicali b. proiezioni asse corto, c. nella sua globalità)

a.

	Proiezioni apicali					
	LPSSA4cp		LPSSA2cp		LPSSA3cp	
Normali	-21 ± 3	°°°	-22 ± 3	°°°	-21 ± 3	°°°
CIPER	-20 ± 4	***°°°	-20 ± 4	***°°°	-20 ± 3	***°°°
STAO	-17 ± 5	***°°°	-17 ± 4	***°°°	-17 ± 5	***
CMPI	-14 ± 5	***°°°	-14 ± 5	***°°°	-15 ± 5	°°
Atleti	-21 ± 2	°°°	-22 ± 2	°°°	-21 ± 2	°°°
NCM	-15 ± 4	***°°	-15 ± 8	**	-16 ± 4	*
Amil	-7 ± 5	***	-8 ± 3	***	-10 ± 4	***
Restrit	-14 ± 8	***	-14 ± 9	***	-14 ± 10	***

b.

	Base-apice					
	LPSSAbap		LPSSApap		LPSSAapp	
Normali	-18 ± 2	°°°	-21 ± 2	°°°	-25 ± 4	°°°
CIPER	-16 ± 3	***°°°	-19 ± 3	***°°°	-24 ± 4	°°°
STAO	-12 ± 4	***°°°	-16 ± 4	***°°°	-23 ± 6	°°
CMPI	-13 ± 5	***°°°	-14 ± 5	***°°°	-16 ± 9	***
Atleti	-19 ± 2	°°°	-21 ± 2	°°°	-25 ± 3	°°°
NCM	-14 ± 4	***°°°	-16 ± 4	*°°	-16 ± 6	*
Amil	-4 ± 3	***	-7 ± 3	***	-14 ± 6	***
Restrit	-14 ± 8	°°°	-14 ± 9	***	-13 ± 10	***

C.

	Proiezioni apicali						Base-apice					
	LPSSA4cp		LPSSA2cp		LPSSA3cp		LPSSAbap		LPSSApap		LPSSAapp	
Norma	-21 ± 3	°°°	-22 ± 3	°°°	-21 ± 3	°°°	-18 ± 2	°°°	-21 ± 2	°°°	-25 ± 4	°°°
CIPER	-20 ± 4	***°°°	-20 ± 4	**°°°	-20 ± 3	****°°°	-16 ± 3	*** °°°	-19 ± 3	****°°°	-24 ± 4	°°°
STAO	-17 ± 5	****°°°	-17 ± 4	****°°°	-17 ± 5	***	-12 ± 4	****°°°	-16 ± 4	****°°°	-23 ± 6	°°
CMPI	-14 ± 5	****°°°	-14 ± 5	***°°°	-15 ± 5	°°	-13 ± 5	****°°°	-14 ± 5	****°°°	-16 ± 9	***
Atleti	-21 ± 2	°°°	-22 ± 2	°°°	-21 ± 2	°°°	-19 ± 2	°°°	-21 ± 2	°°°	-25 ± 3	°°°
NCM	-15 ± 4	***°°	-15 ± 8	**	-16 ± 4	*	-14 ± 4	***°°°	-16 ± 4	* °°	-16 ± 6	*
Amil	-7 ± 5	***	-8 ± 3	***	-10 ± 4	***	-4 ± 3	***	-7 ± 3	***	-14 ± 6	***
Restrit	-14 ± 8	***	-14 ± 9	***	-14 ± 10	***	-14 ± 8	°°°	-14 ± 9	***	-13 ± 10	***

Tabella 9. Funzione diastolica ventricolare sinistra (tabella 9)

	Doppler tissutale		Deformazione		Velocità di deformazione	
	Lve		SREsrM		SREtpM	
Normali	12 ± 3	°°°	0,18 ± 0,08	°°°	490 ± 53	°
CIPER	9 ± 3	***°	0,11 ± 0,06	***	576 ± 151	**
STAO	6 ± 2	***	0,08 ± 0,04	***	557 ± 146	
CMPI	7 ± 3	***	0,09 ± 0,06	***	579 ± 159	**
Atleti	14 ± 4	***°°°	0,26 ± 0,14	***°°°	473 ± 99	°
NCM	10 ± 7		0,07 ± 0,06	**	788 ± 257	***
Amil	5 ± 2	***	0,06 ± 0,03	***	632 ± 168	**
Restrit	5 ± 2	***	0,07 ± 0,05	***	656 ± 247	**

Tabella 10. Funzione atriale (tabella 10)

	precarico		compliance				meccanica		< ---- >		< ---- >		contrattilità	
	LAESVib		Lares		Laresp		Ap		SRAtRM		LVa		SRArM	
Norma	29 ± 6	°°°	31 ± 8	°°°	145 ± 41	°°°	51 ± 14		848 ± 150		9 ± 2	°°°	-2 ± 1	°°°
CIPER	31 ± 8	°°°	32 ± 10	°°°	142 ± 64	°°°	66 ± 21	***	941 ± 170	*	10 ± 2	°°°	-2 ± 1	°°°
STAO	45 ± 18	***	32 ± 14	°°°	88 ± 53	***°	96 ± 38	***	863 ± 224		10 ± 2	°°°	-2 ± 1	°°
CMPI	48 ± 17	***	36 ± 17	°°°	82 ± 43	***	66 ± 31	***°°°	965 ± 166	*	7 ± 2	***°	-2 ± 1	°°
Atleti	33 ± 8	°°	36 ± 11	*°°°	154 ± 45	°°°	43 ± 13		904 ± 129		8 ± 2	***°°°	-2 ± 1	°°°
NCM	42 ± 15		30 ± 9		116 ± 70		73 ± 18		1119 ± 251	**	7 ± 3	*	-2 ± 1	**
Amil	48 ± 14	***	15 ± 8	***	32 ± 45	***	39 ± 23		983 ± 195	*	4 ± 3	***	-1 ± 1	***
Restrit	44 ± 14	**	27 ± 14		64 ± 46	***	39 ± 22		1043 ± 246	*	5 ± 2	***	-1 ± 1	**

Normali: p<0.01 *** p<0.01=** p<0.05=*
 Amil: p<0.01 °°° p<0.01=°° p<0.05=°

Tabella 11. Emodinamica non invasiva

	PSP		PDP		Ee	
Normali	25 ± 5	°°°	8 ± 1	°°°	6 ± 2	°°°
CIPER	28 ± 5	°	9 ± 1	°°°	9 ± 3	*°°°
STAO	35 ± 10	***	12 ± 4	****°°	15 ± 6	***
CMPI	29 ± 7	*	9 ± 2	°°°	15 ± 11	***
Atleti	25 ± 5	°°°	8 ± 2	°°°	7 ± 8	°°°
NCM	37 ± 17	**	11 ± 3		14 ± 10	*
Amil	35 ± 13	***	15 ± 5	***	19 ± 7	***
Restrit	31 ± 5		14 ± 4	***	10 ± 5	

Normali: p<0.01 *** p<0.01=** p<0.05=*
 Amil: p<0.01 °°° p<0.01=°° p<0.05=°

Tabella 12 gradiente base apice

	Ipssaappbap1	
Norma	61 ± 13	
CIPER	54 ± 32	
STAO	70 ± 47	
CMPI	38 ± 50	**
Atleti	56 ± 21	
NCM	24 ± 29	*
Amil	73 ± 87	
Restrit	53 ± 99	

Normali: p<0.01 *** p<0.01=** p<0.05=*
 Amil: p<0.01 °°° p<0.01=°° p<0.05=°

Table e figure

FIGURE

Figura 1. Tracking del miocardio (esempio apicale 4-camere).

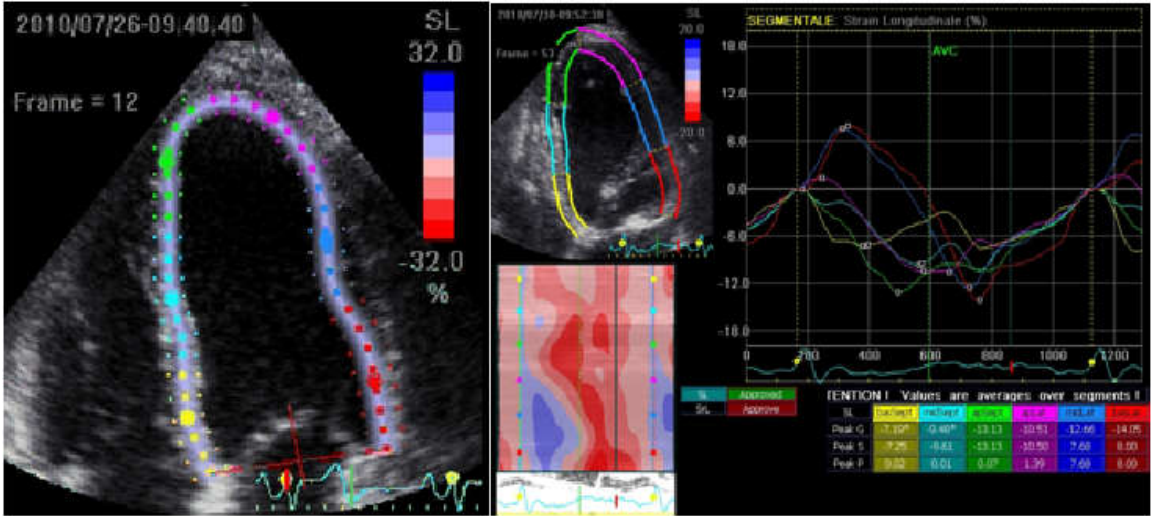


Figura 2. Proiezioni ecocardiografiche e segmenti miocardici (occhio di bue)

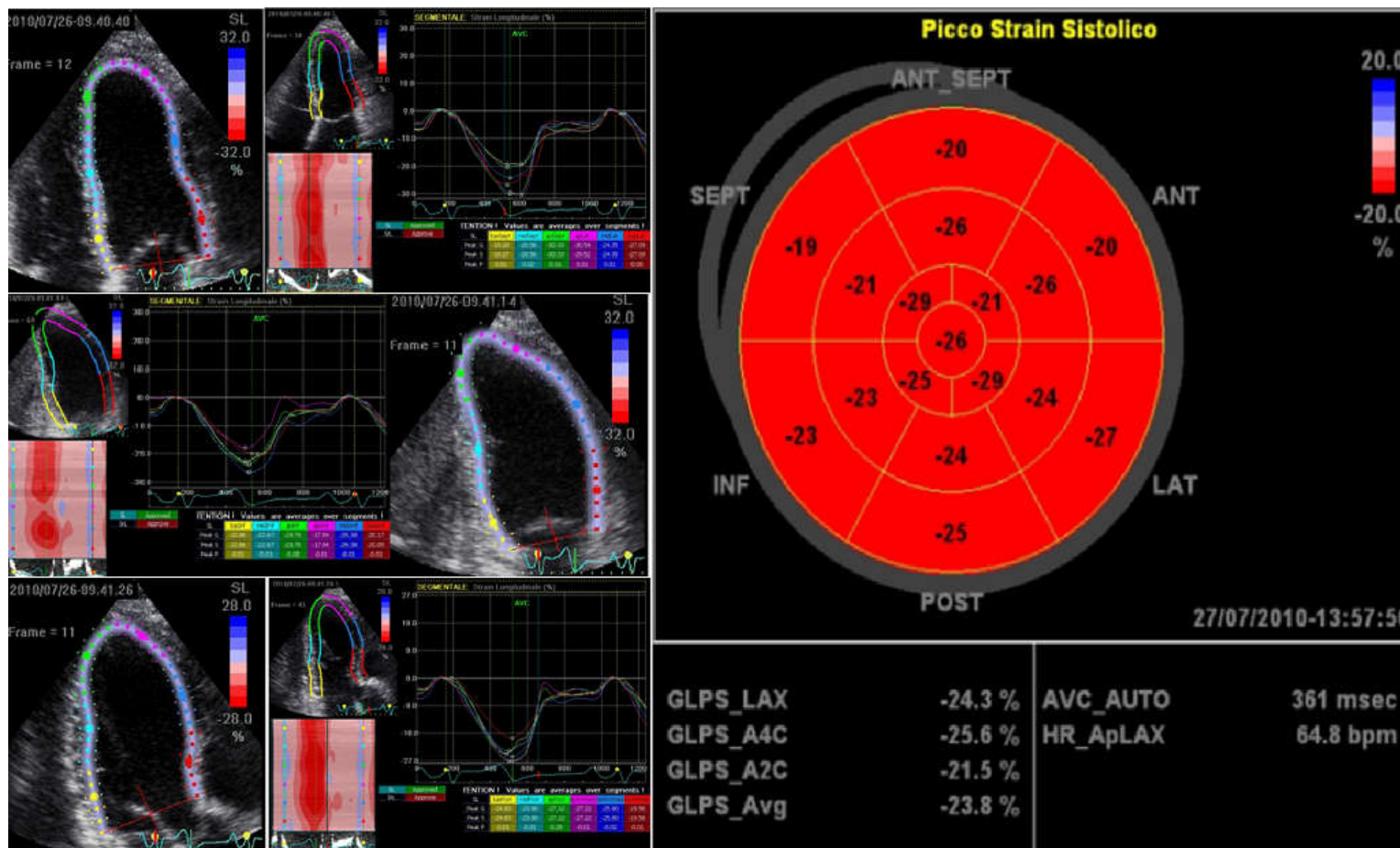


Tabelle e figure

Deformazione Longitudinale										Deformazione Circonferenziale									
Setto Inf			Setto Ant			Anteriore			Setto Inf			Setto Ant			Anteriore				
1	-19		2	-19		3	-20		1	-25		2	-28		3	-21			
	-14			-16			-17			25			22			30			
-23	-14		-24	-14		-27	-16		-35	-13		-40	-17		-34	-8			
	7	-22	8	-23		9	-23		7	-24		8	-24		9	-22			
-16		-13		-12			-13		10	-12			24			27			
-17	-28	-17	-28	-19		-28	-18		14	-14		-33	-12		-29	-4			
-18			13	-26	14	-24	15	-24	18	-16		13	-23	14	-26	15	-29	10	
-19				-17		-20			22	-18			29		22		19	14	
-20			-34	-19	-33	-15	-33	-16	26	-20		-34	-10	-36	-15	-37	-20	18	
-21			18	-25	17	-23	16	-24	30	-22		18	-23	17	-25	16	-28	22	
-22				-15		-16		-21	34	-24			26		27		24	26	
-24			-32	-18	-29	-18	-32	-15	38	-26		-30	-10	-36	-11	-36	-16	34	
-25									42	-28								38	
-26	12	-23	11	-21		10	-22		50	-30		12	-17		11	-16		42	
	-28	-18		-18			-12					-29	-8			47		50	
			-29	-15		-26	-18					-29	-5		-30	-5			
6	-22		5	-20		4	-20		6	-17		5	-14		4	-15			
	-17			-28			-22			40			60			44			
-28	-14		-28	-11		-27	-14		-26	-4		-33	-3		-29	-4			
Inferiore			Posterolat			Laterale			Inferiore			Posterolat			Laterale				

Figura 3a. Esempio di curve di deformazione parietale longitudinale telesistolica (4camere).

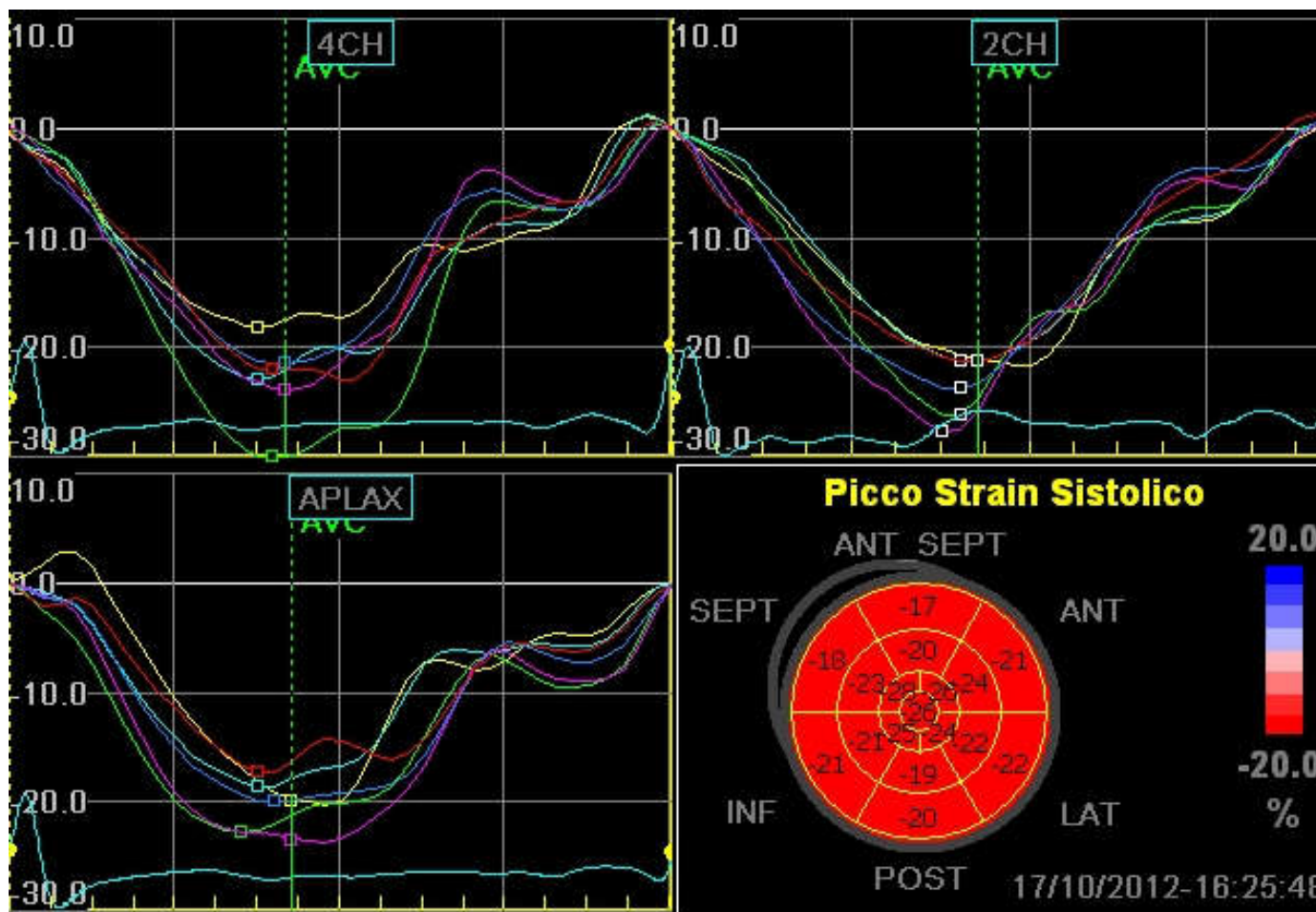


Figura 3b. Esempio di curve di deformazione parietale longitudinale massima (4camere).

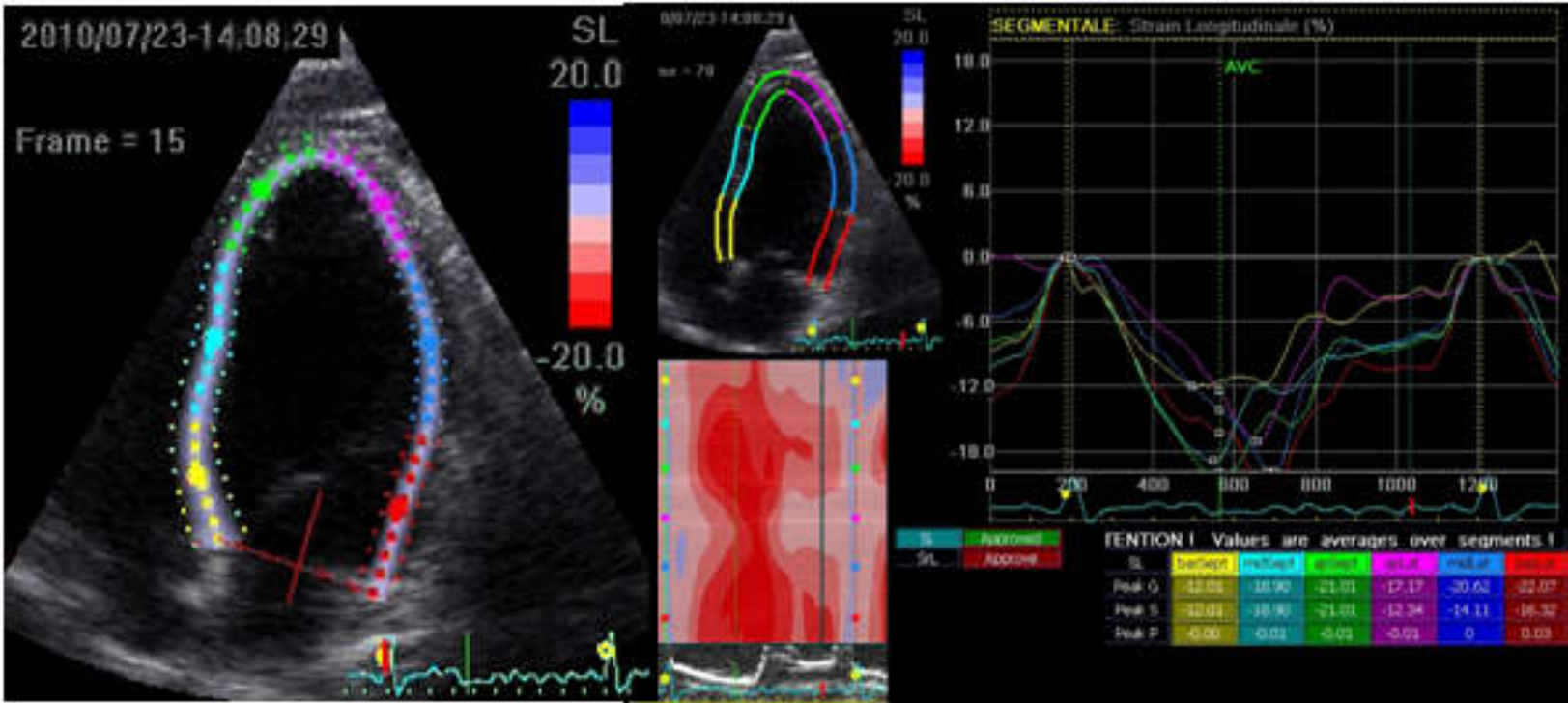


Figura 4: calcolo dello strain e strain rate

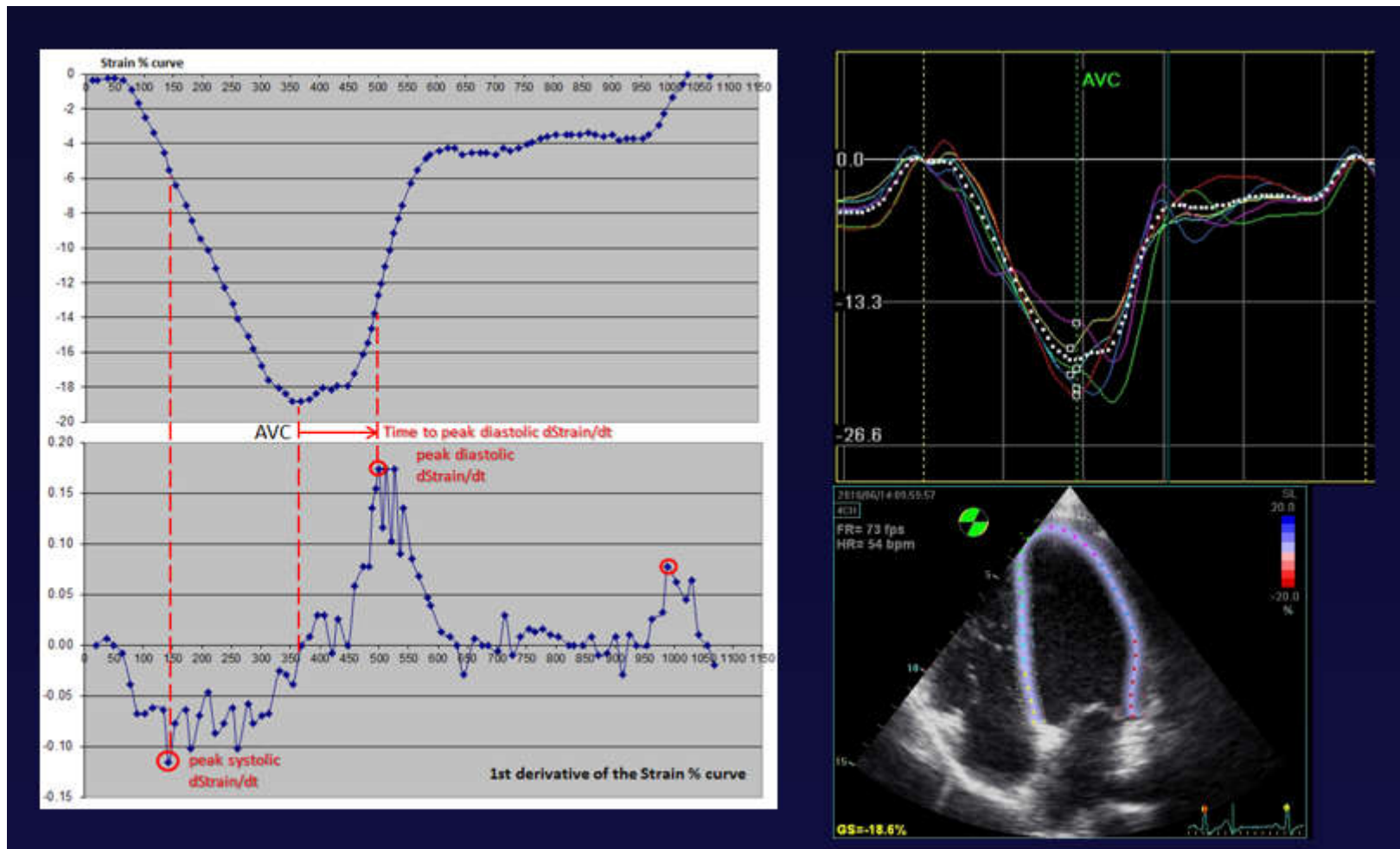


figura 5 : gradiente base apice nelle varie classi di pazienti studiate

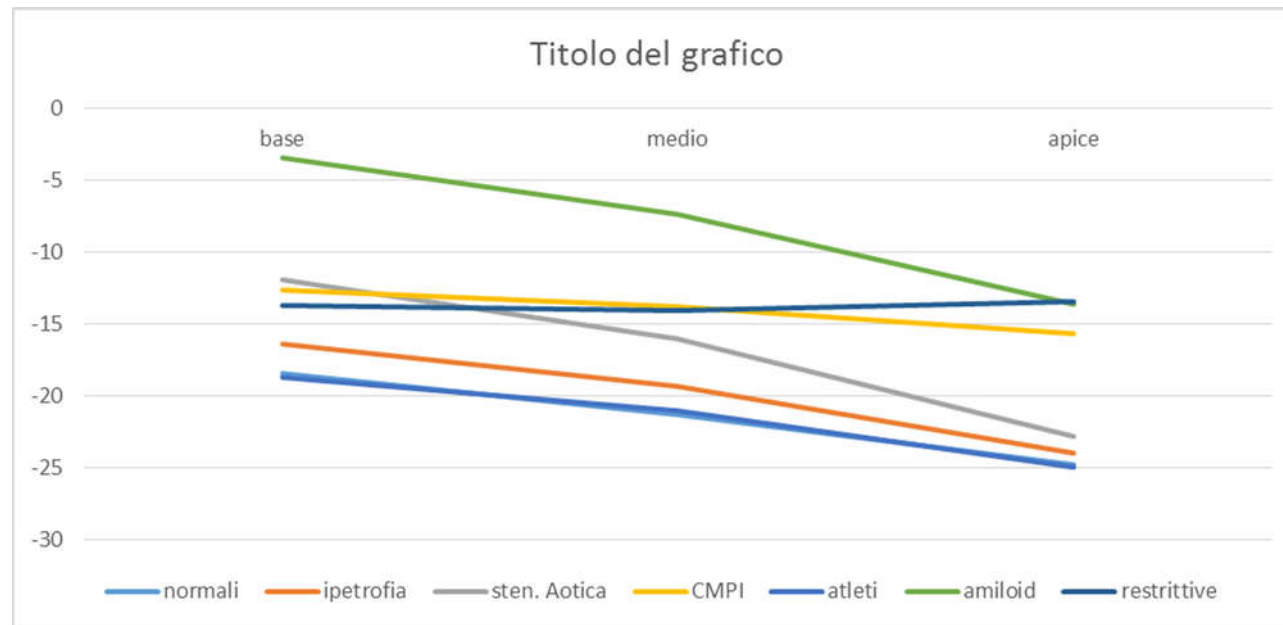


Figura 6: distribuzione di SRA_{sr}m nelle varie popolazioni prese in esame. Classi pazienti: 1=normali (N); 22 = atleti; 5 = cardiopatia ipertensiva ; 6= stenosi aortica (STAO); 16=cardiomiopatia ipertrofica (CMPI); 23= non compattazione miocardica (NCM); 26 = cardiopatie restrittive

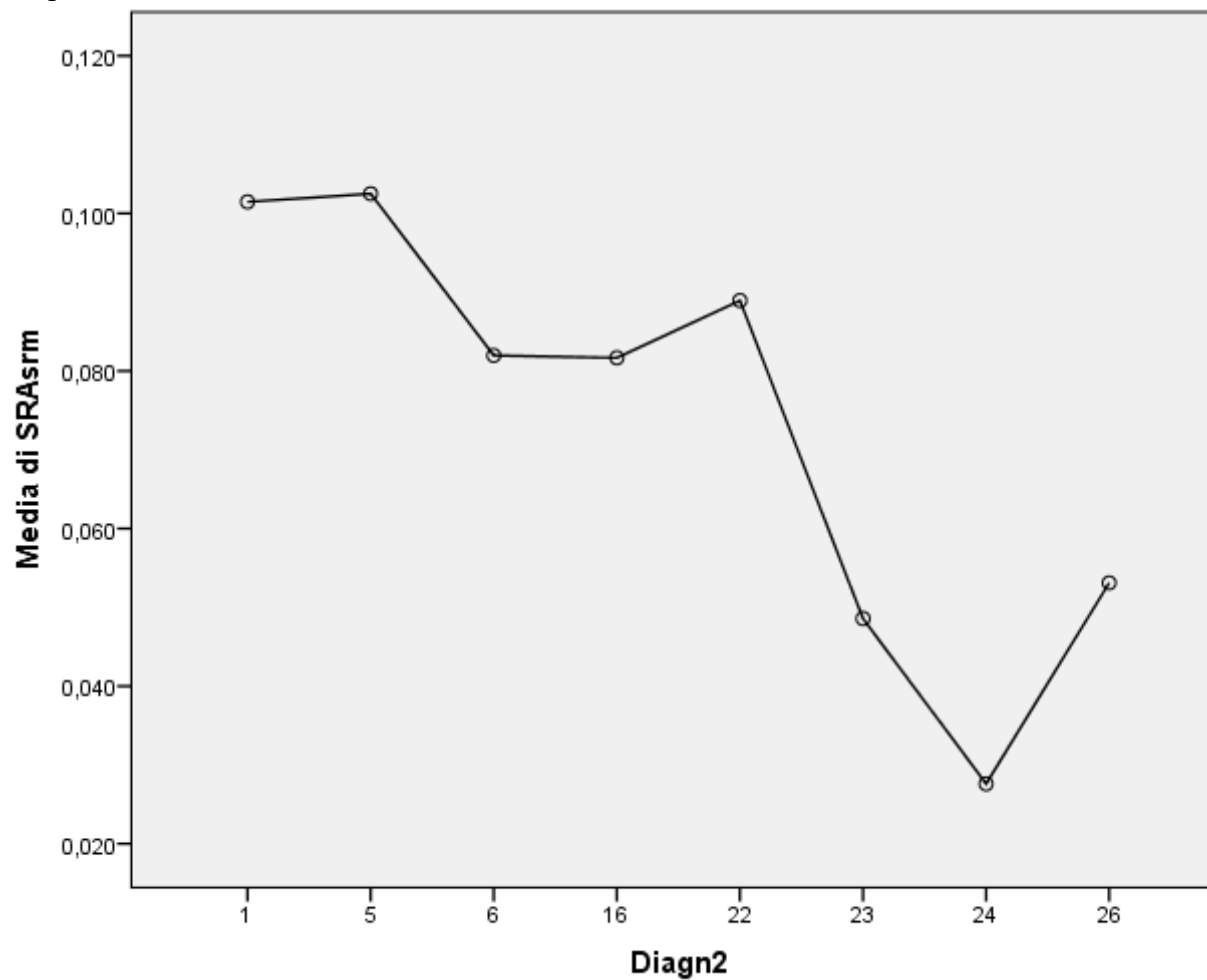


Figura 7 distribuzione di LARES nelle varie popolazioni prese in esame Classi pazienti: 1=normali (N); 22 = atleti; 5 = cardiopatia ipertensiva ; 6= stenosi aortica (STAO); 16=cardiomiopatia ipertrofica (CMPI); 23= non compattazione miocardica (NCM); 26 = cardiopatie restrittive

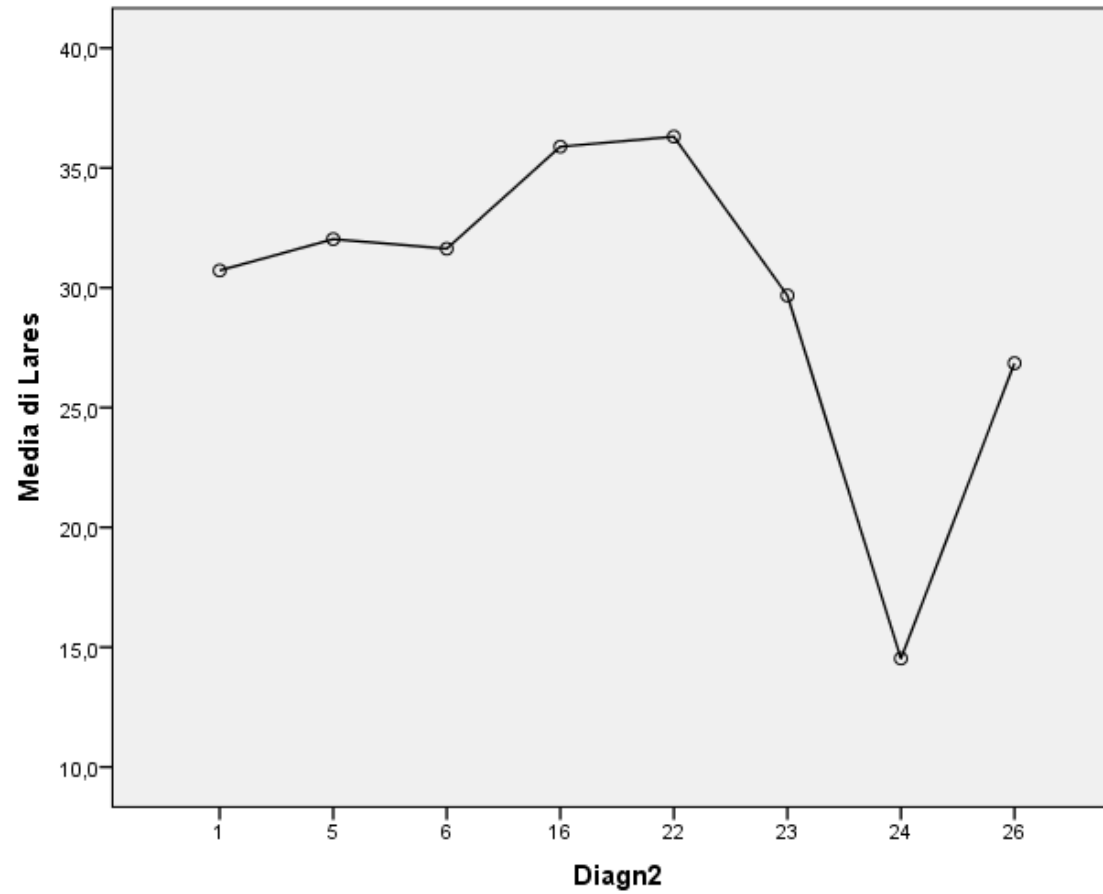


Tabelle e figure

Figura 8 distribuzione della funzione sistolica longitudinale segmentaria in 4, 3 e 2 camere apicali nelle varie classi di patologia considerate

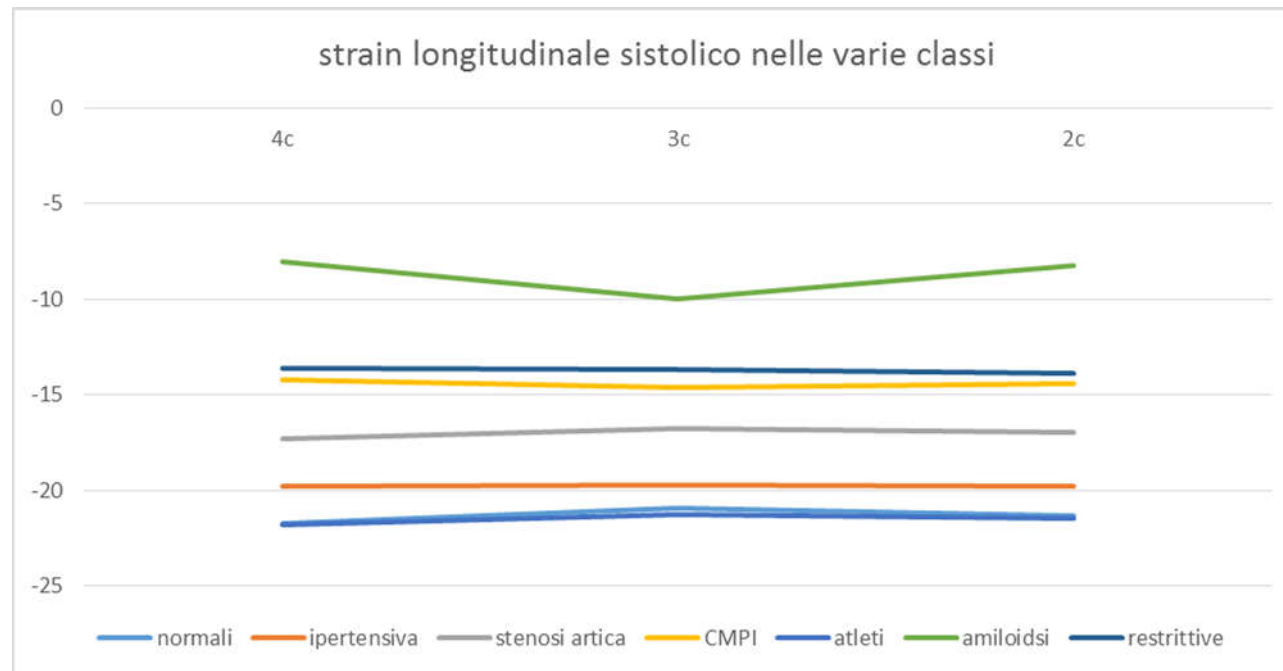


Figura 9. distribuzione di GLPSSAp nelle varie popolazioni prese in esame. Classi pazienti: 1=normali (N); 22 = atleti; 5 = cardiopatia ipertensiva ; 6= stenosi aortica (STAO); 16=cardiomiopatia ipertrofica (CMPI); 23= non compattazione miocardica (NCM); 26 = cardiopatie restrittive

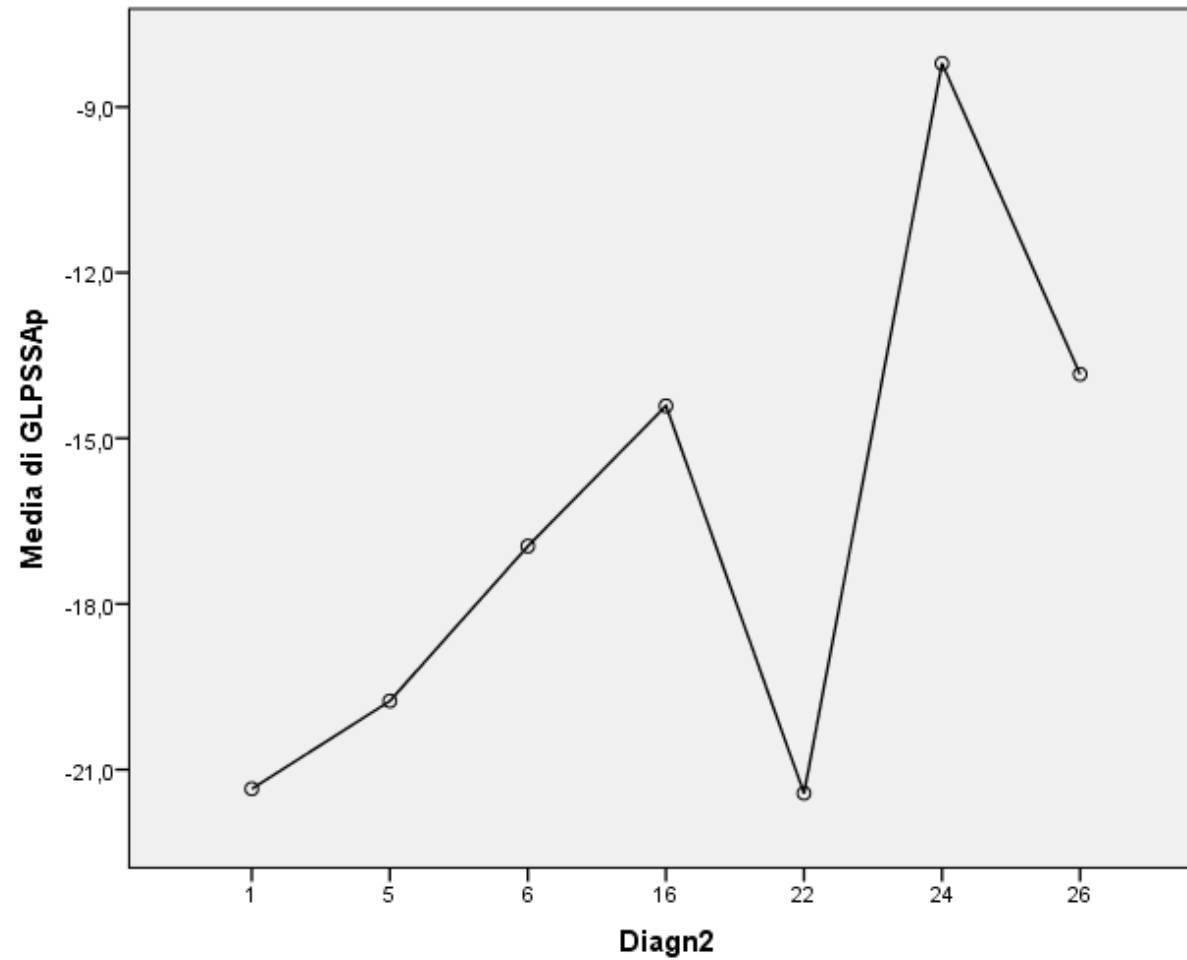


Tabelle e figure

Figura 10 distribuzione di LPSSAbap nelle varie popolazioni prese in esame. Classi pazienti: 1=normali (N); 22 = atleti; 5 = cardiopatia ipertensiva ; 6= stenosi aortica (STAO); 16=cardiomiopatia ipertrofica (CMPI); 23= non compattazione miocardica (NCM); 26 = cardiopatie restrittive

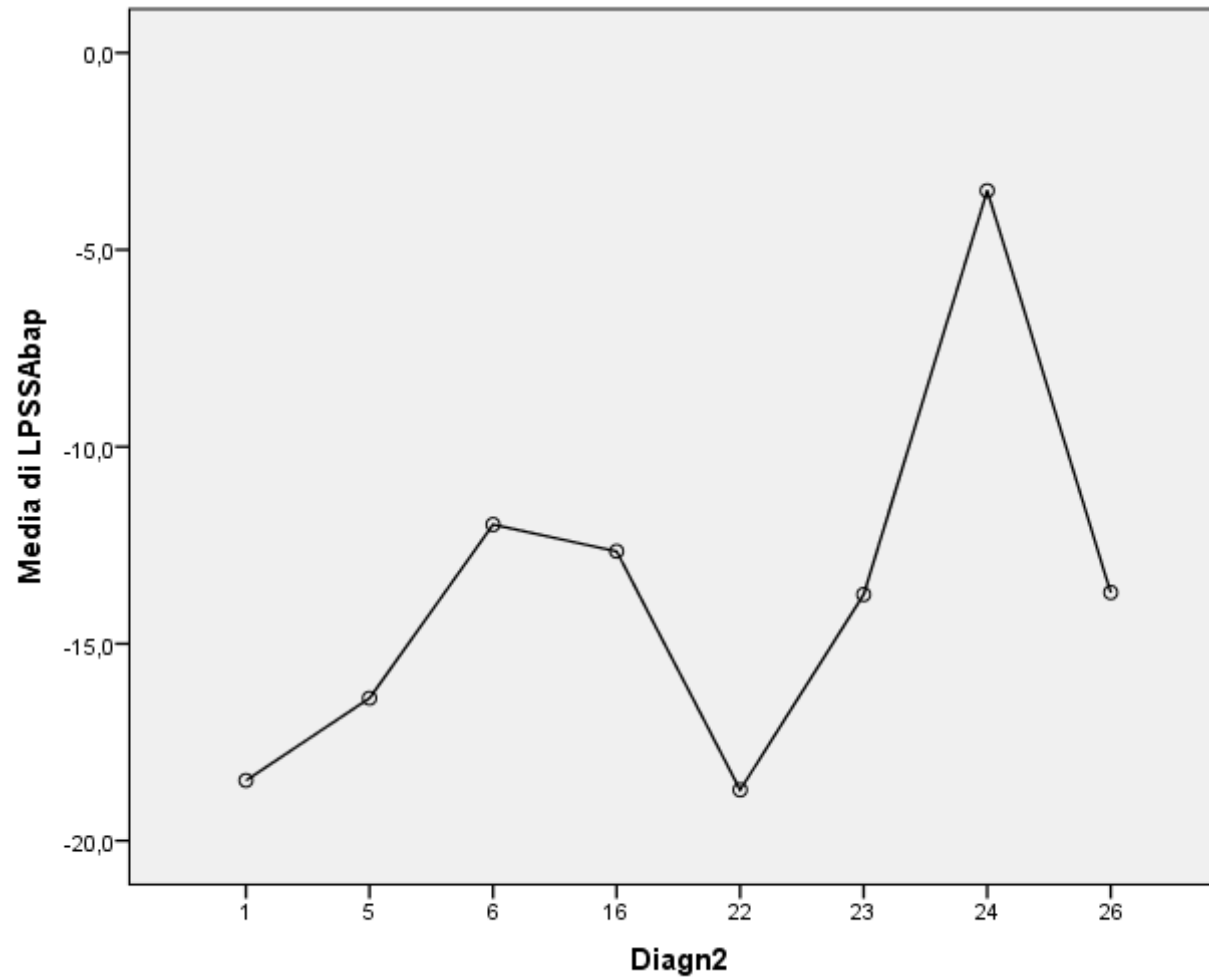
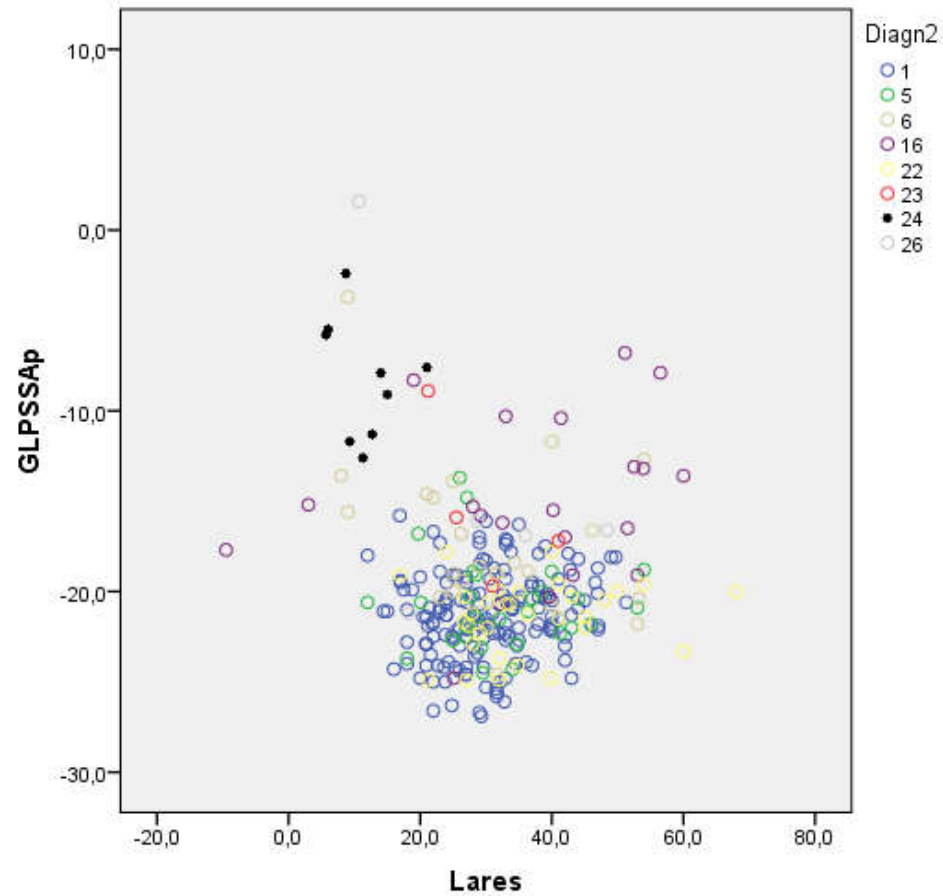
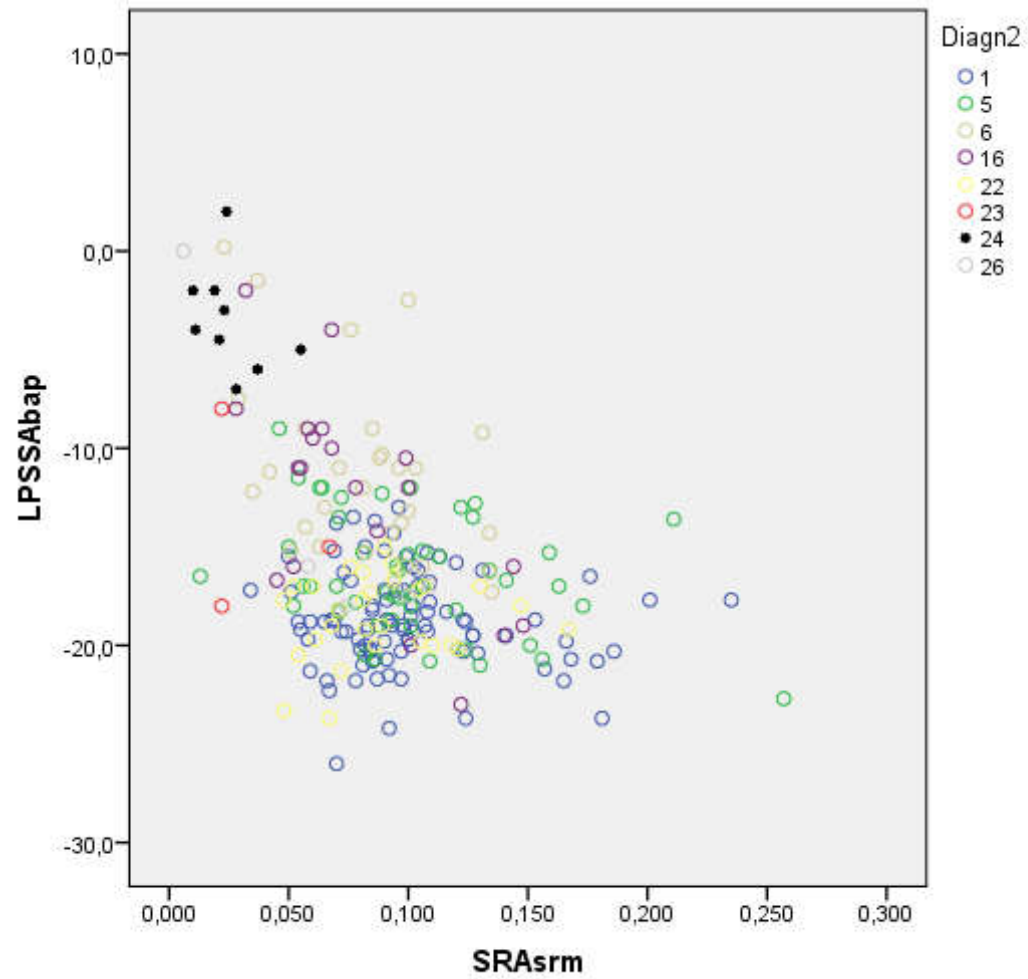
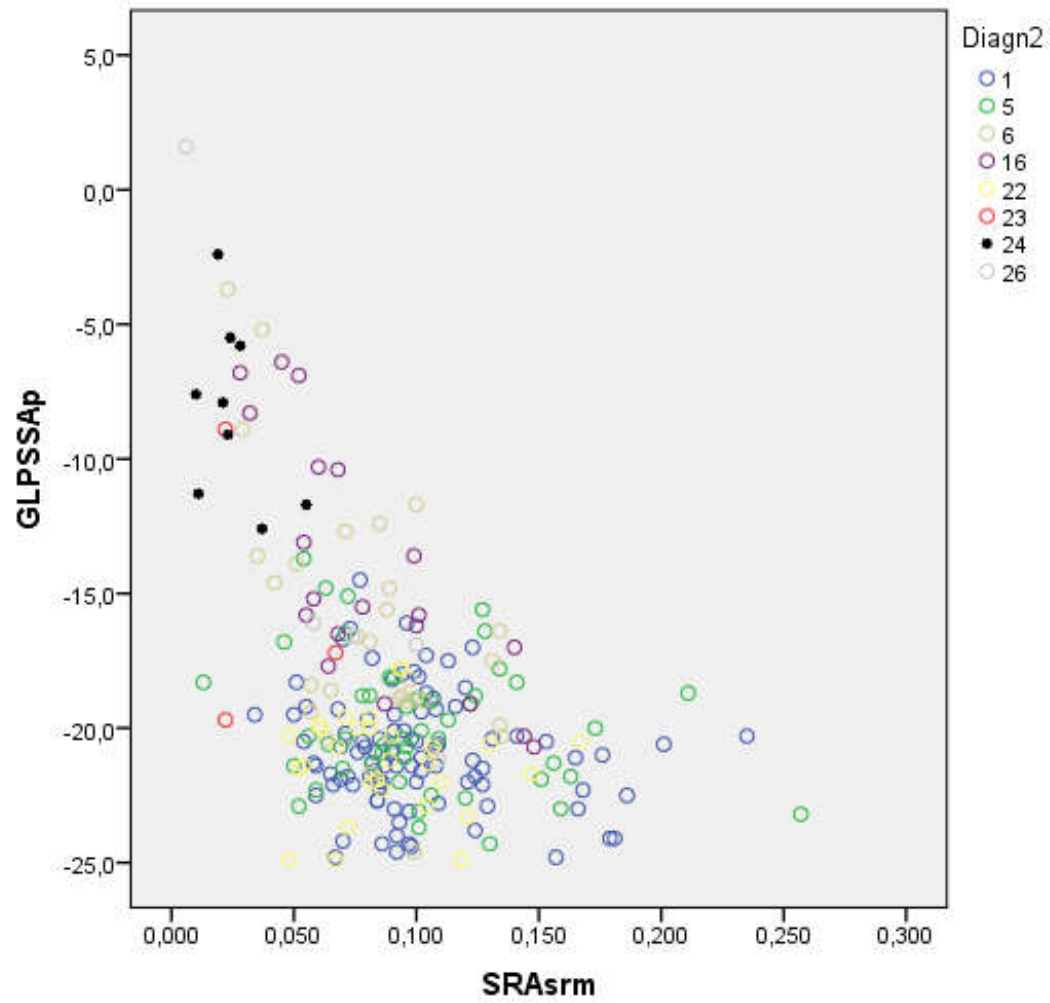
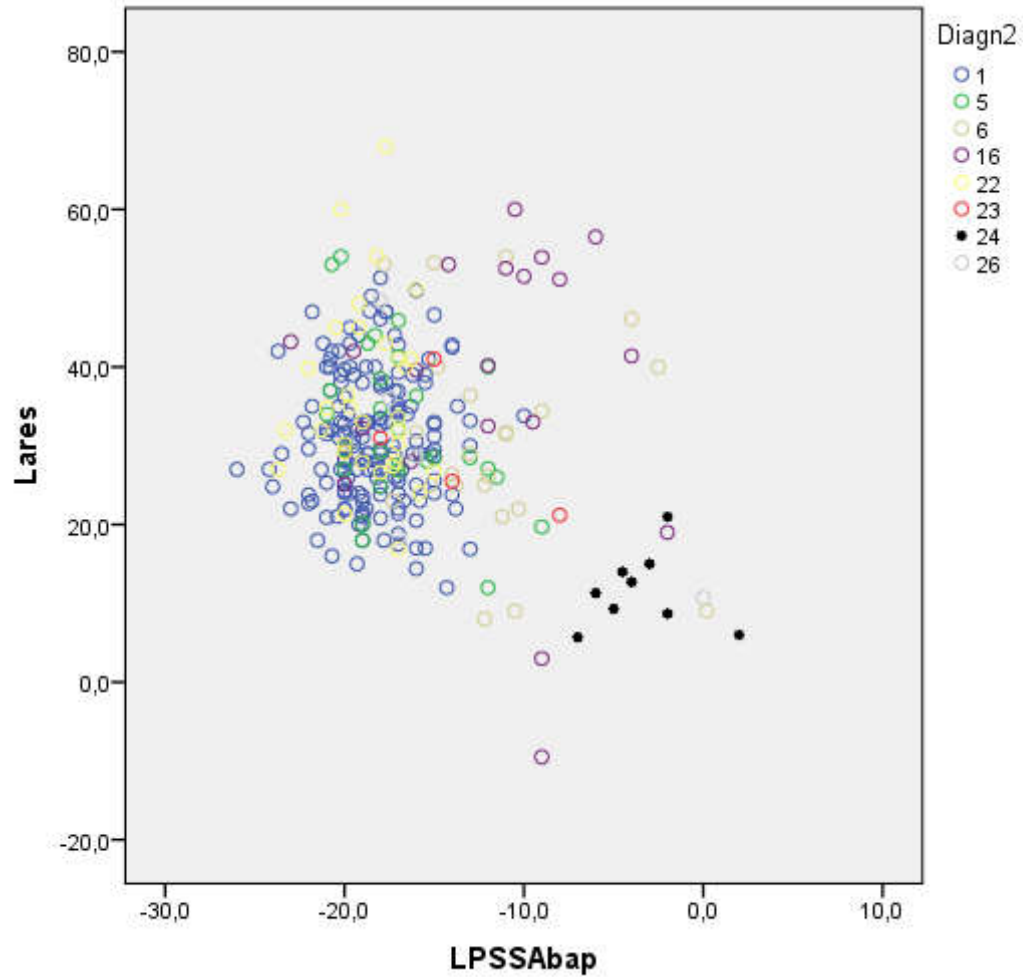


Figura 11 (a, b, c, d, e, f) grafico a dispersione con distribuzione delle varie classi di patologia per combinazione di indici di funzione atriale e di funzione sistolica longitudinale. Classi pazienti: 1=normali (N); 22 = atleti; 5 = cardiopatia ipertensiva ; 6= stenosi aortica (STAO); 16=cardiomiopatia ipertrofica (CMPI); 23= non compattazione miocardica (NCM); 26 = cardiopatie restrittive









Classi pazienti: 1=normali (N); 22 = atleti; 5 = cardiopatia ipertensiva ; 6= stenosi aortica (STAO); 16=cardiomiopatia ipertrofica (CMPI); 23= non compattazione miocardica (NCM); 26 = cardiopatie restrittive

Tabella e figure

Figura 12

Curva ROC per state variable= Amiloidosi; indipendente= lares

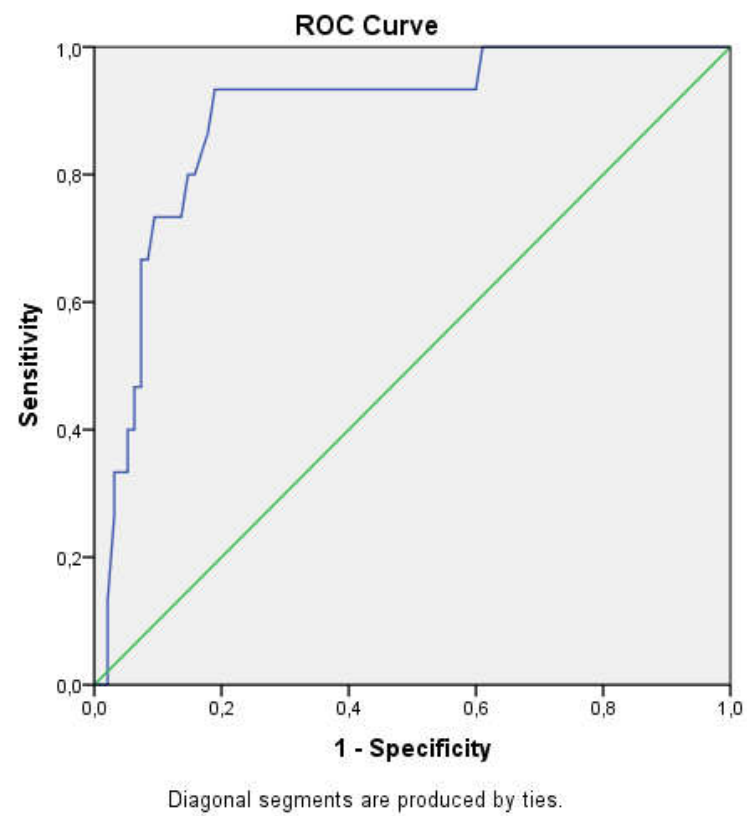
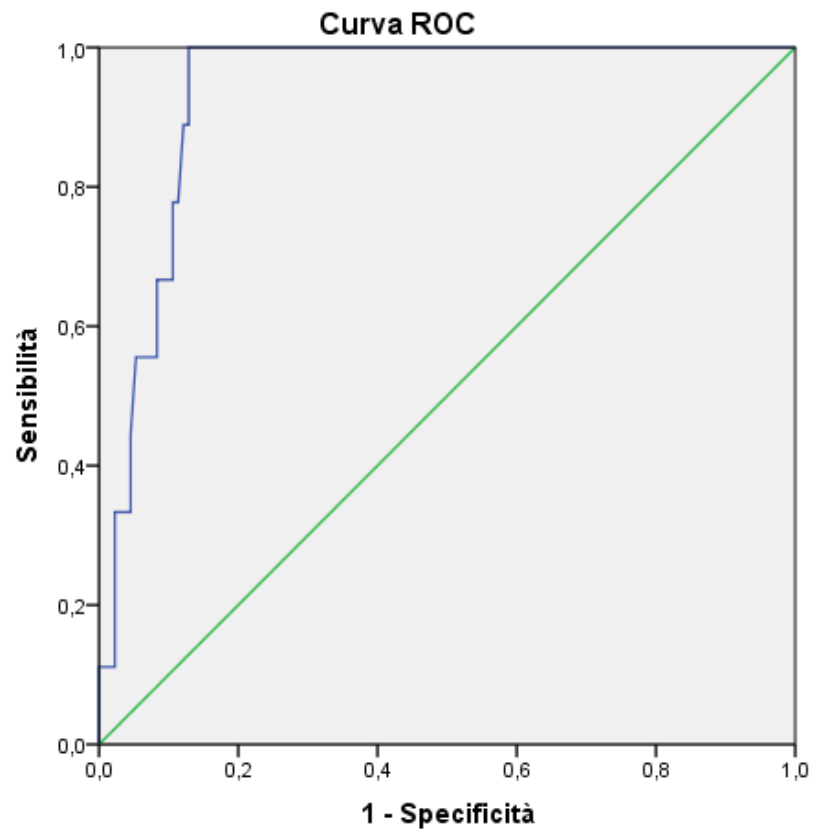
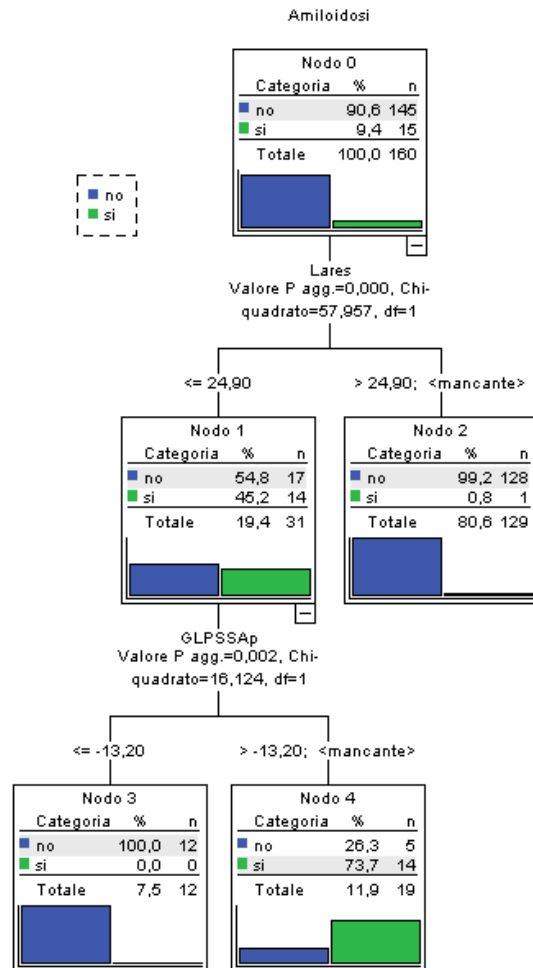


Figura 13
Curva ROC per state variable= Amiloidosi; indipendente= glpssap;



I segmenti diagonali vengono generati dalle correlazioni.

Figura 14 tree analysis



Classificazione

Osservate	Valori previsti		
	no	si	Percentuale di correttezza
no	140	5	96,6%
si	1	14	93,3%
Percentuale globale	88,1%	11,9%	96,3%

Metodo di crescita: CHAID ESAUSTIVO

Variabile dipendente: Amiloidosi

BIBLIOGRAFIA

Amil M. Shah, MD, MPH; Scott D. Solomon, MD Myocardial Deformation Imaging Current Status and Future Directions *Circulation*. 2012;125:e244-e248

Admundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am CollCardiol* 2006;47:789-93.

Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, et al. Two-dimensional strain—a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1247-53.

Tabelle e figure

Amunsden BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyssegen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JA, Smiseth OA, Slordahl SA: Non invasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am CollCardiol* 2006;47:789-793

Barbier P, Solomon SB, Schiller NB, Glantz SA. Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function. *Circulation* 1999 July 27;100:427-436.

Becker M, Hofmann R, Heussen N. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmural deformation in chronic myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:2560-2566

Bertini M, Mollema SA, Delgado V, Antoni ML, Bax JJ. Impact of time to reperfusion after acute myocardial infarction on myocardial damage assessed by left ventricular longitudinal strain. *Am J Cardiol* 2009;104:480-485

Blondheim DS, Kazatsker M, Friedman Z, Lysyansky P, Meiesel SR, Asif A, Smirin N, Shotan A. Effect of medical therapy for heart failure on segmental myocardial function in patient with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007;20:36-44

Tabelle e figure

Borg AN, Harrison JL, Argyle RA, Ray SG. Left ventricular torsion in primary chronic mitral regurgitation. *Heart* 2008;94:597-603

Braunwald. *Malattie del cuore, Trattato di medicina cardiovascolare*, Elsevier 2007

Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Cardiol* 2006;47:1894-900.

Buss SJ, Emami M, Mereles D, Korosoglou G, Kristen AV, Voss A, Schellberg D, Zugck C, Galuschky C, Giannitsis E, Hegenbart U, Ho AD, Katus HA, Schonland SO, Hardt SE. Longitudinal left ventricular function for prediction of survival in systemic light-chain amyloidosis: incremental value compared with clinical and biochemical markers. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Sep 18;60:1067-76

Chan J, Haekom L, Wong C, Leano R, Marwick TH. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two dimensional strain rate imaging to assess short axis and long axis myocardial function. *J Am Soc Cradiol* 2006;48:2026-2033

Tabelle e figure

Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two model speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2006;97:1661-1666

Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug 11;54:618-24

Choi JO ChoSW, Park SW. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *EUR j Echocardiogr* 2009;10:696-701

Covell JW. Tissue structure and ventricular wall mechanics. *Circulation* 2008;118:699-701

Dandel M, Hetzer R. Echocardiographic strain and strain rate imaging clinical application. *Int J Cardiol* 2009;132:11-24

Del bianco JP, Sengupta PP, Mookadam F, Khandheira BK. Role of echocardiography in the diagnosis of constrictive pericarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:24-33

Tabelle e figure

Devereux RB, Reichek W. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-619.

D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000;1(3):154–70

Dini F, *Fisiologia Clinica dell'apparato cardiovascolare*, Roma, Casa Editrice Scientifica Internazionale 2007.

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

Erik Lyseggen, MD; Helge Skulstad, MD; Thomas Helle-Valle, MD; Trond Vartdal, MD; Stig Urheim, MD, PhD; Stein Inge Rabben, PhD; Anders Opdahl, MD; Halfdan Ihlen, MD, PhD; Otto A. Smiseth, MD, PhD Myocardial Strain Analysis in Acute Coronary Occlusion A Tool to Assess Myocardial Viability and Reperfusion. *Circulation*. 2005;112:3901-3910

Tabelle e figure

Fonseca CG, Oxenham HC, Cowan BR, Occleshaw CJ, Young AA. Aging alters patterns of regional nonuniformity in LV strain relaxation: a 3-D MR tissue tagging study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H621–H630, 2003.

Galderisi M, Schiano Lomoriello V, Santoro A, Esposito R, Olibert M, Raia R Di Minno DMN, Guerra G, Mele D, Lombardi G. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1190-1198

Geyer H, Caracciolo G, Sengupta PP. Assessment of myocardial mechanism using speckle tracking echocardiography fundamentals and clinical application. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;23:351-369

Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Edvardsen T: Global longitudinal strain measured by two dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Science* 2007;113:287-296

Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Edvardsen T: Global longitudinal strain measured by two dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Science* 2007;113:287-296

Tabelle e figure

Gorcsan II, Abraham T, Agler DA et al echocardiography for cardiac resynchronisation therapy: recommendations for performance and reporting – report from ASE/DWG J Am Soc Echocardiogr 2008;21:191-213

Gulati VK, Katz WE, Gorcsan II. Mitral annular descent velocity by Tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. Am J Cardiol 1996;77:979-84

Hanekom L, Cho GY, Leano R, Jeffers L, Marwick TH. Comparison of two dimensional speckle and tissue Doppler strain measurements during dobutamine stress echocardiographic correlation. Eur Heart J 2007;28:1765-1772

Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA et al. Non invasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2001;38:53-8

Ishii K, Imai M, Suyama T, Maenaka M, Nagai T, Kawanami M, Seino Y. Exercise-induced post ischemic left ventricular delayed relaxation or diastolic stunning: is it reliable marker in detecting coronary artery disease? J Am Coll Cardiol 2009;53:698-705

Tabelle e figure

Josef Korinek, MD, Jianwen Wang, MD, PhD, Partho P. Sengupta, MD, Chinami Miyazaki, MD, Jesper Kjaergaard, MD, Eileen McMahon, PhD, Theodore P. Abraham, MD, and Marek Belohlavek, MD, PhD, Rochester, Minnesota. Two-Dimensional Strain—A Doppler-Independent Ultrasound Method for Quantitation of Regional Deformation: Validation In Vitro and In Vivo. *Journal of the American Society of Echocardiography* Volume 18 Number 12; 1247-1253

Jurcut R, Pappas CJ, Masci PG, D'hooge J. Detection of regional myocardial dysfunction in patients with acute myocardial infarction using velocity vector imaging. *J Am Soc Echocardiography* 2008;21:879-886

Kim MS, Kim YJ, Kim HK, Han JY, Chun HG, Kim HC, et al. Evaluation of left ventricular short- and long-axis function in severe mitral regurgitation using 2-dimensional strain echocardiography. *Am Heart J* 2009;157: 345-51

Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, et al. Two-dimensional strain—a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1247-53.

Tabelle e figure

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.

Ling HY, Canduro S, Pellikka P, Wang J, Urheim S, Yang EH, Rihal C, Belohlavek M, Khandhera B, Abraham TP. Usefulness of two-dimensional speckle strain for evaluation of left ventricular diastolic deformation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;98:1581-1586.

Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, Becker M, Thomas JD. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Jan;2:80-4

Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving

Tabelle e figure

echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:167-205.

Mullens W, Borowski AG, Tang WH. Tissue Doppler Imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation* 2009;119:62-70

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC. Recommendations for the evaluation of left ventricular ejection fraction by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:2539-50

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:165-93.

Nahum J, Bensaïd A, Dussault C, Macron L, Clémence D, Bouhemad B, Monin JL, Rande JL, Gueret P, Lim P. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010 May;3:249-56.

Tabelle e figure

Ng A, Stiges M, Pham PN, Tran da T, Leung DY. Incremental value of 2 dimensional speckle tracking strain imaging to wall motion analysis for detection of coronary artery disease in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Am Heart J* 2009; 158:836-844

Ng Ac, Tran da T, Newman M, Allaman C, Vidanic J, Kadappu KK, Boyd A, Thomas L, Leung DY. Comparison of myocardial tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 2008;102:79:884-889.

Ng AC, Tran da T, Newman M, Allman C, Vidaic J, Lo ST, Hopkins AP, Leung DY. Left ventricular longitudinal and radial synchrony and their determinants in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 Sep;21(9):1042-8.

Nicolosi GL manuale di ecocardiografia clinica. Padova, Piccin 2008

Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, et al. Measurement of ventricular torsion by two-dimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2034–41.

Tabelle e figure

Nucifora G, Marsan NA, Bertini M, Bax JJ. Reduced left ventricular torsion early after myocardial infarction is related to left ventricular remodeling. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3:433-442

Olson JM, Samad BA, Alam M. Prognostic value of pulse-wave tissue Doppler parameters in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2008;102:722-5.

Park YH, Kang SJ, Song JM, Kang DH, Park SJ. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:262-267.

Patricia Reant, MD,*† Louis Labrousse, MD,*† Stephane Lafitte, MD, PHD,*† Pierre Bordachar, MD,*† Xavier Pillois, PHD,* Liliane Tariosse, MS,* Simone Bonoron-Adele, MS,* Philippe Padois, MS,* Claude Deville, MD,† Raymond Roudaut, MD,† Pierre Dos Santos, MD, PHD*†. Experimental Validation of Circumferential, Longitudinal, and Radial 2-Dimensional Strain During Dobutamine Stress Echocardiography in Ischemic Conditions. *JACC* Vol. 51, No. 2, 2008 January 15, 2008:149–57

Tabelle e figure

Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE et al. How to diagnosis of heart failure: a consensus statement on diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50

Pepi M, Tamborini G, Galli C, Barbier P, Doria E, Berti M, Guazzi M, Fiorentini C. A new formula for echo-Doppler estimation of right ventricular systolic pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:20-26.

Perk G, Tunick PA, Kronzon I. Non Dopplertwo dimensional strain imaging by echocardiography from technical consideration: to clinical application. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:234-43

Picano E. ecocardiografia da stress, milano, springer, 2004

Popovi ZB, Kwon DH, Mishra M, Buakhamsri A, Greenberg NL, Thamarasan M, Flamm SD, Thomas JD, Lever HM, Desai MY. Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1299-1305

Tabelle e figure

Roes SD, Mollema SA, Lamb HJ, van derWall EE, de Roos A, Bax JJ. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrastenhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2009;104:312-7

Roes SD, Mollema SA, LambHJ, van der Wall EE, de roos A, Bax JJ. Validation of echocardiography two dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patient with cronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2008;21:262-267

Rosen BD, Fernandes VR, Nasir K, Helle-Valle T, Jerosch-Herold M, Bluemke DA, Lima JA. Age, increased left ventricular mass, and lower regional myocardial perfusion are related to greater extent of myocardial dyssynchrony in asymptomatic individuals: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 120: 859–866, 2009.

Schiano LomorielloV, galderis M, Rapacciuolo A, Santoro A, Maresca G, Ferrari LA, Piscione F, de Simone G. Speckle Tracking and succesfull post STEMI percutaneus coronary intervention: incremental value versus visual wall motion analysis. *J Cardiovasc Med* 2010;11:768-771.

Tabelle e figure

Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:366-76

Sjioli B, ORn S, Brunvand H. Diagnostic capability and reproducibility of strain by Doppler and by speckle tracking echocardiography in patient with acute myocardial infarction. *JACC cardiovasc Imaging* 2009;2:24-33

Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, Saba S, Gorcsan J 3rd. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006;113:960–8

Takeuchi M, Nishikage T, Nakai H; Kokumai M, Otani S, Lang RM. The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two dimensional speckle tracking echocardiography *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:36-44

Tabelle e figure

Tanaka H, Oishi Y, Mizuguchi Y, Emi S, Ishimoto T, Nagase N, Oki T. Three dimensional evaluation of dobutamine –induced changes in regional myocardial deformation in ischemic myocardium using ultrasonic strain measurement: the role of circumferential myocardial shortening. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1295-1299

Tanaka H, Oishi Y, Mizuguchi Y, Miyoshi H, Ishimoto T, Nagase N, et al. Contribution of the pericardium to left ventricular torsion and regional myocardial function in patients with total aortic stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1295-1299

Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiology* 1995;26:357-366.

Teske AJ, De Boeck BW, Melman Pg, Cramer MJ. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking echocardiography. *Cardiovasc ultrasound* 2007;5:27

Tabelle e figure

Vinerauno D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG,. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol* 2001;88:53-8

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.

Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K et al. strain rate imaging during during dbutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003;107:2120-6.

Weber KT, Brilla CG, Janicki JS, Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res* 1993;27:341-348. & AllaF, Kearney-Schwartz A, Radauceanu A, Das Dores S, Dousset B, Zannad F. Early changes in serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in patients with uncomplicated hypertension and type II diabetes. *Eur J Heart fail* 2006;8:147-153

Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013 Feb;26:185-91

Tabelle e figure

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

. Diego Real de Asúa, Ramón Costa, Jose María Galván, María Teresa Filigheddu, Davinia Trujillo, Julen Cadiñanos. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. Clinical Epidemiology ottobre 2014.

Cancer Imaging (2012) Multimodality imaging in amyloidosis Stephanie Howarda, Jyothi Jagannathana, Katherine Krajewskia, Angela Giardinoa, Katherine Zukotynskia, Kevin O'Reganb, Irene Ghobriala, Nikhil Ramaiyaa jacc 2012 Longitudinal Left Ventricular Function for Prediction of Survival in Systemic Light-Chain Amyloidosis Incremental Value Compared With Clinical and Biochemical Markers

Sebastian J. Buss, MD, Mostafa Emami, BSC, Derliz Mereles, MD, Grigorios Korosoglou, MD, Arnt V. Kristen, MD, Andreas Voss, PHD, Dieter Schellberg, PHD, Christian Zugck, MD, Christian Galuschky, MS, Evangelos Iannitsis, MD, Ute Hegenbart, MD, Anthony D. Ho, MD, Hugo A. Katus, MD, Stefan O. Schonland, MD, Stefan E. Hardt

Left Ventricular Structure and Function in Transthyretin-Related Versus Light-Chain Cardiac Amyloidosis

Tabelle e figure

Candida Cristina Quarta, MD; Scott D. Solomon, MD; Imran Uraizee, BS; Jenna Kruger, BS; Simone Longhi, MD; Marinella Ferlito, MD; Christian Gagliardi, MD; Agnese Milandri, MD; Claudio Rapezzi, MD; Rodney H. Falk, MD

J Am Soc Echocardiogr. 2010 June ; Independent Predictors of Survival in Primary Systemic (AL) Amyloidosis, Including Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Strain Imaging: An Observational Cohort Study Diego Bellavia, MD, PhD, MS, Patricia A. Pellikka, MD, Ghormallah B. Al-Zahrani, MBBS,

Theodore P. Abraham, MD, Angela Dispenzieri, MD, Chinami Miyazaki, MD, Martha Lacy, MD, Christopher G. Scott, MS, Jae K. Oh, MD, and Fletcher A. Miller Jr, MD

Effect of Combined Systolic and Diastolic Functional Parameter Assessment for Differentiation of Cardiac Amyloidosis From Other Causes of Concentric Left Ventricular Hypertrophy

Dan Liu, MD*; Kai Hu, MD*; Markus Niemann, MD; Sebastian Herrmann, MD; Maja Cikes, MD, PhD; Stefan Störk, MD, PhD; Philipp Daniel Gaudron, MD; Stefan Knop, MD; Georg Ertl, MD; Bart Bijmens, PhD; Frank Weidemann, MD

heart failure 2009 American Heart Association; Effect of Combined Systolic and Diastolic Functional Parameter Assessment for Differentiation of Cardiac Amyloidosis From Other Causes of Concentric Left Ventricular Hypertrophy Dan Liu, MD*; Kai

Tabelle e figure

Hu, MD*; Markus Niemann, MD; Sebastian Herrmann, MD; Maja Cikes, MD, PhD; Stefan Störk, MD, PhD; Philipp Daniel Gaudron, MD; Stefan Knop, MD; Georg Ertl, MD; Bart Bijnen, PhD; Frank Weidemann, MD

European Heart Journal Cardiovascular Imaging (2012) 13, 680–689 Comparison of right ventricular longitudinal strain imaging, tricuspid annular plane systolic excursion, and cardiac biomarkers for early diagnosis of cardiac involvement and risk stratification in primary systemic (AL) amyloidosis: a 5-year cohort study Diego Bellavia, Patricia A. Pellikka, Angela Dispenzieri, Christopher G. Scott, Ghormallah B. Al-Zahrani, Martha Grogan, Francesco Pitrolo, Jae K. Oh, and Fletcher A. Miller Jr

J Am Soc Echocardiogr. 2010 June ; 23(6): 643–652 Independent Predictors of Survival in Primary Systemic (AL) Amyloidosis, Including Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Strain Imaging: An Observational Cohort Study

Diego Bellavia, MD, PhD, MS, Patricia A. Pellikka, MD, Ghormallah B. Al-Zahrani, MBBS, Theodore P. Abraham, MD, Angela Dispenzieri, MD, Chinami Miyazaki, MD, Martha Lacy, MD, Christopher G. Scott, MS, Jae K. Oh, MD, and Fletcher A. Miller

Archives of Cardiovascular Disease (2013) 106, 528—540 Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management

Tabelle e figure

Actualités dans le diagnostic et la prise en charge de l'amylose

cardiaque Dania Mohtya, Thibaud Damyc, Pierre Cosnayd, Najmeddine Echahidia, Danielle Casset-Senone, Patrice Virot a, Arnaud Jaccard

Heart Fail Clin. 2011 July ; 7(3): 385–393. Amyloidotic Cardiomyopathy: Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Treatment

David C. Seldin, M.D., Ph.D., John L. Berk, M.D., Flora Sam, M.D., and Vaishali Sanchorawala, M.D.

Perlini S, Salinaro F, Musca F, Mussinelli R, Boldrini M, Raimondi A, Milani P, Foli A, Cappelli F, Perfetto F, Palladini G, Rapezzi C, Merlini G. Prognostic value of depressed midwall systolic function in cardiac light-chain amyloidosis. Journal of hypertension. 2014;32:1121-1131; discussion 1131

Cappelli F, Baldasseroni S, Bergesio F, Perlini S, Salinaro F, Padeletti L,

Attanà P, Paoletti Perini A, Moggi Pignone A, Grifoni E, Fabbri A, Marchionni N,

Gensini GF, Perfetto F. Echocardiographic and biohumoral characteristics in

patients with AL and TTR amyloidosis at diagnosis. Clin Cardiol. 2015

Tabelle e figure

Feb;38(2):69-75. doi: 10.1002/clc.22353. Epub 2015 Feb 2. PubMed PMID: 25645201.

Perlini S, Salinaro F, Musca F, Mussinelli R, Boldrini M, Raimondi A, Milani P, Foli A, Cappelli F, Perfetto F, Palladini G, Rapezzi C, Merlini G. Prognostic value of depressed midwall systolic function in cardiac light-chain amyloidosis. *J Hypertens*. 2014 May;32(5):1121-31; discussion 1131. doi: 10.1097/HJH.000000000000120. PubMed PMID: 24509117.

Cappelli F, Perlini S, Attanà P, Ciuti G, Salinaro F, Perfetto F. As we cannot afford to renounce to new generation echocardiography in systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2013 Sep;20(3):195-6. doi: 10.3109/13506129.2013.808993. Epub 2013 Jun 20. PubMed PMID: 23786581.

Table e figure

Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, Biagini E, Lorenzini M, Grigioni F, Leone O, Cappelli F, Palladini G, Rimessi P, Ferlini A, Arpesella G, Pinna AD, Merlini G, Perlini S. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*. 2013 Feb;34(7):520-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehs123. Epub 2012 Jun 28. PubMed PMID: 22745357.

Cappelli F, Porciani MC, Bergesio F, Perlini S, Attanà P, Moggi Pignone A, Salinaro F, Musca F, Padeletti L, Perfetto F. Right ventricular function in AL amyloidosis: characteristics and prognostic implication. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 May;13(5):416-22. doi: 10.1093/ejechocard/jer289. Epub 2011 Dec 16. PubMed PMID: 22180463.

Perlini S, Musca F, Salinaro F, Fracchioni I, Palladini G, Obici L, Albertini

Tabelle e figure

R, Moratti R, Lavatelli F, Palladini G, Rapezzi C, Merlini G. Functional correlates of N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) response to therapy in cardiac light chain (AL) amyloidosis. *Amyloid*. 2011 Jun;18 Suppl 1:96-7. doi: 10.3109/13506129.2011.574354035. Erratum in: *Amyloid*. 2011 Jun;18 Suppl 1:97. PubMed PMID: 21838447.

Palladini G, Barassi A, Klersy C, Pacciolla R, Milani P, Sarais G, Perlini S, Albertini R, Russo P, Foli A, Bragotti LZ, Obici L, Moratti R, Melzi d'Eril GV, Merlini G. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood*. 2010 Nov 4;116(18):3426-30. doi: 10.1182/blood-2010-05-286567. Epub 2010 Jul 19. PubMed PMID: 20644111.

Attanà P, Paoletti Perini A, Votta CD, Cappelli F, Pieragnoli P, Ricciardi G,

Tabelle e figure

Nesti M, Giomi A, Sacchi S, Chiostrini M, Padeletti L. QRS duration in left bundle branch block does not affect left ventricular twisting in chronic systolic heart failure. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014 Jul 31. doi: 10.1111/cpf.12181. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25077412.

Cappelli F, Baldasseroni S, Bergesio F, Padeletti L, Attanà P, Pignone AM, Grifoni E, Ciuti G, Fabbri A, Tarantini F, Marchionni N, Gensini GF, Perfetto F. Biohumoral markers as predictor of right ventricular dysfunction in AL Amyloidosis. *Amyloid*. 2014 Jun;21(2):97-102. doi: 10.3109/13506129.2014.884971. Epub 2014 Feb 11. PubMed PMID: 24517408.

Cappelli F, Porciani MC, Bergesio F, Perlini S, Attanà P, Moggi Pignone A, Salinaro F, Musca F, Padeletti L, Perfetto F. Right ventricular function in AL amyloidosis: characteristics and prognostic implication. *Eur Heart J Cardiovasc*

Tabelle e figure

Imaging. 2012 May;13(5):416-22. doi: 10.1093/ejehocard/jer289. Epub 2011 Dec 16.

PubMed PMID: 22180463.

Perfetto F, Porciani MC, Cappelli F. Rotational mechanics of the left ventricle in amyloid light chain amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2011 Dec 1;108(11):1686-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.08.018. PubMed PMID: 22077977.

Cappelli F, Porciani MC, Bergesio F, Perfetto F, De Antoniis F, Cania A, Tronconi F, Ricceri I, Padeletti L. Characteristics of left ventricular rotational mechanics in patients with systemic amyloidosis, systemic hypertension and normal left ventricular mass. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2011 Mar;31(2):159-65. doi: 10.1111/j.1475-097X.2010.00987.x. Epub 2010 Nov 5. PubMed PMID: 21310001.

Tabelle e figure

Porciani MC, Cappelli F, Perfetto F, Ciaccheri M, Castelli G, Ricceri I, Chiostrì M, Franco B, Padeletti L. Rotational mechanics of the left ventricle in AL amyloidosis. *Echocardiography*. 2010 Oct;27(9):1061-8. doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01199.x. PubMed PMID: 21039810.

Visual Assessment of Relative Apical Sparing Pattern Is More Useful Than Quantitative Assessment for Diagnosing Cardiac Amyloidosis in Borderline or Mildly Increased Left Ventricular Wall Thickness

Vincenzo Schiano-Lomoriello_Longitudinal strain of left ventricular basal segments and Ee' ratio differentiate primary cardiac amyloidosis at presentation from hypertensive hypertrophy an automated function imaging *Echocardiography* 2016

Tsang_Echocardiographic Evaluation of Cardiac Amyloid_Curr Cardiol Rep 2010 May 12 272-6

Tossavainen_Left Atrial Intrinsic Strain Rate Correcting for Pulmonary Wedge Pressure Is Accurate in Estimating Pulmonary Vascular Resistance in Breathless Patients_Echocardiography. 2016 Aug_33

Tabelle e figure

Time-Dependent Regional Myocardial Strains in Patients with Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction

Tanaka_Deformability of the pulsating left ventricular wall A new aspect elucidated by high resolution ultrasonic methods_Journal of cardiology

Strain and strain rate An emerging technology in the perioperative period_Ann Card Anaesth. 2016

Stampehl_Speckle Strain Echocardiography Predicts Outcome in Patients with Heart Failure with both Depressed and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction_Echocardiography 2015 Jan 32 1 71-8

Shiran_Two-dimensional strain echocardiography for diagnosing chest pain in the emergency room a multicentre prospective study by the Israeli echo research group_Eur Heart J Cardiovasc Imaging

Samaranayake_Right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension following sub-massive pulmonary embolism_The Clinical Respiratory Journal

Tabelle e figure

Recent advances in echocardiography_ strain and strain rate imaging oana

Raymundo Alain Quintana-Quezada_Use of Noninvasive Imaging in Cardiac Amyloidosis_Curr Treat Options Cardiovasc Med 2016 Jul 18 7 46

Queenie Lo M.D._Alterations in regional myocardial deformation assessed by strain imaging in cardiac amyloidosis _Echocardiography.2016

Predictive Value of Assessing Diastolic Strain Rate on Survival in Cardiac Amyloidosis Patients with Preserved Ejection Fraction

Porciani_Rotational Mechanics of the Left Ventricle in AL Amyloidosis_Echocardiography 2010

Pokharel_Clinical applications and prognostic implications of strain and strain rate imaging Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 13(7), 853–866 (2015)

Tabelle e figure

Phelan_ Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis_Heart-2012-Phelan-1442-8

Phelan_Application of a Parametric Display of Two-Dimensional Speckle-Tracking Longitudinal Strain to Improve the Etiologic Diagnosis of Mild to Moderate Left Ventricular Hypertrophy_J Am Soc Echocardiogr 2014 Aug 27 8 888-95

Perk_Non-Doppler Two-dimensional Strain Imaging by Echocardiography–From Technical Considerations to Clinical Applications_Journal of the American Society of Echocardiography

Perk_Non-Doppler Two-dimensional Strain Imaging by Echocardiography–From Technical Considerations to Clinical Applications_Journal of the American Society of Echocardiography

Nishtha Sareen_Strain Imaging From Physiology to Practical Applications in Daily Practice _ Cardiology in Review Volume 24, Number 2, March April 2016

coronary Microvascular Dysfunction is Related to Abnormalities in Myocardial Structure and Function in Cardiac Amyloidosis

Tabelle e figure

Mondillo_Speckle-Tracking Echocardiography A New Technique for Assessing Myocardial Function of LV function, several studies have recently extended its applicability to other cardiac chambers, such as the left atrium (LA)._J Ultrasound Med.

Longitudinal Myocardial Function Assessed by Tissue Velocity, Strain, and Strain Rate Tissue Doppler Echocardiography in Patients With AL (Primary) Cardiac Amyloidosis

Longitudinal Left Ventricular Function for Prediction of Survival in Systemic Light-Chain Amyloidosis

Liu_Echocardiographic Evaluation of Systolic and Diastolic Function in Patients With Cardiac Amyloidosis_The American Journal of Cardiology

Left Atrial Morphology, Size and Function in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Primary Hypertrophic Cardiomyopathy

Koyama_Echocardiographic Assessment of the Cardiac Amyloidoses_Circ J 2015 79 4 721-34

Tabelle e figure

karabay_Left Ventricular Torsion by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Patient with A-Type Amyloid Heart Disease J Am Soc Echocardiogr 2011 Jul24 7 818e 5-9

Identification of High-Risk Patients with Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction using Strain Doppler Echocardiography Correlation with Cardiac Magnetic Resonance Imagin

Huang_Early Impairment of Cardiac Function and Asynchronization of Systemic Amyloidosis with Preserved Ejection Fraction Using Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography_Echocardiography.2015

f_5608-CMC-Identification-of-High-Risk-Patients-with-Non-ST-Segment-Elevation-Myo.pdf_7475

Engvall_Can Myocardial Strain Differentiate Hypertrophic from Infiltrative Etiology of a Thickened Septum Echocardiography.2011

Effect of Combined Systolic and Diastolic Functional_Circ Cardiovasc Imaging-2013-Liu-1066-72

Tabelle e figure

Echocardiographic assessment of the cardiac amyloidoses circulation 2015

Diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy

Delayed Contrast Enhancement on MR Images of Myocardium past present future

Cardiac amyloidosis updates in diagnosis and management

Buss_ Longitudinal Left Ventricular Function for Prediction of Survival in Systemic Light-Chain Amyloidosis Incremental Value Compared With Clinical and Biochemical Markers_ Journal of the american college of cardiology

Bhatti_ Myocardial strain pattern in patients with cardiac amyloidosis secondary to multiple myeloma a cardiac MRI feature tracking studi_ Int J Cardiovasc Imaging. 2016 Oct 14

Barros-Gomes_ Prognosis of Light Chain Amyloidosis With Preserved LVEF Added Value of 2D Speckle-Tracking Echocardiography to the Current Prognostic Staging System_ JACC CARDIOVASCULAR IMAGING 2016

Tabelle e figure

Baccouche_Differentiating Cardiac Amyloidosis and Hypertrophic Cardiomyopathy by Use of Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography_Echocardiography 2012 Jul 29 666 877