

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

**DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOPATOLOGIA CLINICA
E MEDICINA SPERIMENTALE**
INDIRIZZO MALATTIE DEL CUORE E DEI VASI

COORDINATORE PROF. G. MARONE

TESI DI DOTTORATO

*Influenza dell'età sulla funzione longitudinale del ventricolo sinistro in soggetti
sani: studio effettuato con Doppler tissutale pulsato*

RELATORE

Ch.mo Prof. Oreste de Divitiis

CANDIDATO

Dr. Pasqualino Innelli

ANNO ACCADEMICO 2007-2008

INDICE

INTRODUZIONE.....pag. 3

PAZIENTI E METODI.....pag. 5

RISULTATI.....pag. 8

DISCUSSIONE.....pag. 11

CONCLUSIONI.....pag. 15

FIGURE E TABELLE.....pag. 16

BIBLIOGRAFIA.....pag. 28

INTRODUZIONE

Il Doppler tissutale pulsato è una metodica ultrasonora che rappresenta un utile complemento dell'esame eco-Doppler standard. Il posizionamento del volume campione del Doppler tissutale a livello dei diversi siti dell'anello mitralico consente di ottenere, con elevata fattibilità e elevata riproducibilità (1-4), informazioni sulla funzione longitudinale globale (sistolica e diastolica) del ventricolo sinistro. Considerata la sua relativa indipendenza dagli effetti del pre-carico (5,6) la velocità protodiastolica miocardica (E_m), misurata con il Doppler tissutale, è ritenuto un indice attendibile di rilasciamento miocardico (5). E' stata dimostrata, infatti, una correlazione significativa con τ , la costante di rilasciamento isovolumetrico misurata con il cateterismo cardiaco (5-8). Benchè i Ricercatori della Mayo Clinic preferiscano il posizionamento del volume campione a livello dell'anello mitralico settale (l'anello settale si muove in direzione più parallela al fascio ultrasonoro ed è meno influenzato dal movimento di traslazione del cuore) (6), l'American Society of Echocardiography incoraggia il posizionamento del volume-campione alla giunzione tra la parete ventricolare sinistra laterale e l'anello mitralico (3). E' stato dimostrato che il posizionamento del volume campione sull'anello mitralico settale, tende a sovrastimare la severità della disfunzione miocardica diastolica rispetto alla valutazione a livello dell'anello mitralico laterale (9). A tal proposito, è stato suggerito che la media dei valori anulari (settale + laterale / 2), possa fornire una valutazione complessiva della funzione diastolica miocardica. (5,8,10).

Dalla combinazione di una velocità dipendente dal precarico, come la velocità flussimetrica transmitralica proto-diastolica (E), con la media di una velocità precarico-indipendente come la velocità proto-diastolica miocardica (setto + parete laterale/2) è possibile ricavare un indice (rapporto E/ E_m) che consente una stima non invasiva, attendibile, del grado delle pressioni di

riempimento del ventricolo sinistro (10). Il rapporto E/Em, confrontato con i metodi standard, è risultato più accurato e più fattibile della manovra di Valsalva (riduzione del rapporto E/A > 0.5 rispetto alla base) e del flusso venoso polmonare (durata della velocità “atrial reverse” > 30 msec della durata della velocità A transmitralica) nella predizione dei valori delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro (10). Tale indice è stato validato anche in pazienti con scompenso cardiaco sia sistolico che diastolico (11).

La velocità sistolica miocardica (Sm), valutata con il Doppler tissutale a livello dell'anello mitralico, è ritenuta una importante misura della funzione longitudinale sistolica miocardica (12), la sua ampiezza, infatti, risulta fortemente ridotta in pazienti con severo scompenso cardiaco(13) e con cardiomiopatia dilatativa idiopatica (14). E' degno di nota che entrambe le velocità Em e Sm hanno mostrato un valore prognostico indipendente nella pratica clinica (15, 16).

Diversi Autori hanno studiato l'influenza dell'età sui parametri diastolici, misurati con il Doppler tissutale a livello dell'anello mitralico laterale (17-19) e settale (18-21). In quattro di questi studi è stata anche valutata la relazione del rapporto E/Em con l'età (17,18, 20,21).

Poche informazioni, invece, sono disponibili riguardo l'impatto dell'età sulle velocità miocardiche ottenute dalla media dei valori dell'anello mitralico settale e laterale.

Il presente studio ha lo scopo di valutare l'influenza dell'età sui valori medi delle velocità sistoliche e diastoliche tissutali in una popolazione di soggetti normali, in relazione alle variabili demografiche ed ecocardiografiche, e si propone di fornire dei valori di riferimento in accordo con le differenti decadi di età.

METODI

Popolazione dello studio

Abbiamo studiato 246 soggetti sani (160 maschi e 86 donne, dell'età media 40.9 ± 18.3 anni, range 10-82 anni) riferiti al nostro Laboratorio di ecocardiografia. Nessun soggetto aveva storia di malattie cardiovascolari (ipertensione arteriosa, diabete mellito, malattia coronarica o precedente infarto acuto del miocardio, stroke e attacchi ischemici transitori, malattie valvolari significative o scompenso cardiaco). Altri criteri di esclusione riguardavano l'età < 10 anni, sovrappeso (indice di massa corporea > 25.9 Kg/m²), dislipidemia (colesterolo totale > 190 mg/dl e trigliceridi > 150 mg/dl) oltre a qualsiasi tipo di anomalia dell'ECG a riposo.

Tutti i soggetti partecipanti allo studio hanno firmato un consenso informato approvato dal Comitato Etico della Nostra Università.

Procedure

L'esame ecocardiografico standard e l'analisi con Doppler tissutale pulsato sono stati effettuati con un apparecchio del tipo Vivid Seven (GE, Horten, Norvegia) equipaggiato con software per Doppler tissutale, utilizzando una sonda di 2.5 MHz.

Alla fine dell'esame ecocardiografico è stata valutata la pressione arteriosa sistolica e diastolica, ottenendo la media di tre misurazioni.

Esame ecocardiografico standard

Le misurazioni degli spessori e dei diametri del ventricolo sinistro sono state ottenute attraverso l'esame M-Mode, registrato nella sezione parasternale long-axis, in accordo con gli standards del

Nostro Laboratorio (22). La funzione sistolica del ventricolo sinistro è stata valutata come frazione di accorciamento endocardico. Lo spessore relativo di parete è stato determinato come il rapporto tra la somma dello spessore in diastole del setto e della parete posteriore e, il diametro telediastolico del ventricolo sinistro. La massa ventricolare sinistra è stata indicizzata per altezza elevata alla 2.7 (23). Il Doppler pulsato transmitralico è stato registrato in sezione apicale 4 camere, misurando l'ampiezza della velocità (m/s) flussimetrica proto-diastolica (E), atriale (A), il rapporto (E/A) ed il tempo di decelerazione della velocità E, in accordo con il metodo del Nostro Laboratorio (22).

Doppler tissutale pulsato

L'esame Doppler tissutale pulsato è stato effettuato con una sonda di frequenza compresa tra 3.5-4.0 MHz, modulando i filtri del segnale Doppler spettrale pulsato fino alla ricerca di un limite di Nyquist di 15-20 cm/s, ed utilizzando il minimo livello di gain ottimale. In sezione apicale 4 camere, un volume campione di 5 mm è stato sequenzialmente posizionato a livello dell'anello mitralico laterale e settale. Quale indice di funzione sistolica miocardica, è stata misurata la velocità S_m . Le velocità E_m , A_m ed il rapporto E_m/A_m sono stati valutati quali misure della funzione diastolica miocardica. Tutti i parametri misurati con il Doppler tissutale sono stati ottenuti come media dei valori misurati a livello dell'anello mitralico settale e laterale. Il rapporto tra la velocità protodiastolica E, valutata con il Doppler standard transmitralico e la media della velocità proto diastolica miocardica, misurata con il Doppler tissutale a livello dell'anello mitralico laterale e settale ($E_m \text{ laterale} + E_m \text{ settale}/2$) è stata calcolata quale indice delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro (10). Il metodo utilizzato per il Doppler tissutale e la riproducibilità del Nostro Laboratorio sono stati precedentemente descritti (24).

Analisi statistica

I dati sono stati espressi come media \pm deviazione standard. La statistica descrittiva è stata ottenuta con il metodo one-factor ANOVA e χ^2 ; il calcolo dell'esatto valore di p è stato effettuato secondo il Metodo Montecarlo. L'analisi di regressione lineare è stata effettuata per valutare le correlazioni univariate e multivariate dei parametri ottenuti con il Doppler tissutale pulsato. Il valore predittivo delle variabili è stato ottenuto con l'analisi di regressione multipla, includendo i possibili fattori confondenti. La collinearità è stata considerata accettabile ed il modello di regressione stabile per tolleranza > 0.70 . L'ipotesi nulla è stata respinta a valori di $p \leq 0.05$.

RISULTATI

La popolazione studiata è stata suddivisa in sette decenni di età: 10-19 anni, 20-29 anni, 30-39 anni, 40-49 anni, 50-59 anni, 60-69 anni, > 70 anni.

Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche cliniche ed i principali parametri ecocardiografici standard della popolazione studiata, in accordo alle diverse decenni di età.

Come atteso, si è osservato un incremento significativo dell'indice di massa corporea, della pressione arteriosa, dello spessore relativo di parete, e della massa ventricolare sinistra indicizzata, nelle diverse decenni di età. Al contrario, non si sono osservate differenze significative di frequenza cardiaca e frazione di accorciamento endocardico nei diversi gruppi di età. Per quanto riguarda i parametri Doppler standard, con l'età, la velocità flussimetrica E transmitralica si riduceva progressivamente, la velocità A flussimetrica transimitralica incrementava, mentre il tempo di decelerazione della velocità E ed il tempo di rilascio isovolumetrico si allungavano. Nessuno dei soggetti studiati presentava anomalie della cinesi regionale, né valvulopatie significative (dati non mostrati in tabella).

Nella tabella 2 sono riportati i risultati dei parametri Doppler tissutale pulsato ottenuti a livello dell'anello mitralico laterale e settale, il rapporto E/Em e i rispettivi valori medi, in accordo alle diverse decenni di età. Così come osservato per gli omologhi parametri flussimetrici, la velocità Em progressivamente si riduceva e la velocità Am progressivamente incrementa con l'età; questo si è osservato sia alla valutazione dell'anello mitralico laterale che settale ed altrettanto si è osservato per i valori medi. Allo stesso modo, anche la velocità Sm mostrava un trend alla progressiva riduzione con l'età, ma tale riduzione è risultata statisticamente significativa soltanto a livello dell'anello mitralico laterale e nei valori medi. Il rapporto E/Em medio è risultato particolarmente elevato nelle ultime tre decenni di età (50-59, 60-69 e > 70 anni), ($p < 0.0001$) come mostrato in

figura 1. In 16 dei totali 246 soggetti normali (6.5%) il rapporto E/Em medio è risultato > 10 anche se nessuno aveva un valore > 15 . In particolare, 5/45 sogetti (11.1%) nella decade 50-59, 5/25 (20.0%) nella decade 60-69 e 4/20 (20%) > 70 anni, mostravano un rapporto E/Em > 10 . Degno di nota è il dato che nella popolazione totale un rapporto E/Em > 10 individuava un pattern trasmitralico di tipo pseudonormale solo in 4 dei 246 soggetti (1.6%), mentre la maggior parte dei soggetti con rapporto E/Em > 10 (4.9%) presentava un pattern diastolico da alterato rilasciamento. Le figure 2 e 3 rappresentano un rapporto E/Em in un giovane (17 anni di età) e in un adulto (57 anni di età) rispettivamente.

Relazioni univariate dei parametri Doppler tissutale

L'età ha mostrato una stretta correlazione con Am laterale ($r = 0.50$), Am settale ($r = 0.57$) e Am medio ($r = 0.60$) (tutte le $p < 0.0001$), con Em laterale, Em settale e medio (tutte le $p < 0.0001$) (Figura 4), con il rapporto E/Em (tutte le $p < 0.0001$) (Figura 5) e con Sm laterale ($r = -0.38$; $p < 0.0001$), Sm settale ($r = -0.14$, $p < 0.05$) e Sm medio ($r = -0.37$; $p < 0.0001$) (Figura 6). Per quanto riguarda le altre variabili cliniche, l'indice di massa corporea è risultato significativamente correlato con Am (settale: $r = 0.36$, $p < 0.0001$; laterale: $r = 0.28$, $p < 0.002$; medio: $r = 0.35$, $p < 0.0001$), Em (settale: $r = -0.29$, laterale: $r = -0.31$, medio: $r = -0.32$, tutte le $p < 0.0001$) e con il rapporto E/Em medio ($r = 0.16$, $p < 0.01$); la frequenza cardiaca è risultata associata con Sm (settale: $r = 0.21$, $p < 0.001$; laterale: $r = 0.28$, $p < 0.0001$; medio: $r = 0.30$, $p < 0.0001$), la pressione pulsatoria (ma non la pressione arteriosa sistolica e diastolica) è risultata correlata con Em (settale: $r = -0.35$, laterale: $r = -0.35$, medio: $r = -0.38$, tutte le $p < 0.0001$) e con il rapporto E/Em (settale: $r = 0.28$, laterale: $r = 0.32$, medio: $r = 0.36$, tutte le $p < 0.0001$). Tra le variabili ecocardiografiche, la massa ventricolare sinistra indicizzata è risultata correlata con Em (settale: $r = -0.33$, laterale: $r = -0.32$, medio: $r = -0.34$, tutte le $p < 0.0001$) e con il rapporto E/Em medio ($r = 0.16$, $p < 0.01$), lo spessore relativo di parete con Am (settale: $r = 0.18$, laterale: $r = 0.18$, medio: $r = 0.21$, $p < 0.001$), con Sm

(laterale: $r = -0.18$, $p < 0.005$; medio: $r = -0.16$, $p < 0.01$), con Em (settale: $r = -0.33$, laterale: $r = -0.38$, medio: $r = -0.39$, $p < 0.0001$) e con il rapporto E/Em medio ($r = 0.27$, $p < 0.0001$).

La frazione di accorciamento endocardico è risultata marginalmente correlata ad Sm (settale: $r = 0.13$, $p < 0.05$, laterale: $r = 0.13$, $p < 0.05$, medio: $r = 0.15$, $p < 0.01$).

Analisi di regressione lineare multipla

L'analisi di regressione lineare multipla è stata effettuata per identificare le associazioni indipendenti tra le principali variabili demografiche, cliniche ed ecocardiografiche ed i parametri valutati con il Doppler tissutale pulsato. Attraverso questo tipo di analisi, l'età è risultato essere il principale predittore indipendente della Em media, Am media e del rapporto E/Em medio, mentre la frequenza cardiaca è stato il principale predittore di Sm medio, con un contributo indipendente addizionale dell'età (tabella 3).

DISCUSSIONE

Il presente studio conferma ed amplia i dati precedentemente pubblicati riguardo l'influenza dell'età sui parametri sistolici e diastolici del ventricolo sinistro, valutati con l'analisi Doppler tissutale dell'anello mitralico e del rapporto E/Em. La tabella 4 riassume le principali caratteristiche ed i principali risultati degli studi che precedentemente hanno analizzato i parametri, valutati con il Doppler tissutale pulsato, sia a livello dell'anello mitralico laterale che settale. Solo due di questi studi hanno valutato l'anello mitralico a livello settale e laterale, ma, ad ogni modo, a nostra conoscenza, siamo i primi a fornire informazioni riguardo la media delle velocità miocardiche sistoliche e diastoliche. Dati simili sono stati descritti utilizzando misure effettuate off-line con il Color Doppler tissutale, metodo che studia le velocità miocardiche medie, non istantanee come il Doppler tissutale pulsato (25-26). Altro dato da tenere necessariamente in considerazione è che la nostra popolazione è stata altamente selezionata, escludendo non solo soggetti con qualsivoglia malattia cardiovascolare (incluse ipertensione arteriosa e coronaropatie), ma anche soggetti con lieve sovrappeso.

Alcuni ricercatori preferiscono effettuare l'esame Doppler tissutale pulsato posizionando il volume campione esclusivamente sul versante settale dell'anello mitralico, adducendo come argomentazione che esso si muove parallelamente al fascio Doppler di osservazione e, dunque risulta meno influenzato dai movimenti di traslazione del cuore (6). Altri, invece, ritengono più accurato il campionamento a livello della giunzione della parete laterale del ventricolo sinistro con l'anello mitralico (2), tenendo in considerazione che le velocità registrate a livello dell'anello mitralico settale potrebbero essere influenzate dalle dinamiche del ventricolo destro. Il razionale di

utilizzare la media dei valori ottenuti a livello settale e laterale deriva dall'osservazione che, dalla valutazione della disfunzione diastolica, emerge una chiara discrepanza qualora si utilizzi il versante settale o il versante laterale dell'anello mitralico, in particolare si sovrastima nel primo caso, si sottostima nel secondo (9). In aggiunta, è stato dimostrato che, in soggetti normali, l'ampiezza della velocità Em è significativamente maggiore a livello del versante laterale dell'anello mitralico, rispetto al versante settale (27). Tenendo in considerazione queste evidenze, noi abbiamo ottenuto i valori medi tra le misure effettuate con il Doppler tissutale a livello settale ed a livello laterale, e il rapporto E/Em medio è stato ottenuto utilizzando la Em media (settale + laterale/2). I risultati del presente studio dimostrano che l'età produce un progressivo danneggiamento della funzione miocardica sistolica (Sm) e del rilasciamento miocardico (Em), ed un incremento sia dell'attività atriale (Am) che delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro (rapporto E/Em). Il massimo incremento del rapporto E/Em è stato osservato nelle ultime tre decadi di età, infatti l'11.1 % nella decade 50-59 anni e il 20% sia nella decade 60-69 anni sia nel gruppo di età > 70 anni presentava un valore > 10. Un rapporto E/Em > 10 di solito, è predittivo di una pressione di incuneamento capillare polmonare > 15 mmHg, con una sensibilità del 97% ed una specificità del 78% (5). Ad ogni modo, in soggetti con normale funzione sistolica, come nei soggetti sani del nostro studio, un cut-off > 15 dovrebbe essere considerato più appropriato per identificare un significativo incremento delle pressioni di riempimento (15) e nessuno dei soggetti della nostra popolazione presenta un rapporto E/Em che supera questo valore. Dati simili sono stati osservati anche da altri Autori che hanno utilizzato il versante settale (20, 21) o il versante laterale (17) dell'anello mitralico ma non la media delle due misurazioni. E', a tal proposito, interessante osservare che, un rapporto E/Em > 10 identifica un pattern diastolico di tipo pseudo normale solo in una percentuale molto ridotta della nostra popolazione totale (1.6%), mentre la maggioranza dei soggetti con un rapporto

$E/Em > 10$ ha mostrato un pattern diastolico da alterato rilasciamento, con una importante riduzione della ampiezza della velocità protodiastolica miocardica (Em), espressione di una disfunzione del rilasciamento miocardico correlato all'età.

I risultati della nostra analisi di regressione lineare multipla forniscono ulteriori informazioni. L'età risulta essere il principale determinante della riduzione della Em media e dell'incremento di Am medio e del rapporto E/Em medio. La associazione dell'età con queste misurazioni è risultata indipendente dalla influenza di fattori confondenti di tipo clinico ed ecocardiografico, inclusa la pressione pulsatoria, un riconosciuto indice di stiffness arteriosa (28) e lo spessore relativo di parete, un accurato marker dei cambiamenti della geometria del ventricolo sinistro (29). È degno di nota che entrambi, pressione pulsatoria e spessore relativo di parete sono fortemente influenzati dall'età (30,31).

I nostri risultati suggeriscono, dunque, che la fisiologica, età-correlata, alterazione della funzione longitudinale diastolica del ventricolo sinistro, interviene in maniera indipendente dai cambiamenti della stiffness arteriosa e dalla geometria ventricolare sinistra. Sebbene questi dati abbiano un chiaro valore clinico, è necessario sottolineare alcuni meccanismi fisiopatologici che sono alla base dell'influenza dell'età sulla funzione diastolica miocardica. La progressiva alterazione del rilasciamento diastolico con l'età, è stato in primo luogo descritta da studi sperimentali (32) e successivamente confermata nell'uomo da valutazioni invasive (33) e non invasive (34, 35). Con l'età, il prolungamento del tempo di rilasciamento isovolumetrico e la riduzione della compliance contribuiscono alla alterazione delle fasi precoci della attività diastolica miocardica. Tutto questo è dovuto alle modificazioni ultrastrutturali dei cardiomiociti riguardanti il trasporto del calcio cellulare attraverso il reticolo sarcoplasmatico (32). È degno di nota che la velocità protodiastolica miocardica (Em) è un accurato indice di rilasciamento miocardico, dal momento che è stata

chiaramente dimostrata una significativa relazione tra la ampiezza di E_m con i valori di τ valutati con tecnica invasiva (5-8). Allo stesso modo la alterazione età-correlata della performance sistolica miocardica del ventricolo sinistro è stata precedentemente documentata sia nelle cavie (36) che nell'uomo (37). Utilizzando il Doppler tissutale pulsato, Yu et al. (19) hanno mostrato una progressiva riduzione di ampiezza, con l'età, della S_m misurata a livelli del versante settale, laterale, inferiore e posteriore dell'anello mitralico. La nostra esperienza amplia tali informazioni, dal momento che tale riduzione riguarda anche la media dei valori di S_m , mentre non raggiunge la significatività statistica a livello del versante settale dell'anello mitralico. Nel modello di analisi multivariata, la frequenza cardiaca, si è rivelata il principale predittore della S_m media. I cambiamenti della relazione forza-frequenza correlati all'età, sono stati precedentemente dimostrati su muscoli papillari isolati di guinea-pigs (38). Nel presente studio la graduale riduzione di S_m con l'età, non è associata con la riduzione della frazione di accorciamento endocardico, discrepanza, tra l'altro, già descritta da altri autori (39). Gli effetti dell'età sulla funzione longitudinale miocardica, evidenziabili con il Doppler tissutale pulsato, può precedere gli effetti dannosi, età correlati, sulla funzione sistolica della camere ventricolare sinistra. La progressiva alterazione della funzione longitudinale miocardica, osservata nei soggetti normali, anche con studi di risonanza magnetica, potrebbe essere correlata a più ridotti volumi della camera ventricolare ed un incremento degli spessori parietali, modificazioni che intervengono con l'età (40). Nella nostra casistica di popolazione normale, la riduzione, osservata con l'età, della ampiezza di S_m è correlata all'incremento dello spessore di parete che si presenta con l'età. Tale dato indica lo sviluppo di geometria concentrica nella popolazione anziana.

CONCLUSIONI

I nostri dati hanno dimostrato, in una vasta popolazione di soggetti normali altamente selezionata, la influenza indipendente dell'età sugli indici di funzione diastolica e sistolica, ottenuti dalla media dei valori di S_m ed E_m , misurati con il Doppler tissutale pulsato, sia a livello settale che laterale.

Il presente studio, fornisce anche valori normali delle variabili tissutali divise per decenni di età. Tali parametri, potrebbero essere utilizzati come riferimento nella valutazione quantitativa della funzione miocardica diastolica e sistolica in pazienti con malattie cardiache.

La fisiologica influenza dell'età sui parametri Doppler tissutale, quando analizziamo la funzione miocardica longitudinale del ventricolo sinistro, in pazienti con malattie cardiovascolari, deve essere attentamente presa in considerazione così come avviene quando si utilizza il Doppler flussimetrico transmitralico.

FIGURE E TABELLE

Legenda delle Figure

Figura 1: Incremento del rapporto E/E_m medio in accordo alle diverse decadi di età

Figure 2: Il rapporto E/E_m medio in un giovane normale di 17 anni misura 5.7.

Pannello in alto: Doppler flussimetrico trans mitralico, Pannello in basso: Doppler tissutale pulsato dell'anello mitralico settale (sinistra) e laterale (destra)

Figura 3: Il rapporto E/E_m medio in un soggetto normale di 58 anni misura 7.2.

Pannello in alto: Doppler flussimetrico transmitralico, Pannello in basso: Doppler tissutale pulsato dell'anello mitralico settale (sinistra) e laterale (destra)

Figura 4: Grafico di dispersione con retta di regressione della correlazione tra età con E_m laterale (pannello in alto a sinistra), E_m settale (pannello in alto a destra) ed E_m medio (pannello in basso)

Figura 5: Grafico di dispersione con retta di regressione della correlazione tra età con E/E_m laterale (pannello in alto a sinistra), E/E_m settale (pannello in alto a destra) ed E/E_m medio (pannello in basso).

Figura 6: Grafico di dispersione con retta di regressione della correlazione tra età con S_m laterale (pannello in alto a sinistra), S_m settale (pannello in alto a destra) ed S_m medio (pannello in basso).

Figura 1

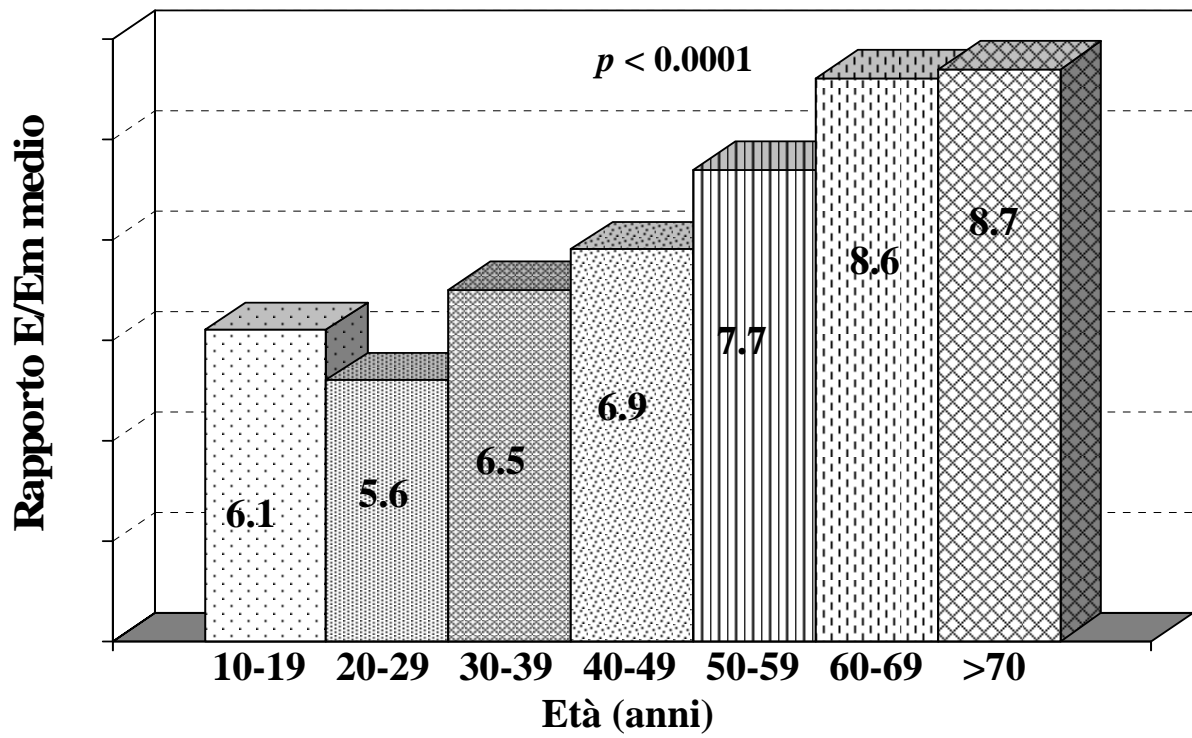


Figura 1: Incremento del rapporto E/E_m medio in accordo alle diverse decadi di età

Figura 2

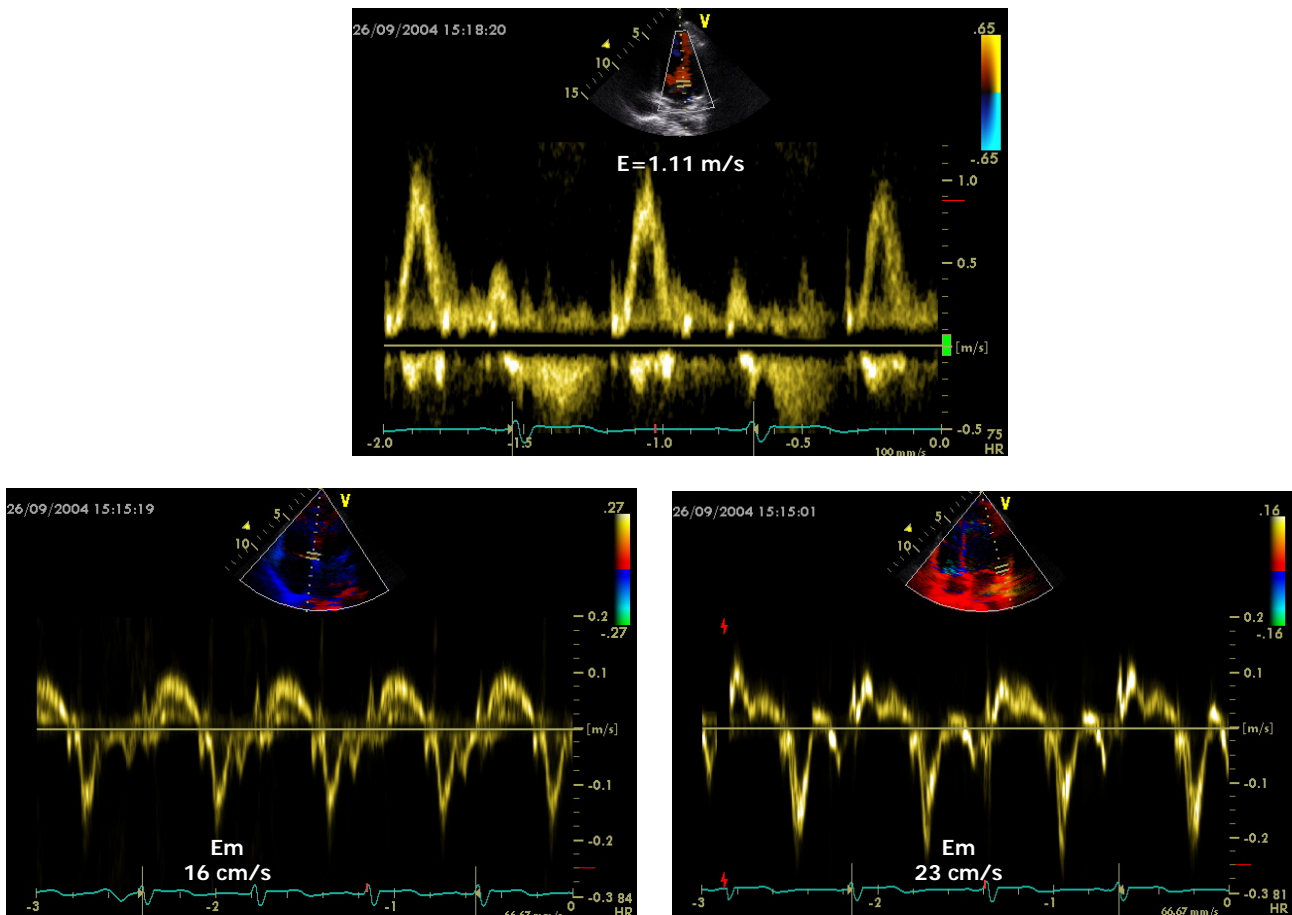


Figure 2: Il rapporto E/E_m medio in un giovane normale di 17 anni misura 5.7.

Pannello in alto: Doppler flussimetrico trans mitralico, Pannello in basso: Doppler tissutale pulsato dell'anello mitralico settale (sinistra) e laterale (destra)

Figura 3

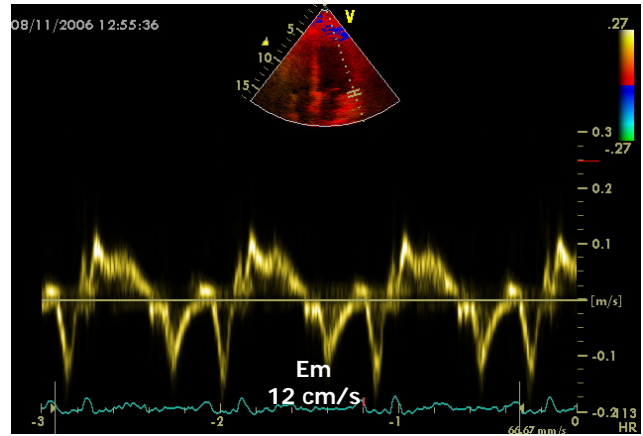
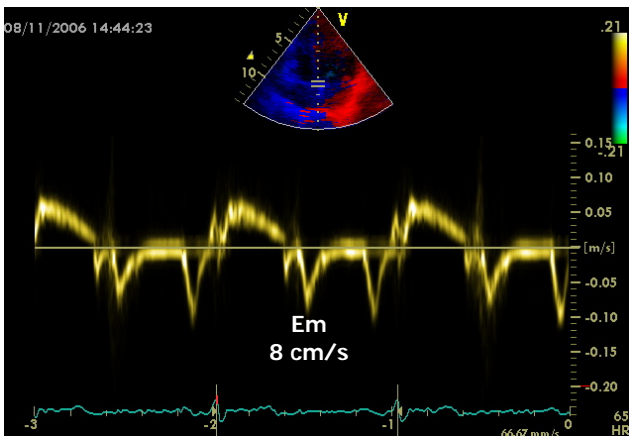
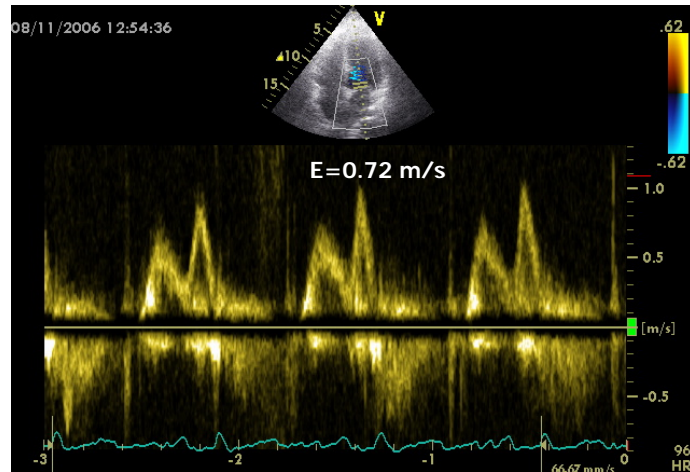


Figura 3: Il rapporto E/E_m medio in un soggetto normale di 58 anni misura 7.2.

Pannello in alto: Doppler flussimetrico trans mitralico, Pannello in basso: Doppler tissutale pulsato dell'anello mitralico settale (sinistra) e laterale (destra)

Figura 4

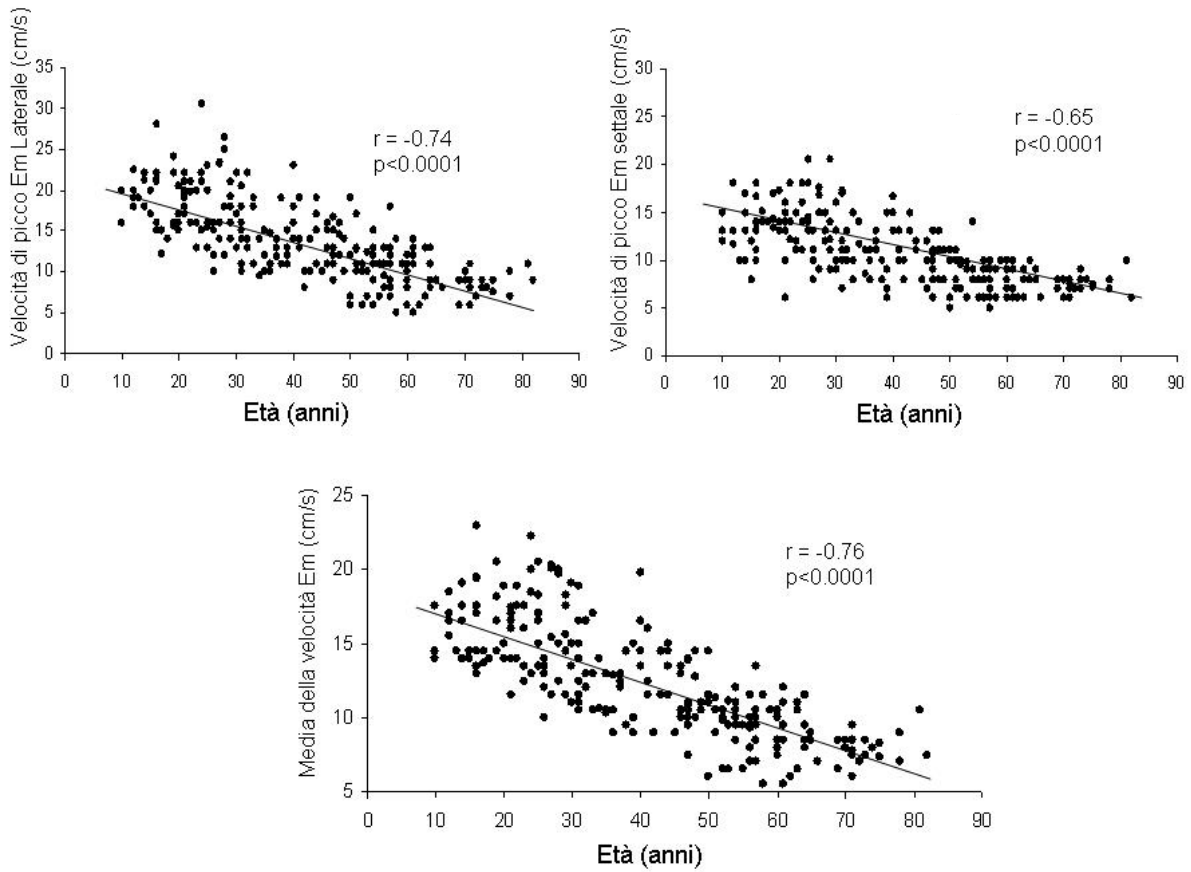


Figura 4: Grafico di dispersione con retta di regressione della correlazione tra età con E_m laterale (pannello in alto a sinistra), E_m settale (pannello in alto a destra) ed E_m medio (pannello in basso)

Figura 5

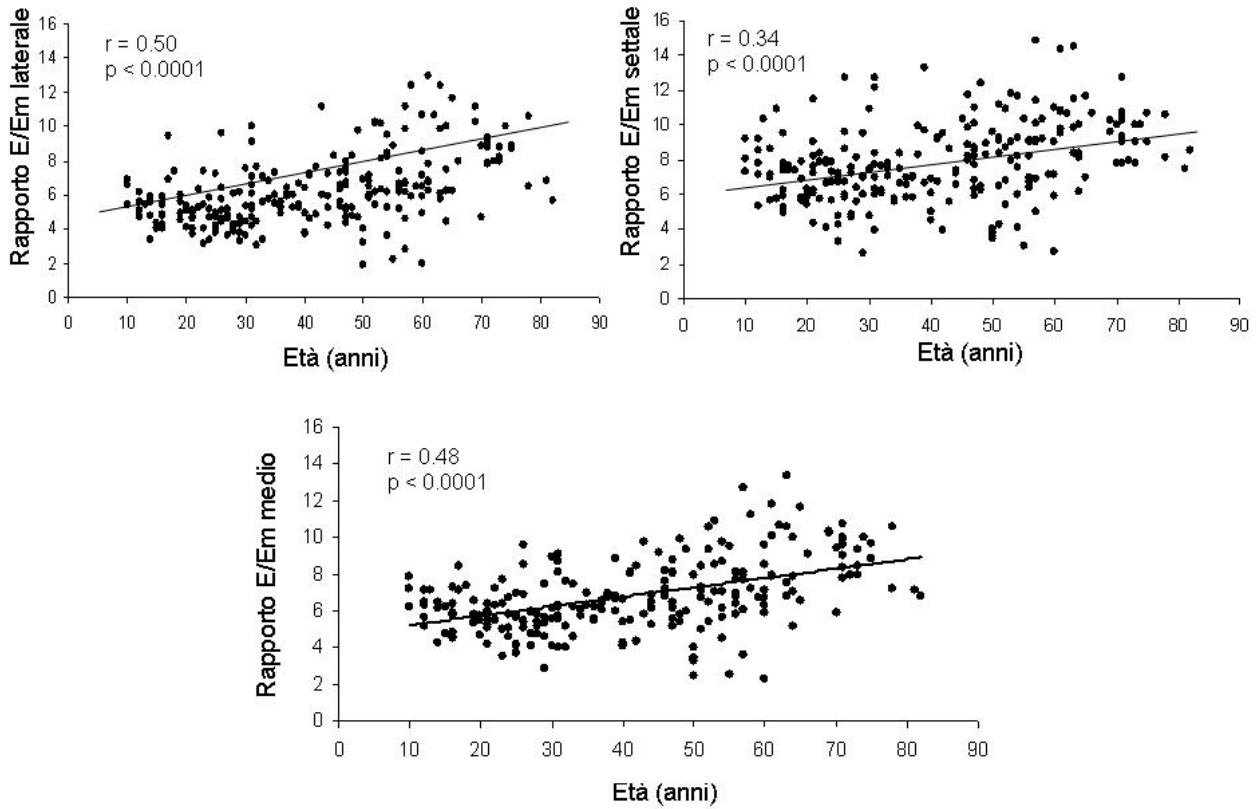


Figura 5: Grafico di dispersione con retta di regressione della correlazione tra età con E/E_m laterale (pannello in alto a sinistra), E/E_m settale (pannello in alto a destra) ed E/E_m medio (pannello in basso).

Figura 6

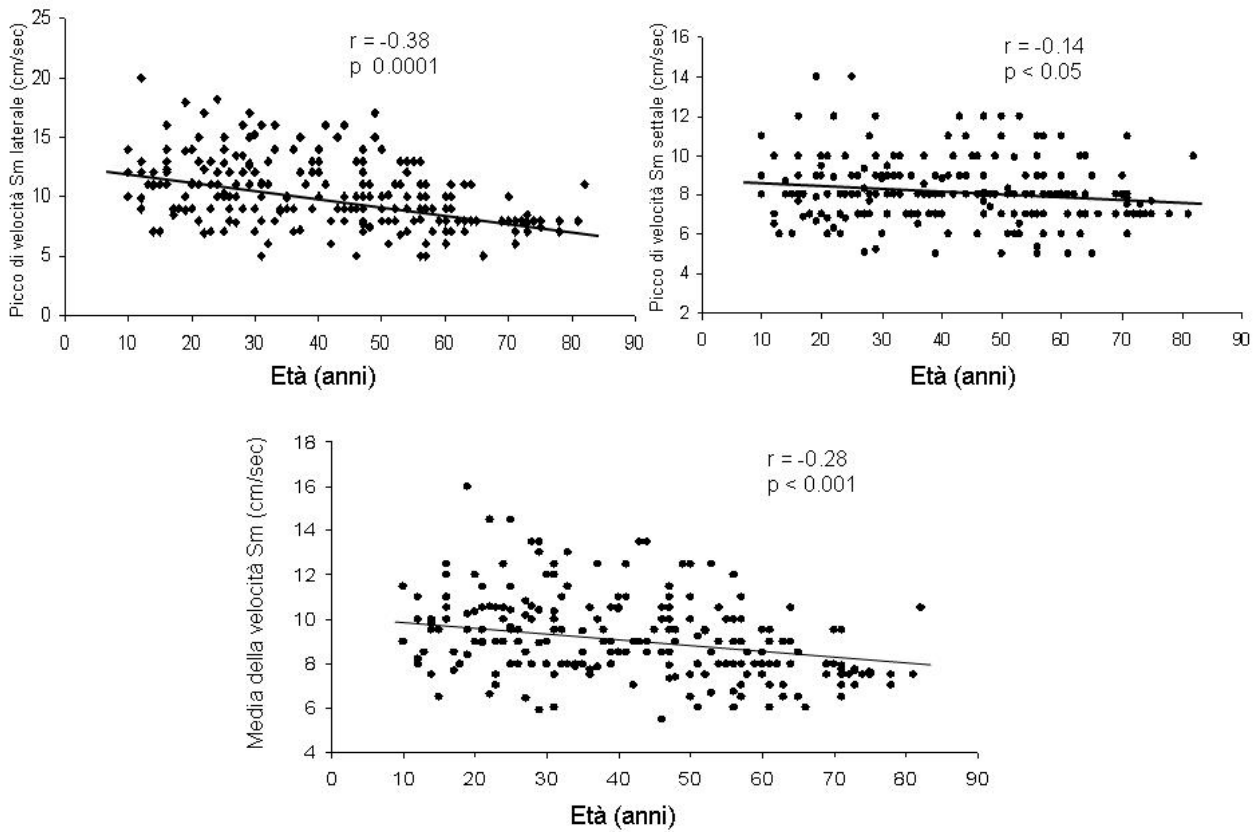


Figura 6: Grafico di dispersione con retta di regressione della correlazione tra età con S_m laterale (pannello in alto a sinistra), S_m settale (pannello in alto a destra) ed S_m medio (pannello in basso).

Tabella 1. Caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche standard della popolazione studiata in accordo con le decadi di età.

	10-19 anni (n= 34)	20-29 anni (n= 49)	30-39 anni (n= 36)	40-49 anni (n= 37)	50-59 anni (n= 45)	60-69 anni (n= 25)	> 70 (n=20)	<i>p</i>
Maschi / Femmine	23/11	29/17	24/12	25/12	30/15	16/9	13/7	NS
Età (anni)	14.8 ± 2.6	24.4 ± 2.9	33.8 ± 3.1	44.8 ± 2.9	54.3 ± 2.9	62.8 ± 2.6	73.6 ± 3.6	<0.0001
IMC(Kg/m ²)	21.4 ± 3.3	22.1 ± 2.4	23.5 ± 2.6	23.8 ± 2.5	23.9 ± 2.0	24.8 ± 2.4	24.7 ± 2.8	<0.0001
PAS (mmHg)	112.6 ± 11.7	115.0 ± 13.5	115.6 ± 12.4	119.5 ± 13.8	127.0 ± 13.2	131.4 ± 13.0	139.0 ± 8.4	<0.001
PAD (mmHg)	70.9 ± 7.6	73.2 ± 8.9	73.9 ± 8.8	74.2 ± 8.7	77.7 ± 7.0	77.9 ± 7.2	78.2 ± 5.9	< 0.005
PP (mmHg)	41.8 ± 7.9	42.4 ± 9.6	41.1 ± 7.7	45.3 ± 9.2	49.3 ± 9.7	56.0 ± 10.3	60.7 ± 5.2	<0.0001
FC (bpm)	76.6 ± 9.7	73.3 ± 10.4	72.7 ± 10.1	70.9 ± 11.4	71.8 ± 14.6	69.2 ± 11.8	73.0 ± 10.9	NS
SRP	0.32 ± 0.04	0.34 ± 0.05	0.34 ± 0.06	0.36 ± 0.08	0.37 ± 0.07	0.38 ± 0.06	0.39 ± 0.05	<0.0001
MVSi (g/m ^{2.7})	29.8 ± 6.4	29.5 ± 6.3	32.7 ± 7.4	32.9 ± 9.8	34.7 ± 7.2	34.9 ± 7.2	39.3 ± 7.0	<0.0001
FAc (%)	33.9 ± 4.0	32.1 ± 6.1	32.4 ± 5.5	34.0 ± 9.9	32.3 ± 6.1	31.9 ± 9.0	28.6 ± 7.9	NS
Velocità E(m/s)	0.99 ± 0.13	0.86 ± 0.16	0.81 ± 0.18	0.81 ± 0.16	0.68 ± 0.19	0.70 ± 0.19	0.69 ± 0.13	<0.0001
Velocità A (m/s)	0.57 ± 0.12	0.55 ± 0.13	0.56 ± 0.16	0.65 ± 0.13	0.64 ± 0.20	0.76 ± 0.20	0.82 ± 0.13	<0.0001
Rapporto E/A	1.83 ± 0.44	1.62 ± 0.36	1.45 ± 0.29	1.28 ± 0.29	1.07 ± 0.22	0.94 ± 0.21	0.86 ± 0.21	<0.0001
TD (ms)	158.9 ± 30.3	170.7 ± 31.4	176.8 ± 32.2	200.4 ± 53.6	203.9 ± 40.0	205.1 ± 42.9	223.1 ± 25.4	<0.0001
TRIV (ms)	72.5 ± 12.1	70.6 ± 15.7	75.9 ± 16.0	79.0 ± 17.5	78.7 ± 14.6	84.1 ± 11.9	86.8 ± 11.6	<0.0001

FAc = frazione di accorciamento endocardica, FC = frequenza cardiaca, IMC = indice di massa corporea, MVSi = massa ventricolare sinistra indicizzata, PAD = pressione arteriosa diastolica, PAS = pressione arteriosa sistolica, PP = pressione pulsatoria, TD = tempo di decelerazione, , TRIV = tempo di rilasciamento isovolumetrico, SRP = spessore relativo di parete.

Tabella 2. Parametri misurati con il Doppler tissutale pulsate dell'anello mitralico.

	10-19 anni (n= 34)	20-29 anni (n= 49)	30-39 anni (n= 36)	40-49 anni (n = 37)	50-59 anni (n= 45)	60-69 anni (n= 25)	70-79 anni (n = 20)	<i>p</i>
Anello mitralico laterale								
Picco di Velocità S _m (cm/s)	11.2 ± 2.9	11.5 ± 2.7	10.7 ± 2.9	10.8 ± 2.9	8.5 ± 2.2	8.3 ± 1.6	7.9 ± 1.3	<0.0001
Picco di Velocità E _m (cm/s)	18.9 ± 3.2	18.1 ± 4.0	14.3 ± 3.5	13.6 ± 3.2	10.7 ± 3.1	9.6 ± 2.6	8.5 ± 1.3	<0.0001
Picco di Velocità A _m (cm/s)	7.7 ± 2.0	8.0 ± 2.7	8.7 ± 2.3	10.7 ± 2.5	10.9 ± 2.5	11.2 ± 2.8	11.4 ± 2.9	<0.0001
Rapporto E/E _m	5.4 ± 1.2	4.9 ± 1.2	6.2 ± 1.7	6.4 ± 2.3	7.5 ± 2.0	8.1 ± 2.7	8.3 ± 1.4	<0.0001
Anello mitralico settale								
Picco di velocità S _m (cm/s)	8.1 ± 2.6	8.2 ± 2.0	7.9 ± 1.2	8.7 ± 1.4	7.7 ± 1.7	7.2 ± 1.9	7.1 ± 1.3	NS
Picco di velocità E _m (cm/s)	13.5 ± 2.7	13.4 ± 3.1	11.1 ± 2.7	10.6 ± 2.5	8.8 ± 2.9	7.7 ± 1.4	7.5 ± 1.2	<0.0001
Picco di velocità A _m (cm/s)	6.6 ± 1.5	7.2 ± 1.6	8.0 ± 2.1	9.2 ± 1.8	9.8 ± 1.9	10.2 ± 2.6	10.4 ± 2.0	<0.0001
Rapporto E/E _m	7.5 ± 1.5	6.7 ± 1.9	7.6 ± 2.1	8.0 ± 1.9	8.4 ± 2.1	9.8 ± 2.7	9.6 ± 1.5	<0.0001
Valori medi								
Picco di velocità S _m (cm/s)	9.7 ± 2.6	9.8 ± 1.9	9.3 ± 1.7	9.8 ± 1.8	8.5 ± 1.7	7.9 ± 1.2	7.8 ± 1.2	<0.0001
Picco di velocità E _m (cm/s)	16.4 ± 2.4	15.8 ± 2.9	12.7 ± 2.6	12.1 ± 2.5	9.7 ± 2.6	8.6 ± 1.8	8.0 ± 1.2	<0.0001
Picco di velocità A _m (cm/s)	7.0 ± 1.7	7.5 ± 1.9	8.4 ± 2.0	9.7 ± 2.3	10.3 ± 1.7	10.8 ± 2.2	11.1 ± 2.1	<0.0001
Rapporto E/E _m	6.1 ± 1.2	5.6 ± 1.2	6.5 ± 1.3	6.9 ± 1.5	7.7 ± 2.2	8.6 ± 2.4	8.7 ± 2.3	<0.0001

Tabella 3. Analisi di correlazione multipla dei parametri Doppler tissutale nella popolazione totale

1. Predittori di S_m medio

	Coefficienti non standardizzati	Coefficienti standardizzati (beta)	p<	Tolleranza
Età	-0.020	-0.253	0.005	0.823
Frequenza cardiaca	0.051	0.348	0.0001	0.970
Pressione pulsatoria	0.001	0.002	NS	0.825
Indice di massa corporea	0.240	0.026	NS	0.859
Spessore relativo di parete	-0.004	-0.015	NS	0.868
R^2 Cumulativo = 0.198, E.S. = 1.79 cm/s, $p < 0.0001$				

2. Predittori di E_m medio

	Coefficienti non standardizzati	Coefficienti standardizzati (beta)	p<	Tolleranza
Età	-0.128	-0.732	0.0001	0.822
Frequenza cardiaca	0.026	0.008	NS	0.970
Pressione pulsatoria	0.012	0.024	NS	0.824
Indice di massa corporea	-0.051	-0.047	NS	0.861
Spessore relativo di parete	-0.254	-0.091	0.05	0.869
Cumulative $R^2 = 0.590$, SE = 2.47 cm/s, $p < 0.0001$				

3. Predittori di A_m medio

	Coefficienti non standardizzati	Coefficienti standardizzati (beta)	p<	Tolleranza
Età	0.001	0.545	0.0001	0.822
Frequenza cardiaca	0.045	0.212	0.0001	0.970
Pressione pulsatoria	0.010	0.061	NS	0.804
Indice di massa corporea	0.001	0.167	0.002	0.861
Spessore relativo di parete	0.004	0.011	NS	0.869
Cumulative $R^2 = 0.421$, SE = 1.89 cm/s, $p < 0.0001$				

4. Predittori del rapporto E/ E_m medio

	Coefficienti non standardizzati	Coefficienti standardizzati (beta)	p<	Tolleranza
Età	0.043	0.414	0.0001	0.798
Frequenza cardiaca	0.002	0.013	NS	0.970
Pressione pulsatoria	0.029	0.162	0.01	0.824
Indice di massa corporea	0.028	0.041	NS	0.851
Spessore relativo di parete	0.557	0.019	NS	0.869
Cumulative $R^2 = 0.262$, SE = 1.67, $p < 0.0001$				

Tabella 4. Principali risultati di precedenti lavori che hanno analizzato i valori normali del Doppler tissutale pulsato in soggetti sani

Autore	No. di sogetti (età range)	Sito dell'anello mitralico utilizzato	Rapporto E/E_m (sito dell'anello per E_m)	Valori di riferimento per decenni di età	Analisi Multivariata
Tighe et al (17)	103 normali (20-88)	Laterale	SI (Laterale)	E _m , A _m , E/E _m	SI
Munagala et al (18)	1012 normali (45-70)	Settale e Laterale (no media)	SI (Settale e Laterale, no media)	E _m , A _m , E/E _m	No
Yu et al (19)	138 normali (20-82)	Settale+Laterale+Anteriore +Inferiore+Posteriore (no media)	No	E _m , A _m , S _m	No
De Sutter et al (20)	174 normali 86 ipertesi (21-87)	Settale	SI (Settale)	E _m , E/E _m	SI
Van de Veire et al (21)	249 normali (18-82)	Settale	SI (Settale)	E _m , E/E _m	SI

BIBLIOGRAFIA

1. Isaaq K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66–75.
2. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, Griffin BP, Thomas JD, Klein AL. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:108–14.
3. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standard Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167–84.
4. Galderisi M, Dini FL, Temporelli PL, Colonna P, de Simone G. Doppler echocardiography for the assessment of left ventricular diastolic function: methodology, clinical and prognostic value. *Ital Heart J Suppl* 2004;5:86–7.
5. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30: 1527–33.
6. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474–80.

7. Rodriguez L, Garcia M, Ares M, Griffin BP, Nakatani S, Thomas JD. Assessment of mitral annular dynamics during diastole by Doppler tissue imaging: comparison with mitral Doppler inflow in subjects without heart disease and in patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1996;131:982–7.
8. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by Tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:278–85.
9. Park HS, Naik SD, Aronow SW, Visintainer PF, Das M, McClung JA et al. Differences of lateral and septal mitral annulus velocity by Tissue Doppler imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 2006;98: 970–2.
10. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and Tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102: 1788–94.
11. Bruch C, Grude M, Muller J, Breithardt G, Wichter T. Usefulness of Tissue Doppler imaging for estimation of left ventricular filling pressures in patients with systolic and diastolic heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95:892–5.
12. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J 3rd. Mitral annular descent velocity by Tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996;77:979–84.
13. Alam M, Wardell J, Andersson E, Nordlander R, Samad B. Assessment of left ventricular function using mitral annular velocities in patients with congestive heart failure with or without the presence of significant mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:240–5.
14. Mishiro Y, Oki T, Yamada H, Wakatsuki T, Ito S. Evaluation of left ventricular contraction abnormalities in patients with dilated cardiomyopathy with the use of pulsed Tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:913–20.

15. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, Wright RS, Ommen SR et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/Em is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:360–7.
16. Nikitin NP, Loh PH, de Silva R, Ghosh J, Khaleva OY, Goode K et al. Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2006;92:775–9.
17. Tighe DA, Vinch CS, Hill JC, Meyer TE, Goldberg RJ, Aurigemma GP. Influence of age on assessment of diastolic function by Doppler tissue imaging. *Am J Cardiol* 2003;91:254–7.
18. Munagala VK, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Association of newer diastolic function parameters with age in healthy subjects: a population based study. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:1049–56.
19. Yu WC, Lee WS, Huang WP, Wu CC, Lin YP, Chen CH. Evaluation of cardiac function by tissue Doppler echocardiography: hemodynamic determinants and clinical application. *Ultrasound Med Biol* 2005;31:23–30.
20. De Sutter J, De Backer J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender, and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (Em) and the ratio of transmitral early peak velocity to Em(E/Em). *Am J Cardiol* 2005;95:1020–3.
21. Van de Veire NR, De Backer J, Ascoop AK, Middernacht B, Velghe A, De Sutter JD. Echocardiographically estimated left ventricular end-diastolic and right ventricular systolic pressure in normotensive healthy individuals. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006;22:633–41.
22. Galderisi M, Paolisso G, Tagliamonte MR, Alfieri A, Petrocelli A, de Divitiis M et al. Is insulin action a determinant of left ventricular relaxation in uncomplicated essential hypertension? *J Hypertens* 1997;15: 745–50.

23. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251–60.
24. Galderisi M, Caso P, Severino S, Petrocelli A, de Divitiis O, Mininni N. Myocardial diastolic impairment due to left ventricular hypertrophy involves basal septum more than other walls: analysis by pulsed Doppler Tissue Imaging. *J Hypertension* 1999;17:685–93.
25. Nikitin NP, Witte KKA, Thackray SDR, de Silva R, Clark AL, Cleland JGF. Longitudinal ventricular function: normal values of atrioventricular annular and myocardial velocities measured with quantitative two dimensional color Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16:906–21.
26. Lind B, Eriksson M, Roumina S, Nowark J, Brodin LA. Longitudinal isovolumic displacement of the left ventricular myocardium assessed by tissue velocity Echocardiography in healthy individuals. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:255–65.
27. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by pulsed wave Doppler tissue imaging in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:618–28.
28. Safar ME. Pulse pressure in essential hypertension: clinical and therapeutical implications. *J Hypertens* 1989;7:769–76.
29. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Laragh JH et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550–8.
30. Franklin SS. Cardiovascular risk related to increased diastolic, systolic and pulse pressure. An epidemiologic point of view. *Pathol Biol* (Paris) 1999;47:594–603.
31. de Simone G, Daniels SR, Kimball TR, Roman MJ, Romano C, Chinali M et al. Evaluation of concentric left ventricular geometry in humans: evidence for age-related systematic underestimation. *Hypertension* 2005; 45:64–8.

32. Kaufman TM, Horton JW, White DJ, Mahony L. Age-related changes in myocardial relaxation and sarcoplasmic reticulum function. *Am J Physiol* 1990;259:H309–16.
33. Hirota Y. A clinical study of left ventricular relaxation. *Circulation* 1980; 62:756–63.
34. Spirito P, Maron BJ, Bonow RO. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclide angiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* 1986;7: 518–26.
35. Sagie A, Benjamin EJ, Galderisi M, Larson MG, Evans JC, Fuller DL et al. Reference values for Doppler indexes of left ventricular diastolic filling in the elderly. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:570–6.
36. Urthaler F, Walker AA, James TN. The effect of aging on ventricular contractile performance. *Am Heart J* 1978;96:481–5.
37. Port S, Cobb FR, Coleman RE, Jones RH. Effect of age on the response of the left ventricular ejection fraction to exercise. *N Engl J Med* 1980;303:1133–7.
38. Rumberger E, Timmermann J. Age-changes of the force-frequency relationship and the duration of action potential of isolated papillary muscles of guinea pig. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1976;35:277–84.
39. Palmieri V, Russo C, Arezzi E, Pezzullo S, Sabatella M, Minichiello S et al. Relations of longitudinal left ventricular systolic function to left ventricular mass, load, and Doppler stroke volume. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:348–55.
40. Nikitin NP, Loh PH, de Silva R, Witte KK, Lukaschuk EJ, Parker A et al. Left ventricular morphology, global and longitudinal function in normal older individuals: a cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiol* 2006;108:76–83.