

1222·2022
800
ANNI



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Università degli Studi di Padova

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina DIMED

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità
Pubblica

Tesi di Laurea Magistrale

VALUTAZIONE ECOCARDIOGRAFICA DEI
DETERMINANTI DELLA DISSIPAZIONE
DELL'ENERGIA CINETICA NEL VENTRICOLO
SINISTRO MEDIANTE LA NUOVA TECNICA
HYPERDOPPLER

Relatore: Prof. Donato Mele

Laureanda: Silvia Grandi

Matricola: 1152382

ANNO ACCADEMICO 2021/22

INDICE

ABSTRACT	1
1.INTRODUZIONE	5
1.1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL VENTRICOLO SINISTRO	5
1.2. PARAMETRI ECOGRAFICI PER LA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO	6
1.2.2. La frazione di eiezione	6
1.2.3. Global longitudinal strain	7
1.3. FLUIDODINAMICA INTRACARDIACA	8
1.3.2. Moto vorticoso nella fluidodinamica intracardiaca e dissipazione dell'energia cinetica	9
1.3.3. Vortici nel rimodellamento cardiaco	10
1.4. TECNICHE DI STUDIO DEI VORTICI INTRACARDIACI	11
1.4.1. Tecnica color Doppler	11
1.4.2. CMR	12
1.4.3. Eco-PIV	13
1.4.4. Tecniche ultrasonore non contrastografiche: Blood Speckle Imaging, Vector Flow Mapping e HyperDoppler	15
2.SCOPO DELLO STUDIO	19
3.MATERIALI E METODI	21
3.1 ESAME ECOCARDIOGRAFICO STANDARD	21
3.2 ESAME ECOCARDIOGRAFICO HYPERDOPPLER	22
3.3 ANALISI DELLE IMMAGINI HYPERDOPPLER	23
3.4 ANALISI STATISTICA.....	23
4.RISULTATI	25
4.1. CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI	25
4.2. DATI ECOCARDIOGRAFICI.....	26

4.3. EFFETTO DELL'ETÀ SU gKED.....	27
4.4. EFFETTO DELL'ETA' SU ALTRI PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI ...	28
5. DISCUSSIONE	35
6. CONCLUSIONI.....	39
7. BIBLIOGRAFIA.....	41

ABSTRACT

Razionale. La valutazione ecocardiografica della funzione del ventricolo sinistro si basa abitualmente su parametri di meccanica cardiaca e sull'analisi dei flussi ematici transvalvolari ma, negli ultimi anni, sono stati considerati nuovi parametri derivati dallo studio della fluidodinamica intracardiaca. Purtroppo, questi parametri sono stati ottenuti con tecniche non implementabili nella pratica clinica quotidiana o non validate. Molto recentemente è stata messa a punto una nuova tecnica ecocardiografica, denominata HyperDoppler, che permette oggi, in modo pratico, lo studio della dissipazione dell'energia cinetica del flusso ematico nel ventricolo sinistro (*global kinetic energy dissipation*, gKED). Questa tecnica ha la potenzialità per superare i limiti delle tecniche precedenti ed è stata già valutata dal nostro gruppo ma vi sono vari aspetti che necessitano di approfondimento, fra cui l'effetto di determinanti fisiologiche (fra cui l'età) sul parametro gKED.

Obiettivi. Lo scopo principale di questo studio è valutare se l'età abbia un effetto sui valori del parametro gKED. In secondo luogo, questo studio vuole chiarire se l'eventuale effetto dell'età ha anche una ripercussione sulla capacità di gKED di discriminare tra un soggetto normale e un paziente cardiopatico.

Metodi. Sono stati considerati per questo studio 100 individui: 50 soggetti normali e 50 pazienti cardiopatici. Come modello di cardiopatia è stato scelto lo scompenso cardiaco cronico in condizioni di stabilità clinica ed emodinamica, in quanto questo modello presenta caratteristiche tali da consentire di evidenziare differenze di gKED rispetto ai soggetti normali. I soggetti normali sono stati divisi in quartili di età. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti ad ecocardiografia sia standard sia con tecnica HyperDoppler.

Risultati. Nei soggetti normali la gKED si è ridotta con l'età. In particolare, tale riduzione è stata evidenziata nel terzo gruppo (età ≥ 49 anni), risultando pari al 62% in confronto agli altri due gruppi considerati insieme. Alla base di tale riduzione di gKED sembra esservi la riduzione dell'onda E transmitralica, mentre la frazione di eiezione non sembra avere un ruolo. Nonostante gKED sia influenzata dall'invecchiamento, essa ha consentito di discriminare soggetti sani e pazienti cardiopatici sia al di sotto dei 49 anni di età sia al di sopra. La differenza di gKED al di sopra dei 49 anni di età è stata tuttavia decisamente minore rispetto a quella osservata al di sotto dei 49 anni.

Conclusioni. I risultati di questo studio pilota indicano che il parametro gKED dipende dall'età ma mantiene la capacità di discriminare soggetti normali da pazienti con scompenso cardiaco cronico stabili. Tuttavia, nella fascia di età fra 49 e 69 anni la variazione di gKED in ambito patologico va interpretata con cautela, cioè tenendo conto dell'effetto dell'età.

ABSTRACT

Background. The echocardiographic evaluation of the left ventricular function is traditionally based on parameters of cardiac mechanics and transvalvular blood flow but recently new parameters derived from the study of intracardiac fluid dynamics have been proposed. More precisely, the new HyperDoppler technique has been introduced to evaluate, in a very practical way, the dissipation of the kinetic energy of blood moving within the left ventricle (global kinetic energy dissipation, gKED).

Objectives. The purpose of this study is to evaluate whether age has an effect on gKED and whether this also impacts on the ability of gKED to discriminate between normal subjects and patients with heart disease, specifically those with heart failure.

Methods. 100 individuals were considered for this study: 50 normal subjects and 50 patients with chronic heart failure in conditions of clinical and hemodynamic stability. Normal subjects were divided into age quartiles. All participants underwent both standard and HyperDoppler echocardiography.

Results. In normal subjects, gKED decreases with age. In particular, this reduction is appreciated in the last group (age ≥ 49 years) and is equal to 62% in comparison to the other two groups considered together. gKED reduction seems to be related to the decrease of the transmitral E wave, which occurs with age, while the ejection fraction does not seem to play a role. Although gKED is influenced by aging, it allows for the discrimination of healthy subjects and patients with heart failure both under 49 years of age and above. However, the difference in gKED over 49 years of age is much smaller than that observed in individuals with less than 49 years of age.

Conclusions. The results of this pilot study indicate that gKED depends on age but maintains the ability to discriminate normal subjects from patients with stable chronic heart failure. However, in the age group between 49 and 69 years, the variation of gKED in patients with stable heart failure should be interpreted with caution, taking into account the effect of age.

1.INTRODUZIONE

1.1. ANATOMIA E FISIOLOGIA DEL VENTRICOLO SINISTRO

Il ventricolo sinistro è la camera cardiaca di maggiori dimensioni e, in condizioni normali, presenta una forma ellissoide prolata (allungata secondo l'asse di rotazione) con asse lungo diretto dalla base all'apice del cuore. La cavità ventricolare può essere divisa in una porzione di *inflow*, contenente la valvola mitrale, una porzione di *outflow*, che porta alla valvola aortica, e una porzione apicale. In sezione trasversale, la parete posterolaterale appare curva mentre la parete anteriore piatta; per questo, e per la presenza dei muscoli papillari e delle trabecole, le sezioni in asse corto del ventricolo sinistro non sono perfettamente circolari. La parete ventricolare è generalmente distinta in uno strato epicardico ed uno endocardico. Lo spessore di parete si assottiglia in direzione apicale (1,2).

Durante il ciclo cardiaco le pareti del ventricolo sinistro si accorciano, si ispessiscono e si torcono lungo l'asse lungo. Questi movimenti sono il risultato della coordinazione del sistema di fibre miocardiche organizzate su tre assi: radiale, circonferenziale, longitudinale (2).

Durante il ciclo cardiaco il ventricolo sinistro attraversa cinque fasi diverse: contrazione isovolumetrica, eiezione, rilassamento isovolumetrico, riempimento ventricolare, sistole atriale. Durante la contrazione isovolumetrica, le valvole mitrale e aorta sono chiuse; il ventricolo sinistro subisce cambiamenti transitori della sua forma e si verifica un aumento rapido della pressione all'interno di questa camera cardiaca. La fase di eiezione ha inizio quando la pressione all'interno del ventricolo sinistro supera la pressione in aorta: ciò determina l'apertura della valvola aortica e l'uscita del sangue in aorta. La fase di rilassamento isovolumetrico è caratterizzata dalla riduzione della pressione all'interno del ventricolo, che avviene rapidamente. Il rilassamento isovolumetrico termina quando la pressione all'interno del ventricolo sinistro risulta inferiore a quella dell'atrio sinistro, determinando l'apertura della valvola mitrale (2-5). La fase di riempimento diastolico è caratterizzata dall'apertura della valvola mitrale e dall'ingresso del sangue dall'atrio al ventricolo: tale fase si divide in un primo periodo di riempimento rapido, in cui compare l'onda E (*early wave*) al Doppler transmitralico, un secondo periodo di riempimento

lento, definito diastasi, ed un terzo ed ultimo periodo che è la sistole atriale, caratterizzato dall'onda A (*atrial wave*), il quale termina con la chiusura della valvola mitrale.

1.2. PARAMETRI ECOGRAFICI PER LA VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO

La disfunzione del ventricolo sinistro ha implicazioni significative per la diagnosi, la prognosi e il trattamento dei pazienti con malattie cardiovascolari e proprio per questo la valutazione della funzione ventricolare rappresenta la principale indicazione allo svolgimento di un'ecocardiografia (6). Oggi lo studio ecocardiografico della funzione cardiaca, in particolare di quella sistolica, è effettuato utilizzando indici basati sulla meccanica cardiaca, fra cui la frazione di eiezione e lo strain globale longitudinale del ventricolo sinistro.

1.2.2. La frazione di eiezione

La frazione di eiezione è definita come rapporto fra la gittata sistolica e il volume telediastolico, con un valore considerato normale quando $\geq 52\%$ o 54% a seconda che si tratti di maschi o femmine. Utilizzando l'ecocardiografia bidimensionale, il valore della frazione di eiezione viene stimato calcolando i volumi del ventricolo sinistro a partire dalle immagini apicali 4- e 2-camere; quando possibile, l'intero volume ecocardiografico viene acquisito con la tecnica tridimensionale (6,7).

La frazione di eiezione è uno dei parametri più utilizzati e accettati per la valutazione della funzione cardiaca. Infatti, tradizionalmente, l'insufficienza cardiaca si classifica in base al valore della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (8).

L'ecocardiografia presenta dei limiti per il calcolo della frazione di eiezione, in particolare in termini di riproducibilità, quando si utilizza la tecnica bidimensionale. Per questo, una variazione inferiore al 10% del valore di frazione di eiezione non implica necessariamente una reale alterazione (6). Anche in presenza di condizioni di imaging ottimali, la frazione di eiezione può non rappresentare adeguatamente la funzione sistolica del ventricolo sinistro. Infatti, in caso di rimodellamento concentrico significativo, caratterizzato dall'aumentato spessore di parete e dalla riduzione del volume

telediastolico, la frazione di eiezione è normale anche se è presente una significativa disfunzione sistolica, con gittata cardiaca ridotta. In presenza di una grave insufficienza mitralica, in cui si può avere una riduzione della gettata cardiaca, o di bradicardia, in cui si può avere un aumento della gittata cardiaca, la frazione di eiezione non rappresenta in modo appropriato la funzione cardiaca. Lo stesso accade in corso di tachicardia o di fibrillazione atriale, caratterizzata da un intervallo R-R variabile (6). Un ulteriore limite della frazione di eiezione è il suo significato incerto quando assume valori vicini alla normalità (50%) (9,10).

1.2.3. Global longitudinal strain

La normale funzione sistolica del ventricolo sinistro è il risultato della contrazione delle fibre miocardiche disposte in tre strati: uno strato subendocardico di fibre disposte ad elica destrorsa, uno strato subepicardico di fibre disposte ad elica sinistrorsa e uno strato di fibre circonferenziali nel mezzo. La contrazione delle fibre muscolari disposte elicoidalmente determina un accorciamento longitudinale e circonferenziale e un ispessimento radiale. A ciò si associa un movimento di torsione lungo l'asse lungo in sistole (6). Esiste oggi una tecnica ecocardiografica, nota come *ecocardiografia speckle tracking*, che consente la misura di numerosi parametri di funzione in grado di descrivere la contrazione cardiaca più precisamente rispetto alla frazione di eiezione (11). Fra questi parametri, quello più utilizzato nella pratica clinica è lo strain globale longitudinale del ventricolo sinistro (*global longitudinal strain*, GLS).

Lo *strain* è una misura adimensionale, rappresentata come la differenza percentuale di lunghezza di un segmento miocardico in due momenti temporali distinti ed è descritto dalla seguente equazione:

$$\varepsilon = (L - L_0) / L_0 = \Delta L / L_0,$$

dove ε rappresenta lo *strain*, L_0 la lunghezza nel punto temporale iniziale e L la lunghezza nel punto temporale finale. Ne consegue che ΔL rappresenta lo spostamento del segmento nella variazione di tempo. Lo *strain* può essere misurato su tre assi: longitudinale (dalla base all'apice), circonferenziale e radiale (tra endocardio ed epicardio). Durante il ciclo cardiaco avvengono variazioni su questi assi, in particolare: lo *strain* sistolico è negativo

sugli assi longitudinale e circonferenziale e positivo sull'asse radiale a causa della contrazione miocardica (12).

Il GLS ha dimostrato di essere un marker di funzione ventricolare sinistra più sensibile della frazione di eiezione e di avere valore prognostico in numerose patologie cardiache caratterizzate da disfunzioni miocardiche diverse (6,13). Anche la valutazione del GLS presenta dei limiti di utilizzo, in particolare è necessario ottenere delle immagini ecocardiografiche di buona qualità per la sua valutazione (6).

1.3. FLUIDODINAMICA INTRACARDIACA

Lo studio della dinamica del flusso intracardiaco costituisce un modo diverso di valutare la funzione del cuore rispetto alla meccanica cardiaca (14,15). Di seguito sono descritti alcuni concetti base di fluidodinamica cardiaca e le tecniche utilizzabili per la valutazione della dinamica dei flussi intracardiaci.

1.3.1. Flusso laminare e flusso turbolento

Il sangue è un fluido dotato di proprietà reologiche. Infatti, a causa della componente corpuscolata da cui è formato, presenta delle caratteristiche viscoso-elastiche che lo rendono un fluido non newtoniano. Per i fluidi newtoniani, la viscosità dipende unicamente dalla natura del fluido e dal suo stato fisico; per i fluidi non newtoniani, invece, la viscosità è correlata anche ad altre grandezze, quali il tempo e lo sforzo tangenziale, determinanti della tensione tangenziale.

Il moto del fluido in movimento, in base al numero di Reynolds, può essere descritto come laminare o turbolento.

Nel flusso laminare (numero di Reynolds < 2000) gli elementi del fluido si muovono su traiettorie che non si intersecano e che rimangono parallele alle pareti; inoltre, la portata è direttamente proporzionata al gradiente pressorio. È il flusso che si può trovare all'interno dei vasi periferici di piccolo calibro, ma non nei vasi di grande calibro o nelle camere cardiache. Inoltre, nel moto laminare, l'energia cinetica dispersa equivale a zero (16,17).

Nel flusso francamente turbolento (numero di Reynolds > 4000) le forze di inerzia determinano lo sviluppo di un moto disordinato, con traiettorie di flusso differenti. Il flusso turbolento può essere descritto come coesistenza caotica di vortici (16,18).

1.3.2. Moto vorticoso nella fluidodinamica intracardiaca e dissipazione dell'energia cinetica

Durante il ciclo cardiaco, il riempimento diastolico e lo svuotamento sistolico del ventricolo sinistro si associano a modelli specifici di movimento del flusso sanguigno determinati dalle forze emodinamiche, cioè le forze di interazione che si sviluppano tra il sangue in accelerazione all'interno delle camere ventricolari e le pareti miocardiche. Il miocardio, infatti, si contrae e rilassa ciclicamente portando alla formazione di gradienti pressori intraventricolari che accelerano il sangue e ne permettono il passaggio dagli atri ai ventricoli e dai ventricoli ai vasi arteriosi (14,19).

All'inizio della diastole, all'interno del ventricolo, si verifica una caduta della pressione dovuta al rilasciamento e alla distensione del tessuto miocardico. La pressione ventricolare raggiunge valori inferiori alla pressione dell'atrio sinistro, determinando la formazione di un gradiente pressorio trans-valvolare a livello della valvola mitrale, che ne determina l'apertura e permette il riempimento diastolico (18).

L'interazione tra il flusso di sangue e i lembi valvolari determina la formazione di vortici, le cui caratteristiche dipendono dalla struttura del ventricolo sinistro e dalla morfologia dell'apparato valvolare. I vortici hanno, inoltre, una geometria e una localizzazione anatomica specifiche, che sono determinanti critici del flusso sanguigno durante la fase di eiezione (15,18). In particolare, durante la diastole precoce, al momento dell'onda E, vicino alla base del ventricolo sinistro si formano due vortici intracardiaci: un vortice più grande, che ruota in senso orario, situato davanti al lembo anteriore della valvola mitrale, e uno più piccolo, che ruota in senso antiorario, situato dietro al lembo posteriore della valvola. Al momento dell'onda A i due vortici sono ancora visibili.

I vortici ora descritti rappresentano un movimento ordinato del sangue e hanno l'importante proprietà di immagazzinare energia cinetica (*kinetic energy*, KE), che altrimenti verrebbe dissipata dalla turbolenza disordinata del moto e alla viscosità (18). Essi, inoltre, partecipano al processo di reindirizzamento del sangue verso il tratto di

efflusso del ventricolo sinistro (per facilitare l'eiezione cardiaca e contribuire alla chiusura della valvola mitrale) e infine prevengono la stasi all'interno del ventricolo, mantenendolo in movimento (2,20–22).

Come si è detto precedentemente, una parte dell'energia cinetica all'interno del ventricolo sinistro viene dissipata. La dissipazione dell'energia cinetica all'interno del ventricolo sinistro segue un caratteristico schema a tre picchi distinti: uno in sistole, uno in diastole precoce e uno in diastole tardiva, corrispondenti alla formazione dei rispettivi vortici intracardiaci (figura 1) (14,23,24).

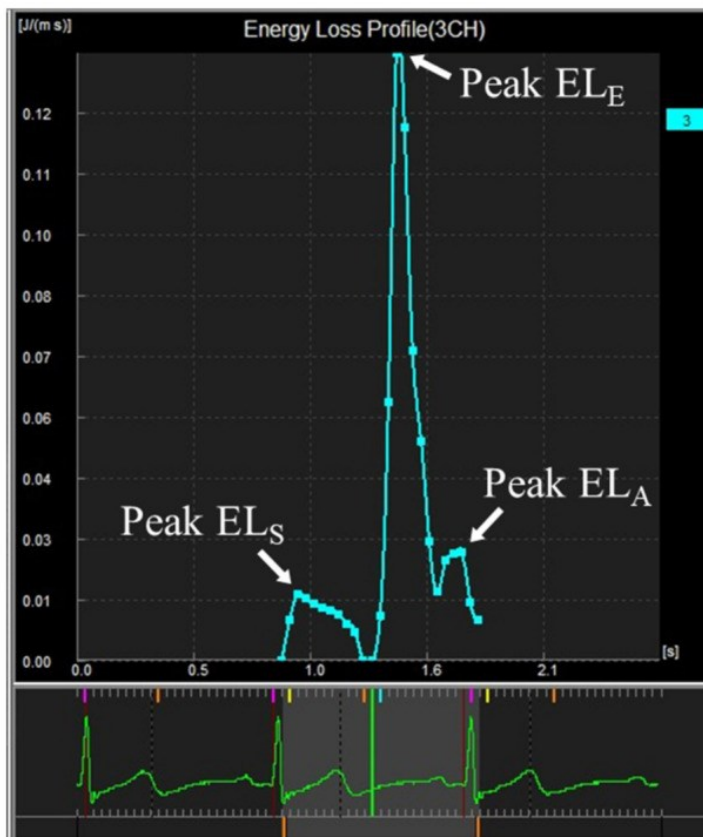


Figura 1. Profilo della dissipazione dell'energia cinetica nelle varie fasi del ciclo cardiaco con la tecnica vector flow mapping (VFM).

1.3.3. Vortici nel rimodellamento cardiaco

Numerosi studi hanno dimostrato che anomalie della funzione cardiaca sono correlate con modificazioni del flusso di sangue intracardiaco (16,25–28).

Lo studio della dinamica dei fluidi nel ventricolo sinistro dei soggetti sani ha dimostrato che, durante il ciclo cardiaco, i gradienti pressori intraventricolari sono disposti

longitudinalmente, lungo l'asse base-apice, e il ventricolo sinistro va incontro ad un adattamento che gli permette di sostenere adeguatamente le forze dirette lungo il suo asse. Tuttavia, un'alterazione della normale funzione ventricolare causa cambiamenti più o meno significativi della fluidodinamica intraventricolare con frammentazione dei vortici, aumento della turbolenza e comparsa di gradienti trans-valvolari disposti in direzione trasversale, determinando una condizione di maggiore instabilità emodinamica e aumento della dissipazione energetica (25).

Come sostenuto da Pedrizzetti et al., i vortici rappresentano delle entità dinamiche caratterizzate da marcata instabilità intrinseca; quindi, quando si sviluppano in condizioni sfavorevoli, come nel caso di condizioni di alterata funzionalità cardiaca, in presenza di maggior attrito, possono determinare una maggiore dissipazione di energia cinetica attraverso fenomeni di turbolenza (14). Inoltre, è importante sottolineare che il flusso all'interno del ventricolo sinistro si sviluppa in tre dimensioni. In condizioni di aumentata turbolenza e dissipazione di energia, la valutazione di questi parametri con metodiche bidimensionali potrebbe determinarne una sottostima, non considerando il flusso che si sviluppa sul piano trasversale (14).

1.4. TECNICHE DI STUDIO DEI VORTICI INTRACARDIACI

1.4.1. Tecnica color Doppler

L'ecocardiografia con tecnica color Doppler è un'indagine diagnostica non invasiva che permette di visualizzare e studiare il flusso di sangue all'interno dei vasi e delle camere cardiache. Questa metodica permette di valutare la distribuzione nel tempo e nello spazio della velocità del flusso in riferimento ad una linea verticale che corrisponde all'asse della sonda ecografica. Le informazioni possono essere poi visualizzate attraverso il colore: il flusso in avvicinamento è colorato in rosso mentre il flusso in allontanamento è colorato in blu (figura 2) (29).

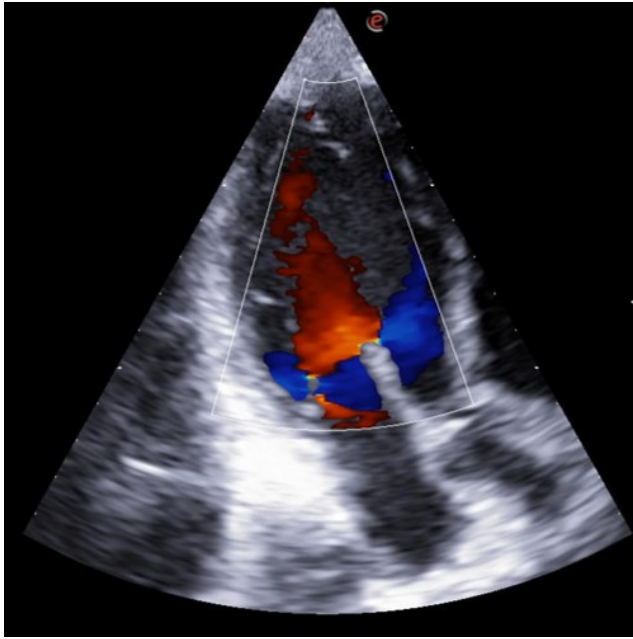


Figura 2. Immagine color Doppler in sezione apicale asse lungo.

In un soggetto normale, con questa metodica, è possibile visualizzare una prima onda di flusso che dall'atrio sinistro si propaga al ventricolo sinistro in corrispondenza dell'onda E di riempimento precoce e una seconda onda di flusso in corrispondenza della contrazione atriale al momento dell'onda A. Tuttavia, l'imaging color Doppler del flusso ematico, come strumento per ottenere informazioni sul flusso intracardiaco, considera solo una singola componente, cioè la componente longitudinale, della velocità del sangue e non fornisce informazioni sulla direzione laterale del flusso e quindi sull'organizzazione vorticoso del flusso stesso (30).

Per questo motivo sono state sviluppate negli anni tecniche diagnostiche per valutare il flusso cardiaco intraventricolare in tutte le direzioni dello spazio: PC-CMR (phase-contrast cardiac magnetic resonance), Eco-PIV (echocardiographic particle image velocimetry) e tecniche ultrasonore non contrastografiche.

1.4.2. CMR

La risonanza magnetica è applicata allo studio della dinamica dei flussi intracardiaci sfruttando le sequenze a contrasto di fase o phase contrast (PC). Si tratta di sequenze particolari di CMR che, senza l'utilizzo del mezzo di contrasto, quantificano il flusso intracardiaco, codificandone la direzione e la velocità e, attualmente, rappresentano lo standard di riferimento per la misurazione della velocità del sangue nel cuore e nei grandi

vasi (18). La 4D flow CMR è una tecnica in grado di codificare il flusso di sangue nelle tre dimensioni e rappresenta l'evoluzione della 2D phase-contrast CMR convenzionale (31).

Un parametro fluidodinamico di particolare interesse, valutabile con questa metodica, è l'energia cinetica del flusso (KE) e sono stati proposti diversi metodi per quantificarla. Infatti, è possibile calcolare la KE scegliendo il momento della contrazione isovolumetrica, per poi tracciare lo spostamento delle particelle durante il ciclo cardiaco, oppure calcolarla istantaneamente dalla velocità analizzata nei segmenti del ventricolo ottenuti in cine o manualmente. Entrambe le tecniche sono validate e permettono di ottenere valori di KE molto simili (23,32,33).

È importante evidenziare come, tuttavia, l'applicazione cardiovascolare della CMR presenti diverse criticità: ha un costo elevato, l'esame dura a lungo e la valutazione del flusso può essere alterata da artefatti (34). Un altro problema di questa metodica è l'impossibilità di sottoporre a questo esame pazienti che soffrono di claustrofobia o portatori di pacemaker.

1.4.3. Eco-PIV

La tecnica eco-PIV è una tecnica ecocardiografica che si basa sull'iniezione endovenosa di una bassa dose di mezzo di contrasto in grado di visualizzare il flusso vorticoso del sangue all'interno delle camere cardiache. Il mezzo di contrasto utilizzato è costituito da microbolle che presentano le stesse caratteristiche reologiche dei globuli rossi, cioè lo stesso comportamento del sangue. Inoltre, le proprietà di dispersione e armoniche delle microbolle permettono di separare il loro segnale dalle eco dei tessuti e di capire se queste si trovino in movimento o siano stazionarie (35,36).

La quantificazione dei parametri riguardanti il flusso intraventricolare è eseguita mediante un'elaborazione ottica delle immagini 2D, effettuata con la tecnica PIV: questa metodica è usata per misurare le velocità ed altre proprietà dei fluidi attraverso lo studio del moto delle particelle del mezzo di contrasto utilizzato (37).

Dal punto di vista pratico, la tecnica eco-PIV costituisce un adattamento ecocardiografico della tecnica PIV e si basa sul riconoscimento e sull'analisi del flusso ematico a partire da immagini ecografiche precedentemente acquisite, resa possibile dalla realizzazione di

software dedicati, in particolare il più ampiamente utilizzato è il software HyperFlow (18). Si tratta di un'analisi di tipo semiautomatico. È necessario delimitare una ROI (region of interest) tracciando manualmente il bordo endocardico, al cui interno il software riconosce le particelle di contrasto e analizza le velocità di flusso (figura 3).

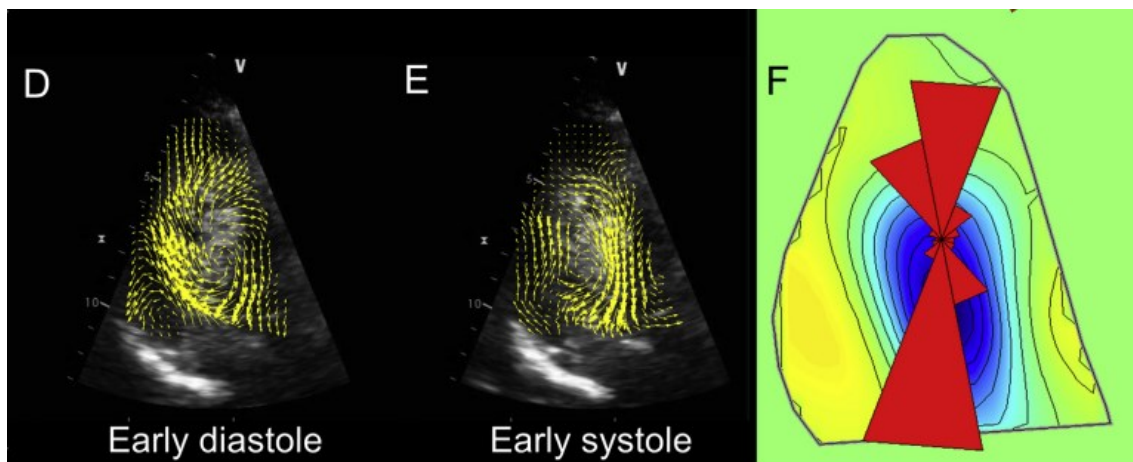


Figura 3. Mappa dei vettori di flusso con tecnica echo-PIV in diastole precoce (D) e sistole precoce (E) con visualizzazione dei rispettivi vortici in un soggetto sano. Mappa del campo di flusso e distribuzione delle forze emodinamiche lungo l'asse baso-apicale del ventricolo in un soggetto sano (F).

Al termine di tre battiti cardiaci, dai parametri risultanti dalla media dei valori ottenuti in ogni singolo battito, vengono calcolati i vari parametri fluidodinamici:

- le proprietà spaziali del vortice (*vortex depth, vortex length, vortex area*);
- l'intensità del vortice (*vortex intensity*);
- la dissipazione globale dell'energia cinetica (gKED) (38).

Il metodo di quantificazione del flusso per mezzo della tecnica eco-PIV presenta un limite: l'inaccuratezza nella valutazione delle particelle del flusso a velocità più elevate, a causa dell'insufficiente frame rate delle acquisizioni ecocardiografiche (38). Tuttavia, poiché queste velocità si localizzano soltanto a livello valvolare e per un breve periodo durante il ciclo cardiaco, questo limite non compromette alcune valutazioni fluidodinamiche ma certamente non è la tecnica ideale per lo studio dell'energia cinetica.

1.4.4. Tecniche ultrasonore non contrastografiche: Blood Speckle Imaging, Vector Flow Mapping e HyperDoppler

Blood Speckle Imaging. La tecnica *Blood Speckle Imaging* (BSI) si basa sul tracciamento degli *speckle* generati dal movimento dei globuli rossi all'interno delle camere cardiache (figura 4). Questi segnali sono analizzati da un algoritmo che permette di ricostruire la mappa dei vettori di velocità senza l'utilizzo del color Doppler. Tuttavia, data la necessità di acquisire immagini utilizzando frame rate particolarmente elevati, è indispensabile adoperare sonde pediatriche o trans-esofagee per applicare la metodica BSI (18,39).

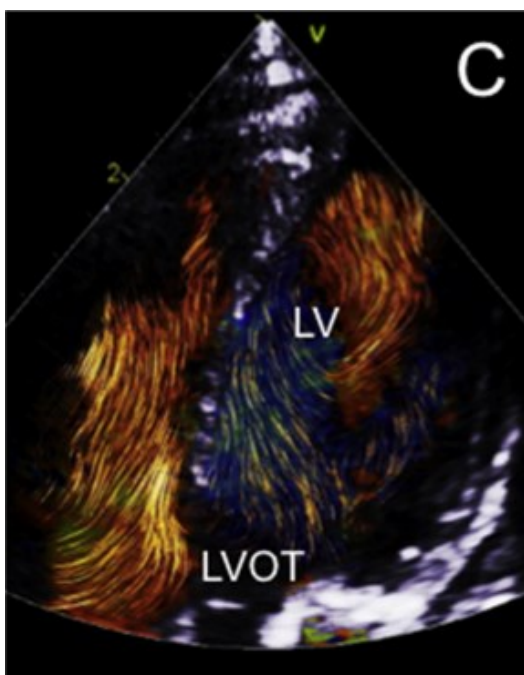


Figura 4. Immagine del flusso vorticoso in un paziente di 5 mesi con ventricolo sinistro dilatato ottenuta con tecnica Blood Speckle Imaging.

Questa metodica permette di eliminare l'utilizzo del mezzo di contrasto, che non è utilizzabile nella pratica clinica quotidiana e non è validato per l'uso pediatrico (39). Essa, tuttavia, non è applicabile su pazienti adulti, al momento non è quantitativa e attualmente non sono presenti studi di validazione che ne consentano un utilizzo clinico (18).

Vector Flow Mapping. La tecnica vector flow mapping (VFM) (Hitachi, Aloka Medical Ltd., Tokio, Giappone) è una tecnica ecocardiografica che utilizza l'equazione di

continuità e l'ecocardiografia *speckle tracking* per calcolare i vettori di velocità del flusso (18).

Con questa metodica, le immagini sono acquisite in sezione apicale 3-camere con un trasduttore da 5 o 8 MHz. Il frame rate del color Doppler è solitamente 23-30 frame/s e alla fine della sistole l'endocardio deve essere delimitato manualmente per poter permettere l'analisi *speckle tracking* (17). La componente assiale della velocità viene ottenuta attraverso l'analisi color Doppler mentre la componente trasversale viene ricavata dalla velocità della parete cardiaca attraverso l'analisi *speckle tracking*. Poiché la portata si conserva, è possibile poi ricavare, attraverso il calcolo sequenziale, la velocità del flusso nella sua componente trasversale in ogni punto. L'unione di tutte queste componenti vettoriali permette di ricavare la direzione e la velocità del flusso in ogni punto all'interno del ventricolo sinistro. Dai vettori ottenuti è possibile tracciare le linee tangenti al campo di flusso, così da ottenere una rappresentazione visiva delle linee di flusso e dei vortici intracardiaci (17) (figura 5).

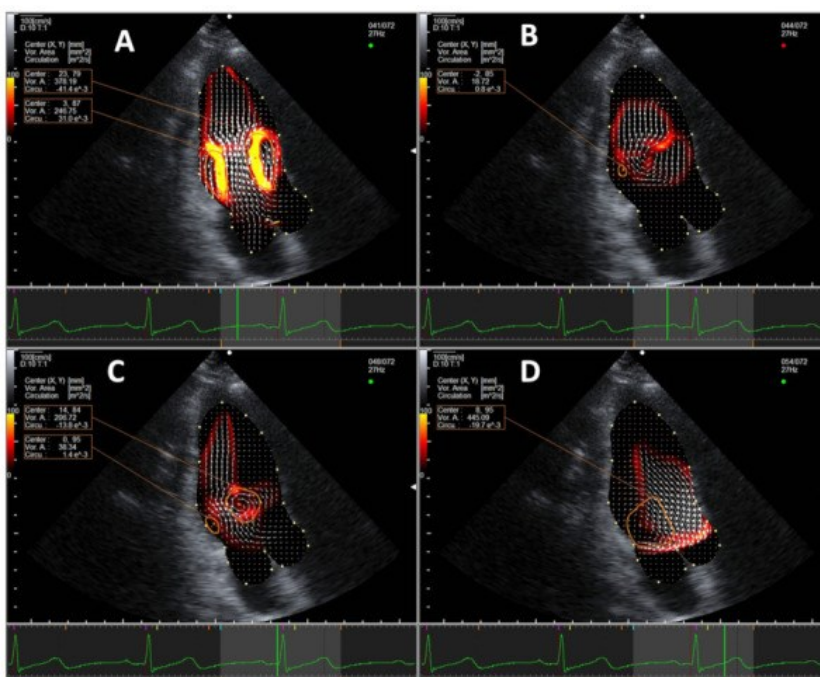


Figura 5. Mappa dei vettori di flusso e formazione dei vortici intracardiaci in un soggetto sano in varie fasi del ciclo cardiaco: diastole precoce (A), durante il riempimento ventricolare (B), diastole tardiva (C) e sistole (D). La dissipazione dell'energia cinetica (KED) è segnalata in giallo (bassa dissipazione) e rosso (elevata dissipazione) durante ogni fase del ciclo cardiaco.

Nelle immagini VFM il flusso assume dei colori specifici in base alla direzione: rosso se in senso antiorario, blu se in senso orario, verde se c'è assenza di flusso (40). Inoltre, più denso è il colore maggiore è l'intensità del flusso (17).

Ulteriori parametri valutabili con questa metodica sono la durata del vortice in relazione alla frequenza cardiaca, la localizzazione, il diametro, il *wall shear stress* (pressione esercitata sulla parete ventricolare). È possibile valutare anche l'energia cinetica dispersa a causa delle forze di attrito (*energy loss*, EL) nelle varie fasi del ciclo cardiaco e in tutto il ciclo. Inoltre, dalla velocità si possono ricavare, attraverso l'equazione di Navier-Stokes, i valori di pressione e la loro distribuzione all'interno del ventricolo sinistro. Tutti i parametri sono espressi in valore assoluto (17,41).

Numerosi studi hanno dimostrato la validità di questa metodica mettendola a confronto con la tecnica eco-PIV (40,42,43). I limiti di questa metodica sono principalmente legati alla risoluzione spaziale e temporale, che risultano inferiori rispetto alla metodica eco-PIV; inoltre, l'equazione su cui si basa il VFM assume che il flusso sia bidimensionale (43).

Tecnica HyperDoppler

La tecnica HyperDoppler (Esaote, Firenze, Italia) è una nuova metodica ecocardiografica che sfrutta una versione modificata del software HyperFlow adattato al color Doppler flow mapping. Come il software HyperFlow, anche il software HyperDoppler è semiautomatico; infatti, il bordo endocardico deve essere manualmente tracciato in un solo frame e poi il software è in grado di seguirne la cinetica durante tutto il ciclo cardiaco (18).

Le immagini color Doppler vengono acquisite dalla finestra apicale usando la sezione asse-lungo, in modo da visualizzare sia l'afflusso sia l'efflusso del ventricolo sinistro. Le immagini sono quindi analizzate dal software che calcola i vari parametri fluidodinamici:

- le proprietà geometriche del vortice (*vortex depth*, *vortex length*, *vortex area*);
- l'intensità del vortice (*vortex intensity*);
- i parametri energetici: energia cinetica globale (gKE) e dissipazione dell'energia cinetica globale (gKED).

È quindi possibile con questa tecnica ottenere una descrizione quantitativa della dimensione, della posizione e dell'energia cinetica (KED) dei vortici che si formano

all'interno del ventricolo sinistro, con lo scopo di descrivere la fisiologia e la patologia cardiaca (41).

Fiorencis *et al.* hanno osservato che la tecnica HyperDoppler è fattibile e riproducibile (41). Inoltre, utilizzando vari parametri della dinamica dei flussi intracardiaci, fra cui la dispersione dell'energia cinetica (gKED), è possibile differenziare soggetti normali, atleti e pazienti stabili con scompenso cardiaco cronico (41).

Un'importante differenza tra la VFM e la tecnica HyperDoppler è rappresentata dalla quantificazione dei parametri fluidodinamici ottenuti: infatti, mentre usando il VFM questi sono espressi in valore assoluto, con la tecnica HyperDoppler essi vengono normalizzati e ciò permette di ottenere valori adimensionali (41). Inoltre, le assunzioni sottostanti le due tecniche sono diverse, così che la tecnica HyperDoppler non richiede la metodica *speckle tracking* per il computo delle velocità.

La tecnica HyperDoppler non è ancora stata confrontata con altre metodiche, come la PC-CMR e l'eco-PIV. Risultano comunque evidenti le potenzialità di questa nuova metodica di studio ecocardiografico del flusso intracardiaco, poiché essa supera alcuni importanti limiti delle tecniche finora in uso (PC-CMR, eco-PIV) come il costo, la complessità dell'esame, la possibilità di utilizzo solo in pazienti selezionati e l'uso di un mezzo di contrasto.

2.SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo principale dello studio è valutare l'effetto dell'età sulla dissipazione dell'energia cinetica globale (gKED) del ventricolo sinistro, ottenuta attraverso la tecnica ecocardiografica HyperDoppler. Altri obiettivi dello studio sono: 1) chiarire i meccanismi attraverso cui l'età influenza eventualmente gKED; 2) verificare se un eventuale effetto dell'età influenza la capacità di gKED di discriminare soggetti normali e pazienti con cardiopatia. In particolare, come modello patologico è stato scelto lo scompenso cardiaco cronico in condizione di stabilità clinica ed emodinamica.

3.MATERIALI E METODI

Lo studio è di tipo retrospettivo osservazionale. Sono stati arruolati complessivamente 100 individui: 50 soggetti sani e 50 pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico.

I soggetti sani sono stati definiti in base a: 1) assenza in anamnesi di pregresse patologie cardiovascolari, polmonari, renali, metaboliche ed ematologiche; 2) assenza di terapie croniche con effetti cardiovascolari; 3) esame ecocardiografico nella norma.

I pazienti con scompenso cardiaco cronico erano caratterizzati da: 1) frazione di eiezione del ventricolo sinistro <50%; 2) stabilità clinica ed emodinamica, stabilita in base all'assenza di segni clinici ed ecocardiografici di aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro. La stima di aumento o normalità della pressione di riempimento è stata fatta in base alle attuali linee-guida. L'eziologia dello scompenso cardiaco è riportata nella Tabella I. 47 pazienti erano in ritmo sinusale e 3 in fibrillazione atriale.

Per entrambi i gruppi il criterio di inclusione era l'età ≥ 18 anni e il criterio di esclusione la gravidanza.

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti ad ecocardiografia standard e con tecnica HyperDoppler.

3.1 ESAME ECOCARDIOGRAFICO STANDARD

Al momento dell'esame ecocardiografico sono stati raccolti i seguenti parametri:

- altezza (in cm);
- peso (in Kg);
- frequenza cardiaca a riposo (in bpm);
- pressione arteriosa sistolica a riposo (PAS, in mmHg);
- pressione arteriosa diastolica a riposo (PAD, in mmHg).

L'esame ecocardiografico transtoracico 2D e Doppler è stato eseguito utilizzando un ecocardiografo MyLab X8, dotato di un trasduttore da 1-5 MHz (Esaote, Firenze). Le immagini sono state acquisite secondo le linee guida dell' American Society of Echocardiography e dell'European Association of Cardiovascular Imaging(7).

Sono stati misurati e calcolati i seguenti parametri:

- diametro telediastolico del ventricolo sinistro (DTD, in cm);

- spessore telediastolico del setto (SpSetto, in cm)
- spessore telediastolico della parete posteriore del ventricolo sinistro (SpPP, in cm);
- indice di massa cardiaca (in g/m^2);
- volume telediastolico del ventricolo sinistro (VTD, in ml);
- volume telediastolico indicizzato del ventricolo sinistro (VTDi, in ml/m^2);
- volume telesistolico del ventricolo sinistro (VTS, in ml);
- volume telesistolico indicizzato del ventricolo sinistro (VTSi, in ml/m^2);
- frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE, in %);
- picco dell'onda E transmitralica (in cm/s);
- picco dell'onda A transmitralica (in cm/s);
- tempo di decelerazione dell'onda E (in s);
- rapporto E/A;
- picco dell'e' di rilasciamento ventricolare (in cm/s);
- rapporto E/e';
- escursione sistolica dell'anello tricuspidalico (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE, in cm);
- volume atriale sinistro indicizzato (left atrial volume index, LAVi, in ml/m^2).

I volumi ventricolari e la frazione di eiezione sono stati ottenuti dalle finestre apicali 4 e 2-camere usando il metodo Simpson biplano. La superficie corporea (body surface area, BSA, in m^2) è stata calcolata utilizzando la formula di Mosteller.

Inoltre, è stata valutata la eventuale presenza di rigurgito mitralico e aortico e di versamento pericardico. Il grado del rigurgito aortico e mitralico è stato descritto come: assente, lieve, moderato, severo.

3.2 ESAME ECOCARDIOGRAFICO HYPERDOPPLER

L'esame ecocardiografico HyperDoppler, effettuato subito dopo quello ecocardiografico standard, è stato eseguito utilizzando lo stesso ecocardiografo. L'apparecchio è stato regolato nel singolo paziente in modo da ottenere un frame rate del color Doppler ≥ 21 fps. La frequenza di ripetizione degli impulsi (pulse repetition frequency, PRF) è stata impostata a 4,4 MHz. Le immagini sono state acquisite a fine espirazione dalla finestra

apicale utilizzando la sezione asse-lungo. In particolare, le immagini sono state acquisite in formato di cine-loop contenente durante due cicli cardiaci consecutivi.

3.3 ANALISI DELLE IMMAGINI HYPERDOPPLER

L'analisi delle immagini HyperDoppler è stata effettuata a bordo macchina sui cine-loop acquisiti della sezione apicale 3-camere nel modo seguente. Innanzitutto, è stato selezionato il frame telediastolico di un ciclo cardiaco. Sull'immagine di tale frame è stato delimitato manualmente il bordo endocardico tracciando una ROI (region of interest). Il piano valvolare mitralico è stato identificato da una retta compresa fra i due punti dell'anello mitralico. Il piano del tratto di efflusso del ventricolo sinistro è stato delimitato tracciando una linea retta ad una distanza di 5-10 mm dalla valvola aortica. Una volta ottenuta la ROI, è stato lanciato l'algoritmo di ricostruzione del campo vettoriale. Al termine del processo di ricostruzione vettoriale, il software fornisce il risultato dell'analisi che consiste nel cine-loop a colori con l'informazione di KED rappresentata frame per frame e il valore della gKED.

3.4 ANALISI STATISTICA

La distribuzione normale delle variabili è stata testata con il test di Kolmogorov-Smirnov. Di conseguenza, le variabili quantitative sono state descritte come media \pm deviazione standard o mediana e range interquartile. Le variabili qualitative sono state descritte come conteggi e percentuali. La coorte di soggetti normali è stata suddivisa in 3 gruppi di età di 16 anni ciascuno (17-32 anni, 33-48 anni e 49-64 anni) basandosi su un dato di letteratura (44). Il confronto tra gruppi è stato fatto con il test non parametrico di Kruskal-Wallis. È stata effettuata un'analisi di regressione univariata e multivariata dei determinanti della gKED nel gruppo dei soggetti normali e dei pazienti con scompenso cardiaco utilizzando le seguenti variabili: picco onda E, picco onda A, rapporto E/A, frazione di eiezione. Le analisi sono state ripetute utilizzando l'età al posto del picco dell'onda E, a causa della collinearità fra queste due variabili. La significatività statistica è stata accettata per un valore di $p < 0,05$.

4.RISULTATI

4.1. CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Le caratteristiche dei soggetti sani e dei pazienti con scompenso cardiaco sono riportate nella tabella I. I soggetti sani avevano un'età media di 37 ± 13 anni e i maschi erano 23 (46%). I pazienti con scompenso cardiaco avevano un'età media di 69 ± 11 anni e i maschi erano 29 (58%).

L'eziologia della cardiopatia dei pazienti con scompenso cardiaco era: cardiopatia ischemica in 10 casi, cardiopatia ipertensiva in 3 casi, cardiopatia valvolare in 3 casi, cardiomiopatia dilatativa idiopatica in 24 casi, altre eziologie in 8 casi. Tre pazienti erano in 3 fibrillazione atriale (Tabella I).

La frequenza cardiaca media dei soggetti sani era 62 ± 6 bpm e quella dei pazienti con scompenso cardiaco 76 ± 8 bpm. La pressione arteriosa massima e minima dei soggetti sani erano 126 ± 11 mmHg e 78 ± 5 mmHg; quelle dei pazienti con scompenso cardiaco erano 116 ± 15 mmHg e 70 ± 10 mmHg.

L'indice di superficie corporea (BSA) dei soggetti normali era $1,7 \pm 0,2$, mentre quello dei pazienti con scompenso cardiaco era $1,83 \pm 0,23$.

	SOGGETTI NORMALI (n=50)	PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO (n=50)
Età media (anni)	37 ± 13	$69 \pm 11^{\circ}$
Maschi/femmine	23/27	29/21*
C. ischemica	-	10
C. ipertensiva	-	5
C. valvolare	-	3
CMP dilatativa	-	24
Altra eziologia	-	8
BSA (m ²)	$1,7 \pm 0,2$	$1,83 \pm 0,23^{\S}$

^o $p < 0,001$, * $p = 0,230$, [§] $p < 0,003$

Tabella I. Patologie nella popolazione di pazienti con scompenso cardiaco.

4.2. DATI ECOCARDIOGRAFICI

I dati ecocardiografici sono riportati nella tabella II. In particolare, è emerso che, mentre la maggior parte delle variabili differiva fra soggetti normali e pazienti con scompenso cardiaco cronico, il picco dell'onda E e il TAPSE erano simili fra i due gruppi.

Tra i pazienti con scompenso cardiaco, 47 (94%) presentavano rigurgito mitralico: 29 di grado minimo (62%), 12 di grado moderato (25%), 6 di grado severo (13%); 8 (16%) presentavano rigurgito aortico: 5 di grado minimo (62,5%), 2 di grado moderato (25%), 1 di grado severo (12,5%); e 1 paziente (2%) presentava versamento pericardico.

Per quanto riguarda l'analisi HyperDoppler, questa è stata possibile in tutti i soggetti normali e in 47 pazienti (94%) con scompenso cardiaco cronico. I valori di gKED differivano significativamente fra i soggetti normali e i pazienti cardiopatici (Tabella II).

	Soggetti normali (n=50)	Pazienti con scompenso cardiaco (n=50)	p
DTD (cm)	4,5 ± 0,4	6,7 ± 0,7	< 0,001
Spessore Setto (cm)	0,8 ± 0,1	1 ± 0,2	< 0,001
Spessore PP (cm)	0,7 ± 0,1	1 ± 0,2	< 0,001
VTDi (ml/m ²)	51 ± 8	84 ± 25	< 0,001
VTSi (ml/m ²)	21 ± 4	37 ± 8	< 0,001
FE (%)	60 ± 4	37 ± 8	< 0,001
Picco dell'onda E (cm/s)	75 ± 15	70 ± 19	0,147
Picco dell'onda A (cm/s)	57 ± 17	74 ± 32	0,001
Rapporto E/A	1,4 ± 0,5	1,1 ± 0,7	0,015
Picco di e' (cm/s)	13 ± 3	5 ± 2	< 0,001
Rapporto E/e'	6 ± 1,7	15 ± 7	< 0,001
LAVi (ml/m ²)	19 ± 4	31 ± 13	< 0,001
TAPSE	2,7 ± 2,8	2,0 ± 0,4	0,083
gKED	0,67 ± 0,35	0,19 ± 0,09*	< 0,001

*n=47

Tabella II. Parametri ecocardiografici raccolti.

4.3. EFFETTO DELL'ETÀ SU gKED

La numerosità dei soggetti normali nei tre gruppi di età è risultata la seguente:

- gruppo I, età 17 - 32 anni: 25 soggetti;
- gruppo II, età 33 - 48 anni: 13 soggetti;
- gruppo III, età 49 - 64 anni: 11 soggetti.

Un soggetto di 69 anni (gKED 0,39) è stato escluso in quanto outlier rispetto alla definizione dei gruppi di età.

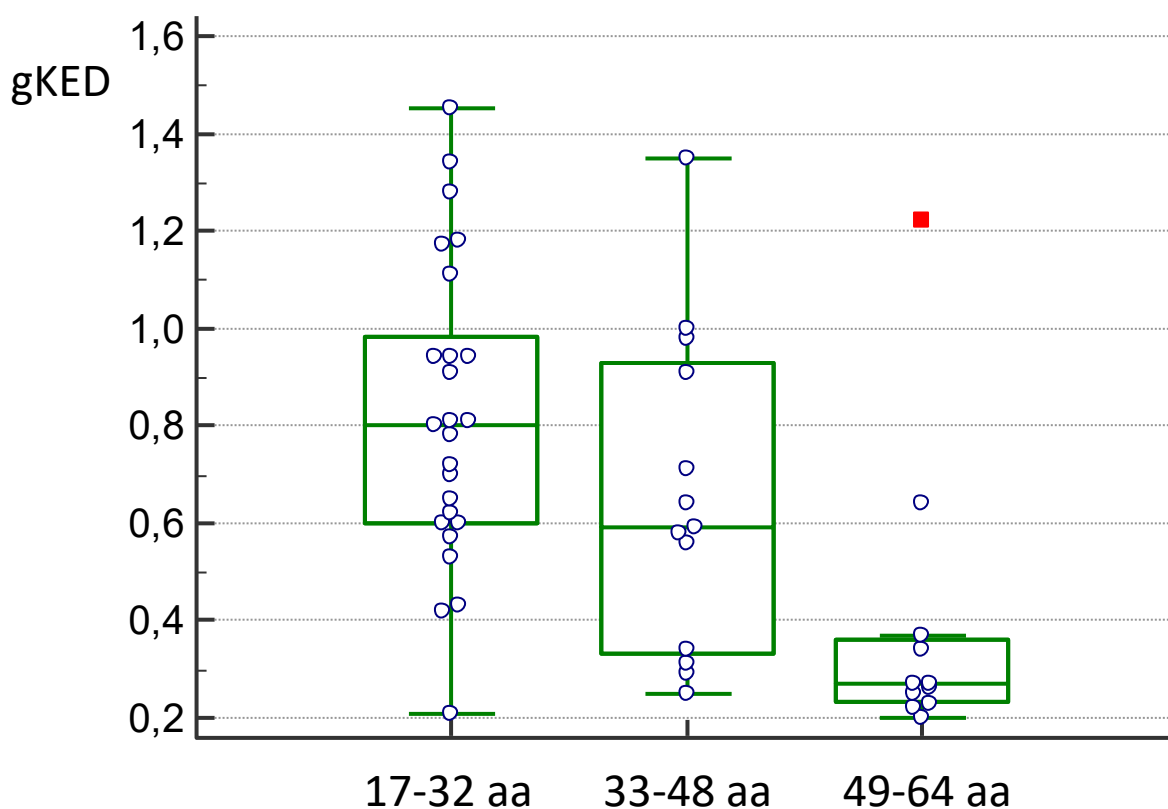


Figura 7. Valori di gKED nei tre gruppi di età dei soggetti normali.

Il confronto tra le mediane di gKED dei 3 gruppi è risultato statisticamente significativo ($p=0,001$). Analizzando la sede delle singole differenze, è emersa una variazione statisticamente significativa fra il gruppo I e III ($p<0,05$) e fra il gruppo II e III ($p<0,05$). Sulla base dell'analisi sopra riportata, i valori di gKED dei gruppi I e II sono stati raggruppati insieme e il valore mediano è risultato 0,715. Dal confronto fra il gruppo cumulativo I-II e il gruppo III è emersa una riduzione statisticamente significativa del 62% del valore di gKED (figura 8). Pertanto, l'età ha un effetto sui valori di gKED. In

particolare, a partire dai 49 anni si osserva una riduzione significativa di questo parametro.

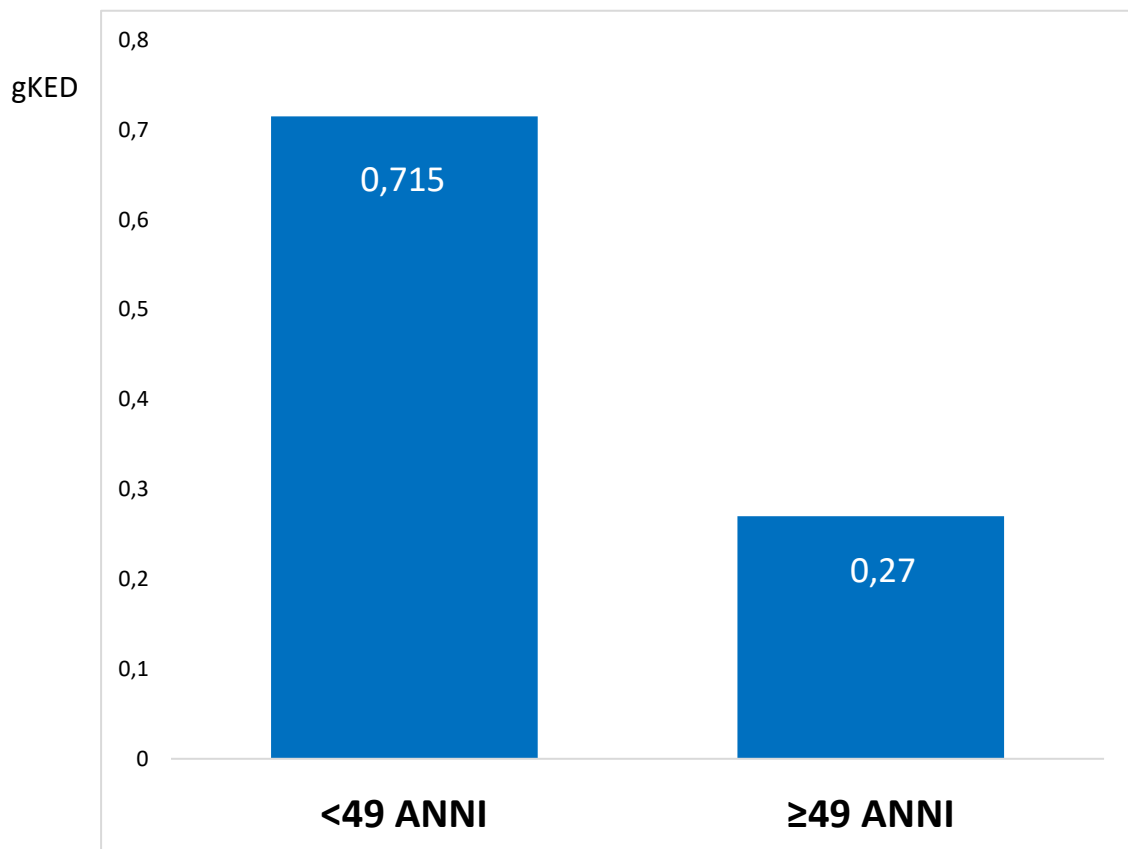


Figura 8. gKED nei soggetti normali: confronto fra i gruppi con età <49 anni e ≥49 anni.

4.4. EFFETTO DELL'ETA' SU ALTRI PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI

Analizzando la relazione fra l'età e gli altri parametri ecocardiografici di funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro è emerso che:

- l'onda E si riduce con l'età ($r=0,43$, $p=0,017$);
- l'onda A aumenta con l'età ($r=0,33$, $p=0,017$);
- il rapporto E/A si riduce con l'età ($r=0,48$, $p<0,003$);
- la frazione di eiezione non varia significativamente con l'età ($r=0,18$, $p=0,19$).

Pertanto, come già riportato in letteratura, con l'età variano i parametri che descrivono la funzione diastolica mentre non cambia la funzione sistolica descritta dal parametro frazione di eiezione (figure 9-12).

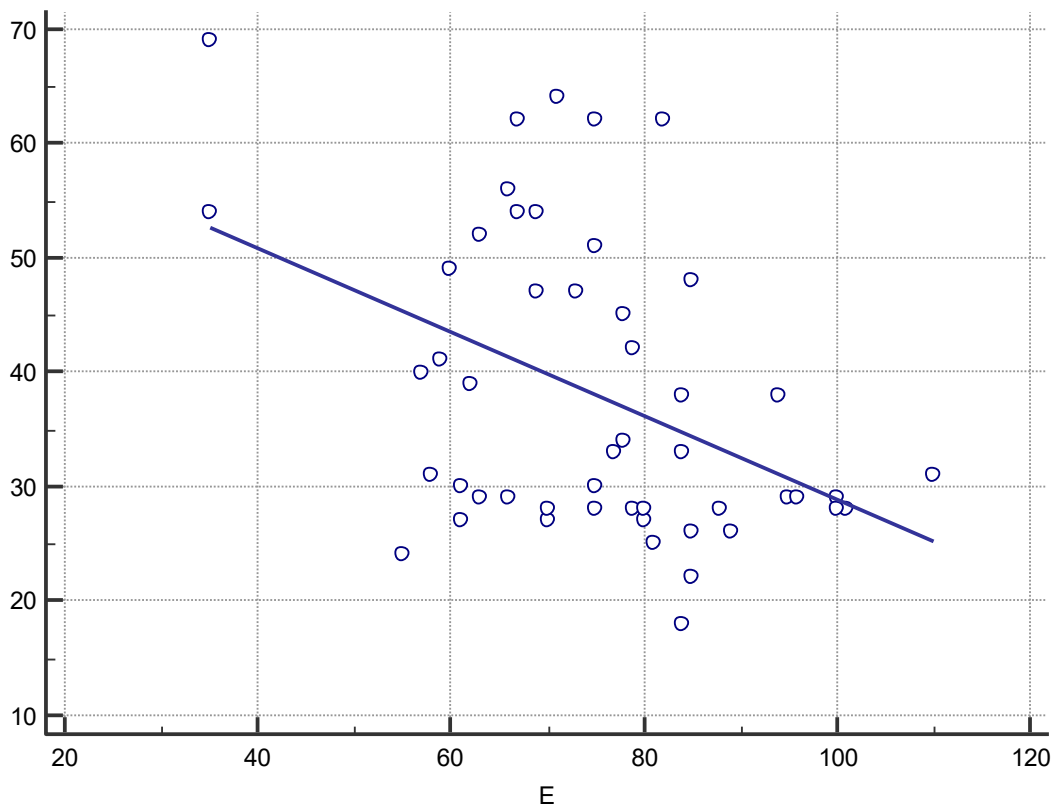


Figura 9. Variazione dell'onda E in relazione all'età nei soggetti normali.

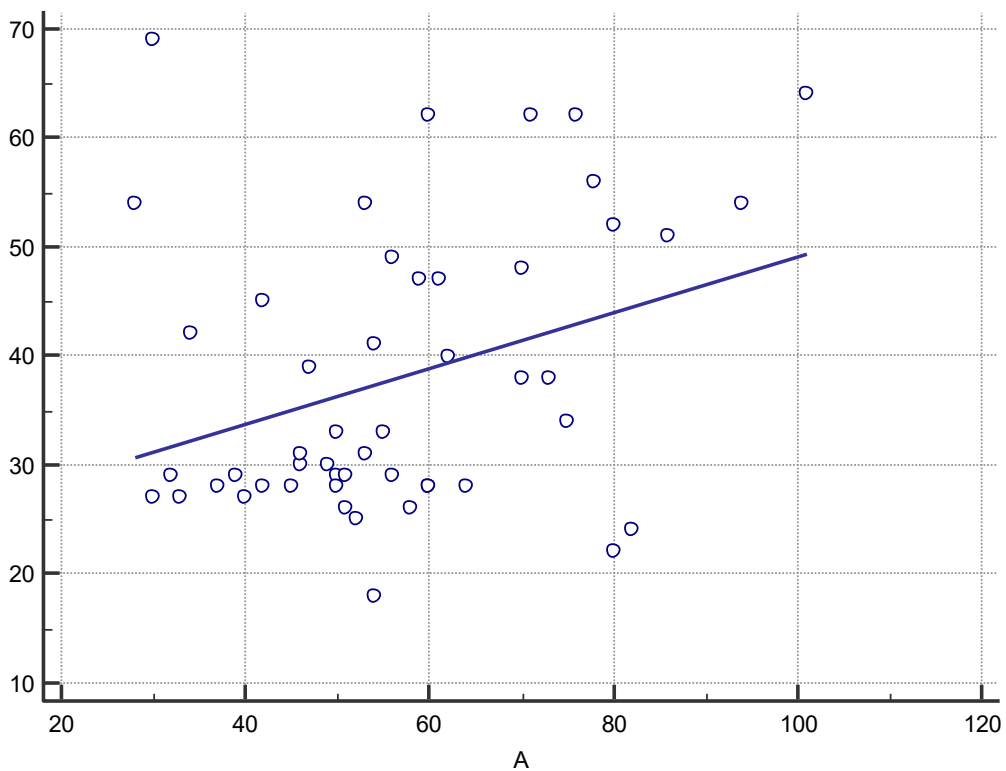


Figura 10. Variazione dell'onda A in relazione all'età nei soggetti normali.

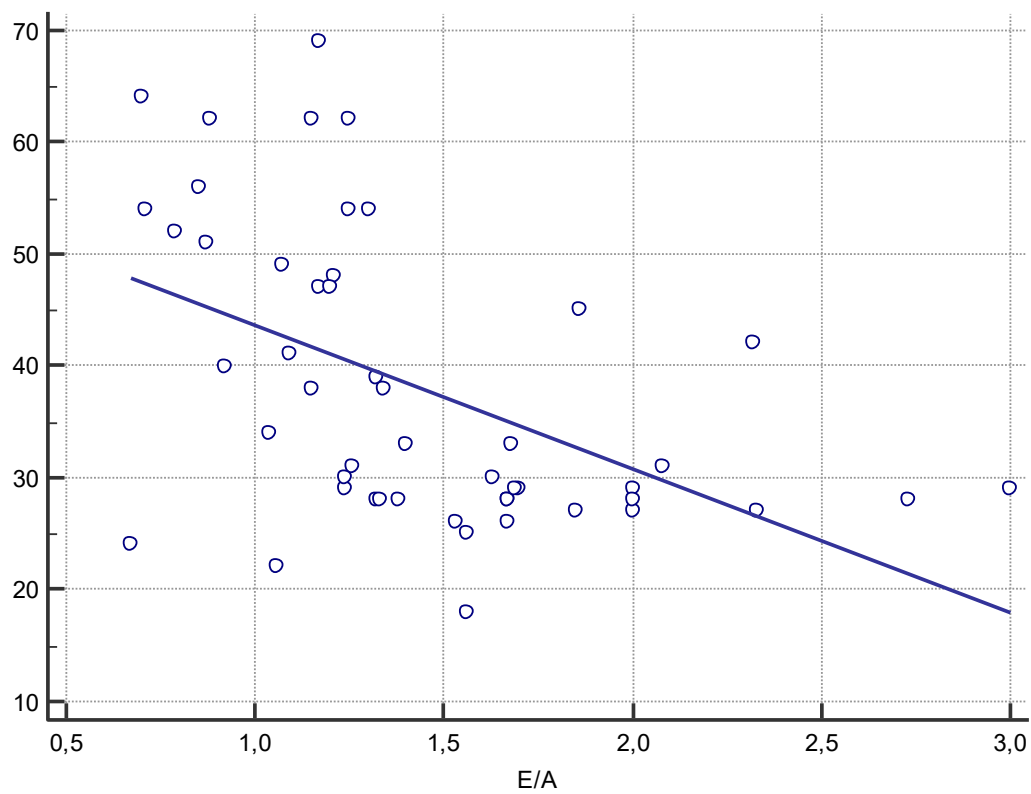


Figura 11. Variazione del rapporto E/A in relazione all'età nei soggetti normali.

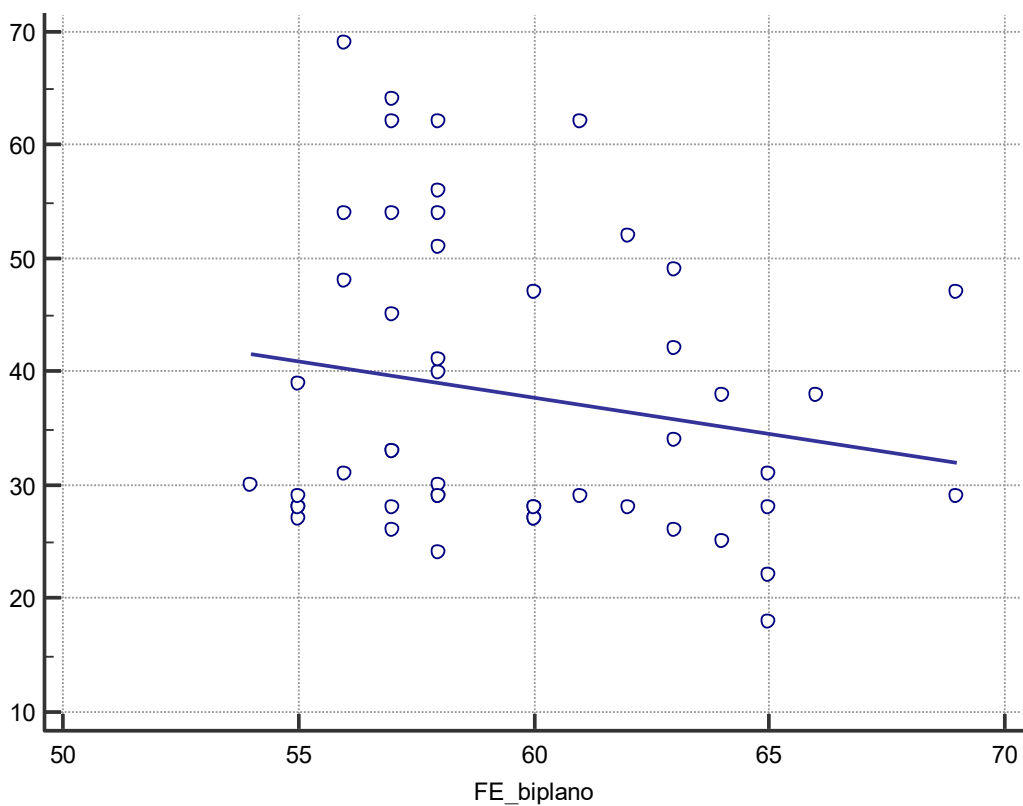


Figura 12. Variazione della frazione di eiezione in relazione all'età nei soggetti normali.

4.5. ALTRI DETERMINANTI DI gKED

È stata effettuata un'analisi di regressione multivariata per stabilire quali parametri di funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro siano in grado di influenzare in modo indipendente i valori di gKED. Il picco dell'onda E del flusso transmitralico è risultato l'unico parametro, nel gruppo di soggetti normali, associato a gKED ($r=0,58$, $p<0,001$) (tabella III e figura 13).

Independent variables	Coefficient	Std. Error	r_{partial}	t	P
(Constant)	-0,8866				
E	0,01277	0,005227	0,3491	2,443	0,0188
A	-0,004330	0,005304	-0,1235	-0,816	0,4188
E_SU_A	-0,04872	0,2480	-0,02995	-0,196	0,8452
FE_biplano	0,01525	0,01278	0,1790	1,193	0,2394

Tabella III. Analisi multivariata delle determinanti di gKED nella popolazione normale.

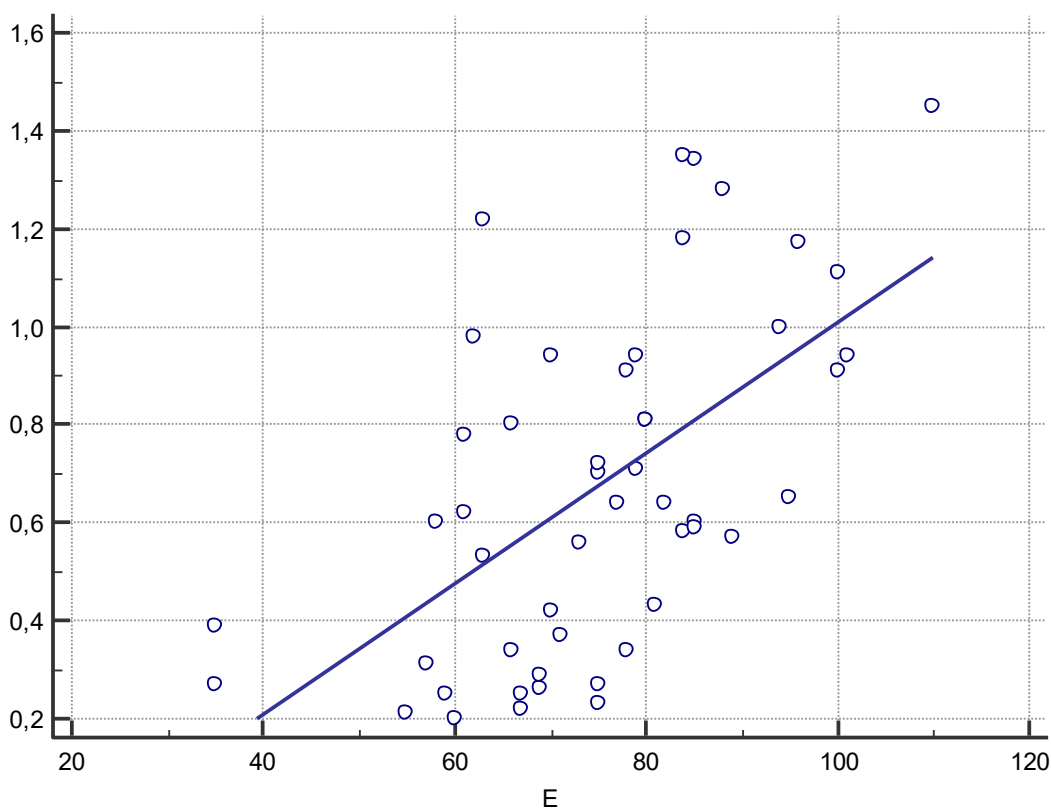


Figura 13. Variazione di gKED al variare dell'onda E nei soggetti normali.

4.6. EFFETTO DELL'ETA' SULLA CAPACITÀ DI gKED DI DISCRIMINARE NORMALI E CARDIOPATICI

Confrontando il valore di gKED dei soggetti normali e dei pazienti con scompenso cardiaco, gKED è risultata significativamente maggiore nei soggetti normali ($0,64 \pm 0,35$) rispetto ai pazienti cardiopatici ($0,19 \pm 0,09$, $p < 0,001$), con una riduzione percentuale del 71,5%. Nel sottogruppo di soggetti e pazienti di età < 49 anni è emersa una differenza ugualmente significativa ($p = 0,0015$), con un altrettanto ampia riduzione percentuale di gKED (75,5%) (figura 14). Anche nel sottogruppo di soggetti e pazienti di età ≥ 49 anni è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa di gKED ($p = 0,003$) ma la riduzione percentuale è stata minore, del 31,5% (figura 14).

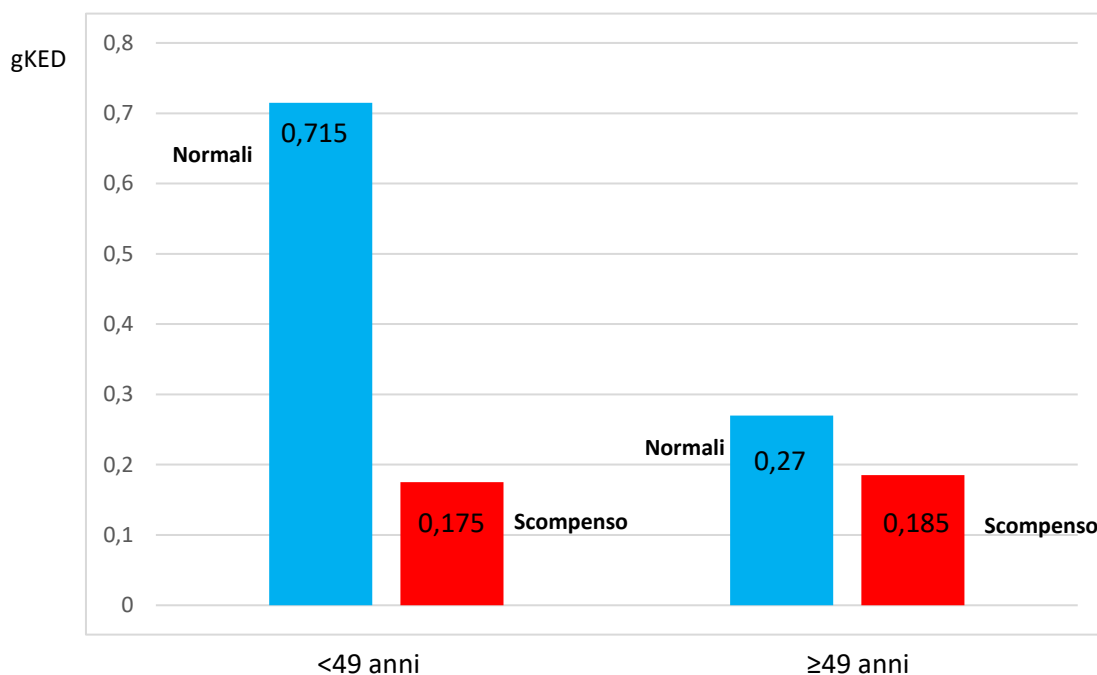


Figura 14. gKED a confronto tra soggetti normali e con scompenso cardiaco di età < 49 anni e ≥ 49 anni.

4.7. ALTRI DETERMINANTI DI gKED NEI PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO

È stata effettuata un'analisi di regressione multivariata anche nei pazienti con scompenso cardiaco per stabilire quali parametri di funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro siano in grado di influenzare in modo indipendente i valori di gKED. Il picco

dell'onda E del flusso transmitralico e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro sono risultati associati a gKED (tabella IV e figura 15 e 16).

Independent variables	Coefficient	Std. Error	r_{partial}	t	P
(Constant)	-0,04605				
E	0,002191	0,0004877	0,5696	4,491	0,0001
A	0,007852	0,03331	0,03635	0,236	0,8148
E_su_A	-0,007715	0,01679	-0,07073	-0,460	0,6482
FE	0,002749	0,001240	0,3237	2,217	0,0321

Tabella IV. Analisi multivariata delle determinanti di gKED nei pazienti con scompenso cardiaco cronico.

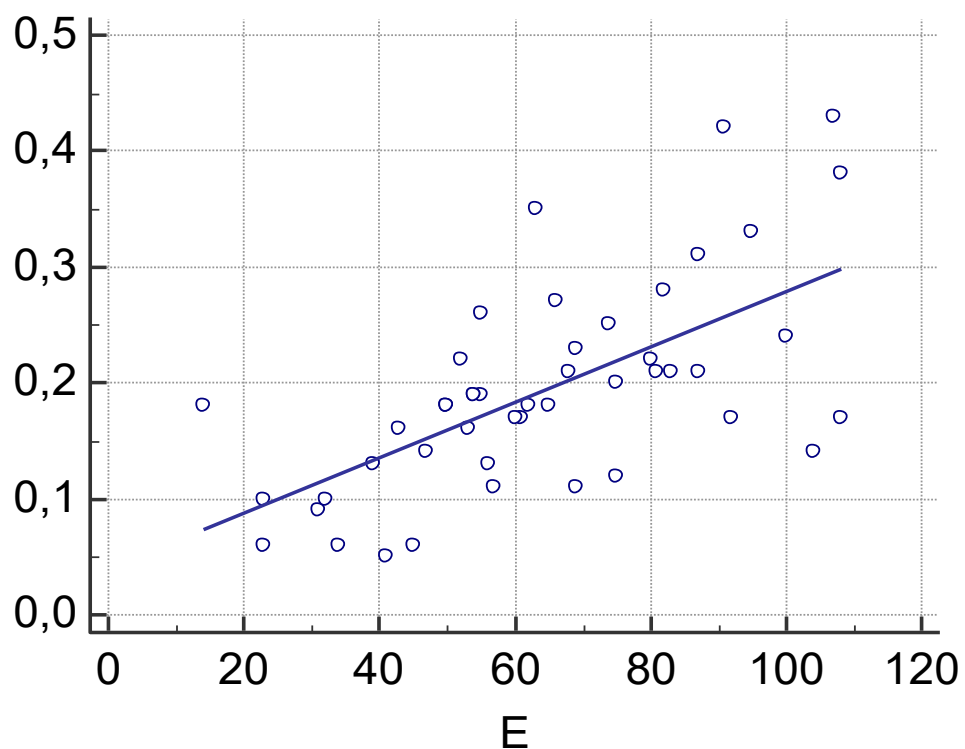


Figura 15. Variazione di gKED al variare dell'onda E nei soggetti con scompenso cardiaco cronico

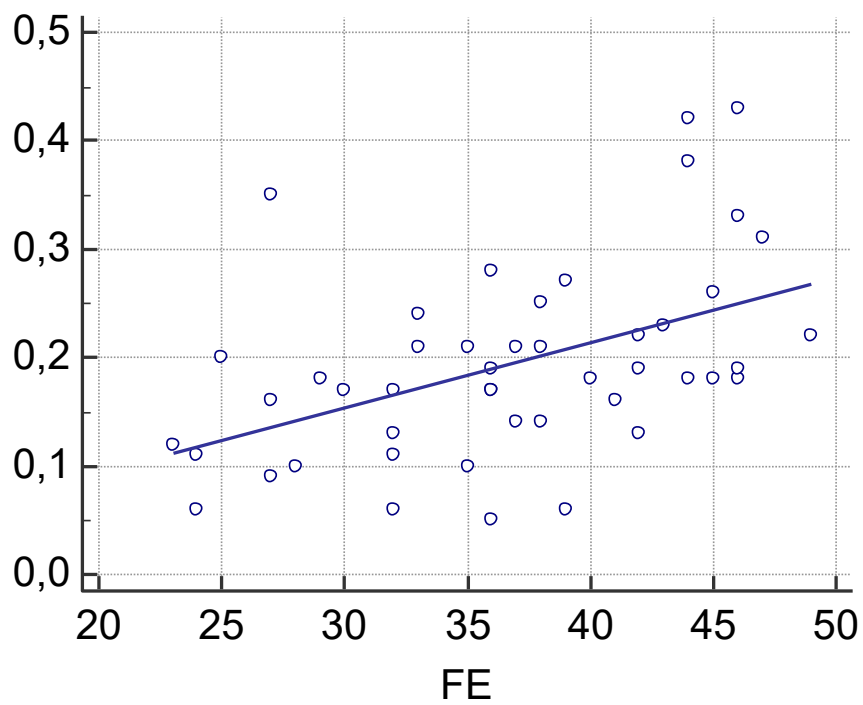


Figura 16. Variazione di gKED al variare della frazione di eiezione nei pazienti con scompenso cardiaco.

5. DISCUSSIONE

In questo studio abbiamo analizzato l'effetto dell'età su un parametro di valutazione della funzione cardiaca, la dissipazione dell'energia cinetica globale (gKED), misurato utilizzando la nuova tecnica ecocardiografica HyperDoppler. Dai nostri risultati è emerso che:

- 1) l'età influenza gKED, nel senso che gKED si riduce a partire dai 49 anni di età;
- 2) tale riduzione è verosimilmente in relazione alla riduzione della velocità di picco dell'onda E di afflusso al ventricolo sinistro;
- 3) l'età non compromette la capacità di gKED di differenziare i soggetti normali dai pazienti con scompenso cardiaco cronico, anche se dopo i 49 anni di età la differenza di gKED fra i due gruppi deve essere ampia per essere giudicata patologica.

Effetto dell'età su gKED nei soggetti normali: confronto con la letteratura. L'effetto dell'età sull'energia cinetica dei flussi intracardiaci è stato studiato con altre metodiche di imaging e in particolare con la risonanza magnetica. Wong et al. (44) hanno valutato i valori dell'energia cinetica intraventricolare sinistra in varie fasce di età in soggetti sani e hanno osservato che sopra i 49 anni di età si registra una riduzione dell'energia cinetica. Nel nostro studio abbiamo utilizzato la stessa divisione in gruppi di età impiegata da Wong et al. Anche se il dato di Wong et al. si riferisce all'energia cinetica e il nostro studio alla gKED, è interessante la concordanza nella soglia di età oltre la quale cambiano i valori dei parametri energetici esplorati dai due studi. In effetti, va considerato che la dissipazione dell'energia cinetica dipende, oltre che da fenomeni di turbolenza, anche dalla quantità di energia cinetica presente nel ventricolo. Pertanto, non sorprende che sia l'energia cinetica sia la sua dissipazione abbiano, nei soggetti normali, un comportamento analogo con l'età. Una conferma della relazione esistente fra energia cinetica e dissipazione dell'energia cinetica si trova nella relazione fra picco dell'onda E transmitralica e gKED. Nel nostro studio queste due variabili sono risultate associate, con una relazione diretta ed una $r=0,58$ ($p<0,001$): all'aumentare del picco dell'onda E, aumenta gKED.

Effetto dell'età su gKED nei soggetti normali: quale meccanismo? I nostri dati suggeriscono che la riduzione del picco dell'onda E transmitralica, che si verifica con l'età, sia responsabile della riduzione della gKED osservata con l'invecchiamento. Questa interpretazione è in accordo con varie osservazioni della letteratura. Innanzitutto, è ormai stabilito che il picco dell'onda E si riduce "fisiologicamente" con l'età. Ciò è dovuto al fatto che con l'invecchiamento si verifica una progressiva riduzione della capacità di rilasciamento del miocardio e della suzione ventricolare sinistra; a ciò corrisponde anche un aumento dell'attività atriale in telediastole (45). Questa alterazione della funzione diastolica è stata riscontrata da diversi autori dopo i 50 anni di età e suggerisce un aumento della rigidità cardiaca ed una riduzione della *compliance* ventricolare con l'invecchiamento (44,46–49). A livello istologico l'alterazione della *compliance* e della rigidità ventricolare potrebbero essere causate dall'aumento del collagene e dei legami tra le proteine della matrice extracellulare (39).

Per quanto riguarda la funzione sistolica del ventricolo sinistro, sia i nostri dati sia i dati della letteratura mostrano che la frazione di eiezione non cambia con l'età nei soggetti normali. Nel nostro studio, inoltre, la frazione di eiezione non è risultata essere un determinante della gKED all'analisi multivariata nei soggetti normali. Pertanto, si può concludere che il fisiologico invecchiamento non altera la funzione sistolica del ventricolo sinistro, condizione che si presenta solo in caso di patologia cardiaca (50), e che la funzione sistolica non modifica né l'energia cinetica né la dissipazione di tale energia.

gKED nei pazienti con scompenso cardiaco. Allo scopo di verificare l'effetto dell'età su gKED in un modello patologico, abbiamo selezionato un gruppo di pazienti con scompenso cardiaco cronico, caratterizzati da ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra. Tali pazienti, per essere inclusi nello studio, non presentavano segni clinici né strumentali di aumentata pressione di riempimento ventricolare. Ciò significa, in altri termini, esclusione dei pazienti con pattern transmitralico di tipo restrittivo, caratterizzati da un'alta onda E e un rapporto transmitralico E/A >2.

I dati del nostro studio mostrano che, dividendo il gruppo dei pazienti con scompenso cardiaco in due sottogruppi in base all'età di 49 anni, la differenza di gKED fra i soggetti normali e i pazienti con cardiopatia era significativa per ognuno dei due sottogruppi.

Pertanto, gKED sembra essere un parametro affidabile, in grado di differenziare soggetti normali e pazienti con scompenso cardiaco cronico indipendentemente dall'età. Va detto, però, che le differenze di gKED erano molto diverse, dal punto di vista quantitativo, sopra e sotto i 49 anni di età. Infatti, la differenza di gKED nei soggetti con meno di 49 anni era pari al 75,5% mentre quella nei soggetti con più di 49 anni era del 31,5%. È evidente, pertanto, che, per attribuire un significato patologico alla differenza di gKED, tale differenza deve essere ampia quando l'età supera i 49 anni, almeno per quanto riguarda il confronto fra soggetti normali e pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico. Resta ovviamente da dimostrare se questo è valido anche per altri modelli patologici.

Meccanismi di riduzione della gKED nei pazienti con scompenso cardiaco. I nostri dati mostrano che il picco dell'onda E transmitralica non differiva fra i soggetti normali e i pazienti con scompenso cardiaco, sia sopra sia sotto i 49 anni di età. Al contrario, la frazione di eiezione era significativamente diversa. Questi dati fanno ipotizzare che, nei pazienti con scompenso cardiaco, il principale determinante della gKED sia la frazione di eiezione. In effetti, all'analisi di regressione multivariata, effettuata considerando le stesse variabili impiegate nei soggetti normali, la frazione di eiezione è risultata essere associata in modo indipendente alla gKED.

A supporto dei nostri dati, può essere interessante riportare alcune osservazioni di Agati et al. (38). Questi autori hanno analizzato la dissipazione dell'energia cinetica con tecnica eco-PIV in pazienti con STEMI e in controlli. È stato osservato che la dissipazione dell'energia cinetica era maggiore nei controlli con frazione di eiezione conservata e progressivamente diminuiva nei pazienti con STEMI al ridursi della frazione di eiezione (38).

Potenziati applicazioni cliniche di gKED. Negli ultimi anni la dissipazione dell'energia cinetica ha attratto l'interesse di numerosi ricercatori. Studi condotti con altre tecniche di imaging ultrasonoro (in particolare il VFM) in soggetti normali, pazienti con insufficienza renale e con diabete mellito tipo 2 hanno evidenziato correlazioni statisticamente significative tra energy loss diastolica e l'onda E (24,51–54) e hanno ipotizzato che la dissipazione dell'energia cinetica possa essere un indicatore precoce di disfunzione ventricolare. In particolare, gKED, valutando la dissipazione dell'intero battito cardiaco,

appare un parametro energetico più interessante di altri, in quanto comprende in sé sia la fase sistolica sia quella diastolica ed è pertanto potenzialmente in grado di riassumere tutte le alterazioni della funzione ventricolare sinistra. Teoricamente lo studio dell'energia cinetica e della sua dissipazione può essere applicato ai flussi interni al ventricolo destro e alle cavità atriali mediante la tecnica HyperDoppler ma ciò necessita di dimostrazione con studi specifici.

Limiti dello studio. Il nostro studio è basato su due gruppi di soggetti normali e pazienti cardiopatici di limitata numerosità. Esso, tuttavia, va inteso come uno studio pilota, che anticipa osservazioni di interesse fisiopatologico e clinico da verificare in uno studio multicentrico più ampio. La tecnica HyperDoppler è di recente introduzione. Anche se il nostro gruppo (41) ha dimostrato la fattibilità, ripetibilità e riproducibilità di tale tecnica nella misura della gKED, sono necessari studi di confronto con altre tecniche di imaging in grado di valutare la dissipazione dell'energia cinetica dei flussi intracardiaci.

6. CONCLUSIONI

Questo studio pilota mostra che il parametro gKED risente del fisiologico invecchiamento corporeo, per cui l'applicazione e l'interpretazione di questo parametro devono tenere conto dell'età. L'effetto dell'età, in particolare, si manifesta a partire dai 50 anni circa. I risultati di questo studio pilota sono essenziali per la preparazione di uno studio multicentrico destinato a chiarire il ruolo che i fattori fisiologici hanno nel determinare i valori di gKED.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Bogaert J, Rademakers FE. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. febbraio 2001;280(2):H610-620.
2. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, Narula J, Vannan MA, Jahangir A, et al. Left ventricular structure and function: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol*. 21 novembre 2006;48(10):1988–2001.
3. Buckberg GD, Castellá M, Gharib M, Saleh S. Active myocyte shortening during the «isovolumetric relaxation» phase of diastole is responsible for ventricular suction; «systolic ventricular filling». *Eur J Cardiothorac Surg*. aprile 2006;29 Suppl 1:S98-106.
4. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Wang J, Jahangir A, Seward JB, et al. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol*. 3 gennaio 2006;47(1):163–72.
5. Ashikaga H, Criscione JC, Omens JH, Covell JW, Ingels NB. Transmural left ventricular mechanics underlying torsional recoil during relaxation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. febbraio 2004;286(2):H640–7.
6. Klæboe LG, Edvardsen T. Echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. *J Echocardiogr*. 1 marzo 2019;17(1):10–6.
7. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of, Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 1 aprile 2016;17(4):412–412.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21 settembre 2021;42(36):3599–726.

9. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 20 agosto 2003;42(4):736–42.
10. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur Heart J*. 1 giugno 2016;37(21):1642–50.
11. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJV, Swedberg K, Yusuf S, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 13 dicembre 2005;112(24):3738–44.
12. Abuelkasem E, Wang DW, Omer MA, Abdelmoneim SS, Howard-Quijano K, Rakesh H, et al. Perioperative clinical utility of myocardial deformation imaging: a narrative review. *Br J Anaesth*. ottobre 2019;123(4):408–20.
13. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. settembre 2009;2(5):356–64.
14. Pedrizzetti G, Sengupta PP. Vortex imaging: new information gain from tracking cardiac energy loss. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. luglio 2015;16(7):719–20.
15. Hong GR, Kim M, Pedrizzetti G, Vannan MA. Current clinical application of intracardiac flow analysis using echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound*. dicembre 2013;21(4):155–62.
16. Sengupta PP, Pedrizzetti G, Kilner PJ, Kheradvar A, Ebberts T, Tonti G, et al. Emerging trends in CV flow visualization. *JACC Cardiovasc Imaging*. marzo 2012;5(3):305–16.
17. Avesani M, Degrelle B, Di Salvo G, Thambo JB, Iriart X. Vector flow mapping: A review from theory to practice. *Echocardiography*. 2021;38(8):1405–13.

18. Mele D, Smarrazzo V, Pedrizzetti G, Capasso F, Pepe M, Severino S, et al. Intracardiac Flow Analysis: Techniques and Potential Clinical Applications. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1 marzo 2019;32(3):319–32.
19. Arvidsson PM, Töger J, Carlsson M, Steding-Ehrenborg K, Pedrizzetti G, Heiberg E, et al. Left and right ventricular hemodynamic forces in healthy volunteers and elite athletes assessed with 4D flow magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1 febbraio 2017;312(2):H314–28.
20. Kilner PJ, Yang GZ, Wilkes AJ, Mohiaddin RH, Firmin DN, Yacoub MH. Asymmetric redirection of flow through the heart. *2000*;404:3.
21. Rodríguez Muñoz D, Moya Mur JL, Fernández-Golfín C, Becker Filho DC, González Gómez A, Fernández Santos S, et al. Left Ventricular Vortices as Observed by Vector Flow Mapping: Main Determinants and their Relation to Left Ventricular Filling. *Echocardiography*. 2015;32(1):96–105.
22. Gharib M, Rambod E, Kheradvar A, Sahn DJ, Dabiri JO. Optimal vortex formation as an index of cardiac health. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 18 aprile 2006;103(16):6305–8.
23. Chan JSK, Lau DHH, Fan Y, Lee APW. Age-Related Changes in Left Ventricular Vortex Formation and Flow Energetics. *J Clin Med*. 16 agosto 2021;10(16):3619.
24. Zhong Y, Liu Y, Wu T, Song H, Chen Z, Zhu W, et al. Assessment of Left Ventricular Dissipative Energy Loss by Vector Flow Mapping in Patients With End-Stage Renal Disease. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2016;35(5):965–73.
25. Pedrizzetti G, La Canna G, Alfieri O, Tonti G. The vortex—an early predictor of cardiovascular outcome? *Nat Rev Cardiol*. settembre 2014;11(9):545–53.
26. Goliash G, Goscinska-Bis K, Caracciolo G, Nakabo A, Smolka G, Pedrizzetti G, et al. CRT improves LV filling dynamics: insights from echocardiographic particle imaging velocimetry. *JACC Cardiovasc Imaging*. giugno 2013;6(6):704–13.
27. Abe H, Caracciolo G, Kheradvar A, Pedrizzetti G, Khandheria BK, Narula J, et al. Contrast echocardiography for assessing left ventricular vortex strength in heart

- failure: a prospective cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. novembre 2013;14(11):1049–60.
28. Rodriguez Muñoz D, Markl M, Moya Mur JL, Barker A, Fernández-Golfín C, Lancellotti P, et al. Intracardiac flow visualization: current status and future directions. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. novembre 2013;14(11):1029–38.
29. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *Journal of the American College of Cardiology*. 1 ottobre 1998;32(4):865–75.
30. Chen R, Zhao BW, Wang B, Tang HL, Li P, Pan M, et al. Assessment of Left Ventricular Hemodynamics and Function of Patients with Uremia by Vortex Formation Using Vector Flow Mapping. *Echocardiography*. 2012;29(9):1081–90.
31. van der Geest RJ, Garg P. Advanced Analysis Techniques for Intra-cardiac Flow Evaluation from 4D Flow MRI. *Curr Radiol Rep*. 2016;4:38.
32. Carlsson M, Heiberg E, Toger J, Arheden H. Quantification of left and right ventricular kinetic energy using four-dimensional intracardiac magnetic resonance imaging flow measurements. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 15 febbraio 2012;302(4):H893-900.
33. Eriksson J, Dyverfeldt P, Engvall J, Bolger AF, Ebberts T, Carlhäll CJ. Quantification of presystolic blood flow organization and energetics in the human left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. giugno 2011;300(6):H2135-2141.
34. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger J. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. *J Cardiovasc Magn Reson*. 22 gennaio 2016;18:6.
35. Lindner JR. Microbubbles in medical imaging: current applications and future directions. *Nat Rev Drug Discov*. giugno 2004;3(6):527–32.
36. Hong GR, Pedrizzetti G, Tonti G, Li P, Wei Z, Kim JK, et al. Characterization and Quantification of Vortex Flow in the Human Left Ventricle by Contrast

- Echocardiography Using Vector Particle Image Velocimetry. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 1 novembre 2008;1(6):705–17.
37. Cimino S, Pedrizzetti G, Tonti G, Canali E, Petronilli V, De Luca L, et al. In vivo analysis of intraventricular fluid dynamics in healthy hearts. *European Journal of Mechanics - B/Fluids*. settembre 2012;35:40–6.
38. Agati L, Cimino S, Tonti G, Cicogna F, Petronilli V, De Luca L, et al. Quantitative analysis of intraventricular blood flow dynamics by echocardiographic particle image velocimetry in patients with acute myocardial infarction at different stages of left ventricular dysfunction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. novembre 2014;15(11):1203–12.
39. Fadnes S, Wigen MS, Nyrnes SA, Lovstakken L. In Vivo Intracardiac Vector Flow Imaging Using Phased Array Transducers for Pediatric Cardiology. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. settembre 2017;64(9):1318–26.
40. Uejima T, Koike A, Sawada H, Aizawa T, Ohtsuki S, Tanaka M, et al. A new echocardiographic method for identifying vortex flow in the left ventricle: numerical validation. *Ultrasound Med Biol*. maggio 2010;36(5):772–88.
41. Fiorencis A, Pepe M, Smarrazzo V, Martini M, Severino S, Pergola V, et al. Noninvasive Evaluation of Intraventricular Flow Dynamics by the HyperDoppler Technique: First Application to Normal Subjects, Athletes, and Patients with Heart Failure. *J Clin Med*. 15 aprile 2022;11(8):2216.
42. Itatani K, Okada T, Uejima T, Tanaka T, Ono M, Miyaji K, et al. Intraventricular Flow Velocity Vector Visualization Based on the Continuity Equation and Measurements of Vorticity and Wall Shear Stress. *Jpn J Appl Phys*. 22 luglio 2013;52(7S):07HF16.
43. Asami R, Tanaka T, Kawabata KI, Hashiba K, Okada T, Nishiyama T. Accuracy and limitations of vector flow mapping: left ventricular phantom validation using stereo particle image velocimetry. *J Echocardiogr*. giugno 2017;15(2):57–66.

44. Wong J, Chabiniok R, deVecchi A, Dedieu N, Sammut E, Schaeffter T, et al. Age-related changes in intraventricular kinetic energy: a physiological or pathological adaptation? *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 15 marzo 2016;310(6):H747-755.
45. Parikh JD, Hollingsworth KG, Wallace D, Blamire AM, MacGowan GA. Normal age-related changes in left ventricular function: Role of afterload and subendocardial dysfunction. *Int J Cardiol*. 15 novembre 2016;223:306–12.
46. Wang W, Wang Y, Chen X, Yuan L, Bai H. Evaluation of left ventricular diastolic function based on flow energetic parameters in chronic kidney disease with diastolic dysfunction. *Echocardiography*. 2019;36(3):567–76.
47. Fujimoto N, Hastings JL, Bhella PS, Shibata S, Gandhi NK, Carrick-Ranson G, et al. Effect of ageing on left ventricular compliance and distensibility in healthy sedentary humans. *J Physiol*. 15 aprile 2012;590(8):1871–80.
48. Giese D, Wong J, Greil GF, Buehrer M, Schaeffter T, Kozerke S. Towards highly accelerated Cartesian time-resolved 3D flow cardiovascular magnetic resonance in the clinical setting. *J Cardiovasc Magn Reson*. 18 giugno 2014;16:42.
49. de Souza RR. Aging of myocardial collagen. *Biogerontology*. 2002;3(6):325–35.
50. Fleg JL. Exercise therapy for elderly heart failure patients. *Heart Fail Clin*. ottobre 2007;3(4):529–37.
51. Hayashi T, Itatani K, Inuzuka R, Shimizu N, Shindo T, Hirata Y, et al. Dissipative energy loss within the left ventricle detected by vector flow mapping in children: Normal values and effects of age and heart rate. *Journal of Cardiology*. 1 novembre 2015;66(5):403–10.
52. Xu L, Sun C, Zhu X, Liu W, Ta S, Zhao D, et al. Characterization of left ventricle energy loss in healthy adults using vector flow mapping: Preliminary results. *Echocardiography*. 2017;34(5):700–8.

- 53.Chen X, Wang Y, Wang W, Yuan L, Qi Z, Song D. Assessment of left ventricular energy loss using vector flow mapping in patients with stages 1–3 chronic kidney disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2 agosto 2020;20:355.
- 54.Wang Y, Ma R, Ding G, Hou D, Li Z, Yin L, et al. Left Ventricular Energy Loss Assessed by Vector Flow Mapping in Patients with Prediabetes and Type 2 Diabetes Mellitus. *Ultrasound Med Biol.* agosto 2016;42(8):1730–40.