



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA  
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

XXIV CICLO DOTTORATO DI RICERCA:  
IPERTENSIONE ARTERIOSA E DANNO D'ORGANO CORRELATO

---

**METODICHE ECOCARDIOGRAFICHE AVANZATE NELLO STUDIO  
DELLA CARDIOPATIA IPERTENSIVA**

TESI DOTTORATO DI RICERCA

DOTT.SSA STEFANIA GRASSO

Coordinatore del Dottorato

Tutore del dottorando

Prof. P.Castellino

Prof. I.Monte

## RINGRAZIAMENTI

Ringrazio la prof.ssa Ines Monte per i preziosi insegnamenti, i continui stimoli e il supporto datomi nel portare a termine questa tesi.

## INDICE

- Capitolo I: Ipertensione arteriosa
  - Introduzione .....pag.3
  - Epidemiologia.....pag.6
  - Rimodellamento cardiaco.....pag.8
  - Cardiopatia ipertensiva.....pag.10
  - Analisi delle differenti deformazioni sistoliche del miocardio.....pag.16
- Capitolo II: Metodologie di determinazione .....pag.18
- Capitolo III: Nuove applicazioni ecocardiografiche
  - Speckle tracking .....pag.26
- Capitolo IV: Applicazioni cliniche dello studio della deformazione miocardica: i contributi della dottoranda.....pag.33
  - Materiale e metodi.....pag.34
  - Risultati.....pag.35
  - Commento.....pag.36
- Iconografia.....pag.38
- Bibliografia.....pag.53

## CAPITOLO: I

# ***IPERTENSIONE ARTERIOSA***

### INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa è uno dei più importanti problemi di salute pubblica in tutto il mondo. Può essere considerata il principale fattore di rischio delle malattie cardiovascolari e delle patologie che comportano un incremento del rischio cardiovascolare. Queste considerazioni, e l'elevata prevalenza dell'ipertensione nella popolazione <sup>1, 2, 3</sup>, rendono ragione del fatto che lo stato ipertensivo costituisce nel mondo la prima causa di mortalità, secondo il report dell'OMS <sup>4</sup>.

La pressione arteriosa (PA) è un fenotipo la cui distribuzione nella popolazione è continua e univariata, e la relazione tra i valori pressori e il rischio di complicazioni cardiovascolari è altrettanto continua <sup>5</sup>. Pertanto, la definizione di ipertensione arteriosa si basa su una demarcazione necessariamente arbitraria tra valori "normali" e valori "aumentati" di PA. Per molti anni, le Linee Guida dell'ipertensione hanno considerato i valori pressori come la principale variabile per discriminare la necessità e il tipo di intervento terapeutico. Nel 2007 sono state pubblicate le ultime linee guida per il trattamento dell'ipertensione arteriosa da parte di un vasto gruppo di esperti della European Society of Hypertension (ESH) e della European Society of Cardiology (ESC). Secondo quest'ultime nei pazienti ipertesi è frequente il riscontro di fattori di rischio metabolici e di danno d'organo subclinico. Pertanto tutti i pazienti

ipertesi dovrebbero essere classificati non solo sulla base del grado di ipertensione arteriosa ma anche sulla base del profilo di rischio cardiovascolare globale, valutando la presenza dei fattori di rischio, di danno d'organo o di malattie concomitanti. Le principali variabili prese in esame nella stratificazione del rischio (tabella 1) includono i fattori di rischio tradizionali (demografici, antropometrici, familiarità per malattie cardiovascolari in giovane età, livelli di pressione arteriosa, abitudine al fumo, profilo lipidico e glucidico), la presenza di danno d'organo, di diabete e di altre patologie .

Le Linee Guida hanno sottolineato il ruolo cruciale della determinazione del danno d'organo per la stratificazione del rischio cardiovascolare nei soggetti con e senza incremento dei valori pressori. Numerosi studi hanno confermato il ruolo prognostico negativo dell'ipertrofia ventricolare sinistra <sup>6, 7, 8</sup>. Essi hanno anche evidenziato una maggior prevalenza di questa complicanza nei soggetti ipertesi rispetto agli individui normotesi<sup>9</sup>. Studi recenti hanno dimostrato che in assenza di una valutazione ultrasonografica cardiovascolare finalizzata ad identificare la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra circa il 50% della popolazione ipertesa potrebbe essere classificata come a rischio basso o moderato. La presenza di un danno d'organo cardiaco collocherebbe tali pazienti in una fascia di rischio più elevata<sup>9</sup>. (Tabella 2).

Il calcolo del rischio cardiovascolare globale è semplice in alcuni sottogruppi di pazienti, e cioè nei soggetti con 1) pregressa diagnosi di malattia cardiovascolare, 2) diabete mellito di tipo 2, 3) diabete mellito di tipo 1 e 4) marcata alterazione di un solo fattore di rischio. In tutte queste condizioni il rischio cardiovascolare globale è elevato. Sono disponibili diverse classificazioni del rischio cardiovascolare globale, ciascuna caratterizzata da limiti e vantaggi. I termini di rischio “basso”, “moderato”, “elevato” e “molto elevato” sono utilizzati per indicare un rischio assoluto di morbilità e mortalità cardiovascolare a 10 anni, che spesso coincide con il calcolo del rischio secondo le tabelle dello studio Framingham<sup>10</sup> o del modello SCORE<sup>11</sup>. In queste Linee Guida è stata data particolare importanza alla valutazione del danno

d'organo, la cui presenza anche a livello subclinico incrementa notevolmente il rischio<sup>12</sup>. La diagnosi di ipertensione arteriosa dovrebbe basarsi su misurazioni ripetute eseguite in occasioni diverse nell'ambito di un prolungato periodo di tempo. In linea generale la diagnosi di ipertensione dovrebbe essere formulata in base ad almeno 2 misurazioni pressorie per visita, ripetute in almeno 2-3 occasioni, anche se in casi particolari (ipertensione di grado severo) potrebbero essere sufficienti i valori rilevati durante la prima visita. La pressione arteriosa può essere rilevata dal medico o dal personale infermieristico in ambulatorio o in ambiente ospedaliero (ambulatorio dedicato o centro dell'ipertensione), dal paziente a domicilio o automaticamente durante le 24 h. Sono disponibili diversi strumenti (in prevalenza oscillometrici) che permettono un monitoraggio automatico della pressione arteriosa durante le normali attività quotidiane. Tale procedura può fornire informazioni sul profilo pressorio delle 24 h e sui valori medi durante lo stesso periodo o nell'ambito di intervalli di tempo più limitati quali il giorno, la notte e il mattino. Le informazioni derivabili dal monitoraggio pressorio delle 24 h non dovrebbero essere considerate come sostitutive di quelle ottenibili con la metodica tradizionale di rilevazione pressoria. L'approccio, al contrario, può fornire informazioni di rilevanza clinica aggiuntiva in quanto studi longitudinali e trasversali hanno dimostrato che la pressione clinica è poco correlata con quella ambulatoria e quindi con il "reale" carico pressorio nelle 24 h<sup>13, 14,15</sup>. Gli stessi studi hanno inoltre dimostrato che la misurazione ambulatoria della pressione:

- 1) correla più significativamente rispetto alla pressione clinica con la presenza e l'entità del danno d'organo<sup>16, 17</sup>;
- 2) è in grado di predire, nella popolazione generale e in quella ipertesa (trattata e non trattata), il rischio cardiovascolare in maniera più accurata rispetto alle rilevazioni pressorie tradizionali<sup>18,19,20</sup>;
- 3) rileva in maniera più precisa e riproducibile rispetto alla misurazione sfigmomanometrica<sup>21</sup> l'entità della riduzione pressoria indotta dalla terapia, in

quanto scevra dell'effetto "camice bianco" e dell'effetto placebo<sup>22</sup>. Il monitoraggio ambulatorio viene raccomandato sia a scopo diagnostico che per verificare l'efficacia del trattamento. Si dovrebbe cercare di prolungare il monitoraggio ambulatorio per tutto l'arco delle 24 h in modo da ottenere informazioni sia sul profilo pressorio diurno che su quello notturno, sulla differenza tra i valori pressori diurni e notturni, sull'incremento pressorio al risveglio e sulla variabilità pressoria. Sebbene esista una correlazione tra valori pressori diurni, notturni e le modificazioni pressorie indotte dalla terapia <sup>23</sup>, il valore prognostico dei valori pressori notturni risulta superiore rispetto a quello dei valori diurni <sup>24</sup>. Esistono inoltre evidenze che suggeriscono che i soggetti caratterizzati dall'assenza o dall'attenuazione del calo pressorio notturno (i cosiddetti "non-dippers") <sup>25</sup> presentano una maggior prevalenza di danno d'organo e una prognosi peggiore rispetto agli individui "dippers". Uno studio prospettico ha dimostrato che la regressione della ipertrofia ventricolare sinistra dopo trattamento farmacologico è più strettamente connessa alla riduzione della pressione media delle 24 ore che alla riduzione clinica e, poiché il danno d'organo, e quindi l'ipertrofia ventricolare sinistra, si associa ad un aumento di rischio cardiovascolare, si può concludere che la pressione media delle 24 ore ha un importante ruolo prognostico <sup>26</sup>.

## EPIDEMIOLOGIA

L'impatto dell'ipertensione arteriosa è destinato a crescere ulteriormente a seguito di vari fattori tra i quali l'aumento della vita media e la riduzione della mortalità infantile in vari paesi del mondo<sup>27</sup>. In particolare, si stima che la prevalenza dell'ipertensione arteriosa tra gli adulti aumenterà dal 26.4% (anno 2000) al 29.2% (anno 2025), con più di un miliardo e mezzo di individui ipertesi, per quella data, al di fuori degli Stati Uniti e dell'Europa Occidentale <sup>27</sup>. Si stima pertanto che nel 2025 le malattie cardiovascolari risulteranno la principale causa di morte in tutto il mondo, in larga misura a seguito dell'aumento dell'ipertensione arteriosa <sup>28</sup>. Il riscontro di

valori pressori superiori a quelli che l'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce come normali è molto frequente: studi effettuati su vaste popolazioni di paesi industrializzati hanno permesso di rilevare uno stato ipertensivo nel 7% dei ragazzi tra i 6 e i 17 anni, nel 9% dei soggetti tra 18 e 24 anni, nel 18-30% degli adulti tra i 25 e i 40 anni, nel 60% degli ultraquarantenni, nel 75% degli anziani ultrasettantacinquenni.

Nel 60-80% dei casi si tratta di ipertensione di grado lieve<sup>29,30,31,32</sup>. Circa il 50% degli ipertesi non è a conoscenza della sua malattia<sup>32</sup>. Su scala planetaria, l'ipertensione risulta la terza causa di inabilità dopo la malnutrizione e il tabagismo, e precede in tale classifica la penuria di risorse idriche e la sedentarietà<sup>33</sup>.

Sono stati i grandi studi epidemiologici della seconda metà del secolo, a partire dal fondamentale studio di Framingham, a mostrare inequivocabilmente che il rischio cardiovascolare aumenta progressivamente con l'aumento della PA. Gli eventi morbosi cardiovascolari si verificano in media con una frequenza da 2 a 3 volte maggiore nei soggetti ipertesi rispetto ai normotesi di pari età e sesso<sup>34</sup>. Il rischio relativo legato all'ipertensione è più alto per l'insufficienza cardiaca e più basso per la cardiopatia ischemica, tuttavia – in termini di rischio assoluto – gli eventi coronarici costituiscono di gran lunga le complicazioni più frequenti dell'ipertensione arteriosa, a causa della maggiore incidenza della cardiopatia ischemica nelle popolazioni occidentali. E' noto che i valori pressori aumentano con gli anni, ma le variazioni di pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) hanno un differente andamento temporale, in relazione al progressivo irrigidimento delle grandi arterie all'avanzare dell'età. La PAS cresce, infatti, in modo regolare durante tutta l'età adulta e avanzata, mentre la PAD aumenta progressivamente fino alla quinta decade, per poi stabilizzarsi o addirittura ridursi<sup>35</sup>.

## RIMODELLAMENTO CARDIACO

Numerosi studi epidemiologici e clinici hanno dimostrato, inequivocabilmente, la stretta relazione esistente tra ipertensione arteriosa e le variazioni morfologiche e funzionali del ventricolo sinistro, la struttura cardiaca che maggiormente sopporta le conseguenze del sovraccarico sistemico. Il riscontro clinico-strumentale e/o la documentazione strumentale di un'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) comportano sempre implicazioni importanti relative sia alla valutazione prognostica del singolo paziente, per il maggior rischio di aritmie, di morte improvvisa e di evoluzione verso l'insufficienza cardiaca ormai accertato per ogni condizione associata ad aumento della massa ventricolare sinistra, sia al riconoscimento della reale presenza di una cardiopatia e della sua eventuale eziologia. La documentazione di un'IVS in un paziente iperteso rappresenta uno dei criteri più significativi per la classificazione prognostica del singolo caso e per la stratificazione di rischio negli studi epidemiologici o di intervento terapeutico ma non dovrebbe mai essere trascurato il sospetto che l'aumento rilevato della massa ventricolare sinistra non sia secondario all'ipertensione arteriosa e sia invece da riferire a causa fisiologica ("cuore d'atleta", "cuore da lavoro") o ad altra patologia concomitante .

Il cuore dispone di tre fondamentali meccanismi regolatori per incrementare la sua funzione e far fronte a un aumento di lavoro <sup>36</sup>: la regolazione mediante cambiamenti della lunghezza della fibra (legge di Starling); la regolazione mediante cambiamenti biochimici dentro le cellule miocardiche (contrattilità miocardica e accoppiamento eccitazione-contrazione); la regolazione mediante alterata espressione genica. I primi due sono fenomeni adattivi immediati, efficaci in caso di sovraccarichi emodinamici acuti o nelle fasi iniziali di sovraccarichi cronici, ma costosi in termini di consumo di ossigeno e di substrati energetici. Quando l'aumento del carico è prolungato nel tempo, la modificata risposta genica attiva il processo di ipertrofia. Il sovraccarico

viene così distribuito su una massa maggiore di cellule miocardiche, lo stress parietale per unità di tessuto ritorna a valori normali e il miocardio può svolgere la sua funzione in modo regolare e senza altro dispendio energetico, se non quello di nutrire maggiore massa miocardica. Pertanto l'ipertrofia miocardica è presente in una grande varietà di condizioni, fisiologiche e patologiche, che inducono un prolungato aumento del lavoro cardiaco.

Con il termine di rimodellamento fisiologico si intendono quelle alterazioni della morfologia e delle dimensioni del cuore indotte da condizioni fisiologiche quali la gravidanza e l'allenamento fisico. L'attività fisica prolungata, come quella praticata dagli atleti, provoca un rimodellamento delle camere cardiache che può portare al cosiddetto cuore d'atleta<sup>37</sup>. Studi ecocardiografici hanno mostrato che le dimensioni del ventricolo sinistro negli atleti aumentano in genere in modo modesto in confronto ai soggetti sedentari ( aumento medio del 10% per quanto riguarda la cavità ventricolare e del 15% relativamente allo spessore delle pareti ventricolari )<sup>37</sup>. Va inoltre sottolineato come le dimensioni del cuore , pur aumentando rimangano nella maggior parte nell'ambito dei valori assoluti normali<sup>38,39</sup>. Uno degli aspetti più importanti nello studio del rimodellamento ventricolare è la diagnosi differenziale con la cardiomiopatia ipertrofica, cardiopatia dilatativa e cardiopatia ipertensiva. La gravidanza costituisce un modello fisiologico di sovraccarico emodinamico reversibile di notevole interesse. A causa del sovraccarico volumetrico , già entro il primo trimestre di gravidanza si assiste ad un incremento del diametro degli orifizi valvolari , mentre nel secondo trimestre e all'inizio del terzo si ha un significativo aumento delle dimensioni telediastoliche del ventricolo sinistro e delle dimensioni dell'atrio sin<sup>40</sup>.

## CARDIOPATIA IPERTENSIVA

La causa più frequente di ipertrofia patologica è sicuramente l'ipertensione arteriosa. Diversi studi hanno definitivamente attribuito all'ipertrofia ventricolare sinistra un potente valore predittivo indipendente di eventi cardiaci. Sul piano fisiopatologico, l'ipertrofia VS concentrica è stata a lungo considerata il tipico marker di cardiopatia ipertensiva compensata<sup>41</sup>, mentre l'ipertrofia eccentrica era interpretata come una fase più avanzata della transizione verso lo scompenso cardiaco<sup>42</sup>. In realtà la maggior parte degli ipertesi non presenta l'attesa ipertrofia concentrica, molti hanno spessori parietali nella norma, altri hanno un'ipertrofia eccentrica senza alcun segno di disfunzione sistolica<sup>43</sup>. Sulla base di numerosi studi è emerso che la patogenesi dell'ipertrofia ventricolare sinistra nell'ipertensione arteriosa essenziale è influenzata da vari fattori così suddivisi: struttura corporea, sesso, età, fattori emodinamici e non, fattori neuro-ormonali, fattori intracellulari.

### *Struttura corporea*

In condizioni fisiologiche, sia la crescita della massa del ventricolo sin durante lo sviluppo, sia le sue differenze sesso specifiche sono quasi interamente dovute alle variazioni della dimensione e della composizione corporea<sup>44</sup>. Esiste una stretta correlazione tra la struttura cardiaca e la massa magra dal momento che quest'ultima è responsabile della maggior parte del consumo energetico a riposo e quindi delle richieste metaboliche che regolano il lavoro cardiaco. In presenza però di aumento della massa grassa, come si verifica nell'obesità, la tradizionale normalizzazione per la superficie corporea, che è fortemente influenzata dal peso, non è in grado di correggere la massa ventricolare sinistra (MVS) per il reale impatto della struttura corporea<sup>45,46</sup>. L'indicizzazione della massa ventricolare sinistra per l'altezza consente di stimare adeguatamente l'impatto della struttura fisica sul ventricolo

sinistro in condizioni caratterizzate da rilevanti modificazioni della composizione corporea, come nell'obesità, negli edemi e nelle magrezze patologiche <sup>47</sup>.

#### *Sesso*

Tra uomini e donne non vi sono differenze significative di massa ventricolare sinistra nell'infanzia e nella prima adolescenza <sup>48,49,50</sup>. Le differenze di MVS compaiono alla pubertà, sotto l'influenza degli ormoni sessuali e sono determinate da valori più elevati del diametro e degli spessori parietali del ventricolo sinistro nel sesso maschile, mentre lo spessore parietale relativo rimane simile nei due sessi <sup>51</sup>. Numerosi studi hanno evidenziato che gli ormoni sessuali femminili giocano un ruolo di rilievo nella modulazione della risposta ipertrofica a sovraccarichi emodinamici. Infatti le donne ipertese giovani sviluppano un maggior grado di ipertrofia cardiaca rispetto agli uomini, a parità di valori pressori <sup>52,53</sup>.

#### *Età*

In assenza di patologie cardiache, l'adattamento cardiaco all'invecchiamento è differente nei due sessi. Con l'avanzare dell'età, nelle donne normotese aumentano significativamente sia la MVS che lo spessore relativo di parete, indice di concentricità, mentre negli uomini normotesi aumenta significativamente solo lo spessore parietale relativo <sup>54</sup>. Pertanto, nel normale l'invecchiamento induce una "ipertrofia concentrica" nelle donne ed un "rimodellamento concentrico" negli uomini <sup>55</sup>.

#### *Fattori emodinamici*

L'IVS nell'ipertensione arteriosa essenziale rappresenta inizialmente un tentativo di compenso funzionale. L'incremento del carico di pressione, rappresentato essenzialmente dalla pressione sistolica, determina infatti un aumento dello stress parietale (legge di Laplace). Vari studi hanno inoltre evidenziato che la componente sistolica della pressione arteriosa è la principale responsabile della IVS <sup>56,57,58</sup>, mentre la pressione differenziale sisto-diastolica è il maggior determinante dell'ipertrofia vascolare (inspessimento-mediointimale). Lo stimolo alla IVS è

proporzionale all'elevazione dei valori pressori se la gittata sistolica e la contrattilità si mantengono costanti; lo stimolo viene invece amplificato se il volume di eiezione aumenta e/o lo stato inotropo è depresso, o al contrario viene attenuato se il volume di riempimento si riduce e/o la contrattilità aumenta <sup>59,60</sup>. La rigidità dei condotti arteriosi può contribuire a promuovere il “rimodellamento concentrico”, ma il meccanismo non è noto <sup>61</sup>. Una spiegazione potrebbe essere che la rigidità arteriosa accresce la velocità dell'onda sfingica e induce un ritorno più precoce delle onde riflesse verso i distretti centrali del cuore, causando un'aumento del picco di pressione in tele sistole.

#### *Fattori non emodinamici*

L'obesità si associa ad un aumento della portata cardiaca dovuto ad aumento del volume sanguigno circolante, a più alti valori di MVS per ogni livello di pressione arteriosa e un pattern prevalente di IVS eccentrica nei normotesi <sup>62</sup> e concentrica negli ipertesi <sup>63,64</sup>. L'assunzione elevata di sodio è risultata positivamente correlata con la MVS ed è stata associata ad IVS concentrica <sup>65</sup> o eccentrica <sup>66</sup>.

#### *Fattori neuro-ormonali*

L'IVS riduce l'influenza inibitoria esercitata dai recettori cardiopolmonari sul sistema nervoso simpatico, favorendone l'attivazione e contribuendo così al perpetuarsi di un ciclo vizioso tra iperattività simpatica <sup>67,68</sup>, ipertensione arteriosa, IVS ed ulteriore attivazione simpatica. Il fondamentale ruolo fisiologico del sistema renina-angiotensina-aldosterone nell'omeostasi idro-salina e nella regolazione della pressione arteriosa è largamente conosciuto. E' stata anche dimostrata l'espressione di geni per l'angiotensina e l'enzima di conversione ( ACE ) nel cuore, nei vasi e in altri organi. Elevazione dei livelli plasmatici e dell'espressione genica dei peptici natriuretici di origine atriale (ANP) e ventricolare (BNP) sono risultate associate alla comparsa di ipertrofia miocardia e alle alterazioni emodinamiche che caratterizzano la comparsa di disfunzione ventricolare e scompenso cardiaco <sup>69,70</sup>.

### *Fattori intracellulari*

Lo stimolo meccanico rappresentato dall'aumento della pressione arteriosa determina un incremento di stretch e di tensione sulla fibrocellula muscolare, che subisce una deformazione. Questo segnale viene avvertito e codificato da appositi recettori, verosimilmente canali ionici non selettivi attivati dallo stretch, che stirano longitudinalmente il citoscheletro e consentono l'afflusso di Na<sup>+</sup> e Ca<sup>2+</sup> all'interno della cellula <sup>71</sup>. L'iperfibrinogenia oltre al suo potenziale ruolo di stimolo all'ipertrofia, mediato dall'aumento della viscosità ematica, è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente dall'IVS <sup>72,73</sup>. E' noto da tempo che i discendenti normotesi di genitori ipertesi hanno MVS lievemente ma significativamente maggiore <sup>74</sup>. Questi dati sono confermati anche nella popolazione di Framingham Heart Study dove l'ereditarietà spiega una quota discernibile della variabilità della MVS <sup>75</sup>.

Le modificazioni del ventricolo sinistro determinate dall'ipertensione possono portare a quadri anatomici differenti <sup>76</sup>.

Le due variabili che hanno maggiore importanza nella valutazione morfologica del ventricolo sinistro sono la massa e il rapporto h/r; quest'ultimo viene considerato indice di rimodellamento concentrico e viene calcolato dal rapporto tra lo spessore parietale medio in diastole (media tra lo spessore del setto interventricolare e lo spessore della parete posteriore) e il raggio del ventricolo sinistro in diastole (misurato come DTD/2). Mentre, come abbiamo visto, i valori di normalità sono variabili per la massa del ventricolo sinistro, per l'h/r sono diffusamente accettati come anomali valori superiori a 0,45. <sup>77, 78</sup>.

La risposta del ventricolo sinistro all'ipertensione può dar esito a due quadri principali:

- 1) Rimodellamento
- 2) Ipertrofia.

Il rimodellamento a sua volta può ulteriormente essere diviso in :

a) *Rimodellamento concentrico*: i valori di massa ventricolare sinistra sono nei limiti di norma, ma il rapporto h/r supera il valore di 0,45.<sup>79,80</sup> .

b) *Rimodellamento asimmetrico*: i valori di massa ventricolare sinistra e di h/r sono nella norma, ma si osserva un'ipertrofia isolata del setto interventricolare o (più raramente) della parete posteriore<sup>78</sup>. Ispessimento settale isolato è presente allorché il rapporto setto in diastole/diametro telediastolico/2 è superiore a 0,45; parimenti, l'ispessimento isolato della parete posteriore è presente quando il rapporto parete posteriore in diastole/diametro telediastolico/2 è superiore a 0,45.

L'ipertrofia ventricolare sinistra, ovvero quella situazione nella quale la massa ventricolare sinistra indicizzata supera i valori normali, viene invece classicamente divisa in<sup>76</sup>:

Ipertrofia concentrica: i valori di h/r sono superiori a 0,45.

Ipertrofia eccentrica: i valori di h/r sono  $\leq 0,45$ .

Esiste anche un'altra interessante classificazione delle ipertrofie,<sup>77</sup> che tiene in considerazione anche i valori del diametro ventricolare sinistro:

a) *Ipertrofia concentrica*: il diametro telediastolico del ventricolo sinistro indicizzato è inferiore a 3,1 cm/m<sup>2</sup> ed i valori di h/r sono superiori a 0,45.

b) *Ipertrofia eccentrica non dilatata*: il diametro telediastolico del ventricolo sinistro indicizzato è inferiore a 3,1 cm/m<sup>2</sup>; ed i valori di h/r sono inferiori a 0,45.

c) *Ipertrofia eccentrica dilatata*: il diametro telediastolico del ventricolo sinistro indicizzato è superiore a 3,1 cm/m<sup>2</sup> ed i valori di h/r sono inferiori a 0,45.

d) *Ipertrofia mista*: il diametro telediastolico del ventricolo sinistro indicizzato è superiore a 3,1 cm/m<sup>2</sup> ed i valori di h/r sono superiori a 0,45.

Le prevalenze dei vari rimodellamenti sono abbastanza variabili in letteratura. In soggetti con ipertensione da borderline a severa, Ganau et al.<sup>80</sup> hanno riportato percentuali del 52% di pazienti con ventricolo sinistro normale, 27% con ipertrofia eccentrica, 13% con rimodellamento concentrico e 8% con ipertrofia concentrica.

Verdecchia e al.<sup>78</sup> in pazienti con ipertensione essenziale e massa ventricolare sinistra normale hanno riscontrato i seguenti patterns di rimodellamento: 61% con ventricolo sinistro di normale geometria, 22% con ispessimento settate isolato, 1% con ispessimento isolato della parete posteriore, 16% con rimodellamento concentrico. Nella popolazione generale di Framingham, le percentuali di ipertrofia eccentrica dilatata, eccentrica non dilatata, concentrica, e settale sproporzionata sono risultate diverse a seconda del sesso e dell'età.

E' stato dimostrato che pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra hanno un'incidenza di morbilità e mortalità da 1,5 a 10 volte superiore rispetto a pazienti con ventricolo sinistro normale<sup>81,82</sup>. In uno studio di Casale et al.<sup>83</sup> in una popolazione di 140 ipertesi, l'aumento della massa ventricolare sinistra indicizzata comportava un rischio relativo di eventi cardiovascolari superiore a quello dell'età e della pressione arteriosa. Oltre che negli ipertesi<sup>81,83</sup> l'aumento del rischio legato all'ipertrofia ventricolare sinistra è stato osservato anche nella popolazione generale.<sup>84,82</sup> Tale rischio è indipendente da età, sesso, pressione arteriosa ed altri fattori di rischio<sup>81,82,84</sup> ed è presente anche in soggetti con coronarie integre<sup>85</sup>. Il tipo di ipertrofia ventricolare sinistra che sembra essere legato ad una prognosi peggiore è l'ipertrofia di tipo concentrico. E' stato inoltre osservato che anche il rimodellamento concentrico è associato ad una prognosi peggiore rispetto a quella degli ipertesi con normale geometria ventricolare.<sup>81</sup> Il peggioramento degli indici di funzione sistolica del ventricolo sinistro avviene solo nelle fasi più avanzate dell'ipertensione arteriosa, quando si sta per sviluppare insufficienza cardiaca.

Nelle fasi iniziali, si osserva generalmente un aumento dello stress sistolico del ventricolo sinistro<sup>86,87</sup> dovuto all'aumento pressorio non ancora compensato dall'ipertrofia parietale del ventricolo.

La pressione arteriosa varia notevolmente nel corso delle 24 ore, soprattutto nei pazienti ipertesi, e ciò ha un particolare significato clinico, in quanto i picchi pressori aumentano lo stress parietale a cui sono sottoposti i vasi e le camere cardiache, promuovendo lo sviluppo e la progressione del danno d'organo. Alcuni studi hanno messo in evidenza come gli eventi ischemici cardiaci e cerebrali siano più frequenti al risveglio e nelle prime ore del mattino, quando tipicamente si verifica un rialzo dei valori pressori<sup>88</sup> e come il danno d'organo sia correlato alla frequenza dei picchi pressori nelle 24 ore<sup>89</sup>. Numerosi studi hanno dimostrato che la progressione del danno d'organo e la frequenza di complicanze correlano con la variabilità pressoria, quantificata come deviazione standard dei valori attorno alla media. Sebbene i risultati di questi studi siano stati in qualche modo inficiati da fattori confondenti, un recente studio osservazionale a lungo termine ha confermato il ruolo prognostico della variabilità pressoria<sup>90</sup>.

#### ANALISI DELLE DIFFERENTI DEFORMAZIONI SISTOLICHE DEL MIOCARDIO

Nella parete miocardica è possibile individuare la presenza di tre strati (subendocardico, intermedio e subepicardico) caratterizzati da una diversa prevalenza di gruppi di miofibre con specifico decorso. Nello strato subendocardico le fibre sono orientate in senso longitudinale-obliquo dalla base verso l'apice, nello strato intermedio sono orientate in senso circolare, mentre lo strato subepicardico è formato dalle fibre dello strato subendocardico che riemergono in corrispondenza della punta e risalgono con andamento longitudinale-obliquo verso la base. Inoltre, è stato osservato che le fibre longitudinali dello strato

subendocardico e subepicardico sono disposte in modo tale da generare una variazione continua dell'angolo di orientamento rispetto alle fibre circolari dello strato intermedio: in particolare, le fibre subepicardiche formano una spirale antioraria mentre quelle subendocardiche una spirale oraria. Si passa, cioè, da un'elica sinistrorsa nel subepicardio ad un'elica destrorsa nel subendocardio, per cui le fibre ruotano secondo una direzione antioraria dall'epicardio all'endocardio con un gradiente angolare complessivo di  $120^\circ$  (da  $-60^\circ$  in corrispondenza dell'epicardio a  $+60^\circ$  in corrispondenza dell'endocardio)<sup>91,92,93</sup>. (Figura n.2)

La contrazione sistolica del ventricolo sinistro non è riconducibile ad un accorciamento secondo un'unica direzione. Il ventricolo sinistro, infatti, subisce in sistole differenti tipi di deformazione che interagiscono fra di loro in modo complesso ed il cui contributo alla gittata sistolica è tuttora oggetto di discussione. I principali tipi di deformazione miocardica che si generano in conseguenza dell'accorciamento delle fibre muscolari sono l'accorciamento miocardico longitudinale, quello circonferenziale, l'ispessimento di parete e la torsione<sup>94</sup>. Tra i numerosi autori che si sono occupati dell'argomento non vi è accordo su quale sia il principale meccanismo responsabile dell'eiezione ventricolare sinistra. Alcuni sottolineano il ruolo del meccanismo di spremitura ("wringing o squeezing motion") legato alla disposizione a spirale dell'architettura miocardica. Altri, rifacendosi ai primi esperimenti sugli animali negli anni trenta, ritengono invece che il meccanismo principale dell'eiezione sia quello dell'abbassamento dell'anello mitralico, con un movimento simile a quello di un pistone. Altri ancora attribuiscono un ruolo predominante all'accorciamento circonferenziale centroparietale. Il ventricolo sinistro per espellere il sangue ha due meccanismi a disposizione: l'accorciamento delle fibre (che si esprime in tre modalità: accorciamento longitudinale, circonferenziale e torsione, che è il prodotto dell'accorciamento longitudinale delle fibre subendocardiche e subepicardiche disposte ad elica) e l'ispessimento di parete. In presenza di

cardiopatia i meccanismi sopradescritti possono risultare in vario modo danneggiati. Ad esempio nella cardiopatia ipertensiva è stata documentata una riduzione dell'accorciamento delle fibre longitudinali associata ad un aumento dell'ispessimento di parete come meccanismo di compenso<sup>95</sup>. E' importante sottolineare che la deformazione miocardica è il risultato di tutte le forze che si trovano ad agire su un determinato segmento miocardico. Pertanto tale deformazione non può essere ricondotta esclusivamente alla contrattilità delle fibre muscolari cardiache ma anche:

- alle proprietà elastiche (tessuto connettivo)
- condizioni di carico (pre-carico e post-carico)

Dall'interazione fra queste tre componenti si genera la deformazione dei singoli segmenti miocardici.

## CAPITOLO II

### **METODOLOGIE DI DETERMINAZIONE**

La documentazione di un'IVS in un paziente iperteso rappresenta uno dei criteri più significativi per la classificazione prognostica del singolo caso e per la stratificazione di rischio negli studi epidemiologici o di intervento. Solo in condizioni cliniche che comportano un franco aumento della massa ventricolare sinistra la semeiotica fisica permette di rilevare segni obiettivi suggestivi di ipertrofia ventricolare, quali un impulso apicale spostato verso l'ascella, di maggiore forza e ampiezza, o l'auscultazione in area mitralica di un tono presistolico, rilievi questi che comunque richiedono un'adeguata conferma strumentale, soprattutto al fine di una migliore definizione eziologica e quantitativa. Ma nella grande maggioranza dei casi sono invece proprio indagini strumentali, mirate od occasionali, quali ad esempio un tracciato elettrocardiografico di routine. Le metodologie strumentali utili per la

diagnosi sono l'elettrocardiografia di superficie, l'ecocardiografia e la risonanza magnetica. L'elettrocardiografia rappresenta uno strumento utile ma imperfetto per diagnosticare un'IVS: I suoi limiti derivano dalla moderata sensibilità o specificità che sono da rapportare, tuttavia, ai criteri diagnostici utilizzati. I termini di riferimento diagnostico elettrocardiografico sono basati sui criteri "Cornell" del "prodotto voltaggio per durata di QRS" o più semplicemente sui soli criteri di voltaggio "Sokolow-Lyon". Nello studio LIFE<sup>96</sup> una diagnosi elettrocardiografica positiva per IVS risultava in due terzi dei casi in base ai criteri "Cornell", in un terzo dei casi in base ai soli criteri "Sokolow-Lyon" e solo nel 10% in base ad ambedue i criteri. Fra gli ipertesi, quelli positivi per IVS anche in base a criteri elettrocardiografici hanno mediamente una massa ventricolare sinistra superiore a quella degli ipertesi risultati positivi per IVS solo all'esame ecocardiografico<sup>97</sup>. L'ECG può evidenziare alterazioni del tratto ST e dell'on-da T. Talvolta, ma non sempre, l'onda T invertita, spesso profonda e a branche simmetriche e senza sottoslivellamento del tratto ST, può essere indice di ischemia miocardica acuta o subacuta, mentre l'inversione dell'onda T a branche asimmetriche (tratto discendente meno ripido e tratto ascendente più ripido), spesso con contemporaneo sottoslivellamento del tratto ST, può essere indice di IVS<sup>98</sup>. La risonanza magnetica rappresenta un metodo accurato e sensibile per la valutazione quantitativa e morfologica della massa ventricolare. Rispetto all'esame ecocardiografico, di impiego largamente più diffuso e di minor costo, è caratterizzata da un alto potere di risoluzione spaziale e di caratterizzazione tissutale<sup>99,100</sup> e, inoltre, i risultati non sono operatore-dipendenti. Mediamente, i valori di massa ventricolare sinistra rilevati mediante risonanza magnetica sono risultati inferiori del 9% rispetto a quelli della valutazione ecocardiografica<sup>101</sup>. Al pari dell'ecocardiografia Doppler, la risonanza magnetica permette una valutazione dinamica sia della contrattilità segmentaria dei ventricoli, sia della funzione diastolica, elementi entrambi determinanti nella valutazione qualitativa ed eziologica dell'IVS.

Nell'ipertensione arteriosa l'interessamento cardiaco viene classificato in base alla presenza di IVS, di disfunzione ventricolare (diastolica e/o sistolica), di coronaropatia clinicamente manifesta delle coronarie epicardiche ma almeno altri due tipi di coinvolgimento, l'ingrandimento atriale sinistro ed il danno funzionale del micro-circolo coronarico dovrebbero essere presi in considerazione in maniera adeguata. In ciascuno

di questi campi l'ecocardiografia fornisce un contributo sostanziale e di primo piano. Uno degli elementi che caratterizzano la cardiopatia ipertensiva è l'IVS. Si definisce IVS l'aumento della massa ventricolare sinistra, sia che essa si sviluppi intorno ad una cavità ventricolare normale o ridotta, sia che essa si sviluppi intorno ad una cavità ventricolare ingrandita. Nel primo caso gli spessori parietali del ventricolo saranno aumentati; nel secondo caso potranno essere anche spessori parietali normali, ma distribuiti su una superficie più ampia del normale. Quindi il termine ipertrofia ventricolare non è sinonimo di ispessimento parietale, ma indicativo di accresciuta massa miocardica distribuita intorno alla cavità ventricolare. La valutazione ecocardiografica deve includere la misura dello spessore del setto interventricolare e della parete posteriore VS e quella del diametro telediastolico VS. Il valore della massa VS può essere calcolato mediante le formule disponibili. I dati relativi ai parametri ecocardiografici sono stati ottenuti generalmente utilizzando la metodica M-mode, sotto la guida dell'immagine bidimensionale, secondo le indicazioni dell'American Society of Echocardiography (ASE) e della cosiddetta Penn Convention. I valori di massa VS ottenuti applicando differenti formule di calcolo hanno fornito risultati strettamente correlati tra loro. Il calcolo della massa VS con queste metodiche ha dato risultati che sono stati validati con il confronto di quelli ottenuti direttamente, all'autopsia, e pertanto un laboratorio può scegliere di usare una delle due formule di calcolo o entrambe:

$$\text{Massa VS (g) Penn Convention} = 1.04 * [(D+T)^3 - D^3] - 13.6$$

$$\text{Massa VS (g) ASE} = 0.83 * [(D+T)^3 - D^3] + 0.6$$

dove D è il diametro telediastolico VS, T è lo spessore telediastolico del setto interventricolare e della parete posteriore VS.

Benché la relazione tra aumento dell'indice di massa VS e l'incidenza di eventi cardiovascolari sia continua <sup>102</sup>, sono stati proposti per la diagnosi ecocardiografica di IVS numerosi criteri che si basano sulla distribuzione della massa VS in una popolazione "normale" o sull'associazione tra elevati valori di massa VS e comparsa di eventi cardiovascolari. Le linee guida ESH/ESC 2007 sottolineano che la relazione tra massa VS e rischio cardiovascolare è di tipo continuo, e che valori soglia di 125 g/m<sup>2</sup> per gli uomini e di 110 g/m<sup>2</sup> per le donne possono essere utilmente impiegati come stima conservativa di IVS <sup>103</sup>. Oltre alla misurazione della massa ventricolare sinistra, lo studio ecocardiografico può fornire la stima dello spessore parietale relativo (SRP) del ventricolo sinistro che si ricava, su un tracciato M-mode, dal rapporto tra la media degli spessori parietali ventricolari [(SIV +PP)/2] e il diametro della cavità ventricolare, in telediastole <sup>104</sup>. Se si considera il valore normale di SRP inferiore a 0.45, la correlazione tra lo SRP e la MVS consente di classificare il ventricolo sinistro in 4 modelli geometrici:

- normale: MVS < 51 g/m<sup>2,7</sup> e RWT < 0,45
- rimodellamento concentrico: MVS < 51 g/m<sup>2,7</sup> e RWT > 0,45
- ipertrofia concentrica: MVS > 51 g/m<sup>2,7</sup> e RWT > 0,45
- ipertrofia eccentrica: MVS > 51 g/m<sup>2,7</sup> e RWT < 0,45 (49-50)

In linea teorica il metodo 2 D per il calcolo della massa ventricolare sinistra supera le limitazioni della misura effettuate su una unica dimensione M-mode <sup>105</sup>. Il metodo più semplice è quello dell'area-lunghezza applicata ad un semi-ellissoide cilindrico. In sostanza il volume miocardico (V) risulta dalla differenza tra il volume totale

calcolato entro il rivestimento epicardico e quello interno della cavità ventricolare, secondo la formula

$$V = 5/6 \text{ Area} \times L$$

dove Area è l'area in asse corto planimetrata a livello dei muscoli papillari (che devono essere esclusi dalla planimetria) e L è la lunghezza del VS in 4 camere apicale. Tutte le misure sono ricavate in telediastole. Moltiplicando il volume miocardico per il peso specifico del miocardio (1,04) si ottiene la massa.

Sia i metodi M-mode che 2D presentano sostanziali problemi tecnici di acquisizione ed interpretazione dei dati<sup>106</sup>. Uno studio di confronto fra le metodiche M-mode e 3D per il calcolo della massa VS<sup>107</sup> ha dimostrato che l'M-mode tende a sovrastimare la massa anche nei ventricoli di forma geometrica regolare, in quanto non tiene conto della riduzione dello spessore delle pareti dalla base all'apice del VS, dato anatomico presente sia nei cuori normali che in quelli con cardiomiopatia ipertrofica o cardiopatia ipertensiva. Con l'eco 3D il valore di cut-off che separa il ventricolo ipertrofico da quello normale è stato calcolato intorno a 200 g. Pertanto le due metodiche di imaging non possono essere considerate intercambiabili nella misura assoluta, mentre lo sono per l'identificazione dell'ipertrofia ventricolare. La quantificazione della massa miocardica con eco 3D si propone come la metodica ideale nelle condizioni in cui la geometria ventricolare sinistra sia irregolare<sup>108</sup>, con una buona correlazione con i dati autoptici<sup>109</sup>.

La valutazione B-mode è la più largamente utilizzata per lo studio della funzione sistolica perché affidabile anche in presenza di distorsione geometrica o anomalia della cinetica segmentaria.

La metodica più diffusa è il calcolo della FE con tecnica di Simpson modificata biplana, come differenza di volumi ottenuti dalla sommazione dei dischi<sup>110</sup> (figura 3).

Altri parametri importanti per lo studio della funzione sistolica in sono :

- La frazione di accorciamento (FS) valuta la contra-zione delle fibre circonfenziali responsabili del-l'accorciamento del ventricolo sinistro lungo l'asse trasverso
- il calcolo dell'accorciamento centro-parietale (MFS) in quanto più sensi-bile nell'evidenziare la depressione di contrattilità a livello delle porzioni medio-endocardiche.
- Lo studio M-mode dell'escursione sistolica del piano mitralico (MAPSE) valuta l'accorciamento delle fibre longitudinali . E' un indice molto sensibile in quanto si altera già nelle fasi precoci della disfunzione sistolica con valore di normalità di 15 mm, valori minori di 15 mm sono indicativi di depressione di funzione sistolica <sup>111,112</sup> .

L'analisi Doppler del movimento delle pareti cardiache è di grande aiuto nello studio della cardiopatia ipertensiva e nello svelare la presenza di disfunzione sistolica asintomatica. Le informazioni principali sulla fase sistolica che ricaviamo da questo studio sono informazioni sulla velocità di contrazione mio-cardica e distinzione tra velocità di accorciamento trasversale e longitudinale. Attraverso il Doppler Pulsato spettrale (PW-DMI), ponendo il volume campione al centro dello spesso-re parietale, si valuta la velocità di movimento di ogni segmento ventricolare. La campionatura avviene preferenzialmente nei segmenti basali perché qui le velocità registrabili sono maggiori. Il PW DMI determina la visualizzazione di tre onde principali di maggior ampiezza, una positiva e due negative: un'onda sistolica (Sm), due onde diastoliche (Em diastole precoce e Am diastole tardiva). Nell'ambito della cardiopatia ipertensiva questa metodica trova utile applicazione clinica per il pre-coce riconoscimento della disfunzione sistolica. Si osserva infatti che nel paziente iperteso e nella ipertrofia parietale patologica le velocità miocardi-che sia sistoliche che diastoliche sono inferiori e l'onda S misurata al PW-DMI a livello della parete

inferiore è  $< 9\text{cm/s}$  indicando la presenza di una ipertrofia patologica con una sensibilità dell'87% e una specificità del 97%.

La funzione sistolica del ventricolo destro è stata per lungo tempo sottovalutata, ma si è vista essere di particolare interesse nella scompenso cardiaco ad eziologia ipertensiva ove si è evidenziato come la FE e i dati morfologici del RV siano predittori indipendenti di sopravvivenza<sup>113</sup>. Viene utilizzato lo studio dell'escursione sistolica dell'anello tricuspide o TAPSE che è un buon indice della funzione sistolica ven-tricolare destra, facilmente riproducibile, con valori di normalità  $>20\text{mm}$ <sup>114,115</sup>.

Nell'ipertensione arteriosa, anomalie del riempimento ventricolare sinistro possono essere rilevate anche precocemente e, spesso, la comparsa di segni d'insufficienza ventricolare sinistra precede l'alterazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro<sup>116</sup>. Lo studio della funzione diastolica ventricolare sinistra avviene mediante analisi delle velocità di flusso transmitralico si basa sul presupposto che tali velocità siano influenzate dalle caratteristiche morfofunzionali diastoliche del ventricolo sinistro e che siano ad esse correlabili.

Il profilo del flusso transmitralico durante ritmo sinusale è generalmente caratterizzato da 2 onde: un'onda precoce (E, early) durante il riempimento rapido che è determinata dalla differenza di pressione tra atrio e ventricolo subito dopo l'apertura della valvola mitrale. In presenza di ritmo sinusale l'onda E è seguita da un'onda diastolica tardiva che è il risultato della contrazione atriale (A, atrial). Tre differenti pattern del profilo del flusso transmitralico possono essere riscontrati nelle varie condizioni patologiche: il pattern da alterato rilasciamento, il pattern pseudonormale o normalizzato ed il pattern restrittivo, corrispondenti a gradi progressivamente crescenti di disfunzione diastolica. Il Doppler tissutale è un approccio relativamente recente allo studio delle velocità del miocardio durante il ciclo cardiaco. Il profilo del Doppler tissutale in soggetti sani è caratterizzato da un'onda sistolica (Sm) positiva, cioè diretta verso l'apice e 2 onde diastoliche

negative, che ricordano il flusso transmitralico, una precoce (Em) e l'altra tardiva (Am) in corrispondenza della sistole atriale. Rispetto al profilo Doppler del flusso transmitralico, il profilo diastolico miocardico al Doppler tissutale (in particolare Em) sembra essere indipendente dalle variazioni del precarico ventricolare. Il rapporto tra onda E sul flusso transmitralico ed onda Em sul profilo Doppler tissutale rappresenta un parametro affidabile per la stima non invasiva delle pressioni di riempimento <sup>117,118</sup>. L'ipertensione arteriosa è responsabile della comparsa di anomalie della funzione diastolica che determinano generalmente un profilo di riempimento da alterato rilasciamento; sebbene queste alterazioni siano generalmente attribuite all'ipertrofia ventricolare sinistra, secondaria al sovraccarico cronico di pressione, con conseguente rallentamento del rilasciamento, alcuni studi hanno dimostrato che esse possano essere presenti nonostante la massa del ventricolo sinistro e la funzione sistolica siano ancora nel range di normalità <sup>119</sup>. È stato ipotizzato che l'aumento della pressione per se possa determinare un prolungamento della durata del rilasciamento, oppure che un aumento anche modesto della fibrosi interstiziale miocardica, in risposta allo stimolo pressorio, contribuisca alle anomalie della diastole <sup>120,121,122</sup>. L'ecocardiografia può mettere in evidenza in tema di cardiopatia ipertensiva la dilatazione atriale sinistra (LAD = left atrial dilation). La grandezza dell'atrio sinistro (AS) può essere facilmente stimata misurando il diametro antero-posteriore in telesistole, mediante M-mode o 2D nella sezione parasternale asse-lungo (od asse-corto), in accordo all'ASE. Il volume dell'atrio sinistro risulta associato al carico diastolico, e l'aumento di tale volume riflette il più delle volte un'elevata pressione di riempimento del ventricolo”.

### NUOVE APPLICAZIONI ECOCARDIOGRAFICHE

#### SPEACKLE TRACKING

I recenti progressi tecnologici consentono oggi di elaborare le informazioni di velocità misurate mediante Doppler tissutale per calcolare ulteriori parametri di funzione ventricolare e cioè lo spostamento anulare e miocardico e la deformazione miocardica, quest'ultima espressa attraverso il cosiddetto strain e strain rate. Le velocità con cui gli anelli valvolari si spostano o il miocardio si contrae e si rilascia possono essere misurate utilizzando il Doppler tissutale pulsato. Il vantaggio del Doppler pulsato è quello della elevata risoluzione temporale. Il vantaggio del color Doppler è quello di fornire l'intera mappa bidimensionale delle velocità miocardiche e anulari. Tale mappa può essere utilizzata in modi diversi: 1) per estrarre il profilo di velocità (Fig. 2) relativo ad un singolo punto o a più punti; 2) per ottenere la ricostruzione M-mode (Fig.3) del movimento delle pareti ventricolari; 3) per calcolare, attraverso una elaborazione matematica delle velocità, ulteriori parametri di funzione, e cioè lo spostamento e la deformazione. Occorre tuttavia ricordare che le velocità locali registrate mediante Doppler tissutale sono influenzate anche da numerosi altri fattori (fra cui le condizioni di carico, i movimenti globali del cuore, l'angolo esistente fra il fascio ultrasonoro e la direzione del movimento miocardico e anulare) per cui l'interpretazione clinica delle velocità di picco deve tener conto anche di tali fattori. La valutazione dello strain e strain rate miocardico mediante Doppler tissutale ha dei limiti intrinseci alla metodica Doppler. In effetti per ottenere dati attendibili è necessario che il fascio ultrasonoro sia il più parallelo possibile alla direzione dello spostamento o della deformazione che si vuole misurare. In particolare quando l'angolo fra la direzione del Doppler e la direzione della

deformazione raggiunge i 45° i valori di strain si avvicinano allo 0. Questo rappresenta un limite in particolare per la valutazione della funzione longitudinale nel ventricolo sinistro dilatato o distorto. Inoltre, sempre per lo stesso motivo, è possibile valutare lo strain radiale esclusivamente a livello della parete posteriore e del setto interventricolare. Un altro limite è legato agli artefatti da rumore che possono rendere particolarmente difficile la quantificazione dello strain rate. Infine la necessità di effettuare il tracking manuale dell'area campione durante il ciclo cardiaco ai fini di mantenere tale area all'interno dei bordi endocardici rende la metodica "time-consuming" e operatore dipendente.

Per ovviare a tali inconvenienti è stata sviluppata una nuova metodica che consente di estrapolare le informazioni di strain rate e strain a partire dalle immagini ottenute in Bmode in scala di grigio. Questo è reso possibile in seguito al miglioramento ottenuto nella risoluzione delle immagini 2-D con l'utilizzo della seconda armonica e l'incremento del frame rate. La tecnica speckle tracking (STE) si basa sul riconoscimento di gruppi di pixel all'interno della parete miocardica con specifiche caratteristiche acustiche che appunto per le loro caratteristiche di riflettività vengono seguiti frame per frame durante il ciclo cardiaco (Figura 4). Dallo spostamento così calcolato è possibile estrarre sia le informazioni di velocità sia di strain rate e strain.

Con i software attualmente in commercio viene tracciato manualmente il bordo endocardio in telesistole. Sulla base di tale traccia il software esegue un tracking automatico e individua i segmenti di interesse. Dopo approvazione da parte dell'operatore, che, se ritiene opportuno può modificare la regione di interesse in base alla qualità del tracking, per tutte le regioni di interesse vengono visualizzati graficamente e numericamente i valori dei parametri di deformazione (che rappresentano la media dei valori calcolati all'interno delle singole regioni di interesse). (Fig. 5 e 6).

Per comprendere a fondo la tecnica dello STE è dunque necessario comprendere i principi base che governano la meccanica del miocardio e i parametri di strain e SR.

Lo strain è una quantità adimensionale relativa alla deformazione del miocardio, in particolare misura l'importanza della sua contrazione e distensione. E' matematicamente definito come il cambiamento della lunghezza delle fibre del miocardio durante la fase di sollecitazione a fine sistole rispetto alla loro originale lunghezza in condizione di riposo a fine diastole, Eq. (1.1). Solitamente lo strain viene espresso in percentuale (%).

$$\varepsilon = \frac{l - l_0}{l_0} \quad \text{Eq. (1.1)}$$

Valori negativi di strain indicano l'accorciamento o l'assottigliamento delle fibre miocardiche, mentre valori positivi sono indicativi dell'allungamento o dell'ispessimento di quest'ultime. Il cambiamento dello strain per unità di tempo è detto SR ed è pari alla differenza delle velocità relative a due punti distinti del tessuto rispetto alla loro distanza, Eq. (1.2).

$$SR = \frac{v_1 - v_2}{d} \quad \text{Eq. (1.2)}$$

Siccome lo SR (1/s) è la derivata spaziale della velocità del tessuto (mm/s), e lo strain (%) è l'integrale temporale dello SR, tutti questi tre parametri sono matematicamente legati l'uno all'altro.

Nei soggetti sani, durante la diastole, l'apice del VS esegue una rotazione in senso orario mentre la base in senso antiorario. Durante la fase di eiezione, invece, l'apice ruota in senso antiorario mentre la base in senso orario. Da un punto di vista matematico i diversi parametri della meccanica del miocardio possono essere così descritti :

- *Rotazione* (gradi): spostamento angolare di un segmento miocardico, in proiezione asse corto, intorno all'asse longitudinale del VS, misurato in un singolo piano.
- *Torsione* (gradi): rappresenta la netta differenza tra la rotazione dell'apice rispetto a quella della base, calcolato tra due piani trasversali in proiezione asse corto del VS.
- *Gradiente torsionale* (gradi/cm): è definito come torsione normalizzata rispetto alla lunghezza del ventricolo definita dalla base fino all'apice. Tiene conto del fatto che un ventricolo più lungo possiede un angolo di torsione più ampio.

Queste grandezze vengono valutate con l'aiuto dello STE che è in grado di derivarle a partire da tre diversi parametri di deformazione :

- *Strain longitudinale*: rappresenta la contrazione dalla base verso l'apice.
- *Strain trasmurale*: nella proiezione asse corto è perpendicolare sia all'asse lungo sia all'epicardio. In questo modo, la deformazione trasmurale rappresenta l'ispessimento e l'assottigliamento del miocardio.
- *Strain circonferenziale*: rappresenta il cambiamento del raggio nella proiezione asse corto, perpendicolarmente all'asse lungo e all'asse radiale.

La deformazione longitudinale è valutata a partire dalla proiezione apicale del VS, mentre la deformazione circonferenziale e trasmurale dalla proiezione asse corto. E' inoltre possibile valutarli globalmente, cioè su tutto il miocardio, o localmente, cioè sui singoli segmenti che costituiscono l'intero miocardio (figura 7).

Le caratteristiche di tale metodica sono:

1. la possibilità di misurare come per il Doppler tutti i parametri: spostamento, velocità, strain e strain rate
2. la qualità dei dati dipende dalla qualità delle immagini bidimensionali e dal corretto posizionamento della regione di interesse

3. a differenza del Doppler in cui vengono selezionate delle aree di interesse (tipicamente 12 mm x 6) all'interno della parete miocardica, con lo speckle tracking vengono automaticamente selezionati i segmenti miocardici. I valori di strain ottenuti rappresentano la media dei valori all'interno del segmento
4. l'assenza di angolo-dipendenza con il fascio ultrasonoro rende misurabile in tutti i segmenti miocardici (asse lungo apicale e asse corto parasternale) la deformazione longitudinale, radiale e circonferenziale. In particolare per ogni segmento analizzato è possibile ricavare l'informazione di deformazione contemporaneamente in due direzioni ortogonali (da cui 2-Dimensional strain o semplicemente "2-D strain" mentre il Doppler strain viene da alcuni definito 1- Dimensional strain)
5. la possibilità di calcolare automaticamente lo strain globale come media di tutti i segmenti.
6. la rapidità di esecuzione della misura
7. la maggiore automaticità che riduce la variabilità intra e interoperatore.

limiti sono principalmente legati al frame rate più basso rispetto al Doppler tissutale. Questo può essere problematico per gli eventi del ciclo cardiaco di breve durata quali le fasi isovolumetriche e i valori di picco diastolici. Lo strain Doppler è stato validato nei confronti dello strain ottenuto mediante risonanza magnetica cardiaca con il tagging RMN cardiaca <sup>123</sup>. Per quel che riguarda il 2-D strain attualmente è stato validato nei confronti della risonanza magnetica cardiaca (tagging) lo strain longitudinale <sup>124</sup>. Becker M e coll hanno invece confrontato la quantificazione della funzione regionale radiale e circonferenziale mediante 2-D strain con l'analisi della funzione sistolica regionale mediante risonanza magnetica. I risultati hanno documentato l'accuratezza dello strain radiale e circonferenziale <sup>125</sup>.

La tabella 3 presenta uno schema generale di classificazione che può essere utile per l'applicazione dello speckle strain nella pratica clinica.

In generale, la contrazione longitudinale, correlata alla regione subendocardica, sono i più vulnerabili componente della meccanica LV e quindi più sensibili al presenza

di malattie del miocardio. Il miocardio e le fibre subepicardiche possono rimanere relativamente inalterati inizialmente, e quindi lo strain circonferenziale e radiale possono rimanere normali o mostrare un'esagerata compensazione per preservare le prestazioni della funzione sistolica. Tuttavia l'aumento della rigidità muscolare cardiaca può causare un ritardo progressivo dell'untwisting del ventricolo sin. I primi segni di disfunzione saranno riduzione dello strain longitudinale e ritardato untwisting che determina disfunzione diastolica del ventricolo sinistro, quindi aumentata pressione di riempimento ventricolare anche se la frazione d'eiezione ventricolare sinistra può rimanere normale. D'altra parte, un insulto acuto transmurale o la progressione della malattia evidenziano una concomitante disfunzione miocardica e subepicardica, portando ad una riduzione dello strain circonferenziale e di torsione con conseguente riduzione della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro. Lo Speckle-tracking echocardiography (STE) è stato utilizzato per studiare i cambiamenti subclinici del ventricolo sinistro ipertrofico, in modo da distinguere le diverse cause di ipertrofia. Nei pz ipertesi lo STE ha evidenziato uno strain longitudinale ridotto, con normale velocità di strain radiale e circonferenziale (tabella 4).

Han et al hanno riferito che lo strain di torsione è aumentata in caso di ipertensione arteriosa, mentre la velocità untwisting è ridotta. Specificatamente la velocità untwisting durante il rilasciamento isovolumetrico ridotta e in ritardo e si correla con il grado di ipertrofia del ventricolo sin<sup>126,127</sup>.

Lo STE ci permette di distinguere la cardiopatia ipertrofica fisiologica (cuore d'atleta) da quella ipertensiva. Butz et all. hanno studiato le alterazioni della funzione globale e regionale nei pazienti con ipertrofia del ventricolo sinistro causata da Cardiomiopatia non-ostruttiva ipertrofica (HCM), in atleti di alto livello, e nei controlli sani. Sono stati valutati lo strain longitudinale e regionale utilizzando la finestra apicale in 4 camere. Gli autori concludono che speckle tracking è un nuovo metodo semplice e rapido per misurare globale deformazione longitudinale e la

tensione di picco sistolico come componenti di contrazione sistolica<sup>128</sup>. Questa tecnica può essere utilizzata come strumento aggiuntivo per una completa valutazione cardiaca in soggetti con fisiologica ipertrofia contro ipertrofia patologica, e un'adeguata valutazione degli effetti della terapia in pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra patologica<sup>129</sup>.

Le differenze di deformazione sistolica miocardica tramite Speckle-Tracking e correlazione della funzione diastolica in sportivi e ipertesi sono stati valutati da uno studio di Galderisi et al. In questo studio si dimostra come la funzione longitudinale sistolica valutata da STE (1) distingue in modo efficace il cuore d'atleta e gli ipertesi, (2) è indipendentemente associata al rapporto E/e' (mentre strain circonferenziale e radiale non lo sono), (3) si correla più strettamente con LV funzione diastolica rispetto al tissue Doppler pulsato e (4) discrimina i pazienti con ipertensione dai soggetti sani; con una minore sensibilità ma una migliore specificità in confronto al rapporto E/e'<sup>130</sup>.

Nei pazienti con ipertensione, la riduzione della velocità e', l'aumento del rapporto E/e' è stato accompagnato da una parallela riduzione della contrazione sistolica anulare (tissue doppler) e con una prima depressione della funzione sistolica longitudinale delle fibre subendocardiche. La compromissione della contrazione miocardica è un aspetto peculiare della ipertrofia concentrica<sup>131</sup>. Un recente studio su pazienti con ipertensione arteriosa sostiene l'ipotesi che l'alterazione primaria sistolica miocardica indotta da ipertensione arteriosa coinvolge lo strain longitudinale. In particolare l'analisi dello strain, in pz con ipertensione, ha evidenziato che non ci sono modifiche per lo strain circonferenziale e radiale (senza differenze tra i segmenti basale, medio e apicali), mentre la riduzione di strain longitudinale è stato importante soprattutto nei segmenti basale e medi e meno evidente in quelli apicali<sup>132</sup>. Una significativa associazione tra fibrosi miocardica e strain longitudinale è stata osservata nella cardiomiopatia ipertrofica<sup>133,134</sup>, così come lo strain longitudinale e di torsione, in pz ipertesi, sono risultate correlate in

modo significativo con elevati livelli di inibitore tissutale di metalloproteinasi della matrice, marker di fibrosi interstiziale del miocardio <sup>135</sup>. Normali valori di strain di torsione nonostante riduzione di strain longitudinale è stato osservato anche in pazienti con insufficienza cardiaca diastolica e normale frazione d'eiezione <sup>136</sup>, condizione clinica in cui l'ipertensione arteriosa ha una prevalenza elevata <sup>137</sup>.

#### CAPITOLO IV

### **APPLICAZIONE CLINICHE DELLO STUDIO DELLA DEFORMAZIONE MIOCARDICA: CONTRIBUTO DELLA DOTTORANDA.**

Dal gennaio 2010 a Ottobre 2011 sono stati esaminati i dati ecocardiografici di 35 pazienti ipertesi ( 17 maschi e 18 femmine; con età media di 63,2 + 9 anni) suddividendo il gruppo dei pazienti in due sottogruppi in base alla presenza o meno di ipertrofia ventricolare sinistra definita, secondo linee guida ASE, in relazione allo spessore parietale e massa cardiaca rapportata all'area di superficie corporea e al sesso dei soggetti in esame.

I dati esaminati sono stati espressi come media + DS (deviazione standard) e un'analisi statistica è stata eseguita per confrontare i gruppi tra loro e singolarmente con una popolazione di soggetti sani paragonabili per età, sesso e BSA alle due popolazioni ( Tabella 5)

Sono stati esclusi i soggetti con scarsa qualità delle immagini, patologie valvolari o congenite, scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica o pregressi interventi di rivascolarizzazione miocardica, cardiopatia dilatativa, malattie d'accumulo, chemio o radioterapia in atto o pregressi, significativa disfunzione renale, assenza di ritmo sinusale.

## MATERIALI E METODI

Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad rilevamento dei valori di pressione arteriosa e frequenza cardiaca a riposo, esame ecocardiografico standard e studio con Doppler tissutale utilizzando Vivid Seven digital ultrasound system (GE Medical Systems).

Le dimensioni ventricolari e lo spessore parietale sono state ottenute con tecnica M-Mode sulla guida delle immagini 2D della sezione asse lungo parasternale sinistra, subito al di sotto dei lembi mitralici secondo le raccomandazioni dell'American Society for Echocardiography. La formula raccomandata dall'ASE per il calcolo della massa è:

$$\text{LV Mass: } 0.8 \times \{ 1.04 [ (\text{LVIDd} + \text{PWTd} + \text{SWTd})^3 - (\text{LVIDd})^3 ] \} + 0,6 \text{ g.}$$

e indicizzata per superficie corporea.

Il grado di ipertrofia veniva quindi assegnato in relazione ai diametri diastolici del setto, della parete laterale, alla Massa cardiaca indicizzata per superficie corporea ed in base al sesso secondo i valori stabiliti dalla Società Americana di Ecocardiografia.

Le dimensioni atriali venivano espresse dal volume atriale (LAV), misurato in 4 camere apicale, indicizzato per BSA (LAVi).

Dalle immagini 4 camere apicale venivano registrate il Doppler pulsato transmitralico e il Doppler tissutale.

Integrando i dati velocimetrici del Doppler pulsato e Doppler tissutale con il volume atriale sinistro indicizzato abbiamo classificato il grado di disfunzione diastolica nei soggetti esaminati secondo le recenti linee guida dell'American Society of Echocardiography.

Abbiamo inoltre utilizzato un apposito software (EchoPac Dimension 06; GE Healthcare) che ci ha permesso di ricavare, lo strain globale e segmentale longitudinale (SL), circonferenziale (SC) e radiale (SR) partendo dalle immagini ventricolari acquisite in proiezione 4-camere apicale, parasternale asse corto a livello

della valvola mitrale, parasternale asse corto a livello dei muscoli papillari e parasternale asse corto apicale.

Tale software mediante un'analisi definita speckle tracking dopo che abbiamo tracciando il contorno endocardico su un frame in telediastole calcola automaticamente il contorno endocardico nei frame successivi.

L'adeguatezza del tracking può essere verificata in tempo reale e si possono effettuare correzioni modificando le regioni di interesse o cambiando il contorno manualmente.

Il software automaticamente divide ogni immagine in 6 segmenti miocardici, accetta i segmenti di buona qualità per il tracking e rifiuta i segmenti difficili da analizzare, permettendo all'esaminatore di decidere manualmente se accettare il tracking.

Per il nostro studio abbiamo quindi calcolato il picco negativo di strain sistolico longitudinale nelle pareti postero-settale e laterale e calcolato il valore di strain longitudinale globale come media dei valori regionali ottenuti in apicale. Sono stati altresì calcolati i valori regionali di strain circonferenziale e radiale (figura 8,9, 10) dalle immagini asse corto parasternale a livello basale, medio e apicale (Tabella 6).

Un sottogruppo di questi pazienti è stato sottoposto a monitoraggio pressorio delle 24 ore (ABPM) ed è stata ricercata una correlazione tra i parametri ecocardiografici e i valori pressori ambulatoriali, sistolici e diastolici medi nella registrazione ABPM delle 24 ore, nelle ore di veglia e quelle di riposo. (tabella 7).

## RISULTATI

Paragonando i due gruppi in studio con i controlli normali i valori di frazione di eiezione (FE) e frazione di accorciamento (FS) non mostravano alterazioni significative.

La disfunzione diastolica era presente in maggior misura negli ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra. Il riscontro di una riduzione dei parametri Doppler derivati S'

ed E' è stata osservata nei soggetti affetti da ipertensione arteriosa paragonati ai controlli normali e tale riduzione si è mostrata statisticamente ancora più significativa ( $p < 0.05$  per S';  $p < 0.001$  per E') nei pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra.

Nel sottogruppo sottoposto anche a ABPM delle 24 ore non si è osservato nessun parametro di funzione sisto-diastolica correlato con la pressione arteriosa ambulatoriale, ma sono emerse correlazioni statisticamente significative tra la media dei valori pressori nelle 24 ore e nelle ore diurne e valori di massa ventricolare e strain longitudinale.

## COMMENTO

I nostri risultati concordano pienamente con i lavori presenti in letteratura.

Gli studi di Kang e Chen mostrano che l'aumento del postcarico nei pazienti con ipertensione arteriosa è responsabile della progressiva ipertrofia e fibrosi miocardica, con riduzione dello strain longitudinale e preservato strain circonferenziale e radiale<sup>138</sup>.

Nella nostra casistica i pazienti ipertesi che non hanno sviluppato ipertrofia ventricolare sinistra hanno lieve riduzione dello strain longitudinale (non statisticamente significativo) e preservata funzione radiale e circonferenziale.

In questi pazienti si aveva una adeguata terapia antiipertensiva, la disfunzione diastolica era presente solo nel 20% dei casi, e nessun paziente mostrava disfunzione diastolica di III grado.

I pazienti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra della nostra casistica avevano una significativa riduzione dello strain longitudinale e circonferenziale, mentre lo strain radiale non era ridotto in modo statisticamente significativo. Sebbene il grado di ipertrofia di tali pazienti fosse in media di grado lieve la quasi totalità era iperteso da > 15 anni con non ottimale controllo dei valori pressori. Ciò potrebbe essere

responsabile di un sovraccarico più datato e il conseguente maggior grado di fibrosi miocardica spiegherebbe il comportamento dello strain circonferenziale.

Dall'analisi di alcuni studi di coorte, sia trasversale che longitudinali, è emerso che la variabilità pressoria è un fattore predittivo di danno agli organi bersaglio e di eventi cardiovascolari<sup>139,140,141</sup>.

Nella popolazione dello studio PAMELA, la focalizzazione dell'analisi sulla cosiddetta variabilità pressoria residua, dopo la rimozione delle principali componenti oscillatorie, ha evidenziato anche una significativa correlazione tra aumentata variabilità pressoria e presenza di danno agli organi bersaglio<sup>142</sup>. Dati recenti dello studio PAMELA (2007) indicano a loro volta come una elevata variabilità a breve termine della pressione arteriosa sia anche associata ad una maggiore mortalità in una popolazione generale.

Il contributo maggiore di queste metodiche è quello di valutare la compromissione della funzione contrattile in uno stadio precoce rispetto ai classici parametri. Il loro impiego nell'ipertrofia ventricolare, che si verifica nei soggetti ipertesi ci permette di valutare un danno miocardico preclinico e di intervenire con strategie terapeutiche volte a ritardare l'evoluzione della patologia.

Inoltre l'integrazione con la registrazione ABPM delle 24 ore ci permette di avere un indice di rimodellamento morfofunzionale miocardico utile per caratterizzare in maniera più specifica il danno d'organo e ottimizzare il trattamento dell'ipertensione arteriosa.

## ICONOGRAFIA

Tabella 1. Fattori che influenzano la prognosi.

<p>Fattori di rischio</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pressione sistolica e diastolica</li><li>• Pressione pulsatoria (anziani)</li><li>• Età (M &gt;55 anni; F &gt;65 anni)</li><li>• Abitudine al fumo</li><li>• Dislipidemia</li><li>- CT &gt;5.0 mmol/l (190 mg/dl) o:</li><li>- C-LDL &gt;3.0 mmol/l (115 mg/dl) o:</li><li>- C-HDL: M &lt;1.0 mmol/l (40 mg/dl), F &lt;1.2 mmol/l (46 mg/dl) o:</li><li>- TG &gt;1.7 mmol/l (150 mg/dl)</li><li>• Glicemia a digiuno 5.6-6.9 mmol/l (102-125 mg/dl)</li><li>• Glicemia da carico alterata</li><li>• Obesità addominale [circonferenza addominale &gt;102 cm (M), &gt;88 cm (F)]</li><li>• Familiarità per malattie CV precoci (M età &lt;55 anni; F età &lt;65 anni)</li></ul>
--

<p>Diabete mellito</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Glicemia a digiuno <math>\geq 7.0</math> mmol/l (126 mg/dl) (ripetute valutazioni)</li><li>• Glicemia postprandiale &gt;11.0 mmol/l (198 mg/dl)</li></ul>
--

Danno d'organo subclinico

- Evidenza elettrocardiografica di IVS (Sokolow-Lyon  $>38$  mm; Cornell  $>2440$  mm\*ms) o:
- Evidenza elettrocardiografica di IVS§ (IMVS M  $\geq 125$  g/m<sup>2</sup>, F  $\geq 110$  g/m<sup>2</sup>)
- ispessimento della parete carotidea (IMI  $>0.9$  mm) o placche ateromasiche
- Velocità dell'onda di polso carotidea-femorale  $>12$  m/s
- Indice pressorio arti inferiori/arti superiori  $<0.9$
- Lieve incremento della creatinina plasmatica:  
M: 115-133  $\mu$ mol/l (1.3-1.5 mg/dl)  
F: 107-124  $\mu$ mol/l (1.2-1.4 mg/dl)
- Riduzione del filtrato glomerulare§§ ( $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o della creatinina clearance§§§ ( $<60$  ml/min)
- Microalbuminuria 30-300 mg/24 h o rapporto albumina-creatinina:  $\geq 22$  (M) o  $\geq 31$  (F) mg/g di creatinina

#### Malattie CV o renali conclamate

- Malattie cerebrovascolari: ictus ischemico; emorragia cerebrale; attacco ischemico transitorio
- Malattie cardiache: infarto del miocardio; angina; rivascolarizzazione coronarica; scompenso cardiaco
- Malattie renali: nefropatia diabetica; insufficienza renale (creatinemia M >133, F >124 mmol/l); proteinuria (>300 mg/24 h)
- Vasculopatia periferica
- Retinopatia avanzata: emorragie o essudati; papilledema

Nota: La presenza di almeno 3 di questi 5 fattori di rischio obesità addominale, alterata glicemia a digiuno, PA  $\geq$ 130/85 mmHg, basso C-HDL, elevati TG (come già descritto) fa porre diagnosi di sindrome metabolica

Tabella 2:

Pressione arteriosa(mmHg)					
Altri fattori di rischio, danno d'organo o riscontro di patologia concomitante	Normale PAS 120–129 o PAD 80–84	Normale alta PAS130–139 o PAD 85–89	Grado 1 PAS140–159 o PAD90–99	Grade 2 PAS160–179 o PAD100–109	Grade 3 PAS≥180 o PAD≥110
0	Rischio nella media	Rischio nella media	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato
1–2 fattori di rischio	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto basso	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto molto elevato
3 o più fattori di rischio, SM, danno d'organo o diabete	Rischio aggiunto moderato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto elevato	Rischio aggiunto molto elevato
Malattia CV o renale	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato	Rischio aggiunto molto elevato

Figura 1.

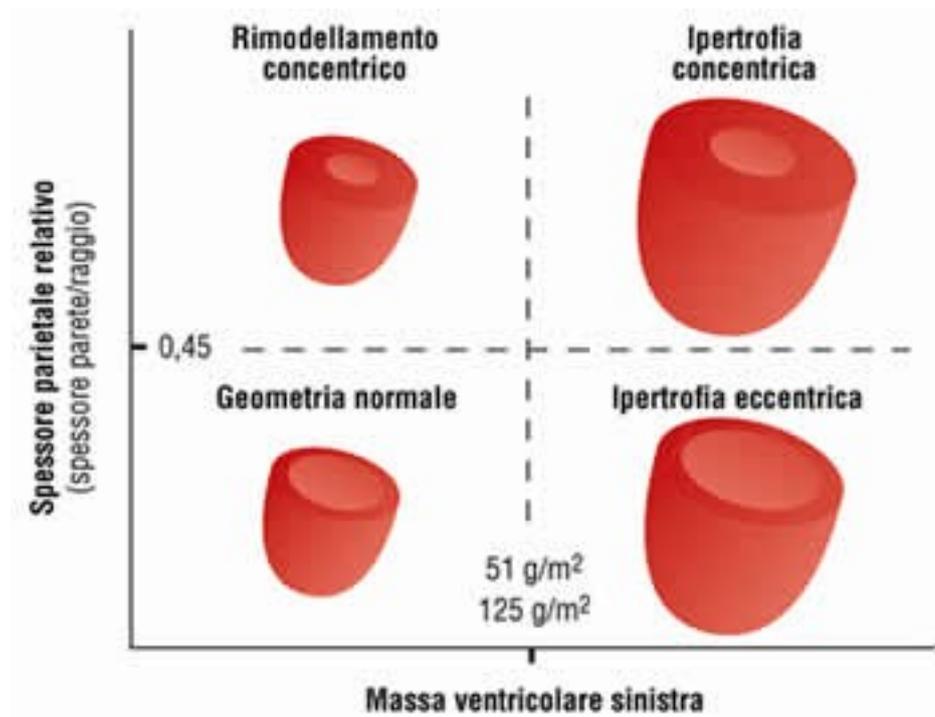


Figura 2.

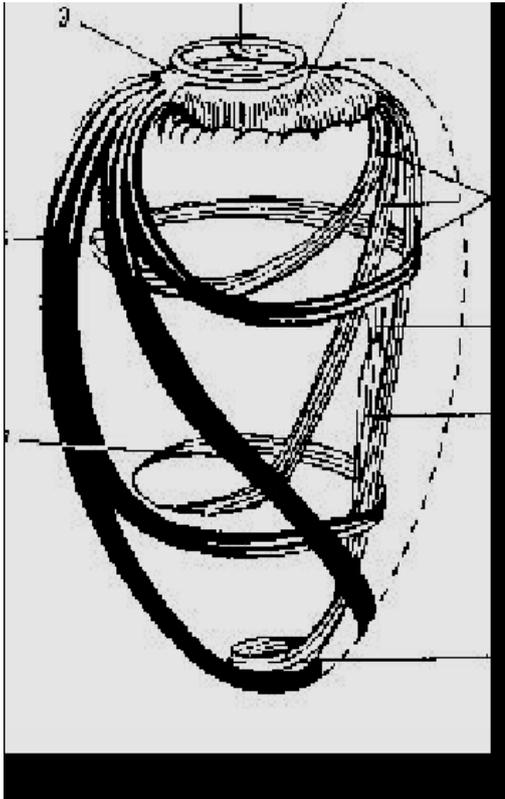


Figura 3.

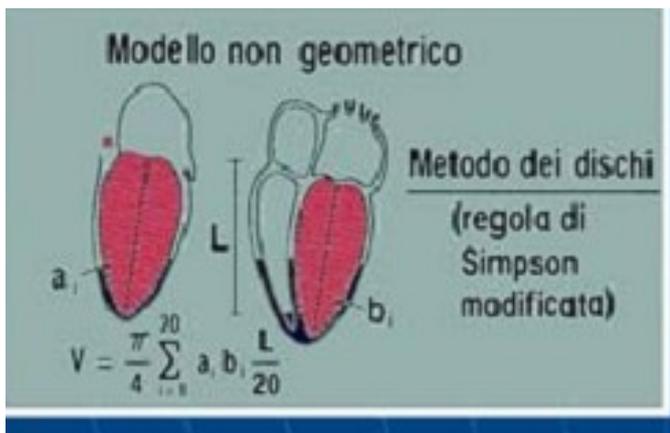


Figura 4

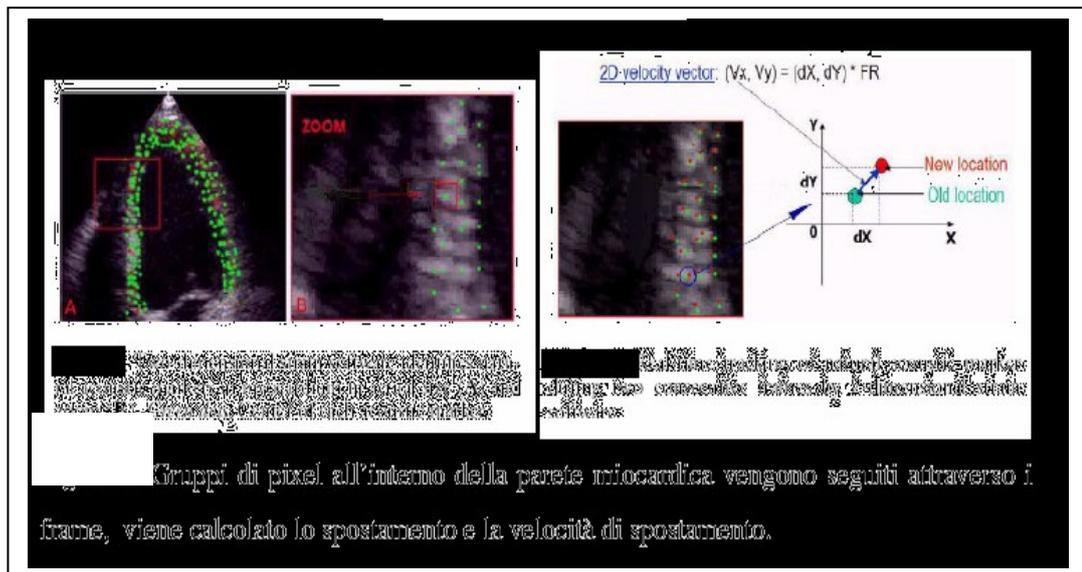
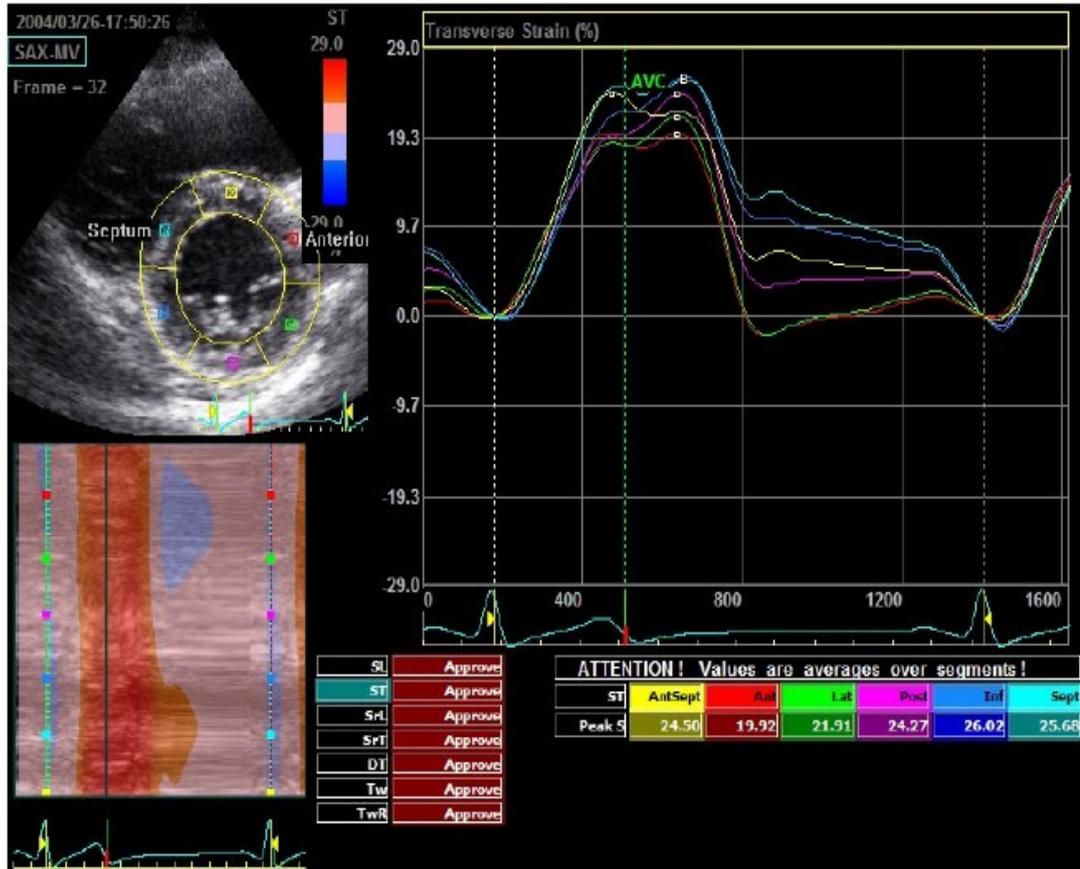
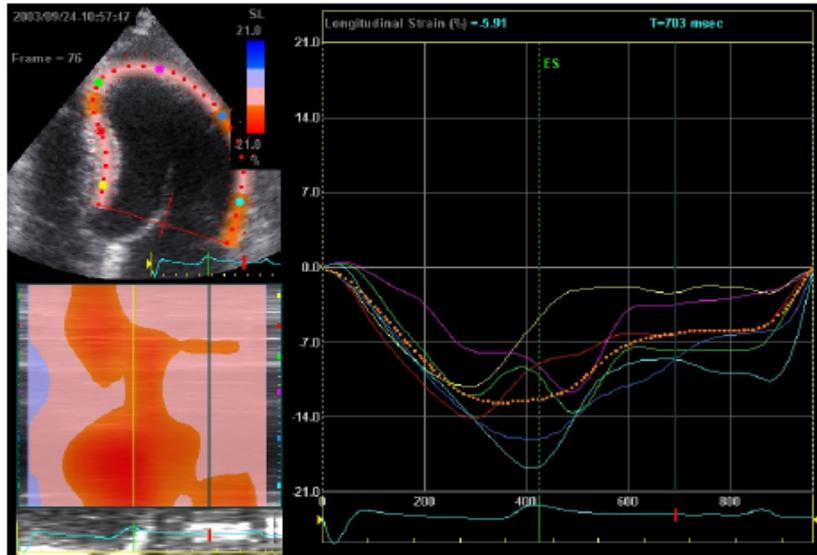


Figura 5



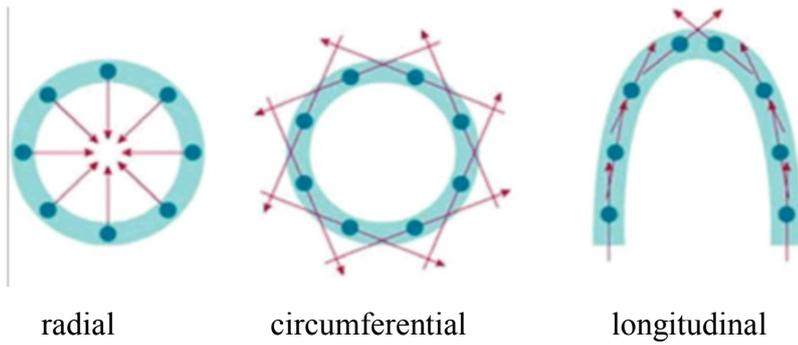
Parasternale asse corto. In alto a sinistra la regione di interesse è suddivisa in 6 segmenti. Il software estrae le curve di strain visualizzate a destra in alto. In basso sono visualizzati i valori di strain per ogni segmento.

Figura 6



Strain longitudinale dei 6 segmenti visualizzabili in sezione apicale 4 camere. In arancione è visualizzata la curva di strain globale.

Figura 7



### Tabella 3

Table 1 Classification of cardiac mechanics in heart failure

Functional impairment	Longitudinal mechanics	Circumferential mechanics	Radial mechanics	Torsional mechanics	Global EF	Diastolic filling pressures	Clinical syndrome
Predominant subendocardial dysfunction	Marked impairment	Preserved	Preserved/minimal impairment	Preserved	Preserved/minimal impairment	Elevated	Diastolic HF/HFNEF
Predominant subepicardial dysfunction	Preserved/minimal impairment	Marked impairment	Minimal impairment	Marked impairment	Preserved/minimal impairment	Elevated	Diastolic HF/HFNEF
Transmural dysfunction	Marked impairment	Marked impairment	Marked impairment	Marked impairment	Marked impairment	Elevated	Systolic HF

EF, Ejection fraction; HF, heart failure; HFNEF, heart failure and normal ejection fraction.

### Tabella 4

Table 2 Studies evaluating myocardial strain in hypertensive heart disease

Study	Subjects (n)	Purpose	Strain/twist
Kang et al (2008) <sup>81</sup>	HTN (56), control (20)	Strain and collagen turnover in HTN	Increased twist, preserved RS and CS, and reduced LS which correlated with procollagen peptide levels
Takeuchi et al (2007) <sup>83</sup>	Patients (49)	Torsion in LVH	Reduced twist which correlated with degree of hypertrophy
Palmieri et al (2009) <sup>84</sup>	HTN (26)	LV mechanics before and after $\beta_1$ blockade in HTN	Decreased LS and CS following $\beta_1$ blockade
Han et al (2008) <sup>82</sup>	Patients (50), controls (45)	LV twist in HTN	Higher peak systolic twist ( $P < .001$ ) and reduced untwisting rates
Chen et al (2007) <sup>46</sup>	Patients (20), controls (20)	Strain in HTN with LVH	Reduced LS rates with preserved CS rates
Chirinos et al (2009) <sup>145</sup>	Untreated HTN (42), treated HTN (42), controls (42)	Evaluated stress-strain relationship in HTN	Midsystolic shift in stress-strain relationship

CS, Circumferential strain; HTN, hypertension; LS, longitudinal strain; LV, left ventricle; LVH, LV hypertrophy; RS, radial strain.

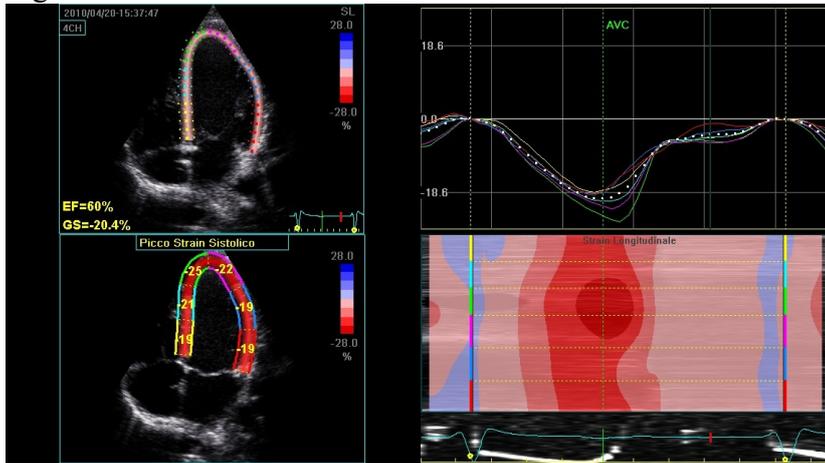
Tabella 5

	<b>Normali</b>	<b>Ipertesi</b>	<b>Ipertesi ipertrofici</b>
<b>Eta media (anni)</b>	41,4 ± 5,8	60,4 ± 10,6	66,8 ± 8,4
<b>Uomini (%)</b>	40%	30%	68%
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	1,78 ± 0,22	1,70 ± 0,20	1,83 ± 0,19
<b>FC (b/m)</b>	76	78	80
<b>PAS (mmHg)</b>	115	135	145
<b>PAD (mmHg)</b>	80	85	90
<b>Ipertensione arteriosa (%)</b>	0%	100%	100%
<b>Diabete mellito (%)</b>	1%	5%	2%

Tabella 6

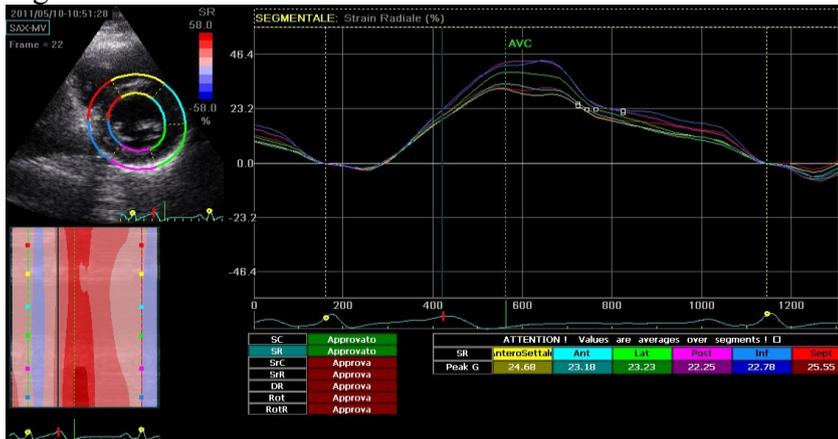
Variabile	Normali	Ipertesi	Ipertesi ipertrofici	Valore p
<i>Parametri bidimensionali</i>				
Atrio sinistro (M-Mode)(mm)	34 ± 5	39 ± 3	43 ± 3*	0.0001
Volume atrio sn (ml)	34 ± 11	44 ± 15*	61 ± 15**	0.0001
Volume atrio sn indic. (ml/m <sup>2</sup> )	19 ± 5	26 ± 9*	33 ± 7**	0.001
Spessore SIVd (mm)	6,8 ± 0,9	8,7 ± 1	12,8 ± 1,1**	0.001
Spessore PPd (mm)	7,1 ± 1,1	8,9 ± 1,5	11,2 ± 1,5**	0.001
Massa ventricolare indic. (g/m <sup>2</sup> )	62 ± 11	94 ± 18**	135 ± 29***	0.0001
FE (%)	68 ± 4	68 ± 5	69 ± 5	NS
FS (%)	38 ± 4	61 ± 6	37 ± 10	NS
<i>Parametri Doppler</i>				
Picco onda E (cm/s)	77 ± 13	71 ± 18	72 ± 15	NS
Picco onda A (cm/s)	61 ± 14	76 ± 20*	72 ± 17*	0.05
E/A	1,3 ± 0,3	0,9 ± 0,2	1,1 ± 0,5	NS
Tempo di decelerazione (ms)	194 ± 75	224 ± 57	251 ± 67	NS
S' (SIV+PL) (cm/s)	8 ± 2	7 ± 1	6 ± 1*	0.05
E' (SIV+PL) (cm/s)	13 ± 3	8 ± 2**	6 ± 2**	0.0001
A'(SIV+PL) (cm/s)	9 ± 2	10 ± 2	8 ± 2	NS
E/E'	6 ± 1	9 ± 3***	11 ± 3***	0.0001
MPI	0,49 ± 0,2	0,59 ± 0,1	0,6 ± 0,2	NS
Disfunzione diastolica (%)	0%	20%	68%	
*p<0.05 vs normali ; ** p<0.001 vs normali *** p<0.001 vs N				

Figura 8



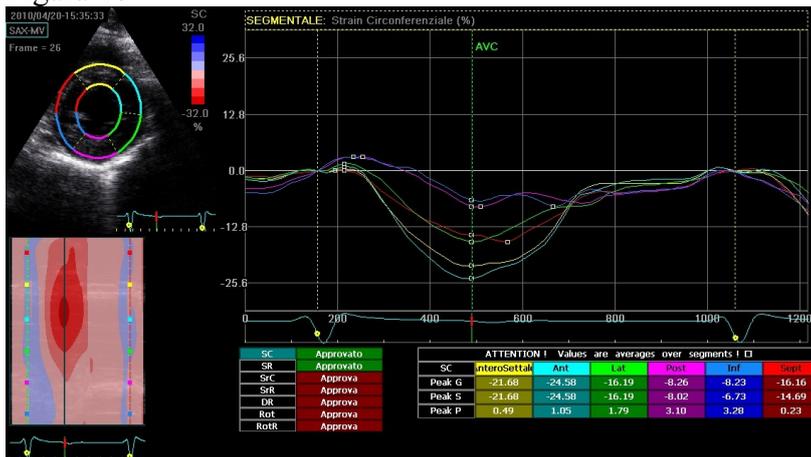
Strain longitudinale in soggetto normale

Figura 9



Strain radiale in paziente iperteso non ipertrofico

Figura 10



Strain circonferenziale in paziente iperteso con ipertrofia ventricolare

Tabella 7

Parametri	m±ds	Correlazione lineare di Pearson (r)						
		PAS	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
		Ambulatoriale 133,29±13,3	ABPM 24h 138,18±13,4	ABPM 24h 85,10±8,6	ABPM giorno 140,03±13,3	ABPM giorno 88,66±9,03	ABPM notte 128,46±16,2	ABPM notte 74,55±9,6
FC b/m'	77,7 12,7	0,11	-0,01	-0,08	0,19	0,14	0,26	-0,29
IVSd mm	8,81±1,67	0,05	0,31	0,24	0,32	0,29	0,15	0,10
LVIDd mm	54,0±5,8	0,01	0,33	0,27	0,33	0,27	0,29	0,21
LVMI gr/mq	98,0±25,3	-0,09	0,36*	0,39*	0,38*	0,41*	0,24	0,22
E/A	1,08±0,32	0,25	0,12	-0,20	0,03	-0,22	0,04	-0,16
E/Em	9,32±2,89	0,06	0,21	0,12	0,18	0,12	0,21	0,10
LAVI ml/mq	30,1±12,0	0,06	0,33	0,05	0,14	-0,01	0,11	-0,12
EF %	69±7	0,01	-0,13	-0,28	-0,11	-0,29	-0,14	-0,19
MPI	0,55±0,11	0,07	0,04	0,28	0,02	0,22	0,1	0,33
LA_LGS %	36,0 15,4	0,18	-0,20	-0,27	-0,22	-0,26	-0,16	-0,21
LV_LGS %	-20,3±4,1	0,24	0,35*	0,40*	0,38*	0,42**	0,24	0,31

\* p < 0,05 ; \*\* p < 0,01

## BIBLIOGRAFIA

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23. OS
2. Martiniuk AL, Lee CM, Lawes CM, Ueshima H, Suh I, Lam TH, Gu D, Feigin V, Jamrozik K, Ohkubo T, Woodward M, for the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* 2007; 25: 73-9. OS.
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-9. OS
4. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347-60. RV.
5. Working Group on Primary Prevention of Hypertension. National High Blood Pressure Educational Program Working Group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1993; 153: 186-208
6. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786-93. OS. 188. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically

- determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6. OS.
8. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-52. OS
  9. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20: 1307-14. OS.
  10. D'Agostino RBS, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286: 180-7.
  11. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003
  12. Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease; *Circulation* 2006; 114: 2850-70
  13. Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, Hoogma RP. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; 19: 1755-63. OS
  14. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment:

additional information from a large data base. *Blood Press* 1995; 4: 148-56.  
OS

15. Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Hennig M, Zanchetti A. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study. *J Hypertens* 2007; 25: 1087-94.  
OS
16. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1997; 15: 1493-502. OS
17. Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996; 55: S81-S84. OS
18. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji II, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Press Monit* 1996; 1: 251-4. OS
19. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111: 1777-83. OS
20. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22: 1663-6. OS
21. Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994; 12: 469-73. OS

22. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8: 311-5. OS
23. Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Hennig M, Zanchetti A. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study. *J Hypertens* 2007; 25: 1087-94. OS
24. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 801-7. OS
25. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397. RV
26. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Salvetti A, Trimarco B. for the SAMPLE study group Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy *Circulation* 1997 95 1464-1470
27. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwidedata. *Lancet* 2005; 365: 217-23
28. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ; Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347-60
29. Wolf-Maier , Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-9. 3
30. Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics - 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics

- Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25-e146
31. Bourassa MG, Gurné O, Bangdiwala SI, et al. Natural history and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 14A-19A
  32. Volpe M, Tocci G, Trimarco B, et al. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1491-8
  33. Murray CJ, Lopez AD, Jamison DT. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bull World Health Organ* 1994; 72: 495- 509
  34. . Kannel WB, Wilson PWF. Cardiovascular risk factors and hypertension. In: Izzo JL, Black HR, eds. *Hypertension primer*. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999: 199-202
  35. Laragh Jh, Brenner BM, Hypertension : pathophysiology, diagnosis, and management. New York: raven press, 1995;99-114. 4. Franklin SS, Gustin W, Wong ND e coll. Hemodynamic patterns of age- related change in blood pressure: the Framingham heart study. *Circulation* 1997; 96: 308-15
  36. Katz AM: Molecular biology in cardiology, a paradigmatic shift.*J Mol Cell Cardiol* 1988; 20:355-366
  37. Biffi A, Pelliccia A. Reperti strumentali normali e patologici negli atleti d'elite. In: AA.VV. *Trattato di Cardiologia* , Excepta medica, Milano 2000; 2881-2904
  38. Spirito P, Pelliccia A, Proschan M, et al. Morphology of the athletes's heart assessed by echocardiography in 947 elit athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol* 1994; 74: 802-806
  39. Maron BJ Structural features of the athlete heart as defined by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986;7: 190-203

40. Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W. Serial study of factor influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 256: H1060-1065
41. Grossman W, Jones D, McLaurin LP: Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 56:56-64
42. Strauer BE: Structural and functional adaptation of the chronically overloaded heart in arterial hypertension. *Am Heart J* 1987; 114:948-957
43. Abi-Samra F, Fouad FM, Tarazi RC: Determinants of left ventricular hypertrophy and performance in hypertension. *Am J Med* 1983; 75 (suppl 3A):26-33
44. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Meyer RA: gender difference in left ventricular growth. *Hypertension* 1995; 26: 979-983
45. Liao Y, Cooper, Durazo-Arvizu R et al. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 641-647.
46. Linzbach AJ: Hypertrophy, hyperplasia and structural dilatation of the human heart. *Adv Cardiol* 1976; 18: 1-13
47. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB et al: Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and of the impact of overweight. *JACC* 1992; 20:1251-60
48. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR et al. Gender differences in left ventricular growth. *Hypertension* 1995; 26: 979-983
49. Globe MM, Mosteller M, Moskowitz W, Schieken RM et al. Sex differences in the determinants of left ventricular mass in childhood. *Circulation* 1992; 85: 1661-1665
50. Linzbach AJ: Hypertrophy, hyperplasia and structural dilatation of the human heart. *Adv Cardiol* 1976; 18: 1-13

51. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB et al: Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and of the impact of overweight. *JACC* 1992; 20:1251-60
52. Ganau A, Spanu C, Roman et al. Effect of aging on the left ventricle in hypertension: influence of gender. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (Suppl A): 246 A)
53. Wallen JW, Cserti C, Belanger MB et al. Gender-differences in myocardial adaptation to afterload in normotensive and hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 36: 774-779.-8
54. Roman MJ, Ganau A, Saba PS et al. Left ventricular hypertrophy, arterial compliance, and aging. *Adv Exp Med Biol* 1997; 432: 13- 22
55. Heesen WF, Beltman FW, May JF et al. High prevalence of concentric remodelling in elderly individuals with isolated systolic hypertension from a population survey. *Hypertension* 1997; 29: 539-543
56. Devereux RB, Savage DD, Sachs et al. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension. *Am J Cardiol* 1983; 51: 171-176
57. Ganau A, Devereux RB, Pickering TG et al. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990; 81: 25-36
58. Safar MS, Laurent S, Safarian AL et al. Pulse pressure in sustained essential hypertension: a haemodynamic study. *J Hypertension* 1987; 5: 213-218
59. Ganau A, Devereux RB, Pickering TG et al. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990; 81: 25-36
60. Kotaro Y, Asumoto, Takata et al. Relation of circulating blood volume to LV geometry in essential hypertension. *Hypertens Res* 2002; 25: 703 710

61. Saba PS, Ganau A, Devereux RB et al. Impact of arterial elastance as a measure of vascular load on left ventricular geometry hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 1007-1015
62. Messerli EH, Sundgaard-Riies K, Reisin ED et al. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med* 1983; 99: 757-761
63. De Simone G, Devereux RB, Romann MJ et al. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994; 23: 600-606
64. De Simone G, Devereux RB, Mureddu GF et al. Influence of obesity on left ventricular systolic mechanics in arterial hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 276-283
65. Coca A, De la Sierra, Salt sensitivity and left ventricular hypertrophy. *Adv Exp Med Biol* 1997; 432: 91-101
66. Blake J, Devereux RB, Boer JS et al. Relation of obesity, high sodium intake and eccentric left ventricular hypertrophy to left ventricular exercise dysfunction in essential hypertension. *Am J Med* 1990; 88: 477-485
67. Trimarco B, De Luca N, Ricciardelli B et al. Cardiac function in systemic hypertension before and after reversal of the left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1988; 62: 745-750
68. Grassi G, Giannattasio C, Cleroux J et al. Cardiopulmonary reflex before and after regression of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertension* 1988; 12: 227-237
69. Davidson N, Nass A, Hanson J et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 828-831

70. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H et al. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. *J Clin Invest* 1995; 96:1280-1287
71. Zhang YM, Youm JB, Sung HK et al. Stretch-activated and background non-selective cation channels in rat atrial myocytes. *J Physiol* 2000; 523: 607-619.
72. Palmieri V, Celentano A, Roman MJ et al. Fibrinogen and preclinical echocardiographic target organ damage: The strong Heart Study. *Hypertension* 2001; 38: 1068-1074
73. Palmieri V, Tracy RP, Roman MJ et al. Relation of left ventricular hypertrophy to markers of systemic inflammation and microangiopathy in adults with type II diabetes: The Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2002
74. Palatini O, Krause L, Amerena J et al. Genetic contribution to the variance in left ventricular mass: the Tecumseh Offspring Study. *J Hypertens* 2001; 19: 1217-1222
75. Post WS, Larson MG, Galderisi M, Levy D Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1997;30:1025-1028
76. Laragh JH: cardiac pathophysiology and its heterogeneity in patients with established hypertensive disease. *AM J med* 1988; 84 (suppl3): 3-11
77. JS Gottdiener, DJ Reda, BJ Materson, BM Massie, A Notargiacomo, RJ Hamburger, DW Williams, and WG Henderson : Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 24:1492-1498
78. Paolo Verdecchia MD , Carlo Porcellati MD, Ivano Zampi MD, Giuseppe Schillaci MD, Camillo Gatteschi MDa, b, Massimo Battistelli MD b, Carlo Bartoccini MDa, b, Claudia Borgioni MDa, b, Antonella Ciucci MD: Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses. *The*

American Journal of Cardiology volume 73, Issue 4, 1 February 1994, Pages 247-252

79. C Marabotti, A Genovesi-Ebert, S Ghione, S Giaconi, C Palombo (1994) Diastolic function in the different patterns of left ventricular adaptation to essential hypertension. *Int J Cardiol* 44: 1. 73-78 Mar
80. A Ganau, RB Devereux, MJ Roman, G de Simone, TG Pickering, PS Saba, P Vargiu, I Simongini, and JH Laragh: Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 19:1550-1558
81. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991 Mar 1;114(5):345-52.
82. Bikkina M, Levy D, Evans JC, Larson MG, Benjamin EJ, Wolf PA, Castelli WP. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994 Jul 6;272(1):33-6.
83. Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG, Laragh JH: Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med*. 1986 Aug;105(2):173-8.
84. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP.: Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1989 Jan 15;110(2):101-7.
85. Sullivan JM, Vander Zwaag RV, el-Zeky F, Ramanathan KB, Mirvis DM: Left ventricular hypertrophy: effect on survival. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Aug;22(2):508-13.
86. Lutas EM, Devereux RB, Reis G, Alderman MH, Pickering TG, Borer JS, Laragh JH: Increased cardiac performance in mild essential hypertension. Left ventricular mechanics. *Hypertension*. 1985 Nov-Dec;7(6 Pt 1):979-88.

87. de Simone G, Di Lorenzo L, Costantino G, Moccia D, Buonissimo S, de Divitiis O.: Supernormal contractility in primary hypertension without left ventricular hypertrophy. *Hypertension*. 1988 May;11(5):457-63.
88. Rocco MB, Nadel EG, Selwyn AP. Circadian rhythms and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 59: 13C–17C
89. White WB, Dey HM, Schulman P. Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild to moderate hypertension. *Am Heart J* 1989; 118: 782–785
90. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007; 49: 1265-70. OS
91. Anderson RH, Becker AF. The orientation of fibres within the ventricular mass. In *Cardiac Anatomy*. London: Churchill Livingstone, 1980:5.14-5.2
92. Schmid P, Jaermann T, Boesiger P, Niederer PF, Lunkenheimer PP, Cryer CW, Anderson RH. Ventricular myocardial architecture as visualised in post-mortem swine hearts using magnetic resonance diffusion tensor imaging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27(3):468-472
93. Lunkenheimer P. The helix and the heart. *Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2003;126(3):920-921
94. Henein MY, Gibson DG. Long axis function in disease. *Heart* 1999; 81; 229-231 Carlsson M, Ugander M, Mosen H, Buhre T, Arheden H. Atrioventricular plane displacement is the major contributor to left ventricular pumping in healthy adults, athletes, and patients with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H1452-H1459

95. De Simone G, Ganau A, Roman MJ, Devereux RB. Relation of left ventricular longitudinal and circumferential shortening to ejection fraction in the presence or in the absence of mild hypertension. *J Hypertens* 1997; 15(9): 1011-1017
96. Dahlöf B, Devereux R, De Faire U, et al. The Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) in hypertension study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 705-13
97. Fragola PV, Colivicchi F, Fabrizi E, Borzi M, Cannata D. Assessment of left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. A rational basis for the electrocardiogram. *Am J Hypertens* 1993; 6: 164-9
98. Okin PM, Devereux RB, Fabsitz RR, Lee ET, Galloway JM, Howard BV, for the Strong Heart Study. Quantitative assessment of electrocardiographic strain predicts increased left ventricular mass: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1395-400
99. Fattori R, Rapezzi C, Castriota F, et al. Significato clinico della risonanza magnetica e correlazioni ecocardiografiche nella valutazione della cardiomiopatia ipertrofica. *Radiol Med (Torino)* 1994; 88: 36-43
100. Fattori R, Rocchi G, Celletti F, Bertaccini P, Rapezzi C, Gavelli G. Contribution of magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of cardiac amyloidosis and symmetric hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1998; 136: 824-30
101. Germain P, Roul G, Kastler B, et al. Inter-study variability in left ventricular mass measurement. Comparison between M-mode echocardiography and magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 1992; 13: 1011-9
102. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 580-6

103. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87
104. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy in the geometric remodeling in essential hypertension. *JACC* 1992;19:1550-8
105. Collins HW, Kronenberg MW, Byrd BF III: Assessment of left ventricular mass measurements by two-dimensional and M-mode echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:672-676
106. Palmieri V, Dahlof B, DeQuattro V et al. Reliability of echocardiographic assessment of left ventricular structure and function: the PRESERVE study. Prospective Randomized Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(5):1625-1632
107. Kuhl HP, Hanrath P, Franke A. M-Mode echocardiography overestimates left ventricular mass in patients with normal left ventricular shape: a comparative study using three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocardiography* 2003;4:313-319
108. King DL, Gopal As, Keller AM et al. Three-dimensional echocardiography. Advances for misurament of ventricular volume and mass. *Hypertension* 1994;23 (suppl I):172-9
109. Gopal AS, Keller AM, Shen Z et al. Three-dimensional echocardiography: in vitro and in vivo validation of left ven-tricular mass and comparison with conventional echocardiographic methods. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:504-13
110. Shiller NB, Acquatella H, Ports TA. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1979; 60: 547-55

111. Pai RG, Bodenheimer MM, Pai SM, Kos JH, Adamick RD. Usefulness of systolic excursion of mitral annulus as an index of left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 1991; 67: 222-4
112. Isaaq K, Munoz del Romeral L, Lee E, Shiller NB. Quantification of motion of the cardiac base in normal subjects by Doppler Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; 6: 166-76
113. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 948-54
114. Kaul S, Tei C, Hopkins J, Shah P. et al. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984; 107: 526-31
115. Hammarstrom E, Wranne B, Pinto FJ, Puryear J, Popp RL. Tri-cuspid annular motion. *J Am Soc Echocardiogr* 1991; 4: 131-9
116. QUIRKO S., BROKAJ S., POPA Y.: Frequence et caracteristiques cliniques et echocardiographiques de l'insuffisance ventriculaire gauche a fonction systolique normale au cours de l'hypertension arterielle permanente. *Arch. Mal. Coeur* 1989; 82: 1439-42
117. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen Ha et al. Doppler tis-sue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pres-sure. *J Am Coll Card* 1997; 30: 1346-50
118. Wang M, Yip GW, Wang AY, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 820-6
119. Faggiano P, Rusconi C, Orlando G, Pavia L, Ghizzoni G, Maestri M, et al. Assessment of left ventricular fill-ing in patients with sistemi hypertension. A Doppler echocardiographic study. *J Hum Hypertension* 1989; 3: 149-156

120. De Simone G, Palmieri V. Diastolic dysfunction in arterial hypertension. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 22-7
121. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1943-9
122. De Simone G, Kitzman DW, Chinali M et al. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1039-45
123. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JAC, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans. Validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106:50-56
124. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, Stoylen A, Ihlen H, Lima JAC, Smiseth OA, Slordahl SA. Noninvasive myocardial strain measurements by speckle tracking echocardiography. Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:789-93
125. Becker M, Bilke E, Kuhl H, Kato M, Kramann R, Franke A, Bucker A, Hanrath P, Hoffmann R. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in 2-D echocardiographic images allows quantitative assessment of regional left ventricular function. *Heart* 2006
126. Han W, Xie M, Wang X, Lu Q. Assessment of left ventricular global twist in essential hypertensive heart by speckle tracking imaging. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2008;28:114-7
127. Takeuchi M, Borden WB, Nakai H, Nishikage T, Kokumai M, Nagakura T, et al. Reduced and delayed untwisting of the left ventricle in

- patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a study using two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur Heart J* 2007;28: 2756-62
128. Butz T, van Buuren F, Mellwig KP et al (2010) Twodimensional strain analysis of the global and regional myocardial function for the differentiation of pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy: a study in athletes and in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging*. doi:10.1007/s10554-010-9665-5
129. E. E. van der Wall • V. Delgado • E. R. Holman J. J. Bax. Speckle tracking: distinction of physiologic from pathologic LVH? *Int J Cardiovasc Imaging* (2011) 27:101–104
130. Maurizio Galderisi, MD et al Differences of Myocardial Systolic Deformation and Correlates of Diastolic Function in Competitive Rowers and Young Hypertensives: A Speckle-Tracking Echocardiography Study; *Journal of the American Society of Echocardiography* (2010) 23: 1190-1198
131. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Alderman MH, et al. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1444-51
132. Narayanan A, Aurigemma GP, Chinali M, Hill JC, Meyer TE, Tighe DA. Cardiac mechanics in mild hypertensive heart disease: a speckle-strain imaging study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:382-90
133. Popovic ZB, Kwon DH, Mishra M, Buakhamsri A, Greenberg NL, Thamilarasan M, et al. Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21: 1299-305.

134. Carasso S, Rakowski H. Myocardial fibrosis and regional function in hypertrophic cardiomyopathy: may the force be with you. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1306-8.
135. Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Hwang GS, Yoon MH, et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:907-11
136. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1283-9
137. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-27
138. Chen J, Cao T, Duan Y, Yuan L, Wang Z. Velocity vector imaging in assessing myocardial systolic function of hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Can J Cardiol* 2007;23:957-61
139. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anaclerio M, Pessina AC. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992;152:1855-1860
140. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987;5:93-98
141. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11:1133-1137
142. Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G, Ferrano M, Mancia G. Blood pressure variability and organ damage

in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). Hypertension 2002;39:710-714