

ARTICOLI ORIGINALI

# Il trattamento emodialitico migliora Sub-Endocardial Viability Ratio



**Antonella De Blasio**, Maria Luisa Sirico, Lucia Di Micco, Biagio Di Iorio

Dipartimento di Area Medica, Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Ospedale "A. Landolfi" – Solofra

Corrispondenza a: Antonella De Blasio, Dipartimento di Area Medica, Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Ospedale "A. Landolfi"; Solofra (AV); mail: [deblasioantonella@libero.it](mailto:deblasioantonella@libero.it)

## Abstract

**SCOPO.** La Sub-Endocardial Viability Ratio (SEVR), parametro introdotto da Buckberg, permette una valutazione non invasiva del grado di perfusione del miocardio rispetto al carico di lavoro del ventricolo sinistro. Scopo di questo studio è quello di valutare se la dialisi produce miglioramenti di SEVR con il trattamento dialitico e come tali modifiche siano modulate nel periodo inter-dialitico.

**MATERIALI E METODI.** Abbiamo studiato 54 soggetti di età media  $62 \pm 14$  anni in trattamento emodialitico cronico da  $32 \pm 15$  mesi, ed escluso dallo studio tutti i soggetti con diabete mellito, ipertensione resistente, vasculopatie periferiche. Inoltre veniva escluso ogni paziente che durante la seduta dialitica relativa allo studio mostrava ipotensione intradialitica. Durante la terza dialisi settimanale i pazienti venivano sottoposti a misura della Pulse Wave Velocity (PWV) e a stima di SEVR prima di effettuare la dialisi (pre-HD) e subito dopo l'esecuzione della stessa (post-HD), e successivamente nei 2 giorni interdialitici seguenti. Infine all'inizio della dialisi successiva venivano nuovamente sottoposti a misura della PWV e SEVR.

**RISULTATI.** La dialisi permette una riduzione della PWV e il terzile con i valori più bassi di PWV ha una riduzione percentuale maggiore di PWV (-26%) rispetto al secondo e terzo percentili. Parimenti la dialisi permette un aumento di SEVR, e i pazienti del terzile con SEVR più alta mantengono alti livelli di SEVR durante la dialisi e durante il periodo interdialitico. PWV è più alta e SEVR è più basso nei pazienti con maggiori calcificazioni vascolari.

**CONCLUSIONI.** I risultati del presente studio dimostrano che l'ultrafiltrazione produce un miglioramento della PWV (riduzione del valore pre-dialitico) e della SEVR (aumento), e l'entità delle calcificazioni vascolari condiziona l'azione dell'ultrafiltrazione nel migliorare questi due parametri nei pazienti in dialisi. Queste osservazioni impongono una valutazione sperimentale per verificare se sono necessarie modificazioni delle nostre strategie dialitiche nei soggetti con PWV più alta e SEVR più bassa, anche alla luce di osservazioni che indicano come valori bassi di SEVR sono correlati a una più alta mortalità nei pazienti in CKD.

Parole chiave: emodialisi, Pulse wave velocity, subendocardial viability rate

## Introduzione

Una misura non invasiva del grado di perfusione del miocardio relative al grado di lavoro del ventricolo sinistro può essere ottenuta attraverso la misura di Sub-Endocardial Viability Ratio (SEVR). Questo parametro è stato introdotto da G.D. Buckberg all'inizio degli anni '70 ed è basato su studi di emodinamica effettuati su animali [1] (full text) e nell'uomo [2]. Esso è calcolato come rapporto tra la diastolic pressure-time index (DPTI, una stima della richiesta di ossigenazione miocardica basata sulla driving pressure durante la diastole e la

durata della diastole stessa) e la systolic pressure–time index (SPTI, una stima del consumo di ossigeno da parte del miocardio) [3], [4], [5]. L'avvento di uno strumento diagnostico non invasivo, come un tonometro arterioso transcutaneo, ha dato la possibilità di ottenere in modo facile e ripetitivo la misura di SEVR nella pratica clinica giornaliera [6].

Scopo dello studio è quello di verificare se la dialisi produce miglioramenti di SEVR con il trattamento dialitico e come tali modifiche sono modulate nel periodo inter-dialitico.

## Materiali e metodi

Abbiamo studiato 54 soggetti (61 % maschi) di età media  $62 \pm 14$  anni in trattamento emodialitico cronico da  $32 \pm 15$  mesi, con esclusione di soggetti con diabete mellito, ipertensione resistente, vasculopatie periferiche. Inoltre veniva escluso il paziente che durante il trattamento dialitico relativo allo studio mostrava ipotensione intradialitica.

Durante la terza dialisi settimanale venivano sottoposti a misura della Pulse Wave Velocity (PWV) prima di effettuare la dialisi (pre-HD) e subito dopo l'esecuzione della stessa (post-HD), e successivamente nei 2 giorni interdialitici seguenti. Infine all'inizio della dialisi successiva venivano nuovamente sottoposti a misura della PWV. Tutti i pazienti erano sottoposti a bicarbonato dialisi tri-settimanale della durata di 240 minuti.

La pressione sanguigna centrale e la Pulse Wave Velocity aortica sono stati ottenute direttamente dall'arteria carotide usando il PulsePen device (DiaTecne srl, Milan, Italy). Questo è un tonometro ad appianazione validato, di facile uso, di elevata ripetitività e ad alta fedeltà, già descritto in dettaglio in precedenti articoli [7], [8] (full text). PWV è stata misurata con i pazienti in posizione supina in ambiente a temperatura costante e controllata in accordo con le raccomandazioni di best practice [9] (full text).

## Subendocardial Viability Ratio

La perfusione miocardica del ventricolo sinistro durante il carico di lavoro è stata stimata indirettamente da SEVR [10] (figura 1), calcolata con la seguente formula:  $SEVR = DPTI/SPTI$ . DPTI rappresenta l'area tra le curve di pressione aortica e ventricolare sinistra durante la diastole:  $DPTI = ([\text{pressione aortica media} - \text{pressione ventricolare sinistra media}] \times \text{tempo diastolico})$  [11]. SPTI rappresenta l'area tra le curve di pressione aortica e ventricolare sinistra durante la sistole:  $SPTI = \text{pressione aortica sistolica media (corrispondente a pressione ventricolare media sistolica sinistra)} \times \text{tempo di eiezione ventricolare sinistro}$ . Le due aree riflettono il flusso di sangue (DPTI) e la domanda (SPTI) e il loro rapporto (cioè, SEVR) indirettamente fornisce informazioni sulla adeguatezza del flusso di sangue subendocardico. Un valore critico per SEVR di 0,5 è stato suggerito, [4]- [5], [12]- [13] al di sotto del quale può verificarsi insufficiente perfusione subendocardica, come indicato da una corrispondente riduzione del rapporto di flusso subendocardico/subepicardico per grammo ventricolare sinistro del miocardio.

## Assessment delle Calcificazioni Vascolari

Noi abbiamo effettuato le valutazioni delle calcificazioni vascolari utilizzando lo score di Kauppila [14]. Questo score si calcola dalla radiografia laterale della colonna lombare per visualizzare eventuali calcificazioni vascolari presenti nella parete dell'aorta addominale. L'analisi riguarda il tratto di aorta corrispondente alle prime 4 vertebre lombari, e la severità è graduata dalla presenza di calcificazioni sulla parete anteriore e su quella posteriore con un punteggio che va da zero a 3 per ogni tratto di aorta. Il risultato deriva da 4 differenti score: zero se non vi è presenza di calcificazione nel tratto analizzato; 1 punto se vi è calcificazione inferiore a 1/3; 2 punti se è inferiore ai 2/3 del tratto; e 3 punti se è superiore ai 2/3.

In questo modo noi abbiamo la possibilità di uno score totale compreso tra zero e 24 (3 punti per la parete anteriore e quella posteriore di ogni singolo tratto di aorte corrispondente alle 4 vertebre lombari analizzate [14]).

## Analisi Statistica

I dati sono mostrati come media±DS (se non diversamente segnalato). I soggetti sono stati divisi in terzili di ultrafiltrazione (UF) effettuata durante la dialisi (1° terzile range 2.41-3.36 litri; 2° terzile range 3.41-4.01 litri; 3° terzile range 4.17-4.74 litri).

È stata effettuata l'analisi della varianza per verificare le differenze tra i 3 gruppi di soggetti, con la conferma del test di Bonferroni.

P<0.05 è ritenuto significativo.

## Risultati

La tabella 1 mostra i dati basali dei soggetti studiati e le variazioni dei 3 gruppi di soggetti distinti per terzili di UF. I 3 gruppi non differivano per età, per peso corporeo, per età dialitica, PAS post-HD, PAD, emoglobinemica, albuminemia, PWV e SEVR. Invece i 3 gruppi differivano per delta PWV (3° terzile p<0.05 versus 1° e 2° terzile) e per delta SEVR (° terzile p<0.05 versus 1° e 2° terzile).

La figura 2 mostra le modificazioni di PWV durante la dialisi e nei giorni interdialitici successivi fino alla dialisi successiva dei pazienti distinti per terzili di PWV. La dialisi permette una riduzione della PWV, e questa osservazione conferma i nostri dati precedenti [15]. Si può osservare che il terzile con i valori più bassi di PWV ha una riduzione percentuale maggiore di PWV (-26%) rispetto al secondo e terzo percentili. Bisogna tener presente che la PWV è più alta nei pazienti con maggiori calcificazioni vascolari [15], e anche nei pazienti di questo studio la PWV correla positivamente con il Kauppila score (come mostrato nella figura 3).

La figura 3 mostra le modificazioni di SEVR durante la dialisi e nei giorni interdialitici successivi fino alla dialisi successiva dei pazienti distinti per terzili di SEVR. La dialisi permette un aumento di SEVR, e questa osservazione è evidenziata per la prima volta in letteratura. I pazienti del terzile con SEVR più alta (SEVR media 1.489 non modificano la loro SEVR, mentre i terzili con SEVR più bassa mostrano un incremento medio di circa il 18-20% dopo la dialisi.

La figura 4 descrive la correlazione di PWV con Kauppila score. La retta di correlazione di PWV pre-dialisi è  $y = 0,6125x + 7,7928$ ;  $R^2 = 0,7491$  indicando una stretta correlazione positiva tra i valori di PWV e le calcificazioni vascolari. La retta di correlazione di PWV post-dialisi è

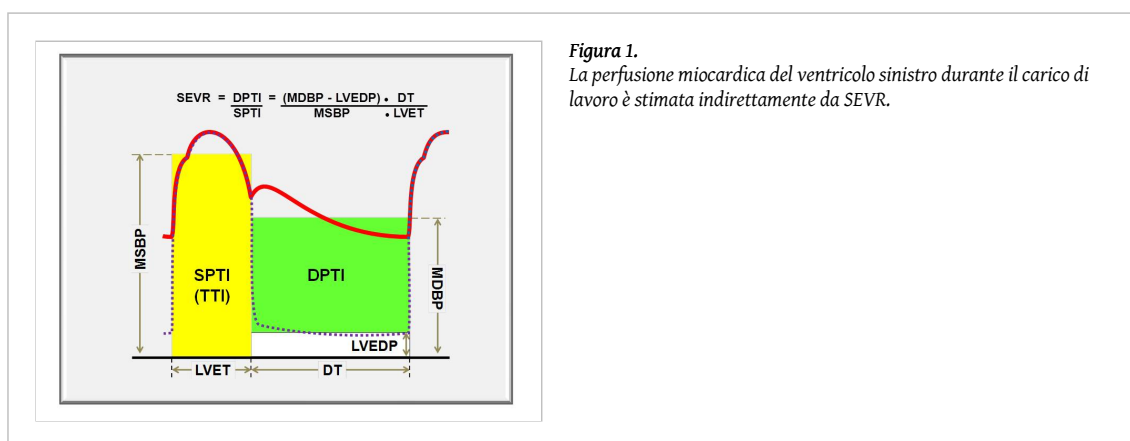


Figura 1.  
La perfusione miocardica del ventricolo sinistro durante il carico di lavoro è stimata indirettamente da SEVR.

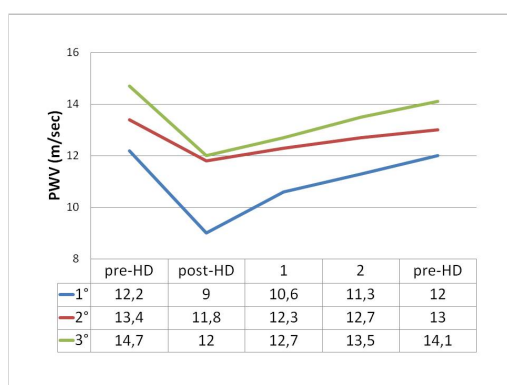
$y = 0,5104x + 5,5359$ ;  $R^2 = 0,5596$  e conferma che l'entità delle calcificazioni vascolari determinano valori più alti di PWV.

La figura 5 descrive la correlazione di SEVR con Kauppila score. La retta di correlazione di PWV pre-dialisi è  $y = -0,0281x + 1,6312$ ;  $R^2 = 0,8119$  indicando una stretta correlazione negativa tra i valori di SEVR e le calcificazioni vascolari. La retta di correlazione di PWV post-dialisi è  $y = -0,0296x + 1,7787$ ;  $R^2 = 0,6492$  e conferma che l'entità delle calcificazioni vascolari determinano valori più bassi di SEVR.

**Tabella 1.** Dati Basali della popolazione studiata e distinta per terzili di ultrafiltrazione durante la dialisi.

	Tutti	1° terzile	2° terzile	3° terzile	p
Pazienti, n	54	18	18	18	
Maschi, %	61	67	67	50	
Età, anni	62±14	61±13	63±11	62±18	NS
Dialisi, mesi	32±15	34±16	30±12	31±11	NS
Peso corporeo, kg	73±18	82±22	72±12	66±12	NS
PAS pre-HD, mm Hg	152±26	154±16	132±18 *	168±31	0.001
PAS post-HD, mm Hg	136±21	136±16	132±18	141±29	NS
PAD pre-HD, mm Hg	77±16	74±19	73±11	84±17	NS
PAD post-HD, mm Hg	75±11	73±15	76±10	75±10	NS
Emoglobina, g/dl	11.3±0.7	11.7±0.8	10.6±0.6	11.7±0.6	NS
Albumina, g/dl	3.9±0.3	4.0±0.3	3.8±0.2	4.0±0.4	NS
PWV pre-HD, m/sec	13.4±5.0	13.4±3.6	12.2±3.2	14.7±7.6	NS
PWV post-HD, m/sec	11.1±4.7	11.8±3.3	9.9±4.4	11.7±6.5	NS
Delta PWV, %	16.3±5.7	14.1±2.9	14.6±5.0	20.6±4.3*	0.0001
SEVR pre-HD, %	1.32±0.23	1.48±0.23	1.27±0.28	1.27±0.14	NS
SEVR post-HD, %	1.56±0.24	1.47±0.26	1.65±0.27	1.56±0.21	NS
Delta SEVR, %	-12.6±9.7	-9.9±7.0	-10.7±5.9	-17.3±7.6*	0.001
Kauppila score	10±7	14±4	9±2	2±2*	0.0001

PAS = Pressione arteriosa sistolica; PAD = Pressione arteriosa diastolica; Pre-HD = predialisi  
Post-HD = postdialisi; PWV = Pulse Wave Velocity; SEVR = Sub Endocardial Viability Rate; Delta = variazione percentuale come da  $(\text{preHD} - \text{postHD})/\text{postHD} * 100$  (quindi nel caso di valore pre maggiore di post il dato sarà positivo indicando una diminuzione, nel caso di pre minore di post il valore sarà negativo indicando un aumento in post-dialisi); \* $p < 0.05$  (test di Bonferroni).

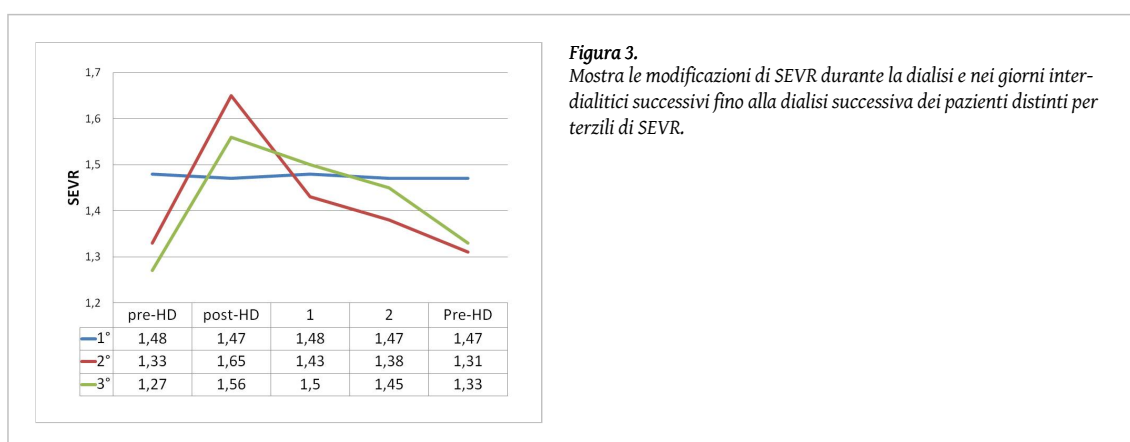


**Figura 2.**  
Mostra le modificazioni di PWV durante la dialisi e nei giorni interdialitici successivi fino alla dialisi successiva dei pazienti distinti per terzili di PWV.

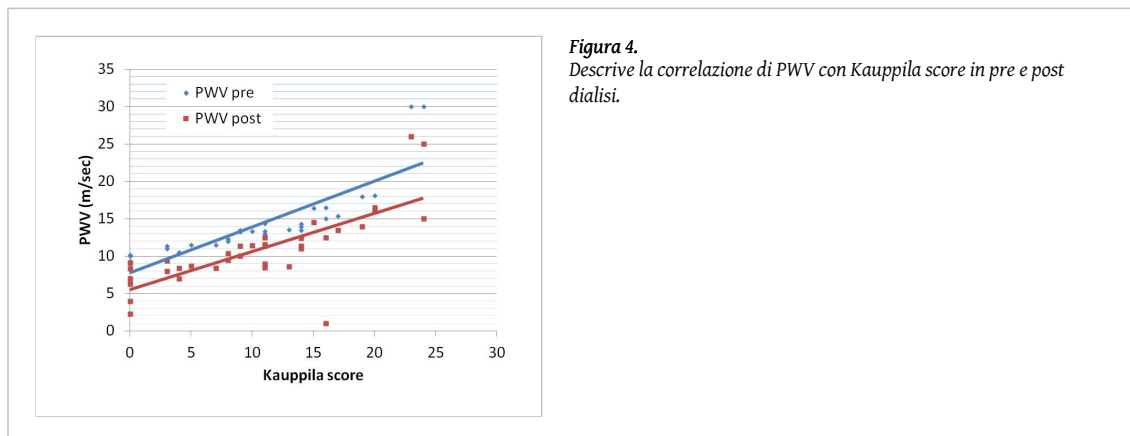
## Discussione

Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare la prima causa di morte nei pazienti con insufficienza renale cronica terminale. Infatti il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con ESRD è di ben 3,4 volte quello della popolazione generale, così come il tasso annuale di mortalità tra pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi è circa il 15-20% e le cause cardiovascolari determinano circa la metà dei decessi.

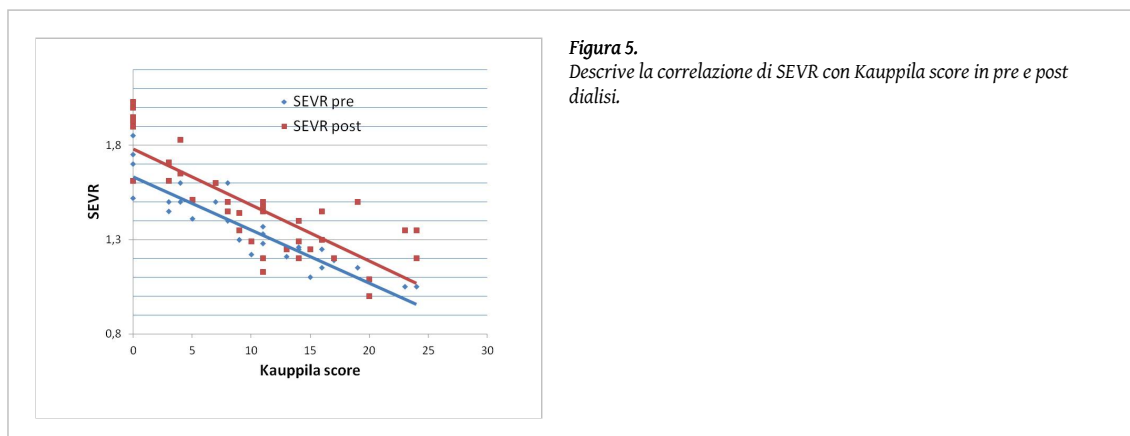
Nonostante tali dati, i fattori patogenetici trattabili che potrebbero migliorare questi outcomes cardiovascolari infausti sono ancora poco chiari. Nel 2011, il nostro gruppo di ricerca dimostrò per la prima volta che variazioni cicliche nell'irrigidimento arterioso misurate con la velocità dell'onda di polso, (pulse wave velocity o PWV), prima e dopo l'emodialisi, determinavano differenze di mortalità in un coorte ESRD di 167 pazienti [16]. Inoltre la PWV correlava in modo diretto con le calcificazioni vascolari, e nonostante i terzili di PWV in



**Figura 3.**  
Mostra le modificazioni di SEVR durante la dialisi e nei giorni interdialitici successivi fino alla dialisi successiva dei pazienti distinti per terzili di SEVR.



**Figura 4.**  
Descrive la correlazione di PWV con Kauppila score in pre e post dialisi.



**Figura 5.**  
Descrive la correlazione di SEVR con Kauppila score in pre e post dialisi.

cui erano distribuiti i pazienti non mostravano differenze di età, sesso e pressione arteriosa [16].

Recentemente abbiamo studiato 466 pazienti italiani con ESRD, e seguiti per 28,9 mesi. Un totale di 128 pazienti sono deceduti per nel 37 % dei casi per infarto miocardico acuto e nel 2 % dei casi per morte improvvisa. Analizzando valori di PWV accoppiati, che erano disponibili per 308 pazienti superstiti e per 106 pazienti deceduti, abbiamo evidenziato che la PWV basale era più bassa nei pazienti sopravvissuti se confrontati con quelli deceduti ( $p=0.0005$ ). La seconda PWV registrata rimaneva invariata nei 308 sopravvissuti, ma aumentava nei 106 pazienti deceduti da  $9.43 \pm 3.75$  a  $12.11 \pm 4.18$  ( $p<0.0001$ ) [17]. In conclusione questo studio, che è il primo che dimostra un rapporto diretto e misurabile tra variazioni traslazionali in PWV nel follow-up a 6 mesi e confrontate con la mortalità cardiovascolare osservata in una coorte ESRD, dimostra che la penultima misura di PWV è un predittore migliore per la morte cardiovascolare rispetto alla PWV di base.

Come ben noto da studi di fisiologia e fisiopatologia, il flusso ematico a strati subendocardico è reso difficile in sistole a causa dello sviluppo delle due forze di compressione extravascolare. La prima è la pressione endocavitaria ventricolare sinistra, che è stata interamente trasmessa agli strati subendocardici, ma che si riduce quasi a zero a livello di epicardio. La seconda è la forza vascolare di occlusione, determinata dalla contrazione ventricolare. Perciò, in sistole, i vasi coronarici subendocardici sono compressi nel miocardio ventricolare, mentre gli strati subepicardici sono normalmente perfusi. Durante la diastole, viceversa, l'intero miocardio è regolarmente perfuso. La valutazione di DPTI tiene conto dei seguenti tre fattori principali che influenzano il flusso subendocardico: [1] (full text) pressione diastolica delle arterie coronarie [18] (full text)- [19] che, con le arterie coronarie indenni, sia pari alla pressione diastolica aortica, [2] il gradiente in diastole tra la pressione delle arterie coronarie e la pressione ventricolare sinistra, e [3] la durata della diastole [20] (full text)- [21] (full text). Pertanto, SEVR (cioè il rapporto DPTI/SPTI) stima l'equilibrio tra offerta del flusso di sangue al muscolo cardiaco e la domanda [1] (full text)- [2], [18] (full text) ed è, dunque, un predittore di riserva di flusso coronarico [22]. Infatti, una diminuzione di tale rapporto di sotto di un livello critico ha dimostrato di essere correlato al verificarsi di ischemia miocardica in pazienti coronarici [3], [23]-24 [21] (full text).

Il nostro gruppo recentemente ha già dimostrato in 212 soggetti con CKD ed età superiore a 18 anni, durante un follow-up di 36 mesi che SEVR correlava inversamente con le calcificazioni vascolari ( $r = -0.37$ ) e la massa miocardica ( $r = -0.45$ ); inoltre SEVR restava ( da  $1.33 \pm 0.24$  a  $1.36 \pm 0.16$ ;  $p = NS$ ; mnete da  $1.16 \pm 0.31$  to  $0.68 \pm 0.26$  nei soggetti morti ( $p < 0.001$ ). Le curve di Kaplan-Meier mostravano che il terzile più alto di riduzione di SEVR prediceva significativamente la mortalità cardiovascolare ( $p < 0.0001$ ) (25 [24]). Questi dati, che erano una post hoc analysis (26) dimostravano che la riduzione di SEVR impatta in modo significativo sulla mortalità cardiovascolare dei pazienti con CKD. (25 [24]).

I risultati del presente studio dimostrano che l'ultrafiltrazione produce un miglioramento della PWV (riduzione media del 16 %) e della SEVR (aumento del 13 %), come già dimostrato precedentemente (15 [15]); che l'entità delle calcificazioni vascolari condiziona l'azione dell'ultrafiltrazione nel migliorare questi due indici nei pazienti in dialisi (16 [16],25 [24]). Infine confermano che le modificazioni di PWV durante la dialisi e nei giorni interdialitici successivi fino alla dialisi successiva nel terzile con i valori più bassi di PWV hanno una riduzione percentuale maggiore (circa il 26% in meno) rispetto al secondo e terzo percentili. Questa riduzione porta a una più accurata normalizzazione di questo parametro (16 [16]). Allo stesso modo le modificazioni di SEVR durante la dialisi e nei giorni interdialitici successivi sono significativamente maggiori nei soggetti con SEVR più alta all'inizio della dialisi. Quest'ultima osservazione, per quanto di nostra conoscenza, è evidenziata per la

prima volta in letteratura e sicuramente va ri-analizzata per verificare se sono necessarie modificazioni delle nostre strategie dialitiche nei soggetti con PWV più alta e SEVR più bassa, anche alla luce che riduzioni di SEVR sono correlate a una più alta mortalità anche nei pazienti in CKD (15 [15],25 [24]).

## Bibliografia

- [1] Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP et al. Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circulation research* 1972 Jan;30(1):67-81 (full text)
- [2] Buckberg GD, Towers B, Paglia DE et al. Subendocardial ischemia after cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1972 Nov;64(5):669-84
- [3] Hoffman JI, Buckberg GD Pathophysiology of subendocardial ischaemia. *British medical journal* 1975 Jan 11;1(5949):76-9
- [4] Hoffman JI, Buckberg GD The myocardial supply:demand ratio--a critical review. *The American journal of cardiology* 1978 Feb;41(2):327-32
- [5] Brazier J, Cooper N, Buckberg G et al. The adequacy of subendocardial oxygen delivery: the interaction of determinants of flow, arterial oxygen content and myocardial oxygen need. *Circulation* 1974 May;49(5):968-77
- [6] Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries. *Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 6th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2011.
- [7] Salvi P, Lio G, Labat C et al. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *Journal of hypertension* 2004 Dec;22(12):2285-93
- [8] Joly L, Perret-Guillaume C, Kearney-Schwartz A et al. Pulse wave velocity assessment by external noninvasive devices and phase-contrast magnetic resonance imaging in the obese. *Hypertension* 2009 Aug;54(2):421-6 (full text)
- [9] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal* 2006 Nov;27(21):2588-605 (full text)
- [10] Salvi P. *Pulse Waves. How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure*. Milan, Italy: Springer; 2012
- [11] Chemla D, Nitenberg A, Teboul JL et al. Subendocardial viability index is related to the diastolic/systolic time ratio and left ventricular filling pressure, not to aortic pressure: an invasive study in resting humans. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 2009 Apr;36(4):413-8
- [12] Barnard RJ, MacAlpin R, Kattus AA et al. Ischemic response to sudden strenuous exercise in healthy men. *Circulation* 1973 Nov;48(5):936-42
- [13] Griggs DM Jr, Chen CC Coronary hemodynamics and regional myocardial metabolism in experimental aortic insufficiency. *The Journal of clinical investigation* 1974 Jun;53(6):1599-606
- [14] Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997 Jul 25;132(2):245-50
- [15] Di Micco L, Torraca S, Sirico ML et al. Daily dialysis reduces pulse wave velocity in chronic hemodialysis patients. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2012 May;35(5):518-22
- [16] Torraca S, Sirico ML, Guastaferrò P et al. Variability of pulse wave velocity and mortality in chronic hemodialysis patients. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2011 Jul;15(3):326-33
- [17] Onuigbo M, Onuigbo N, Bellasi A et al. [Penultimate pulse wave velocity, better than baseline pulse wave velocity, predicted mortality in italian ESRD cohort study - a case for daily hemodialysis for ESRD patients with accelerated pulse wave velocity changes]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2013 Mar-Apr;30(2)
- [18] Merkus D, Kajiyama F, Vink H et al. Prolonged diastolic time fraction protects myocardial perfusion when coronary blood flow is reduced. *Circulation* 1999 Jul 6;100(1):75-81 (full text)
- [19] Indolfi C, Ross J Jr The role of heart rate in myocardial ischemia and infarction: implications of myocardial perfusion-contraction matching. *Progress in cardiovascular diseases* 1993 Jul-Aug;36(1):61-74
- [20] Fokkema DS, Van Teeffelen JW, Dekker S et al. Diastolic time fraction as a determinant of subendocardial perfusion. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 2005 May;288(5):H2450-6 (full text)
- [21] Ferro G, Duilio C, Spinelli L et al. Relation between diastolic perfusion time and coronary artery stenosis during stress-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995 Aug 1;92(3):342-7 (full text)
- [22] Tsiachris D, Tsioufis C, Syrseloudis D et al. Subendocardial viability ratio as an index of impaired coronary flow reserve in hypertensives without significant coronary artery stenoses. *Journal of human hypertension* 2012 Jan;26(1):64-70
- [23] Baller D, Bretschneider HJ, Hellige G et al. A critical look at currently used indirect indices of myocardial oxygen consumption. *Basic research in cardiology* 1981 Mar-Apr;76(2):163-81
- [24] Di Micco L, Salvi P, Bellasi A et al. Subendocardial viability ratio predicts cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients. *Blood purification* 2013;36(1):26-8

ARTICOLI ORIGINALI

# Hemodialysis improves the subendocardial viability ratio



**Antonella De Blasio**, Maria Luisa Sirico, Lucia Di Micco, Biagio Di Iorio

Dipartimento di Area Medica, Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Ospedale "A. Landolfi" – Solofra

Corrispondenza a: Antonella De Blasio, Dipartimento di Area Medica, Unità Operativa Complessa di Nefrologia, Ospedale "A. Landolfi"; Solofra (AV); mail: [deblasioantonella@libero.it](mailto:deblasioantonella@libero.it)

## Abstract

The subendocardial viability ratio (SEVR), a parameter introduced by Buckberg, represents a non-invasive measure of myocardial perfusion related to left ventricular work.

**AIM.** The aim of this study was to verify if dialysis may determine modifications of SEVR and how these modifications are modulated in the 2-day interdialytic period.

**METHODS.** We studied 54 subjects of mean age  $63 \pm 14$  years and receiving dialysis for  $32 \pm 15$  months. Exclusion criteria were diabetes, resistant hypertension and peripheral vascular diseases and intra-dialytic hypotension evidenced during the study dialysis session. Pulse wave velocity and SEVR assessments were performed during the third dialysis session of the week, before (pre-HD) and after (post-HD) dialysis, in 2-day interdialytic period after and at the beginning of the following dialysis session.

**RESULTS.** Dialysis reduces PWV, in particular the tertile with the lowest PWV presents the highest percentage reduction (-26%) compared with the second and the third tertiles. In the same way, dialysis leads to an increase of SEVR and patients in the tertile with the highest SEVR values maintain high SEVR values during dialysis and in the interdialytic period. Patients with severe vascular calcifications present higher PWV value and lower SEVR value.

**CONCLUSIONS.** The results of present study demonstrate that ultrafiltration improves PWV (with a mean reduction of 16%) and SEVR (increase of 13%) and that the severity of vascular calcifications influences the effect of ultrafiltration on these two parameters. More studies are certainly necessary to verify our findings. Considered the higher mortality of patients with higher SEVR, it would be important to understand if new dialytic strategies are needed in patients with higher PWV and lower SEVR values.

## Introduction

The subendocardial viability ratio (SEVR) represents a non-invasive measure of myocardial perfusion related to left ventricular work. G.D. Buckberg was the first to introduce this parameter in the early 70s, on the basis of hemodynamics studies conducted on animals [1] (full text) and humans [2]. SEVR was calculated as ratio between the diastolic pressure-time index (DPTI, an index of myocardial oxygen demand based on the driving pressure in diastole and the time of diastole itself) and the systolic pressure-time index (SPTI, an index of myocardial oxygen consumption) [3], [4], [5]. Nowadays the transcutaneous arterial



tonometer, a non-invasive diagnostic instrument, may provide an easily and repetitive estimation of SEVR in daily clinical practice [6].

The aim of this study is to evaluate whether dialysis determines SEVR modifications and how these modifications are modulated in the 2-day interdialytic period.

## Material and methods

We studied 54 subjects (61% males) of mean age 62±14 years on chronic hemodialysis for 32±15 months. Patients with diabetes, resistant hypertension, peripheral vascular diseases and intradialytic hypotension evidenced during the study dialysis session were excluded. PWV measurements were performed before (pre-HD) and after (post-HD) the third dialysis session of the week and on the 2-day interdialytic interval. PWV was also measured at the beginning of the first dialysis of the week.

All the patients performed three standard bicarbonate HD sessions of four hours per week.

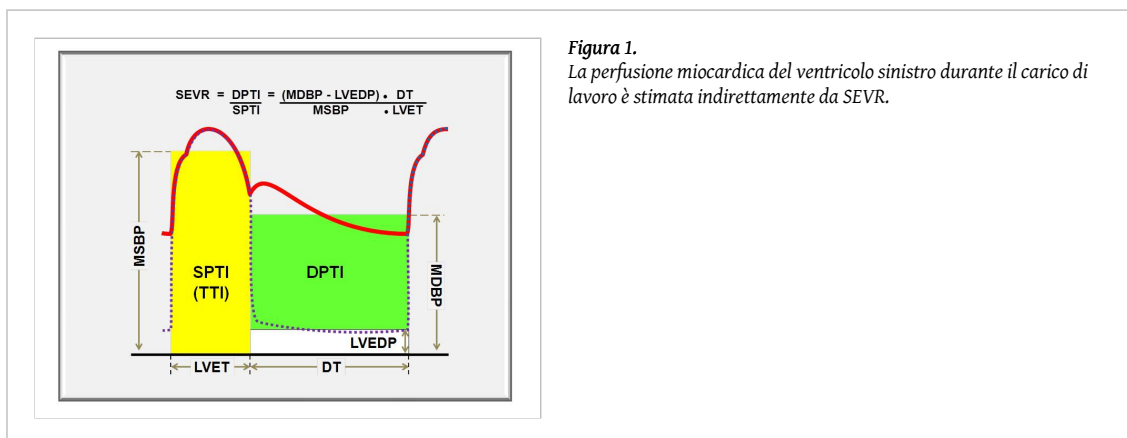
Central aortic pressure and PWV were assessed directly at the carotid artery using the PulsePen device (DiaTecne srl, Milan, Italy), which is a simple, non-invasive, repetitive and a high-fidelity applanation tonometer, as previously described [7], [8] (full text). Patients were studied while lying on a bed with a constant and controlled ambient temperature according to the best practice recommendations [9] (full text).

## Subendocardial Viability Ratio

The subendocardial viability ratio (SEVR) may estimate indirectly the myocardial perfusion relative to left ventricular (LV) workload [10] (Figure 1). SEVR is calculated with the formula:  $SEVR = \frac{DPTI}{SPTI}$ . DPTI is the area between aortic and left ventricular pressures during diastolic time:  $DPTI = ((\text{mean aortic pressure} - \text{mean ventricular pressure}) \times \text{diastolic time})$  [11]. SPTI represents the area between aortic and left ventricular pressure curve during systolic time:  $SPTI = \text{mean systolic aortic pressure (corresponding to the mean systolic left ventricular pressure)} \times \text{left ventricular ejection time}$ . The two areas reflect the blood flow (DPTI) and the demand (SPTI) and their ratio (SEVR) indicates the adequacy of subendocardial blood flow. The critical value suggested for SEVR was 0.5 [4]- [5], [12]- [13]; a ratio below the critical value is associated with insufficient subendocardial perfusion, as showed by the corresponding subendocardial/subepicardial flow per gram of left ventricular myocardium ratio reduction.

## Vascular Calcifications Assessment

Vascular calcifications were examined with Kauppila score [14], which evaluates the presence of vascular calcifications in the anterior and posterior wall of the abdominal aorta



using a lateral plain X-ray of the lumbar vertebral segments from L1 to L4. The severity of calcifications was graded on a 0 to 3 scale at each lumbar vertebral segment. A score of 0 denoted no aortic calcific deposits; 1, small scattered calcific deposits filled less than one-third of the longitudinal wall of the aorta; 2, less than two-thirds of the longitudinal wall of the aorta was calcified; and 3, two-thirds or more of the longitudinal wall of the aorta was calcified. In this way, we obtain a total score that could range from 0 to 24 points (3 points for the anterior and posterior wall of each aortic segment corresponding to the 4 lumbar vertebral analyzed) [14].

## Statistical analysis

All values are reported as means  $\pm$  DS (unless otherwise indicated). Subjects were divided in tertiles of ultrafiltration (UF) performed in dialysis (1<sup>st</sup> tertile range: 2.41-3.36 liters; 2<sup>nd</sup> tertile range: 3.41-4.01 liters; 3<sup>rd</sup> tertile range: 4.17-4.74 liters).

Analysis of variance was used to compare the differences between the three groups, confirmed by the Bonferroni test. Significance was defined as  $P < 0.05$ .

## Results

Table 1 shows the basal data of all patients and the differences between the tertiles of UF. The three groups were homogeneous for age, body weight, dialytic age, PAS post-HD, PAD, hemoglobin, albumin, PWV and SEVR. Differences between groups were observed for delta PWV (3<sup>rd</sup> tertile  $p < 0.05$  versus 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> tertile) and for delta SEVR (3<sup>rd</sup> tertile  $p < 0.05$  versus 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> tertile).

Figure 2 shows PWV modifications observed in patients divided for tertiles of PWV during dialysis, in the 2-day interdialytic interval and at the following dialysis session. In line with our previous results [15], dialysis determines a reduction of PWV. The tertile with the lowest values of PWV presents a greater percentage reduction of PWV (-26%) compared with the second and the third ones. It is important to underline that PWV is higher in patients with more severe vascular calcifications [15]; in fact, also in this study a positive correlation of PWV with Kauppila score was found (figure 3).

Figure 3 shows SEVR modifications observed in patients divided for tertiles of SEVR during dialysis, in the 2-day interdialytic interval and at the following dialysis session. In this study we demonstrate for the first time that dialysis determines an increase of SEVR. No modifications of SEVR were observed in the tertile with the highest values of SEVR (mean SEVR 1.489), while an increase of 18-20% was observed in the tertiles with lower SEVR values.

Figure 4 describes the correlation between PWV and Kauppila score. The linear correlation formula of PWV in pre-HD is  $y = 0.6125x + 7.7928$ ;  $R^2 = 0.7491$ , confirming the positive correlation between PWV value and vascular calcifications. The linear correlation formula of PWV in post-HD is  $y = 0.5104x + 5.5359$ ;  $R^2 = 0.5596$ , indicating that more severe vascular calcifications correspond to higher PWV values.

Figure 5 shows the correlation between SEVR and Kauppila score. The linear correlation formula of SEVR in pre-dialysis is  $y = -0.0281x + 1.6312$ ;  $R^2 = 0.8119$ , indicating a negative correlation between SEVR value and vascular calcifications. The linear correlation formula of SEVR in post-dialysis is  $y = -0.0296x + 1.7787$ ;  $R^2 = 0.6492$ , confirming that more severe vascular calcifications determine lower SEVR values.

## Discussion

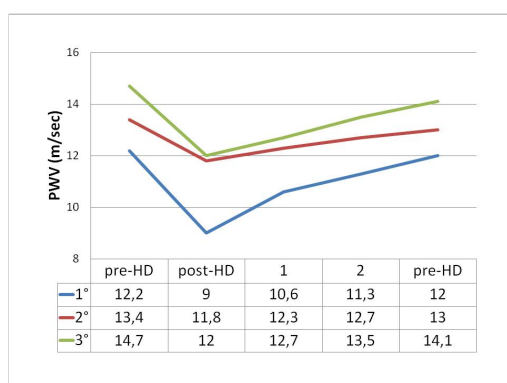
Cardiovascular diseases are the first cause of death in patients with terminal renal failure. It is well known that ESRD patients face a 3.4-fold risk of cardiovascular events compared with the general population. Therefore, annual mortality rate in dialysis approximates 15-20% with cardiovascular disease causing the half of all deaths across dialysis patients.

Unfortunately, treatable pathogenetic factors responsible of mortality and morbidity among ESRD patients are still unclear. In 2011 our group demonstrated for the first time that cyclic variations of arterial stiffness measured by pulse wave velocity (PWV) before and

**Tabella 1.** Dati Basali della popolazione studiata e distinta per terzili di ultrafiltrazione durante la dialisi.

	Tutti	1° terzile	2° terzile	3° terzile	p
Pazienti, n	54	18	18	18	
Maschi, %	61	67	67	50	
Età, anni	62±14	61±13	63±11	62±18	NS
Dialisi, mesi	32±15	34±16	30±12	31±11	NS
Peso corporeo, kg	73±18	82±22	72±12	66±12	NS
PAS pre-HD, mm Hg	152±26	154±16	132±18 *	168±31	0.001
PAS post-HD, mm Hg	136±21	136±16	132±18	141±29	NS
PAD pre-HD, mm Hg	77±16	74±19	73±11	84±17	NS
PAD post-HD, mm Hg	75±11	73±15	76±10	75±10	NS
Emoglobina, g/dl	11.3±0.7	11.7±0.8	10.6±0.6	11.7±0.6	NS
Albumina, g/dl	3.9±0.3	4.0±0.3	3.8±0.2	4.0±0.4	NS
PWV pre-HD, m/sec	13.4±5.0	13.4±3.6	12.2±3.2	14.7±7.6	NS
PWV post-HD, m/sec	11.1±4.7	11.8±3.3	9.9±4.4	11.7±6.5	NS
Delta PWV, %	16.3±5.7	14.1±2.9	14.6±5.0	20.6±4.3*	0.0001
SEVR pre-HD, %	1.32±0.23	1.48±0.23	1.27±0.28	1.27±0.14	NS
SEVR post-HD, %	1.56±0.24	1.47±0.26	1.65±0.27	1.56±0.21	NS
Delta SEVR, %	-12.6±9.7	-9.9±7.0	-10.7±5.9	-17.3±7.6*	0.001
Kaupplia score	10±7	14±4	9±2	2±2*	0.0001

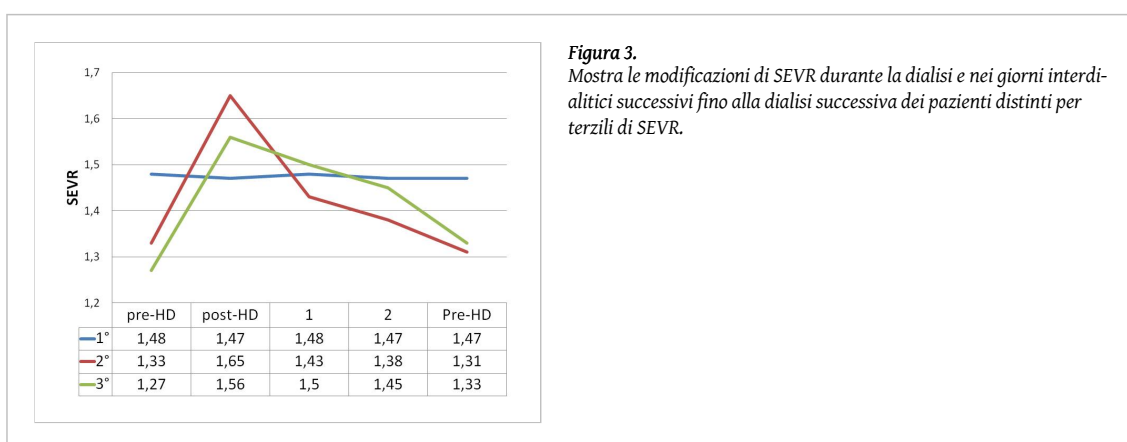
PAS = Pressione arteriosa sistolica; PAD = Pressione arteriosa diastolica; Pre-HD = predialisi  
Post-HD = postdialisi; PWV = Pulse Wave Velocity; SEVR = Sub Endocardial Viability Rate; Delta = variazione percentuale come da  $(\text{preHD} - \text{postHD})/\text{postHD} * 100$  (quindi nel caso di valore pre maggiore di post il dato sarà positivo indicando una diminuzione, nel caso di pre minore di post il valore sarà negativo indicando un aumento in post-dialisi); \*p < 0.05 (test di Bonferroni).



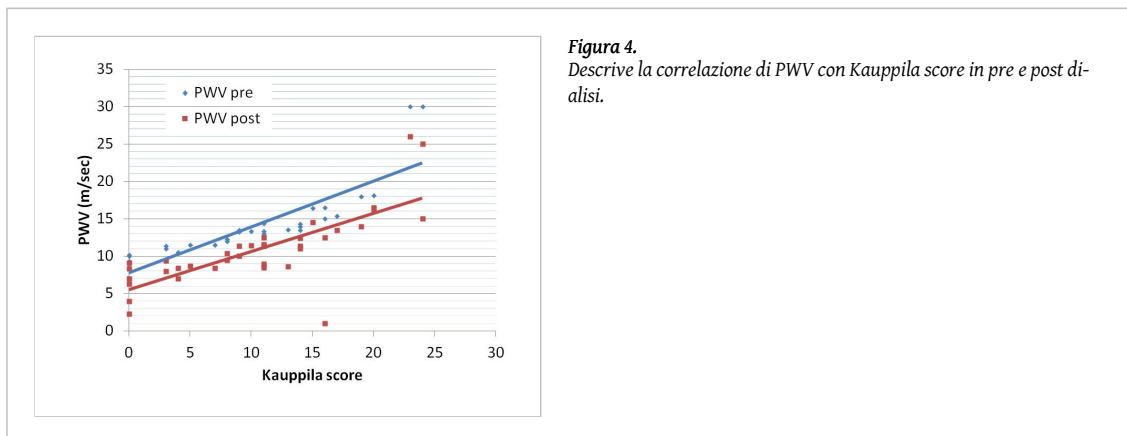
**Figura 2.**  
Mostra le modificazioni di PWV durante la dialisi e nei giorni interdialitici successivi fino alla dialisi successiva dei pazienti distinti per terzili di PWV.

after hemodialysis determined mortality differences within a cohort of 167 ESRD patients [16]. Therefore, we also observed that PWV correlated with vascular calcifications without any significant difference in age, sex and blood pressure [16].

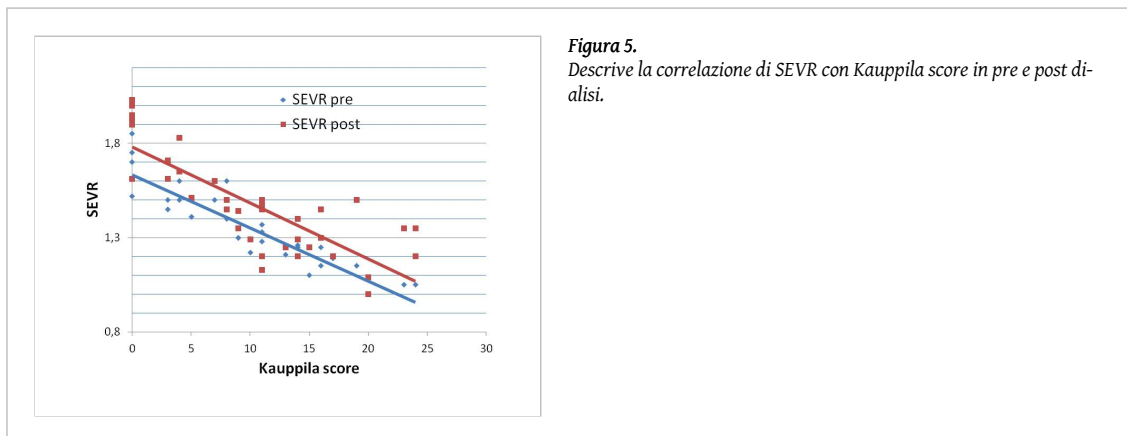
Recently, we followed up 466 Italian ESRD patients for 28.9 months. One hundred and twenty-eight patients died, 37% for acute myocardial infarction and 23% for sudden death. Paired PWV data analysis, available in 308 patients who survived and in 106 patients who died, demonstrated that baseline PWV was lower in patients who survived than in patients who died ( $p=0.0005$ ). Repeat PWV values did not modify in the 308 survivors but increased in the 106 patients who died from  $9.43 \pm 3.75$  to  $12.11 \pm 4.18$  ( $p<0.0001$ ) [17]. In conclusion, this study, showing a direct and measurable relation between translational PWV changes after six months follow up versus observed cardiovascular mortality in an ESRD cohort, demonstrates, for the first time, that penultimate PWV better predicted cardiovascular mortality in this ESRD cohort when compared with baseline PWV.



**Figura 3.**  
Mostra le modificazioni di SEVR durante la dialisi e nei giorni interdialitici successivi fino alla dialisi successiva dei pazienti distinti per tertili di SEVR.



**Figura 4.**  
Descrive la correlazione di PWV con Kauppila score in pre e post dialisi.



**Figura 5.**  
Descrive la correlazione di SEVR con Kauppila score in pre e post dialisi.

As known from physiology and physiopathology studies, subendocardial blood flow is more difficult in systole because of developing of two compressive and extravascular forces. The first is the left ventricle endocavitary pressure, which is entirely transmitted to the subendocardial layers while it tends towards zero in the epicardial layers. The second force is the occlusion vascular force determined by the contraction of heart muscle. For this reason, the subendocardial coronaries are compressed and twisted by the contracting ventricle in systole, while the subepicardial ones are normally perfused. On the contrary, flow resumes during diastole when the muscle relaxes. The determination of DPTI is based on three factors influencing the subendocardial flow: [1] (full text) diastolic pressure in the coronary arteries [18] (full text)- [19], coinciding with the aortic diastolic pressure in health subjects, (b) the gradient between coronary arteries pressure in diastole and the left ventricular pressure, and [3] the diastole time [20] (full text)- [21] (full text). Therefore, SEVR (calculated as the ratio DPTI/SPTI) represents the myocardial oxygen supply-demand balance [1] (full text)- [2], [18] (full text) and estimates the coronary flow reserve [22]. In fact, a ratio below a critical value is associated with subendocardial ischemia [3], [23]-24 [21] (full text).

Our group has recently demonstrated in a cohort of 212 CKD subjects, aged >18 years and followed up for 36 months, that SEVR inversely correlated with vascular calcifications ( $r=-0.37$ ) and myocardial mass ( $r=-0.45$ ); additionally, SEVR changed from baseline to final values from  $1.33 \pm 0.24$  to  $1.36 \pm 0.16$  ( $p = \text{NS}$ ) in patients who survived, and from  $1.16 \pm 0.31$  to  $0.68 \pm 0.26$  in patients who died ( $p < 0.001$ ). Kaplan-Meier curves show that a greater reduction of SEVR values during the study (third tertile) significantly predicts cardiovascular mortality ( $p < 0.0001$ ) (25 [24]). This post hoc analysis shows that a reduction of SEVR values greatly impacts cardiovascular mortality in CKD patients.

The results of the present study show that ultrafiltration improves PWV (with a mean reduction of 16%) and SEVR (with an increase of 13%), as previously demonstrated (15 [15]), and that the severity of vascular calcifications influences the effect of ultrafiltration on these two parameters (16 [16],25 [24]). Our results also confirmed that in the tertile with the lowest values of PWV, PWV measurements registered during dialysis, in the 2-day interdialytic interval and at the following dialysis session present the highest percentage reduction (-26%) compared with those of the second and the third tertile. This reduction leads to a more accurate normalization of PWV (16 [16]). In the same way, SEVR modifications observed during dialysis, in the 2-day interdialytic interval and at the following dialysis session are higher in subjects with the highest SEVR at the beginning of dialysis session. This finding was observed for the first time in literature and more studies are certainly necessary to verify our results. Considered the higher mortality of patients with higher SEVR, it would be important to understand if new dialytic strategies are needed in patients with higher PVW and lower SEVR values (15 [15],25 [24]).

---

## Bibliografia

[1] Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP et al. Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. *Circulation research* 1972 Jan;30(1):67-81 (full text)

[2] Buckberg GD, Towers B, Paglia DE et al. Subendocardial ischemia after cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1972 Nov;64(5):669-84

[3] Hoffman JI, Buckberg GD Pathophysiology of subendocardial ischaemia. *British medical journal* 1975 Jan 11;1(5949):76-9

[4] Hoffman JI, Buckberg GD The myocardial supply:demand ratio--a critical review. *The American journal of cardiology* 1978 Feb;41(2):327-32

[5] Brazier J, Cooper N, Buckberg G et al. The adequacy of subendocardial oxygen delivery: the interaction of determinants of flow, arterial oxygen content and myocardial oxygen need. *Circulation* 1974 May;49(5):968-77

- [6] Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 6th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2011.
- [7] Salvi P, Lio G, Labat C et al. Validation of a new non-invasive portable tonometer for determining arterial pressure wave and pulse wave velocity: the PulsePen device. *Journal of hypertension* 2004 Dec;22(12):2285-93
- [8] Joly L, Perret-Guillaume C, Kearney-Schwartz A et al. Pulse wave velocity assessment by external noninvasive devices and phase-contrast magnetic resonance imaging in the obese. *Hypertension* 2009 Aug;54(2):421-6 (full text)
- [9] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal* 2006 Nov;27(21):2588-605 (full text)
- [10] Salvi P. Pulse Waves. How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure. Milan, Italy: Springer; 2012
- [11] Chemla D, Nitenberg A, Teboul JL et al. Subendocardial viability index is related to the diastolic/systolic time ratio and left ventricular filling pressure, not to aortic pressure: an invasive study in resting humans. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 2009 Apr;36(4):413-8
- [12] Barnard RJ, MacAlpin R, Kattus AA et al. Ischemic response to sudden strenuous exercise in healthy men. *Circulation* 1973 Nov;48(5):936-42
- [13] Griggs DM Jr, Chen CC Coronary hemodynamics and regional myocardial metabolism in experimental aortic insufficiency. *The Journal of clinical investigation* 1974 Jun;53(6):1599-606
- [14] Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997 Jul 25;132(2):245-50
- [15] Di Micco L, Torraca S, Sirico ML et al. Daily dialysis reduces pulse wave velocity in chronic hemodialysis patients. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2012 May;35(5):518-22
- [16] Torraca S, Sirico ML, Guastaferrò P et al. Variability of pulse wave velocity and mortality in chronic hemodialysis patients. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis* 2011 Jul;15(3):326-33
- [17] Onuigbo M, Onuigbo N, Bellasi A et al. [Penultimate pulse wave velocity, better than baseline pulse wave velocity, predicted mortality in Italian ESRD cohort study - a case for daily hemodialysis for ESRD patients with accelerated pulse wave velocity changes]. *Giornale italiano di nefrologia : organo ufficiale della Società italiana di nefrologia* 2013 Mar-Apr;30(2)
- [18] Merkus D, Kajiya F, Vink H et al. Prolonged diastolic time fraction protects myocardial perfusion when coronary blood flow is reduced. *Circulation* 1999 Jul 6;100(1):75-81 (full text)
- [19] Indolfi C, Ross J Jr The role of heart rate in myocardial ischemia and infarction: implications of myocardial perfusion-contraction matching. *Progress in cardiovascular diseases* 1993 Jul-Aug;36(1):61-74
- [20] Fokkema DS, Van Teeffelen JW, Dekker S et al. Diastolic time fraction as a determinant of subendocardial perfusion. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 2005 May;288(5):H2450-6 (full text)
- [21] Ferro G, Duilio C, Spinelli L et al. Relation between diastolic perfusion time and coronary artery stenosis during stress-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995 Aug 1;92(3):342-7 (full text)
- [22] Tsiachris D, Tsioufis C, Syrseloudis D et al. Subendocardial viability ratio as an index of impaired coronary flow reserve in hypertensives without significant coronary artery stenoses. *Journal of human hypertension* 2012 Jan;26(1):64-70
- [23] Baller D, Bretschneider HJ, Hellige G et al. A critical look at currently used indirect indices of myocardial oxygen consumption. *Basic research in cardiology* 1981 Mar-Apr;76(2):163-81
- [24] Di Micco L, Salvi P, Bellasi A et al. Subendocardial viability ratio predicts cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients. *Blood purification* 2013;36(1):26-8

---

Parole chiave: emodialisi, Pulse wave velocity, subendocardial viability rate