

Valutazione della funzione cardiaca in epoca fetale

Giovanni Di Salvo¹, Maria Giovanna Russo¹, Biagio Castaldi¹, Vitantonio Di Bello², Francesco Antonini-Canterin³, Salvatore La Carrubba⁴, Scipione Carerj⁵, Giancarlo Bellieni⁶, Raffaele Calabrò¹, a nome del Settore Ricerca della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare (SIEC)

¹Cattedra di Cardiologia, Seconda Università degli Studi, A.O. Monaldi, Napoli, ²Dipartimento Cardio Toracico e Vascolare, Università degli Studi, Pisa, ³Cardiologia, A.O. S. Maria degli Angeli, Pordenone, ⁴Medicina Interna, A.O. Villa Sofia Whitaker, Palermo, ⁵Cardiologia, Università degli Studi, Messina, ⁶Cardiologia, Ospedale Civile, Soveria Mannelli (CZ)

Key words:

Congenital heart disease;
Echocardiography;
Fetal arrhythmias;
Fetal heart;
Heart function.

Congenital heart disease is the most frequent neonatal malformation, with an estimated prevalence between 0.8% and 1%. Echocardiography is an important tool for diagnosis and follow-up in cardiology, because it is easy to use, inexpensive, and noninvasive. The study of fetal heart by means of echocardiography allows early diagnosis and treatment of fetal heart anomalies and dysfunction, and such a technique is increasingly used. This exam is often required after morphological fetal echography, when a congenital heart disease is suspected or when there is an increased risk of congenital heart disease. Fetal echocardiography allows to evaluate the cardiac anatomy and function or cardiac rhythm.

The purpose of this review is to summarize the main parameters and echocardiographic techniques for the assessment of heart rhythm and function: two-dimensional echocardiography, Doppler, tissue Doppler, and two-dimensional strain.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (8): 499-508)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 25 marzo 2008; nuova stesura l'8 maggio 2008; accettato il 27 maggio 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Di Salvo

Via Omodeo, 45
80128 Napoli

E-mail: giodisal@yahoo.it

Introduzione

Le cardiopatie congenite sono la malformazione neonatale più frequente, con una prevalenza stimata tra lo 0.8% e l'1%^{1,2}. Nel 50% dei casi queste malformazioni necessitano di uno o più interventi chirurgici, correttivi o palliativi nel primo anno di vita². La diagnostica con ultrasuoni negli ultimi anni ha visto allargare sempre di più il proprio campo di applicazione, dato il basso costo, la facile fattibilità e ripetibilità e la sua innocuità, diventando un punto cardine nella diagnostica cardiologica. L'ecocardiografia fetale è una tecnica sempre più diffusa, che spesso viene chiamata in causa come esame complementare all'ecografia strutturale eseguita dai ginecologi, nel caso di sospetta cardiopatia o in presenza di aumentato rischio di cardiopatia dedotto dalla storia familiare o dal riscontro di fattori di rischio materni³. L'ecocardiografia fetale, così, da una parte è in grado di valutare l'anatomia cardiaca, con l'eventuale riscontro e classificazione di anomalie strutturali, e dall'altra dà una risposta di tipo funzionale, valutando il compenso cardiocircolatorio nonché il ritmo cardiaco⁴. Per l'analisi di questi due ultimi punti c'è un crescente interesse e su questi verte una buona parte dell'attività di ricerca, anche perché è da questi parametri che si potrà poi valutare la cardiopatia in termini diagnostici e terapeutici.

Molte sono le rilevazioni, gli indici ed i parametri utilizzati in ecocardiografia fetale. Il nostro lavoro ha lo scopo di illustrare quelli più frequentemente utilizzati per la valutazione della funzione ventricolare nei feti con patologia cardiaca sospetta o accertata.

La valutazione dei parametri cardiaci

La valutazione M-mode e bidimensionale

In primo luogo è sicuramente fondamentale valutare l'età gestazionale del feto, non solo anamnesticamente, ricavandola dalla data dell'ultima mestruazione, ma anche e soprattutto misurando il feto con una o più tecniche, tra cui le circonferenze cranica e addominale, la lunghezza del femore, ecc. Con queste misure potranno essere poi confrontati i dati ricavati dall'ecocardiografia fetale⁵⁻⁹.

Dopo aver studiato l'anatomia cardiaca si può quindi iniziare la valutazione quantitativa, partendo dalla proiezione 4 camere trasversa⁴ (Figura 1). Da qui si possono calcolare gli spessori parietali destro e sinistro nonché la volumetria cardiaca e la funzione di pompa¹⁰. In epoca fetale gli spessori destro e sinistro si equivalgono, in quanto il postcarico presente nei due ventricoli è sovrapponibile, mentre il ventricolo destro (VD) si dimostra lievemente più ampio del sinistro nel terzo trimestre di gravidanza, in quanto le due circo-

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. L'ecocardiografia fetale rappresenta ad oggi una tecnica valida nella diagnostica delle cardiopatie congenite in utero. La diagnosi precocissima di queste patologie è importantissima in quanto la diagnosi prenatale permette di organizzare il più corretto *management* perinatale per il piccolo, offrendo un trattamento pronto e tempestivo. In alcuni casi è inoltre possibile iniziare il trattamento in utero, di tipo farmacologico o addirittura interventistico. Gran parte delle malformazioni cardiache congenite non vanno incontro a scompenso durante la vita fetale, per la differente fisiologia della circolazione fetale. In questi casi il cardiologo pediatrico ha il compito da una parte di informare i genitori della cardiopatia di cui è affetto il piccolo, dando notizie sul futuro *management*, sull'outcome e sulla qualità della vita del paziente, dall'altra di coordinare i tempi, le modalità del parto e di valutare la necessità più o meno urgente di farmaci e di cure tempestive. Nei casi in cui invece ci si trovi di fronte ad una cardiopatia con scompenso cardiaco è necessario trattare la cardiopatia od eventualmente pianificare un parto anticipato.

Questioni aperte. La determinazione della gravità dello scompenso cardiaco fetale richiede la valutazione di parametri che differiscono da quelli comunemente utilizzati nel bambino già nato. Una corretta valutazione dello scompenso cardiaco incipiente o in atto permette di gestire al meglio il piccolo e di trattare, se possibile, al meglio la causa scatenante. Ad oggi sono disponibili alcuni parametri, o punteggi, che permettono di potersi orientare sulla gravità della patologia. Vi sono inoltre alcune patologie (come ad esempio la coartazione aortica) per le quali l'ecocardiografia fetale gode di scarsa sensibilità.

Le ipotesi. L'utilizzo di opportuni score può essere in grado di predire la mortalità e quindi di quantificare il rischio per il feto. Per alcune patologie, come ad esempio le aritmie, il trattamento farmacologico può essere estremamente efficace nel risolvere lo scompenso cardiaco, mentre in altri casi, come nella stenosi aortica critica, può rendersi necessario un parto anticipato o un trattamento in utero con valvuloplastica. Queste tecniche ad oggi sono riservate a casi selezionati, in cui il rischio di morte intrauterina è altissimo, tuttavia il miglioramento della tecnica potrebbe permettere di estendere queste procedure a casi meno gravi, in cui però può essere migliorato l'outcome neonatale, permettendo un migliore sviluppo delle camere cardiache e dei vasi arteriosi. Le nuove tecnologie sono sempre più utilizzate per migliorare la potenza diagnostica dell'ecocardiografia. L'applicazione di queste tecniche in ecocardiografia fetale potrebbe permettere di diagnosticare in utero cardiopatie in cui l'ecocardiografia gode di un valore predittivo positivo ancora basso.

lazioni non sono in serie ma in parallelo, e il primo accoglie circa il 60-70% del volume ematico¹¹. Gli spessori parietali variano in funzione dell'epoca gestazionale, tuttavia si può affermare che valori >4 mm sono da considerarsi sicuramente patologici^{7,10}. Anche i diametri ventricolari possono variare in modo direttamente proporzionale all'età gestazionale, invece il rapporto ventricolo sinistro (VS)/VD risulta relativamente stabile, con valori patologici <0.7 o >1.2⁶. Calcolando il diametro telesistolico del VS si può poi calcolare la frazione di accorciamento, espressa dalla formula $FA = (VSd - VSs) / VSd$ con valori normali >0.28¹². Posizionando il cursore dell'M-mode a livello delle valvole atrioventricolari si possono calcolare le dimensioni delle valvole

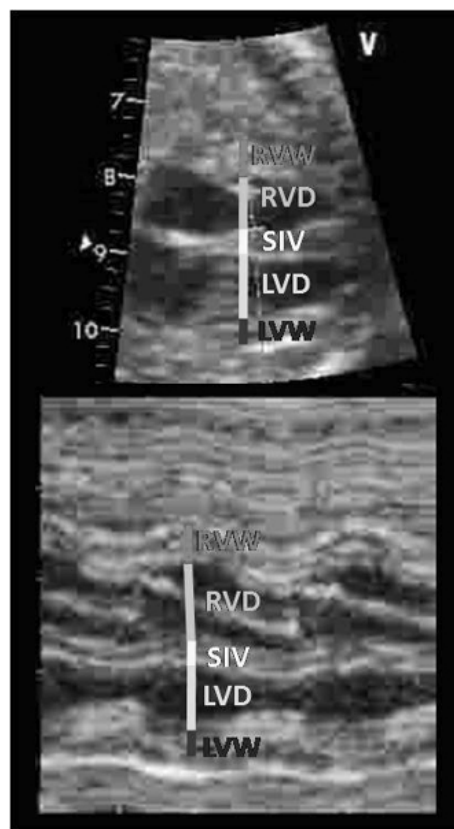


Figura 1. Proiezione 4 camere trasversa: immagine bidimensionale (in alto) e M-mode (in basso) a livello dei lembi valvolari. Da questa proiezione è possibile determinare gli spessori parietali. LVD = diametro del ventricolo sinistro; LVW = spessore parietale sinistro; RVD = diametro del ventricolo destro; RVW = spessore parietale destro; SIV = setto interventricolare.

tricuspid e mitrale, confrontando i valori degli anulus con quelli predetti dalle apposite tavole⁶. La determinazione dei diametri e/o dei volumi atriali è importante, in quanto alcune cardiopatie e lo scompenso cardiaco possono causare l'ingrandimento di uno o entrambi gli atri¹³. In particolare l'ingrandimento dell'atrio destro è apprezzabile in molte cardiopatie fetali nonché nello scompenso cardiaco, data la sua centralità rispetto alla circolazione fetale. Pressappoco il rapporto atrio destro/atrio sinistro è uguale a 1, valori >1.2 o <0.7 sono da considerarsi patologici¹⁴.

Dalla proiezione asse corto a livello basale è possibile ricavare i diametri polmonare e aortico, mentre dalla 3 vasi è pure possibile calcolare il diametro della vena cava superiore¹⁵⁻¹⁷. Anche in questo caso i diametri variano in funzione dell'età gestazionale, mentre più intuitiva risulta la determinazione dei rapporti, con l'arteria polmonare >aorta >vena cava superiore. Anche per i valori di normalità dei rapporti tra i vasi sopramenzionati sono disponibili tabelle con range di normalità in rapporto all'età gestazionale¹⁸.

Il Doppler pulsato

La valutazione con il Doppler pulsato in ecocardiografia fetale è importantissima, perché da una parte ci dimostra la dinamica dei flussi ematici intra- ed extracardiaci, dall'altra ci permette una semplice e intuitiva analisi della frequenza e del ritmo cardiaci¹⁹ (Figura 2). Se la posizione fe-

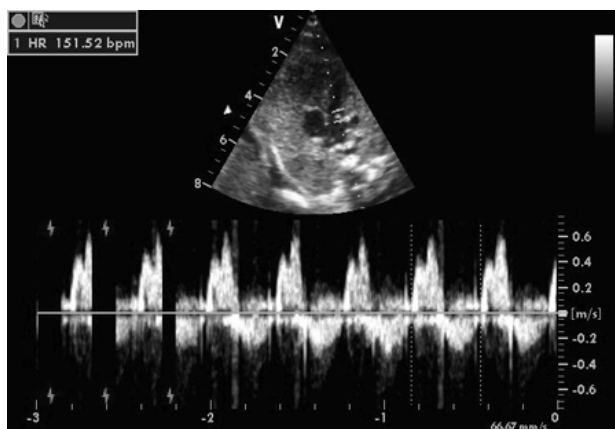


Figura 2. Doppler pulsato della valvola mitrale.
HR = frequenza cardiaca.

tale e la finestra acustica permettono un corretto allineamento del cursore l'esame Doppler può anche rivestire un ruolo quantitativo, permettendo di calcolare i flussi ed i gradienti transvalvolari in maniera simile all'ecocardiografia postnatale^{20,21}: infatti, è possibile calcolare l'integrale velocità-tempo (VTI) attraverso la valvola, poi ricavandone il diametro (D) stimare il flusso (F) attraverso la formula $F = VTI * 3.14 * (D/2)^2$. Raffrontando la gittata sistolica a livello dell'efflusso destro con quella stimata a livello transaortico è possibile avere un'idea della portata relativa dei due ventricoli: infatti in epoca fetale la presenza del forame ovale e del dotto arterioso fanno sì che il VD abbia una portata maggiore del VS, con un rapporto VD/VS che è circa 1.3-1.5, con una tendenza ad avvicinarsi all'unità verso la fine della gravidanza^{22,23}.

Più spesso può essere utile la valutazione dei gradienti di picco agli efflussi ventricolari per la diagnosi di stenosi. Anche in questo caso i valori di normalità variano in funzione dell'età gestazionale, tuttavia possiamo dire che valori >100 cm/s sono da considerarsi patologici²⁴.

Con il Doppler transmitralico o transtricuspidale si può effettuare una valutazione della funzione diastolica dei rispettivi ventricoli: nel feto c'è una fisiologica inversione del rapporto E/A, con un trend che per entrambe le valvole si avvicina all'unità man mano che progredisce l'età gestazionale^{6,25}. La valutazione Doppler può essere utile anche per la valutazione dell'insufficienza mitralica e tricuspale. Le valvole cardiache in epoca fetale sono di norma continenti. È possibile reperire minimi rigurgiti tricuspali fisiologici, tuttavia questi hanno specifiche caratteristiche. Il loro aspetto e il relativo significato prognostico saranno descritti nei paragrafi successivi. La determinazione del dP/dt dall'insufficienza tricuspale ha un specifico significato prognostico nella valutazione della funzione ventricolare, con parametri normali >800 mmHg/s²⁶. Il Doppler pulsato delle vene cava od ombelicale hanno particolare rilievo nella diagnostica e nella quantificazione dello scompenso cardiaco²⁷. Il loro significato sarà descritto in seguito.

Nuove tecnologie

Le nuove tecnologie cominciano ad avere applicazioni anche nell'ecocardiografia fetale.

La prima metodica ad affacciarsi nella pratica clinica è stata la valutazione del rapporto tra onda E del Doppler transmitralico o transtricuspidale e onda E' del Doppler pulsato dell'anulus mitralico o tricuspale^{28,29}. È stato dimostrato come i valori assoluti delle onde E ed E' crescano in maniera progressiva durante la gravidanza, mentre nei feti normali il rapporto E/E' si manteneva costante durante tutta l'età gestazionale³⁰.

Lo *strain* Doppler e lo *strain* bidimensionale (calcolato con lo *speckle tracking*) cominciano a farsi strada nella diagnostica prenatale^{31,32}. Queste tecniche si basano sulla valutazione della funzione sistolica e diastolica regionale e segmentaria del miocardio, permettendo una valutazione più oggettiva della funzione sistolica e diastolica ventricolare. Lo *strain* Doppler si basa sull'analisi dei dati acquisiti dal Doppler tissutale, opportunamente processati da software dedicati. A fronte di un alto *frame rate*, questa tecnica soffre di angolo-dipendenza, richiedendo un corretto allineamento (con angoli di incidenza tra $\pm 20^\circ$) per un'affidabile analisi quantitativa. Nel feto questa tecnica sembra essere particolarmente utile nella diagnostica delle aritmie, in quanto il suo alto *frame rate* e la possibilità di campionare nello stesso battito più segmenti cardiaci permette una rapida e precisa determinazione del *timing* di attivazione atriale e ventricolare³³.

Lo *strain* bidimensionale si basa invece sull'acquisizione di un pattern tipico del miocardio (detto *finger print*), che può essere seguito durante il ciclo cardiaco. In altre parole il software riconosce un pezzettino di tessuto, valutandone la deformazione. Questa tecnica dispone di un *frame rate* più basso, ma soddisfacente in rapporto alle frequenze cardiache studiate (nell'ecocardiografia fetale il nostro *frame rate* è compreso tra 80 e 150 fps) (Figura 3). Grazie alla sua angolo-indipendenza, lo *strain* bidimensionale permette una valutazione globale e segmentaria della contrattilità miocardica, sia longitudinale che radiale. La semiautomatizzazione della processazione, inoltre, permette una minore dipendenza dall'operatore nonché una maggiore rapidità di analisi; ciò fa sì che queste sempre più spesso vengano eseguite durante l'esame e non più in *post-processing*³⁴. Lo *strain* bidimensionale può essere chiamato in causa nella diagnostica prenatale per dirimere alcuni dubbi diagnostici, in particolare per quelle patologie per cui non esistono parametri diagnostici di sicuro valore predittivo (vedi la coartazione aortica) o quelle cardiomiopatie di origine genetica o metabolica (come quella ipertrofica, dilatativa, restrittiva, da diabete materno, da glicogenosi, ecc.) in cui la funzione sistolica non risulta ancora compromessa in epoca prenatale. In questi pazienti lo *strain* avrebbe la capacità di individuare un deficit della contrattilità evidenziata da una riduzione del picco sistolico di *strain* e *strain rate* che, come già dimostrato nell'adulto, distingue le zone con aumento di fibrosi, perdita di miociti e riorganizzazione delle fibre miocardiche (come nel caso del *disarray*)³⁵. Lo *strain* può inoltre risultare utile nella stratificazione prognostica dello scompenso cardiaco, distinguendo i feti con capacità contrattile particolarmente compromessa.

Sebbene le premesse siano di assoluto interesse, il percorso di validazione dei dati di *strain* e *strain rate* in epoca fetale è appena iniziato, per cui c'è bisogno di altri studi, nonché della definizione di valori di riferimento per i sin-

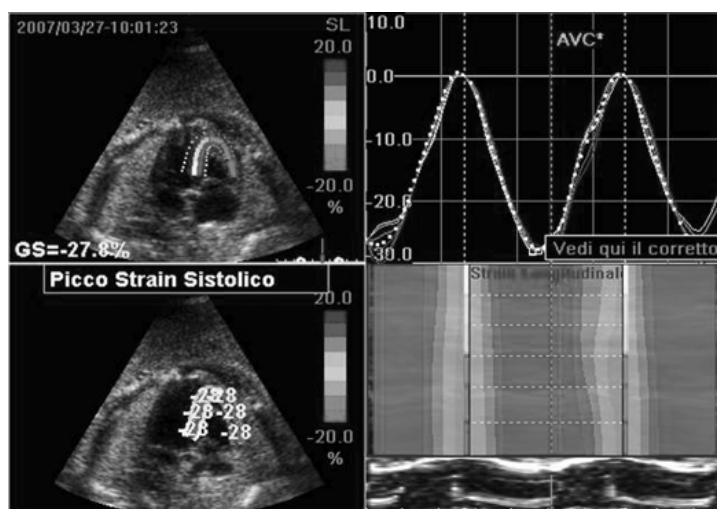


Figura 3. Strain bidimensionale di un feto normale. Il software AFI permette una rapida determinazione dei valori di strain longitudinale segmentale. AVC = chiusura della valvola aortica; GS = gittata sistolica.

goli parametri e del rapporto degli stessi con l'età gestazionale. In conclusione lo *strain* è una nuova tecnica diagnostica che si può affiancare all'acquisizione dei parametri ecocardiografici standard anche in diagnostica fetale. Sebbene il suo percorso di validazione sia agli inizi, la tecnica ha un'assoluta rilevanza nella diagnosi differenziale delle aritmie, inoltre può essere utilizzata nei casi dubbi e nel follow-up di pazienti in cui esista o persista un sospetto diagnostico di cardiopatia.

La valutazione della funzione ventricolare

L'ecocardiografia fetale può avere un duplice scopo: quello di diagnosticare una cardiopatia congenita³⁶, con la possibilità di offrire un *counseling* adeguato ai genitori³⁷ nonché di pianificare la gestione peri- e postnatale del piccolo^{38,39}, e quello di riconoscere e trattare una anomalia fetale. Negli anni '90 c'è stata una particolare attenzione al trattamento precocissimo delle cardiopatie congenite, con numerosi casi clinici di interventi in utero sul piccolo paziente⁴⁰⁻⁴³. Ai giorni nostri, dato anche lo scarso successo di queste procedure, la "terapia prenatale" si focalizza in particolare su due problemi, che spesso possono coesistere: le aritmie fetali e lo scompenso cardiaco fetale.

Le aritmie fetali

Il riconoscimento di un'aritmia prenatale può essere eseguito con molteplici tecniche⁴⁴⁻⁴⁸.

L'M-mode è stata la prima tecnica utilizzata per la diagnosi delle aritmie^{45,46}. Concettualmente questa si basa sull'individuazione di una contrazione (atriale e/o ventricolare) e sulla conseguente determinazione del *timing* (rapporto tra contrazione atriale e ventricolare) (Figura 4). Ad oggi sono state pubblicate numerose tecniche, posizionando il cursore in atrio e ventricolo sinistro, atrio sinistro e radice aortica, arteria polmonare e atrio destro, ecc.¹⁹. Chiaramente una condizione indispensabile per la suddetta valutazione è la possibilità di allinearsi correttamente, una buona finestra acustica, ben visibile per più cicli car-

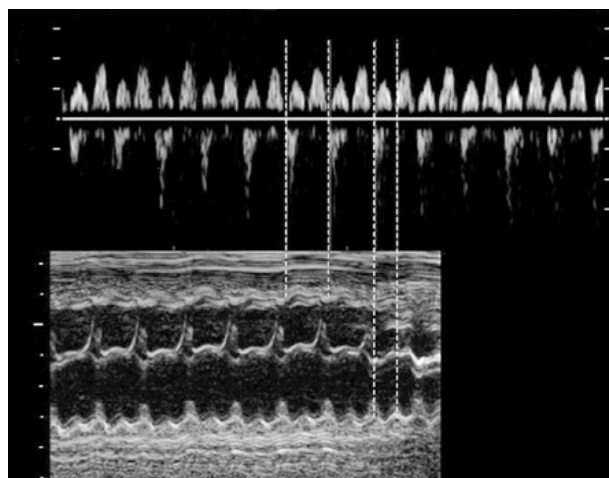


Figura 4. Doppler continuo tra valvola tricuspidale e arteria polmonare (in alto) confrontato con M-mode tra atrio e ventricolo destri (in basso).

diaci, nonché l'assenza di aritmie ad alta frequenza (l'M-mode risulta mal interpretabile con frequenze >200 b/min)^{19,46}.

Il color Doppler dell'M-mode tra atrio sinistro e radice aortica può aggiungere un parametro flussimetrico a quello meccanico, aiutando e confermando la diagnosi appresa con l'M-mode (Figura 5), tuttavia non risolve le limitazioni della tecnica ora descritta.

L'impiego del Doppler pulsato viene descritto in più lavori come più sensibile e più fattibile dell'M-mode, tuttavia anche in questo caso la diagnostica di tachiaritmie con frequenze molto alte è compromessa dal pattern di sommissione transmitralico o transtricuspidale, non permettendo l'individuazione dell'origine dell'onda A¹⁹.

Il Doppler tissutale sembra a nostro avviso la tecnica più semplice per la diagnostica di tutte le aritmie, dalle bradicardie alle tachicardie^{31,33}. I vantaggi sono essenzialmente l'alto *frame rate*, la possibilità di usare più segmenti miocardici contemporaneamente e la minore dipenden-

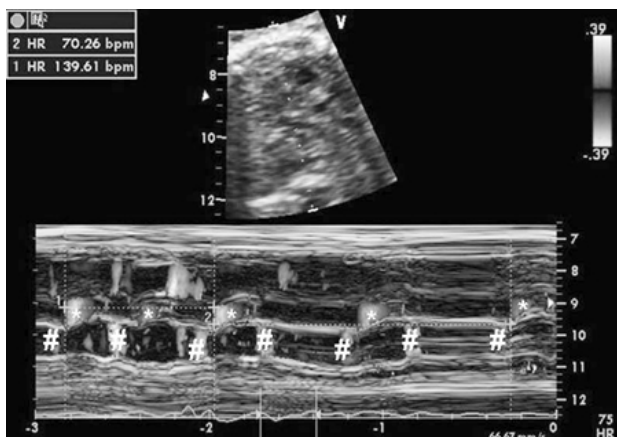


Figura 5. M-mode con color Doppler tra atrio sinistro e aorta. Si evidenzia la fase eiettiva aortica (*) e lo svuotamento atriale (#). In questo paziente si evidenziano due extrasistoli atriali bloccate. HR = frequenza cardiaca.

za della qualità del segnale (Figura 6). Per questi motivi i tempi di esecuzione e di analisi risultano più bassi, per cui la diagnosi è perfino più rapida. Con appropriati software possiamo utilizzare sia le velocità tissutali, sia lo *strain* sia lo *strain rate*³¹.

La valutazione dell'aritmia con l'ipotesi fisiopatogenetica è essenziale per selezionare la terapia medica più appropriata.

Lo scompenso cardiaco fetale

Le aritmie più gravi possono portare a scompenso cardiaco, tuttavia l'aritmia è solo una delle possibili cause di scompenso⁴⁵. Tra le altre ci sono le infezioni, soprattutto virali, le sindromi da trasfusione gemellare o le anemie emolitiche nel feto, sindromi da alta gittata (ad esempio fistole artero-venose con grossa portata), cardiopatie congenite (soprattutto in presenza di rigurgiti mitralico o tricuspide severo o di stenosi aortica critica), malformazioni extracardiache (ad es. grosse ernie diaframmatiche)⁴⁹.

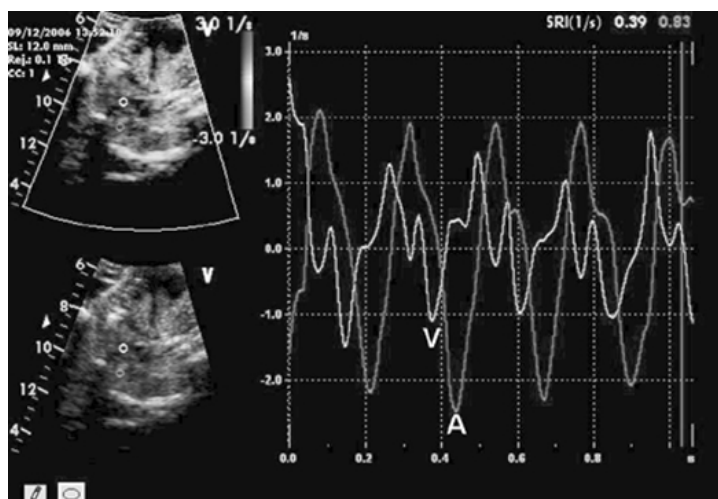


Figura 6. Strain rate Doppler delle regioni atriale (A) e del setto interventricolare (V). In questo caso si evidenzia una tachiaritmia con la contrazione atriale che segue quella ventricolare (rappresentate dai picchi negativi delle curve), come da tachicardia da rientro atrioventricolare.

Per diagnosticare uno scompenso e per avere una stima prognostica, si può utilizzare uno score proposto da Huhta et al.^{49,50} che prevede 10 punti che brevemente riassumiamo di seguito. Gli aspetti da considerare sono cinque e ad ognuno di questi parametri si può assegnare una detrazione massima di 2 punti (Figura 7)⁴⁹.

Idrope

Nelle fasi più precoci lo scompenso cardiaco può manifestarsi con versamento pleurico o pericardico o ancora con ascite⁴⁹ (Figura 8). La presenza di versamento mono-, bi- o tricompartmentale comporta la detrazione di 1 punto. Negli stati più avanzati compare l'edema cutaneo, più facilmente apprezzabile a livello addominale o dello scalpo. Questo segno comporta la detrazione di 2 punti⁵⁰.

| ASSEGNAZIONE DEL PUNTEGGIO NEL FETO SCOMPENSATO | | | |
|---|--|---|---|
| | Normale: 0 pts | - 1 punto | - 2 punti |
| Idrope | Assente | Ascite Versamento pleurico Versamento pericardico | Edema della cute |
| Doppler Venoso Vena ombelicale Dotto venoso | | | |
| Indice cardio-toracico | 0,20-0,35 | 0,35-0,50 | <0,20 >0,50 |
| Funzione Ventricolare | Valvole normali SF>28% E/A normale | IT olosistolica SF<28% dP/dt <800 ms | IM olosistolica dP/dt<400 ms Riempimento monofasico |
| Doppler Arterioso Arteria Ombelicale | | | |

Figura 7. Schema riassuntivo della determinazione del punteggio nel feto scompensato. Si parte da un punteggio iniziale pari a 10. IM = insufficienza mitralica; IT = insufficienza tricuspide; SF = frazione di accorciamento. Da Huhta⁴⁹, modificata.



Figura 8. Scompenso cardiaco fetale. Evidenza di versamento pleurico e ascite.

Doppler venoso

Normalmente il Doppler venoso dei vasi sistemici ha un aspetto pulsatile e trifasico, rappresentato da un'onda S sistolica, da un'onda D protodiastolica e da un'onda A telediastolica, ovvero corrispondente alla contrazione atriale^{51,52}. Nel normale l'onda S è di maggiore ampiezza rispetto all'onda D, mentre l'onda A non è rappresentata nel dotto venoso⁵³. Nella vena ombelicale il flusso è invece continuo, senza evidenza di pulsazioni⁵⁴. Nello scompenso cardiaco, invece, la flussimetria venosa si altera: in particolare, l'aumento delle pressioni telediastoliche nelle sezioni destre e la ridotta compliance diastolica destra causano un aumento delle pressioni in atrio destro. Tutto ciò fa sì che durante la telediastole, ovvero durante la contrazione atriale, si evidenzia uno spiccato flusso inverso, apprezzabile anche a livello del dotto venoso^{27,55}. L'aumento del rapporto A/S è il parametro più usato, in alternativa si possono mettere in relazione l'area del flusso inverso con quella del flusso anterogrado: un rapporto $>7\%$ è da considerarsi patologico⁵⁰ (Figura 9). Il presentarsi dei pattern suddetti a livello del dotto venoso comportano la detrazione di 1 punto. Se il pattern pulsante si estende fino alla vena ombelicale al punteggio iniziale si sottraggono 2 punti. L'analisi di 41 feti con varie cardiopatie congenite ha dimostrato che, in assenza di scompenso, il Doppler venoso è alterato solo nell'atresia polmonare a setto intatto e nell'atresia della tricuspide⁵⁶.

Volumetria cardiaca e indice cardiotoracico

In ecografia fetale la volumetria cardiaca è stimata in rapporto all'area toracica: in altre parole si calcola l'area del torace occupata dal cuore e rapportata con l'area dell'intera gabbia toracica. Normalmente questo rapporto, calcolato con il cuore visibile in 4 camere, è compreso tra 0.2 e 0.35⁵⁷ (Figura 10). L'indice cardiotoracico può in alternativa essere calcolato come il rapporto tra circonferenze, con valori normali compresi tra 0.40 e 0.55⁵⁸. Per l'assegnazione del punteggio di rischio i valori limite sono relativi al rapporto tra le due aree. L'aumento o la diminuzione della normale volumetria può coinvolgere una o più camere cardiache⁵². La camera cardiaca più spesso interessata è l'atrio destro, a causa della sua posizione centrale nell'apparato circolatorio fetale⁴⁹. Le cause possono essere molteplici, dal forame ovale restrittivo al rigurgito tricuspideale, dal sovraccarico di volume al sovraccarico di pressione. Questo stress parietale atriale può creare un substrato aritmogenico che a sua volta può compromettere il compenso emodi-

namico. Un indice cardiotoracico >0.35 comporta la detrazione di 1 punto, mentre un indice >0.5 o <0.2 comporta la detrazione di 2 punti⁴⁹.

Funzione ventricolare

In epoca fetale l'indice più comunemente utilizzato per valutare la funzione sistolica ventricolare è la frazione di accorciamento. Valori $<28\%$ sono considerati patologici¹².

Un altro segno di alterazione della funzione ventricolare è la presenza di insufficienza delle valvole atrioventricolari, specie della tricuspide. Respondek et al.⁵⁹ hanno dimostrato che solo il 7% dei feti è affetto da un'insufficienza tricuspideale (Figura 11), sebbene la stessa sia molto più frequente in epoca postnatale. La differenziazione tra un'insufficienza tricuspideale parafisiologica e una patologica è possibile in base alla durata dell'insufficienza: tempi <70 ms non sono significativi, mentre un rigurgito con durata >70 ms è considerato anormale, ma può anche essere dovuto a piccole patologie non emodinamicamente significative. Un rigurgito olistolico, invece, rappresenta un sicuro segno di patologia che richiede maggiore approfondimento⁵⁹⁻⁶¹. L'insufficienza

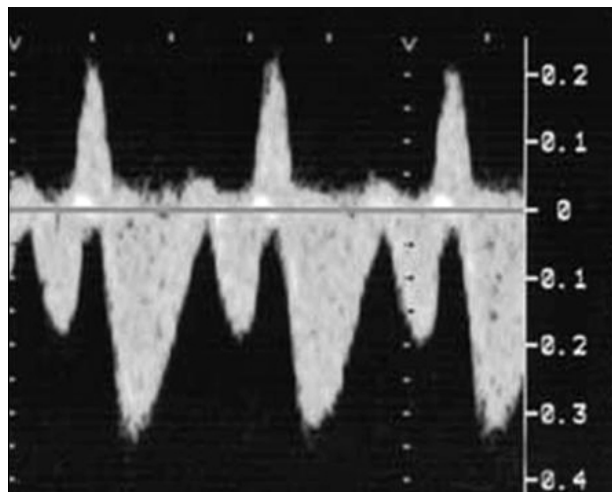


Figura 9. Doppler pulsato del dotto venoso di Aranzio. Si evidenzia un significativo flusso inverso (espresso come picco positivo).



Figura 10. Calcolo dell'indice cardiotoracico in un soggetto normale.

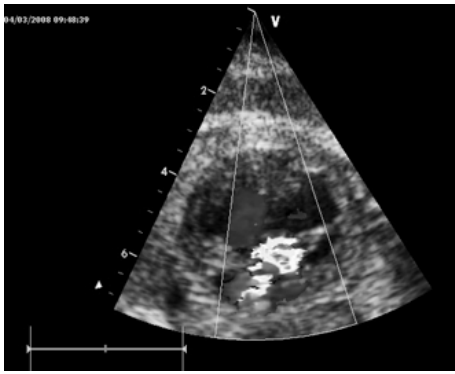


Figura 11. Rigurgito tricuspide severo.

mitralica compare più spesso come segno di progressione dello scompenso cardiaco, oppure come conseguenza di un aumento dello stress parietale del ventricolo sinistro⁴⁹.

L'insufficienza tricuspide può essere sfruttata per la stima della funzione contrattile del VD, grazie al calcolo del dP/dt , cioè il cambiamento della pressione in funzione del tempo. Questo parametro si calcola posizionando il Doppler continuo a livello del rigurgito tricuspide, determinando il tempo che intercorre tra il punto della curva con velocità 1 m/s e quello a velocità 2.5 m/s. Valori <800 mmHg/s sono considerati patologici⁵⁰ (Figura 12), mentre valori <400 mmHg/s sono indice di cattiva prognosi^{26,50}. I gradienti di riferimento più utilizzati sono 0.5 e 2.5 m/s⁵⁰.

Dal Doppler pulsato posizionato sulla tricuspide e sulla mitrale si può apprezzare un pattern difasico con un'onda A $>$ onda E⁶². Un pattern monofasico è invece un reperto patologico, indicando una funzione diastolica compromessa⁶³.

Infine, un altro segno coinvolto nella valutazione della funzione ventricolare è rappresentato dagli spessori parietali. Valori diastolici >4 mm sono di significato patologico, rappresentando un'ipertrofia cardiaca primitiva o secondaria⁶³.

Tutti questi parametri assegnano la detrazione di 1 punto, eccetto la presenza di un $dP/dt <400$ mmHg/s e la presenza di un pattern monofasico a livello delle valvole atrioventricolari, che invece sottraggono 2 punti⁴⁹.

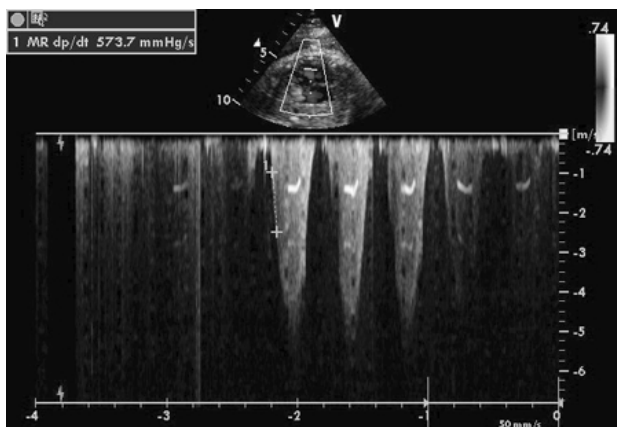


Figura 12. Determinazione del dP/dt sull'insufficienza tricuspide, con evidenza di moderata depressione della contrattilità.

Pattern flussimetrico arterioso

I parametri Doppler dell'arteria ombelicale e delle altre arterie periferiche sono utilizzati come indicatori indiretti dell'impedenza vascolare⁵⁰. Queste alterazioni flussimetriche si ritrovano frequentemente nei feti con inizio di iposia cerebrale e rappresentano un tentativo di redistribuzione del flusso ematico^{24,50,64}; in particolare si apprezzano un'aumentata pulsatilità dell'aorta discendente e dell'arteria ombelicale e una riduzione dell'indice di pulsatilità nell'arteria cerebrale media, che rappresenta un segno di redistribuzione del circolo.

La causa più frequente di elevata resistenza vascolare è la disfunzione placentare secondaria a vasculopatie, che portano a un ritardo dell'accrescimento⁶⁴. In questi casi il rischio più grosso è che le alterazioni di flusso causino un danno ischemico cerebrale; il flusso diastolico nell'arteria ombelicale è assente o inverso, mentre nell'arteria cerebrale media tende ad aumentare. In altre parole i vasi del resto del corpo riducono la loro compliance per facilitare il flusso cerebrale. In presenza di un alterato flusso cerebrale l'assenza di flusso telediastolico nell'arteria ombelicale comporta la detrazione di 1 punto, mentre il flusso inverso telediastolico assegna 2 punti di detrazione⁴⁹.

La validità di questo score è stata verificata da numerosi studi^{53,65}. In generale si può dire che valori ≥ 8 godono di una buona prognosi, mentre valori ≤ 7 hanno una prognosi severa⁶⁶ (Figura 7).

Conclusioni

La gestione del feto con cardiopatia congenita rappresenta una nuova frontiera per i cardiologi pediatri. Numerosi studi hanno oramai dimostrato che la presenza di un cardiologo durante l'esecuzione dell'ecocardiografia fetale migliora in maniera netta la sensibilità e la specificità dell'esame, passando dal 50% di cardiopatie congenite individuate all'85-95% quando questo esame è eseguito in un centro di terzo livello per la diagnostica prenatale³⁹. I dati sono invece meno concordanti sulla gestione di questi piccoli pazienti: se negli anni '90 si è molto parlato e investito nelle tecniche interventistiche in utero (dalle valvuloplastiche alle atriosettostomie), ai giorni nostri il lavoro del cardiologo pediatra si focalizza sulla somministrazione di farmaci (specie nei casi di aritmie mal tollerate) e sulla gestione clinica e logistica della gravidanza, come pianificazione della data e del luogo del parto e della preparazione dei servizi e dei dispositivi utili nell'immediato postparto (incubatrice, ossigenoterapia, servizio di trasporto neonatale, allerta del personale di sala di emodinamica, ecc.)^{38,67-72}. Riconoscere una cardiopatia congenita in utero permette di evitare ritardi, inappropriately terapeutiche e lunghi e difficoltosi trasferimenti dei neonati in prima giornata di vita, e questo è particolarmente vero per quelle madri che abitano in luoghi di montagna o comunque lontano da strutture idonee alla gestione di un neonato in condizioni critiche. Riconoscere la gravità di una cardiopatia congenita e saper predire l'iter diagnostico-terapeutico del piccolo paziente dopo la nascita significa saper consigliare ai ginecologi il luogo, la tempistica e le modalità più sicure di nascita del piccolo, tenendo presente che il peso corporeo è una variabile importantissima per l'outcome

operatorio, ma anche che la progressione dello scompenso cardiaco può portare alla morte intrauterina, quando una gravidanza anticipata e un intervento precoce nell'immediato postnatale possono offrire maggiori possibilità di sopravvivenza.

In questo senso il raffronto dei dati morfologici e funzionali con il range di normalità e il calcolo di un profilo di rischio nei pazienti con scompenso cardiaco possono essere utili nella gestione del feto con cardiopatia, aiutando l'equipe medica a prendere la decisione più opportuna per la gestione di un paziente pur sempre critico.

Riassunto

Le cardiopatie congenite sono la malformazione neonatale più frequente, con una prevalenza stimata tra lo 0.8% e l'1%. La diagnostica con ultrasuoni negli ultimi anni ha visto allargare sempre di più il proprio campo di applicazione, dati il basso costo, la facile fattibilità e ripetibilità e la sua innocuità, diventando un punto cardine nella diagnostica cardiologica. L'ecocardiografia fetale è una tecnica sempre più diffusa, che spesso viene chiamata in causa come esame complementare all'ecografia strutturale eseguita dai ginecologi, nel caso di sospetta cardiopatia o in presenza di aumentato rischio di cardiopatia. L'ecocardiografia fetale così da una parte è in grado di valutare l'anatomia cardiaca, con l'eventuale riscontro e classificazione di anomalie strutturali, e dall'altra dà una risposta di tipo funzionale, valutando il compenso cardiocircolatorio nonché il ritmo cardiaco.

Scopo di questa rassegna è sintetizzare i principali parametri e le tecniche ecocardiografiche, Doppler, Doppler tissutale sino allo *strain* bidimensionale, nella diagnostica ecocardiografica fetale con particolare attenzione allo studio della funzione contrattile e delle aritmie.

Parole chiave: Aritmie fetali; Cardiopatie congenite; Cuore fetale; Ecocardiografia; Funzione cardiaca.

Bibliografia

1. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 31-6.
2. Moller JH. Incidence of cardiac malformations. In: Moller JH, Neal WA, eds. *Fetal, neonatal and infant cardiac disease*. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1990: 361-9.
3. Small M, Copel JA. Indications for fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 210-22.
4. Allan L. Technique of fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 223-33.
5. DeVore GR, Siassi B, Platt LD. The use of the abdominal circumference as a means of assessing M-mode ventricular dimensions during the second and third trimesters of pregnancy in the normal human fetus. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 175-82.
6. DeVore GR, Siassi B, Platt LD. Use of femur length as a means of assessing M-mode ventricular dimensions during second and third trimesters of pregnancy in normal fetus. *J Clin Ultrasound* 1985; 13: 619-25.
7. DeVore GR, Siassi B, Platt LD. Fetal echocardiography. IV. M-mode assessment of ventricular size and contractility during the second and third trimesters of pregnancy in the normal fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 981-8.
8. St John Sutton MG, Gewitz MH, Shah B, et al. Quantitative assessment of growth and function of the cardiac chambers in

the normal human fetus: a prospective longitudinal echocardiographic study. *Circulation* 1984; 69: 645-54.

9. Allan LD, Joseph MC, Boyd EG, Campbell S, Tynan M. M-mode echocardiography in the developing human fetus. *Br Heart J* 1982; 47: 573-83.
10. DeVore GR. Assessing fetal cardiac ventricular function. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 515-41.
Una rassegna completa e dettagliata sulla valutazione ecocardiografica del feto che riporta le tabelle dei principali parametri ecocardiografici indicizzati per età gestazionale.
11. Rychik J. Fetal cardiovascular physiology. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 201-9.
12. Veille JC, Sivakoff M, Nemeth M. Evaluation of the human fetal cardiac size and function. *Am J Perinatol* 1990; 7: 54-9.
13. Trines J, Hornberger LK. Evolution of heart disease in utero. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 287-98.
14. Shapiro I, Degani S, Leibovitz Z, Ohel G, Tal Y, Abinader EG. Fetal cardiac measurements derived by transvaginal and transabdominal cross-sectional echocardiography from 14 weeks of gestation to term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 404-18.
15. DeVore GR, Siassi B, Platt LD. Fetal echocardiography. VIII. Aortic root dilatation - a marker for tetralogy of Fallot. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 129-36.
16. Sharland GK, Allan LD. Normal fetal cardiac measurements derived by cross-sectional echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 175-81.
17. Tan J, Silverman NH, Hoffman JJ, Villegas M, Schmidt KG. Cardiac dimensions determined by cross-sectional echocardiography in the normal human fetus from 18 weeks to term. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1459-67.
18. Moon MH, Cho JY, Park EJ, et al. Three-vessel view of the fetal heart: in utero development of the great vessels. *Prenat Diagn* 2007; 27: 158-63.
19. Carvalho JS, Prefumo F, Ciardelli V, Sairam S, Bhide A, Shinebourne EA. Evaluation of fetal arrhythmias from simultaneous pulsed wave Doppler in pulmonary artery and vein. *Heart* 2007; 93: 1448-53.
20. Carceller-Blanchard AM, Fouron JC. Determinants of the Doppler flow velocity profile through the mitral valve of the human fetus. *Br Heart J* 1993; 70: 457-60.
21. Reed KL. Fetal Doppler echocardiography. *Clin Obstet Gynecol* 1989; 32: 728-37.
22. Copel JA, Grannum PA, Green JJ, et al. Fetal cardiac output in the isoimmunized pregnancy: a pulsed Doppler echocardiographic study of patients undergoing intravascular intrauterine transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 361-5.
23. De Smedt MC, Visser GH, Meijboom EJ. Fetal cardiac output estimated by Doppler echocardiography during mid- and late gestation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 338-42.
24. Rizzo G, Arduini D. Fetal cardiac function in intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165 (4 Pt 1): 876-82.
25. Harada K, Rice MJ, Shiota T, et al. Gestational age- and growth-related alterations in fetal right and left ventricular diastolic filling patterns. *Am J Cardiol* 1997; 79: 173-7.
26. Tulzer G, Gudmundsson S, Rotondo KM, Wood DC, Cohen AW, Huhta JC. Doppler in the evaluation and prognosis of fetuses with tricuspid regurgitation. *J Matern Fetal Invest* 1991; 1: 15-8.
27. Gudmundsson S, Huhta JC, Wood DC, Tulzer G, Cohen AW, Weiner S. Venous Doppler ultrasonography in the fetus with nonimmune hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 (1 Pt 1): 33-7.
28. Oki T, Tabata T, Yamada H, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 79: 921-8.
29. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus

- velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-80.
30. Pacileo G, Paladini D, Russo MG, Pisacane C, Santoro G, Calabrò R. Echocardiographic assessment of ventricular filling pressure during the second and third trimesters of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 128-32.
 31. Di Salvo G, Russo MG, Paladini D, et al. Quantification of regional left and right ventricular longitudinal function in 75 normal fetuses using ultrasound-based strain rate and strain imaging. *Ultrasound Med Biol* 2005; 31: 1159-62.
 32. Larsen LU, Petersen OB, Norrild K, Sorensen K, Ulbjerg N, Sloth E. Strain rate derived from color Doppler myocardial imaging for assessment of fetal cardiac function. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 210-3.
 33. Rein AJ, O'Donnell C, Geva T, et al. Use of tissue velocity imaging in the diagnosis of fetal cardiac arrhythmias. *Circulation* 2002; 106: 1827-33.
 34. Di Salvo G, Castaldi B, Russo MG, et al. 2D strain to study the fetal heart [abstract]. *J Cardiovasc Med* 2007; 8 (Suppl 2): S6.
 35. Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, et al. A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium. *Eur Heart J* 2007; 28: 3020-6.
 36. Kovalchin JP, Silverman NH. The impact of fetal echocardiography. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 299-306.
 37. Mellander M. Perinatal management, counselling and outcome of fetuses with congenital heart disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 586-93.
 38. Jaeggi ET, Sholler GF, Jones OD, Cooper SG. Comparative analysis of pattern, management and outcome of pre- versus postnatally diagnosed major congenital heart disease: a population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 380-5.
 39. Germanakis I, Sifakis S. The impact of fetal echocardiography on the prevalence of liveborn congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 465-72.
 40. Viesca R, Huhta JC. Update in fetal cardiac intervention. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2006; 8: 379-86.
 41. Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, et al. Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation* 2004; 110: 2125-31.
 42. **Marshall AC, van der Velde ME, Tworetzky W, et al. Creation of an atrial septal defect in utero for fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact or highly restrictive atrial septum. *Circulation* 2004; 110: 253-8.**
Il lavoro descrive la tecnica per eseguire la valvuloplastica aortica in utero. In casi selezionati questa tecnica si può rivelare salvavita.
 43. Tworetzky W, Marshall AC. Fetal interventions for cardiac defects. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 1503-13.
 44. Hornberger LK, Sahn DJ. Rhythm abnormalities of the fetus. *Heart* 2007; 93: 1294-300.
 45. **Kleinman CS, Nehgme RA. Cardiac arrhythmias in the human fetus. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 234-51.**
Questa rassegna esamina le varie tecniche diagnostiche ed i possibili indirizzi terapeutici delle aritmie in epoca fetale.
 46. Fouron JC, Proulx F, Miro J, Gosselin J. Doppler and M-mode ultrasonography to time fetal atrial and ventricular contractions. *Obstet Gynecol* 2000; 96 (5 Pt 1): 732-6.
 47. Kleinman CS, Hobbins JC, Jaffe CC, Lynch DC, Talner NS. Echocardiographic studies of the human fetus: prenatal diagnosis of congenital heart disease and cardiac dysrhythmias. *Pediatrics* 1980; 65: 1059-67.
 48. van Leeuwen P, Schüssler M, Bettermann H, Lange S, Hatzmann W. Magnetocardiography for assessment of fetal heart actions. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1995; 55: 642-6.
 49. **Huhta JC. Fetal congestive heart failure. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 542-52.**
In questo lavoro, Huhta descrive la modalità di assegnazione dei punteggi per lo score di severità dello scompenso cardiaco in epoca fetale.
 50. Hofstaetter C, Hansmann M, Eik-Nes SH, Huhta JC, Luther SL. A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19: 407-13.
 51. Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Inferior vena cava flow velocity waveforms in appropriate- and-small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1271-80.
 52. Tulzer G, Gudmundsson S, Wood DC, Cohen AW, Weiner S, Huhta JC. Doppler in non-immune hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994; 4: 279-83.
 53. Reed KL, Appleton CP, Anderson CF, Shenker L, Sahn DJ. Doppler studies of vena cava flows in human fetuses. Insights into normal and abnormal cardiac physiology. *Circulation* 1990; 81: 498-505.
 54. Reuss ML, Rudolph AM, Dae MW. Phasic blood flow patterns in the superior and inferior venae cavae and umbilical vein of fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 70-8.
 55. Hecher K, Snijders R, Campbell S, Nicolaides K. Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 10-5.
 56. Ursem NT, Clark EB, Pagotto LT, Wladimiroff JW. Fetal heart rate and umbilical artery velocity variability in fetuses with congenital cardiac defects: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 135-40.
 57. Respondek M, Respondek A, Huhta JC, Wilczynski J. 2D echocardiographic assessment of the fetal heart size in the 2nd and 3rd trimester of uncomplicated pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 44: 185-8.
 58. Paladini D, Chita SK, Allan LD. Prenatal measurement of cardiothoracic ratio in evaluation of heart disease. *Arch Dis Child* 1990; 65: 20-3.
 59. Respondek ML, Kammermeier M, Ludomirsky A, Weil SR, Huhta JC. The prevalence and clinical significance of fetal tricuspid valve regurgitation with normal heart anatomy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1265-70.
 60. Oberhoffer R, Cook AC, Lang D, et al. Correlation between echocardiographic and morphological investigations of lesions of the tricuspid valve diagnosed during fetal life. *Br Heart J* 1992; 68: 580-5.
 61. Hornberger LK, Sahn DJ, Kleinman CS, Copel JA, Reed KL. Tricuspid valve disease with significant tricuspid insufficiency in the fetus: diagnosis and outcome. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 167-73.
 62. Tulzer G, Khowsathit P, Gudmundsson S, et al. Diastolic function of the fetal heart during second and third trimester: a prospective longitudinal Doppler-echocardiographic study. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 151-4.
 63. Mahle WT, Rychik J, Tian ZY, et al. Echocardiographic evaluation of the fetus with congenital cystic adenomatoid malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 620-4.
 64. Stale H, Marsal K, Genner G, Benthin M, Dahl P, Lindstrom K. Aortic diameter pulse waves and blood flow velocity in the small, for gestational age, fetus. *Ultrasound Med Biol* 1991; 17: 471-8.
 65. Falkensammer CB, Paul J, Huhta JC. Fetal congestive heart failure: correlation of Tei-index and cardiovascular-score. *J Perinat Med* 2001; 29: 390-8.
 66. Wiczorek A, Hernandez-Robles J, Ewing L, Leshko J, Luther S, Huhta J. Prediction of outcome of fetal congenital heart disease using a cardiovascular profile score. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 284-8.
 67. Bonnet D, Coltri A, Butera G, et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation* 1999; 99: 916-8.

68. Chang AC, Huhta JC, Yoon GY, et al. Diagnosis, transport, and outcome in fetuses with left ventricular outflow tract obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 841-8.
69. Eapen RS, Rowland DG, Franklin WH. Effect of prenatal diagnosis of critical left heart obstruction on perinatal morbidity and mortality. *Am J Perinatol* 1998; 15: 237-42.
70. Franklin O, Burch M, Manning N, Sleeman K, Gould S, Archer N. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta improves survival and reduces morbidity. *Heart* 2002; 87: 67-9.
71. Satomi G, Yasukochi S, Shimizu T, Takigiku K, Ishii T. Has fetal echocardiography improved the prognosis of congenital heart disease? Comparison of patients with hypoplastic left heart syndrome with and without prenatal diagnosis. *Pediatr Int* 1999; 41: 728-32.
72. Verheijen PM, Lisowski LA, Stoutenbeek P, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart disease affects preoperative acidosis in the newborn patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 798-803.