

Valutazione ecocardiografica dei volumi e della funzione sistolica globale del ventricolo sinistro

Francesco Antonini-Canterin, Daniela Pavan, Gian Luigi Nicolosi

U.O. di Cardiologia, A.O. S. Maria degli Angeli, Pordenone

Key words:
Echocardiography;
Ventricular function.

The qualitative and quantitative evaluation of left ventricular systolic function is one of the most important applications of echocardiography in clinical practice. In this review the most commonly employed echocardiographic Doppler indexes of left ventricular systolic function are described, with particular emphasis on the practical clinical relevance of each index. Linear measurements, volumes and derived M-mode and two-dimensional indexes are discussed, i.e. endocardial and midwall fractional shortening, ejection fraction, velocity of circumferential fiber shortening, sphericity indexes, relative wall thickness, mitral-septal separation). Furthermore, other less load-dependent indexes are analyzed such as wall stress, end-systolic stress-shortening relations, and left ventricular dP/dt. Finally the clinical application of new interesting echocardiographic techniques is described: harmonic imaging, contrast echocardiography, acoustic quantification, three-dimensional echocardiography and intracardiac echocardiography.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (10): 1261-1272)

Ricevuto il 21 giugno
2000; accettato il 12
luglio 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Francesco Antonini-
Canterin

U.O. di Cardiologia
A.O. S. Maria degli Angeli
Via Montereale, 24
33170 Pordenone

La valutazione, qualitativa e quantitativa, della funzione sistolica del ventricolo sinistro ha rappresentato e continua a rappresentare uno dei settori di maggior interesse ed applicazione della metodica ecocardiografica, tanto da averne favorito in buona misura la straordinaria e capillare diffusione nella pratica clinica quotidiana¹⁻³. Tra tutte le indicazioni all'esecuzione di un esame ecocardiografico transtoracico, lo studio della funzione sistolica ventricolare sinistra può essere infatti considerato di gran lunga il più comune; in un lavoro di Krumholz et al.⁴ tale indicazione rappresentava il 26% del totale, mentre le altre più frequenti indicazioni cliniche all'esame superavano di poco il 10% del totale.

La conoscenza delle dimensioni, della geometria e della funzione globale di pompa del ventricolo sinistro costituisce infatti un momento fondamentale sia per un'accurata valutazione diagnostica, che per indirizzare in modo appropriato il trattamento e per formulare un giudizio prognostico attendibile nei pazienti con differenti tipi di cardiopatia⁵⁻¹².

La funzione ventricolare sinistra rappresenta in effetti la principale determinante della prognosi a breve ed a lungo termine nella maggior parte delle malattie del cuore. È stato dimostrato, ad esempio, che nella

cardiopatia ischemica la conoscenza della funzione sistolica ventricolare sinistra fornisce maggiori informazioni prognostiche rispetto al numero di vasi coronarici malati: dai dati del registro CASS relativi ai pazienti trattati con terapia medica¹³ si evince con chiarezza che i pazienti mono o bivascolari con frazione di eiezione ridotta presentano una mortalità a distanza nettamente superiore rispetto a quelli con coronaropatia trivascolare e frazione di eiezione normale. Nei pazienti con pregresso infarto miocardico, in presenza di valori di frazione di eiezione < 40%, la conoscenza del volume telesistolico del ventricolo sinistro offre informazioni prognostiche aggiuntive molto significative, consentendo di identificare sottogruppi con mortalità a distanza molto diverse a seconda della presenza o meno di un volume telesistolico > 130 ml^{14,15}. Lo studio ecocardiografico seriato dell'evoluzione delle dimensioni, della forma e della funzione del ventricolo sinistro, inoltre, permette di valutare il fenomeno del rimodellamento ventricolare postinfartuale (e l'effetto dei farmaci, in particolare ACE-inibitori, su tale fenomeno) con importanti implicazioni nel management di questi pazienti e nella loro stratificazione prognostica¹⁶⁻²⁰.

Anche nelle cardiomiopatie di origine non ischemica la frazione di eiezione ven-

tricolare sinistra mantiene un elevato contenuto informativo di tipo prognostico²¹⁻²³. In questi pazienti altri indici di geometria e funzione, quali il rapporto massa/volume o lo spessore relativo di parete, possono essere correlati alla prognosi indipendentemente dalla frazione di eiezione²⁴. Non va trascurato, inoltre, che l'ecocardiografia permette di identificare una quota significativa di pazienti che manifestano sintomi e segni di scompenso cardiaco congestizio in presenza di normali indici di funzione sistolica, nei quali lo scompenso cardiaco è determinato generalmente da disfunzione diastolica^{8,25}.

Nelle valvulopatie caratterizzate da sovraccarico di volume, in particolare nei casi di insufficienza mitralica o aortica di grado severo, una precisa valutazione ecocardiografica delle dimensioni e degli indici di funzione del ventricolo sinistro costituisce un punto cruciale nel guidare la scelta del *timing* chirurgico ottimale e nella stima della sopravvivenza postoperatoria²⁶⁻³⁵. Nelle valvulopatie con sovraccarico di pressione, in particolare nella stenosi aortica, la valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro è forse relativamente meno importante rispetto alle valvulopatie da sovraccarico di volume, in quanto si assiste nella maggior parte dei pazienti ad un miglioramento sostanziale dopo sostituzione valvolare aortica³⁶. Va comunque ricordato che anche nei pazienti con stenosi aortica la quantificazione dei parametri di funzione ventricolare sinistra assume una rilevanza cruciale, in particolare nel sottogruppo con gradienti transvalvolari non elevati, in cui è fondamentale definire l'effettiva severità della stenosi valvolare, al fine di porre correttamente un'eventuale indicazione all'intervento chirurgico^{37,38}. Inoltre è stato documentato che nella stenosi aortica un'ipertrofia inappropriata con elevato spessore relativo di parete identifica un gruppo di pazienti ad elevato rischio postoperatorio³⁹.

In aggiunta alla notevole rilevanza clinico-prognostica della conoscenza delle dimensioni, della geometria e degli indici di funzionalità sistolica, va sottolineato come l'enorme successo dell'ecocardiografia in questo campo sia da attribuire in buona parte alle caratteristiche di accessibilità, non invasività, ripetibilità che conferiscono a questa metodica il miglior rapporto costo/beneficio rispetto a qualsiasi altra metodica di imaging cardiaco di paragonabile accuratezza diagnostica. È fondamentale peraltro che l'operatore che si avvale della tecnica ecocardiografica sia consapevole, oltre che delle straordinarie potenzialità, anche dei limiti della metodica (legati a problemi tecnici, alla finestra acustica talora inadeguata, alla non ottimale risoluzione laterale dell'immagine, ai movimenti spaziali del cuore, alla scelta di piani di sezione non ideali, ad assunzioni geometriche non sempre corrette nel singolo paziente, ecc.) e metta in atto tutti gli accorgimenti necessari per ridurre al minimo il margine di errore delle misure raccolte, le quali devono sempre possedere il fondamentale requisito della standardizzazione e dell'elevata riproducibilità^{3,40-42}.

Valutazione delle misure lineari e dei volumi del ventricolo sinistro ed indici di funzione derivati

Ecocardiografia M-mode. La metodica M-mode, grazie all'elevata frequenza di campionamento delle immagini, permette una migliore definizione dei bordi endocardici ed epicardici e quindi, da un punto di vista teorico, può offrire delle misurazioni più accurate^{1,2}. È necessario tuttavia che lo studio del ventricolo sinistro mediante tecnica M-mode venga eseguito sotto la guida dell'immagine bidimensionale, la quale permette un adeguato allineamento del trasduttore tale che il fascio ultrasonoro attraversi in modo corretto e perpendicolare alle pareti la camera ventricolare. Convenzionalmente le misure vengono raccolte sul tracciato M-mode derivato dalla sezione parasternale asse corto, subito al di sotto degli echi della valvola mitrale; la guida bidimensionale permette di accertarsi che la sezione trasversale indagata sia circolare e che il fascio sia posizionato esattamente al centro della cavità. In caso di difficoltà nell'ottenere all'esame transtoracico una sezione di forma rotonda in approccio parasternale può essere utilizzata una sezione trasversale asse corto ottenuta in approccio sottocostale.

Le raccomandazioni dell'American Society of Echocardiography⁴⁰ stabiliscono che le misurazioni dei diametri del ventricolo sinistro devono essere ottenute dal margine anteriore al margine anteriore (*leading edge to leading edge*) degli echi endocardici, i quali devono essere lineari, sottili e continui; l'identificazione della telediastole dovrebbe essere fatta a partire dall'onda Q dell'elettrocardiogramma di superficie registrato simultaneamente (Fig. 1). In realtà, nella popolazione adulta non vi sono differenze significative nelle misure del diametro telediastolico se viene preso come punto di reperi l'onda R dell'elettrocardiogramma⁴³. La misurazione del diametro telesistolico va eseguita utilizzando come reperi temporale sul tracciato la massima escursione sistolica verso il basso del setto interventricolare; tuttavia, in caso di movimento anomalo settale è consentita l'utilizzazione come reperi sistolico dell'escursione verso l'alto dell'endocardio della parete posteriore⁴⁰. Gli studi di riproducibilità dei diametri ventricolari misurati con M-mode hanno dimostrato valori soddisfacenti di variabilità intraosservatore ed interosservatore, oscillanti tra il 4 ed il 5%⁴⁴⁻⁴⁶.

La più semplice misura di funzione sistolica del ventricolo sinistro, ottenibile con metodica M-mode, è la frazione di accorciamento^{47,48}. Essa consiste nella variazione percentuale delle dimensioni dell'asse minore del ventricolo sinistro in sistole rispetto alla sua dimensione in diastole secondo la formula:

$$\text{Frazione di accorciamento} = (\text{DTD} - \text{DTS}) / \text{DTD} \times 100$$

dove DTD è il diametro telediastolico e DTS è il diametro telesistolico del ventricolo sinistro. I valori normali della frazione di accorciamento nella popolazione adulta sono compresi tra 25 e 44%¹.

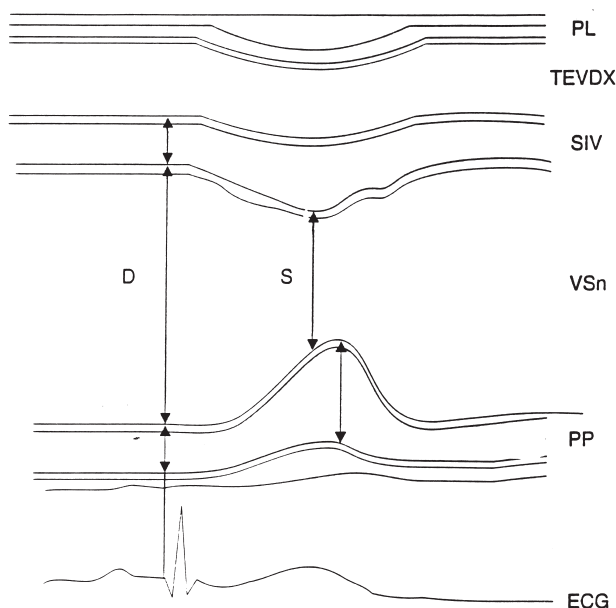


Figura 1. Modalità di misurazione dei diametri e degli spessori del ventricolo sinistro con tecnica monodimensionale secondo le raccomandazioni dell' American Society of Echocardiography (leading edge to leading edge). *D* = diametro telediastolico del ventricolo sinistro; *PL* = parete libera del ventricolo destro; *PP* = parete posteriore; *S* = diametro telesistolico del ventricolo sinistro; *SIV* = setto interventricolare; *TEVDX* = tratto di efflusso del ventricolo destro; *VSn* = ventricolo sinistro. Da Nicolosi e Zanuttini¹, modificata.

Un altro indice che può essere agevolmente calcolato è la velocità media di accorciamento circonferenziale, che misura la velocità di variazione della circonferenza interna del ventricolo sinistro in circonferenze al secondo. Questo indice si è dimostrato relativamente indipendente dal precarico, pur essendo fortemente influenzato dal postcarico⁴⁹⁻⁵¹, e si calcola nel seguente modo:

$$\text{Velocità media di accorciamento circonferenziale} = \frac{\text{frazione di accorciamento}}{\text{LVET}}$$

dove LVET è la durata dell'eiezione ventricolare sinistra, derivata dalla curva Doppler aortica. I valori di riferimento di normalità per la velocità media di accorciamento circonferenziale sono compresi tra 1.02 e 1.94 circ/s¹.

Per il calcolo dei volumi del ventricolo sinistro a partire dalle misure lineari ottenibili con M-mode, vengono utilizzate assunzioni geometriche che assimilano il ventricolo sinistro ad un ellissoide di rotazione. Il metodo più diffuso è quello derivato dall'equazione di regressione di Teicholtz et al.⁵², la quale tiene in considerazione le modificazioni di forma cui va incontro il ventricolo sinistro con l'aumento delle sue dimensioni (da tendenzialmente ellittico a sferico):

$$\text{Volume} = [7/(2.4 + D)] \times D^3$$

dove *D* sta per diametro. I volumi calcolati con questo metodo hanno dimostrato una buona correlazione con i volumi misurati con angiografia quantitativa ed è stimabile con buona approssimazione anche la gittata si-

stolica, come semplice differenza tra volume telediastolico e volume telesistolico, in assenza di insufficienza mitralica significativa⁵³. Utilizzando i volumi calcolati con la formula di Teicholtz è possibile, anche partendo da semplici misure monodimensionali, determinare la frazione di eiezione (FE) percentuale del ventricolo sinistro:

$$FE = (VTD - VTS)/VTD \times 100$$

dove VTD sta per volume telediastolico e VTS per volume telesistolico del ventricolo sinistro. I valori normali di riferimento per quanto riguarda la frazione di eiezione sono ampiamente diffusi e conosciuti anche in ambito non strettamente cardiologico; tradizionalmente viene considerata normale una frazione di eiezione > 55%, mentre valori compresi tra il 45 ed il 55% indicano una lieve disfunzione sistolica, valori tra il 35 ed il 45% una moderata disfunzione sistolica ed infine valori < 35% identificano un gruppo di pazienti con severa riduzione della frazione di eiezione.

Il principale limite dell'utilizzo delle misure M-mode per descrivere la funzione globale del ventricolo sinistro si osserva in quei pazienti, in particolare con cardiopatia ischemica, ma anche con cardiomiopatia di altra origine, che presentano anomalie della cinetica segmentaria, nei quali il ristretto settore esplorato può non essere rappresentativo della funzione complessiva ventricolare sinistra. È intuitivo inoltre che i valori di volume ventricolare e di frazione di eiezione determinati a partire da una misura lineare vanno utilizzati con estrema cautela in campo clinico, in quanto errori di misura anche minimi possono essere amplificati enormemente dall'elevazione cubica del dato.

Con metodica M-mode può essere misurata con buona affidabilità anche la massa ventricolare sinistra^{54,55}, la quale costituisce un fattore di rischio indipendente di mortalità e morbilità cardiovascolare⁵⁶⁻⁵⁹. Sono stati proposti vari metodi per stimare la massa del ventricolo sinistro (Penn Convention, metodo American Society of Echocardiography, metodo di Devereux) e tutti si basano sull'assunzione teorica che il volume del miocardio equivale al volume totale del ventricolo contenuto all'interno della sua superficie epicardica meno il volume della cavità. Più comunemente, in clinica, viene utilizzata l'equazione di regressione di Devereux^{54,55}, secondo la quale:

$$\text{Massa} = 0.80 \times 1.04 \times [(DTD + PP + SIV)^3 - DTD^3] + 0.6 \text{ g}$$

dove DTD è il diametro telediastolico, PP lo spessore della parete posteriore e SIV lo spessore del setto interventricolare, che si assume convenzionalmente come parte integrante del ventricolo sinistro. I metodi M-mode per il calcolo della massa ventricolare sinistra sono stati validati mediante studi autoptici ed è stata riscontrata anche una discreta correlazione con i segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra^{60,61}.

Un altro indice che può essere agevolmente derivato sulla base delle misurazioni M-mode e che è in grado di fornire utili informazioni di tipo fisiopatologico e prognostico è dato dallo spessore relativo di parete, il quale si calcola nel seguente modo:

$$\text{Spessore relativo di parete} = 2 \times \text{PP/DTD}$$

L'ipertrofia concentrica viene definita come ispessimento delle pareti senza dilatazione della cavità ventricolare sinistra ed è caratterizzata da uno spessore relativo di parete aumentato ($\geq 45\%$); l'ipertrofia eccentrica, invece, è caratterizzata da incremento di massa e dilatazione della cavità ventricolare sinistra con spessore relativo di parete normale ($< 45\%$). Nei pazienti con ipertensione arteriosa è stato dimostrato che un'ipertrofia di tipo concentrico è associata ad un'incidenza più elevata di eventi cardiovascolari avversi⁶².

È stato suggerito che informazioni più accurate e meno influenzabili da un'alterata geometria del ventricolo sinistro possono derivare dalla determinazione di indici di funzione misurati a metà degli spessori di parete⁶³. In effetti le fibre miocardiche circonferenziali, responsabili dell'accorciamento dell'asse trasverso del ventricolo sinistro sono situate al centro dello spessore della parete tra due strati di fibre longitudinali, le quali determinano l'accorciamento sistolico del ventricolo sinistro lungo il suo asse longitudinale. È stato proposto di utilizzare a questo proposito la frazione di accorciamento centroparietale. Il diametro telediastolico a metà spessore si ottiene facilmente aggiungendo al diametro misurato all'endocardio 1/2 dello spessore combinato di setto interventricolare e parete posteriore in diastole. Il diametro telesistolico centroparietale si ottiene analogamente aggiungendo al diametro telesistolico misurato all'endocardio 1/2 dello spessore combinato in sistole di setto interventricolare e parete posteriore⁶⁴. È stato osservato che tanto maggiore è lo spessore delle pareti ventricolari, tanto maggiore è la sovrastima della funzione di pompa utilizzando la frazione di accorciamento endocardico^{63,65,66}.

Un altro parametro molto semplice da rilevare e che può essere di utilità nell'ambito di una valutazione poliparametrica della funzione sistolica del ventricolo sinistro è la misurazione della distanza tra il punto di massimo spostamento anteriore o punto E dell'ecogramma mitralico ed il punto di massima escursione posteriore del setto interventricolare (distanza E-setto). Questa misura si è dimostrata correlata alla frazione di eiezione del ventricolo sinistro misurata all'angiografia, in quanto la distanza E-setto tende ad aumentare in ventricoli con frazione di eiezione ridotta sia per l'antiorizzazione del setto secondaria alla dilatazione della camera ventricolare, che per la ridotta apertura della mitrale, conseguente al diminuito flusso attraverso la valvola⁶⁷. Il valore normale della distanza E-setto è ≤ 5 mm, mentre valori > 7 mm indicano con buona specificità e sensibilità una frazione di eiezione $< 45\%$ ⁶⁸.

Ecocardiografia bidimensionale. La metodica bidimensionale consente nei suoi diversi approcci una visualizzazione in tempo reale della cinetica ventricolare sinistra nella sua globalità permettendo di ottenere informazioni accurate ed attendibili anche in caso di ventricoli con geometria distorta o con anomalie della cinesi regionale, in cui i modelli estrapolati dalla metodica monodimensionale possono essere poco affidabili.

Per la valutazione dei volumi¹⁻³, e quindi della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, sono stati proposti diversi modelli geometrici (ellissoide mono piano, ellissoide biplano, cilindro emiellissoide, cilindro-cono, sommazione dei dischi) applicabili alla determinazione di area e lunghezza o di lunghezza e diametro della camera ventricolare in approccio apicale 4 e 2 camere (Fig. 2). Il metodo che ha incontrato il più ampio successo, e che viene comunemente utilizzato in clinica, è quello della sommazione dei dischi, basato sulla regola di Simpson⁶⁹⁻⁷¹. Il volume globale viene calcolato come la sommatoria dei volumi di una serie di sezioni cilindriche sovrapposte di forma simile (Fig. 3); il calcolo è tanto più accurato quanto più numerose sono le sezioni sommate. Questo metodo, del quale sono state sviluppate varianti modificate per una più pratica utilizzazione, ha il vantaggio di non richiedere assunzioni teoriche sulla forma del ventricolo ed è pertanto utilizzabile anche in presenza di importanti alterazioni della geometria ventricolare ed in presenza di aneurismi. Tutti gli ecocardiografi di ultima generazione incorporano nel

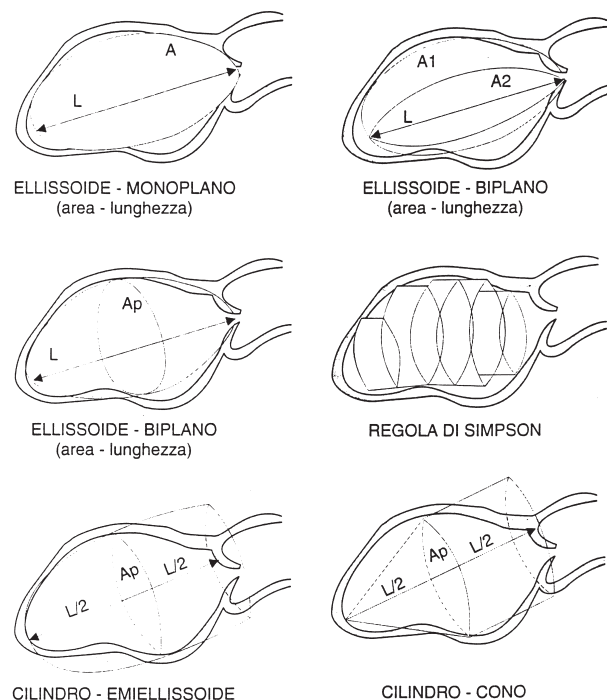


Figura 2. Rappresentazione schematica dei diversi modelli geometrici utilizzati per la misurazione dei volumi ventricolari con tecnica ecocardiografica bidimensionale. Da Nicolosi e Zanuttini¹, modificata.

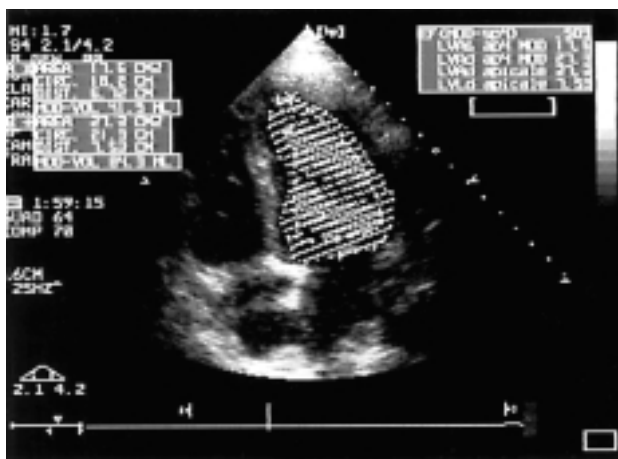


Figura 3. Calcolo della frazione di eiezione con metodo dei dischi (Simpson modificato); gli algoritmi integrati nell'ecocardiografo forniscono automaticamente i valori dei volumi del ventricolo sinistro e della frazione di eiezione.

software applicativo gli algoritmi per il calcolo dei volumi a partire dalle immagini bidimensionali *freeze* e opportunamente planimtrate dall'operatore, rispettivamente in telesistole ed in telediastole, ovviando alla necessità di eseguire operazioni matematiche complicate e *time-consuming* e riducendo la probabilità di errori.

È stato dimostrato che vi è una buona correlazione tra i volumi misurati con ecocardiografia bidimensionale ed angiografia, anche se in generale la metodica ecocardiografica tende a sottostimare i volumi ventricolari^{1,72}. Questo fenomeno può verificarsi per una serie di ragioni; innanzitutto le sezioni ventricolari possono non essere massimalizzate, in particolare con inadeguata visualizzazione dell'apice del ventricolo. Nella metodica angiografica, inoltre, il mezzo di contrasto riempie gli interstizi tra le trabecole muscolari, mentre l'ecocardiografia tende ad escludere questa parte di volume ventricolare (Fig. 4). Nonostante queste limitazioni teoriche, tuttavia, la frazione di eiezione calcolata con ecocardiografia bidimensionale presenta una correlazione molto buona con quella misurata con cineventricolografia e con scintigrafia con radionuclidi⁷³. Con metodica bidimensionale è possibile anche misurare la massa del ventricolo sinistro con vari metodi, ma queste modalità non hanno dimostrato significativi vantaggi rispetto all'M-mode tradizionale⁷⁴.

Il volume telesistolico calcolato con ecocardiografia bidimensionale rappresenta un indicatore di funzione ventricolare di elevato contenuto prognostico indipendentemente dalla frazione di eiezione in diverse cardiopatie^{14,15,75}.

Anche il volume telediastolico naturalmente possiede rilevanza prognostica, ma in misura inferiore. Vi sono inoltre problemi tecnici nel misurare correttamente il volume telediastolico del ventricolo sinistro, in quanto in diastole la parete endocardica è liscia e meno facilmente identificabile a livello dell'apice e

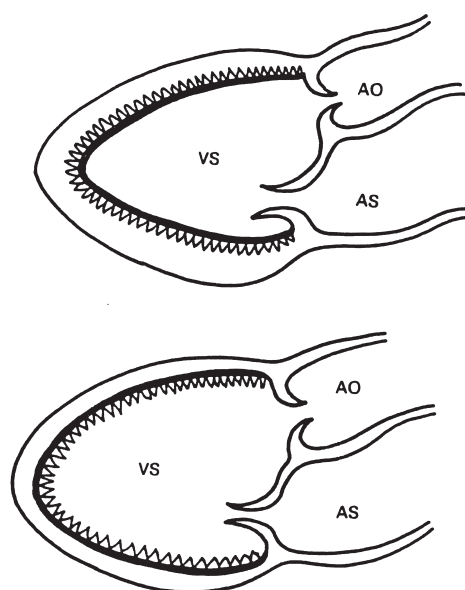


Figura 4. Il contorno ecocardiografico (sopra) segue il margine interno delle trabecole muscolari, mentre la ventricolografia angiografica mette in rilievo il margine esterno delle trabecole stesse. I volumi ecocardiografici tendono pertanto a sottostimare quelli angiografici. AO = aorta; AS = atrio sinistro; VS = ventricolo sinistro. Da Nicolosi e Zanuttini¹, modificata.

della parete laterale, mentre in sistole l'endocardio è rugoso ed ispessito e planimetrabile con maggiore facilità. Per questo motivo la misura del volume telesistolico si è dimostrata maggiormente riproducibile e soggetta a minore variabilità interosservatore ed intraosservatore⁷⁶.

Recentemente è stato osservato che l'utilizzo della seconda armonica può migliorare la risoluzione dei bordi endocardici rispetto all'acquisizione con imaging fondamentale rendendo quindi più affidabile il calcolo della frazione di eiezione⁷⁷; è stato segnalato, tuttavia, che l'imaging con seconda armonica tende a far sottostimare le dimensioni della cavità ventricolare e consensualmente a sovrastimare gli spessori delle pareti⁷⁸, per cui questa tecnologia andrebbe allo stato attuale utilizzata con cautela per il calcolo dei volumi, in attesa di ulteriori validazioni. L'uso combinato di mezzi di contrasto ecografici (microbolle sonicate in grado di superare integre il circolo polmonare) può incrementare ulteriormente la risoluzione dell'interfaccia sangue-endocardio permettendo una migliore attendibilità e riproducibilità delle misurazioni⁷⁹. Anche a questo proposito, peraltro, è stato documentato che vi può essere una sottostima dei volumi, in particolare di quello telesistolico, ed una sovrastima della frazione di eiezione in rapporto all'angiografia; questo fenomeno potrebbe essere causato dalla distruzione delle microbolle durante la sistole, in particolare nella regione apicale⁸⁰. Considerato il costo ancora piuttosto elevato dei mezzi di contrasto ecocardiografici, non vanno comunque trascurate considerazioni di ordine economico e di rapporto costo/beneficio, le quali sicuramente limitano considerevolmente allo

stato attuale le indicazioni all'uso dell'ecocontrasto-grafia per il semplice calcolo dei volumi e della frazione di eiezione.

Nella pratica clinica è piuttosto comune la determinazione visuale della frazione di eiezione. È stato dimostrato infatti che la stima visuale della frazione di eiezione, quando praticata da operatori esperti, può essere correlata molto strettamente al valore determinato con metodica angiografica o scintigrafica, in misura addirittura superiore rispetto alle misurazioni ecocardiografiche tradizionali⁸¹⁻⁸⁶. Le linee guida sull'applicazione clinica dell'ecocardiografia dell'American Heart Association e dell'American College of Cardiology raccomandano peraltro che un simile metodo, considerata la sua natura strettamente soggettiva ed operatore-dipendente, sia impiegato solo da medici molto esperti, che abbiano validato la propria capacità di stima della frazione di eiezione nei confronti dei valori ottenuti con metodica non ecocardiografica⁸⁷. Secondo le linee guida nordamericane la frazione di eiezione ottenuta con metodo *visual* può essere riportata nel referto ecocardiografico in modo quantitativo oppure in modo qualitativo come aumentata, normale, ridotta in misura lieve, moderata o severa. Va sottolineato, comunque, che anche nel caso che i volumi e la frazione di eiezione vengano effettivamente misurati utilizzando uno dei metodi quantitativi citati precedentemente, l'operatore esperto deve utilizzare la propria capacità di stima visuale come una sorta di controllo interno di qualità e nell'eventualità di valori molto discrepanti con quelli attesi è opportuno ripetere più volte le misurazioni.

Recentemente in alcuni ecocardiografi è stata introdotta la possibilità di rilevazione automatica dei contorni endocardici (*automatic boundary detection* o *acoustic quantification*), la quale consente di poter effettuare un'analisi *on-line* dei volumi del ventricolo sinistro e della frazione di eiezione⁸⁸⁻⁹³. Il software utilizza un algoritmo in grado di analizzare i rilievi acustici integrati di retrodiffusione degli ultrasuoni (*back-scattering*) in modo da differenziare il sangue dai tessuti. L'operatore deve identificare una regione di interesse, corrispondente al ventricolo sinistro, all'interno della quale il sistema elabora e rappresenta in tempo reale le modificazioni cicliche dei volumi e la frazione di eiezione (Fig. 5). È stato documentato che i volumi ventricolari misurati con questa tecnica tendono a sottostimare sistematicamente i volumi digitalizzati a mano *off-line* in modo tradizionale, in particolare perché i muscoli papillari vengono esclusi dal rilievo automatico del contorno, mentre vengono inclusi planimetrando la cavità secondo le regole dell'American Society of Echocardiography⁴¹. Nonostante l'estremo interesse teorico rivestito dalla tecnica di rilievo automatico del contorno, va rilevato che questa presenta tuttora consistenti limitazioni che ne riducono la possibilità di uso routinario in clinica, soprattutto per l'elevata variabilità tra battito e battito e con le fasi respiratorie, per la ne-

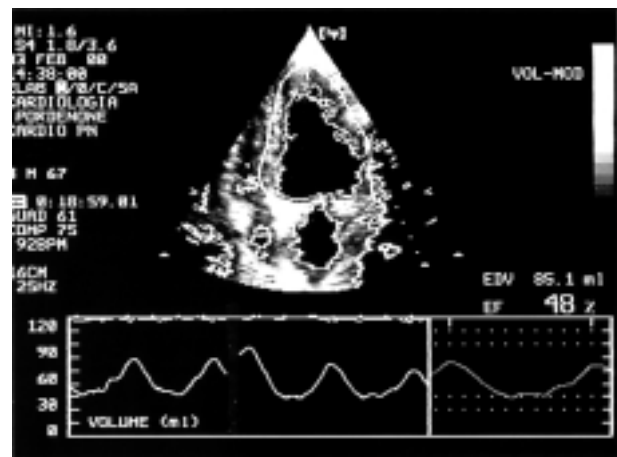


Figura 5. La determinazione automatica dei contorni endocardici, all'interno della regione di interesse scelta dall'operatore, consente di visualizzare in tempo reale le modificazioni dei volumi ventricolari e la frazione di eiezione.

cessità di ottime finestre acustiche e per la frequente fuoriuscita di parte della cavità ventricolare dalla regione di interesse.

Un altro indice molto semplice da rilevare e che può fornire utili informazioni sulla funzione ventricolare sinistra è la misurazione dell'escursione sistolica dell'anello mitralico dalla base verso l'apice del cuore^{94,95}. Questo indice, che valuta l'accorciamento delle fibre miocardiche orientate longitudinalmente, viene misurato generalmente in sezione apicale 4 camere e nel soggetto normale è ≥ 15 mm; una riduzione dell'escursione sistolica dell'anello mitralico può rivelarsi un indicatore molto sensibile di iniziale disfunzione ventricolare sinistra alterandosi frequentemente in una fase precoce della malattia, quando la frazione di accorciamento può essere ancora normale.

È stato osservato inoltre che, con il progredire della dilatazione e della disfunzione contrattile, il ventricolo sinistro tende a modificare la sua forma divenendo tendenzialmente globoso e sferico e perdendo il caratteristico aspetto allungato ed ellittico. Studi clinici hanno dimostrato che il grado di sfericità del ventricolo sinistro è correlato alla prognosi a distanza sia nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa che in quelli con pregresso infarto miocardico^{2,96}. L'indice di sfericità più semplice da calcolare è dato dal rapporto tra l'asse corto e l'asse lungo del ventricolo sinistro, misurato in sezione 4 camere apicale: quanto più il valore del rapporto si avvicina a 1, tanto maggiore sarà il grado di sfericità della camera.

Ecocardiografia tridimensionale. La ricostruzione ecocardiografica tridimensionale del ventricolo sinistro permette di calcolare i volumi del ventricolo sinistro con buona affidabilità⁹⁷⁻¹⁰¹. Da un punto di vista teorico questa tecnica offre il vantaggio di contenere meno errori sistematici rispetto alle semplici misurazioni bidimensionali, in particolare nei ventricoli con geome-

tria distorta e con modellistica asimmetrica di contrazione. La diffusione ancora limitata dei software applicativi e la necessità di analisi *off-line* spesso complicate e dispendiose in termini di tempo riducono allo stato attuale l'effettiva importanza di questa metodica nella pratica clinica quotidiana. Vi sono tuttavia alcune segnalazioni molto recenti di utilizzo di metodologie semplificate di acquisizione tridimensionale in tempo reale delle immagini, spesso in associazione con imaging in seconda armonica, rilievo automatico dei contorni e/o contrastografia, le quali sembrano dare risultati molto promettenti nella valutazione dei volumi ventricolari, anche se questi studi restano da validare su larga scala¹⁰²⁻¹⁰⁴.

Ecocardiografia transesofagea. La metodica transesofagea non viene comunemente utilizzata con lo scopo di ottenere informazioni aggiuntive sulla funzione sistolica del ventricolo sinistro in condizioni normali, in quanto nella maggior parte dei casi l'approccio transtoracico può considerarsi esauriente. Vi sono, peraltro, perlomeno due situazioni in cui la metodica transesofagea diventa determinante: 1) il monitoraggio intraoperatorio, 2) la valutazione di pazienti critici sottoposti ad intubazione e ventilazione assistita.

La valutazione intraoperatoria della funzione sistolica globale del ventricolo sinistro può rivestire un ruolo importante nel corso di alcuni interventi cardiocirurgici, fornendo informazioni molto utili sia all'anestesista che al chirurgo stesso. Sono state suggerite diverse metodologie di studio, ma le semplici misure derivate da un asse corto del ventricolo sinistro, ottenute generalmente in approccio transgastrico a livello dei muscoli papillari, si sono dimostrate le più utili clinicamente^{105,106}. L'ecocardiografia transesofagea con sonda multiplana e utilizzo di sezioni multiple, viceversa, può essere molto importante per l'identificazione intraoperatoria di miocardio vitale con test provocativi e per la valutazione del recupero funzionale dopo rivascolarizzazione miocardica¹⁰⁷.

Nelle unità di terapia intensiva, l'ecocardiografia transesofagea si è rivelata nettamente superiore a quella transtoracica nello studio dei pazienti critici sottoposti a ventilazione meccanica a pressione positiva⁸⁷; in particolare è stato osservato che in caso di ipotensione arteriosa inspiegabile la metodica transesofagea consente, rispetto all'ecocardiografia transtoracica, di ottenere informazioni molto superiori, in grado di modificare sensibilmente le strategie terapeutiche, sia riguardanti la diagnosi eziologica che la valutazione della funzione ventricolare sinistra¹⁰⁸.

Ecocardiografia intracardiaca. È stata proposta la valutazione dei volumi e della frazione di eiezione del ventricolo sinistro mediante valutazione ultrasonografica intracardiaca utilizzando un catetere munito di un trasduttore da 10 MHz¹⁰⁹. Questa metodica ha fornito risultati abbastanza buoni, ma si tratta di una metodica

invasiva il cui impiego routinario in clinica non pare al momento giustificato; potrebbe comunque rappresentare in prospettiva un'alternativa alla tradizionale cineangiografia con mezzo di contrasto in corso di cateeterismo cardiaco.

Altri indici ecocardiografici Doppler di funzione sistolica

La funzione sistolica globale del ventricolo sinistro corrisponde da un punto di vista teorico all'entità dell'accorciamento delle fibre muscolari del ventricolo stesso che si verifica in sistole. L'entità dell'accorciamento è influenzata peraltro da numerose variabili, le più importanti delle quali sono: 1) la frequenza cardiaca, 2) il precarico, vale a dire l'entità dello stiramento iniziale della fibra in telediastole, 3) il postcarico, cioè la forza che si oppone durante l'eiezione all'accorciamento della fibra, e 4) la contrattilità intrinseca del miocardio. Tutti gli indici della fase di eiezione sistolica sopradescritti sono fortemente influenzati dall'interrelazione di questi fattori, in particolare da precarico e postcarico, i quali sono fisiologicamente molto variabili anche nello stesso paziente. Numerosi sforzi, pertanto, sono stati compiuti nel campo della ricerca clinica ecocardiografica allo scopo di identificare indici di funzione sistolica indipendenti dalle condizioni di carico^{49-51,110-116}. Tra questi indici sono stati studiati lo stress di parete meridiano e circonferenziale (direttamente proporzionale alle dimensioni ed alla pressione nella cavità ed inversamente proporzionale allo spessore di parete), l'elastanza (relazione pressione/volume in telesistole), la relazione frazione di accorciamento/stress telesistolico, la relazione tra velocità media di accorciamento circonferenziale e stress telesistolico. Sfortunatamente, nonostante le interessanti premesse teoriche, questi indici si sono dimostrati, oltre che indaginosi da misurare, non sempre indipendenti dalle condizioni di precarico e postcarico; inoltre negli studi clinici si è osservata un'ampia sovrapposizione di valori tra soggetti normali e patologici, per cui l'interesse di tali indici rimane prettamente speculativo, applicabile a studi di popolazione, mentre l'utilizzo nella pratica clinica per il *decision-making* nel singolo paziente rimane problematico.

Un'applicazione interessante della metodica Doppler ad onda continua allo studio della funzione sistolica è data dalla possibilità di misurare il rapporto dP/dt mediante l'analisi del profilo di velocità Doppler del reflusso mitralico¹¹⁷⁻¹²⁰. Questo indice di contrattilità viene stimato in modo attendibile misurando il tempo occorrente al gradiente di pressione atrioventricolare, calcolato con la formula di Bernoulli modificata, per aumentare di una certa entità predefinita; generalmente si calcola il tempo necessario al gradiente per passare da una velocità di 1 m/s (pari ad un gradiente di 4 mmHg) ad una velocità di 3 m/s (che corrisponde ad un gra-

diente di 36 mmHg). Il dP/dt corrisponde al rapporto tra la differenza di pressione (36-4 mmHg = 32 mmHg) e la differenza di tempo misurata in secondi sul velocitogramma mitralico. Questo indice potrebbe rappresentare un'utile misura della contrattilità miocardica, relativamente indipendente da precarico e postcarico in ventricoli di forma normale senza difetti di conduzione; vi sono peraltro dei dubbi sulla sua reale attendibilità nei pazienti con ventricoli dilatati e con QRS allungato, per cui l'utilità clinica di tale parametro rimane controversa^{121,122}.

Valutazione ecocardiografica della gittata sistolica e della portata cardiaca

Un primo metodo molto semplice per calcolare la portata cardiaca, sopra ricordato, consiste nel calcolo della gittata sistolica come differenza tra il volume telediastolico (VTD) e quello telesistolico (VTS) del ventricolo sinistro (misurati sia con metodica M-mode che al bidimensionale). La portata cardiaca (PC) si calcola nel modo seguente, tenendo conto naturalmente della frequenza cardiaca (FC):

$$PC = (VTD - VTS) \times FC$$

Questo calcolo molto semplice viene eseguito direttamente dall'ecocardiografo e mantiene una buona affidabilità in assenza di insufficienza mitralica significativa. È interessante notare che la gittata sistolica misurata all'eco bidimensionale si correla con la gittata sistolica determinata con metodo angiografico in misura superiore rispetto ai valori assoluti dei volumi, in quanto l'errore sistematico dovuto alla sottostima dei volumi, per i motivi ricordati precedentemente, viene annullato dalla sottrazione degli stessi³.

Il metodo più utilizzato, tuttavia, per il calcolo della gittata sistolica, in quanto attendibile anche in presenza di rigurgito mitralico, consiste nel prodotto dell'integrale tempo-velocità in cm/s misurato a livello del tratto di efflusso del ventricolo sinistro, moltiplicato per l'area di sezione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro stesso (in cm²) ottenibile come $\pi \times \text{raggio}^2$. Il risultato viene espresso in cm³/s ed il calcolo della portata con questo metodo si è dimostrato attendibile presentando nella maggior parte degli studi buoni valori di correlazione con la portata misurata con termodiluzione¹²³⁻¹²⁵, anche se è stata osservata una significativa discrepanza tra le due metodiche in corso di modificazioni acute delle condizioni emodinamiche¹²⁶.

Riassunto

La valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro rappresenta uno dei campi di maggior interesse della metodica ecocardiografica. In questa rassegna vengono analizzati i più comuni indici ecocardiografici e Doppler di funzione sistolica, con particolare riferimento alla fattibilità, riproducibilità e possibilità di applicazione concreta nella pratica clinica quotidiana di ciascuno di essi. Vengono presentate le modalità di calcolo e le caratteristiche fisiopatologiche delle misurazioni lineari, dei volumi e dei principali indici di funzione derivabili con tecnica mono e bidimensionale (tra i quali la frazione di accorciamento endocardico e centroparietale, la frazione di eiezione, la velocità di accorciamento circonferenziale, gli indici di forma, lo spessore relativo di parete, la distanza E-setto). Vengono inoltre analizzati una serie di indici alternativi ecocardiografici Doppler, meno dipendenti dal punto di vista teorico dalle condizioni di precarico e postcarico (quali lo stress di parete meridiano e circonferenziale, la relazione frazione di accorciamento/stress telesistolico, la relazione tra velocità media di accorciamento circonferenziale e stress telesistolico, il rapporto dP/dt ottenuto dalla curva Doppler di rigurgito mitralico) sottolineandone peraltro la scarsa applicabilità nel *decision-making* clinico. Vengono infine descritte le interessanti possibilità offerte dalle nuove tecnologie ecocardiografiche per lo studio della funzione sistolica: l'imaging con seconda armonica, l'ecocontrastografia, l'*acoustic quantification*, l'ecocardiografia tridimensionale ed intracardiaca.

Parole chiave: Ecocardiografia; Funzione sistolica.

Bibliografia

1. Nicolosi GL, Zanuttini D. Funzione ventricolare. In: Slavich G, ed. Ecocardiografia clinica. Padova: Piccin Nuova Libreria, 1989: 259-323.
2. Aurigemma GP, Douglas PS, Gaasch WH. Quantitative evaluation of left ventricular structure, wall stress, and systolic function. In: Otto CM, ed. The practice of clinical echocardiography. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 1-24.
3. Badano L, Nicolosi GL. Funzione ventricolare sistolica. In: Nicolosi GL, ed. Trattato di ecocardiografia clinica. Padova: Piccin Nuova Libreria, 1999: 563-8.
4. Krumholz HM, Douglas PS, Goldman L, Waksmonski C. Clinical utility of transthoracic two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 125-31.
5. Echeverria HH, Bilsker MS, Myerburg RJ, Kessler KM. Congestive heart failure: echocardiographic insights. Am J Med 1983; 75: 750-5.
6. Aguirre FV, Pearson AC, Lewen MK, McCluskey M, Labovitz AJ. Usefulness of Doppler echocardiography in the diagnosis of congestive heart failure. Am J Cardiol 1989; 63: 1098-102.
7. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Circulation 1993; 87 (Suppl VI): VI17-VI23.
8. Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. Circulation 1994; 90: 2772-9.

9. Risum O, Nitter-Hauge S, Abdelnoor M, Levorstad K, Arafa O, Svennevig JL. Mortality and morbidity after coronary artery by-pass surgery related to preoperative left ventricular ejection fraction: a follow-up study. *Eur Heart J* 1996; 17: 874-9.
10. Gaasch WH. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA* 1994; 271: 1276-80.
11. Senni M, Rodeheffer RJ, Tribouilloy CM, et al. Use of echocardiography in the management of congestive heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 164-70.
12. Friesinger GC II. Outcomes researches: evaluating the impact of echocardiography in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 171-3.
13. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery (CASS) registry. *Circulation* 1982; 66: 562-8.
14. White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44-51.
15. Aurigemma GP, Gaasch WH, Villegas B, Meyer TE. Non-invasive assessment of left ventricular mass, chamber volume, and contractile function. *Curr Probl Cardiol* 1995; 20: 361-440.
16. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.
17. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
18. Bonarjee VV, Carstensen S, Caidhal K, Nilsen DW, Edner M, Berning J. Attenuation of left ventricular dilation after acute myocardial infarction by early initiation of enalapril therapy. CONSENSUS II Multicenter Study Group. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1004-9.
19. Rumberger JA. Ventricular dilatation and remodeling after myocardial infarction. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 664-74.
20. Nicolosi GL, Latini R, Marino P, et al. The prognostic value of pre-discharge two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Eur Heart J* 1996; 17: 1646-56.
21. Shah PM. Echocardiography in congestive or dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 1988; 1: 20-30.
22. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 1729-35.
23. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
24. Feild BJ, Baxley WA, Russell RO Jr, et al. Left ventricular function and hypertrophy in cardiomyopathy with depressed ejection fraction. *Circulation* 1973; 47: 1022-31.
25. Soufer R, Wohlgeleit D, Vita NA, et al. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1032-6.
26. Schuler G, Peterson KL, Johnson A, et al. Temporal response of left ventricular performance to mitral valve surgery. *Circulation* 1979; 59: 1218-31.
27. Borow KM, Green LH, Mann T, et al. End-systolic volume as a predictor of postoperative left ventricular performance in volume overload from valvular regurgitation. *Am J Med* 1980; 68: 655-63.
28. Crawford MH, Soucek J, Oprian CA, et al. Determinants of survival and left ventricular performance after mitral valve replacement. Department of Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *Circulation* 1990; 81: 1173-81.
29. Zile MR. Chronic aortic and mitral regurgitation. Choosing the optimal time for surgical correction. *Cardiol Clin* 1991; 9: 239-53.
30. Henry WL, Bonow RO, Borer JS, et al. Observations on the optimum time for operative intervention for aortic regurgitation. I. Evaluation of the results of aortic valve replacement in symptomatic patients. *Circulation* 1980; 61: 471-83.
31. Henry WL, Bonow RO, Rosing DR, Epstein SE. Observations on the optimum time for operative intervention for aortic regurgitation. II. Serial echocardiographic evaluation of asymptomatic patients. *Circulation* 1980; 61: 484-92.
32. Fioretti P, Roelandt J, Bos RJ, et al. Echocardiography in chronic aortic insufficiency. Is valve replacement too late when left ventricular end-systolic dimension reaches 55 mm? *Circulation* 1983; 67: 216-21.
33. Tornos MP, Permanyer-Miralda G, Evangelista A, et al. Clinical evaluation of a prospective protocol for the timing of surgery in chronic aortic regurgitation. *Am Heart J* 1990; 120: 649-57.
34. Bonow RO, Picone AL, McIntosh CL, et al. Survival and functional results after valve replacement for aortic regurgitation from 1976 to 1983: impact of preoperative left ventricular function. *Circulation* 1985; 72: 1244-56.
35. Bonow RO, Dodd JT, Maron BJ, et al. Long-term serial changes in left ventricular function and reversal of ventricular dilation after valve replacement for chronic aortic regurgitation. *Circulation* 1988; 78: 1108-20.
36. Carabello BA. Timing of valve replacement in aortic stenosis. Moving closer to perfection. *Circulation* 1997; 95: 2241-3.
37. Antonini-Canterin F, Cattarini G, Ciani R, Piazza R, Frassani R, Faggiano P. Stenosi valvolare aortica. Linee guida SIEC. Milano: Syntagma Edizioni, 1999: 173-6.
38. Antonini-Canterin F, Nicolosi GL, Burelli C, Cervesato E, Pavan D, Zanuttini D. The ejection fraction-velocity ratio: validation of a new echocardiographic Doppler index for identifying patients with severe aortic stenosis. (abstr) *Circulation* 1998; 98 (Suppl I): I-92.
39. Orsinelli DA, Aurigemma GP, Battista S, Krendel S, Gaasch WH. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis. A high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1679-83.
40. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
41. Schiller NB, Shah P, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
42. Antonini-Canterin F, Cervesato E, Pavan D, Nicolosi GL. Archiviazione e refertazione standardizzata in ecocardiografia: l'esperienza di Pordenone. In: *Ecocardiografia 1997. Atti dell'VIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare*. Milano, 1997: 197-202.
43. Friedman MJ, Roeske WR, Sahn DJ, Larson D, Goldberg SJ. Accuracy of M-mode echocardiographic measurements of the left ventricle. *Am J Cardiol* 1982; 49: 716-23.

44. Lapido GOA, Dunn FG, Prigle TH, Bastian B, Lawrie TD. Serial measurements of left ventricular dimensions by echocardiography. Assessment of week-to-week, inter- and intraobserver variability in normal subjects and patients with valvular heart disease. *Br Heart J* 1980; 44: 284-9.
45. de Leonardis V, Cinelli P. Evidence of no interobserver variability in M-mode echocardiography. *Clin Cardiol* 1986; 9: 324-6.
46. Wallerson DC, Devereux RB. Reproducibility of echocardiographic left ventricular measurements. *Hypertension* 1987; 9 (Suppl II): II6-II18.
47. Mason SJ, Fortuin NJ. The use of echocardiography for quantitative evaluation of left ventricular function. *Prog Cardiovasc Dis* 1978; 21: 119-32.
48. Popp RL. M-mode echocardiographic assessment of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1312-8.
49. Colan SD, Borow KM, Neumann A. Left ventricular end-systolic wall stress-velocity of fiber shortening relation: a load independent index of myocardial contractility. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 715-24.
50. Kass DA, Maughan WL, Guo ZW, Kono A, Sunagawa K, Sagawa K. Comparative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationship. *Circulation* 1987; 76: 1422-36.
51. Segar DS, Moran M, Ryan T. End-systolic regional wall stress-length and stress-shortening relations in an experimental model or normal, ischemic and reperfused myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1651-60.
52. Teicholtz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determination: echocardiographic-angiographic correlations in presence and absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976; 37: 7-11.
53. Kronik G, Slany J, Mossbacher H. Comparative value of eight M-mode echocardiographic formulas for determining left ventricular stroke volume. A correlative study with thermodilution and left ventricular single-plane cineangiography. *Circulation* 1979; 70: 1308-16.
54. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
55. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison with necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.
56. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
57. Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G, Cooper RS. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1992; 117: 831-6.
58. Bolognese L, Dellavesa P, Rossi L, Sarasso G, Bongo AS, Scianaro MC. Prognostic value of left ventricular mass in uncomplicated acute myocardial infarction and one vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1-5.
59. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic value of left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 197-202.
60. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, et al. Standardization of M-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1222-30.
61. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham study. *Circulation* 1987; 75: I26-I33.
62. Devereux RB. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 885-7.
63. de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93: 259-65.
64. de Simone G, Galderisi M, Astarita C, Ferretti GF. Ipertensione arteriosa. Linee guida SIEC. Milano: Syntagma Edizioni, 1999: 122-6.
65. Shimizu G, Hirota Y, Kita Y, Kawamura K, Saito T, Gaasch WH. Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension. Myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 1991; 83: 1676-84.
66. Aurigemma GP, Silver KH, Priest MA, Gaasch WH. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 195-202.
67. Massie BM, Schiller NB, Ratschin RA, Parmley WW. Mitral-septal separation: new echocardiographic index of left ventricular function. *Am J Cardiol* 1977; 39: 1008-16.
68. Ahmadpour H, Shah AA, Allen JW, Edmiston WA, Kim SJ, Haywood LJ. Mitral E-point septal separation: a reliable index of left ventricular performance in coronary artery disease. *Am Heart J* 1983; 106: 21-8.
69. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1979; 60: 547-55.
70. Starling MR, Crawford MH, Sorensen SG, Levi B, Richards KL, O'Rourke RA. Comparative accuracy of apical biplane cross-sectional echocardiography and gated equilibrium radionuclide angiography for estimating left ventricular size and performance. *Circulation* 1981; 63: 1075-84.
71. Erbel R, Schweizer P, Lambertz H, et al. Echoventriculography - A simultaneous analysis of two-dimensional echocardiography and cineventriculography. *Circulation* 1983; 67: 205-15.
72. Vuille C, Weyman AE. Left ventricle I: general considerations, assessment of chamber size and function. In: Weyman AE, ed. Principles and practice of echocardiography. 2nd edition. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1994: 575-624.
73. Naik MM, Diamond GA, Pai T, Soffer A, Siegel RJ. Correspondence of left ventricular ejection fraction determinations from two-dimensional echocardiography, radionuclide angiography and contrast cineangiography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 15: 937-42.
74. Park SH, Shub C, Nobrega TP, Bailey KR, Seward JB. Two-dimensional echocardiographic calculation of left ventricular mass as recommended by the American Society of Echocardiography: correlation with autopsy and M-mode echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 119-28.
75. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation* 1994; 89: 68-75.
76. Kuercherer HF, Kee LL, Modin G, Cheitlin MD, Schiller NB. Echocardiography in serial evaluation of left ventricular systolic and diastolic function: importance of image acquisition, quantitation and physiologic variability in clinical and investigational applications. *J Am Soc Echocardiogr* 1991; 4: 203-14.
77. Gonzales MT, Mateos M, Evangelista A, et al. Contrast echocardiography versus harmonic imaging in ejection fraction quantification. (abstr) *Eur Heart J* 1999; 20 (Suppl A): 204.
78. Hirata K, Beppu S, Ota T, et al. Pitfall in echocardiographic measurement using second harmonic imaging: in vitro and in vivo study. (abstr) *Circulation* 1999; 18: I-573.
79. Bezante GP, Schwarz KQ, Brunelli C. Left ventricular endocardial border enhancement by contrast echocardiography. In: *Ecocardiografia* 1999. Atti del IX Congresso

- Nazionale della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare. Milano, 1999: 57-9.
80. Jiang L, Khankirawatana B, Lu P. The accuracy of contrast harmonic imaging for assessment of left ventricular volume and function: comparison with left ventriculogram. (abstr) *Circulation* 1999; 18: I440-I441.
 81. Stamm RB, Carabello BA, Mayers DL, Martin RP. Two-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular ejection fraction: prospective analysis of what constitutes an adequate determination. *Am Heart J* 1982; 104: 136-44.
 82. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 1989; 118: 1259-65.
 83. Mueller X, Stauffer JC, Jaussi A, Goy JJ, Kappenberger L. Subjective visual estimate of left ventricular ejection fraction as an alternative to conventional echocardiographic methods: comparison with contrast angiography. *Clin Cardiol* 1991; 14: 898-902.
 84. Martin RP. Real time ultrasound quantification of ventricular function: has the eyeball replaced or will the subjective become objective? *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 321-3.
 85. Akinboboye O, Sumner J, Gopal A, et al. Visual estimation of ejection fraction by two-dimensional echocardiography: the learning curve. *Clin Cardiol* 1995; 18: 726-9.
 86. van Royen N, Jaffe CC, Krumholz HM, et al. Comparison and reproducibility of visual echocardiographic and quantitative radionuclide left ventricular ejection fractions. *Am J Cardiol* 1996; 77: 843-50.
 87. American College of Cardiology/American Heart Association Practice Guidelines. Guidelines for the clinical application of echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 1686-744.
 88. Perez JE, Waggoner AD, Barzilai B, Melton HE Jr, Miller JG, Sobel BE. On-line assessment of ventricular function by automatic boundary detection and ultrasonic backscattering imaging. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 313-20.
 89. Vanoverschelde JL, Hanet C, Wijns W, Detry JM. On-line quantification of left ventricular volumes and ejection fraction by automated backscatter imaging-assisted boundary detection. Comparison with contrast cineventriculography. *Am J Cardiol* 1994; 74: 633-5.
 90. Morrissey RL, Siu SC, Guerrero JL, Newell JB, Weyman AE, Picard MH. Automated assessment of ventricular volume and function by echocardiography: validation of automated border detection. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 107-15.
 91. Lindower PD, Rath L, Preslar J, Burns TL, Rezai K, Vandenberg BF. Quantification of left ventricular function with an automatic border detection system and comparison with radionuclide ventriculography. *Am J Cardiol* 1994; 73: 195-9.
 92. Bednarz JE, Marcus RH, Lang RM. Technical guidelines for performing automated border detection studies. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 293-305.
 93. Wilson GM, Rahko PS. The clinical utility of automatic boundary detection for the determination of left ventricular volume: a comparison with conventional off-line echocardiographic quantification. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 822-9.
 94. Pai RG, Bodenheimer MM, Pai SM, Koss JH, Adamick RD. Usefulness of systolic excursion of the mitral annulus as an index of left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 1991; 67: 222-4.
 95. Isaaq K, Munoz del Romeral L, Lee E, Schiller NB. Quantitation of the motion of the cardiac base in normal subjects by Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993; 6: 166-76.
 96. Douglas P, Morrow R, Ioli A, Reichek N. Left ventricular shape, afterload and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 311-5.
 97. Sapin PM, Schroeder KD, Smith MD, DeMaria AN, King DL. Three-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular volume in vitro: comparison with two-dimensional echocardiography and cineventriculography. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1530-7.
 98. Pearlman AS. Measurement of left ventricular volume by three-dimensional echocardiography. Present promise and potential problems. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1538-40.
 99. Handschumacher MD, Lethor JP, Siu SC, et al. A new integrated system for three-dimensional echocardiographic reconstruction: development and validation for ventricular volume with application in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 743-53.
 100. Nosir YF, Fioretti PM, Vletter WB, et al. Accurate measurement of left ventricular ejection fraction by three-dimensional echocardiography. A comparison with radionuclide angiography. *Circulation* 1996; 94: 460-6.
 101. Salustri A. Avanzamenti tecnologici in ecocardiografia. In: Nicolosi GL, ed. *Trattato di ecocardiografia clinica*. Padova: Piccin Nuova Libreria, 1999: 2607-45.
 102. Takuma S, Cabreriza SE, Mendoza L, Schimizu J, Di Tullio MR. Relation between acoustic output and contrast effect using real-time 3D contrast echocardiography. (abstr) *Circulation* 1999; 18: I444-I445.
 103. Cotter B, Masugata H, Strachan MM, Kwan OL, Blanchard DG, DeMaria AN. Second harmonic, real-time 3-dimensional volumetric imaging: feasibility and efficacy in contrast echocardiography. (abstr) *Circulation* 1999; 18: I-357.
 104. Jiang L, Lu P, Rivera E, Harner A, Matoole JJ, O'Leary E. Simplified three-dimensional echocardiography with automated contour tracking to assess left ventricular volume and function: comparison with radionuclide angiography. (abstr) *Circulation* 1999; 18: I357-I358.
 105. Ciani R. Cardiopatia ischemica: studio della funzione ventricolare sinistra e della cinetica zonale. Monitoraggio intra ed extraoperatorio. Complicanze dell'infarto miocardico acuto. In: Nicolosi GL, Bisignani G, eds. *Ecocardiografia transesofagea. Applicazioni cliniche*. Padova: Piccin Nuova Libreria, 1995: 473-513.
 106. Clements F. Monitoring ventricular function in OR. Impact on clinical outcome. In: Otto CM, ed. *The practice of clinical echocardiography*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997: 167-78.
 107. La Canna G. Cardiopatia ischemica: test provocativi e studio del miocardio vitale (valutazione intra- ed extraoperatoria). In: Nicolosi GL, Bisignani G, eds. *Ecocardiografia transesofagea. Applicazioni cliniche*. Padova: Piccin Nuova Libreria, 1995: 515-636.
 108. Heidenreich PA, Stainback RF, Redberg RF, Schiller NB, Cohen NH, Foster E. Transesophageal echocardiography predicts mortality in critically ill patients with unexplained hypotension. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 152-8.
 109. Chen C, Guerrero JL, Vazquez de Prada JA, et al. Intracardiac ultrasound measurement of volume and ejection fraction in normal, infarcted, and aneurysmal left ventricles using a 10-MHz ultrasound catheter. *Circulation* 1994; 90: 1481-91.
 110. Yin FCP. Ventricular wall stress. *Circ Res* 1981; 49: 829-42.
 111. Douglas PS, Reichek N, Plappert T, Muhammad A, St John Sutton MG. Comparison of echocardiographic methods for assessment of left ventricular shortening and wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 945-51.
 112. Suga H, Sagawa K, Shoukas AA. Load independence of in-

- stantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 1973; 32: 314-22.
113. Starling MR, Montgomery DG, Walsh RA. Load dependence of the single beat maximal pressure (stress)/volume ratios in humans. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 345-53.
114. Foulst JM, Loiseau A, Nitenberg A. Size dependence of the end-systolic stress/volume ratio in humans: implications for the evaluation of myocardial contractile performance in pressure and volume overload. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 124-9.
115. Roman MJ, Devereux RB, Cody RJ. Ability of left ventricular stress-shortening relations, end-systolic stress/volume ratio and indirect indexes to detect severe contractile failure in ischemic and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1338-43.
116. Faggiano P, Colucci WS. The force-frequency relation in normal and failing heart. *Cardiologia* 1996; 41: 1155-64.
117. Bargiggia GS, Bertucci C, Recusani F, et al. A new method for estimating left ventricular dP/dt by continuous-wave Doppler-echocardiography. Validation studies at cardiac catheterization. *Circulation* 1989; 80: 1287-92.
118. Chen C, Rodriguez L, Lethor JP, et al. Continuous wave Doppler echocardiography for noninvasive assessment of left ventricular dP/dt and relaxation time constant from mitral regurgitant spectra in patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 970-6.
119. Recusani F. Noninvasive assessment of left ventricular function with continuous wave Doppler echocardiography. *Circulation* 1991; 83: 2141-3.
120. Pai RG, Pai SM, Bodenheimer MM, Adamick RD. Estimation of rate of left ventricular pressure rise by Doppler echocardiography: its hemodynamic validation. *Am Heart J* 1993; 126: 240-2.
121. Borow K, Neumann A, Marcus R, Sareli P, Lang RM. Effects of simultaneous alterations in preload and afterload on measurements of left ventricular contractility in patients with dilated cardiomyopathy: comparison of ejection phase, isovolumetric and end-systolic force-velocity indexes. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 787-95.
122. Xiao HB, Brecker SJ, Gibson DG. Effects of abnormal activation on the time course of the left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992; 68: 403-7.
123. Huntsman LL, Stewart DK, Barnes SR, Franklin SB, Colocousis JS, Hessel EA. Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man. Clinical validation. *Circulation* 1983; 67: 593-602.
124. Ihlen H, Amlie JP, Dale J, et al. Determination of cardiac output by Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1984; 51: 54-60.
125. Nicolosi GL, Pungercic E, Cervesato E, et al. Feasibility and variability of six methods for the echocardiographic and Doppler determination of cardiac output. *Br Heart J* 1988; 59: 299-303.
126. Lu C, Nicolosi GL, Burelli C, et al. Limitations in the assessment of changes of cardiac output by Doppler echocardiography under various hemodynamic conditions. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1370-4.