

# L'ecocardiografia nella valutazione dei pazienti con scompenso cardiaco

Donato Mele

SSD di Cardiologia Non Invasiva, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara

Echocardiography is the most widely used technique for evaluating patients with heart failure owing to its widespread use, non-invasiveness and ability to provide diagnostic, functional, hemodynamic and prognostic information. However, echocardiography is not always used appropriately as regards both clinical indications to the examination and the information gathered in the course of the examination itself. This can lead to repeated, unnecessary or unhelpful echocardiographic evaluations, that is, non-optimal consumption of available resources. The purpose of this article is to describe how to use echocardiography appropriately for assessing patients with heart failure, and to highlight the advantages and limitations of this technique.

**Key words.** Diastolic dysfunction; Echocardiography; Ejection fraction; Heart failure; Myocardial strain.

G Ital Cardiol 2016;17(1):24-40

## INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco (SC) costituisce oggi uno dei maggiori problemi cardiologici e sanitari in generale. Infatti, circa l'1-2% della popolazione adulta nei paesi sviluppati soffre di SC, con una prevalenza che diviene  $\geq 10\%$  fra gli individui di età  $\geq 70$  anni<sup>1</sup>. Anche se le moderne strategie di trattamento dello SC hanno portato negli ultimi anni ad una lieve riduzione della mortalità e ad una relativa riduzione delle ospedalizzazioni<sup>2-4</sup>, gli accessi alle strutture ospedaliere e il consumo di risorse necessarie per la gestione dei pazienti con SC sono ancora elevati.

L'ecocardiografia è una metodica di imaging ampiamente diffusa che è abitualmente impiegata per la valutazione dei pazienti con SC, con una indicazione di classe IC secondo le linee guida europee<sup>5</sup>. L'importanza di tale metodica è sottolineata dal fatto che il suo uso, nei pazienti con SC, si associa ad una riduzione del rischio di mortalità<sup>6,7</sup>. Non sempre, tuttavia, l'ecocardiografia è utilizzata in modo appropriato o ne sono sfruttate a pieno le potenzialità. Può essere opportuna, pertanto, una puntualizzazione sull'argomento che consenta di chiarire come utilizzare al meglio questa metodica per la valutazione dello SC nella pratica clinica.

## LO SCOMPENSO CARDIACO: DEFINIZIONE E TIPI

In base alla definizione delle linee guida americane del 2013<sup>8</sup> lo SC è una sindrome clinica complessa dovuta ad una compromissione strutturale o funzionale del riempimento ventricolare o dell'eiezione del sangue. Le manifestazioni principali dello SC sono la dispnea e l'astenia, che possono limitare la tolleranza allo sforzo, e la ritenzione di liquidi, che può portare a conge-

stione polmonare e/o congestione splancnica e/o edemi periferici. Va detto che non c'è un singolo test utilizzabile per la diagnosi di SC, che ancora oggi è basata sulla raccolta dei sintomi riferiti dal paziente e sull'esame obiettivo. Sintomi e segni, tuttavia, sono aspecifici e possono essere dovuti ad altre condizioni patologiche, come nel caso della dispnea da sforzo nei pazienti con malattie broncopolmonari croniche.

La sindrome clinica dello SC può essere causata da malattie del miocardio, del pericardio, dell'endocardio, delle valvole, dei grossi vasi e anche da anomalie metaboliche. Pertanto SC non è sinonimo di cardiomiopia o di disfunzione del ventricolo sinistro (VS), anche se lo SC può essere associato ad un ampio spettro di anomalie della funzione del VS, sistoliche e diastoliche, che sono spesso responsabili dei sintomi accusati dal paziente.

In base ai valori di frazione di eiezione (FE) si usa distinguere lo SC in una forma con FE ridotta (*heart failure with reduced ejection fraction*, HFrEF) e una con FE conservata (*heart failure with preserved ejection fraction*, HFpEF)<sup>5,8</sup> ma la distinzione fra queste due forme ancora oggi non è chiara né condivisa da tutti<sup>9</sup>. Le linee guida europee del 2012 non fissano un valore cut-off di FE per distinguere i pazienti con HFrEF e HFpEF<sup>5</sup> mentre quelle americane del 2013 propongono due cut-off, uno del 40% per identificare le forme di HFrEF ed uno del 50% per identificare quelle di HFpEF<sup>8</sup>. Questa distinzione lascia una "terra di mezzo" indefinita, quella dei pazienti con FE compresa fra il 40% e il 50%, che non hanno una chiara caratterizzazione. Va anche detto che nelle forme di HFpEF possono essere evidenziate varie anomalie della funzione sistolica del VS utilizzando parametri diversi dalla FE<sup>10</sup> e ciò contribuisce a rendere la distinzione fra le due forme di SC ancora più incerta.

© 2016 Il Pensiero Scientifico Editore  
Ricevuto 03.09.2015; nuova stesura 12.10.2015; accettato 15.10.2015.  
L'autore dichiara nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Donato Mele SSD di Cardiologia Non Invasiva,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria, Viale Aldo Moro 8, 44024 Cona (FE)  
e-mail: donatomele@libero.it

## ECOCARDIOGRAFIA E DIAGNOSI DI SCOMPENSO CARDIACO

L'ecocardiografia consente di confermare il sospetto clinico di SC attraverso l'evidenza strumentale dei segni di scompenso. Le

## CHIAVE DI LETTURA

**Ragionevoli certezze.** L'ecocardiografia ha un ruolo di primo piano nell'inquadramento iniziale del paziente con scompenso cardiaco (SC) in quanto consente la conferma diagnostica, la valutazione della funzione ventricolare e dell'emodinamica cardiaca ed una prima stratificazione prognostica. In molti casi l'ecocardiografia consente anche la diagnosi eziologica dello SC, in particolare per quanto riguarda le valvulopatie, le pericardiopatie e le cardiopatie congenite. L'ecocardiografia è utile anche durante il follow-up del paziente con SC per la valutazione degli effetti della terapia e per la rivalutazione prognostica.

**Aspetti controversi.** Anche se l'ecocardiografia può suggerire, in alcuni casi, l'eziologia delle patologie miocardiche causa di SC, spesso la diagnosi eziologica non è possibile ed è necessario il ricorso ad altre tecniche di imaging cardiaco o alla coronarografia. L'ecocardiografia è comunemente utilizzata per distinguere lo SC con frazione di eiezione (FE) ridotta e conservata ma non vi è ancora unanimità di vedute sui valori cut-off di FE da utilizzare. Non è ancora chiaro se lo studio della riserva diastolica effettuato mediante ecocardiografia da stress possa essere utilizzato per la diagnosi di SC con FE conservata. Gli approcci proposti per la stima della pressione di riempimento del ventricolo sinistro sono in grado di caratterizzare adeguatamente la funzione diastolica in molti pazienti con SC ma non in tutti. Sono stati suggeriti numerosi parametri ecocardiografici per predire la prognosi nello SC ma non è ancora chiaro come essi debbano essere associati fra di loro e con i predittori prognostici non ecocardiografici per ottenere una stratificazione ottimale del rischio.

**Prospettive.** Sarebbe auspicabile la validazione su larga scala di metodi ecocardiografici in grado di valutare la funzione sistolica del ventricolo sinistro indipendentemente dalle condizioni di carico e le pressioni di riempimento indipendentemente dalla FE. Sarebbero opportuni studi finalizzati a confrontare la capacità prognostica dei vari predittori ecocardiografici utilizzando la sopravvivenza e le riospedalizzazioni come endpoint distinti. Sarebbe necessario approfondire la capacità predittiva dell'ecocardiografia nei confronti delle aritmie ventricolari e della morte improvvisa nei pazienti con SC e FE moderatamente o lievemente ridotta o normale. Infine, sarebbe opportuno chiarire se i nuovi parametri di funzione sistolica ventricolare sinistra, come ad esempio lo strain miocardico, possono aiutare a distinguere, meglio della FE, forme di SC con funzione sistolica ventricolare normale e ridotta.

linee guida europee<sup>5</sup> propongono un algoritmo per la diagnosi di SC ad esordio acuto e non acuto che è basato sull'elettrocardiogramma, sulla radiografia del torace, sui peptidi natriuretici atriali e sull'ecocardiografia (Figura 1). I peptidi natriuretici sono indicati come scelta iniziale e l'ecocardiografia è suggerita come scelta alternativa o in caso di positività dei peptidi natriuretici. Questo approccio, tuttavia, ha dei limiti. Infatti, la concentrazione ematica dei peptidi natriuretici può essere ridotta da trattamenti farmacologici già intrapresi oppure può non essere significativamente aumentata nelle forme di HFpEF<sup>5</sup>. Inoltre, non è detto che sia più facile disporre di un dosaggio dei peptidi natriuretici piuttosto che di un esame ecocardiografico, poiché ciò dipende anche dal contesto (ambulatoriale, ospedaliero, domiciliare). Infine, alcuni laboratori forniscono valori di riferimento dei peptidi natriuretici indicizzati per l'età e questo può creare confusione.

Per quanto riguarda *che cosa* valutare con l'ecocardiografia, va richiamata la definizione di SC delle linee guida americane<sup>8</sup>, la quale pone l'accento sui due aspetti fondamentali che caratterizzano, dal punto di vista fisiopatologico, lo SC: la compromissione dell'eiezione del sangue e quella del riempimento ventricolare. Pertanto, nell'approccio al paziente con SC, l'ecocardiografista deve innanzitutto valutare se vi sia un disturbo dell'eiezione, cioè una riduzione del sangue espulso nella circolazione sistemica, e/o del riempimento ventricolare, cioè un aumento della pressione di riempimento (ovvero della pressione atriale sinistra). Nello SC, inoltre, può essere presente una congestione del circolo polmonare e sistemico. Il passo successivo, pertanto, è la valutazione delle sezioni destre del cuore per avere informazioni sulla pressione arteriosa polmonare (PAP), sulla funzione del ventricolo destro (VD) e sulla pressione atriale destra (PAD).

Va sottolineato che ha poco senso effettuare valutazioni funzionali ed emodinamiche, talora complesse, nei pazienti con SC senza avere conoscenza delle variabili emodinamiche di base e cioè la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca. Per tale ragione, quando si studia un paziente con SC, l'esame ecocardiografico deve essere eseguito sempre con una traccia elettrocardiografica sul monitor e la pressione arteriosa deve essere sempre misurata prima dell'esame. Questa abitudine, purtroppo, non è molto diffusa nel nostro Paese ma andrebbe fatto ogni sforzo per facilitarla.

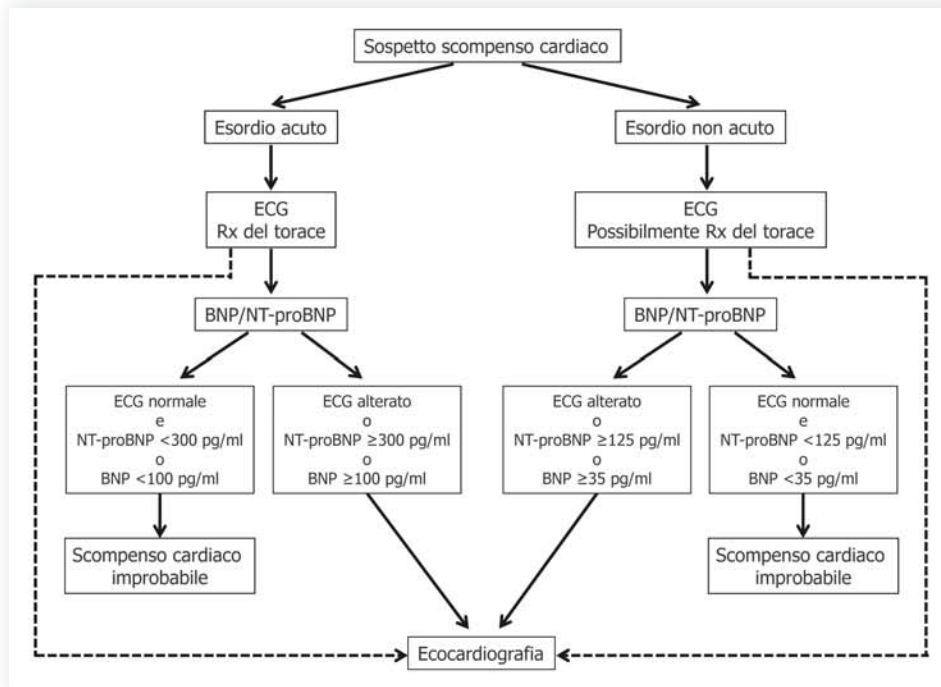
Nella Tabella 1 sono riassunte le principali domande a cui l'ecocardiografista deve rispondere nella valutazione funzionale ed emodinamica del paziente con SC.

## VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE SISTOLICA

Occorre distinguere da una parte la *funzione di pompa*, che è la capacità del VS di espellere il sangue in aorta, e, dall'altra, la *funzione miocardica*, che è la capacità del miocardio ventricolare di contrarsi. Le due funzioni sono ovviamente legate fra di loro, poiché è la contrazione del miocardio ventricolare che genera l'espulsione del sangue, ma nell'uso clinico esse non sono intercambiabili perché solo i parametri che esprimono la funzione di pompa sono comunemente usati, nella maggior parte dei Centri, per la gestione clinica dei pazienti.

### Principali parametri da valutare

La funzione di pompa può essere espressa attraverso vari parametri. In genere, nella pratica clinica, si tende ad utilizzare



**Figura 1.** Flow-chart diagnostica per i pazienti con sospetto scompenso cardiaco. L'approccio "peptide natriuretico prima" è indicato dalle frecce con linea continua, l'approccio "ecocardiografia prima" dalle frecce con linee tratteggiate.

BNP, peptide natriuretico di tipo B; ECG, elettrocardiogramma; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; Rx, radiografia.

**Tabella 1.** Studio dell'emodinamica cardiaca nello scompenso cardiaco.

**Le tre domande preliminari a cui rispondere**

- Qual è la pressione arteriosa?
- Qual è il ritmo cardiaco?
- Qual è la frequenza cardiaca?

**Le sei domande principali a cui rispondere**

- La frazione di eiezione del ventricolo sinistro è ridotta?
- La portata cardiaca è ridotta?
- La pressione di riempimento del ventricolo sinistro è aumentata?
- La pressione arteriosa polmonare è aumentata?
- La funzione sistolica del ventricolo destro è ridotta?
- La pressione atriale destra è aumentata?

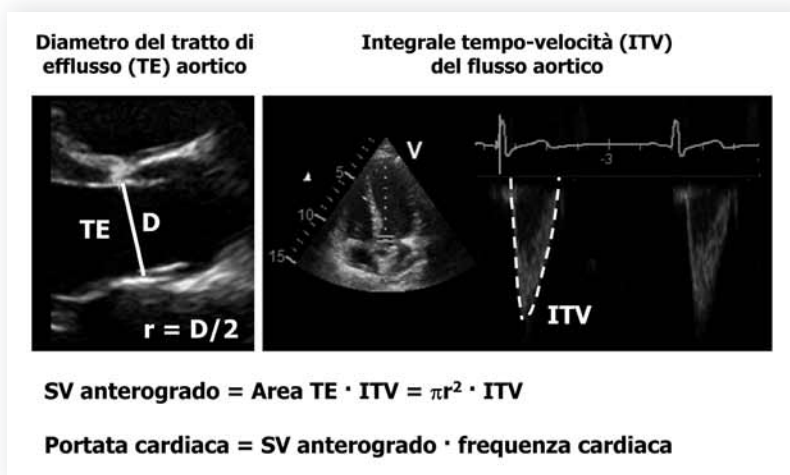
prevalentemente la FE<sup>11</sup>. Altri parametri sono la gettata sistolica (*stroke volume*, SV) e la portata cardiaca (PC), che vanno indicizzati per la superficie corporea in modo da ottenere, rispettivamente, lo SV index (v.n. >34 ml/m<sup>2</sup>) e l'indice cardiaco (v.n. >2.5 l/min/m<sup>2</sup>).

Per quanto riguarda la FE, questo parametro, quando è utilizzato da solo, può talvolta confondere piuttosto che chiarire il quadro funzionale del paziente<sup>11</sup>. La FE, infatti, dipende sia dallo SV in modo diretto sia dal volume telediastolico (VTD) del VS in modo inverso ( $FE = SV/VTD$ ): questa diversa dipendenza della FE dai due fattori che la determinano fa capire come sia possibile osservare una FE ridotta associata ad uno SV normale (se il VTD è aumentato) e, d'altra parte, anche una FE normale associata ad uno SV ridotto (se il VTD è ridotto). Ne consegue che la valutazione della FE nello SC non può essere isolata ma va sempre unita a quella del VTD e dello SV<sup>11</sup>.

Un ulteriore esempio che consente di comprendere la differenza fra FE e SV è quello di un paziente con insufficienza mitralica, che è di comune riscontro nello SC. Poiché la FE viene calcolata dalla differenza dei volumi ventricolari, essa si limita a rappresentare la variazione di volume che si verifica durante la sistole ventricolare ma non chiarisce in quale direzione il sangue viene espulso. In presenza di una significativa insufficienza mitralica, una quota rilevante della variazione di volume ventricolare rigurgita in atrio sinistro e solo una percentuale viene espulsa in aorta. La FE, pertanto, tenderà a sovrastimare la reale funzione di pompa anterograda.

Quanto sopra descritto, ed in particolare il fatto che una ridotta FE non corrisponde necessariamente ad un ridotto SV, fa comprendere perché, nei pazienti con SC, la FE a riposo non correla con i sintomi, con la capacità di esercizio e con il consumo miocardico di ossigeno<sup>12,13</sup>. In aggiunta va considerato, come si è già detto, che può esservi SC anche con una FE normale (HFpEF).

Il metodo ecocardiografico da usare per il calcolo dei volumi e della FE del VS oggi dovrebbe essere l'ecocardiografia tridimensionale (3D)<sup>14</sup>. Questa metodica, tuttavia, non è ancora a disposizione di tutti. Come alternativa va utilizzata l'ecocardiografia bidimensionale (2D) con l'approccio biplanare basato sulla regola di Simpson o, se i bordi endocardici sono mal riconoscibili, sul metodo area-lunghezza<sup>14</sup>. Altre modalità di calcolo dei volumi e della FE del VS vanno scoraggiate, in particolare le formule basate sulla tecnica M-mode, in quanto non tengono conto della geometria complessiva del VS<sup>5</sup>. Per quanto riguarda lo SV anterogrado, il metodo da utilizzare per il calcolo è quello eco-Doppler<sup>15</sup> (Figura 2), validato anche in pazienti con SC<sup>16,17</sup>.



**Figura 2.** Metodo eco-Doppler per la stima dello stroke volume (SV) anterogrado e della portata cardiaca.

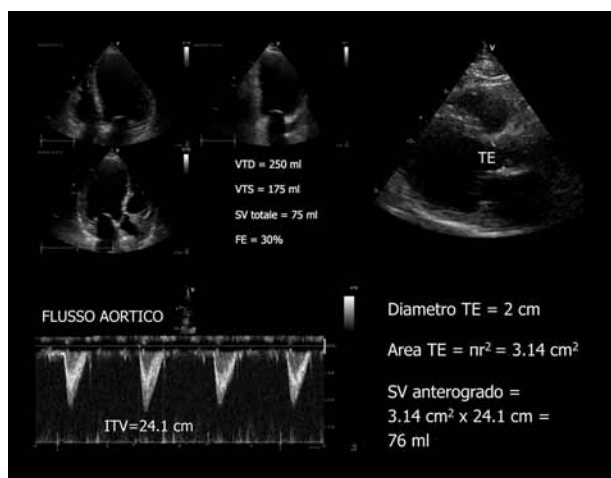
Utilizzando l'ecocardiografia è stato osservato che, nei pazienti con SC e VS dilatato, lo SV anterogrado è in genere preservato fino a che la FE non si riduce al di sotto del 20%: a questo punto gli adattamenti dimensionali e strutturali del VS non riescono più a sostenere, a riposo, un'adeguata espulsione del sangue<sup>18</sup>. La valutazione dello SV anterogrado, pertanto, consente di identificare, fra i pazienti con SC e FE ridotta, quelli che hanno anche una PC ridotta e dunque un maggiore livello di gravità. Analogamente, fra i pazienti con SC e insufficienza mitralica significativa, la valutazione dello SV anterogrado permette di stabilire se la PC è ridotta. Tali informazioni sono rilevanti non solo dal punto di vista fisiopatologico ma anche clinico, terapeutico e per predisporre adeguate strategie di follow-up (ad esempio, controlli ravvicinati) (Figure 3 e 4). Oggi anche altre tecniche di imaging non invasive, come la risonanza magnetica, sono proposte per il calcolo della PC nei pazienti con SC<sup>19</sup>, ma l'ecocardiografia mantiene l'indubbio vantaggio di poter essere impiegata diffusamente, anche in ambulatorio e al letto del malato.

### Altri parametri di funzione sistolica

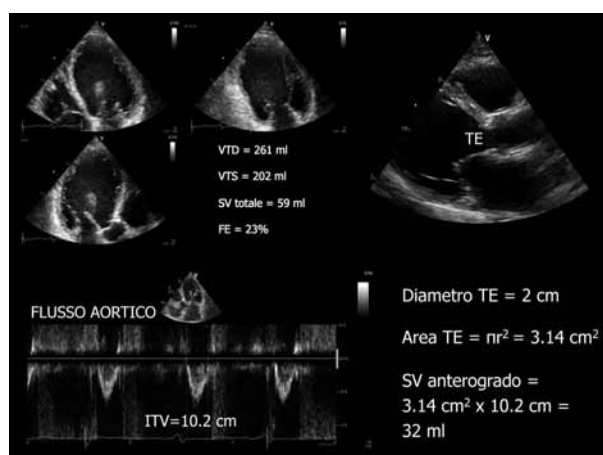
Oltre alla FE, allo SV anterogrado e alla PC, l'ecocardiografia consente la valutazione di molti altri parametri di funzione sistolica<sup>11</sup>, che tuttavia sono meno utilizzati nella pratica clinica. In effetti, nei pazienti che hanno già evidenza di una ridotta funzione di pompa in base alla FE e alla PC, tali parametri non aggiungono informazioni sostanziali. Il loro ruolo, invece, potrebbe essere più rilevante in due casi:

- quando non è possibile calcolare la FE e la PC, ad esempio a causa di un'inadeguata qualità delle immagini ecocardiografiche e se non è possibile utilizzare mezzi di contrasto per migliorare la visualizzazione dei bordi endocardici;
- quando la funzione sistolica risulti normale utilizzando i parametri convenzionali sopra descritti (FE e SV anterogrado).

Nel primo caso sono utili soprattutto i metodi basati sulla tecnica Doppler, che è relativamente indipendente dalla qualità delle immagini ecocardiografiche: fra questi, vanno considerati lo stroke distance, il  $dp/dt$  (calcolabile in presenza di in-



**Figura 3.** Paziente con ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro ma normale stroke volume (SV) anterogrado. ITV, integrale tempo-velocità; TE, tratto di efflusso del ventricolo sinistro; VTD, volume telediastolico; VTS, volume telesistolico.



**Figura 4.** Paziente con ridotta frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro e insufficienza mitralica significativa. In questo caso lo stroke volume (SV) anterogrado è notevolmente ridotto. FITV, integrale tempo-velocità; TE, tratto di efflusso del ventricolo sinistro; VTD, volume telediastolico; VTS, volume telesistolico.

sufficienza mitralica), la velocità sistolica di picco ( $s'$ ) dell'anello mitralico, l'indice di Tei (quest'ultimo, più propriamente, è un indice di funzione globale del VS)<sup>14</sup>. Nel secondo caso è utile soprattutto l'ecocardiografia speckle tracking ed in particolare l'analisi della funzione sistolica longitudinale del VS. Il parametro generalmente utilizzato è il cosiddetto "global longitudinal strain" (GLS): tale parametro esplora la funzione miocardica più che quella di pompa ma è più sensibile della FE nel riconoscere la presenza di una disfunzione sistolica precoce<sup>20</sup>. Nello SC di origine ischemica un altro modo per valutare la funzione sistolica è l'indice di cinesi parietale (*wall motion score index*, WMSI)<sup>14</sup>.

Va precisato che i parametri comunemente utilizzati per la valutazione della funzione sistolica del VS in condizioni cliniche sono, in genere, dipendenti dal carico. Essi, dunque, non consentono di valutare direttamente la contrattilità miocardica. Un modo per superare questo ostacolo potrebbe essere la valutazione separata delle condizioni di carico (pre e postcarico) ma ciò non è facile utilizzando l'ecocardiografia<sup>21</sup>. Anche per questo motivo è particolarmente importante conoscere la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca al momento dell'esame, come detto prima.

### Valutazione della geometria ventricolare

La forma della cavità del VS può fornire un'informazione orientativa sulla gravità dello SC. Infatti, la transizione da una forma ellissoidale (o "a proiettile") ad una geometria più sferica si associa in genere ad una progressione della disfunzione sistolica del VS<sup>18</sup>. Tale valutazione può essere effettuata visivamente o quantitativamente calcolando l'indice di sfericità ventricolare. È stato osservato che l'indice di sfericità telediastolica calcolato utilizzando l'ecocardiografia 3D è più affidabile di quello ottenuto mediante l'approccio 2D o monodimensionale<sup>22</sup>. L'indice di sfericità, tuttavia, non è in grado di descrivere le anomalie regionali di forma, ad esempio quelle dovute ad un aneurisma apicale che precedono la dilatazione globale del VS. Per tale ragione nella cardiopatia ischemica post-infartuale è utile la valutazione del cosiddetto "apical conicity index"<sup>23</sup>. Un altro indice geometrico proposto per la valutazione dei pazienti con SC è il cosiddetto "elongation index"<sup>24</sup>. Va detto che anche l'indice di sfericità ventricolare valutato a riposo non è, analogamente ai parametri convenzionali di funzione sistolica del VS (FE, volume telesistolico), un buon predittore della capacità di esercizio nei pazienti con HFREF<sup>25</sup>.

### Insufficienza mitralica funzionale

Questa valutazione rientra, a tutti gli effetti, nell'ambito dello studio della funzione sistolica del VS. L'insufficienza mitralica funzionale, infatti, è il risultato non di una patologia valvolare ma della sottostante disfunzione sistolica del ventricolo, che può generare il rigurgito mitralico attraverso vari meccanismi. L'eziologia può essere sia la cardiomiopatia dilatativa sia la cardiopatia ischemica sia la cardiomiopatia ipertrofica (nelle forme ostruttive). La gravità dell'insufficienza mitralica funzionale è stabilita, in genere, utilizzando l'area dell'orificio funzionale rigurgitante, calcolata mediante il metodo PISA<sup>26</sup>. Va ricordato che il valore cut-off che discrimina la presenza di un'insufficienza funzionale severa è minore di quello usato nelle insufficienze organiche. Nel caso dell'insufficienza mitralica funzionale di origine ischemica tale valore è 0.20 cm<sup>2</sup><sup>26</sup>. Altri parametri utilizzabili per la stima dell'insufficienza mitralica funzionale nello SC sono il volume rigurgitante e la dimensione della

vena contracta (con valori rispettivamente >30 ml e >0.4 cm nel caso di un'insufficienza funzionale severa)<sup>27</sup>.

### VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE DIASTOLICA

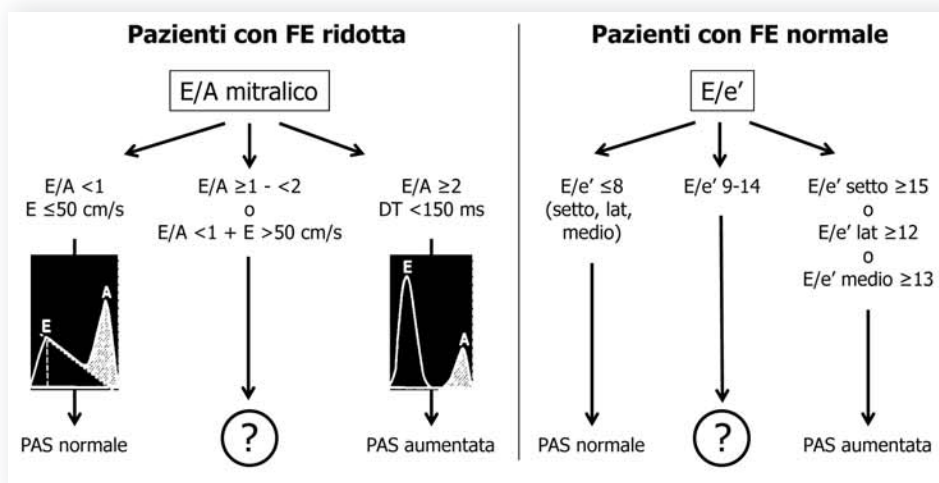
Dal punto di vista della fisiopatologia dello SC l'aspetto fondamentale della diastole è il riempimento del VS. Si può dire che il riempimento ottimale è quello che consente al cuore di generare un'espulsione adeguata senza aumento della pressione atriale, anzi con una riduzione della pressione atriale e ventricolare nella fase iniziale del riempimento stesso. Quando, per sostenere un riempimento ventricolare adeguato, la pressione di riempimento aumenta, si determinano le alterazioni tipiche dello SC, responsabili in molti casi del sintomo cardine di questa sindrome, cioè la dispnea da sforzo. Si comprende, pertanto, come la stima della pressione di riempimento sia il primo obiettivo da raggiungere nello studio della funzione diastolica. Va anche precisato che il senso di tale valutazione è stabilire l'impatto emodinamico di una patologia miocardica, che può determinare un'alterazione del rilasciamento e/o aumentata rigidità, e non di una malattia valvolare o pericardica, come sarà ribadito più avanti.

### Parametri da valutare

In base alle raccomandazioni congiunte della Società Europea e Americana di Ecocardiografia del 2009<sup>28</sup>, l'approccio ecocardiografico iniziale per la stima della pressione di riempimento dipende dalla FE del VS. Se la FE è ridotta, la valutazione iniziale è basata sul Doppler transmitralico ed in particolare sulla misura del tempo di decelerazione dell'onda E (*deceleration time*, DT); se la FE è conservata, occorre combinare il Doppler transmitralico e tissutale per il calcolo del parametro E/e' (Figura 5). Utilizzando questo approccio è possibile, in una gran parte di casi, distinguere i pazienti con e senza aumento della pressione di riempimento. In alcuni pazienti, tuttavia, i risultati possono essere borderline e non consentire una netta categorizzazione. In questi casi occorre ricorrere ad altri parametri per chiarire il quadro emodinamico.

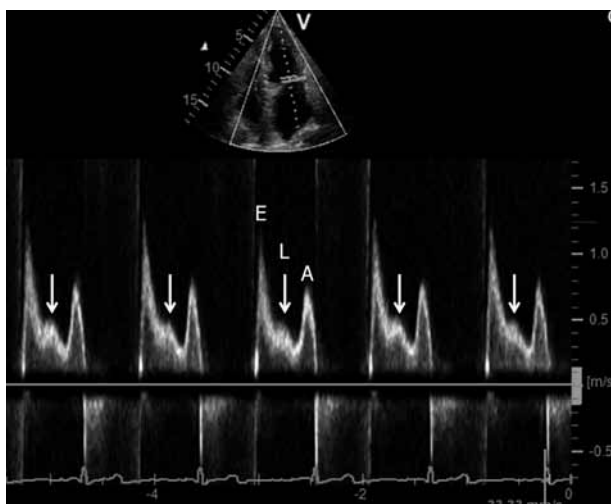
Fra i vari indici aggiuntivi che sono stati proposti nel corso degli anni, alcuni hanno mostrato maggiore fattibilità nelle condizioni cliniche, come la valutazione della PAP sistolica (PAPs), la differenza fra la durata dell'onda Ar del flusso venoso polmonare e dell'onda A transmitralica (Ar-A) e il rapporto fra il picco dell'onda sistolica e diastolica (S/D) del flusso venoso polmonare<sup>28</sup>. Altri parametri risultano meno fattibili e, fra questi, la variazione del pattern mitralico con la manovra di Valsalva (non tutti i pazienti, infatti, sono in grado di effettuare adeguatamente tale manovra), il rapporto E/Vp (non sempre Vp è facilmente misurabile) e il rapporto IVRT/T<sub>E-e'</sub> (che richiede la media di numerose misure)<sup>28</sup>. Un ulteriore segno Doppler che può essere di utilità pratica è l'onda mesodiastolica del flusso transmitralico (la cosiddetta onda L)<sup>29</sup> (Figura 6).

Una considerazione a parte va riservata alle dimensioni dell'atrio sinistro. Va precisato che il modo migliore per valutare tali dimensioni è il calcolo del volume atriale effettuato con l'approccio 3D o, se ciò non è possibile, con l'approccio 2D dalle sezioni apicali. Nei pazienti con FE ridotta, una certa dilatazione dell'atrio sinistro legata alla cardiopatia di base si verifica comunemente, anche quando le pressioni di riempimento del VS sono normali: in questi pazienti, pertanto, il volume atriale non dovrebbe essere usato per stabilire, come discriminatore finale,



**Figura 5.** Valutazione della pressione di riempimento del ventricolo sinistro in pazienti con frazione di eiezione (FE) ventricolare sinistra ridotta (*a sinistra*) e conservata (*a destra*) in base alle raccomandazioni della Società Americana ed Europea di Ecocardiografia<sup>28</sup>. Il punto interrogativo indica un pattern non diagnostico che richiede l'uso di ulteriori parametri per stabilire se la pressione atriale sinistra (PAS) è normale o aumentata.

DT, tempo di decelerazione dell'onda E transmitralica; E/e', rapporto fra il picco dell'onda E e dell'onda e' (media delle velocità settali e laterali); lat, laterale.



**Figura 6.** Pattern di flusso transmitralico con evidente onda mesodiastolica (onda L) indicata dalle frecce.

se vi è un aumento delle pressioni di riempimento<sup>28</sup>. Al contrario, nei pazienti con FE normale la grandezza dell'atrio sinistro correla meglio con l'aumento della pressione atriale e rientra fra i parametri iniziali da utilizzare per comprendere lo stato emodinamico del paziente con SC<sup>28</sup>.

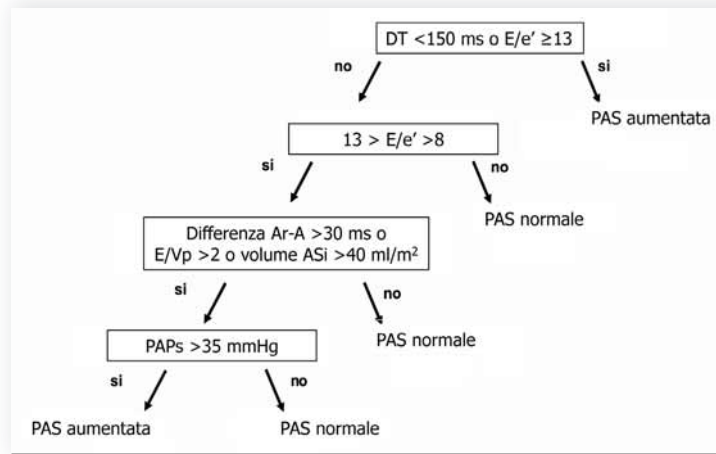
La stima della pressione di riempimento del VS effettuata utilizzando i parametri sopra discussi è condizionata da una significativa variabilità interpretativa, legata al fatto che non sempre i vari parametri sono fra di loro concordanti, nei singoli pazienti, nell'indicare una pressione normale o aumentata<sup>30,31</sup>. Alcuni autori hanno proposto, utilizzando gli stessi parametri, un metodo diverso per la stima della pressione di riempimento del VS, indipendente dalla FE<sup>32</sup>. Tale metodo, basato su un algoritmo composto da una successione di step decisionali, sembra particolarmente utile nei pazienti con HFpEF (Figura 7).

### Effetto dell'età

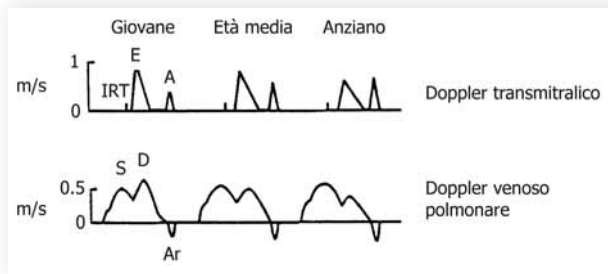
I parametri di funzione diastolica variano con l'età. Ad esempio, un aspetto simil-restrittivo del pattern di flusso transmitralico con rapporto S/D polmonare <1 è compatibile con l'età molto giovane mentre un pattern transmitralico simile a quello da alterato rilasciamento con rapporto S/D polmonare >1 si può riscontrare nell'età avanzata<sup>28</sup> (Figura 8). Pertanto l'interpretazione dei pattern diastolici (transmitralico e venoso polmonare) va effettuata in relazione all'età del singolo paziente. Talvolta alcune semplici manovre funzionali, come quella di innalzamento passivo delle gambe (leg lifting), possono aiutare a perfezionare la diagnosi. Ad esempio, il leg lifting passivo può essere utile per chiarire il significato di un pattern mitralico da apparente alterato rilasciamento in un soggetto anziano che riferisce dispnea da sforzo e ha una FE normale<sup>33</sup>: se il pattern si modifica in una morfologia pseudonormale, ciò indica la presenza di uno SC latente, non evidenziabile con la sola valutazione a riposo; viceversa, se il pattern non si modifica, esso è verosimilmente espressione solo dell'età del paziente.

### Errori interpretativi

Come si è accennato in precedenza, vi sono condizioni patologiche in cui la funzione diastolica non può essere studiata utilizzando i parametri sopra descritti perché il quadro emodinamico dipende non da alterazioni del miocardio ma da fattori extramiocardici, come nel caso delle valvulopatie e delle pericardiopatie. Questo aspetto va sottolineato per la possibilità di errori interpretativi. Un errore comune è l'interpretazione "restrittiva" di pattern di riempimento transmitralici dovuti in realtà a insufficienza mitralica severa, a costrizione pericardica, a stunning atriale dopo cardioversione di fibrillazione atriale. Un altro errore è la valutazione della funzione diastolica del VS utilizzando il pattern transmitralico in presenza di significativa stenosi mitralica. Altre condizioni nelle quali la misura dei parametri diastolici, ed in particolare di E/e' e E/vp, è inaffidabile sono riportate nella Tabella 2<sup>34</sup>.



**Figura 7.** Diagramma per la stima non invasiva della pressione atriale sinistra (PAS) (modificato da Temporelli et al.<sup>149</sup>). Ad ogni box la risposta è considerata positiva se è soddisfatto almeno un criterio. A, onda A transmitralica; Ar, onda retrograda del flusso venoso polmonare; DT, tempo di decelerazione dell'onda E transmitralica; E/e', rapporto fra il picco dell'onda E e dell'onda e' (media delle velocità settali e laterali); PAPs, pressione arteriosa polmonare sistolica; VolASI, volume indicizzato dell'atrio sinistro; Vp, pendenza della velocità di propagazione del flusso protodiastolico nel ventricolo sinistro.



**Figura 8.** Diversi pattern di flusso transmitralico e venoso polmonare in relazione all'età. E e A, onda protodiastolica e atriale; IRT, tempo di rilassamento isometrico; S, D, Ar, onda sistolica, diastolica e atriale retrograda.

**Equazioni di regressione**

Nel corso degli anni sono state proposte numerose equazioni di regressione per il calcolo quantitativo della pressione atriale sinistra o della pressione diastolica del VS<sup>35</sup>. Anche se queste equazioni sono state validate<sup>16,17,36</sup>, il loro uso nel singolo paziente con SC può portare a risultati poco attendibili se non si ha sufficiente esperienza. Nella pratica clinica può bastare, soprattutto nella valutazione iniziale dello SC, un approccio semiquantitativo finalizzato a determinare se la pressione di riempimento del VS è aumentata o meno e se un eventuale aumento è lieve o marcato.

**Untwisting miocardico**

L'ecocardiografia speckle tracking consente oggi di valutare l'entità e la velocità di untwisting del VS. Le alterazioni dell'untwisting costituiscono un importante meccanismo fisiopatologico di disfunzione diastolica in quanto un untwisting ridotto riduce la suzione miocardica e dunque può limitare il riempimento ventricolare. Sono stati pubblicati vari studi sul ruolo dell'untwisting ventricolare valutato mediante ecocar-

**Tabella 2.** Situazioni in cui il rapporto E/e' e E/Vp può essere inaffidabile.

Parametro	Causa
<b>Rapporto E/e'</b>	
Wonda E	Insufficienza mitralica significativa Stenosi mitralica significativa Insufficienza aortica significativa Tachicardia (fusione onda E e A)
Wonda e'	Calcificazione severa dell'anello mitralico Sostituzione o riparazione della valvola mitrale Anomalie localizzate della cinesi parietale ventricolare sinistra Blocco di branca sinistra Pacing biventricolare Tachicardia (fusione onda e' e a')
<b>Rapporto E/Vp</b>	
Vp	Frazione di eiezione ventricolare sinistra normale (soprattutto se con normale volume telediastolico) Insufficienza aortica significativa Stenosi mitralica significativa Dissincronia ventricolare Tachicardia (fusione onda Ep e Ap)

diografia speckle tracking nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e/o SC<sup>37-39</sup>. In fase iniziale l'untwisting può addirittura essere aumentato<sup>37,38</sup> mentre, con l'aumento progressivo della gravità dello SC, esso tende a ridursi<sup>39</sup>. Tuttavia, in molti pazienti la qualità delle immagini parasternali asse-corto, necessarie per la misura della rotazione ventricolare e il calcolo dell'untwisting, non consente un'adeguata applicazione del metodo. Questo, probabilmente, è il motivo per cui la valutazione dell'untwisting non è ancora entrata nella pratica clinica (soprattutto quella ambulatoriale) ma è effettuata soprattutto a scopo di ricerca.

## VALUTAZIONE DELLE SEZIONI DESTRE DEL CUORE

Si tratta di una valutazione essenziale nello studio dei pazienti con SC, che andrebbe effettuata sempre.

Innanzitutto, occorre valutare la grandezza e la funzione sistolica del VD. Come è noto, la complessa geometria di questo ventricolo rende difficile il calcolo del suo volume e della FE, possibile solo utilizzando la metodica 3D<sup>14,40</sup>. Se tale metodica non è disponibile, un surrogato è la valutazione dell'area tele-diastolica nella sezione apicale 4 camere. Per quanto riguarda la funzione sistolica, questa può essere valutata in modo semplice utilizzando la variazione percentuale di area, il TAPSE (*tricuspid annular plane systolic excursion*) e la velocità massima dell'escursione dell'anello tricuspide (*peak systolic velocity*, PSV)<sup>14,40</sup>. Altre valutazioni sono al momento meno usate nella pratica clinica, come ad esempio lo strain longitudinale del VD mediante ecocardiografia speckle tracking<sup>14,40</sup>.

Occorre tener presente che la funzione sistolica del VD va messa in relazione con la PAP per comprendere, innanzitutto, se una disfunzione del VD può essere la conseguenza di una cronica ipertensione polmonare. Se vi è ipertensione polmonare senza disfunzione del VD, va considerata la possibilità che tale ipertensione sia di origine relativamente recente. D'altra parte, una disfunzione del VD senza aumento della PAP può esprimere una disfunzione primitiva del VD; in alternativa, se è stato effettuato un trattamento diuretico, la PAP potrebbe essere stata ridotta dalla terapia.

Il metodo generalmente utilizzato per il calcolo della PAPs è quello basato sull'insufficienza della tricuspide<sup>14,16,40</sup>. In alcuni pazienti, tuttavia, non è presente una traccia Doppler di qualità sufficiente per il calcolo. In questi casi si può capire se la PAP è aumentata utilizzando metodi alternativi, fra cui gli indici di PAP diastolica e media<sup>41,42</sup>. L'ecocardiografia consente anche il calcolo delle resistenze vascolari polmonari<sup>16,40</sup>: si tratta di metodi che non sono abitualmente impiegati nella pratica clinica ma che possono fornire informazioni di rilievo se utilizzati dopo aver acquisito un'adeguata esperienza.

È importante, infine, stimare la PAD. In genere, in presenza di un'ipertensione atriale destra cronica, la vena cava inferiore è dilatata e la sua variazione respiratoria tende a ridursi. Abitualmente viene effettuata una valutazione semiquantitativa della PAD in 3, 8 e 15 mmHg a seconda dell'entità e della variazione respiratoria del diametro cavale<sup>14,40</sup>. Anche per il calcolo della PAD sono state proposte alcune equazioni di regressione<sup>16,43</sup>. Come nel caso della pressione atriale sinistra, occorre esperienza nell'applicare queste equazioni al singolo paziente.

## EFFETTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

La fibrillazione atriale, aritmia spesso presente nel paziente con SC, può porre seri problemi all'ecocardiografista nella valutazione dei parametri di funzione sistolica e diastolica sopra descritti. I problemi sono legati sia alla mancanza della sistole atriale (che impedisce l'applicazione dei metodi che richiedono l'onda A o Ar, come il rapporto E/A e la differenza Ar-A) sia alla irregolarità di durata dei cicli RR (che possono essere anche molto diversi fra di loro) sia all'aumento della frequenza cardiaca (nelle forme di tachifibrillazione atriale). A causa di ciò, in presenza di fibrillazione atriale, è necessario che ogni misura sia utilizzata come valore medio di più battiti. Non vi è, tuttavia, una standardizzazione del numero di battiti da usare. Inoltre, non è chiaro se vadano utilizzati battiti consecutivi o se-

lezionati per essere rappresentativi della frequenza cardiaca media. In ogni caso, per ridurre l'inaccuratezza delle misure, è preferibile, in presenza di fibrillazione atriale, utilizzare parametri semplici ed evitare l'uso di formule che richiedono misure effettuate in battiti diversi. Per quanto riguarda il calcolo della FE e dello SV totale, il metodo migliore è l'ecocardiografia 3D in tempo reale in quanto è possibile l'uso di un solo battito cardiaco; per ciò che concerne la valutazione della funzione diastolica, il DT, il rapporto E/e' (con e' misurata o sul versante settale o su quello laterale dell'anello mitralico) e la PAPs mantengono la loro validità<sup>28</sup> mentre altri metodi (rapporto E/Vp, rapporto IVRT/T<sub>e-E</sub>) appaiono meno consigliabili.

## CONTRIBUTO ALLA DIAGNOSI EZIOLOGICA

L'ecocardiografia consente innanzitutto di riconoscere, come causa di SC, valvulopatie organiche severe, pericardiopatie e cardiopatie congenite. In assenza di queste cause, va considerata la presenza di una patologia miocardica. A questo punto la prima grossolana distinzione è fra l'origine ischemica e non ischemica della cardiopatia. L'eziologia ischemica può essere ovvia quando è presente un'inequivocabile storia di episodi ischemici o di infarto miocardico pregresso. Se, invece, manca una storia documentata di cardiopatia ischemica, la diagnosi può essere difficile. In genere nella cardiopatia ischemica post-infartuale le alterazioni della cinetica regionale del VS hanno una distribuzione di tipo coronarico e questo può orientare la diagnosi. La presenza di calcificazioni valvolari, soprattutto a carico della valvola aortica, può essere espressione di aterosclerosi coronarica<sup>44</sup>. Tuttavia, la coronarografia o la coronarotomografia computerizzata (TC) sono spesso necessarie per giungere ad una diagnosi eziologica definitiva.

Per quanto riguarda le forme di SC con fenotipo "ipertrofico" del VS, la diagnosi differenziale, in assenza di valvulopatie significative, è soprattutto fra la cardiopatia ipertensiva, la cardiomiopatia ipertrofica, la malattia di Fabry, l'amiloidosi e il VS non compattato. In genere l'ipertrofia asimmetrica del setto e l'ipertrofia apicale orientano verso la cardiomiopatia ipertrofica ma vi sono forme di questa malattia che hanno un'ipertrofia diffusa. Oggi l'ecocardiografia speckle tracking consente il riconoscimento, nelle forme avanzate di amiloidosi, di un tipico pattern di contrazione denominato "apical sparing"<sup>45</sup>, che può essere utilizzato a scopo diagnostico. L'insieme di alcuni criteri diagnostici (trabecole prominenti, ampi recessi intertrabecolari, spessore compattato ridotto) può consentire la diagnosi di VS non compattato ma vi sono attualmente dubbi sul significato di questo fenotipo diagnostico<sup>46</sup>.

Relativamente al VD, l'ecocardiografia consente la diagnosi di cardiomiopatia aritmogena in presenza dei tipici aneurismi parietali ma, in genere, la diagnosi è multiparametrica<sup>47</sup>.

Nel complesso l'ecocardiografia può orientare la diagnosi eziologica in molti casi di SC<sup>48</sup> ma ha dei limiti importanti, in parte legati alla qualità non sempre ottimale delle immagini e in parte alla incapacità di riconoscere alcuni substrati patologici della parete miocardica, come la fibrosi (diffusa o circoscritta), l'accumulo interstiziale di amiloide, la sostituzione adiposa, l'edema. Pertanto, di fronte a casi dubbi o non chiari, è utile il ricorso ad altre metodiche di imaging cardiaco ed in particolare alla risonanza magnetica con contrasto<sup>5</sup>.



## VALUTAZIONE DELLA PROGNOSI

La valutazione iniziale del paziente con SC deve comprendere anche l'inquadramento prognostico, che va finalizzato al riconoscimento di quei pazienti che, avendo una prognosi più compromessa, potrebbero beneficiare di una terapia medica più intensiva o aggressiva, dell'impianto di dispositivi (risincronizzanti, antiaritmici, di assistenza ventricolare) o del trapianto cardiaco, oppure di quei pazienti per i quali sono possibili solo trattamenti palliativi.

Vi sono molti predittori di ridotta sopravvivenza e di eventi avversi nello SC e va considerato che: 1) nessun predittore prognostico, preso isolatamente, è in grado di predire adeguatamente il rischio di mortalità cardiaca; 2) mancano studi prognostici in cui tutti i predittori siano valutati insieme; 3) il decesso del paziente con SC può avvenire sia per scompenso refrattario sia per morte improvvisa aritmica ma la capacità di predire quest'ultima è più limitata. Pertanto molti clinici, nell'elaborare il giudizio prognostico, si affidano soprattutto alle condizioni cliniche del paziente, al grado di SC, alla refrattarietà alla terapia medica e meno ai risultati di esami di laboratorio e strumentali, compresa l'ecocardiografia. Alla luce di queste considerazioni è particolarmente importante conoscere la reale capacità prognostica dell'esame ecocardiografico nell'ambito dello SC.

L'ecocardiografia fornisce indicatori prognostici che riguardano essenzialmente le grandezza, la geometria e la funzione ventricolare ed anche lo stato emodinamico del paziente.

### Funzione sistolica, dimensioni e geometria del ventricolo sinistro

Il parametro più utilizzato come indicatore prognostico è certamente la FE. Negli anni '90 vari studi hanno mostrato che, nei pazienti con disfunzione sistolica, la FE calcolata con tecnica scintigrafica era in grado di predire la mortalità<sup>49</sup>. Ad esempio, una analisi degli studi V-HeFT ha osservato che una FE >35% era associata ad una prognosi migliore mentre i pazienti con SC e FE ≤35% avevano una minore sopravvivenza<sup>50</sup>. Negli stessi anni, invece, la FE ecocardiografica non ha mostrato, in analisi multivariate, di essere un buon indicatore prognostico e ciò è stato attribuito ad una minore accuratezza dell'ecocardiografia nel calcolo della FE rispetto alla tecnica scintigrafica<sup>49</sup>.

Nel decennio successivo la qualità delle immagini ecocardiografiche è migliorata notevolmente e gli studi clinici hanno utilizzato più spesso l'ecocardiografia per il calcolo della FE. In aggiunta, l'associazione fra FE e mortalità è stata valutata non più utilizzando la FE in modo dicotomico ma continuo, tenendo conto anche dei pazienti con SC e FE lievemente ridotta e normale. Pertanto, dall'insieme degli studi pubblicati negli ultimi 15 anni, emerge che la relazione fra FE e mortalità varia a seconda del valore di FE<sup>51,52</sup>. Più precisamente, fino ad un valore di FE di circa 40%, non vi è associazione fra FE e mortalità mentre al di sotto di tale valore più bassa è la FE minore è la sopravvivenza. È evidente, pertanto, che, se si considerano tutti i pazienti con SC e non solo quelli con FE <40% (HFrEF), la FE appare un indicatore prognostico limitato, da utilizzare non come unico predittore ma insieme ad altri fattori prognostici. A questo riguardo sono disponibili vari modelli predittivi nei quali la FE è considerata insieme ad indicatori prognostici non ecocardiografici<sup>53,54</sup>.

Per quanto riguarda altri indici ecocardiografici di funzione sistolica con capacità prognostica nello SC vanno citati: il

WMSI<sup>55,56</sup>, il  $dp/dt$ <sup>57</sup>, l'escursione sistolica dell'anello mitralico<sup>58-60</sup> e la velocità massima  $s'$  dell'escursione sistolica dell'anello mitralico<sup>61-63</sup>. Va precisato, però, che gli studi effettuati con ciascuno di questi parametri sono scarsi. Negli ultimi anni è stato invece ripetutamente osservato che il GLS ha una capacità predittiva incrementale, nei pazienti con SC, rispetto sia alla FE e al WMSI sia ai parametri diastolici<sup>64-67</sup>. Recentemente è stata pubblicata una metanalisi che ha confrontato il valore prognostico del GLS e della FE in varie cardiopatie, fra cui lo SC, ed ha documentato, nel complesso, una superiore capacità predittiva del GLS<sup>68</sup>. Poiché il vantaggio prognostico del GLS era evidente soprattutto nei pazienti con funzione sistolica relativamente conservata, è stato suggerito che questo parametro potrebbe essere utile specialmente nei casi di HFpEF<sup>68</sup>. Alcuni autori hanno anche riportato che il global circumferential strain (GCS) ha una capacità predittiva aggiuntiva rispetto al GLS<sup>65</sup> ma altri ricercatori hanno mostrato il contrario<sup>67</sup>. Per quanto riguarda l'indice di Tei, che, come si è accennato, è un indice di performance globale del VS, vari studi hanno documentato la sua capacità di predire la prognosi nello SC<sup>69-71</sup>. Inoltre, è stato osservato che l'accoppiamento ventricolo-arterioso, valutabile anche nei pazienti ambulatoriali con HFrEF, è un predittore di prognosi<sup>72</sup>.

Diversi ricercatori hanno riportato che anche la grandezza e la massa del VS hanno valore prognostico nei pazienti con SC<sup>73-77</sup>. La dilatazione massiva del VS è stata associata ad un maggiore rischio di morte improvvisa o per SC progressivo<sup>73</sup>. Lo studio BEST<sup>75</sup> ha confermato che la grandezza del VS, valutata come VTD indicizzato, è un predittore di outcome nei pazienti con HFrEF, con un valore cut-off di 120 ml/m<sup>2</sup>. È interessante notare che in questo studio il diametro telediastolico trasverso del VS non aveva invece capacità prognostica. Sia lo studio BEST sia altri studi<sup>78</sup> non hanno confermato la capacità prognostica indipendente della forma del VS, valutata usando l'indice di sfericità, nei pazienti con HFrEF.

Infine, anche la gravità dell'insufficienza mitralica funzionale è un importante fattore prognostico nello SC in base ai risultati di numerosi studi<sup>26,27,79-83</sup>. In particolare, un diametro della vena contracta del jet rigurgitante mitralico >0.4 cm è in grado di predire in modo indipendente un outcome sfavorevole nei pazienti con HFrEF di origine sia ischemica sia non ischemica<sup>27,75</sup>.

### Funzione diastolica del ventricolo sinistro

Alcune rassegne hanno riassunto i risultati degli studi sul valore prognostico di vari indici ecocardiografici di funzione diastolica<sup>28,63,84</sup>. In sintesi, si può dire che i pazienti con HFrEF che presentano anche un pattern transmitralico restrittivo o pseudonormale<sup>85</sup>, un rapporto  $E/e'$  >15 o un'onda  $e'$  <3 cm/s hanno una prognosi più sfavorevole. Secondo alcuni autori i pazienti con SC a rischio maggiore sono quelli con FE <25% e DT <130 ms<sup>86</sup>, secondo altri quelli con FE ≤40% e rapporto  $E/e'$  ≥15<sup>87</sup>. La presenza di un pattern restrittivo sembra avere un valore prognostico incrementale rispetto al consumo miocardico di ossigeno<sup>88</sup> e la valutazione mediante Doppler tissutale ( $e'$  ed  $E/e'$ ) un valore prognostico incrementale rispetto a quella effettuata mediante Doppler transmitralico<sup>63</sup>.

Il valore prognostico di un anomalo pattern transmitralico può essere aumentato valutando i cambiamenti che si verificano modificando le condizioni di carico. Ad esempio, se, utilizzando il leg lifting passivo, un pattern di riempimento non restrittivo diviene pseudonormale o restrittivo la prognosi è peg-

giore<sup>33</sup>. Dati iniziali indicano una peggiore prognosi anche per i pazienti con SC e ridotta FE in cui la manovra di Valsalva non induce la reversibilità di un pattern di riempimento restrittivo a riposo<sup>89</sup>. Queste manovre possono essere facilmente effettuate anche in un contesto ambulatoriale.

Il volume atriale sinistro è un forte predittore indipendente di prognosi nello SC<sup>90-95</sup>, anche nelle forme lievi<sup>96</sup>. Ciò è verosimilmente legato al fatto che la dilatazione atriale è un'espressione più sensibile della severità della disfunzione diastolica rispetto alle dimensioni del VS.

### Ventricolo destro e pressione arteriosa polmonare

Nella seconda metà degli anni '90 è stato ripetutamente osservato, utilizzando tecniche invasive<sup>97,98</sup> e scintigrafiche<sup>99,100</sup>, che la FE del VD è un fattore prognostico indipendente nei pazienti con HFrEF. Questa osservazione è stata confermata anche negli ultimi anni utilizzando la tecnica scintigrafica<sup>101</sup>. Per quanto riguarda l'ecocardiografia, numerosi parametri hanno mostrato di possedere un valore prognostico. Fra questi vanno citati l'area diastolica del VD rapportata a quella del VS nella sezione apicale 4 camere (valore cut-off 0.5)<sup>102</sup>, il TAPSE<sup>103-108</sup> e vari parametri derivati dal Doppler tissutale, fra cui soprattutto il PSV<sup>109-111</sup>. Molti ricercatori hanno confermato il valore prognostico del TAPSE, con un valore cut-off compreso fra 14 e 16 mm, ma non tutti<sup>111,112</sup>. In effetti, uno studio ha evidenziato che il PSV, confrontato con altri indici ecocardiografici di funzione del VD, predice meglio la prognosi<sup>111</sup>. Alcuni autori hanno anche confrontato la FE valutata mediante tecnica scintigrafica con il TAPSE e il PSV misurati con tecniche ultrasonore<sup>112</sup>: è emerso che la FE scintigrafica ha una capacità prognostica superiore e che solo l'uso combinato con il PSV (valore cut-off 9.7 cm/s) migliora ulteriormente la stratificazione del rischio.

Va precisato che nella maggior parte degli studi sopra riportati il valore prognostico della disfunzione sistolica del VD è stato valutato in pazienti con HFrEF. Uno studio ha confermato la capacità predittiva del TAPSE anche nei pazienti con HFpEF<sup>107</sup>. Va anche detto che la disfunzione sistolica del VD sembra avere rilevante importanza prognostica quando è associata ad una PAP aumentata mentre, in pazienti con PAP normale, essa non sembra migliorare la stratificazione del rischio<sup>113</sup>. In particolare, la coesistenza di una PAPs  $\geq 40$  mmHg e di un TAPSE  $\leq 14$  mm identifica i pazienti con SC che hanno un rischio più alto<sup>114</sup>. È interessante il fatto che una simile stratificazione del rischio può essere ottenuta anche combinando il TAPSE con un DT  $< 140$  ms, espressione di un pattern di riempimento del VS di tipo restrittivo<sup>114</sup>: ciò ha un notevole vantaggio pratico in quanto il DT, al contrario della PAPs, è misurabile sostanzialmente in tutti i pazienti sottoposti a ecocardiografia. Recentemente alcuni ricercatori hanno anche osservato che un rapporto TAPSE/PAPs  $< 0.36$  mm/mmHg predice una prognosi sfavorevole nei pazienti con HFrEF e HFpEF<sup>108</sup>.

Per quanto riguarda il valore prognostico della gravità del rigurgito tricuspide nello SC vi sono in letteratura informazioni contrastanti. In uno studio condotto su pazienti con SC biventricolare l'insufficienza tricuspide moderato-severa ha mostrato di predire in modo indipendente la sopravvivenza libera da eventi<sup>115</sup> ma in un altro studio nello SC con grave disfunzione del VS l'insufficienza tricuspide non sarebbe invece un predittore indipendente di mortalità<sup>116</sup>. Nei pazienti con SC e coesistente insufficienza mitralica funzionale due studi sottolineano l'importanza dell'insufficienza tricuspide funzionale co-

me predittore indipendente di mortalità ma si tratta di osservazioni retrospettive<sup>80,117</sup>.

### L'ECOCARDIOGRAFIA NEL FOLLOW-UP

L'ecocardiografia è spesso utilizzata nel follow-up dei pazienti con SC. È opportuna, pertanto, una puntualizzazione sull'affidabilità e il ruolo delle valutazioni ecocardiografiche seriali sia per la valutazione dell'emodinamica cardiaca sia per una migliore stratificazione della prognosi.

Innanzitutto, va detto che, nonostante sia stata riportata una certa variabilità delle misure ripetute di funzione diastolica del VS<sup>118</sup>, la valutazione della pressione di riempimento del VS utilizzando il Doppler convenzionale e tissutale è risultata affidabile in valutazioni seriali ambulatoriali dei pazienti con HFrEF e classe NYHA II-III<sup>119</sup>. Questa osservazione è importante perché conferisce all'ecocardiografia la capacità di seguire nel tempo i pazienti con SC monitorando non solo la funzione sistolica ma anche quella diastolica.

Per quanto riguarda la prognosi, è stato osservato, utilizzando la tecnica scintigrafica, che variazioni della FE del VS  $> 5$  punti percentuali in corso di terapia (dopo 6 mesi e 1 anno) sono correlate con una prognosi migliore<sup>120</sup>. Il trasferimento di questa osservazione alla pratica clinica ecocardiografica, tuttavia, non è semplice in quanto l'errore e la riproducibilità dell'ecocardiografia nel calcolo della FE sono diversi rispetto alla tecnica scintigrafica. I pazienti che presentano una persistenza del pattern di riempimento restrittivo dopo 3 mesi<sup>121</sup> o 6 mesi<sup>122</sup> di terapia hanno una minore probabilità di miglioramento e una prognosi peggiore. Ciò è in linea con l'osservazione che la riduzione acuta della pressione di riempimento nei pazienti con SC migliora la prognosi<sup>123</sup> e che l'outcome dei pazienti con SC migliora sostanzialmente se, con la terapia, si ottiene una riduzione della pressione atriale sinistra (wedge) al di sotto di 15 mmHg<sup>124</sup>. La riduzione dell'insufficienza mitralica dopo 6 mesi di terapia medica ottimizzata migliora la prognosi<sup>125</sup>. Infine, uno studio effettuato con il cateterismo cardiaco ha mostrato che anche le variazioni di PAP hanno valore prognostico<sup>126</sup>.

Tutte queste osservazioni sottolineano il fatto che la stratificazione del rischio nel paziente con SC è un obiettivo *dinamico*, che dipende sostanzialmente dall'effetto della terapia sul rimodellamento e la funzione ventricolare<sup>127,128</sup>. È pertanto necessario programmare rivalutazioni periodiche dei pazienti in corso di terapia per una eventuale riclassificazione del rischio.

Per approfondire l'impiego dell'ecocardiografia nel follow-up del paziente con SC si rinvia il lettore a rassegne specifiche<sup>129,130</sup>.

### ECOCARDIOGRAFIA DA STRESS

I sintomi dello SC sono, per definizione, correlati allo sforzo. La valutazione ecocardiografica iniziale, tuttavia, è effettuata a riposo. È possibile, pertanto, che tale valutazione possa risultare discordante rispetto ai sintomi riferiti dal paziente. I motivi alla base di tale discordanza possono essere diversi: la presenza di ridotta riserva contrattile o di ridotta riserva diastolica, la variabilità di un'eventuale dissincronia ventricolare o insufficienza mitralica funzionale. In questi casi, al fine di svelare l'effettiva presenza di una condizione di SC, può essere utile effettuare l'ecocardiografia in condizioni di stress (sforzo fisico o dobutamina).

Per quanto riguarda la riserva diastolica, questa è in genere valutata con l'ecocardiografia da sforzo<sup>131</sup> ed è definibile come l'aumento del riempimento ventricolare da sforzo senza incremento della pressione di riempimento. In assenza di disfunzione diastolica, durante sforzo aumentano sia il picco dell'onda E sia quello dell'onda e', per cui il rapporto E/e' non varia. Se invece vi è una disfunzione diastolica, il picco dell'onda E aumenta ma non quello dell'onda e' per cui il rapporto E/e' aumenta. Inoltre, il DT dell'onda E tende a ridursi e il rapporto E/A tende a diventare >1. L'aumento della pressione di riempimento del VS durante sforzo ha un significato prognostico negativo<sup>132</sup>. Alcuni ricercatori hanno anche valutato, in pazienti con HFpEF, il comportamento della funzione diastolica durante eco-stress con dobutamina<sup>133</sup> e hanno documentato che, in questi pazienti, lo stress determina un peggioramento della funzione diastolica (riduzione di e' con aumento del rapporto E/e') senza compromissione della funzione sistolica. La comparsa di disfunzione diastolica da stress è stata messa in relazione con i sintomi dello SC<sup>133</sup>. Tuttavia, se l'ecocardiografia da stress possa essere utilizzata per la diagnosi di HFpEF non è ancora stato chiarito. Va precisato che la valutazione della funzione diastolica è fatta, in genere, al termine dello stress<sup>131</sup> ma, se si verifica la fusione delle onde E ed A e delle onde e' e a', essa va eseguita nel momento in cui onde Doppler sono ancora separate, subito prima che si fondano<sup>132,133</sup>.

La riserva contrattile può essere definita come un aumento significativo della funzione contrattile del VS in seguito ad uno stimolo adrenergico. Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa il mancato o ridotto aumento della FE del VS durante infusione di dobutamina è associato ad una prognosi peggiore<sup>134,135</sup> mentre un incremento di FE >10 punti è associato ad una prognosi più favorevole, anche se con un modesto valore incrementale rispetto alla valutazione clinica<sup>136</sup>. In pazienti con cardiomiopatia dilatativa di recente insorgenza una buona risposta alla dobutamina ha predetto il successivo recupero spontaneo della funzione ventricolare<sup>137</sup>. Vari ricercatori hanno dimostrato che anche altri parametri ecocardiografici di funzione del VS hanno capacità prognostica, in alcuni casi migliore della FE: fra questi parametri vanno citati il WMSI, l'indice di Tei, il power output, il GCS durante eco-dobutamina<sup>138-141</sup> e il rapporto power output/massa durante esercizio fisico<sup>142</sup>. Anche il comportamento del pattern restrittivo transmitralico durante somministrazione di dobutamina ha un valore prognostico nei pazienti con cardiopatia dilatativa ischemica: infatti, la persistenza del pattern restrittivo identifica una prognosi peggiore rispetto al pattern restrittivo reversibile<sup>143</sup>.

Molto recentemente è stato osservato che la riserva contrattile del VD all'eco-dobutamina ha un valore prognostico incrementale rispetto a quella del VS, per cui la valutazione della riserva contrattile biventricolare è stata suggerita per un'ottimale stratificazione del rischio nello SC<sup>144</sup>.

## ECOCARDIOGRAFIA E TERAPIA MEDICA

In base alle indicazioni delle attuali linee guida<sup>5</sup>, la terapia medica dello SC cronico dipende dai valori di FE del VS. In particolare, in tutti i pazienti con SC e FE ≤40% è indicata la prescrizione di un ACE-inibitore (o di un sartano) e di un betabloccante (classe IA in entrambi i casi) mentre la somministrazione degli antialdosteronici è indicata nei pazienti con FE ≤35% che sono ancora sintomatici nonostante le altre terapie (classe IA)<sup>5</sup>.

L'ivabradina può essere somministrata ai pazienti con SC e FE ≤35% (classe IIa) mentre la digitale a quelli con FE ≤45% (classe IIb)<sup>5</sup>. La maggior parte dei calcioantagonisti (esclusa l'amlodipina e la felodipina) non va somministrata ai pazienti con HFpEF (classe III)<sup>5</sup>. Anche se la prescrizione dei diuretici è indipendente dai valori di FE<sup>5</sup>, le stime ecocardiografiche della PC e della pressione di riempimento del VS potrebbero essere utili per individualizzare la terapia diuretica nel singolo paziente.

## VALUTAZIONE PER L'IMPIANTO DI DISPOSITIVI

L'ecocardiografia è usata per indicare l'impianto del defibrillatore automatico, del pacemaker biventricolare e dei sistemi di assistenza ventricolare in base ai valori di FE del VS. Per quanto riguarda le prime due indicazioni va detto che la valutazione ecocardiografica iniziale non è in genere sufficiente. Per queste indicazioni, infatti, dovrebbero essere considerati solo pazienti con SC in terapia medica ottimizzata per un minimo di 3-6 mesi, con una successiva rivalutazione ecocardiografica che documenti un mancato recupero della funzione sistolica del VS<sup>8</sup>. Per queste indicazioni potrebbe essere utile la valutazione della FE mediante ecocontrastografia, soprattutto nei casi con FE borderline o con immagini ecocardiografiche di qualità subottimale.

### Defibrillatore automatico

L'indicazione al defibrillatore automatico in prevenzione primaria nei pazienti con SC sintomatico in classe NYHA II-III, di origine sia ischemica sia non ischemica, si pone se la FE del VS è ≤35%<sup>8</sup>, poiché in questi pazienti il rischio di aritmie ventricolari e morte improvvisa è aumentato. Tuttavia, anche i pazienti con SC e FE nei limiti possono essere a rischio di morte improvvisa e ciò determina la necessità di strategie alternative al solo calcolo della FE per la stratificazione del rischio. Una di queste strategie può essere la valutazione della fibrosi miocardica, soprattutto nelle forme ischemiche, visto che in questi pazienti le aritmie e la morte improvvisa cardiaca sono state correlate all'entità del tessuto cicatriziale<sup>145</sup>. Tuttavia, la risonanza cardiaca non può essere proposta a tutti i pazienti con SC, per cui è necessaria una strategia su più ampia scala. Negli ultimi anni è stato osservato che il GLS e la dispersione temporale della contrazione miocardica valutabili mediante ecocardiografia speckle tracking sono in grado di predire il rischio aritmico nei pazienti con cardiopatia ischemica e non ischemica<sup>146-148</sup>. Questo approccio potrebbe essere utile soprattutto nel caso dei pazienti con SC e FE del VS >35% ma sono necessari ulteriori studi.

### Pacing biventricolare

L'indicazione alla terapia risincronizzante si pone, come trattamento di classe IA, nei pazienti con SC cronico in classe NYHA II-IV, ritmo sinusale, durata del QRS dell'elettrocardiogramma >150 ms associato a morfologia da blocco di branca sinistra e FE del VS ≤35%<sup>149</sup>. L'ecocardiografia non solo contribuisce alla selezione dei pazienti attraverso la valutazione della FE ma è anche in grado di predire il successo della terapia<sup>150</sup>.

### Sistemi di assistenza ventricolare

La selezione dei pazienti con SC avanzato da trattare con sistemi di assistenza ventricolare prevede, fra i vari criteri, una FE del VS <25%, valutabile mediante ecocardiografia<sup>5</sup>. Inoltre è fondamentale valutare, prima dell'impianto, la funzione sistolica del VD per identificare i pazienti che necessitano di un si-

stema di assistenza biventricolare. A questo riguardo vi sono studi che mostrano l'importanza della valutazione dello strain sistolico del VD<sup>151</sup>. Si rinvia, per approfondire l'argomento, a rassegne specifiche<sup>152</sup>.

### SCOMPENSO CARDIACO ACUTO E PAZIENTI CRITICI

In base a quanto riportato dalle linee guida europee<sup>5</sup>, l'ecocardiografia ha un ruolo nella valutazione dei pazienti con SC acuto (Figura 1), anche se, rispetto all'impiego nello SC cronico, tale ruolo è meno definito nel contesto acuto<sup>153</sup>. Per quanto riguarda i pazienti critici, l'ecocardiografia sembra più utile per una stima iniziale della pressione di riempimento del VS che per il monitoraggio di interventi farmacologici<sup>154</sup>. Il ruolo dell'ecocardiografia nello SC acuto può essere approfondito in articoli specifici<sup>153-155</sup>.

### CONSIDERAZIONI RIASSUNTIVE

La valutazione ecocardiografica del paziente con SC riveste particolare importanza in fase iniziale in quanto consente di: 1) effettuare il primo inquadramento del paziente in relazione alla diagnosi, alla valutazione dello stato emodinamico e alla prognosi; 2) pianificare eventuali ulteriori accertamenti, la terapia e il follow-up. Successivamente l'ecocardiografia ha un ruolo nel valutare gli effetti della terapia, nell'aggiornare la stratificazione prognostica e nel contribuire alle indicazioni all'impianto di vari dispositivi antiaritmici e di assistenza ventricolare.

Poiché i parametri ecocardiografici impiegabili per la valutazione del paziente con SC sono numerosi ma non tutti hanno uguale fattibilità, riproducibilità e capacità predittiva, si pone il problema della loro selezione, anche considerando la durata limitata dell'esame ecocardiografico nella pratica ambulatoriale di routine. Pertanto possono essere utili alcune considerazioni riassuntive su come condurre l'esame ecocardiografico e sui parametri principali da valutare:

1. Il primo passo deve consistere in una valutazione complessiva della storia del paziente, delle sue condizioni cliniche, della terapia in atto, di eventuali alterazioni elettrocardiografiche che condizionano la meccanica cardiaca (come il blocco di branca sinistra e l'intervallo PR lungo). Inoltre va misurata la pressione arteriosa e predisposta una traccia elettrocardiografica sul monitor dell'ecocardiografo per valutare il ritmo e la frequenza del cuore. Un cardiologo esperto, in genere, impiega pochi minuti per ottenere le informazioni necessarie ad un inquadramento clinico preliminare, che è fondamentale per affrontare adeguatamente l'esame ecocardiografico.
2. Il secondo passo consiste nell'identificazione di valvulopatie organiche, pericardiopatie e cardiopatie congenite che possono essere causa dello SC. In questi casi la valutazione ecocardiografica va adattata al caso specifico. Se la causa principale dello SC è invece una patologia miocardica, l'ecocardiografia può essere usata per un orientamento eziologico, fermo restando che non sempre la diagnosi eziologica sarà possibile in occasione dell'esame ecocardiografico iniziale.
3. Il terzo passo consiste nello studio della funzione ventricolare e dell'emodinamica sinistra. Innanzitutto, va valutata la FE: se è ridotta, occorre riconoscere i pazienti con bassa PC calcolando lo SV anterogrado; se è normale ma si so-

spetta una disfunzione miocardica, è utile il calcolo del GLS utilizzando l'ecocardiografia speckle tracking. Successivamente occorre effettuare lo studio della funzione diastolica, che ha lo scopo prioritario di identificare i pazienti con aumento della pressione di riempimento del VS. Se la FE è ridotta, la valutazione della diastole va basata inizialmente sul Doppler transmitralico; se la FE è conservata, sulla combinazione del Doppler transmitralico e di quello tissutale dell'anello mitralico. Sarebbe opportuno, se possibile, confermare, con l'uso di più parametri, la diagnosi di aumento o normalità della pressione di riempimento. Anche se vi sono numerose formule per il calcolo puntuale di tale pressione, nelle condizioni operative di un ambulatorio ordinario è sufficiente una valutazione qualitativa per l'inquadramento iniziale del paziente.

4. Il quarto passo consiste nello studio della funzione ventricolare e dell'emodinamica destra. La prima valutazione da effettuare è quella della funzione sistolica del VD. A questo scopo, se non si dispone dell'ecocardiografia 3D per il calcolo della FE, la valutazione può consistere nel calcolo della variazione percentuale di area del VD e nella misura del TAPSE. Successivamente va effettuata la stima della PAP e della PAD. È fondamentale porre in relazione la PAP sia con la funzione sistolica del VD sia con la pressione di riempimento del VS in modo da riconoscere eventuali discordanze fisiopatologiche che richiedono una spiegazione ed eventualmente un ulteriore approfondimento.
5. Il quinto passo consiste nell'inquadramento prognostico. A questo scopo, al fine di ottimizzare il numero di misure e calcoli effettuati durante l'esame, è preferibile utilizzare gli indici di funzione sistolica e diastolica calcolati routinariamente, ed in particolare la FE, il pattern di riempimento transmitralico, il rapporto E/e', la grandezza dell'atrio sinistro, il TAPSE, la PAPs e, se si dispone dell'ecocardiografia speckle tracking, il GLS. Il modo in cui questi indicatori prognostici devono essere combinati fra di loro non è ancora stato chiarito. In linea di massima, va considerato che la FE a riposo da sola non è un indicatore prognostico sufficiente e che, soprattutto quando è molto ridotta o lievemente ridotta/normale, va necessariamente affiancata ad altri indicatori, in particolare la funzione diastolica, la funzione sistolica del VD e la PAPs. Nei pazienti con HFpEF, in particolare, il GLS potrebbe essere un indicatore prognostico rilevante. Anche se è stato proposto uno score che utilizza i soli parametri ecocardiografici per la stratificazione prognostica dei pazienti con SC<sup>95</sup>, la valutazione complessiva della prognosi dovrà tenere conto anche di altre variabili non ecocardiografiche, fra le quali in primo luogo quelle cliniche e laboratoristiche (peptidi natriuretici atriali).
6. L'ultimo passo consiste nella compilazione del referto. Occorre ricordare che il referto ecocardiografico deve essere utile, innanzitutto, al suo destinatario e cioè il medico che ha richiesto l'esame e che ha in cura il paziente. Non necessariamente tale medico è esperto di ecocardiografia. Pertanto è necessario che le conclusioni del referto chiariscano gli aspetti principali che caratterizzano il paziente con SC. In particolare, per quanto riguarda gli aspetti emodinamici, va chiaramente detto se vi è bassa PC, aumento della pressione di riempimento del VS, disfunzione sistolica del VD, ipertensione arteriosa polmonare e atriale destra (Tabella 1). In caso di discordanze fra lo stato clinico e le os-

servazioni ecocardiografiche effettuate, potranno essere suggeriti o programmati approfondimenti successivi, ad esempio mediante risonanza magnetica o ecocardiografia da stress.

## CONCLUSIONI

L'ecocardiografia è uno strumento indispensabile per un corretto inquadramento ed una adeguata gestione del paziente con SC fin dalla iniziale presentazione clinica. Tale metodica, tuttavia, va utilizzata in maniera appropriata e con competenza, anche per evitare la ripetizione di esami incompleti o insoddisfacenti che sono di scarsa utilità. Pertanto, anche considerando il forte impatto sanitario e sociale dello SC, è necessario sempre di più un investimento nella formazione degli ecocardiografisti, nello sviluppo degli ambulatori di ecocardiografia (a livello sia ospedaliero sia territoriale) e nella salvaguardia dei tempi minimi di esecuzione dell'esame, necessari

per garantire un risultato adeguato alle esigenze cliniche dei pazienti.

## RIASSUNTO

L'ecocardiografia è la metodica più utilizzata per lo studio dei pazienti con scompenso cardiaco in virtù della sua ampia diffusione, della non invasività e della capacità di fornire valutazioni di tipo diagnostico, funzionale, emodinamico e prognostico. Tuttavia non sempre l'ecocardiografia è utilizzata in modo appropriato per quanto riguarda sia le indicazioni all'esame sia le informazioni raccolte. Ciò può portare alla generazione di esami ripetuti, inutili o di scarsa rilevanza clinica, cioè ad un consumo non ottimale delle risorse diagnostiche oggi disponibili. Scopo di questo articolo è descrivere in che modo utilizzare al meglio l'ecocardiografia nella valutazione dei pazienti con scompenso cardiaco, cercando di mettere in evidenza i vantaggi e i limiti della metodica.

**Parole chiave.** Ecocardiografia; Disfunzione diastolica; Frazione di eiezione; Scompenso cardiaco; Strain miocardico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46.
2. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More "malignant" than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315-22.
3. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Oden A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:573-80.
4. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515-23.
5. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
6. 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.
7. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Goissen T, Lévy F, Peltier M. Impact of echocardiography in patients hospitalized for heart failure: a prospective observational study. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101:465-73.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology Founda-
9. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. The heart failure spectrum. Time for a phenotype-oriented approach. *Circulation* 2009;119:3044-6.
10. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al. **The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction. Exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion.** *J Am Coll Cardiol* 2009;54:36-46. **Questo studio mostra che lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata può, in realtà, essere caratterizzato da altre alterazioni della funzione sistolica, evidenti sia a riposo sia durante esercizio fisico. In base a tali osservazioni gli autori concludono che lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata non può essere considerato un disordine isolato della diastole.**
11. Mele D. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro: aspetti fisiopatologici e limiti intrinseci. *G Ital Cardiol* 2012;13:793-808.
12. Cohen-Solaol A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ("circulatory power") at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2002;23:806-14.
13. Smart N, Haluska B, Leano R, Case C, Mottram PM, Marwick TH. Determinants of functional capacity in patients with chronic heart failure: role of filling pressure and systolic and diastolic function. *Am Heart J* 2005;149:152-8.
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.
15. Lewis JF, Kuo LC, Nelson JG, Limacher MC, Quinones MA. Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation* 1984;70:425-31.
16. Temporelli PL, Scapellato F, Eleuteri E, Imparato A, Giannuzzi P. Doppler echocardiography in advanced systolic heart failure. A noninvasive alternative to Swan-Ganz catheter. *Circ Heart Fail* 2010;3:387-94.
17. Stein JH, Neumann A, Preston LM, et al. Echocardiography for hemodynamic assessment of patients with advanced heart failure and potential heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1765-72.
18. Ky B, Plappert T, Kirkpatrick J, et al. Left ventricular remodeling in human heart failure: quantitative echocardiographic assessment of 1794 patients. *Echocardiography* 2012;29:758-65.
19. Carlsson M, Andersson R, Bloch KM, et al. Cardiac output and cardiac index measured with cardiovascular magnetic resonance in healthy subjects, elite athletes and patients with congestive heart failure. *J Cardiovasc Magn Res* 2012;14:51.
20. Yip GWK, Zhang Q, Xie JM, et al. Resting global and regional left ventricular contractility in patients with heart failure and normal ejection fraction: insights from speckle-tracking echocardiography. *Heart* 2011;97:287-94.
21. Marwick TH. The role of echocardiography in heart failure. *J Nucl Med* 2015;56(Suppl 4):315-38S.

22. Mannaerts HF, van der Heide JA, Kamp O, Stoel MG, Twisk J, Visser CA. Early identification of left ventricular remodeling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography. *Eur Heart J* 2004;25:680-7.
23. Di Donato M, Dabic P, Castelvecchio S, et al. Left ventricular geometry in normal and post-anterior myocardial infarction patients: sphericity index and "new" conicity index comparisons. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(Suppl 1):S225-30.
24. Yokusoglu M, Uzun M, Baysan O, et al. Elongation index as a new index determining the severity of left ventricular systolic dysfunction and mitral regurgitation in patients with congestive heart failure. *Echocardiography* 2005;22:555-60.
25. Tischler MD, Niggel J, Borowski DT, LeWinter MM. Relation between left ventricular shape and exercise capacity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:751-7.
26. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, Kent R, Bailey KR, Tajik AJ. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759-64.
27. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2011;97:1675-80.
28. Nagueh SF, Appleton P, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-93.
29. Ha J, Oh J, Redfield M, Ujino K, Seward J, Tajik A. Triphasic mitral inflow velocity with mid-diastolic filling: clinical implications and associated echocardiographic findings. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:428-31.
30. Unzek S, Popovic ZB, Marwick TH. Effect of recommendations on interobserver consistency of diastolic function evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:460-7.
31. Nistri S, Ballo P, Mele D, et al. Effect of echocardiographic grading of left ventricular diastolic dysfunction by different classifications in primary care. *Am J Cardiol* 2015;116:1144-52.
32. **Dini FL, Ballo P, Badano L, et al. Validation of an echo-Doppler decision model to predict left ventricular filling pressure in patients with heart failure independently of ejection fraction. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:703-10.**
- Questo studio propone e valida un nuovo algoritmo per predire la pressione di riempimento del ventricolo sinistro. Si tratta di un approccio di particolare interesse in quanto basato su un modello indipendente dalla frazione di eiezione.**
33. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, Stenner R, Sanarico M, Tavazzi L. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997;95:1222-30.
34. Park JH, Marwick TH. Use and limitations of E/e' to assess left ventricular filling pressure by echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound* 2011;19:169-73.
35. Thomas JD, Popovic ZB. Assessment of left ventricular function by cardiac ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2012-25.
36. Kuppahally SS, Michaels AD, Tandar A, Gilbert EM, Litwin SE, Bader FM. Can echocardiographic evaluation of cardiopulmonary hemodynamics decrease right heart catheterizations in end-stage heart failure patients awaiting transplantation? *Am J Cardiol* 2010;106:1657-62.
37. Chung J, Abraszewski P, Yu X, et al. Paradoxical increase in ventricular torsion and systolic torsion rate in type I diabetic patients under tight glycemic control. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:384-90.
38. Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Left ventricular untwisting rate by speckle tracking echocardiography. *Circulation* 2007;116:2580-6.
39. Fuchs E, Müller MF, Oswald H, Thöny H, Mohacs P, Hess OM. Cardiac rotation and relaxation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:715-22.
40. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
41. Lanzarini L, Fontana A, Lucca E, Campana C, Klersy C. Noninvasive estimation of both systolic and diastolic pulmonary artery pressure from Doppler analysis of tricuspid regurgitant velocity spectrum in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2002;144:1087-94.
42. Lanzarini L, Fontana A, Campana C, Klersy C. Two simple echo-Doppler measurements can accurately identify pulmonary hypertension in the large majority of patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:745-54.
43. Beigel R, Cercek B, Luo H, Siegel RJ. Noninvasive evaluation of right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:1033-42.
44. Rosario V, Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005;111:3316-26.
45. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;98:1442-8.
46. Arbustini E, Weidemann F, Hall JL. Left ventricular noncompaction. A distinct cardiomyopathy or a trait shared by different cardiac diseases? *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1840-50.
47. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Proposed modification of the Task Force Criteria. *Circulation* 2010;121:1533-41.
48. Pinamonti B. Contribution of echocardiography to the diagnosis of patients with chronic heart failure. *Ital Heart J* 2000;1(Suppl):1311-6.
49. Cowburn PJ, Cleland JG, Coats AJS, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:696-710.
50. Carson P, Johnson G, Fletcher R, Cohn J, for the V-HeFT Cooperative Study Group. Mild systolic dysfunction in heart failure (left ventricular ejection fraction >35%): baseline characteristics, prognosis and response to therapy in the vasodilator in heart failure trials (V-HeFT). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:642-9.
51. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al.; Meta-Analysis Global group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404-13.
52. **Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:1750-7.**
- Questa metanalisi è di fondamentale importanza per comprendere il ruolo prognostico della frazione di eiezione del ventricolo sinistro nello scompenso cardiaco.**
53. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure. A systematic review and analysis. *JACC Heart Fail* 2014;2:440-6.
54. Fontanive P, Miccoli M, Scali MC, Simioniu A, Dini FL, Marzilli M. Gli score clinici nell'insufficienza cardiaca cronica: esiste uno score ideale? *G Ital Cardiol* 2015;16:21-30.
55. Shiina A, Tajik AJ, Smith HC, Lengyel M, Seward JB. Prognostic significance of regional wall motion abnormality in patients with prior myocardial infarction: a prospective correlative study of two-dimensional echocardiography and angiography. *Mayo Clin Proc* 1986;61:254-62.
56. Klein P, Holman ER, Versteegh MI, et al. Wall motion score index predicts mortality and functional result after surgical ventricular restoration for advanced ischemic heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:847-52.

57. Koliaas TJ, Aaronson KD, Armstrong WF. Doppler-derived dP/dt and -dP/dt predict survival in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1594-9.
58. Willenheimer R, Cline C, Erhardt L, et al. Left ventricular atrioventricular plane displacement: an echocardiographic technique for rapid assessment of prognosis in heart failure. *Heart* 1997;78:230-6.
59. Willenheimer R, Erhardt L, Cline C, et al. Prognostic significance of changes in left ventricular systolic function in elderly patients with congestive heart failure. *Coron Artery Dis* 1997;8:711-7.
60. Sveälv BG, Olofsson EL, Andersson B. Ventricular long-axis function is of major importance for long-term survival in patients with heart failure. *Heart* 2008;94:284-9.
61. Wang M, Yip GW, Wang AY, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:820-6.
62. Nikitin NP, Loh PH, Silva R, et al. Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2006;92:775-9.
63. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging. A new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1903-14.
64. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:356-64.
65. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:618-24.
66. Nahum J, Bensaid A, Dussault C, et al. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:249-56.
67. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, et al. Incremental prognostic value of assessing left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2074-81.
68. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014;100:1673-80.
69. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:1071-6.
70. Harjai KJ, Scott L, Vivekananthan K, Nunez E, Edupuganti R. The Tei index: a new prognostic index for patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:864-8.
71. Arnlöv J, Lind L, Andreén B, Risérus U, Berglund L, Lithell H. A Doppler-derived index of combined left ventricular systolic and diastolic function is an independent predictor of cardiovascular mortality in elderly men. *Am Heart J* 2005;149:902-7.
72. Ky B, French B, Khan AM, et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1165-72.
73. Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW, et al. Impact of left ventricular cavity size on survival in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1993;72:672-6.
74. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2022-7.
75. Grayburn PA, Appleton CP, DeMaria AN, et al.; BEST Trial Echocardiographic Substudy Investigators. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1064-71.
76. Quiñones MA, Greenberg BH, Kopele HA, et al. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. *Studies of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol* 2000;35:1237-44.
77. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Cardiac structure and function and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the echocardiographic study of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist (TOPCAT) Trial. *Circ Heart Fail* 2014;7:740-51.
78. Harjai KJ, Edupuganti R, Nunez E, Turgut T, Scott L, Pandian NG. Does left ventricular shape influence clinical outcome in heart failure? *Clin Cardiol* 2000;23:813-9.
79. Faris R, Coats AJ, Henein MY. Echocardiography-derived variables predict outcome in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy with or without a restrictive filling pattern. *Am Heart J* 2002;144:343-50.
80. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, Bach DS, Armstrong WF. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002;144:524-9.
81. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, Cabell CH, O'Connor CM. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:538-43.
82. Cabell CH, Trichon BH, Velazquez EJ, et al. Importance of echocardiography in patients with severe nonischemic heart failure: the second Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE-2) echocardiographic study. *Am Heart J* 2004;147:151-7.
83. Cioffi G, Tarantini L, De Feo S, et al. Functional mitral regurgitation predicts 1-year mortality in elderly patients with systolic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1112-7.
84. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure. Applications, utility, and new horizons *J Am Coll Cardiol* 2007;50:381-96.
85. Somaratne JB, Whalley GA, Poppe KK, Gamble GD, Doughty RN. Pseudonormal mitral filling is associated with similarly poor prognosis as restrictive filling in patients with heart failure and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:494-8.
86. 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.
87. Hirata K, Hyodo E, Hozumi T, et al. Usefulness of a combination of systolic function by left ventricular ejection fraction and diastolic function by E/E' to predict prognosis in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2009;103:1275-9.
88. Hansen A, Haass M, Zugck C, et al. Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1049-55.
89. García-Lledó A, Moya JL, Balaguera J. Prognostic value of Valsalva maneuver-induced change in Doppler-detected ventricular filling in patients with systolic dysfunction. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1029-36.
90. Rossi A, Ciccoira M, Zanolla L, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1425.
91. Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, Hickman M, Lahiri A, Senior R. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;94:760-3.
92. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357-63.
93. Rossi A, Ciccoira M, Bonapace S, et al. Left atrial volume provides independent and incremental information compared with exercise tolerance parameters in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2007;93:1420-5.
94. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, et al. Clinical utility and prognostic value of left atrial volume assessment by cardiovascular magnetic resonance in non-ischaemic dilat-

ed cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2013; 15:660-70.

**95.** Carluccio E, Dini FL, Biagioli P, et al. The "Echo Heart Failure Score": an echocardiographic risk prediction score of mortality in systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013;15:868-76.

**96.** Kuperstein R, Goldenberg I, Moss AJ et al. Left atrial volume and the benefit of cardiac resynchronization therapy in the MADIT-CRT trial. *Circ Heart Fail* 2014;7: 154-60.

**97.** Juillière Y, Barbier G, Feldmann L, Grentzinger A, Danchin N, Cherrier F. Additional predictive value of both left and right ventricular ejection fractions on long-term survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1997;18:276-80.

**98.** Gavazzi A, Berzuini C, Campana C, et al. Value of right ventricular ejection fraction in predicting short-term prognosis of patients with severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:774-85.

**99.** DiSalvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1143-53.

**100.** de Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:948-54.

**101.** Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation* 2010;121:252-8.

**102.** Sun JP, James KB, Yang XS, et al. Comparison of mortality rates and progression of left ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and dilated versus nondilated right ventricular cavities. *Am J Cardiol* 1997;80: 1583-7.

**103.** Karatasakis GT, Karagounis LA, Kalyvas PA, et al. Prognostic significance of echocardiographically estimated right ventricular shortening in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1998;82:329-34.

**104.** Ghio S, Recusani F, Klersy C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:837-42.

**105.** Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C. Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short- and long-term mortality in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007;9:610-6.

**106.** Dini FL, Fontanive P, Panicucci E, Andreini D, Chella P, De Tommasi SM. Prognostic significance of tricuspid annular motion and plasma NT-proBNP in patients with heart failure and moderate-to-severe functional mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail* 2008;10:573-80.

**107.** Damy T, Kallvikbacka-Bennett A, Goode K, et al. Prevalence of, associations with, and prognostic value of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) among out-patients referred for the evaluation of heart failure. *J Card Fail* 2012;18: 216-25.

**108.** Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 305:H1373-81.

**109.** Meluzin J, Spinarová L, Hude P, et al. Prognostic importance of various echocardiographic right ventricular functional parameters in patients with symptomatic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18: 435-44.

**110.** Dokainish H, Sengupta R, Patel R, Lakkis N. Usefulness of right ventricular tissue Doppler imaging to predict outcome in left ventricular heart failure independent of left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 2007;99:961-5.

**111.** Damy T, Viallet C, Lairez O, et al. Comparison of four right ventricular systolic echocardiographic parameters to predict adverse outcomes in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009;11:818-24.

**112.** de Groote P, Fertin M, Goeminne C, et al. Right ventricular systolic function for risk stratification in patients with stable left ventricular systolic dysfunction: comparison of radionuclide angiography to echo Doppler parameters. *Eur Heart J* 2012;33: 2672-9.

**113.** Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-8.

**114.** Ghio S, Temporelli PL, Klersy C, et al. Prognostic relevance of a noninvasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013; 15:408-14.

**115.** Hung J, Koelling T, Semigran MJ, Dec GW, Levine RA, Di Salvo TG. Usefulness of echocardiographic determined tricuspid regurgitation in predicting event-free survival in severe heart failure secondary to idiopathic-dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82:1301-3.

**116.** Neuhold S, Huelsmann M, Pernicka E, et al. Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with chronic heart failure: unexpected findings of a long-term observational study. *Eur Heart J* 2013;34:844-52.

**117.** Agricola E, Stella S, Gullace M, et al. Impact of functional tricuspid regurgitation on heart failure and death in patients with functional mitral regurgitation and left ven-

tricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:902-8.

**118.** Ritzema JL, Richards AM, Crozier IG, et al. Serial Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the detection of elevated directly measured left atrial pressure in ambulant subjects with chronic heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4:927-34.

**119.** Hare JL, Brown JK, Marwick TH. Performance of conventional echocardiographic parameters and myocardial measurements in the sequential evaluation of left ventricular function. *Am J Cardiol* 2008; 101:706-11.

**120.** 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(6 Suppl):VI17-23.

**121.** Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:604-12.

**122.** Temporelli PL, Corrà U, Imparato A, Bosimini E, Scapellato F, Giannuzzi P. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1591-7.

**123.** Cioffi G, Stefanelli C, Tarantini L, Opasich C. Hemodynamic response to intensive unloading therapy (furosemide and nitroprusside) in patients >70 years of age with left ventricular systolic dysfunction and decompensated chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:1050-6.

**124.** Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, et al. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66:1348-54.

**125.** Traversi E, Pozzoli M, Cioffi G, et al. Mitral flow velocity changes after 6 months of optimized therapy provide important hemodynamic and prognostic information in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1996;132:809-19.

**126.** Grigioni F, Potena L, Galiè N, et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1241-6.

**127.** Cioffi G, Stefanelli C, Tarantini L, Opasich C. Chronic left ventricular failure in the community: Prevalence, prognosis, and predictors of the complete clinical recovery with return of cardiac size and function to normal in patients undergoing optimal therapy. *J Card Fail* 2004;10:250-7.



- 128.** Cioffi G, Stefenelli C, Tarantini L, Opasich C. Prevalence, predictors, and prognostic implications of improvement in left ventricular systolic function and clinical status in patients >70 years of age with recently diagnosed systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:166-72.
- 129.** Di Lenarda A, Sabbadini G, Pinamonti B, Sinagra G. Echocardiographic follow-up of patients with heart failure. Which parameters should be measured? How often? *Ital Heart J* 2000;1(Suppl):1404-10.
- 130.** Temporelli PL, Cioffi G, Dini FL, Ghio S, Rossi A. Ruolo dell'ecocardiografia nella personalizzazione del follow-up dello scompenso cardiaco cronico nel paziente ambulatoriale. *G Ital Cardiol* 2010;11(Suppl 2):245-325.
- 131.** Burgess M, Jenkins C, Sharman J, Marwick T. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1891-900.
- 132.** Holland DJ, Prasad SB, Marwick TH. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:149-56.
- 133.** Chattopadhyay S, Alamgir MF, Nikitin NP, Rigby AS, Clark AL, Cleland JG. Lack of diastolic reserve in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010;3:35-43.
- 134.** Ramahi TM, Longo MD, Cadariu AR, et al. Dobutamine-induced augmentation of left ventricular ejection fraction predicts survival of heart failure patients with severe non-ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001;22:849-56.
- 135.** Pratali L, Picano E, Otasevic P, et al. Prognostic significance of the dobutamine echocardiography test in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;88:1374-8.
- 136.** Pinamonti B, Perkan A, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G. Dobutamine echocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *Eur J Heart Fail* 2002;4:49-61.
- 137.** Naqvi TZ, Goel RK, Forrester JS, Siegel RJ. Myocardial contractile reserve on dobutamine echocardiography predicts late spontaneous improvement in cardiac function in patients with recent onset idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1537-44.
- 138.** Marmor A, Schneeweiss A. Prognostic value of noninvasively obtained left ventricular contractile reserve in patients with severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:422-8.
- 139.** Otasevic P, Popovic ZB, Vasiljevic JD, et al. Head-to-head comparison of left ventricular contractile reserve assessed by high-dose dobutamine stress echocardiography in idiopathic dilated cardiomyopathy: five-year follow up. *Heart* 2006;92:1253-8.
- 140.** Stipac AV, Otasevic P, Popovic ZB, et al. Prognostic significance of contractile reserve assessed by dobutamine-induced changes of Tei index in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:264-70.
- 141.** Matsumoto K, Tanaka H, Kaneko A, et al. Contractile reserve assessed by three-dimensional global circumferential strain as a predictor of cardiovascular events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:1299-308.
- 142.** Dini FL, Mele D, Conti U, et al. Peak power output to left ventricular mass: an index to predict ventricular pumping performance and morbidity in advanced heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1259-65.
- 143.** Duncan AM, Lim E, Gibson DG, Henein MY. Effect of dobutamine stress on left ventricular filling in ischemic dilated cardiomyopathy: pathophysiology and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:488-96.
- 144.** Matsumoto K, Tanaka H, Onishi A, et al. Bi-ventricular contractile reserve offers an incremental prognostic value for patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1213-23.
- 145.** Bello D, Fieno DS, Kim RJ, et al. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1104-8.
- 146.** Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, et al. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:841-50.
- 147.** Haugaa KH, Goebel B, Dahlslett T, et al. Risk assessment of ventricular arrhythmias in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy by strain echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:667-73.
- 148.** Ersbøll M, Valeur N, Andersen MJ, et al. Early echocardiographic deformation analysis for the prediction of sudden cardiac death and life-threatening arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:851-60.
- 149.** Brignole M, Auricchio A, Baron-Eskivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2013;34:2281-329.
- 150.** Mele D, Bertini M, D'Andrea A, et al. È ancora utile l'ecocardiografia nella terapia di risincronizzazione cardiaca? *G Ital Cardiol* 2015;16:344-60.
- 151.** Grant AD, Smedira NG, Starling RC, Marwick TH. Independent and incremental role of quantitative right ventricular evaluation for the prediction of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:521-8.
- 152.** Todaro MC, Khandheria BK, Paterick TE, Umland MM, Thohan T. The practical role of echocardiography in selection, implantation, and management of patients requiring LVAD therapy. *Curr Cardiol Rep* 2014;16:468.
- 153.** Papadimitriou L, Georgiopoulou VV, Kort S, Butler J, Kalogeropoulos AP. Echocardiography in acute heart failure: current perspectives. *J Card Fail* 2016;22:82-94.
- 154.** Porter TR, Shillcutt SK, Adams MS, et al. Guidelines for the use of echocardiography as a monitor for therapeutic intervention in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:40-56.
- 155.** Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:119-46.