

# La frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

## Aspetti fisiopatologici e limiti intrinseci

Donato Mele

U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ferrara

Ejection fraction (EF) is the most widely used instrumental parameter in clinical cardiology for the evaluation of left ventricular systolic function and prognostic stratification of various cardiac diseases, including ischemic heart disease and heart failure. EF has some advantages but also many limitations, which may favor an incorrect use of this parameter. Moreover, the different cardiac imaging techniques available for EF calculation can be an additional source of errors and inaccuracies. This article will review in detail the pathophysiological features and intrinsic limitations of EF, with the aim to clarify how to properly use this parameter.

**Key words.** Cardiac mechanics; Ejection fraction; Left ventricle; Systolic function.

G Ital Cardiol 2012;13(12):793-808

### INTRODUZIONE

La frazione di eiezione (FE) rappresenta il parametro più impiegato in cardiologia per la valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro. Gran parte del successo di questo parametro è da ricondurre al significato prognostico dimostrato nei pazienti con infarto miocardico e scompenso cardiaco cronico<sup>1-4</sup>. Inoltre, va anche considerata la relativa facilità con cui la FE può essere predetta sulla base di semplici elementi strumentali<sup>5,6</sup> oppure può essere stimata, anche attraverso la sola valutazione visiva<sup>7,8</sup>, utilizzando le metodiche di imaging cardiaco ed in particolare l'ecocardiografia, tecnica attualmente sempre più diffusa e accessibile grazie anche all'avvento di ecocardiografi portatili e miniaturizzati. Oltre ai vantaggi ora citati, che hanno favorito l'ampia utilizzazione clinica della FE, questo parametro ha però anche vari limiti, alcuni intrinseci, connessi cioè alla definizione stessa della FE, e altri estrinseci, legati alle tecniche di imaging cardiaco utilizzate per il calcolo (Tabella 1).

Scopo di questo articolo è approfondire il significato fisiopatologico e clinico della FE al fine di chiarire come utilizzare correttamente questo parametro per lo studio della funzione sistolica del ventricolo sinistro. I limiti estrinseci e gli aspetti prognostici della FE richiedono una trattazione specifica e pertanto saranno solo accennati.

### DEFINIZIONE

La FE del ventricolo sinistro è definita come la differenza fra il volume telediastolico e telesistolico ventricolare (VTD-VTS) divisa per il VTD. Essa, pertanto, è adimensionale e viene comunemente espressa in unità percentuali, cioè moltiplicata per 100.

**Tabella 1.** Vantaggi e limiti principali della frazione di eiezione.

#### Vantaggi

- Parametro universalmente noto.
- Espressa in unità percentuali facilmente comprensibili.
- Stimabile visivamente e rapidamente, anche al letto del malato.
- Utilizzabile per decisioni cliniche (ampia letteratura e linee guida).
- Significato prognostico in varie cardiopatie.

#### Limiti intrinseci

- Ampio range di valori normali.
- Dipende da carico (pre e post), frequenza cardiaca e dissincronia di contrazione.
- Dipende dal volume telediastolico (può essere ridotta con *stroke volume* normale, può essere normale con ridotto *stroke volume*).
- Sovrastima la funzione di pompa in presenza di insufficienza mitralica o shunt interventricolare.
- Non valuta direttamente la contrazione miocardica (può essere normale con ridotta frazione di accorciamento centroparietale o accorciamento miocardico circonferenziale o longitudinale).
- Può associarsi a diversi profili emodinamici sia a riposo sia durante esercizio fisico.
- Non correla con i sintomi dello scompenso cardiaco.
- Non fornisce informazioni sul substrato sottostante la disfunzione ventricolare.
- Non fornisce informazioni sulla funzione sistolica regionale.

#### Limiti estrinseci

- Accuratezza e riproducibilità dipendono dalla tecnica utilizzata per il calcolo.
- Le valutazioni non sono intercambiabili utilizzando tecniche e metodi diversi.
- Limite inferiore di normalità diverso in base a tecnica e metodo usato.
- Valutazione viva poco riproducibile

In base alle raccomandazioni congiunte della Società Europea e Americana di Ecocardiografia, il valore normale della FE è  $\geq 55\%$ <sup>9</sup>. Una riduzione compresa fra il 54% e il 45% è considerata lieve, moderata fra il 44% e il 30% e severa al di sotto del 30%<sup>9</sup>. Elevati valori di FE possono riscontrarsi, anche in cuori normali, in alcune condizioni emodinamiche, ad esempio negli stati iperadrenergici o nell'ipovolemia (Tabella 2)<sup>10</sup>.

© 2012 Il Pensiero Scientifico Editore  
Ricevuto 23.01.2012; nuova stesura 02.07.2012; accettato 03.07.2012.  
L'autore dichiara nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Dr. Donato Mele** U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Arcispedale S. Anna, Corso Giovecca 203, 44100 Ferrara  
e-mail: donatomele@libero.it

## CHIAVE DI LETTURA

**Ragionevoli certezze.** La frazione di eiezione (FE) è il parametro strumentale più impiegato in cardiologia per la valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro, per l'inquadramento prognostico dei pazienti cardiopatici e per guidare molte terapie. Essa viene calcolata o stimata visivamente utilizzando le tecniche di imaging cardiaco.

**Questioni aperte.** La FE ha alcuni vantaggi ma ha anche molti limiti, alcuni intrinseci, dovuti alla sua stessa definizione, e altri estrinseci, legati alle tecniche di imaging cardiaco utilizzate per il calcolo. Purtroppo nella pratica clinica i limiti della FE non sono sempre considerati e ciò comporta il rischio di un'inadeguata valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro, con la possibilità, ad esempio, di intraprendere o sospendere inappropriatamente un trattamento terapeutico o di stimare inadeguatamente la prognosi. Infine, non vi è ancora chiarezza su quale sia la migliore tecnica di imaging da utilizzare per valutare la FE in varie condizioni cliniche così come va considerato che vi sono differenze fra i cut-off di normalità ottenuti con tecniche diverse.

**Le ipotesi.** Innanzitutto, una piena conoscenza dei limiti intrinseci ed estrinseci della FE è essenziale per un uso appropriato di questo parametro nella pratica clinica sia come indice di funzione sistolica del ventricolo sinistro sia come indicatore prognostico sia come guida alla terapia medica e all'impianto di protesi e dispositivi. Pertanto, tutti i cardiologi e gli internisti, e soprattutto quelli coinvolti nella gestione clinica dei pazienti cardiopatici, dovrebbero approfondire lo studio di questo parametro; d'altra parte, le società e le riviste scientifiche dovrebbero farsi carico di un impegno educativo relativo ad un corretto uso della FE. In secondo luogo, sarebbe opportuno spingere la ricerca anche verso la validazione e la verifica del significato clinico e prognostico di altri parametri non invasivi di funzione sistolica ventricolare sinistra, in modo da disporre di parametri validati che possano essere alternativi o integrativi rispetto alla FE al fine di superarne i limiti, soprattutto per quanto riguarda il riconoscimento della disfunzione sistolica precoce o lieve. A questo riguardo, in particolare, sono necessari studi su larga scala.

Il metodo ecocardiografico da utilizzare per il calcolo della FE è quello biplanare associato alla regola di Simpson<sup>9</sup>, eventualmente integrato con l'uso di contrasto nei casi con insufficiente visualizzazione dei bordi endocardici. È stato osservato che, in mani esperte e utilizzando la traccia manuale dei bordi

endocardici su immagini di qualità adeguata, l'ecocardiografia bidimensionale ha un errore standard del 6.3% e una variabilità interosservatore dell'8.2% per il calcolo della FE<sup>11</sup>. Oggi è anche disponibile l'ecocardiografia tridimensionale, che però non è ancora entrata nella pratica clinica di routine nonostante la dimostrata fattibilità<sup>12</sup>.

Per quanto riguarda le altre metodiche di imaging, va detto che possono esservi delle differenze nella definizione dei valori di normalità. Ad esempio, se si utilizza la risonanza magnetica per il calcolo della FE, il valore normale di questo parametro risulta  $\geq 58\%$ <sup>13</sup>. Specifici valori normali di riferimento della FE sono stati riportati anche per l'angiocardioscintigrafia<sup>14</sup>, la tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo con tecnica *gated*<sup>15-17</sup>, la tomografia computerizzata multidetettore<sup>18</sup> e la tomografia computerizzata associata a tomografia a emissione di positroni<sup>19</sup>, oltre che per l'ecocardiografia tridimensionale sopra citata<sup>20</sup>.

Secondo alcuni autori il sesso non sembra avere effetto sulla FE<sup>9</sup> anche se altri ricercatori hanno osservato che i valori normali della FE sono lievemente più alti nelle femmine rispetto ai maschi<sup>21,22</sup>. Non è chiaro se questo sia dovuto al fatto che le donne hanno, mediamente, un VTD minore oppure una gittata sistolica maggiore a parità di VTD rispetto agli uomini. Per quanto riguarda l'età, invece, la FE tende ad aumentare con gli anni, probabilmente perché nei soggetti normali con l'invecchiamento il VTD tende a ridursi proporzionalmente meno del VTS<sup>9</sup>.

Va precisato che il cut-off inferiore di normalità fissato al 55% con l'uso dell'ecocardiografia bidimensionale non è quello abitualmente usato per la definizione di scompenso cardiaco con FE conservata, considerato tale in presenza di una FE  $>50\%$ <sup>23</sup> o addirittura  $>45\%$ <sup>4,24</sup>. Inoltre, in molti casi la FE è ritenuta patologica quando il suo valore diviene  $<50\%$  e questa soglia è generalmente utilizzata per decidere la sospensione di terapie potenzialmente cardiotoxiche, ad esempio in ambito oncologico<sup>25</sup>. Queste differenze nel modo di considerare la FE, che aumentano il range già molto ampio dei valori normali, possono essere confondenti e rendono più difficile l'uso di questo parametro per riconoscere una disfunzione sistolica lieve del ventricolo sinistro. A mio avviso, pertanto, oggi ci si dovrebbe sempre riferire alla soglia del 55% per distinguere una FE normale da una ridotta quando si utilizza l'ecocardiografia bidimensionale per il calcolo<sup>9</sup>.

La definizione di FE sopra descritta ha al numeratore la differenza fra il VTD e il VTS, che in condizioni normali corrisponde alla cosiddetta gittata sistolica o volume di eiezione o, con termine anglosassone ormai universalmente accettato, *stroke volume* (SV). Lo SV varia con la grandezza del cuore e dell'individuo e viene pertanto indicizzato per le dimensioni corporee. Quando normalizzato per la superficie corporea (*stroke volume index*, SVI) il suo valore normale è  $>35$  ml/m<sup>2</sup>.

## EFFETTI DELL'ESERCIZIO FISICO E DI ALTRI STRESS

È fondamentale conoscere gli effetti dell'esercizio fisico e di altri stress sulla FE in condizioni normali per interpretare adeguatamente il comportamento di questo parametro in condizioni patologiche. Va ricordato che l'esercizio può essere dinamico (treadmill o test al cicloergometro in posizione seduta o supina) o isometrico (handgrip); fra gli stress farmacologici va considerato soprattutto il test con dobutamina. La Tabella 3 riassume schematicamente le variazioni di vari parametri di funzione ventricolare sinistra ed emodinamici in risposta ai diversi tipi di stress sopra citati in soggetti normali.

**Tabella 2.** Le variazioni di frazione di eiezione in stati emodinamici di vario tipo e gravità sono confrontate, in modo schematico, con quelle di altri parametri di funzione sistolica e diastolica valutabili in modo non invasivo mediante ecocardiografia Doppler.

Categoria emodinamica	FE (%)	VTSi (ml/m <sup>2</sup> )	VTDi (ml/m <sup>2</sup> )	ITV TEVS (cm)	E/A	FVP	PS VD (mmHg)
Normale	≥55	18	55	20	1.2 (o meno) <sup>a</sup>	S>D	<30
Stato iperdinamico/alta portata	↔↑	↓	↔	>20	1.2 (o meno) <sup>a</sup>	S>D	<30
Ipovolemia	↑	↓	↓	<20 (↑FC)	1.2 (o meno) <sup>a</sup>	S>>D	<25
Insufficienza VS lieve	↓	↔↑	↔↑	16-18	>1.2	S<D	>30
Insufficienza VS moderata	↓↓	>30	>75	10-15	>>1.2	S<<D	>50
Shock cardiogeno	↓↓↓	>45	>100	<10	>>1.2 <sup>b</sup>	S<<D <sup>c</sup>	>60

D, diastolico; FC, frequenza cardiaca; FVP, flusso venoso polmonare; ITV, integrale tempo-velocità; PS VD, pressione sistolica del ventricolo destro; S, sistolico; TEVS, tratto di efflusso del ventricolo sinistro; VS, ventricolo sinistro; VTDi, volume telediastolico indicizzato; VTSi, volume telesistolico indicizzato; ↑, aumento; ↓, riduzione; ↔, assenza di variazione.

<sup>a</sup>E<A se età >60 anni; <sup>b</sup>l'onda A può essere assente; <sup>c</sup>l'onda S può essere assente. Modificata da Schiller e Foster<sup>10</sup>.

**Tabella 3.** Effetto di stress diversi su parametri emodinamici e di funzione ventricolare sinistra.

	FC	PAS	VTD	VTS	FE	STS
Cicloergometro	↑↑	↑	↑↔	↓	↑	↓
Handgrip	↑	↑	↔↑	↑	↓↔	↑
Dobutamina	↑	↑	↔	↓	↑	↓

FC, frequenza cardiaca; FE, frazione di eiezione; PAS, pressione arteriosa sistolica; STS, stress telesistolico; VTD, volume telediastolico; VTS, volume telesistolico; ↑, aumento; ↓, riduzione; ↔, assenza di variazione. Modificata da Vuille e Weyman<sup>33</sup>.

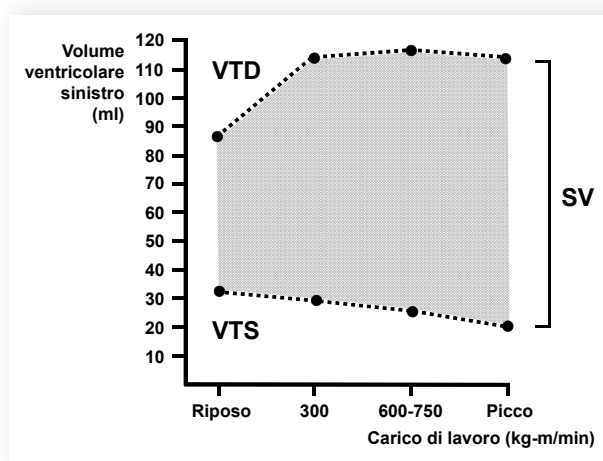
**Esercizio dinamico**

Fisiologicamente la FE aumenta durante l'esercizio fisico dinamico. Vari studi eseguiti mediante angiocardioscintigrafia hanno evidenziato che, durante tale esercizio, l'aumento della FE in un soggetto normale è quantitativamente variabile ma comunemente compreso fra il 10% e il 20% e comunque pari ad almeno il 5% in valore assoluto<sup>14,26-28</sup>.

L'aspetto interessante relativo all'incremento della FE con l'esercizio è che esso si può verificare con differenze individuali nella variazione di VTD e VTS. In genere, l'esercizio determina un aumento del VTD ed una riduzione del VTS (Figura 1). In alcuni soggetti normali, tuttavia, la risposta non è tipica e l'incremento di FE si può associare ad una riduzione del VTD o ad un aumento del VTS<sup>14,26-28</sup>, controbilanciati rispettivamente da una diminuzione del VTS o da un aumento del VTD. Pertanto va tenuto presente che talvolta il profilo emodinamico associato all'aumento della FE con l'esercizio può essere diverso da quello tipico.

Secondo alcuni ricercatori l'effetto dell'esercizio sui volumi ventricolari nel singolo soggetto non può essere stabilito *a priori*<sup>29</sup>. Vi sono comunque alcuni fattori noti che condizionano la diversa risposta all'esercizio in termini di volume ventricolare: fra questi, il modo in cui viene definita la normalità (non evidenza solo di cardiopatia o anche di coronaropatia), l'età, il sesso, il tipo e il livello di intensità dell'esercizio (sottomassimale o massimale)<sup>14,30,31</sup>.

Un altro aspetto da considerare è il cosiddetto fenomeno dell'*overshoot* della FE che si verifica, anche in soggetti normali, subito dopo l'esercizio e che consiste in un aumento della FE nella fase iniziale (primo minuto) del periodo di recupero<sup>32</sup>. Questo fenomeno si associa ad un aumento dello SV ed è do-



**Figura 1.** Schema illustrante la variazione dei volumi del ventricolo sinistro durante esercizio dinamico di intensità crescente. SV, stroke volume; VTD, volume telediastolico; VTS, volume telesistolico.

vuto ad un'immediata riduzione del VTS (del quale, invece, ci si aspetterebbe un aumento). Esso sembra suggerire, anche in soggetti normali, un transitorio *mismatch* fra contrattilità cardiaca e riduzione del postcarico immediatamente dopo la cessazione dell'esercizio.

**Esercizio isometrico**

La risposta normale all'esercizio con handgrip è complessa e meno univoca rispetto a quella osservata con l'esercizio dinamico. In genere il VTD non varia, ma può aumentare, mentre il VTS tende ad aumentare; lo SV e la FE abitualmente si riducono o non variano (Tabella 3). Poiché la risposta all'handgrip è scarsamente prevedibile già nel soggetto normale, questo tipo di esercizio in genere non è utilizzato in ambito clinico per valutare la funzione sistolica del ventricolo sinistro.

**Test con dobutamina**

L'infusione per via endovenosa di agenti inotropi produce in genere un aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa. Per quanto riguarda la dobutamina, questa in genere non modifica il VTD (al contrario dell'esercizio dinamico) mentre riduce il VTS aumentando così sia lo SV sia la FE (Tabel-

la 3). Trattandosi di uno stress non fisiologico, esso è in genere meno utilizzato per la valutazione della FE rispetto all'esercizio dinamico. In alcune circostanze, tuttavia, lo stress con dobutamina è preferibile, ad esempio nel caso di pazienti per i quali è prevedibile l'incapacità di effettuare uno sforzo dinamico adeguato, come i pazienti oncologici debilitati sottoposti a chemioterapia o nefropatici sottoposti a dialisi.

## LA FRAZIONE DI EIEZIONE COME INDICE DI FUNZIONE SISTOLICA

Per comprendere il significato della FE come indice di funzione sistolica del ventricolo sinistro occorre innanzitutto considerare questo parametro in relazione ad altri parametri e modalità di studio della funzione sistolica (Tabella 4) e in particolare in rapporto al ciclo pressione/volume e alla curva di pressione ventricolare (Figura 2).

Per quanto riguarda il ciclo pressione/volume, questo, pur non comprendendo direttamente la FE, include i suoi determinanti principali che, come sarà discusso più avanti in dettaglio, sono lo SV e il VTD. Lo SV, in particolare, è costituito dalla distanza fra la branca ascendente e discendente del ciclo (Figura 2), branche che indicano le fasi isovolumetriche di contrazione e rilasciamento ventricolare, durante le quali vi è variazione di pressione ma non di volume pur essendovi consumo energetico (fasi "attive").

Durante la fase eiettiva lo SV e la FE, così come la pressione delle pulsazioni arteriose, variano con le fasi del respiro. Infatti, durante respirazione spontanea in inspirazione si ha una riduzione della pressione intratoracica, un aumento del ritorno venoso sistemico e del volume del ventricolo destro, che, per ef-

fetto dell'interdipendenza diastolica ventricolare, riduce il volume del ventricolo sinistro; inoltre, durante inspirazione si verifica anche un aumento del postcarico ventricolare sinistro. Tutto ciò determina una riduzione dello SV, della FE e della pressione delle pulsazioni arteriose<sup>33</sup>. L'opposto si verifica in espirazione.

Il fatto che la FE si modifichi durante le fasi respiratorie non è di secondaria importanza in quanto ciò può condizionare la riproducibilità di questo parametro, soprattutto quando la tecnica utilizzata per il calcolo è l'ecocardiografia<sup>33</sup>. Per tale ragione l'acquisizione delle immagini per la valutazione della FE viene standardizzata chiedendo al paziente di trattenere il respiro a fine espirazione (apnea espiratoria)<sup>33</sup>. Lo stesso viene fatto utilizzando la risonanza magnetica<sup>13</sup>.

Va ricordato che dal ciclo pressione/volume possono essere estratti parametri più vicini alla valutazione della contrattilità miocardica e del lavoro cardiaco, come ad esempio il lavoro cardiaco meccanico esterno, cioè quello effettuato per produrre flusso, definito come prodotto della pressione e del volume, pari cioè all'area del ciclo pressione/volume di un battito cardiaco, il cosiddetto *stroke work*. Questo parametro (che in pratica si ottiene moltiplicando lo SV per la pressione arteriosa media per  $133 \times 10^{-6}$ ) può essere a sua volta inizialmente moltiplicato per la frequenza cardiaca per generare il cosiddetto *power output* (cioè la quantità di lavoro svolta nell'unità di tempo) e successivamente normalizzato per la massa ventricolare ottenendo così il *power output/massa* (in genere espresso per 100 g di tessuto). Il calcolo del *power output/massa*, soprattutto in condizioni di stress fisico o farmacologico, permette di valutare il rapporto tra il lavoro cardiaco svolto nell'unità di tempo e il massimo lavoro teoricamente possibile, espresso dalla massa ventricolare (i valori di normalità sotto stress sono  $>1 \text{ W}/100 \text{ g}$ )<sup>34</sup>.

Per ciò che concerne la curva di pressione ventricolare, va considerato che essa raggiunge il picco non in telesistole ma prima (Figura 2) mentre in telesistole la pressione ventricolare è più bassa di quella massima. La parte iniziale della branca ascendente della curva pressoria, invece, fornisce indicazioni sulla capacità contrattile del ventricolo: maggiore è la massima variazione pressoria nell'unità di tempo in fase iniziale (o  $dP/dt_{\max}$ ) migliore è verosimilmente la contrattilità ventricolare.

In base a queste osservazioni si comprende come né la FE né lo SV possano ritenersi completamente rappresentativi della funzione sistolica del ventricolo sinistro nella sua globalità in quanto: a) non tengono conto della fase di contrazione isovolumetrica; b) non considerano le variazioni di forza contrattile e di postcarico che si verificano durante l'eiezione; c) non rappresentano il lavoro cardiaco esterno o totale, che include anche le fasi isovolumetriche di contrazione e di rilasciamento che richiedono consumo di ATP. A questo proposito va anche ricordato che, secondo l'opinione di alcuni studiosi<sup>35</sup>, il rilasciamento dovrebbe essere considerato come parte della sistole del ventricolo sinistro. Pertanto, dal punto di vista sia strettamente meccanico sia energetico, la FE rappresenta un'espressione parziale della funzione sistolica ventricolare sinistra. Ne deriva che i termini FE e funzione sistolica non vanno usati indifferentemente, come purtroppo spesso si osserva nella pratica clinica.

## FRAZIONE DI EIEZIONE E CROSS-FIBER SHORTENING

La FE si basa sulla variazione del volume cavitario del ventricolo sinistro. Essa, pertanto, non fornisce informazioni dirette sull'effettiva capacità contrattile delle pareti miocardiche, le qua-

**Tabella 4.** Principali indici di funzione sistolica del ventricolo sinistro.

### Indici di fase eiettiva (funzione di pompa)

- Volume telesistolico (ml) e volume telesistolico indicizzato ( $\text{ml}/\text{m}^2$ )
- *Stroke volume* (ml) e *stroke volume* indicizzato ( $\text{ml}/\text{m}^2$ )
- *Stroke distance* (cm)
- Frazione di eiezione totale (%) ed effettiva (%)
- Frazione di accorciamento endocardica (%) e centroparietale (%)
- Velocità di accorciamento circonferenziale (l/s)
- Escursione sistolica del piano mitralico (cm)
- Velocità massima dello spostamento anulare mitralico ( $\text{cm}/\text{s}$ )
- *Strain* globale longitudinale (%)
- *Strain* circonferenziale (%) e radiale (%)
- *Twist* (gradi) e torsione ( $\text{gradi}/\text{cm}$ )
- *Stroke work* ( $\text{ml} \cdot \text{mmHg}$ ) e *power output/massa* ( $\text{W}/100 \text{ g}$ )
- Durata della sistole eiettiva (ms)

### Indici di fase isometrica

- $dP/dt_{\max}$  e  $dP/dt$  ( $\text{mmHg}/\text{s}$ )
- Durata della sistole isometrica (ms)

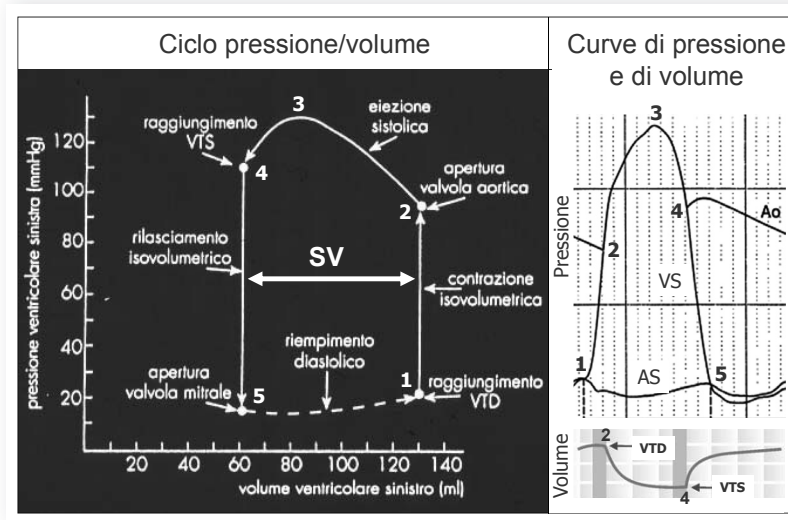
### Indici di fine sistole

- Indice di Suga:  $P_v/V_{ts}$  ( $\text{mmHg}/\text{ml}$ )
- Elastanza telesistolica ( $\text{mmHg}/\text{ml}$ )
- Stress telesistolico/volume telesistolico
- Dissincronia ventricolare telesistolica (ms)

### Altri indici

- Pressione arteriosa sistolica ( $\text{mmHg}$ )
- Indice di cinetica parietale
- Indice di performance miocardica
- Durata totale della sistole (ms)





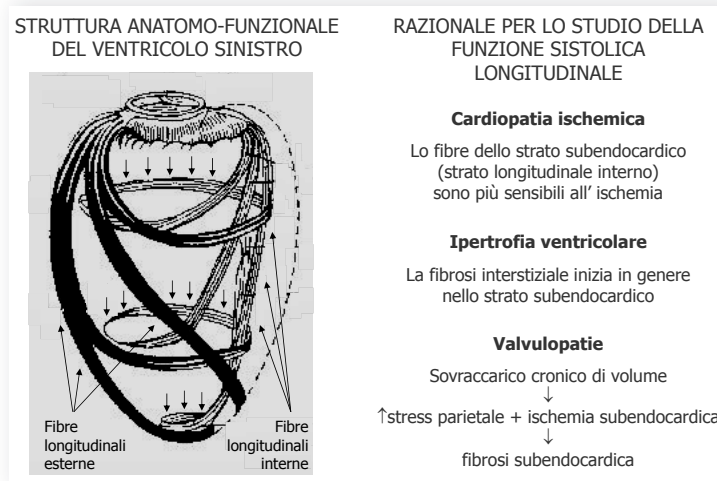
**Figura 2.** A sinistra: ciclo pressione/volume. SV, stroke volume; VTD, volume telediastolico; VTS, volume telesistolico. A destra: in alto, curve di pressione del ventricolo sinistro (VS), dell'atrio sinistro (AS) e dell'aorta (Ao); in basso, curva di volume del ventricolo sinistro. I numeri del ciclo pressione/volume corrispondono a quelli delle curve di pressione e di volume.

li, come è noto, si accorciano in conseguenza della contrazione dei cardiomiociti, essenzialmente in senso longitudinale-obliquo e circonferenziale<sup>36</sup> (Figura 3). Il movimento dell'endocardio, che prevalentemente genera la variazione dei volumi cavitari, è il risultato, invece, dell'ispessimento delle pareti miocardiche, che avviene con meccanismi non ancora del tutto conosciuti ma che probabilmente si basano, almeno in parte, sul cosiddetto *cross-fiber shortening*<sup>37</sup>.

I meccanismi responsabili dell'ispessimento parietale producono una sorta di "amplificazione" della contrazione miocardica, cioè consentono che la riduzione sistolica di volume della cavità ventricolare sia maggiore di quanto si potrebbe ottenere solo in virtù dell'accorciamento miocardico circon-

ferenziale e longitudinale. In altri termini, senza questi meccanismi di "amplificazione", l'effetto della sola contrazione miocardica sarebbe minore e la FE risulterebbe più bassa. È stato valutato che, grazie al meccanismo amplificativo sopra citato, un accorciamento miocardico del 15% produce un ispessimento parietale >40% e una FE >60%<sup>38</sup>.

In base a quanto ora descritto, si comprende come una lieve riduzione di accorciamento longitudinale o circonferenziale del miocardio ventricolare possa essere "assorbita" del tutto dal *cross-fiber shortening* così da non ridurre sensibilmente la FE e mantenerla entro valori di normalità. Pertanto, la FE può risultare normale anche in presenza di una ridotta funzione circonferenziale o longitudinale.



**Figura 3.** La figura illustra schematicamente i tre strati anatomico-funzionali in cui sono disposte le fibre muscolari cardiache: lo strato più esterno (subepicardico) e quello più interno (subendocardico) sono costituiti da fibre a decorso longitudinale-obliquo mentre lo strato intermedio è formato da fibre a decorso circonferenziale (*frecce verticali*).

Da un punto di vista fisiologico, il *cross-fiber shortening* può essere interpretato come un "meccanismo di sicurezza", che consente di mantenere la funzione pompa anche a fronte di un certo danno miocardico. Ovviamente, da un punto di vista diagnostico, questo vantaggio si trasforma in un limite. Infatti la valutazione della FE può sottostimare o mascherare la presenza di un danno cardiaco iniziale o lieve proprio a causa della riserva compensatoria del miocardio, che consente uno SV adeguato anche in presenza di cardiomiociti disfunzionanti o danneggiati.

Queste considerazioni fanno comprendere l'utilità di valutare la funzione sistolica del ventricolo sinistro utilizzando anche parametri diversi dalla FE (Tabella 4), ad esempio studiando la deformazione miocardica in termini di funzione circonferenziale, longitudinale o torsionale del ventricolo sinistro.

Va precisato che, a differenza della funzione circonferenziale e torsionale, la cui valutazione al momento è soprattutto applicabile in ambito di ricerca<sup>39,40</sup>, la funzione longitudinale può facilmente essere studiata in ambito clinico utilizzando varie tecniche ultrasonore (ecocardiografia M-mode, *speckle-tracking* e Doppler tissutale)<sup>41</sup>. Una possibilità è misurare l'escursione sistolica dell'anello mitralico, un'altra valutare la velocità massima con cui tale escursione sistolica si verifica, un'altra ancora calcolare l'accorciamento percentuale longitudinale (cioè lo *strain*) telesistolico del miocardio ventricolare sinistro<sup>43</sup>. Quest'ultima valutazione è stata ripetutamente impiegata negli ultimi anni in numerosi studi clinici utilizzando un parametro noto come *strain* globale longitudinale<sup>43</sup>, che ha mostrato un valore medio normale del 18% circa<sup>44</sup>, una variabilità interosservatore contenuta (2-4%)<sup>44</sup> e una buona riproducibilità anche con l'uso di ecocardiografi e software diversi<sup>44,45</sup>.

In linea generale lo studio della funzione longitudinale poggia sul concetto che lo stratio subendocardico del ventricolo sinistro (costituito da fibre con decorso longitudinale obliquo, responsabili del movimento sistolico di accorciamento base-apice del miocardio ventricolare) viene alterato precocemente in numerose cardiopatie di varia eziologia (ischemica, ipertensiva, valvolare, ecc.) (Figura 3). La riduzione della funzione longitudinale, pertanto, può essere un marcatore di danno o di compromissione miocardica in fase iniziale.

In sostanza, la valutazione della funzione longitudinale del ventricolo sinistro appare importante soprattutto quando la FE è ancora normale, al fine di riconoscere la presenza di un'eventuale disfunzione sistolica precoce. Inoltre, sulla base delle considerazioni sopra esposte, si comprende anche perché la valutazione della funzione longitudinale possa migliorare la stratificazione prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco in aggiunta o rispetto alla valutazione della FE, come in effetti documentato da vari studi<sup>46-48</sup>.

## FRAZIONE DI IEIEZIONE E FRAZIONE DI ACCORCIAMENTO

Un parallelismo interessante, che merita di essere approfondito, è quello fra la FE e la frazione di accorciamento del ventricolo sinistro. Come è noto, quest'ultimo parametro si ottiene sottraendo il diametro trasverso telesistolico da quello telediastolico della cavità ventricolare, quindi dividendo tale differenza per il diametro telediastolico e infine moltiplicando il risultato per 100. La frazione di accorciamento calcolata in questo modo è concettualmente simile alla FE (utilizza i diametri invece che i volumi ventricolari) ed è definita "endocardica" in

quanto i diametri cavitari vengono misurati a livello dell'endocardio della cavità ventricolare. In un ventricolo sinistro con conservata geometria di camera e senza alterazioni della contrazione regionale le informazioni ottenibili mediante FE e frazione di accorciamento endocardica sostanzialmente si equivalgono.

Va considerato che in alcune condizioni patologiche, ad esempio in presenza di ipertensione arteriosa, di rimodellamento concentrico e di ipertrofia del ventricolo sinistro, la frazione di accorciamento endocardica può sovrastimare la reale funzione contrattile del ventricolo sinistro. Per correggere tale sovrastima è stato proposto di ricalcolare questo parametro tenendo conto della migrazione sistolica medio-parietale verso l'epicardio: si ottiene così la frazione di accorciamento "medio-parietale"<sup>49</sup>, nella quale i diametri non sono calcolati a livello endocardico ma si estendono alla porzione media delle pareti ventricolari.

Quanto sopra descritto può essere concettualmente trasferito alla FE. In altri termini, nelle condizioni patologiche sopra citate, anche la FE può sovrastimare la reale funzione contrattile del ventricolo sinistro. Ciò significa, ad esempio, che, pur in presenza di una normale FE, la funzione contrattile di un cuore ipertrofico può essere alterata<sup>50</sup>. Purtroppo non vi è, per la FE, un correttivo analogo alla frazione di accorciamento medio-parietale. Tuttavia, se il ventricolo ha una geometria regolare senza alterazioni della cinetica regionale, la frazione di accorciamento medio-parietale può essere aggiunta alla valutazione della FE per migliorare lo studio della funzione sistolica del ventricolo sinistro.

## FRAZIONE DI IEIEZIONE E FUNZIONE SISTOLICA REGIONALE

La FE non offre informazioni aggiuntive sulla funzione sistolica regionale del ventricolo sinistro e, nella cardiopatia ischemica, può sovra o sottostimare l'estensione del danno infartuale. La sottostima è dovuta al fatto che la FE tiene conto anche del movimento delle aree ipercinetiche, la sovrastima è legata all'incapacità di riconoscere la presenza dello *stunning* miocardico. La funzione ventricolare sinistra globale e regionale possono essere contemporaneamente valutate mediante l'analisi della cinetica parietale e dello *strain* miocardico.

L'analisi della cinetica parietale consente di calcolare come indice di funzione globale il cosiddetto indice di cinetica parietale (*wall motion score index*, WMSI). Questo indice è più sensibile della FE nel riconoscimento della disfunzione sistolica in quanto è sufficiente un solo segmento ipocinetico per produrre uno *score index* alterato con valori di FE nei limiti. Lo svantaggio di questo approccio è che la valutazione della cinetica parietale è soggettiva e non quantitativa.

L'analisi dello *strain* ha il vantaggio di essere quantitativa. Le stesse curve che generano lo *strain* globale longitudinale come indice di funzione globale possono essere utilizzate per quantificare la funzione sistolica regionale e per distinguere i segmenti con contrazione attiva da quelli con movimento passivo dovuto a *tethering*. Alcuni studi hanno mostrato la capacità dello *strain* miocardico di identificare i segmenti ischemici e infartuati<sup>51,52</sup>, di predire l'estensione dell'area infartuale<sup>53-55</sup> e il recupero della funzione regionale del ventricolo sinistro dopo rivascolarizzazione<sup>56</sup>. Inoltre, la combinazione dell'analisi della cinetica parietale e dello *strain* ha mostrato un valore incrementale nella quantificazione dell'estensione dell'area infartuale<sup>57</sup>, anche negli infarti senza soprasslivellamento del tratto ST<sup>58</sup>.

## LA FRAZIONE DI EIEZIONE COME INDICE DI FUNZIONE DI POMPA

Sia la FE sia lo SV rappresentano indici di funzione di pompa (o di fase eiettiva) poiché entrambi si riferiscono alla quantità di sangue che il ventricolo sinistro espelle in virtù della sua contrazione. Vi sono, tuttavia, alcune differenze fra questi due parametri su cui riflettere.

Il primo aspetto da tener presente è che la FE, cioè la normalizzazione dello SV per il VTD di ogni ventricolo, ha il vantaggio di rendere confrontabile la funzione di pompa di pazienti diversi. Ciò non è possibile utilizzando il solo valore di SV: infatti, poiché il ventricolo sinistro non espelle tutto il sangue che lo riempie, la stessa quantità di sangue espulso può essere considerata "molta" o "poca" in relazione alla grandezza della cavità ventricolare.

Il secondo aspetto da sottolineare è che la FE non è indicizzata per la superficie corporea, cioè è svincolata dalla taglia dell'individuo, mentre lo SV è in genere espresso in termini di SVI. Per comprendere la ricaduta dell'uso dei parametri di funzione di pompa indicizzati e non indicizzati, consideriamo, come esempio, il confronto ipotetico fra una donna con piccola taglia corporea e due maschi con grande taglia corporea, diversa cardiopatia e grandezza del ventricolo sinistro (Tabella 5). Come si nota dai valori numerici dell'esempio, sia la donna sia i due maschi hanno lo stesso SV non indicizzato (55 ml): pertanto questo parametro, valutato da solo, non evidenzia differenze di funzione di pompa. Invece, la FE e lo SVI, valutati insieme, permettono di riconoscere la presenza di una diversa funzione sistolica fra i tre individui. Questo esempio mostra chiaramente che, nello studio della funzione di pompa del ventricolo sinistro, FE e SVI sono valutazioni fra loro complementari e che la sola valutazione di uno di questi due parametri in alcuni casi può essere insufficiente. Va anche ricordato che, nel caso di pazienti obesi, la normalizzazione dello SV non va effettuata per la superficie corporea se l'obiettivo è valutare l'effetto dell'obesità sulla funzione sistolica ventricolare: in questi casi lo SV va normalizzato per altri indici di grandezza corporea<sup>59</sup>.

Un terzo aspetto rilevante su cui riflettere è che lo SV considerato per definire la FE è quello globale, il quale non necessariamente coincide con lo SV anterogrado: è da quest'ultimo che, conoscendo la frequenza cardiaca e la superficie corporea, vengono calcolate la portata cardiaca e l'indice cardiaco.

In alcune condizioni patologiche, e precisamente in presenza di insufficienza mitralica e di difetto interventricolare, lo SV anterogrado è minore di quello globale in quanto una parte di quest'ultimo rigurgita in atrio sinistro o passa nel ventricolo destro (a causa della ridotta resistenza offerta da queste camere rispetto all'aorta). Si determina pertanto una discrepanza fra la FE e la portata cardiaca nella valutazione della funzione di pompa del ventricolo sinistro che diviene tanto più rilevante quanto più severa è l'insufficienza mitralica o lo shunt interventricolare. Questa situazione raggiunge il suo estremo nei casi di insufficienza mitralica acuta o di rottura del setto interventricolare in cui, nonostante la FE possa essere "super-normale" e superare l'80%, l'eiezione ventricolare è modesta e vi è bassa portata cardiaca con stato di shock.

In sostanza, in presenza di significativa insufficienza mitralica o di difetto interventricolare con significativo shunt sinistro-destro, occorre tener presente che la FE non esprime adeguatamente la funzione di pompa, che va valutata utilizzando lo SV anterogrado o i parametri derivati (portata cardiaca, indice cardiaco). Il calcolo dello SV anterogrado va fatto, se si usano le tecniche di imaging, con metodi indipendenti dai volumi ventricolari e cioè con la tecnica integrata eco-Doppler quando si utilizzano gli ultrasuoni o con la tecnica *phase-contrast* quando si impiega la risonanza magnetica. Il problema ovviamente non si pone nel caso di apparecchiature in grado di calcolare direttamente lo SV anterogrado (o la sua variazione), generalmente utilizzate nelle terapie intensive, oppure del cateterismo cardiaco, che calcola inizialmente la portata cardiaca e da questa ricava poi lo SV anterogrado.

## DETERMINANTI DELLA FRAZIONE DI EIEZIONE

In base alla formula che la definisce, la FE dipende essenzialmente da due fattori: il VTD e lo SV totale del ventricolo sinistro. La dipendenza è inversa nel primo caso e diretta nel secondo. Una discussione analitica degli effetti di questi due fattori è fondamentale per comprendere i limiti della FE.

### Effetti del volume telediastolico

Gli effetti della dipendenza inversa della FE dal VTD possono essere compresi attraverso gli esempi delle Tabelle 6 e 7.

Il primo esempio si riferisce ad una condizione di scompenso cardiaco in due pazienti con diverso grado di dilatazio-

**Tabella 5.** La tabella presenta il caso ipotetico di tre pazienti di sesso e taglia corporea diversi.

	Donna con piccola taglia corporea	Uomo con grande taglia corporea e CMP ipertrofica	Uomo con grande taglia corporea e pregresso IM
BSA (m <sup>2</sup> )	1.5	2.4	2.4
FC (b/min)	70	70	70
VTD (ml)	75	75	140
VTS (ml)	20	20	85
SV (ml)	55	55	55
SVI (ml/m <sup>2</sup> )	37	23	23
PC (l/min)	3.85	3.85	3.85
IC (l/min/m <sup>2</sup> )	2.56	1.60	1.60
FE (%)	73	73	39

Nonostante lo stesso SV assoluto, la funzione sistolica del ventricolo sinistro è diversa come si evince confrontando non solo la FE ma anche i valori di SVI. I pazienti non presentano insufficienza mitralica né shunt interventricolare.

BSA, superficie corporea; CMP, cardiomiopatia; FC, frequenza cardiaca; FE, frazione di eiezione; IC, indice cardiaco; IM, infarto miocardico; PC, portata cardiaca; SV, *stroke volume*; SVI, *stroke volume* indicizzato; VTD, volume telediastolico; VTS, volume telesistolico.

**Tabella 6.** La tabella presenta il caso ipotetico di due pazienti affetti da scompenso cardiaco con uguale superficie corporea (1.8 m<sup>2</sup>), frequenza cardiaca e ridotta frazione di eiezione, in assenza di insufficienza mitralica e shunt interventricolare.

	Caso 1	Caso 2
VTD (ml)	300	150
VTS (ml)	210	105
SV (ml)	90	45
SVI (ml/m <sup>2</sup> )	50	25
PC (l/min)	6.3	3.1
IC (l/min/m <sup>2</sup> )	3.5	1.7
FE (%)	30	30

Lo SV può essere normale anche se la FE è ridotta, per effetto dell'aumentato VTD. Pertanto, a parità di ridotta FE, lo SV ridotto consente di riconoscere i pazienti con bassa PC, che richiedono una valutazione più intensiva.

FE, frazione di eiezione; IC, indice cardiaco; PC, portata cardiaca; SV, *stroke volume*; SVI, *stroke volume* indicizzato; VTD, volume telediastolico; VTS, volume telesistolico.

**Tabella 7.** La tabella presenta il caso ipotetico di due pazienti affetti da stenosi aortica con la stessa superficie corporea (1.8 m<sup>2</sup>), stesso *stroke volume* e frequenza cardiaca, in assenza di insufficienza mitralica e shunt interventricolare.

	Caso 1	Caso 2
VTD (ml)	70	110
VTS (ml)	20	60
SV (ml)	50	50
SVI (ml/m <sup>2</sup> )	28	28
PC (l/min)	3.5	3.5
IC (l/min/m <sup>2</sup> )	1.9	1.9
FE (%)	71	45

Nelle stenosi aortiche con ipertrofia ventricolare sinistra concentrica lo SV può essere ridotto anche se la FE è normale, per effetto del ridotto VTD. Pertanto, in presenza di normale FE, lo SV ridotto consente di riconoscere i pazienti con stenosi aortica e basso flusso anterogrado.

FE, frazione di eiezione; IC, indice cardiaco; PC, portata cardiaca; SV, *stroke volume*; SVI, *stroke volume* indicizzato; VTD, volume telediastolico; VTS, volume telesistolico.

ne ventricolare sinistra e uguale FE (Tabella 6). Come si nota, a parità di ridotta FE, è lo SV che consente di riconoscere il paziente con bassa portata cardiaca, che richiederà evidentemente una valutazione più intensiva.

Il secondo esempio si riferisce ad una condizione di stenosi aortica in due pazienti con diverso volume ventricolare sinistro e diversa FE, normale in un caso e ridotta nell'altro (Tabella 7). Come si può osservare, in presenza di FE normale, lo SV ridotto consente di riconoscere la presenza di un basso flusso anterogrado e quindi di caratterizzare adeguatamente il tipo di stenosi aortica<sup>60</sup>.

È evidente che in entrambi gli esempi la sola valutazione della FE non avrebbe consentito di valutare in modo appropriato la funzione sistolica ventricolare: ciò proprio a causa della dipendenza della FE dal VTD, dipendenza che si verifica non solo quando il VTD è aumentato ma anche quando esso è ridotto. Quest'ultima situazione è probabilmente meno intuitiva e va, proprio per questo motivo, sottolineata.

Il fatto che la FE dipenda dal VTD, sia quando quest'ultimo è molto aumentato sia quando è ridotto, si evince anche dall'analisi della curva di performance ventricolare, che, come è no-

to, mette in relazione il riempimento con l'*output* del ventricolo sinistro (Figura 4). Questa curva può essere costruita ponendo in ascissa, come indice di precarico, il VTD e in ordinata, come indice di performance ventricolare, lo SV. In questo caso ogni punto della curva rappresenta il rapporto SV/VTD e cioè, in sostanza, la FE. La curva esprime la nota legge di Frank-Starling e mostra che, se il VTD del ventricolo sinistro aumenta, si verifica un progressivo aumento di SV fino a quando, per volumi elevati, lo SV non incrementa ulteriormente o comunque in modo significativo: a questo punto la riserva di precarico si è esaurita e la FE tende a ridursi. Nella parte bassa della curva, quando cioè il VTD è ridotto, anche lo SV e la FE appaiono ridotti. Il fatto che esista un range di VTD in cui si ha la maggiore variazione di SV e la maggiore FE è probabilmente in relazione alla lunghezza ottimale dei sarcomeri, quella cioè in cui si realizza il maggior grado di sovrapposizione dei filamenti di actina e miosina.

In presenza di uno stimolo inotropo (ad esempio catecolaminergico) lo SV e la FE, a parità di VTD, sono maggiori ma la curva di performance ventricolare, grossolanamente, mantiene la sua forma, cioè il meccanismo di Frank-Starling rimane valido (Figura 4).

### Effetti dello *stroke volume*

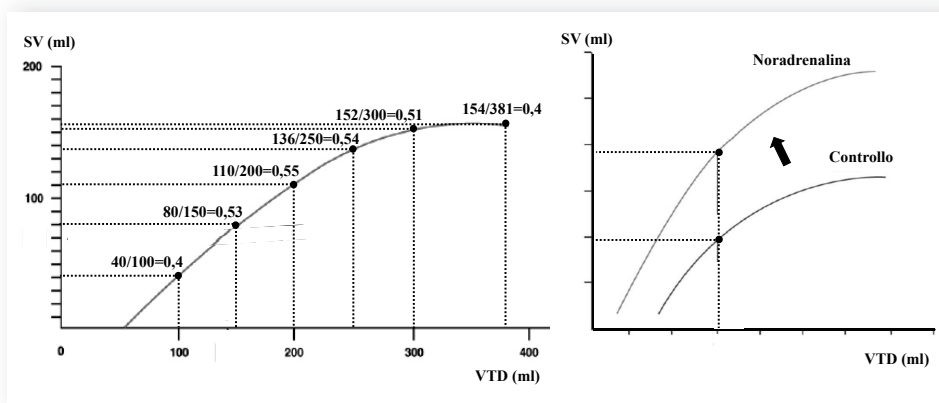
Per quanto riguarda la dipendenza diretta della FE dallo SV totale, va detto che la FE risente degli stessi fattori che condizionano lo SV totale e cioè, oltre alla contrattilità miocardica, le condizioni di carico, la frequenza cardiaca e la dissincronia di contrazione. La Figura 5 illustra schematicamente, utilizzando i cicli pressione/volume, l'effetto delle variazioni di contrattilità, pre- e postcarico sullo SV e, conseguentemente, sulla FE.

In termini pratici va considerato, innanzitutto, che la FE può risultare normale anche in presenza di una contrattilità compromessa se le condizioni di carico sono favorevoli, ad esempio se il postcarico ventricolare è ridotto. Questo è quanto accade nel caso di un'insufficienza mitralica severa cronica. In questo caso il limite inferiore di normalità della FE viene addirittura innalzato, come è noto, al 60% nel tentativo di smascherare una compromissione della funzione sistolica ventricolare sinistra altrimenti non riconoscibile con l'uso di un cut-off di normalità più basso.

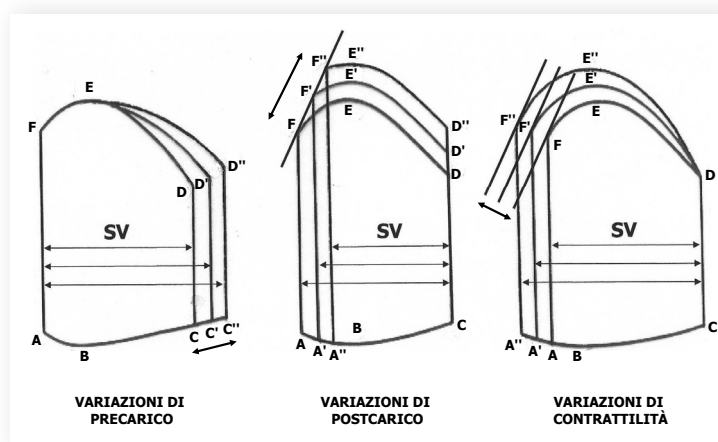
Al versante opposto si trova la situazione in cui, anche in presenza di una normale contrattilità, la FE può essere ridotta se le condizioni di carico sono sfavorevoli, ad esempio se vi è un aumento del postcarico ventricolare. Questo è ciò che può accadere nel caso di una stenosi aortica severa (il cosiddetto fenomeno dell'*afterload mismatch*). Si tratta di una condizione importante da riconoscere in quanto la risoluzione dell'aumentato postcarico (mediante sostituzione valvolare o valvuloplastica) può determinare l'aumento della stessa FE e la ripresa di una normale funzione di pompa.

Va considerato che, anche senza ricorrere ai classici esempi delle valvulopatie croniche aortica e mitralica sopra discussi, vi sono numerosi esempi di interferenza delle condizioni di carico con la FE che si verificano nella pratica clinica di tutti i giorni. Si pensi, ad esempio, alla presenza di picchi ipertensivi o ipotensivi (spontanei o farmaco-indotti) o alla somministrazione acuta di liquidi (associata, ad esempio, a chemioterapici) o alla sottrazione acuta di liquidi (associata, ad esempio, alla dialisi). In tutti questi casi la valutazione della FE può risultare diversa rispetto ad una valutazione effettuata nello stesso paziente a distanza di ore semplicemente perché le condizioni di carico sono cambiate, senza che sia intervenuta alcuna variazione di contrattilità ventricolare o della struttura del ventricolo sinistro.





**Figura 4.** Curve di performance ventricolare sinistra. SV, stroke volume; VTD, volume telediastolico.



**Figura 5.** Ciclo pressione/volume in differenti condizioni emodinamiche. *A sinistra:* un aumento di precarico (spostamento di C a C' e C''), ad esempio da aumento di volume telediastolico) aumenta lo *stroke volume* (SV) indipendentemente dalla contrattilità (il punto F, cioè il volume telesistolico, non si sposta lungo una diversa retta di elastanza). Una riduzione di precarico (spostamento da C'' a C, ad esempio da riduzione del ritorno venoso) riduce lo SV indipendentemente dalla contrattilità. Gli esempi sopra descritti sono compatibili con tre diverse frazioni di eiezione caratterizzate da diverso volume telediastolico e stesso volume telesistolico: 100-40/100=60%; 110-40/110=64%; 120-40/120=67%. *Al centro:* un aumento di postcarico (spostamento di F a F' e F''), ad esempio a causa di ipertensione arteriosa o stenosi aortica) riduce lo SV aumentando il volume telesistolico ma senza variare la contrattilità (i punti si spostano lungo la stessa retta di elastanza), cioè anche in un ventricolo sano. Una riduzione di postcarico (spostamento da F'' a F' a F, ad esempio per insufficienza mitralica o shunt interventricolare) aumenta lo SV senza variare la contrattilità, cioè anche se il ventricolo è compromesso. Gli esempi sopra descritti sono compatibili con tre diverse frazioni di eiezione caratterizzate da diverso volume telesistolico e stesso volume telediastolico: 100-40/100=60%; 100-50/100=50%; 100-60/100=40%. *A destra:* un aumento di contrattilità (spostamento di F a F' e F''), ad esempio a causa di uno stimolo inotropo) aumenta lo SV riducendo il volume telesistolico ma sposta i punti F su diverse rette di elastanza. Una riduzione di contrattilità agisce in senso opposto (spostamento da F'' a F' a F). Anche in questo caso gli esempi sopra descritti sono compatibili con tre diverse frazioni di eiezione caratterizzate da diverso volume telesistolico e stesso volume telediastolico: 100-40/100=60%; 100-50/100=50%; 100-60/100=40%. Va tuttavia sottolineato che, mentre gli esempi del pannello a sinistra e di quello centrale sono fra di loro distinguibili se si considerano, oltre alla frazione di eiezione, anche i valori di volume telediastolico e telesistolico, tali parametri non consentono di distinguere gli esempi del pannello centrale e di quello di sinistra. In altri termini, è necessario un parametro di contrattilità per stabilire se la variazione di volume telesistolico sia dovuta ad una variazione di postcarico oppure ad una variazione di capacità contrattile del ventricolo sinistro.

Un altro aspetto da considerare è che variazioni di FE possono avvenire durante attività della vita ordinaria. Alcuni ricercatori, infatti, hanno osservato una riduzione della FE, in genere modesta ma talvolta significativa, durante stress mentale, minzione e iperventilazione<sup>61</sup>.

Va segnalato che esiste la possibilità di “correggere” la FE per il postcarico attraverso la valutazione della relazione fra FE e stress telesistolico. In effetti, fra FE e stress telesistolico, considerato come indice di postcarico, esiste una relazione inversa e lineare<sup>62</sup>. Ciò significa che, quando lo stress telesistolico aumenta, l’iezione ventricolare viene ostacolata e la FE si riduce. Se, per un certo valore di stress telesistolico, la FE risulta minore di quanto predetto dalla relazione lineare sopra citata, si può dedurre che tale riduzione di FE non è dovuta all’aumentato postcarico ma ad una vera riduzione di contrattilità (Figura 6). Un aumento della FE al di fuori dei limiti di confidenza della relazione prevista si verifica invece nel caso di contrattilità aumentata (Figura 6).

C’è da dire che questo approccio, nonostante consenta un’efficace “correzione” della FE per il postcarico e quindi, in particolare, l’individuazione dei pazienti con FE preservata ma contrattilità ridotta<sup>63</sup>, ha il limite di una scarsa praticità poiché ogni laboratorio di imaging cardiaco dovrebbe dotarsi di relazioni FE/stress telesistolico costruite in popolazioni di riferimento con le quali confrontare i valori misurati nei singoli pazienti. Nella pratica clinica tale approccio, di fatto, non viene seguito.

Per quanto riguarda la frequenza cardiaca, va considerato che un ciclo RR più lungo aumenta il riempimento ventricolare, cioè il precarico, e determina, attraverso il meccanismo di Frank-Starling, una maggiore forza contrattile, necessaria per espellere uno SV maggiore. Il VTS può restare invariato o ridursi (nel qual caso lo SV espulso è ancora più grande) ma la FE aumenta comunque. Ovviamente se la riserva di precarico si è esaurita (come si è visto commentando la curva di funzione ventricolare) o se il ventricolo sinistro è molto danneggiato l’allungamento del ciclo RR può non determinare un aumento si-

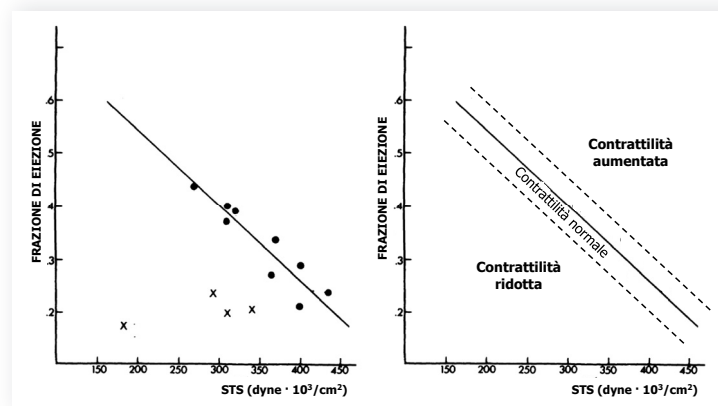
gnificativo di SV e FE, anzi la portata cardiaca può ridursi per effetto della riduzione della frequenza cardiaca.

Un ciclo RR più corto determina un effetto opposto rispetto a quanto sopra descritto, fino ad una marcata riduzione di SV e FE nel caso di tachicardie con frequenza molto elevata, soprattutto quando queste sono associate a una cardiopatia organica che può determinare ostacolo al riempimento ventricolare o insufficienza contrattile.

## FRAZIONE DI IEIEZIONE E RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE

Nell’esempio della Tabella 6 sono stati confrontati due pazienti con scompenso cardiaco caratterizzati da diverso VTD e uguale riduzione della FE. Occorre ora valutare l’effetto, nello stesso paziente, del processo di rimodellamento ventricolare e cioè di una progressiva dilatazione della cavità ventricolare, la quale si sviluppa (in genere associata a ipertrofia parietale) a fronte di una riduzione delle capacità contrattili dei cardiomiociti. L’esempio della Tabella 8 mostra una possibile evoluzione del rimodellamento ventricolare postinfartuale in un paziente in cui il VTS rimane ipoteticamente lo stesso. Come si può osservare, dopo la fase acuta il VTD tende progressivamente ad aumentare in modo da incrementare e mantenere adeguato, per così dire, lo SV. Questo fenomeno, tuttavia, penalizza la FE, che, se pure aumenta progressivamente, non può raggiungere i valori precedentemente associati ad un VTD inferiore.

I rapporti fra VTD e FE nell’ambito del rimodellamento ventricolare possono essere valutati anche attraverso la cosiddetta curva di isogettata del ventricolo sinistro (Figura 7), che corrisponde ad un’iperbole equilatera i cui asintoti sono gli assi del riferimento cartesiano e che si basa su una diversa formulazione dell’equazione della FE, dove  $SV=VTD \times FE$ <sup>64,65</sup>. La curva di isogettata è una dimostrazione del ruolo svolto dal rimodellamento ventricolare nel garantire il mantenimento dello SV a scapito della FE.

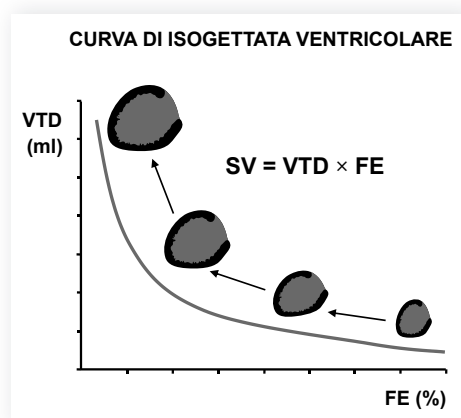


**Figura 6.** Relazione fra frazione di eiezione e stress telesistolico (STS). *A sinistra:* pazienti con stenosi aortica e scompenso cardiaco congestizio con risultato operatorio buono (●) o scadente (x). Questi ultimi pazienti hanno una frazione di eiezione più bassa a parità di STS e ciò suggerisce la presenza di una disfunzione miocardica (contrattile) del ventricolo sinistro. Modificata da Carabello e Spann<sup>62</sup>. *A destra:* relazione lineare fra frazione di eiezione e STS (*linea continua*) con i limiti di confidenza al 95% (*linee tratteggiate*). Valori di frazione di eiezione che cadono al di fuori di tali limiti identificano situazioni di contrattilità ventricolare aumentata o ridotta.

**Tabella 8.** La tabella presenta il caso ipotetico di un paziente (superficie corporea 1.8 m<sup>2</sup>, frequenza cardiaca 70 b/min) in cui si è verificato, dopo la fase acuta di un infarto miocardico, un rimodellamento del ventricolo sinistro con aumento del volume telediastolico. Il paziente non presenta insufficienza mitralica né shunt interventricolare.

	Prima dell'infarto	Dopo l'infarto in fase acuta	Dopo l'infarto in fase di rimodellamento 1	Dopo l'infarto in fase di rimodellamento 2
VTD (ml)	120	120	130	140
VTS (ml)	50	70	70	70
SV (ml)	70	50	60	70
SVI (ml/m <sup>2</sup> )	38.9	27.8	33.3	38.9
PC (l/min)	4.9	3.5	4.2	4.9
IC (l/min/m <sup>2</sup> )	2.7	1.9	2.3	2.7
FE (%)	58	42	46	50

FE, frazione di eiezione; IC, indice cardiaco; PC, portata cardiaca; SV, *stroke volume*; SVI, *stroke volume* indicizzato; VTD, volume telediastolico; VTS, volume telesistolico.



**Figura 7.** Il significato compensatorio del rimodellamento ventricolare consiste principalmente nella capacità di mantenere lo *stroke volume* (SV) nonostante la riduzione della capacità contrattile di singoli miociti. Lo sviluppo di ipertrofia eccentrica, attraverso l'aumento del volume telediastolico (VTD), permette al ventricolo di pompare la stessa quantità di sangue nonostante la riduzione della frazione di eiezione (FE). La dilatazione ventricolare rende tuttavia il ventricolo più vulnerabile in quanto lo sottopone ad un aumento dello stress parietale e del consumo miocardico di ossigeno. Per cortesia del dr. Frank Lloyd Dini, Dipartimento Cardiotoracico, Università degli Studi di Pisa.

In analogia con la curva di Frank-Starling, anche per la curva di isogettata è teoricamente identificabile una famiglia di curve su cui il ventricolo si dispone a seconda del valore di SV. Il ventricolo può passare ad operare da una all'altra curva di isogettata a seconda delle richieste dei tessuti o in presenza di un significativo rigurgito valvolare mitralico che riduce l'effettivo SV anterogrado. Tali curve di isogettata mettono in evidenza come – nonostante la diminuzione della FE, che deriva dalla riduzione della capacità del ventricolo di sviluppare forza e accorciamento – uno stesso SV può essere ottenuto attraverso l'aumento delle dimensioni ventricolari.

### FRAZIONE DI IEIEZIONE E SINTOMI DI SCOMPENSO CARDIACO

È noto che i valori di FE a riposo correlano scarsamente con i sintomi dello scompenso cardiaco. In effetti, è nell'esperienza

comune il fatto che una ridotta FE può coesistere con l'assenza di dispnea o di astenia da sforzo così come vi sono pazienti affetti da scompenso cardiaco sintomatico che hanno una normale FE. Le ragioni di ciò possono essere varie e, in parte, sono desumibili da quanto esposto in precedenza.

Innanzitutto, va considerato che, mentre la valutazione della FE è in genere effettuata a riposo, i sintomi dello scompenso, se si esclude la classe NYHA IV, si verificano abitualmente con lo sforzo.

In secondo luogo, anche in presenza di una FE ridotta, lo SV anterogrado può essere normale, come si è ripetutamente detto: poiché è lo SV anterogrado, e non la FE, il determinante della portata cardiaca, ciò contribuisce a spiegare la discrepanza fra valori di FE e sintomi.

In terzo luogo, va considerato che il sintomo "classico" dello scompenso, cioè la dispnea da sforzo, è prevalentemente in relazione alla disfunzione diastolica e cioè all'aumento della pressione di riempimento ventricolare che si verifica durante la diastole: la disfunzione diastolica, come è noto, può essere di grado severo anche quando la FE è nei limiti.

In quarto luogo, va considerato che vi sono altre ragioni, non necessariamente legate alla funzione contrattile del ventricolo sinistro, per le quali si possono verificare i sintomi dello scompenso cardiaco indipendentemente dalla FE e fra queste, ad esempio, l'incompetenza cronotropa<sup>66</sup>, le aritmie, le valvulopatie e alcune patologie del pericardio.

Il fatto che la FE a riposo non correli con i sintomi dello scompenso cardiaco è un limite importante e va tenuto ben presente nell'inquadramento e nella gestione clinica dei pazienti cardiopatici.

### VANTAGGI DELLA FRAZIONE DI IEIEZIONE

La FE ha alcuni vantaggi (Tabella 1) che fanno comprendere perché questo parametro sia ancora così ampiamente utilizzato nella pratica clinica.

Innanzitutto, si tratta di un parametro divenuto universalmente noto, non solo ai cardiologi ma a tutti i medici, e dunque rappresenta un mezzo di comunicazione estremamente efficace per trasmettere informazioni sulla funzione sistolica del ventricolo sinistro. Inoltre, la FE può essere ottenuta utilizzando tutte le principali tecniche di imaging cardiaco e dunque è, praticamente, sempre disponibile.

Un secondo vantaggio è nel fatto che la FE è espressa in termini percentuali: ciò consente una comprensione più facile

dei suoi valori mentre la compressione di unità di misura calibrate (ad esempio, mmHg/s nel caso del  $dP/dt$ ) o indicizzate (ad esempio,  $ml/m^2$  nel caso dello SVI) è meno intuitiva e richiede in genere un background specialistico.

Un terzo vantaggio è sempre in relazione all'espressione percentuale della FE. Infatti, poiché tale percentuale si riferisce alla variazione sistolica del volume ventricolare rispetto al VTD, la sua stima può discendere anche da una valutazione visiva delle immagini, che non richiede cioè misure o calcoli, e dunque può risultare estremamente rapida e semplice<sup>7,8,11</sup>. In effetti la stima visiva della FE è ampiamente impiegata nella pratica clinica anche se essa, piuttosto che in termini quantitativi, come spesso si osserva nei referti strumentali, andrebbe più correttamente espressa in termini semiquantitativi, cioè come normale oppure lievemente, moderatamente o severamente ridotta.

Un quarto vantaggio è che la FE rappresenta un criterio di arruolamento nei maggiori trial cardiologici multicentrici per la valutazione di trattamenti farmacologici e con dispositivi di vario tipo e pertanto ha il supporto di un'ampia letteratura di riferimento, utilizzata per la messa a punto di varie linee guida internazionali (Tabelle 9 e 10)<sup>67-69</sup>. Tale letteratura non è altrettanto numerosa e rilevante per molti altri parametri di funzione sistolica ventricolare. L'uso della FE nelle linee guida, tuttavia, non è scevro da limiti e necessita, a mio avviso, di alcune puntualizzazioni, riassunte nel paragrafo successivo.

### FRAZIONE DI EIEZIONE E LINEE GUIDA CARDIOLOGICHE

La prima considerazione da fare è che i cut-off di FE suggeriti dalle linee guida in vari ambiti decisionali della cardiologia

**Tabella 10.** Indicazioni di classe I alla terapia medica nello scompenso cardiaco cronico sistolico (classe NYHA II-IV) guidate dalla frazione di eiezione<sup>68</sup>.

Farmaco	Cut-off di FE	Classe di raccomandazione e livello di evidenza
ACE-inibitori	≤40%	IA
Betabloccanti	≤40%	IA
Antialdosteronici	≤35%	IA
Sartani	≤40%	IA <sup>a</sup>

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; FE, frazione di eiezione. <sup>a</sup>se ACE-inibitori non tollerati o persistenza di sintomi.

clinica devono tener conto, quando applicati al singolo paziente, dell'errore e della variabilità interosservatore legati alle tecniche utilizzate per il calcolo. Purtroppo questo approccio non è abitualmente seguito nella pratica clinica in quanto si tende ad utilizzare il valore di FE indipendentemente dalla conoscenza delle caratteristiche della tecnica e del metodo impiegati. A questo riguardo vanno considerati, come esempio, i dati pubblicati da Hare et al.<sup>70</sup>, i quali hanno valutato, negli stessi pazienti, l'impatto sui processi decisionali clinici della FE valutata mediante ecocardiografia bidimensionale e tridimensionale. In particolare, sono stati considerati come cut-off decisionali la FE <35% per l'indicazione all'impianto di defibrillatore automatico e <40% per l'indicazione al trattamento dello scompenso cardiaco. L'ecocardiografia tridimensionale ha cambiato la categorizzazione dei pazienti riallocando il 17.5% di quelli con FE <35% e il 16.1% di quelli con FE <40%. I risultati di questo studio indicano chiaramente che la tecnica utilizzata per il calcolo della FE può mo-

**Tabella 9.** Indicazioni di classe I alla chirurgia e all'impianto di dispositivi guidate dalla frazione di eiezione.

Indicazione	Patologia	Cut-off di FE	Classe di raccomandazione e livello di evidenza	Linee guida ESC
CRT	Scompenso cardiaco			
	Classe NYHA III-IV	≤35%	IA	2012 <sup>68</sup>
	Classe NYHA II	≤30%	IA	2012 <sup>68</sup>
ICD	Progresso infarto miocardico	≤35%	IA	2012 <sup>68</sup>
	Classe NYHA II-III (prevenzione primaria)			
	Cardiomiopatia non ischemica	≤35%	IB	2012 <sup>68</sup>
	Classe NYHA II-III (prevenzione primaria)			
VAD	Scompenso cardiaco <i>end-stage</i> in candidati a trapianto	<25%	IB	2012 <sup>68</sup>
Ch. valvolare	IA severa in pazienti asintomatici	≤50%	IB	2012 <sup>67</sup>
	SA severa in pazienti asintomatici	<50%	IC	2012 <sup>67</sup>
	IM organica severa in pazienti sintomatici	>30% (+DTS >55 mm)	IB	2012 <sup>67</sup>
	IM organica severa in pazienti asintomatici	≤60% (+DTS ≥45 mm)	IC	2012 <sup>67</sup>
	IM ischemica severa in candidati a BPAC	>30%	IC	2012 <sup>67</sup>
BPAC	Stenosi significativa di TC (o equivalente) o di DA prossimale in malattia bivasale	≤35%	IB	2010 <sup>69</sup>
Aneurismectomia	Ampio aneurisma VS	≤35%	IC	2010 <sup>69</sup>

BPAC, bypass aortocoronarico; Ch., chirurgia; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; DA, discendente anteriore; DTS, diametro telesistolico; ESC, Società Europea di Cardiologia; FE, frazione di eiezione; IA, insufficienza aortica; ICD, defibrillatore impiantabile; IM, insufficienza mitralica; NYHA, New York Heart Association; SA, stenosi aortica; TC, tronco comune; TV, tachicardia ventricolare; VAD, dispositivo di assistenza ventricolare; VS, ventricolo sinistro.



dificare le strategie decisionali in un sostanziale numero di pazienti in riferimento ad un certo valore cut-off indicato dalle linee guida.

Il secondo aspetto da considerare è che, nonostante le attuali indicazioni delle linee guida, alcuni studi mostrano che la FE non sempre è il principale determinante prognostico in grado di identificare i pazienti da destinare a trattamenti salvavita<sup>71-73</sup>. Per esempio, è stato riportato che, utilizzando il criterio di una FE severamente ridotta, solo il 30% dei soggetti di una popolazione generale deceduti per morte cardiaca improvvisa sarebbe stato sottoposto a prevenzione primaria con defibrillatore impiantabile<sup>71</sup>. Questa osservazione suggerisce cautela nell'uso della FE come unico parametro prognostico soprattutto quando si è di fronte a scelte critiche.

Infine, il terzo aspetto da tener presente è relativo all'uso, come strumento decisionale oggi sempre più diffuso, di *score* o punteggi basati sulla combinazione di vari tipi di informazioni, sia cliniche sia strumentali. A questo riguardo va ricordato che il peso della FE come indice di funzione ventricolare sinistra all'interno di valutazioni composite o *score* di rischio può cambiare a seconda del metodo utilizzato per la stima. Vale, come esempio, l'EuroSCORE impiegato per la valutazione del rischio cardiologico preoperatorio, la cui affidabilità è stata messa in discussione sulla base dei diversi risultati ottenuti a seconda che si utilizzasse la FE visiva o quella quantitativa<sup>74</sup>.

Quanto sopra descritto deve indurre, a mio giudizio, a non basare le decisioni cliniche, in particolare quelle critiche, solo sui valori numerici della FE ma piuttosto sul risultato di un ragionamento clinico-prognostico adeguato alle specificità del singolo paziente e cioè basato sull'insieme di tutti i dati utili, clinici e strumentali, che sono stati raccolti o che sono disponibili.

## CONCLUSIONI

La FE è un indice di funzione sistolica ventricolare sinistra che ha alcuni vantaggi ma è anche gravato da importanti limiti intrinseci ed estrinseci (Tabella 1). In linea generale, pertanto, essa non dovrebbe essere utilizzata come unico parametro per esprimere la funzione sistolica del ventricolo sinistro ma tale funzione dovrebbe essere valutata integrando più parametri, selezionati caso per caso in base alle caratteristiche del paziente in esame. Tuttavia, poiché nel mondo della cardiologia reale è presumibile che la FE continuerà ad essere utilizzata dalla maggior parte dei cardiologi clinici come indice preminente di funzione sistolica ventricolare sinistra, vorrei suggerire alcuni accorgimenti da seguire per usare questo parametro nel modo migliore possibile. I miei suggerimenti sono riassunti di seguito:

- conoscere l'errore, la riproducibilità e i valori normali di riferimento della tecnica e del laboratorio a cui ci si affida per il calcolo della FE;
- quando la FE viene calcolata mediante ecocardiografia bidimensionale, utilizzare il valore di 55% come limite inferiore di normalità, evitando cut-off più bassi che aumentano il range dei valori normali;
- non utilizzare la stima visiva della FE per valutazioni ripetute o seriali ma impiegare in questi casi un approccio quantitativo, possibilmente utilizzando sempre la stessa tecnica di imaging;

- valutare con cautela variazioni di FE che cadono nel range di errore della tecnica utilizzata per il calcolo: in questi casi, se la variazione osservata di FE comporta scelte cliniche rilevanti, confermare il dato, se possibile, utilizzando un'altra tecnica di imaging con errore più contenuto;
- annotare nel referto il ritmo cardiaco e misurare la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa per avere una stima, sia pure grossolana, delle condizioni emodinamiche in cui la FE è valutata e per consentire anche il confronto fra valori di FE ottenuti in tempi diversi;
- annotare, per gli stessi motivi sopra esposti, le manovre e/o i trattamenti a cui il paziente è sottoposto quando la FE è valutata (dialisi, carico idrico, vasodilatatori o costrittori, ecc.);
- associare alla valutazione della FE anche quella del VTD e, qualora possibile, dello SV, ricordando che la FE è una funzione che mette in relazione queste due variabili: senza la conoscenza del VTD, che risente del precarico, e dello SV, che risente anche del postcarico, il significato dei cambiamenti di FE non può essere compreso;
- in presenza di significativa insufficienza mitralica o di difetto interventricolare con significativo shunt sinistro-destro associare sia la quantificazione dell'insufficienza e dello shunt sia la valutazione dello SV anterogrado, calcolando quest'ultimo con metodi indipendenti da quelli usati per il calcolo dei volumi ventricolari e della FE;
- in presenza di ipertensione arteriosa, rimodellamento concentrico e ipertrofia ventricolare sinistra associare alla FE la valutazione della frazione di accorciamento centroparietale e/o di parametri di funzione sistolica longitudinale del ventricolo sinistro;
- non utilizzare la FE come unico parametro di funzione sistolica ventricolare sinistra quando l'obiettivo è il riconoscimento di una disfunzione "iniziale" o "precoce", poiché, per le ragioni spiegate nel testo, quando la FE si riduce al di sotto dei valori di normalità la disfunzione ventricolare in genere è già significativa. In questi casi è opportuno associare parametri di funzione dotati di maggior sensibilità diagnostica e meno dipendenti dal carico;
- infine, evitare di correlare i valori di FE a riposo con il quadro clinico se non considerando, a questo scopo, anche altri parametri di funzione ventricolare sinistra sia sistolica sia diastolica, nonché una valutazione strumentale complessiva del paziente, eventualmente anche in condizioni di esercizio.

## RIASSUNTO

La frazione di eiezione (FE) è il parametro strumentale più impiegato in cardiologia per la valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro e la stratificazione prognostica di varie cardiopatie, fra cui la cardiopatia ischemica e lo scompenso cardiaco. La FE ha alcuni vantaggi ma anche molti limiti, che possono determinare un uso non corretto di questo parametro. Inoltre, le varie tecniche di imaging cardiaco disponibili per il calcolo della FE possono essere fonte di errori e di inaccuratezze, delle quali non sempre si tiene conto nella pratica clinica. In questo articolo sono esaminati in dettaglio gli aspetti relativi al significato fisiopatologico e ai limiti intrinseci della FE con lo scopo di chiarire come utilizzare correttamente questo parametro.

**Parole chiave.** Frazione di eiezione; Funzione sistolica; Meccanica cardiaca; Ventricolo sinistro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Moss AJ. Prognosis after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983;52:667-9.
  2. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993;87(6 Suppl):VI5-VI16.
  3. 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-VI23.
  4. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.
  5. McNamara RF, Carleen E, Moss AJ. Estimating left ventricular ejection fraction after myocardial infarction by various clinical parameters. *Am J Cardiol* 1988;62:192-6.
  6. Cease KN, Nicklas JM. Prediction of left ventricular ejection fraction using simple quantitative clinical information. *Am J Med* 1988;81:429-36.
  7. Jensen-Urstad K, Bouvier F, Höjer J, et al. Comparison of different echocardiographic methods with radionuclide imaging for measuring left ventricular ejection fraction during acute myocardial infarction treated by thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1998;81:538-44.
  8. Amico AF, Lichtenberg GS, Reisner SA, Stone CK, Schwartz RG, Meltzer RS. Superiority of visual versus computerized echocardiographic estimation of radionuclide left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 1989;118:1259-65.
  9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
  10. Schiller NB, Foster E. Analysis of left ventricular systolic function. *Heart* 1996;75(6 Suppl 2):17-26.
  11. Mele D, Campana M, Sclavo M, et al. Impact of tissue harmonic imaging in patients with distorted left ventricles: improvement in accuracy and reproducibility of visual, manual and automated echocardiographic assessment of left ventricular ejection fraction. *Eur J Echocardiogr* 2003;4:59-67.
  12. Mele D, Agricola E, Galderisi M, et al.; Gruppo di Studio di Ecocardiografia della SIC. Ecocardiografia tridimensionale in tempo reale. Attuali applicazioni, vantaggi e limiti per lo studio del ventricolo sinistro. *G Ital Cardiol* 2009;10:516-32.
  13. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006;8:417-26.
  14. Pfisterer ME, Battler A, Zaret BL. Range of normal values for left and right ventricular ejection fraction at rest and during exercise assessed by radionuclide angiography. *Eur Heart J* 1985;6:647-55.
  15. Nakajima K, Kusuoka H, Nishimura S, Yamashina A, Nishimura T. Normal limits of ejection fraction and volumes determined by gated SPECT in clinically normal patients without cardiac events: a study based on the J-ACCESS database. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1088-96.
  16. Lomsy M, Johansson L, Gjerdtsson P, Björk J, Edenbrandt L. Normal limits for left ventricular ejection fraction and volumes determined by gated single photon emission computed tomography - a comparison between two quantification methods. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008;28:169-73.
  17. Peace RA, Adams PC, Lloyd JJ. Effect of sex, age, and weight on ejection fraction and end-systolic volume reference limits in gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2008;15:86-93.
  18. Lin FY, Devereux RB, Roman MJ, et al. Cardiac chamber volumes, function, and mass as determined by 64-multidetector row computed tomography: mean values among healthy adults free of hypertension and obesity. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:782-6.
  19. Bravo PE, Chien D, Javadi M, Merrill J, Bengel FM. Reference ranges for LVEF and LV volumes from electrocardiographically gated 82Rb cardiac PET/CT using commercially available software. *J Nucl Med* 2010;51:898-905.
  20. Aune E, Baekkevar M, Rødevand O, Otterstad JE. Reference values for left ventricular volumes with real-time 3-dimensional echocardiography. *Scand Cardiovasc J* 2010;44:24-30.
  21. Celentano A, Palmieri V, Arezzi E, et al. Gender differences in left ventricular chamber and midwall systolic function in normotensive and hypertensive adults. *J Hypertens* 2003;21:1415-23.
  22. Gerdt E, Zabalgoitia M, Björnstad H, Svendsen TL, Devereux RB. Gender differences in systolic left ventricular function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Am J Cardiol* 2001;87:980-3.
  23. Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:905-18.
- Ottimo articolo per l'inquadramento dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata.**
24. Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-e82.
  25. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3859-65.
  26. Berger H, Reduto L, Johnstone D, et al. Global and regional left ventricular response to bicycle exercise in coronary artery disease. Assessment by quantitative radionuclide angiography. *Am J Med* 1979;66:13-21.
  27. Berger HJ, Johnstone DE, Sands JM, Gottschalk A, Zaret BL. Response of right ventricular ejection fraction to upright bicycle exercise in coronary artery disease. *Circulation* 1979;60:1292-300.
  28. Brynjolf I, Kelbyck H, Munck O, Godtfredsen J, Larsen S, Eriksen J. Right and left ventricular ejection fraction and left ventricular volume changes at rest and during exercise in normal subjects. *Eur Heart J* 1984;5:756-61.
  29. Manyari DE, Kostuk WJ. Left and right ventricular function at rest and during bicycle exercise in the supine and sitting positions in normal subjects and patients with coronary artery disease. Assessment by radionuclide ventriculography. *Am J Cardiol* 1983;51:36-42.
  30. Iskandrian AS, Hakki AH, DePace NL, Manno B, Segal BL. Evaluation of left ventricular function by radionuclide angiography during exercise in normal subjects and in patients with chronic coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1518-29.
  31. Wijns W, Melin JA, Younis L, Detry JM. Ventricular volumes during upright exercise [letter]. *Eur Heart J* 1985;6:185.
  32. Kano H, Koike A, Yajima T, Koyama Y, Marumo F, Hiroe M. Mechanism of overshoot in cardiac function during recovery from submaximal exercise in man. *Chest* 1999;116:868-73.
  33. Vuille C, Weyman AE. Left ventricle I: general considerations, assessment of chamber size and function. In: Weyman AE,

- ed. Principles and practice of echocardiography. 2nd edition. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1994:575-624.
- 34.** 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.
- 35.** Brutsaert DL, Sys SU. Relaxation and diastole of the heart. *Physiol Rev* 1989;69:1228-315.
- 36. Buckberg G, Hoffman JI, Mahajan A, Saleh S, Coghlan C. Cardiac mechanics revisited: the relationship of cardiac architecture to ventricular function. *Circulation* 2008;118:2571-87.**  
**Utile rassegna sui moderni aspetti interpretativi della funzione sistolica del ventricolo sinistro.**
- 37.** MacGowan GA, Shapiro EP, Azhari H, et al. Noninvasive measurement of shortening in the fiber and cross-fiber directions in the normal human left ventricle and in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:535-41.
- 38.** Covell JW. Tissue structure and ventricular wall mechanics. *Circulation* 2008;118:699-701.
- 39.** Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1283-9.
- 40.** Yip GW, 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.
- 41.** Thomas JD, Popovic ZB. Assessment of left ventricular function by cardiac ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2012-25.
- 42.** Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:277-313.
- 43.** Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al.; Echocardiography Study Group of the Italian Society of Cardiology. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med* 2011;30:71-83.
- 44.** Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:176-83.
- 45.** Manovel A, Dawson D, Smith B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:417-21.
- 46.** 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.
- 47.** 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.
- 48.** 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.
- 49.** de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, et al. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1444-51.
- 50.** Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a re-definition? *Heart* 2002;87:121-5.
- 51.** Kukulska T, Jamal F, Herbots L, et al. Identification of acutely ischemic myocardium using ultrasonic strain measurements. A clinical study in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:810-9.
- 52.** Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho GY, Marwick TH. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2026-33.
- 53.** Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:287-96.
- 54.** Vartdal T, Brunvand H, Pettersen E, et al. Early prediction of infarct size by strain Doppler echocardiography after coronary reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1715-21.
- 55.** Gjesdal O, Helle-Valle T, Hopp E, et al. Noninvasive separation of large, medium, and small myocardial infarcts in survivors of reperfused ST-elevation myocardial infarction: a comprehensive tissue Doppler and speckle-tracking echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1:189-96.
- 56.** Hosokawa H, Sheehan FH, Suzuki T. Measurement of postsystolic shortening to assess viability and predict recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1842-9.
- 57.** Thorstensen A, Amundsen BH, Dalen H, et al. Strain rate imaging combined with wall motion analysis gives incremental value in direct quantification of myocardial infarct size. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:914-21.
- 58.** Eek C, Grenne B, Brunvand H, et al. Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:187-94.
- 59.** de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, et al. Stroke volume and cardiac output in normotensive children and adults. Assessment of relations with body size and impact of overweight. *Circulation* 1997;95:1837-43.
- 60.** Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007;115:2856-64.
- 61.** Bairey CN, de Yang L, Berman DS, Rozanski A. Comparison of physiologic ejection fraction responses to activities of daily living: implications for clinical testing. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:847-54.
- 62.** Carabello BA, Spann JF. The uses and limitations of end-systolic indexes of left ventricular function. *Circulation* 1984;69:1058-64.
- 63.** Taniguchi K, Nakano S, Matsuda H, et al. Depressed myocardial contractility and normal ejection performance after aortic valve replacement in patients with aortic regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:258-65.
- 64.** Barsotti A, Dini FL. From left ventricular dynamics to the pathophysiology of the failing heart. In: Pedrizzetti G, Perktold K, eds. *Cardiovascular fluid mechanics*. Berlin: Springer-Verlag, 2003:233-47.
- 65.** Dini FL, Capozza P, Donati F, et al. Patterns of left ventricular remodeling in chronic heart failure: prevalence and prognostic implications. *Am Heart J* 2011;161:1088-95.
- 66.** Paulus WJ. Culprit mechanism(s) for exercise intolerance in heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:864-6.
- 67.** Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
- 68.** McMurray JJ, 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.
- 69.** Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al.; Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-

Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31: 2501-55.

**70.** Hare JL, Jenkins C, Nakatani S, Ogawa A, Yu CM, Marwick TH. Feasibility and clinical decision-making with 3D echocardiography in routine practice. *Heart* 2008;94: 440-5.

**71.** Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al. Population-based analysis of sudden car-

diac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47: 1161-6.

**72. Santangeli P, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Di Biase L, Natale A. Left ventricular ejection fraction for the risk stratification of sudden cardiac death: friend or foe? *Intern Med J* 2011;41:55-60.**

**Utile rassegna sul ruolo della frazione**

**di eiezione per l'identificazione dei pazienti a rischio di morte improvvisa.**

**73.** Chaitman BR. Left ventricular ejection fraction: an important but incomplete determinant of long-term outcome after coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 1996;17: 817-8.

**74.** Jakobsen CJ, Torp P, Sloth E. Assessment of left ventricular ejection fraction may invalidate the reliability of EuroSCORE. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29: 978-82.