# EARLY DIAGNOSIS OF CORONARY HEART DISEASE WITH MULTYSLICE CT IN HIGH RISK ASYMPTOMATIC PATIENTS


## ABSTRACT

Aim of study:

Evaluate the feasibility and efficacy in the diagnosis and eventual management of critical /severe coronary lesions in a population of high risk asymptomatic patients with multyslice CT.

Material and method: During the period of November 2006 to April 2009 we enrolled

asymptomatic patients (89 male 27 female, mean age 60 +_7, range 36-70 with at least one major risk factor for this study. All the patients were assessed for signs and symptoms of ischaemic heart disease (chest pain / angina pectoris).

Diabetes was present when patients had the classical symptoms with with blood glucose level after orall GGT equivalente or more than 200 mg/gl or 11.1 mmol/L or fasting glucose of 126 mg/gl or 7.0 mmol/L. Obesita was considered to be presen with a BMI of 30 or more. Hypertension according the guide lines of the AHA 140/90. Hypercholesterolemia was diagnosed when total cholesterol level was equal to or more than 200mg/gl with LDL 130 mg/dl or more. Smokers of more than 10 sticks were considered to ne at risk. And familiarity was said to be positive when a first grade or close relative was affected prematurely by ischaemic heart diseases.

Patients with arrhythmias, raised creatine levels (120 mml/L) and with known allergic reactions to iodine and derivaties were excluded from the study. As well as pregnant women and also those suffering from severe claustrophobia.

MSCCT-CA was performed within seven days after assessment of risk factors. Previous studies in our centre dimonstrated high specificity in the diagnosis of severe coronary lesions.

Conclusion: MSCCT-CA is an emerging technique estremely useful for primary prevention and early detection of cornary lesions in high risk population. It is a

non invasive approach to determine and assess the extension and severity of coronary lesions.
Key words: CT angiography, risk factors, coronary heart disease, primary prevention.

Diagnosi precoce di malattia coronarica mediante TC multistrato nel paziente asintomatico con fattori di rischio.

ABSTRACT

Scopo dello studio :
Valutare la fattibilità e l'efficacia della TC 16 strati ai fini della diagnosi e quindi del successivo trattamento terapeutico di stenosi coronariche critiche presenti in una popolazione di pazienti asintomatici con più di uno dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali.
Materiali e metodi: Sono stati arruolati pazienti asintomatici consecutivamente nel periodo compreso fra Novembre 2006 ed aprile 2009 (89 maschi 27 femmine, Età media 60 +_ 7, range 36-70 anni) con almeno un fattore di rischio coronarico maggior. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame clinico accurato ed ai test di laboratorio finalizzati all'identificazione dei fattori di rischio. I criteri di inclusione sono stati età inferiore ai70 anni, assenza di precedente diagnosi o sintomi tipici di coronaropatia (dolore toracico di tipo anginoso). I criteri per la diagnosi di diabete erano rappresentati dai classici sintomi di diabete accompagnati da una glicemia casuale 200mg/dl (11.1 mmol/L oppure da una glicemia a digiuno 126 mg/dl (7.0 mmol/L, oppure da una glicemia a due ore durante oral GTT 200mg/dL. L'obesità definita come BMI 30. L'ipertensione secondo i criteri dell'AHA 140190. L'ipercolesterolemia: colesterolo totale 200 mg/dl e valori di LDL 130 mg/dl. Fumatori di più di 10 sigarette al giorno. La familiarità era presente se i parenti di primo grado erano stati colpiti da insorgenza prematura di coronaropatia.

I criteri di esclusione sono stati : aritmie, insufficienza renale (creatininemia > 120 mmol/L, allergia nota ai mezzi di contrato iodati, gravidanza, claustrofobia severa.

In tutti pazienti l'MSCT-CA e' stata effettuata entro una settimana dalla valutazione dei fattori di rischio. Poiché in studi precedenti condotti dal nostro gruppo e' stato riscontrato un alto valore predittivo negativo e una elevata

specificità della TC multistrato nella diagnosi di stenosi coronaria, e' stato deciso di sottoporre ad esame coronarografico soltanto i pazienti con stenosi coronariche documentate con MSCT-CA.

Conclusioni: La TC multistrato e' una tecnica emergente e promettente ai fini della prevenzione primaria e dell'identificazione precoce della coronaropatia dei paziente ad alto rischio. La TC multistrato consente di determinare in maniera non invasiva ed accurata la presenza, nonché l'estensione e la gravità della coronaropatia.

Parole chiave: TC multistrato, fattori di rischio, stenosi coronariche. prevenzione primaria.

INDICE

INTRODUZIONE 7
CAPITOLO 1 8
Malattia coronarica 8
CAPITOLO 2 13
Fattori di rischio cardiovascolari 13
*Fattori di rischio non modificabili* 13
*Fattori di rischio modificabili* 13
CAPITOLO 3 16
Tecniche di imaging dell'albero coronarico di tipo non invasivo e invasivo 16
*Angio-RM* 16
*EBCT* 18
*TC spirale, volumetrica e multistrato* 21
*TC spirale a singolo strato* 23
*TC multistrato a fascio a ventaglio* 24
*TC multistrato a fascio conico* 25
*TC volumetrica* 26
TC multistrato e cardiopatica ischemica 27
*TC cardiaca* 27
Indicazioni cliniche 42
*Studio del calcio coronarico* 42
*Visualizzazione dell'albero coronarico* 45
Coronarografia selettiva 50
Confronto TC cardiaca – coronarografia 52
Valutazione della funzione cardiaca 57
CAPITOLO 4 60
Scopo dello studio 60
*Materiali e metodi* 60
*Protocollo di acquisizione TC multistrato* 71
*Ricostruzione delle immagini TC* 62
*Analisi dei dati* 62

*Coronarografia selettiva* 63
*Analisi statistica* 63
*Risultati* 63
CAPITOLO 5 67
Conclusioni 67
*Limitazioni dello studio* *67*
BIBLIOGRAFIA 71

# INTRODUZIONE

Nonostante gli sforzi diffusi a livello mondiale per identificare e controllare i fattori di rischio cardiovascolari, le cardiopatie e in particolare la malattia coronarica (CAD) costituiscono, ancora oggi, le principali cause di decesso in Europa e negli USA (1). La malattia coronarica, infatti, continua ad essere la causa più frequente di morbidità e mortalità nei paesi occidentali (2,3,4). Circa il 50% delle sindromi coronariche acute (ACS) si verificano in pazienti del tutto asintomatici (5,6) e nella metà dei casi sono rappresentate dalla morte improvvisa e dell'infarto miocardico acuto (IMA) (7). I pazienti con fattori di rischio noti (diabete, ipertensione, dislipidemia, obesità,fumo, storia familiare, età e sesso maschile) (8) hanno un rischio maggiore di sviluppare coronaropatia rispetto alla popolazione generale (ad esempio nei diabetici tale rischio è aumentato di 2-4 volte). Inoltre nei pazienti ad alto rischio la malattia coronarica si verifica di solito in età più giovanile (9). La diagnosi di CAD in questi pazienti è estremamente importante sia in termini di diagnosi precoce sia in termini di trattamento e prevenzione primaria di eventi coronarici futuri. Studi autoptici hanno dimostrato che la malattia coronarica inizia già in età giovanile e che sono presenti lesioni tipiche nel 17 % dei casi. Queste osservazioni suggeriscono pertanto la necessità di strategie preventive della coronaropatia anche nei giovani adulti. Tradizionalmente la stratificazione del rischio coronarico è basata su punteggi ricavati da studi epidemiologici (10,11,12) dalla presenza o meno di markers di infiammazione (13,14,15,16,17) e, più recentemente, dalla presenza di calcificazioni parietali (Calcium score) (18,19,20,21). Al momento attuale la diagnosi precoce di coronaropatia è possibile soltanto mediante test funzionali non invasivi (Test ergometrico, Scintigrafia miocardica ed, eventualmente, Ecostress) (22,23,24) e nessuno di questi raggiunge una specificità e una sensibilità del 100%.

La Tomografia Computerizzata multistrato del circolo coronarico (MSCT-CA) rappresenta una tecnica emergente non invasiva di imaging cardio-vascolare ai fini della diagnosi di coronaropatia. Sino ad oggi la valutazione TC-angiografica (angio-TC) delle arterie coronarie è stata effettuata solo in pazienti sintomatici e

per la validazione di tale metodica. Probabilmente l'applicazione più importante di tale tecnica è rappresentata, proprio, dalla diagnosi non invasiva della CAD comprendente la valutazione delle stenosi delle arterie coronarie e delle placche aterosclerotiche non calcifiche e gli studi di follow-up dopo terapia interventistica (25); infatti diversi studi hanno riportato un'ottima specificità e sensibilità ed un valore predittivo negativo (26,27,28,29,30,31,32) più alto rispetto ad altri test non invasivi come il test ergometrico e la scintigrafia miocardica (33,34,35,36,37). Non sono disponibili tuttavia dati in letteratura riguardo all'applicazione di tale metodica, in prevenzione secondaria, nei pazienti asintomatici ad alto rischio di coronaropatia. La TC multistrato potrebbe diventare, quindi, uno strumento diagnostico fondamentale per la diagnosi ed il successivo trattamento dei pazienti con sospetta aterosclerosi coronarica (38,39,40).

# CAPITOLO 1

## Malattia Coronarica

L'aterosclerosi è un processo patologico multifattoriale che determina il restringimento o l'occlusione delle arterie a causa di una placca, la quale è costituita di colesterolo, piastrine, monociti/macrofagi, calcio, aggregati di proteine e altre sostanze. Quando questo processo si verifica nelle arterie coronarie, è definito malattia aterosclerotica delle arterie coronarie (CAD) o malattia coronarica (40). La ACS costituisce, quindi, la manifestazione sintomatica dell'aterosclerosi coronarica (45). La rottura della placca aterosclerotica può determinare una totale occlusione delle arterie coronarie e la sospensione del flusso di sangue ed è alla base della sindrome coronarica acuta (40). La malattia coronarica è una delle principali cause di morte nei Paesi occidentali (42). Circa la metà dei pazienti muore dopo un infarto miocardico acuto senza sintomi premonitoria (43).

Ci sono molte condizioni associate con un elevato rischio di aterosclerosi coronarica, includendo elevati livelli plasmatici di LDL-colesterolo, predisposizione genetica, fumo, diabete mellito, ipertensione, obesità, stile di vita sedentario, dieta ed altri fattori di rischio.

Da studi recenti emerge che le LDL ossidate modificano le cellule vascolari endoteliali inducendo la disfunzione endoteliale, che appare in uno stadio precoce dell'aterogenesi.

Inoltre le LDL-ossidate stimolano l'espressione del recettore LOX-1 sulle cellule endoteliali, la migrazione di cellule muscolari lisce, di monociti/macrofagi e di fibroblasti (40) attraverso l'espressione di chemochine e di molecole di adesione come l'MCP-1, la P- e la E-selectina, le VCAM-1 e le ICAM-I sulle cellule endoteliali, dando inizio al processo aterosclerotico.

Il recettore LOX-1 gioca un ruolo importante in questi processi pro-aterogenici delle LDL ossidate. Infatti il LOX-1 è responsabile del legame e dell'internalizzazione delle LDL-ossidate nelle cellule endoteliali. Tale recettore è implicato in varie fasi dell'aterogenesi e delle sue complicazioni, ed è stato identificato oltre che sulle cellule endoteliali, anche sulle cellule muscolari lisce,

sui monociti/macrofagi, sulle piastrine, così come nella microvascolarizzazione che infiltra la placca aterosclerotica in stadio avanzato.

Il LOX-1 ha un ruolo critico anche nell'espressione di due fattori di crescita per le cellule muscolari lisce e per i fibroblasti. L'espressione e la secrezione di questi fattori è associata con la migrazione e con la proliferazione delle cellule muscolari lisce e dei fibroblasti, permettendo la progressione dell'aterosclerosi.

Il LOX-1 lega ed internalizza le LDL ossidate, causando la trasformazione delle cellule muscolari lisce e dei monociti/macrofagi in cellule schiumose.

E' stato dimostrato un incremento dell'espressione del recettore LOX-1 associato all'ipertensione, infatti l'Angiotensina II aumenta l'espressione del gene LOX-1 nelle cellule endoteliali, mentre gli ACE-inibitori la diminuiscono.

Una maggiore espressione del LOX-1 si ha anche in condizioni di diabete mellito; infatti il glucosio causa un aumento di tale recettore sia sui macrofagi che sulle cellule endoteliali.

Inoltre il LOX-1 svolge un ruolo importante nell'attivazione delle piastrine e nella formazione del trombo. La trombosi è, di solito, l'evento che porta all'ischemia e all'infarto miocardico, e le piastrine sono le iniziatrici di tale processo. E' stato dimostrato che le piastrine internalizzano le LDL ossidate, causando una diminuita attività dell'ossido nitrico con una aumentata aggregazione piastrinica. Le piastrine esprimono il LOX-1 e si è visto che anticorpi contro tale recettore diminuiscono il rischio di trombosi suggerendo un ruolo del LOX-1 nell'attivazione delle piastrine mediata dalle LDL ossidate e nella trombosi.

Infine, quindi, a causa dell'accumulo di monociti/macrofagi, di cellule muscolari lisce e di depositi di lipidi, la placca aterosclerotica continua ad accrescersi fino a determinare stenosi significative delle arterie coronarie con conseguente riduzione e/o interruzione dell'apporto ematico e di ossigeno, che causa ischemia/necrosi del miocardio.

La stenosi coronarica significativa può essere trattata con procedure interventistiche (angioplastica coronarica transluminale per cutanea PTCA ed eventuale posizionamento di stent); in alternativa, la stenosi può essere "by-passata" mediante un intervento chirurgico di bypass coronarico (47).

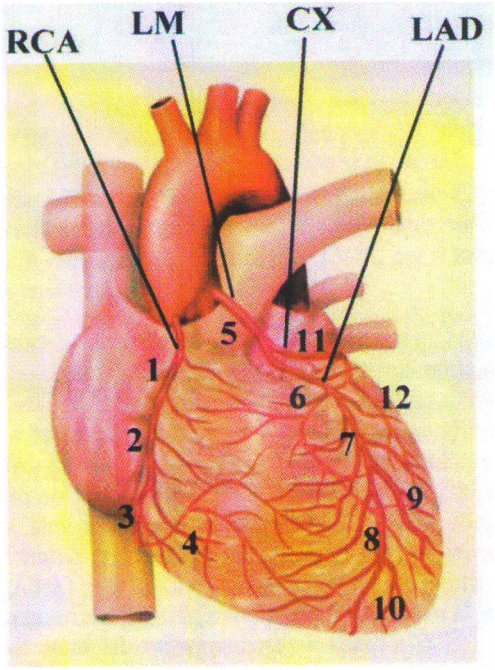



**Figura 1 L'albero arterioso coronarico e i segmenti coronarici secondo l'American Heart Association**

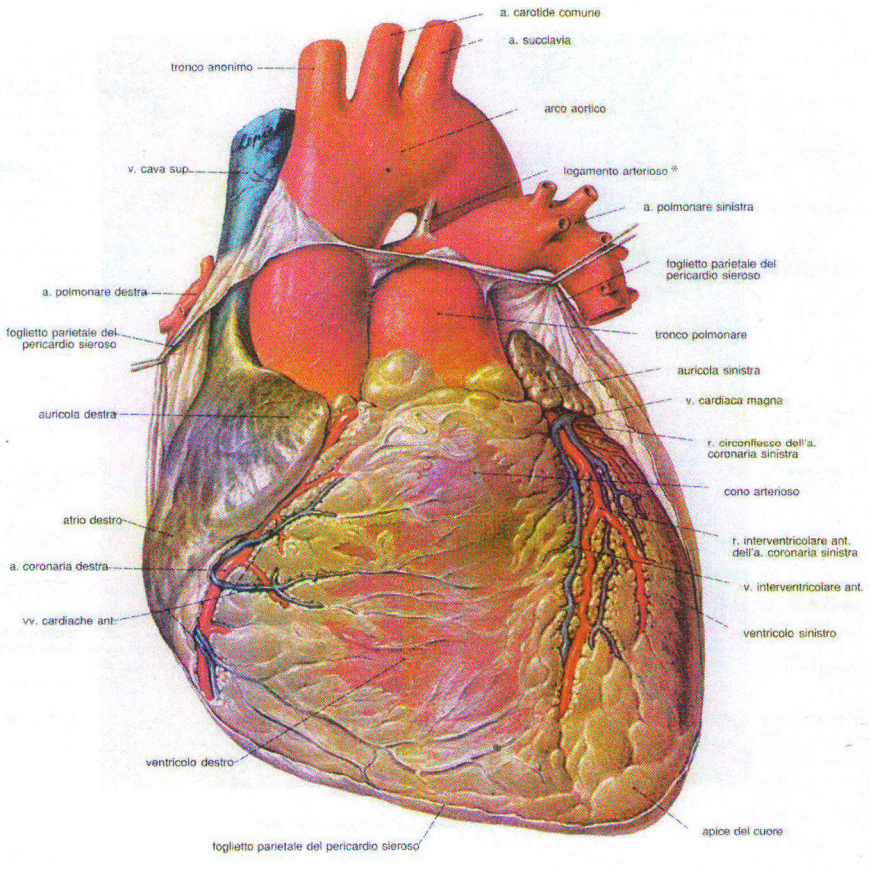



**Figura 2 Cuore e porzioni iniziali dei grossi vasi visti dall'avanti (Sobotta)**

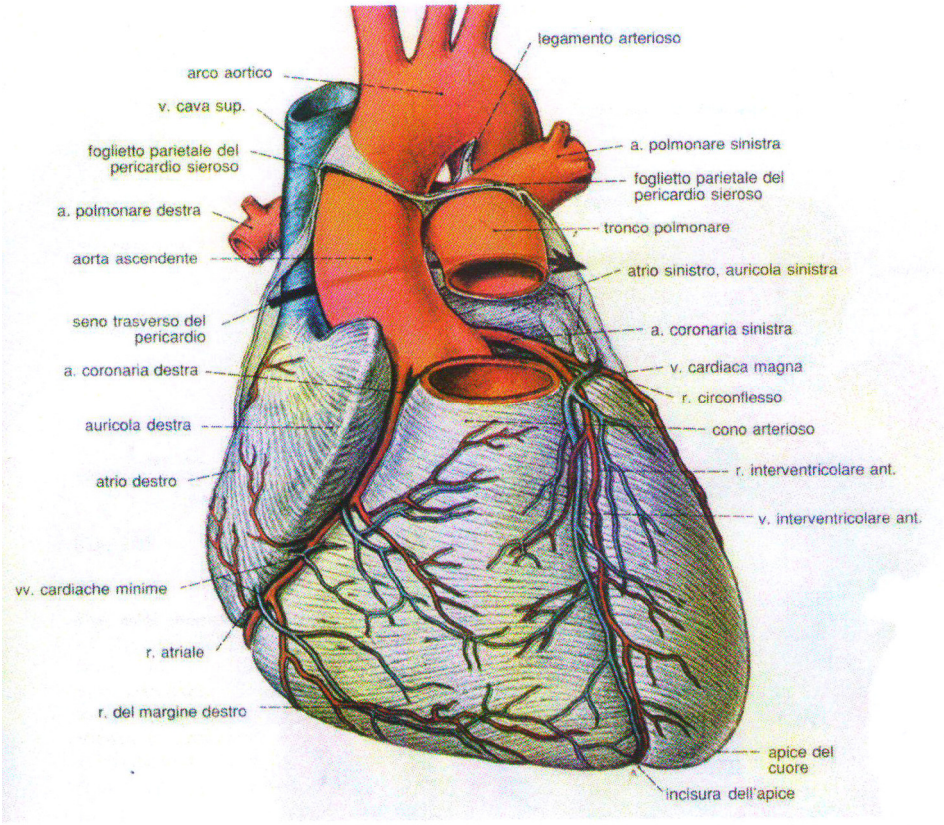



**Figura 3 Superficie anteriore del cuore e dei grossi vasi.**

**Origine e principali diramazioni delle arterie coronariche (Sobotta)**

# CAPITOLO 2

## Fattori di rischio cardiovascolari

Il concetto di fattore di rischio per la malattia aterosclerotica coronarica deriva da studi epidemiologici condotti negli Stati Uniti ed in Europa. Tali fattori di rischio possono essere suddivisi in non modificabili e modificabili.

### *Fattori di rischio non modificabili*

Tali fattori di rischio sono: **età**, **sesso** e **familiarità**.

#### *Età*

E' largamente dimostrato che dopo la quarta decade di vita, vi è un rapido aumento dell'incidenza di cardiopatia ischemica. La frequenza della coronaropatia aumenta progressivamente con l'aumentare dell'età. La malattia coronarica è rara prima dei 35 anni, comparendo in questa fascia di età solo in casi particolari quali: ipercolesterolemici omozigoti, portatori di difetti congeniti della coagulazione e nel caso di anomalie congenite delle coronarie.

#### *Sesso*

Le donne sono meno soggette degli uomini allo sviluppo della cardiopatia ischemica, almeno fino alla menopausa. I tassi di incidenza specifici per sesso tornano a convergere dopo la menopausa e si affiancano a quelli dei maschili nel gruppo di età fra i 70-79 anni, evocando cosi il ruolo importante svolto dagli estrogeni nel ritardare la progressione dell'aterosclerosi (41).

#### *Familiarità*

Si ritiene che ci sia una predisposizione familiare o genetica nello sviluppo della malattia coronarica, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio conosciuti (49). La familiarità è definita come la storia di infarto o morte improvvisa prima di 55 anni del padre o di un parente di I° grado di sesso maschile, o prima dei 65 anni della madre o di un parente di I° grado di sesso femminile.

### *Fattori di rischio modificabili*

I fattori di rischio modificabili sono: **ipertensione arteriosa, dislipidemia, fumo, diabete mellito e obesità**.

### *Ipertensione arteriosa*

L'ipertensione è ormai definitivamente riconosciuta come uno dei maggiori fattori di rischio modificabili per lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi coronarica (50). L'ipertensione aumenta lo stress ossidativo e la sintesi di endotelina 1 riducendo la vasodilatazione endotelio-dipendente.

L'interazione dell'angiotensina con il recettore AT1 induce il rilascio dei radicali liberi dell'ossigeno incrementando lo stress ossidativo e la formazione di OX-LDL, causa di disfunzione endoteliale e progressione della placca aterosclerotica (50).

### *Dislipidemia*

Il ruolo del colesterolo nella patogenesi dell'arteriosclerosi è rimasto controverso fino a pochissimo tempo fa (51). La dislipidemia induce un'alterazione della vasodilatazione endotelio-dipendente, un aumento dell'adesione dei monociti-macrofagi e dell'aggregazione piastrinica. I fosfolipidi, componenti essenziali delle lipoproteine e delle membrane cellulari, durante condizioni di stress ossidativo, possono andare incontro a modificazioni ossidative (OX-LDL) e diventare mediatori dell'aterogenesi. I fosfolipidi ossidati inducono la creazione di nuovi epitopi sollecitando la risposta immunitaria, l'attivazione endoteliale, l' adesione monocitaria (V-CAM; I-CAM), la produzione di proteine chemiotattiche (MCP-1) e la produzione di fattore stimolante le colonie macrofagiche. Le LDL ossidate a basse concentrazioni stimolano la proliferazione di cellule muscolari lisce (CMS); ad elevate concentrazioni regolano l'apoptosi delle CMS tramite un aumento di livelli di ceramide e facilitando il rilascio del citocromo C dai mitocondri. I fosfolipidi ossidati aumentano l'espressione del fattore tissutale nelle cellule endoteliale e diminuiscono I 'espressione della trombomodulina e del PAI-1.

### *Fumo*

Il fumo di sigaretta è un fattore importante ed indipendente che determina un aumento di rischio per malattie cardiovascolari (52). Il fumo influisce sul processo aterotrombotico attraverso vari meccanismi. Oltre che accelerare la progressione dell'aterosclerosi (53), il fumo a lungo termine aumenta I 'ossidazione delle LDL-C e riduce i livelli di HDL-C (54,55). Il fumo, inoltre, compromette la

vasodilatazione coronarica endotelio-dipendente (56,57) ed ha numerosi effetti collaterali sull'emostasi (58). Aumenta l'espressione della molecola di adesione intercellulare (ICAM-1) e la fibrinogenemia (59,60), causa l'aggregazione spontanea delle piastrine (61), ed infine aumenta l'adesione dei monociti alle cellule endoteliali (62).

### *Diabete mellito*

Il diabete è un fattore di rischio primario per le malattie cardiovascolari. Nello studio di Framingham , un follow-up di 20 anni su individui tra i 45 e i 74 anni mostrò un aumento da tre a cinque volte maggiore del rischio per malattia aterosclerotica nei pazienti diabetici confrontati con i non diabetici (63).

L'iperglicemia induce la disfunzione endoteliale tramite un incremento degli stress ossidativi, promuove l'infiammazione dell'avventizia e la neovascolarizzazione dei vasavasorum (64). I pazienti diabetici presentano un aumento del fattore tissutale circolante e una riduzione delle HDL.

L'iperglicemia induce la formazione di radicali liberi dell'ossigeno riducendo la biodisponibilità di ossido nitrico e della prostaciclina, ed aumentando la sintesi di molecole vasocostrittrici quali le prostaglandine e l'endotelina (65).

L'iperglicemia induce la formazione di prodotti di glicosilazione avanzata (AGE) (66), facilitando la produzione di TGF-β nei miofibroblasti e di PDGF nelle cellule del mesangio.

### *Obesità*

Alcuni studi osservazionali prospettici su ampia scala e di lunga durata hanno messo in evidenza che l'obesità è un fattore di rischio indipendente per la malattia aterosclerotica coronarica, sia negli uomini che nelle donne (67,68,69). In generale maggiore è l'entità del sovrappeso, maggiore è il rischio di mortalità per cardiopatia ischemica. Al di là del ruolo preciso come fattore indipendente, l'obesità assume importanza fondamentale perché si presenta molto spesso associata ad altri fattori di rischio maggiori, quali l'intolleranza glucidica, l' insulino resistenza, l' ipertensione e la dislipidemia (69).

# CAPITOLO 3

### *Tecniche di imaging dell'albero coronarico di tipo non invasivo e invasivo*

Lo studio del cuore e dei grossi vasi era effettuato attraverso tecniche invasive come il cateterismo cardiaco e l'arteriografia. La principale difficoltà nell'imaging non invasivo dell'albero coronarico è dovuto alla notevole risoluzione spaziale e temporale necessarie per evitare artefatti dovuti al rapido movimento durante il ciclo cardiaco di questi vasi, di piccolo calibro e al decorso tortuoso e agli atti respiratori del paziente. Il cuore è un organo in continuo movimento con una frequenza media di 70/75 bpm. E' necessaria una elevata risoluzione spaziale submillimetrica sia sul piano assiale che sul piano longitudinale (asse z) per visualizzare le coronarie con le loro diramazioni (70). Per ottenere immagini prive di artefatti è necessaria l'acquisizione delle immagini o la loro ricostruzione durante la diastole con una risoluzione temporale di 250 msec durante la diastole e di 50 msec in sistole (71). Questo per frequenze cardiache fino a 70 bpm. Per frequenze maggiori è necessaria una risoluzione temporale minore (72). Attualmente i progressi tecnologici hanno permesso lo sviluppo di nuove metodiche di indagine del distretto cardio-vascolare quali la Tomografia Computerizzata (TC), prima a 4 strati (73,74,75,76,77), in seguito la 16 strati (78,79,80,81,82,83,84,85), la Risonanza Magnetica (Angio-RM) e l'Electron Beam Computed Tomography (EBCT).

### *Angio-RM*

L'angiografia coronarica non invasiva mediante risonanza magnetica è stata utilizzata per la prima volta nel 1993 (85). Questa tecnica di imaging cardiovascolare non richiede l'uso di radiazioni ionizzanti e può essere impiegata senza l'infusione di mezzo di contrasto. Le immagini vengono acquisite durante diversi cicli cardiaci, da qui il problema degli artefatti dovuti agli atti respiratori e al movimento del cuore.

I dati iniziali di confronto con la coronarografia selettiva hanno riportato una sensibilità del 90% ed una specificità del 92% nell'identificare stenosi coronariche significative (86). In studi più recenti la sensibilità è risultata variare tra 65-86 % e

la specificità tra 88-97 % (87,88). La risonanza magnetica permette di ottenere sezioni del cuore. Tecniche moderne permettono anche l'acquisizione continua dell'intero volume cardiaco durante brevi fasi di apnea. Vengono fatte ricostruzioni bidimensionali e tridimensionali dell' immagine. Possono essere usati due approcci per l'acquisizione dei dati:

A – l'intero volume cardiaco può essere acquisito in un tempo superiore a 10 minuti, con sincronizzazione con gli atti respiratori.

B - Sezioni volumetriche più piccole possono essere acquisite in una singola fase di apnea, anche se con minore risoluzione d'immagine.

L'acquisizione viene sincronizzata con il ciclo cardiaco mediante gating ECG prospettico. Durante I 'esame il paziente viene posto in un alto campo magnetico (1.5 Tesla) che allinea i protoni presenti nel corpo umano. Questi protoni (spins) vengono eccitati da un impulso a radiofrequenza e rilevati da spirali riceventi. Il timing dell'impulso e il successivo gradiente del campo magnetico determinano il contrasto dell'immagine. Il segnale del lume vasale può essere intensificato con l'uso di sequenze flusso-dipendenti o con l'uso di mezzi di contrasto specifici per risonanza magnetica (113).

La tecnica volumetrica di acquisizione in apnea, il "navigator-echo" durante respirazione libera e l'uso di gadolinio hanno migliorato la risoluzione spaziale (89.80). Le nuove tecniche di acquisizione dell'immagine usano il "navigator echo" per monitorizzare la posizione del diaframma e sincronizzare retrospettivamente l'acquisizione con gli atti respiratori, in modo da ridurre gli artefatti da movimento. Solo i dati acquisiti in una predefinita posizione del diaframma (solitamente a fine espirazione) sono utilizzati per la ricostruzione dell'immagine. L'acquisizione delle immagini viene effettuata, mentre il paziente respira, a metà diastole mediante sincronizzazione ECG triggered.

I limiti della risonanza magnetica nello studio dell'albero coronarico sono la risoluzione spaziale e temporale (91). In uno studio multicentrico eseguito da Kim l'84% dei segmenti prossimali e medi coronarici è risultato analizzabile con una sensibilità dell'83%; la sensibilità risultava essere del 100% per il tronco comune e per l'identificazione dei pazienti trivasali (92).

La risonanza magnetica ha la capacità di caratterizzare il tessuto in base alle differenze di intensità del segnale e permette lo studio in vivo delle placche aterosclerotiche. Distingue i componenti della placca su parametri biofisici e biochimici, come la composizione chimica ed il contenuto di acqua. Fayad ha condotto uno studio sulle placche coronariche umane, misurandone lo spessore di parete (93). Questa tecnica di imaging può inoltre fornire informazioni sul flusso coronarico e distinguere tra miocardio vitale e non vitale (94). Gli studi condotti finora hanno mostrato quindi la capacità della risonanza magnetica di distinguere tra un'arteria pervia e una occlusa, di rilevare stenosi nei segmenti prossimali della discendente anteriore e di quantificare il flusso coronarico (95).

***EBCT***

Nel 1982 fu introdotta I 'EBCT (Electron Beam Computed Tomography), una TC a fascio di elettroni, creata per l'imaging cardiaco con una risoluzione temporale di 100 msec. Per la prima volta si era ottenuta una risoluzione temporale in grado di dare immagini del cuore in diastole prive di artefatti da movimento. Gli apparecchi EBCT sono diversi da quelli di tomografia assiale: usano un sistema detettore fisso (con due linee di detettori), ottenendo immagini assiali senza il movimento meccanico del tubo intorno al paziente. Un fascio a ventaglio di raggi X viene emesso da un anodo di tungsteno che viene colpito da un fascio di elettroni. Gli elettroni vengono fatti accelerare in un imbuto sottovuoto e focalizzati con una deviazione di 210° verso un anodo ad anello di tungsteno, localizzato sotto al paziente. Dopo aver colpito l'anello viene emesso un fascio fotonico a cono di raggi X. I raggi X attraversano il paziente e vengono catturati da due file di detettori a 240° localizzati sopra di esso.

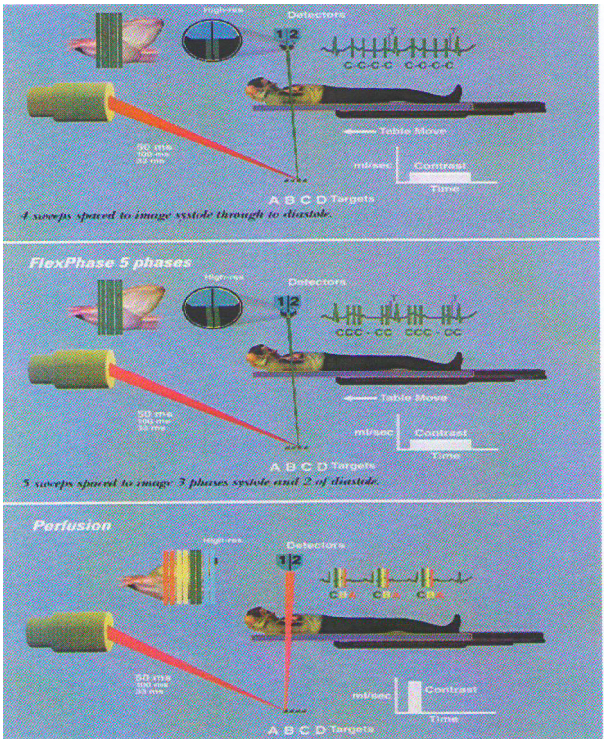



**Figura 4 Meccanismo di funzionamento dell'EBCT**

La collimazione di strato è di 3 mm, così per coprire l'intero volume cardiaco (12 cm) sono necessari 40 strati con un tempo totale di acquisizione di 30 sec durante una singola apnea. Per valutare l'anatomia cardiaca vengono utilizzate scansioni sequenziali a singolo strato, ECG sincronizzate con una corrente del fascio di 640 mA. Per ottenere immagini prive di artefatti da movimento, l'acquisizione viene sincronizzata con l'elettrocardiogramma in diastole, mediante l'ECG triggering. Tali artefatti sono presenti comunque nel 20% dei pazienti. La risoluzione spaziale nel piano assiale è submillimetrica (0.8 x 0.8 mm) ma quella sul piano longitudinale (piano z) rimane alta (3 mm), quindi le dimensioni del voxel sono 0.8 x 0.8 x 3 mm (71). Dopo ogni scansione il tavolo-paziente si muove nella posizione successiva. L'elevato rumore dell'immagine, dovuto al tempo molto breve di acquisizione, ne limita la qualità mentre l'acquisizione a singolo strato limita la risoluzione longitudinale, che può essere migliorata con un'acquisizione di strati sovrapposti e di strati più sottili. Spesso però questo non è attuabile per i lunghi tempi di scansione che sarebbero necessari. Il massimo numero di strati che può essere acquisito in una fase di apnea dipende dalla frequenza cardiaca del

paziente. Quindi in caso di bradicardia per acquisire lo stesso numero di strati è necessaria un'acquisizione più lunga.

Le immagini possono essere ottenute in cine mode con una risoluzione temporale di 50 msec con un frame rate di 17/sec, potendo così fornire una valutazione dinamica e funzionale del cuore. L'immagine viene ricostruita dopo essere stata filtrata mediante algoritmi, per ridurne gli artefatti (96). Con l'iniezione di mezzo di contrasto endovenoso l'EBCT permette la visualizzazione dell'albero coronarico e l'identificazione della presenza di stenosi.

L'angiografia coronarica con EBCT è stata utilizzata a partire dal 1995.

Possono essere effettuate ricostruzioni multiplanari e MIP (maximum intensity projections) e ricostruzioni di superficie. Negli studi riportati si è potuto effettuare l'esame nell'80-90% dei casi. La sensibilità nell'identificare stenosi ed occlusioni coronariche è risultata variare dal 74 al 90 % con una specificità tra il 91 e il 95%. Si ottengono risultati migliori del tronco comune e della discendente anteriore, mentre l'analisi della coronaria destra e della circonflessa è resa difficile dalla scarsa qualità delle immagini ottenute per gli artefatti da movimento, per il decorso di tali vasi e per la presenza di strutture adiacenti. I limiti della tecnica sono: una qualità dell'immagine insufficiente nel 20-25% dei casi; l'ostacolata analisi del lume vasale dovuta alla presenza di calcificazioni; l'incapacità di rilevare placche aterosclerotiche non calcifiche; la limitata risoluzione spaziale; l'effetto volume parziale che non permette l'analisi di piccoli vasi; il basso rapporto segnale/rumore e l'elevato costo dovuto all'uso dell'apparecchio specifico per il cuore (97). Inoltre è possibile fare una sincronizzazione con l'ECG solo di tipo prospettico, limitando la ricostruzione dell'immagine a fasi predefinite del ciclo cardiaco (98,99).

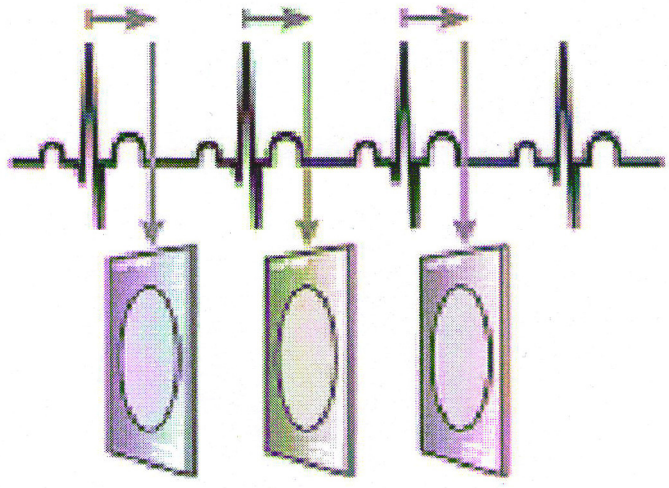


**Figura 5 ECG-triggering**
**Da Gerber TC. Mayo Clin Proc. 2004**

l'EBCT è stata prevalentemente utilizzata per lo studio del "calcium score", senza l'utilizzo di mezzo di contrasto, per valutare la presenza del calcio coronarico (100). Sebbene la quantificazione della presenza di calcio dia un'accurata valutazione della quantità totale di calcificazioni presente nell'albero coronarico, essa non identifica e localizza direttamente la stenosi coronarica né tanto meno si correla con la presenza di placche "soffici", ricche di lipidi, cosiddette vulnerabili. E su tali placche che si verificano gli eventi coronarici acuti, per la rottura della placca e successiva trombosi. La quantificazione del calcio coronarico con EBCT ha inoltre una limitata riproducibilità. L'EBCT ha perso quindi il margine competitivo con gli apparecchi TC multislice multifunzione di ultima generazione e lo spettro delle sue applicazioni è oggi limitato a rilevare la presenza di calcio nelle coronarie od, in minor misura, alla visualizzazione dell'albero coronarico e alla valutazione della funzione cardiaca.

## *TC Spirale, volumetrica e multistrato*

### *TC cenni storici*

Nel 1972 fu introdotta la prima generazione di apparecchi TC (101). Per questa invenzione Godfrey Hounsfield e Allan Cormack ottennero nel 1979 il premio Nobel per la medicina (102). La prima generazione di TC era costituita da una sorgente di raggi X e da un detettore, allineati e contrapposti e utilizzava un

sistema traslativo rotativo. L'intero sistema veniva fatto ruotare di 1 grado per ogni traslazione della sorgente e del detettore fino a coprire un angolo di 180°. Per acquisire una o due immagini tomografiche veniva impiegato un tempo di 5 minuti. Gli apparecchi di seconda generazione avevano più detettori per fila e usavano come sorgente di raggi X uno stretto fascio a ventaglio, mentre quelli di terza generazione usavano un fascio più ampio di raggi X, con rotazione sia della sorgente che dei detettori. Questi ultimi apparecchi TC erano in grado di acquisire l'immagine in meno di 5 secondi (103). La prima indagine TC del cuore è stata ottenuta nel 1981 con un apparecchio di terza generazione con un tempo di rotazione del gantry (il sistema tubo-detettori) di 2 sec, con una risoluzione temporale di 500, 1000 msec, ancora insufficiente per ottenere immagini prive di artefatti da movimento (104).

| | I | II | III | IV |
|---|---|---|---|---|
| Tempo di scansione (sec) | 135-300 | 15-60 | 1-2 | 1-2 |
| Numero rivelatori per strato | 1 | 10-30 | 250-1000 | 500-2000 |
| Angolo fascio | - | 3°-25° | 35°-50° | 40°-50° |
| Movimento | Rotazione + traslazione | Rotazione+ traslazione | Rotazione | Rotazione stazionaria |
| Angolo di scansione | 180° | 180° | 360° | 360° |

**Tabella 1: principali caratteristiche delle quattro generazioni di tomografi**

Alla fine degli anni '90 furono introdotti apparecchi di quarta generazione con l'uso di un anello di detettori, con sistemi di rilevazione fissi e movimento non meccanico della sorgente di raggi X. Queste apparecchiature hanno permesso tempi di acquisizione dell' immagine molto brevi.

L'obiettivo della diagnosi di CAD con l'imaging TC non invasivo consiste nell'identificazione della sede e del grado della stenosi coronarica che può essere emodinamicamente rilevante in termini di perfusione e di vitalità del miocardio, di funzione cardiaca e di flusso ematico coronarico. Oltre alla misurazione del lume coronarico, la valutazione della parete vasale e la caratterizzazione delle placche aterosclerotiche (per esempio l'identificazione di placche lipidiche predisposte

alla rottura) può offrire informazioni molto importanti per la prognosi del paziente con possibili conseguenze per il trattamento. E' stato dimostrato che la maggior parte degli eventi coronarici acuti si verifica nella sede di lesioni angiograficamente non significative (166).

Tuttavia, l'analisi della placca aterosclerotica richiede un'elevata performance del sistema di imaging per la distinzione di piccole differenze di densità, per le lesioni di piccole dimensioni. L'imaging TC non invasivo può risultare anche molto utile per il follow-up della diagnosi dopo PTCA, stent o bypass per la identificazione precoce dell'occlusione e della restenosi. La TC a fascio di elettroni (EBTC) e la TC si sono dimostrate metodiche molto sensibili per la rilevazione delle calcificazioni delle arterie coronarie (171,172) cioè della parte di placche aterosclerotiche calcifiche che testimonia la presenza di aterosclerosi.

### *TC spirale a singolo strato*

La realizzazione di tomografia a spirale è stata possibile grazie ad una nuova tecnologia di alimentazione del tubo a raggi X mediante contatti striscianti (slipring), che consentono una rotazione continua del tubo radiogeno ed una più veloce acquisizione dei dati. Infatti eliminando i cavi di alimentazione del tubo a raggi X non si ha la necessità di un loro riavvolgimento dopo l'acquisizione.

L'introduzione nel 1989 di apparecchi ad anello con possibilità di rotazione continua, senza guide fisse, ha permesso un'acquisizione delle immagini in maniera spirale con tempo di rotazione del gantry di 1 sec (103,105). Si è passati da un'acquisizione "convenzionale", in cui i dati raccolti durante una singola scansione si riferivano ad un singolo strato, ad una di tipo "elicoidale" in cui, con la traslazione continua del paziente e la simultanea rotazione del sistema tubo-detettori, si può acquisire un volume corporeo.

L'acquisizione e la posizione dell'immagine sono così disaccoppiate potendo ricostruire l'immagine in qualunque posizione lungo l'asse longitudinale. La risoluzione lungo l'asse z è superiore, permettendo migliori ricostruzioni multiplanari e tridimensionali. La TC spirale a singolo strato è stata utilizzata per l'imaging cardiaco mediante l'acquisizione sincronizzata con l'ECG. La risoluzione temporale era migliorata ma rimaneva di 250-500 msec, ancora

insufficiente per ottenere immagini prive di movimento. La risoluzione spaziale assiale era 0.6 x 0.6 mm. Per acquisire l'intero volume cardiaco in un'unica apnea era necessaria una collimazione di strato di 3 mm, limitando così la risoluzione longitudinale e la capacità di visualizzare le arterie coronarie di piccolo calibro (106).

### *TC multistrato a fascio a ventaglio*

Con l'introduzione di apparecchi con diverse file di detettori è nata la TC multislice. La principale differenza tra TC spirale a singolo strato e TC multistrato consiste nella modalità di acquisizione. Nel primo caso il fascio di raggi X colpisce una singola fila di detettori distribuiti lungo il piano x-y, perdendo così l'informazione nella direzione z. Negli apparecchi multistrato il fascio di raggi X viene utilizzato anche lungo l'asse z e viene letto da più file di detettori, che costituiscono una matrice bidimensionale di elementi sensibili.

La scansione spirale riproduce sezioni assiali con una "distorsione geometrica" dovuta alla geometria elicoidale del fascio radiogeno. Quindi nel processo di formazione dell'immagine, mediante l'interpolazione, vengono elaborati i dati grezzi, con un modello matematico, per riportare la scansione ad una geometria piana sull'asse x-y, permettendo di ricostruire piani assiali in qualsiasi punto lungo l'asse Z. L'unità volumetrica dell'immagine è chiamata voxel, il cui volume dipende dalle dimensioni del pixel e dallo spessore dello strato su cui incidono i raggi X.

Nel 1993 furono introdotti apparecchi con due file di detettori con tempo di rotazione di 1 sec (107). Nel 1994 entrarono in campo apparecchi con tempi di rotazione del gantry di 0.75 sec, migliorando la risoluzione spaziale lungo l'asse Z (108). Nel 1998 sono stati introdotti apparecchi con 4 file di detettori, con tempi di rotazione di 0.5 sec, risoluzione spaziale assiale di 0.6 x 0.6 mm e collimazione di 1-1.25 mm (109). Queste apparecchiature permettevano un aumento di 8 volte (4 volte per le file di detettori e due volte per la rotazione del gantry) della performance. Questo permetteva di ricoprire più velocemente l'intero volume cardiaco, aumentando la velocità del tavolo per rotazione, o di ricoprire un più ampio volume o di aumentare la risoluzione temporale a 125-250 msec. Collimazioni più sottili (detettori di 1 mm) sono state usate per migliorare la

risoluzione spaziale lungo l'asse Z. La qualità dell'immagine era migliorata rispetto alla TC spirale a singolo strato e la velocità maggiore di acquisizione delle immagini permetteva di ridurre gli artefatti da movimento. Le prime apparecchiature TC multistrato hanno permesso di ottenere immagini cardiache tridimensionali, con minor artefatti da movimento in diastole per frequenze cardiache fino a 70 bpm, in un tempo di apnea di 20-40 sec. Era stata così ottenuta la prima vera alternativa all'EBCT. Gli apparecchi TC multistrato avevano maggiore risoluzione spaziale rispetto all'EBCT (0.6x0.6x1 mm verso 0.8x0.8x3 mm) ma minor risoluzione temporale (125-250 msec verso 100 msec). Il gating ECG è stato impiegato per migliorare la risoluzione temporale, ma artefatti da movimento erano ancora presenti nel 50% dei pazienti (64). La dose di esposizione alle radiazioni è aumentata con dosi > 10 mSv per la TC multislice rispetto a 1.1 mSv per l'EBCT (110). Sono state così studiate apparecchiature in grado di modulare l'emissione dei raggi X per ridurre l'esposizione in due modi:

- mediante l'angolo di proiezione: riducendo la corrente di raggi X nella proiezione frontale rispetto alla laterale, perché l'attenuazione dei raggi X varia con l'angolo di proiezione;
- mediante la sincronizzazione ECG: riducendo l'emissione di raggi X durante la sistole, essendo le immagini ricostruite in diastole.

### *TC multistrato a fascio conico*

Nel 2002 sono stati introdotti gli apparecchi multislice di ultima generazione con 16 file di detettori, con collimazione più sottile (0.625-0.75 mm), ottenendo per la prima volta una risoluzione spaziale isotropica (0.5x0.5x0.6 mm) e tempi di rotazione del gantry di 400-500 msec. Il voxel isotropico permette di ottenere una risoluzione simile in tutti gli assi dello spazio, in questo modo le ricostruzioni ortogonali hanno la medesima risoluzione delle scansioni assiali di origine, ottenendo quindi una maggiore risoluzione sull'asse Z rispetto alle precedenti apparecchiature (111).

Il tubo radiogeno di queste apparecchiature è più potente e può erogare maggior corrente, con acquisizioni più veloci e migliore spessore di strato. Questi sistemi permettono di ottenere immagini per frequenze cardiache fino a 80 bpm in 20 sec

di apnea. Con algoritmi di ricostruzione segmentaria può essere ottenuta una risoluzione spaziale di 65 msec. La dose di esposizione è alta: 5-10 mSv per la visualizzazione dell'albero coronarico (109). Questa dose può essere ridotta con i sistemi di modulazione dell'emissione dei raggi X.

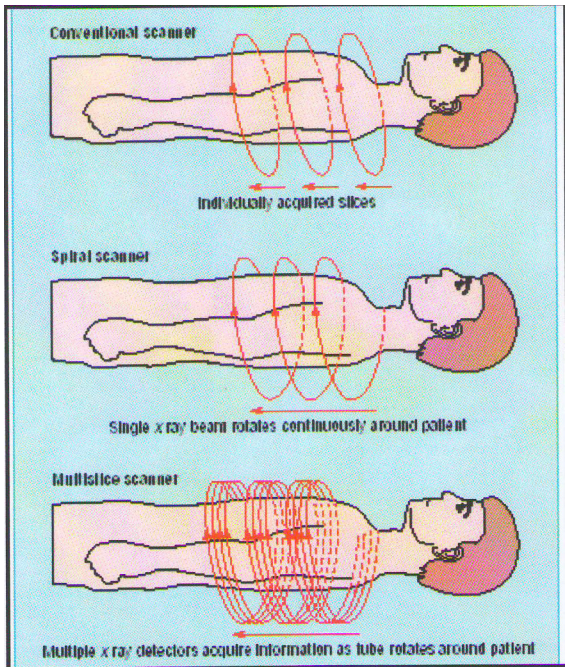



**Figura 6 diverse modalità di scansione TC**

### *TC volumetrica*

Una migliore risoluzione temporale può essere ottenuta aumentando la velocità del gantry. Il limite per i tempi di rotazione sembra essere 50-200 msec. Si può migliorare la risoluzione temporale anche usando algoritmi di ricostruzione segmentali. Il tempo di rotazione non può essere però aumentato oltre un certo valore, perché altrimenti si ottiene una desincronizzazione con il ciclo cardiaco.

Una risoluzione isotropica spaziale migliore richiede detettori più numerosi e più piccoli con collimazione di strato più sottile e submillimetrica. Attualmente si stanno studiando apparecchiature con aree di detettori maggiori (40x30 cm) o TC volumetriche sviluppando la tecnologia del flat-panel, ottenendo quindi una griglia di 1024x1024 celle con una risoluzione di 200 pm in ogni asse, così da permettere una migliore visualizzazione del dettaglio anatomico. I primi risultati effettuati sul cuore di maiale hanno rilevato la possibilità di visualizzare rami coronarici di 5° ordine. Migliorare la risoluzione spaziale ha però un costo: riduce

la risoluzione di contrasto, aumenta la quota di rumore e rende necessarie dosi maggiori di radiazioni. Questi sono limiti importanti per lo sviluppo di questa tecnologia (112).

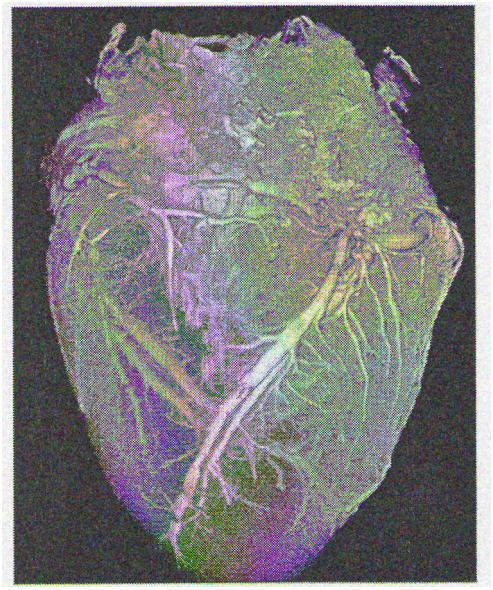


**Figura 7 Immagine di cuore di maiale ottenuta con CT flat-panel sperimentale**
**(Da Desjardins B AJR 2004)**

## TC multistrato e cardiopatia ischemica

### *TC Cardiaca*

Lo sviluppo tecnologico della TC multislice negli ultimi anni ha permesso a tale tecnica di essere applicata ampliamente in ambito cardiologico, sia per la quantificazione del calcio coronarico ma soprattutto per l'analisi delle coronarie. Tecniche di acquisizione TC cardiache dedicate sono necessarie per la diagnosi delle patologie cardiache e cardiovascolari dove è presente un ampio movimento cardiaco. In questo caso il principale campo d'interesse è, appunto, la diagnosi delle cardiopatie con particolare attenzione all'arteriopatia coronarica (CAD).

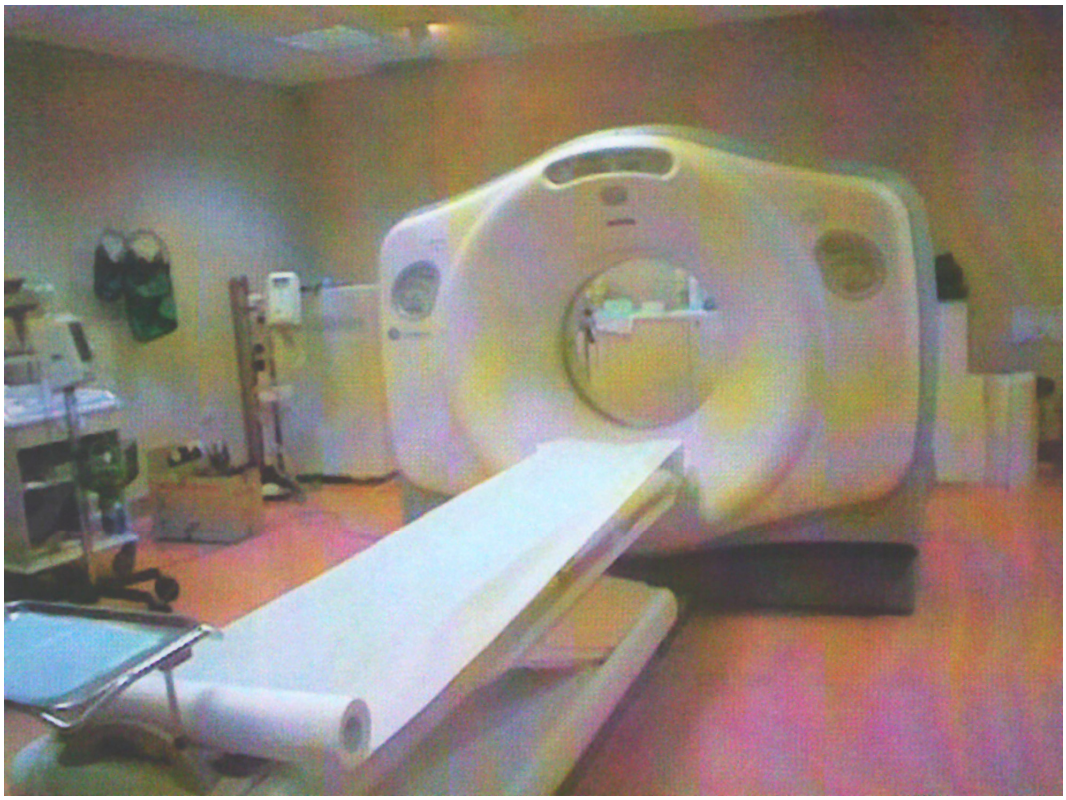


**Figura 8 TC-SPIRALE MULTISTRATO a 16 strati**

*Principi Generali*

Nella TC multislice la sorgente di raggi X e il sistema dei detettori (rivelatori in ceramica allo stato solido) sono posizionati ai lati opposti rispetto al paziente, in una struttura ad anello chiamata gantry. Il gantry ruota intorno al paziente posizionato su un tavolo al centro del sistema.

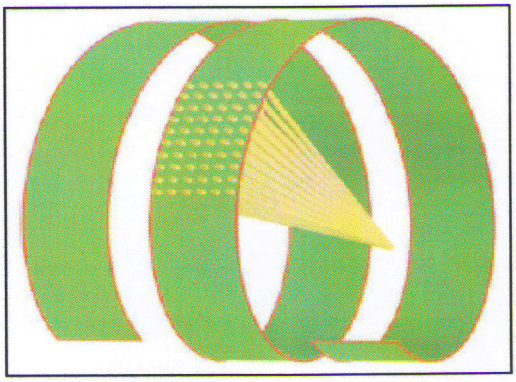


**Figura 9 Acquisizione spirale del gantry**

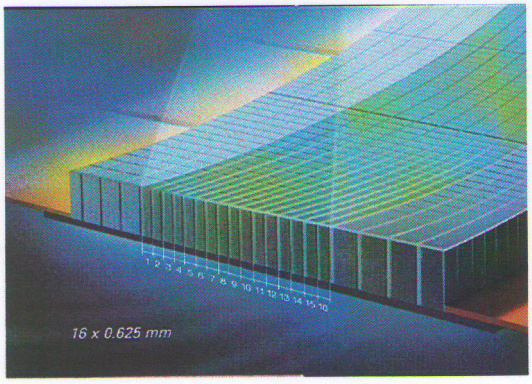



**Figura 10 Sistema dei detettori in ceramica**

Contemporaneamente il tavolo si muove lungo l'asse del gantry. I raggi X vengono emessi verso il paziente, lo attraversano e vengono catturati dai detettori.

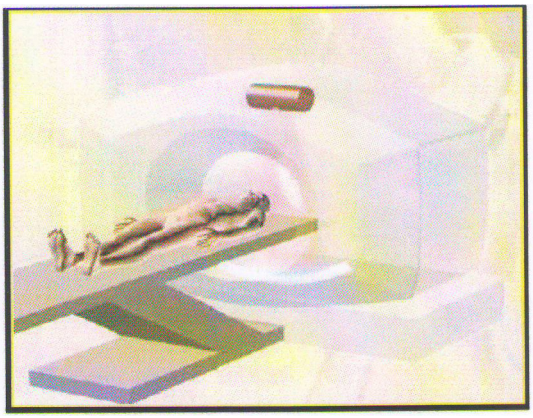


**Figura 11 Apparecchiatura TC multislice**

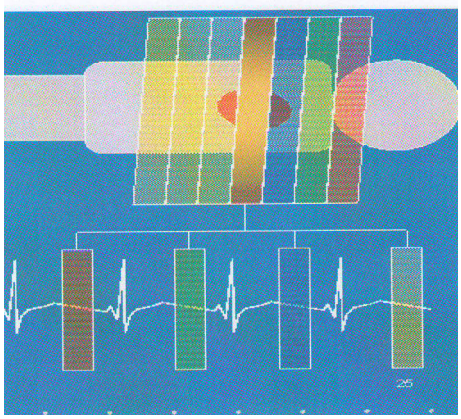


**Figura 12 acquisizione spirale ECG-sincronizzata**

Questo processo (rotazione del gantry, avanzamento del tavolo) genera una serie di proiezioni spirali dei segnali di attenuazione dei raggi X, producendo un pattern elicoidale su una superficie cilindrica virtuale.

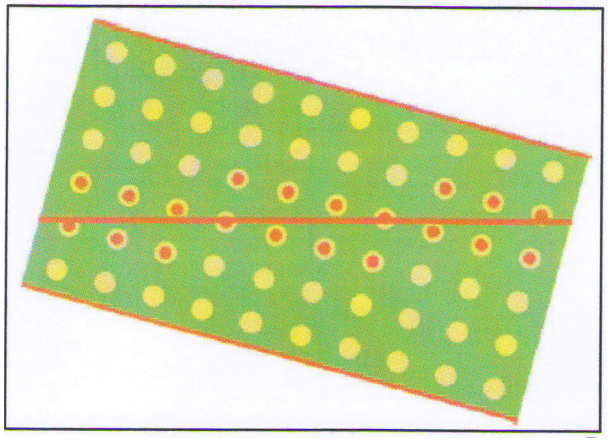


**Figura 13 lineare della ricostruzione delle immagini**

**(Da Desjardins B AJR 2004)**

Il tempo necessario per la scansione dell'intero volume cardiaco dipende dalla grandezza del cuore e non è dinamicamente correlato alla frequenza cardiaca.

Le immagini, che rappresentano l'attenuazione dei raggi X in ciascun punto del volume attraversato dai fotoni, sono ricostruite in maniera matematica a partire dai dati grezzi di proiezione elicoidale. Per ricostruire una singola sezione assiale da una scansione spirale, i dati ottenuti vengono elaborati interpolando acquisizioni adiacenti ottenute dai diversi giri della sorgente radiogena. Questa tecnica viene chiamata interpolazione Z (105). Il tavolo si muove in base al pitch impostato. Il pitch è il rapporto tra lo spostamento del tavolo per rotazione del gantry e l'ampiezza del detettore. Esso deve essere minore del numero degli strati acquisiti per gantry. Con un pitch di 0 non c'è movimento del tavolo e l'acquisizione è assiale. Con un pitch di 1:1 lo spostamento del tavolo per ogni rotazione è uguale alla dimensione nell'asse Z del raggruppamento delle file dei detettori. Un pitch >1 determina dei gap nella proiezione elicoidale delle immagini, mentre un pitch compreso tra 0 e 1 determina delle sovrapposizioni tra le proiezioni.

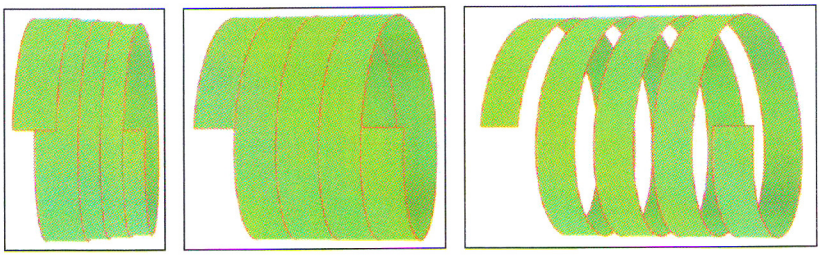


**Figura14 A: pitch 0.5:1,50 % di sovrapposizione dei dati,**
**B: pitch 1:1, non sovrapposizione dei dati,**
**C: pitch 1.5:1,50 % di gap nei dati acquisiti**
**(Da Desjardins B AJR 2004)**

Lo spessore effettivo di strato nei sistemi multistrato è determinato sia dalla configurazione dei detettori, sia dal metodo di ricostruzione. Lo strato più sottile è uguale all'altezza di una singola fila di detettori. Strati più spessi possono essere generati matematicamente combinando strati più sottili.
Nelle apparecchiature a 16 strati vengono usati raggruppamenti di detettori con geometria variabile. Ad esempio possono esserci 24 file di detettori lungo l'asse Z con 16 file centrali con collimazione di 0.625 mm circondate da ogni lato da 4 file con collimazione di 1.25 mm e 888 colonne di detettori lungo il piano del gantry.

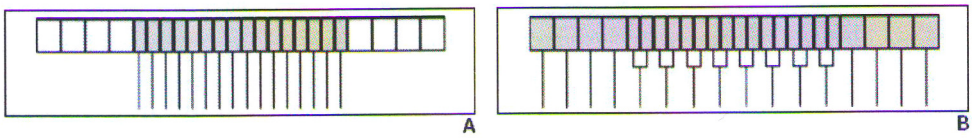



**Figura 15 due geometrie adattive della configurazione delle file di detettori. A: 16 file di 0.625 mm di collimazione di strato, solo le 16 file centrali vengono usate per registrare il segnale. B: 16 file con collimazione di 1.25 mm, le 16 file centrali sono combinate a due a due per produrre una collimazione effettiva di 1.25 mm. Da Desjardins B AJR 2004.**

I fasci a ventaglio che vengono misurati dagli elementi di rilevazione di un detettore multistrato non sono più perpendicolari all'asse Z ma inclinati dell'angolo del fascio a cono. Si possono così produrre artefatti da fascio a cono. Questi ultimi sono trascurabili per i sistemi multistrato a 4 strati mentre, per quelli con numero di strati maggiore, sono indispensabili algoritmi di ricostruzione specifici per correggere la geometria del fascio a cono (71,113,114).
I fattori che determinano la risoluzione spaziale (ossia la minima distanza tra due punti contigui distinguibili di un oggetto) nel piano assiale sono: l'ampiezza, la

geometria dei detettori e gli algoritmi di ricostruzione. I determinanti della risoluzione spaziale lungo l'asse Z sono: l'altezza dei detettori, la collimazione e gli algoritmi di ricostruzione. I fattori da cui dipende la risoluzione temporale sono: la velocità di rotazione del gantry e gli algoritmi di ricostruzione. La risoluzione temporale è uguale alla metà del tempo di rotazione del gantry, se i dati delle immagini da ricostruire vengono presi da un solo ciclo cardiaco. A frequenze cardiache alte, por aumentare la risoluzione temporale, si utilizzano dati ottenuti da più di un ciclo cardiaco per ricostruire l'immagine. La risoluzione temporale diventa così: tempo di rotazione/ 2 N (N: numero di cicli) (115).

Il minor movimento del cuore si ha in diastole, durante il riempimento passivo dei ventricoli. Quindi per ridurre gli artefatti da movimento le immagini vengono acquisite (prospective ECG triggering) o ricostruite (ECG gating retrospettivo) durante la diastole.

Sono due approcci tipicamente usati per il gating ECG:

- triggering ECG prospettico
- gating ECG retrospettivo

### *Triggering prospettico*

E' stato a lungo usato nell'EBCT e nella TC spirale a singolo strato.

L'acquisizione delle immagini ha inizio in punti definiti del ciclo cardiaco in rapporto all'onda R. Si acquisisce così solo il minimo dei dati necessari alla ricostruzione. L'ECG triggering prospettico però richiede l'utilizzo di collimazioni spesse per coprire l'intero volume cardiaco in una singola apnea.

L'inizio della acquisizione nella fase diastolica del ciclo cardiaco è stimato dai precedenti 3-7 battiti consecutivi. Il triggering prospettico ha dei limiti: è sensibile ai cambiamenti della frequenza cardiaca, alle aritmie e ha una limitata risoluzione spaziale lungo l'asse Z. E' utilizzabile solo per frequenze cardiache inferiori ai 90 bpm. Per superare questi limiti viene di solito usato il gating ECG retrospettivo, alle spese di una più alta dose di esposizione (71).

***Gating retrospettivo***

Permette una maggiore flessibilità nella ricostruzione delle immagini quando ci sono variazioni di frequenza durante l'acquisizione e richiede una scansione spirale multidetettore.

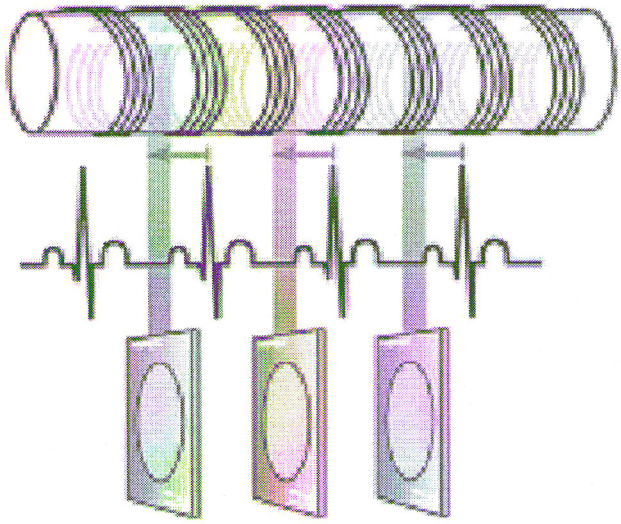


**Figura 16 Gating retrospettivo con TC multislice. Da Gerber TC. Mayo Clin Proc. 2004**

Questo algoritmo è basato sulla possibilità di sincronizzare retrospettivamente la ricostruzione delle immagini in una particolare fase del ciclo cardiaco, espressa come percentuale dell'intervallo RR o come distanza in msec dalla successiva onda R. E' necessario che la velocità del tavolo sia legata alla frequenza cardiaca, per ricoprire l'intero volume in esame con sovrapposizione delle immagini senza gap. Il gating retrospettivo è il migliore per lo studio delle coronarie, perché permette una più sottile collimazione, ottenendo proiezioni
parzialmente sovrapposte; permette inoltre, un'analisi funzionale cardiaca acquisendo le immagini durante tutto il ciclo cardiaco. Vengono scelte diverse finestre temporali, in relazione all'onda R, per ricostruire le immagini in differenti fasi del ciclo cardiaco( 50-60-70-75-80-90d% dell'intervallo R R), allo scopo di ottenere la migliore visualizzazione dell'albero coronarico(107).

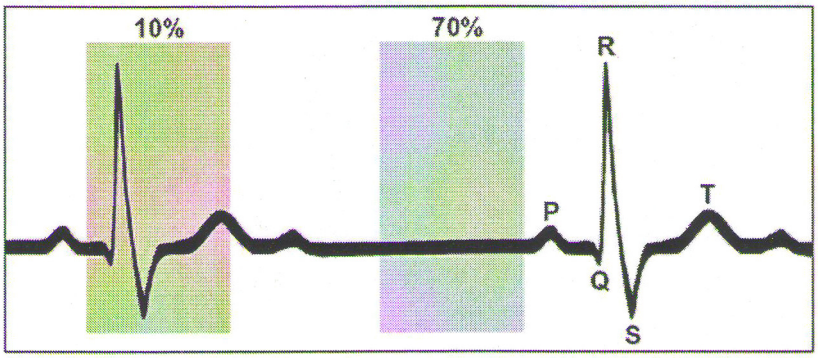



**Figura 17 finestra temporale di ricostruzione dell'immagine. Da Desjardins B AJR 2004**

Per il gating retrospettivo vengono di solito usati due tipi di algoritmi di ricostruzione:

1. a singolo segmento
2. multisegmentale.

1 - Nell'algoritmo di ricostruzione a segmento singolo i dati vengono presi da un singolo ciclo cardiaco. Viene usato per frequenze cardiache comprese tra 40 e 60 bpm.

2 - La risoluzione temporale può essere migliorata usando un algoritmo di ricostruzione multisegmentaria. Questo permette di utilizzare settori che si trovano nella stessa posizione anatomica e nella stessa fase cardiaca, provenienti da differenti cicli cardiaci, per ricostruire una singola immagine, invece di utilizzare tutti i dati dallo stesso ciclo cardiaco (117). Otteniamo una risoluzione temporale di 125 msec se vengono usati 2 cicli cardiaci e 65 msec con 4 cicli cardiaci. Usando questo algoritmo però bisogna ridurre la risoluzione longitudinale per mantenere un basso pitch e avere la scansione in un'unica apnea. L 'uso di questi algoritmi presuppone che due o più cicli cardiaci siano identici, per trasferire le informazioni da uno all'altro. Questo metodo risente quindi delle variazioni battito-battito della frequenza cardiaca e del volume cardiaco e a volte non migliora la qualità dell'immagine.

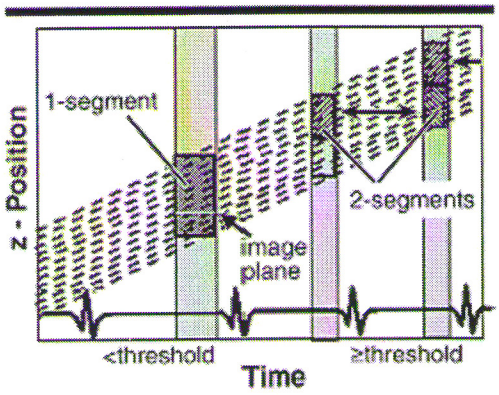



**Figura 18 Scelta del diverso algoritmo in base alla frequenza cardiaca. Da Schoepf UJ. Radiology 2004**

Sia con l'ECG triggering prospettico che con il gating retrospettivo, i punti di inizio dell'acquisizione dei dati o la selezione dei dati per la ricostruzione dell'immagine, devono essere definiti entro ciascun ciclo cardiaco durante l'acquisizione. Questi punti di inizio vengono determinati relativamente all'onda R. Esistono tre strategie di selezione di fase:

1 - ritardo relativo: un ritardo temporale relativo all'insorgenza della precedente onda R.

2 – inversione assoluta tempi fissi prima della successiva onda R definiscono il punto di inizio dell'acquisizione ECG triggered o il punto di inizio dell'intervallo di ricostruzione dei dati.

3 - ritardo assoluto: tempo fisso di ritardo dopo l'inizio dell'onda R (118).

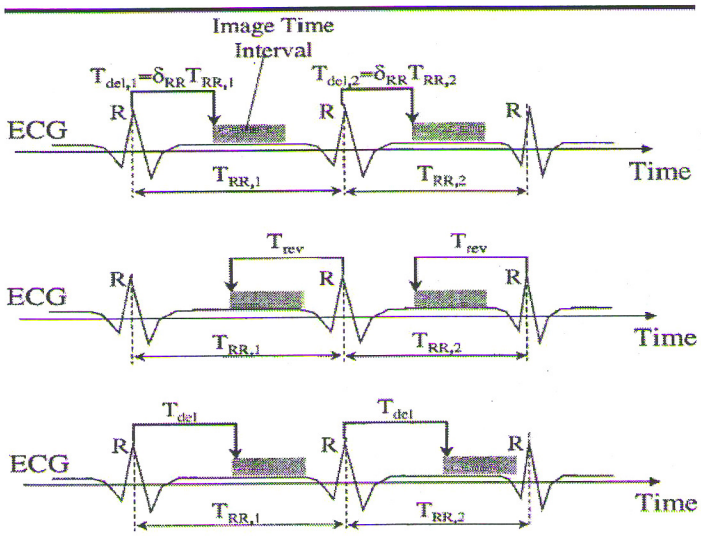



**Figura 19 Strategie di definizione della fase da selezionare per il gating ECG: Ritardo relativo, inversione assoluta, ritardo assoluto. Da Ohnesorge B Radiology 2000**

Di solito vengono usate diverse finestre temporali per il gating, in modo da scegliere le immagini con minori artefatti. La coronaria destra e la circonflessa sono più vicine all'atrio e ne risentono dei movimenti (contrazione atriale).

Kopp (119) ha mostrato che la coronaria destra viene visualizzata meglio all'inizio della diastole (40% del ciclo cardiaco), la circonflessa è visualizzata meglio al 50% del ciclo cardiaco e la discendente anteriore al 60-70%. Un altro studio ha mostrato una visualizzazione migliore della coronaria destra al 50% dell'intervallo R R, della discendente anteriore al 50-60% e della circonflessa al 60% (77).

***Confronto gating prospettico e retrospettivo***

La scansione spirale ECG gated fornisce una copertura volumetrica continua ed una migliore risoluzione spaziale nella direzione longitudinale, poiché le immagini possono essere ricostruite con incrementi arbitrari di strati sovrapposti. Al contrario la scansione sequenziale ECG triggered è di solito limitata all'acquisizione di strati adiacenti non sovrapposti o con una modesta sovrapposizione. L'analisi con gating retrospettivo determina una minore sensibilità alle variazioni della frequenza cardiaca durante la scansione.

L’acquisizione ECG-gated richiede una maggiore esposizione del paziente alle radiazioni rispetto all’acquisizione sequenziale ECG-triggered, con un rapporto segnale-rumore equivalente.

Nella ricostruzione dell’immagine vengono usati programmi di calcolo detti filtri di convoluzione, ossia funzioni matematiche il cui uso, nei procedimenti di ricostruzione delle immagini, può portare ad aumentare la risoluzione in contrasto o quella spaziale a seconda del tipo di filtro usato. Il kernel è un filtro di convoluzione usato per la ricostruzione dell’immagine e influisce sulla risoluzione spaziale assiale e sul rapporto segnale/rumoretto.

Per lo studio delle coronarie di solito viene usato un kernel per i tessuti molli e tessuti muscolari.

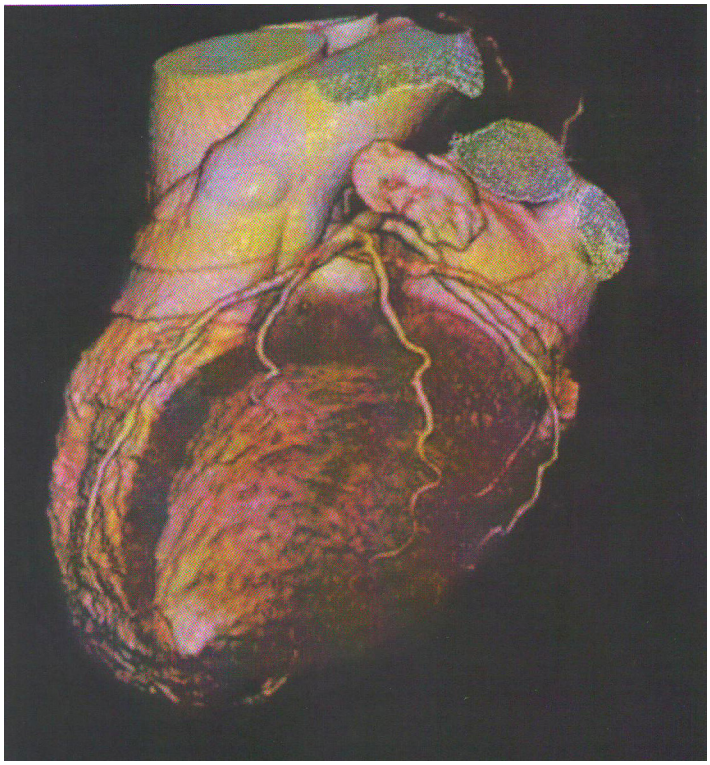
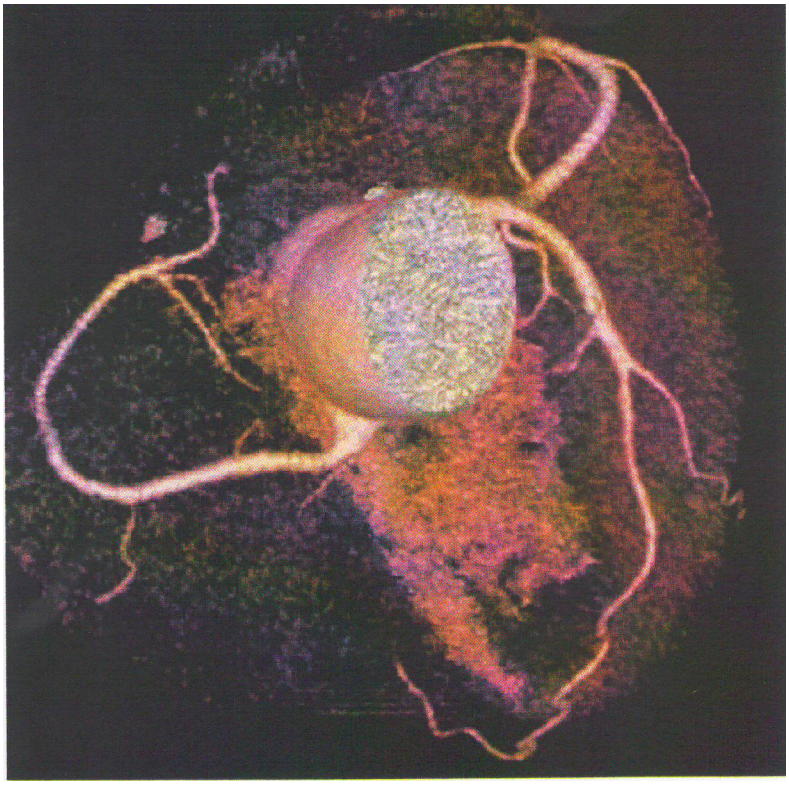


**Figura 20 Volume Rendering Discendente Anteriore e Circonflessa**



**Figura 21 Volume Rendeering coronaria destra**



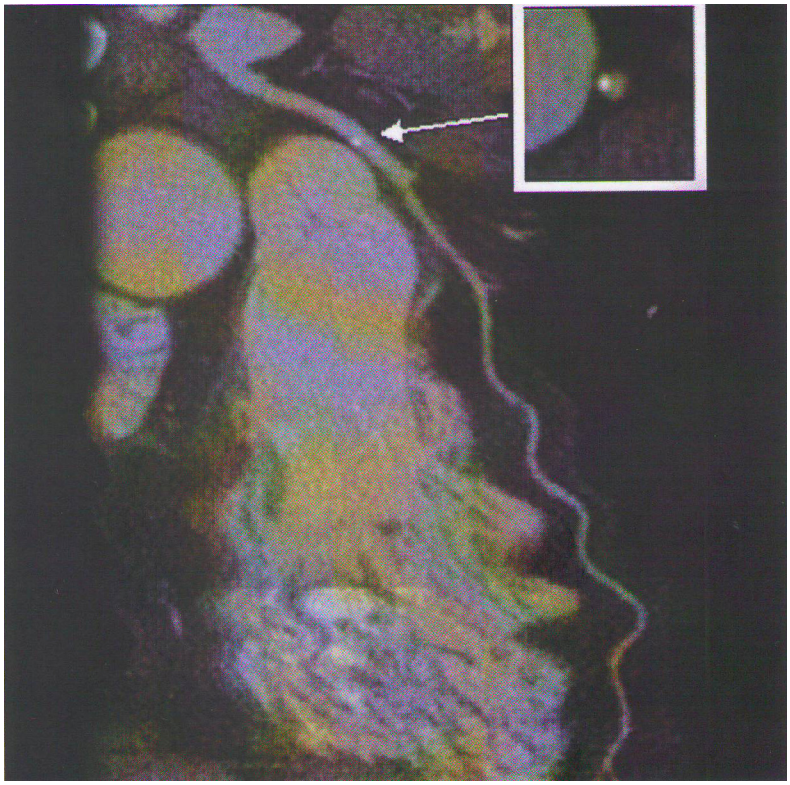


**Figura 22 Volume Rendering Origine Coronarie (in alto)**
**e Calcificazione DA (in basso)**

***Aspetti tecnici dell'esecuzione dell'esame TC***

1 - Posizione del paziente: la posizione del paziente deve essere centrata.

2 - Frequenza cardiaca: è un'importante fattore determinante la qualità delle immagini. Se la frequenza cardiaca è superiore a 100, per ottenere immagini durante la diastole prive di artefatti da movimento, è necessaria una risoluzione temporale < 150 msec. Algoritmi di ricostruzione segmentale possono essere usati per migliorare la risoluzione temporale ma a spese della risoluzione spaziale longitudinale. Per avere un controllo adeguato della frequenza cardiaca vengono somministrati beta-bloccanti, per via orale o endovenosa almeno un'ora prima dell'esame.

L'accuratezza diagnostica della TC multislice nell'identificare stenosi coronariche diminuisce con l'aumentare della frequenza cardiaca. La frequenza cardiaca influenza la scelta della finestra temporale ottimale per la ricostruzione delle immagini. La migliore finestra temporale in pazienti con frequenza cardiaca < 70 bpm è durante la fase media e finale della diastole. Aumentando la frequenza cardiaca, diminuendo la durata della diastole, la finestra temporale migliore per

frequenze >70 bpm diventa fine sistole, inizio diastole. Diversi tempi di ricostruzione devono essere usati per ottimizzare la visualizzazione di ciascuna arteria (71).

3 - il pitch è un parametro scelto prima dell'acquisizione. Esso varia con la frequenza cardiaca in modo da coprire l'intero volume in esame; se la frequenza aumenta,il pitch può aumentare e viceversa. Se il pitch è troppo alto rispetto alla frequenza si possono avere dei gap nell'acquisizione dell'immagine. Se il pitch è troppo basso aumenta il tempo dell'esame e la quantità di radiazioni a cui è esposto il paziente. Prima di iniziare la scansione bisogna controllare la frequenza durante l'apnea e bisogna utilizzare la frequenza più bassa per selezionare il pitch. Se durante l'acquisizione si verificano variazioni di frequenza il pitch cambia automaticamente (71).

4 – Collimazione. Bisogna trovare la migliore acquisizione spaziale per lo studio dell'albero coronarico. Essendo il diametro del tronco comune in media di 3-4 mm e dei segmenti distali delle coronarie inferiore ad 1 mm, bisogna usare una risoluzione spaziale submillimetrica, sia sul piano assiale che longitudinale. Il calcium score invece viene fatto con una collimazione più ampia, non richiedendo un'alta risoluzione spaziale. È sempre possibile ricostruire strati più spessi da strati più sottili, anche se l'acquisizione con strati più sottili comporta una più alta dose di esposizione (71).

***Dose di esposizione***

L'alta dose di esposizione che si ha con la TC multislice con gating retrospettivo è dovuta alla continua esposizione ai raggi X durante I 'esame, all'acquisizione di dati sovrapposti ed alla bassa velocità del tavolo. La dose di esposizione è tra 5-10mSv (110). Il calcolo del calcium score comporta una dose di esposizione di 1-2mSv (110). Gli apparecchi di ultima generazione hanno scanner in grado di modulare l'esposizione in base al ciclo cardiaco. E necessaria comunque una certa dose di esposizione per mantenere alto il rapporto contrasto-rumore.

Solo la porzione di dati acquisiti nella fase diastolica del ciclo cardiaco viene usata durante la ricostruzione delle immagini, quindi una sostanziale porzione dei dati acquisiti e delle radiazioni assorbite sono ridondanti e non contribuiscono alla

generazione dell'immagine. Studi hanno dimostrato che la dose effettiva di radiazioni che si ha con un esame EBCT con gating prospettico è di circa 1 mSv. Questo corrisponde a circa un terzo dell'esposizione alle radiazioni naturali di fondo negli USA ogni anno (3 mSV) (120). Un esame TC multistrato 4 strati delle coronarie ha una dose effettiva di radiazioni di 10 mSv, che corrisponde a 2 o 3 volte la dose di radiazione di fondo negli USA ogni anno. Aumentando il numero degli strati, con gli apparecchi a 16 strati, aumenta la dose di esposizione.

Il numero di fotoni prodotti dal tubo radiogeno aumenta con il voltaggio del tubo e con il prodotto della corrente del tubo per il tempo di esposizione espresso in milliampere secondo (mAs). Bisogna distinguere tra l'esposizione alle radiazioni, che è correlata alla quantità di ionizzazioni prodotte dai fotoni dei raggi X e la dose di radiazioni assorbita, che descrive la quantità di energia delle radiazioni depositata nel corpo, come risultato dell'esposizione (110).

L'esposizione alle radiazioni è di solito una quantità misurata, mentre la dose assorbita è calcolata dall'esposizione e dalla stima dell'energia assorbita per unità di massa corporea. Il parametro fondamentale della dose di radiazioni in TC è il "computer tomography dose index" (CTDI) (121). La dose effettiva è invece un parametro utile per calcolare il potenziale rischio biologico di uno specifico esame. Il CTDI è di solito misurato con dosimetri a termoluminescenza (il sistema di misura internazionale usato è il gray [Gy]) mentre la dose effettiva viene calcolata dal CTDI. Un altro parametro è il DLP (dose-length product) che indica la dose di radiazioni di un intero esame TC, tenendo conto del numero di scansioni e della lunghezza della scansione. La dose effettiva invece riflette l'assorbimento di radiazioni non uniforme delle regioni corporee esposte. Il sistema di misura internazionale usato è il mSV (millisievert). La dose effettiva è calcolata da informazioni sulla dose dei diversi organi ed il rischio delle radiazioni relativo assegnato a ciascun organo.

Una tecnica chiamata Monte Carlo simulation (122) viene usata per determinare le dosi dei singoli organi, simulando l'assorbimento dei fotoni dei raggi X nei vari tessuti. Un'approssimazione della dose effettiva viene calcolata moltiplicando il DLP per un coefficiente k, che varia per ciascuna regione corporea (123).

***Modulazione dell'emissione del tubo radiogeno ECG-controllata***

La riduzione on-line dell'emissione del tubo in ciascun ciclo cardiaco durante le fasi meno importanti per la ricostruzione ECG-gated (sistole), possiede un elevato potenziale di riduzione dell'esposizione. All'interno di ciascun ciclo cardiaco l''emissione del tubo viene aumentata durante un intervallo limitato nella fase diastolica, nel corso della quale i dati hanno maggiore possibilità di essere ricostruiti con sezioni sottili ed è necessario mantenere un elevato rapporto segnale-rumore. Durante la rimanente parte del ciclo cardiaco, l'emissione del tubo può essere ridotta di circa l'80%, mediante una corrispondente diminuzione della corrente della sorgente radiogena.

Questo porta ad una riduzione della dose effettiva di radiazioni del 45% per le donne e del 48% per gli uomini, senza modificazione della qualità dell'immagine (123) .

## Indicazioni cliniche

Le due indicazioni principali per la TC cardiaca sono il calcolo del calcium score e lo studio dell'albero coronarico.

***Studio del calcio coronarico:***

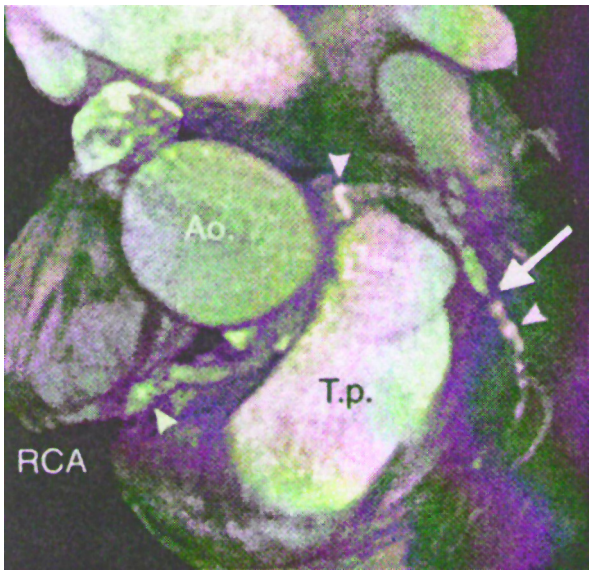
Le placche coronariche possono avere una componente calcifica. Mediante TC è possibile identificare anche la presenza di piccole calcificazioni. Da quando è stata introdotta l'EBCT il calcio coronarico è stato utilizzato come parametro non invasivo di largo uso, anche se controverso, per lo studio della malattia coronarica (124). Grandi quantità di calcio coronarico rappresentano un marker sensibile ma non specifico di malattia coronarica. La presenza di calcificazioni coronariche non identifica però le placche vulnerabili. Le linee guida dell'ACC e dell'AHA danno indicazione al calcolo del calcium score nei pazienti con dolore toracico atipico o nel follow-up in pazienti con placche calcifiche, asintomatici, ma con fattori di rischio (124).

**Acquisizione**: il protocollo usato in genere nella TC 16 strati prevede una collimazione di strato di 1.25 mm, un avanzamento del tavolo di 20 mm per ogni acquisizione, un tempo di rotazione del gantry di 0.4-0.5 sec, un volume di

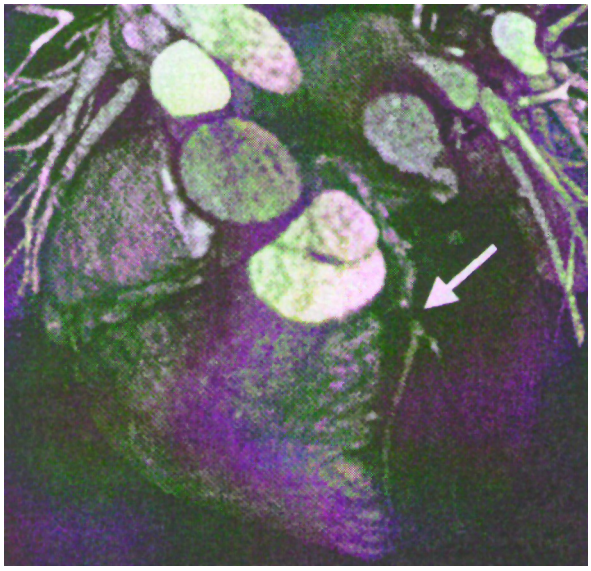
scansione a partenza dalla carena fino all'apice del cuore, una corrente del tubo di 120 Kv e 300-320 mAs e gating prospettico con ritardo del70%. Viene fatto uno scout iniziale per avere una proiezione antero-posteriore e latero-laterale del torace, por localizzare la posizione del cuore ed il volume da scansionare.

Dopo un periodo di iperventilazione si fa trattenere il respiro al paziente per un tempo di acquisizione di 15-16 sec, con una dose di esposizione di 1-2 mSv (71).

**Postprocessing**: il quantitativo totale di calcio viene calcolato semiautomaticamente. Una soglia di 130 HU viene utilizzata per identificare calcificazioni in ciascuna immagine assiale. Per una valutazione semiquantitativa viene di solito usato l'Agatston calcium score (100), ricavato dalla somma di tutte le calcificazioni presenti nelle coronarie in tutte le immagini. Un punteggio Agatston viene calcolato per ogni singola lesione "n" moltiplicando l'area in mm2 per un cofattore (tra 1 e 4) che dipende dal valore del picco HU della lesione, cioè dalla densità: (1:130-199H U, 2:200-299 HU, 3: 300-399 HU, 4 > 400 HU). Sono stati sviluppati algoritmi di quantificazione volumetrica alternativi che possono elaborare dati di immagini sequenziali e sovrapposte con diverso spessore di strato e fornire equivalenti volumetrici ed equivalenti di massa delle placche calcifiche (125). Questi parametri hanno una migliore riproducibilità dell'Agatston score. La TC multislice rispetto all'EBCT ha maggiore riproducibilità nel calcolo del calcium score e può variare la dose erogata di raggi X in base alla conformazione del paziente.

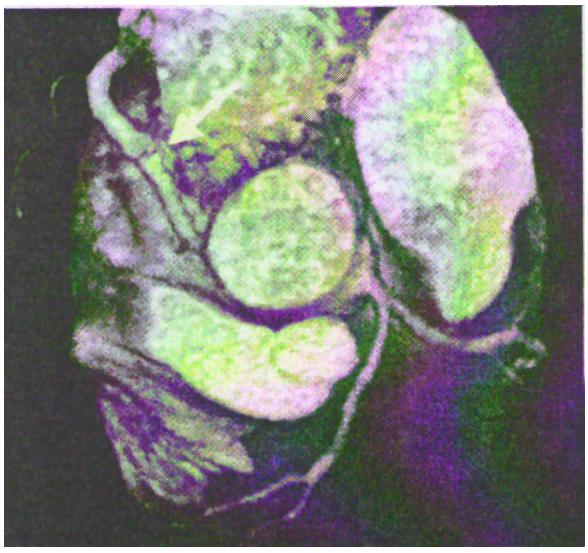



**a**

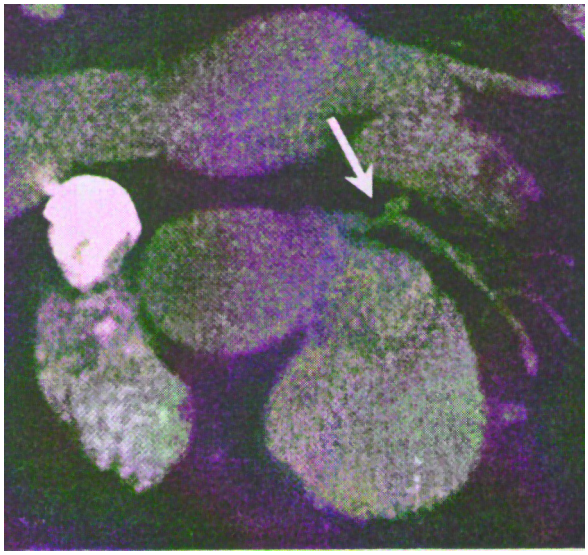


**b**

**Figure 23 a-b Studio angio TC con identificazioni di stenosi**



**c**



**d**

**Figure 23 c-d Studio angio TC con identificazioni di stenosi**

***Visualizzazione dell' albero coronarico***

La TC 16 strati, con una risoluzione isotropica submillimetrica, è in grado di visualizzare anche le diramazioni coronariche più piccole.

Diversi elementi influenzano la qualità delle immagini con TC multislice:

1 - la presenza di calcificazioni severe provoca artefatti, perché l'effetto volume parziale può oscurare la sezione del vaso ed impedire di analizzarne il lume. Il diametro del vaso tende ad essere sovrastimato e il diametro del lume sottostimato. Una calcificazione può impedire la visualizzazione del lume vasale perché, per effetto del volume parziale, all'interno del voxel possono trovarsi più tessuti e quindi il valore di attenuazione attribuito al pixel sarà una media dei valori dei tessuti contenuti nell'unità volumetrica, ciò causa una riduzione del contrasto di piccoli oggetti. Lo sviluppo di tecniche di sottrazione del calcio potrà migliorare la qualità dell'immagine. Anche la presenza di stent e materiale metallico (clips e guide sternali) può interferire con la visualizzazione delle strutture sotto stanti.

2 - i movimenti eccessivi possono ridurre la qualità delle immagini.

Aumentando la frequenza diminuisce la durata della diastole, ossia il periodo in cui sono presenti meno movimenti del cuore e dei vasi. Il movimento del tronco comune, della discendente anteriore e della circonflessa segue i movimenti del ventricolo, mentre quello della coronaria destra è legato alla contrazione atriale e ventricolare destra. La visualizzazione del II tratto della coronaria destra è ostacolato molto dagli artefatti da movimento perché essa decorre in maniera perpendicolare alle immagini assiali.

3 - I rami coronarici di diametro < 1.5 mm sono difficilmente analizzabili.

4 - Mantenere periodi di apnea di 30 secondi può essere difficile in pazienti affetti da cardiopatia ischemica e da broncopneumopatia cronica ostruttiva (71).

**Acquisizione**: viene utilizzato di solito un protocollo per la TC 16 strati con collimazione di strato di 0.625 mm, tempo di rotazione di 400-600 msec, pitch 0.27:1- 0.3:1, volume di scansione dalla carena all'apice cardiaco, corrente del tubo di 120 Kv, 340,400 mAs e gating retrospettivo. Viene eseguito uno scout per

visualizzare la posizione del cuore in proiezione frontale e laterale. Dopo un periodo di iperventilazione viene fatto iniziare il periodo di apnea al paziente (71). Per ottimizzare il tempo di inizio dell'acquisizione delle immagini, dopo l'iniezione di mezzo di contrasto, bisogna calcolare il tempo di circolo del mezzo di contrasto, dalla vena periferica in cui è iniettato, all'arrivo nell'albero coronarico. Il tempo del ritardo tra l'iniezione del mezzo di contrasto e l'inizio della scansione può essere misurato usando due tecniche:

1. bolus test
2. bolus-tracking.

Il bolus-test è operatore dipendente mentre nel bolus tracking il tempo di ritardo è calcolato automaticamente della macchina (126).

1 - Viene fatta una scansione assiale dell'aorta a livello del tronco comune con collimazione di 5 mm, circa 1 cm sotto la carena, con immagini seriate ogni 2 sec, per determinare il punto di massimo enhancement ottenuto nell'aorta ascendente. Una regione di interesse (ROI) viene posizionata nella radice aortica vicino all'origine del tronco comune. Viene somministrato un bolo di mezzo di contrasto di 15-20 ml al flusso di 4 ml/sec. I1 grado di enhancement del mezzo di contrasto in una regione di interesse, posizionata nell'aorta ascendente, viene visualizzato sul monitor e il tempo dall'iniezione del mezzo di contrasto al picco dell'enanchement viene detto tempo di circolo (127). Il ritardo della scansione è uguale al tempo di circolo più 3-5 sec, tempo necessario per il riempimento dei segmenti distali coronarici.

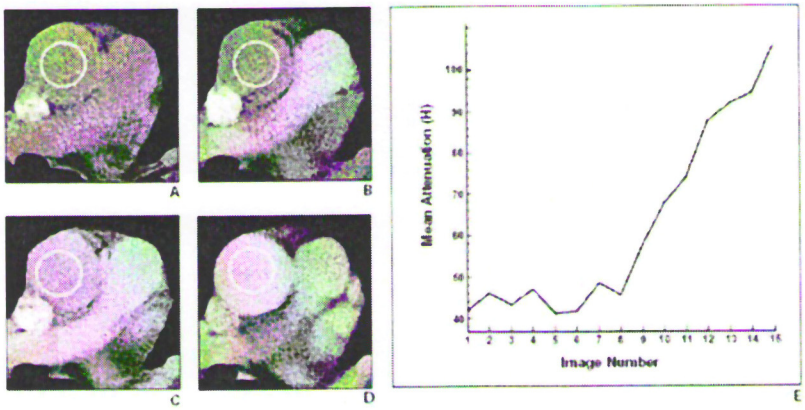



**Figura 24 bolus test. Da Desjardins B AJR 2004**

Viene quindi fatta iniziare l'intera acquisizione in iettando 100-150 cc di mezzo di contrasto in una vena antecubitale del braccio ad un flusso di 4 ml/sec.

2 - La tecnica del bolus tracking (tecnica di sincronizzazione) può essere utilizzata per ottenere un timing più accurato del mezzo di contrasto nelle coronarie (l'arrivo del mezzo di contrasto viene monitorato in tempo reale con una serie di scansioni dinamiche consecutive, a bassa dose di raggi X [120 Kv, 20-40m Asl, ad intervalli di 1.25 sec). Al superamento della soglia di 100 HU il tavolo si posiziona automaticamente per l'inizio della scansione. Il tempo tra il superamento della soglia e l'inizio della scansione è di 3-4 sec (128).

L'uso di mezzo di contrasto con maggiore concentrazione di iodio (400 mg/ml) permette di ottener un maggiore enhancement del vaso, riducendo così il volume di mezzo di contrasto necessasio (129).

La tecnica del doppio iniettore permette di ottenere una migliore visualizzazione dell'albero coronarico, riducendo gli artefatti da riempimento delle cavità cardiache destre, lavando via il contrasto da queste ultime, iniettando la soluzione salina subito dopo il mezzo di contrasto.

La somministrazione di soluzione salina subito dopo l'iniezione del bolo di mezzo di contrasto (bolus chaser) permette di diminuire il volume di mezzo di contrasto e di ottenere un potenziamento vascolare equivalente a quello raggiunto con boli di mezzo di contrasto di volume maggiore. L'impiego del bolus chaser permette di ottenere un potenziamento ottimale delle arterie coronarie con minima attenuazione delle cavità destre del cuore, costituendo un vantaggio per la migliore visualizzazione del tratto medio della coronaria destra,

soggetto ad artefatti da indurimento del fascio, quando il mezzo di contrasto iperconcentrato si trova a livello delle cavità destre del cuore (130).

**Postprocessing**: per analizzare le immagini viene fatta una ricostruzione retrospettiva in diverse finestre temporali (40-50-60-70-80-90 % dell'intervallo RR). Le sequenze di immagini ricostruite vengono trasferite ad una workstation per essere analizzate con speciali software. Viene selezionata la sequenza di immagini con minori artefatti. Il primo e più importante passo è l'interpretazione delle immagini assiali ricostruite. La ricostruzione tridimensionale delle immagini

infatti, attraverso tecniche di filtraggio, può portare alla perdita di dettagli. Lo studio dell'albero coronarico viene effettuato quindi prima sulle sezioni assiali; successivamente si può elaborare l' immagine in modo isotropico in qualsiasi piano di ricostruzione sia frontale che sagittale, obliquo o curvilineo, in modo dinamico con visualizzazione simultanea dell'immagine nei 4 piani ortogonali. Questo permette ad esempio di avere sezioni longitudinali di vasi che possono essere visualizzati solo in maniera trasversale nelle immagini assiali di origine. Si possono eseguire ricostruzioni 2D multiplanari (coronali, sagittali, oblique) (131). La ricostruzione multiplanare curva del vaso permette di seguirne l'intero decorso tortuoso. Si possono effettuare ricostruzioni con immagini MIP (maximum intensity projections) in cui i voxel più luminosi in un predefinito angolo di visuale nel volume 3D vengono evidenziati enfatizzando i contrasti. Il ventricolo a volte oscura segmenti coronarici, così un ramo coronarico è visualizzato meglio creando una immagine MIP ottenuta sommando subvolumi angolati nella stessa direzione.

Se però è presente un materiale ad alta attenuazione (come ad esempio una calcificazione) l'intensità del pixel visualizzato rappresenterà solo la calcificazione non conterrà in formazioni relative al lume vascolare.

Ogni stenosi viene quantificata come percentuale di riduzione del diametro, usando come diametro di riferimento quello prossimale e distale alla stenosi.

L'analisi viene effettuata anche mediante strumenti automatici o semiautomatici per la segmentazione dei vasi, con software che creano un piano lungo l'asse centrale del vaso conoscendone semplicemente il punto di origine e il punto di fine (127).

Nella ricostruzione tridimensionale i pixel (elementi dell'immagine) vengono convertiti in voxel (elementi volumetrici).

Il Volume rendering è una visualizzazione tridimensionale che utilizza una funzione capace di assegnare diversi colori, luminosità e opacità ai diversi voxel, in base al valore Hounsfield. Così è possibile avere l'impressione della profondità e della tridimensionalità. Questa forma di visualizzazione dell'immagine enfatizza l'anatomia e le relazioni spaziali delle varie strutture cardiache e vascolari. Le ricostruzioni tridimensionali "volume rendering" permettono di localizzare la sede

della lesione e di rappresentare in modo tridimensionale l'anatomia dell' albero coronarico (71).

***Interpretazione delle immagini***

La rappresentazione delle immagini TC differisce dall'angiografia convenzionale per diversi aspetti:

A - le immagini TC vengono ottenute durante uno stadio di equilibrio dell'opacizzazione dei vasi (coronarie e vene) e del cuore dal mezzo di contrasto. Quindi viene rappresentato il lume del vaso, ma non possono essere valutate le caratteristiche del riempimento.

B - A causa del decorso curvo e tortuoso dei vasi, nelle immagini tomografiche si può avere l'impressione di difetti di riempimento del vaso dovuti invece a movimenti di quest'ultimo nei diversi piani di sezione (127).

Nell'analisi dell'albero coronarico può essere usato il sistema di suddivisone in segmenti dei vasi usato dall'AHA (132,133).L 'analisi delle immagini dovrebbe essere effettuata sia da un radiologo esperto nell'imaging cardiaco sia da un cardiologo.

## Coronarografia Selettiva

La coronarografia selettiva è stata eseguita per la prima volta da Sones nel 1959 ed è divenuta una delle procedure invasive più utilizzate in cardiologia (134). Viene impiegata principalmente in tre situazioni:

1. per determinare la presenza e l'estensione della malattia coronarica.
2. Per eseguire la rivascolarizzazione percutanea.
3. Per valutare i risultati della rivascolarizzazione e la progressione della malattia (135).

La coronarografia, attraverso la cannulazione selettiva dell'ostio coronarico sinistro e destro, di graft venosi o dell'arteria mammaria interna sinistra e attraverso l'iniezione di mezzo di contrasto, permette la visualizzazione del distretto intraluminale di tutto l'albero coronarico. Un limite tecnico intrinseco nella metodica è quello però di non essere in grado di visualizzare direttamente tutto ciò che sta al di fuori del lume vasale (ossia la parete del vaso e la presenza di rimodellamento positivo).

La coronarografia selettiva viene spesso utilizzata nell'iter diagnostico come test di seconda linea dopo esami non invasivi (test ergometrico, tomoscintigrafia miocardica) che forniscono un'evidenza indiretta della presenza di stenosi coronariche.

L'angiografia coronarica selettiva costituisce quindi il "gold standard" per lo studio della patologia coronarica, fornendo informazioni sulla pervietà del vaso in modo dinamico. Questa tecnica è però invasiva, costosa e ha una quota, anche se minima, di complicanze associate con una mortalità dello 0,1% (136).

Le caratteristiche maggiori che fanno della coronarografia la tecnica gold standard per l'imaging dell'albero coronarico sono: l'acquisizione delle immagini in tempo reale, con la visualizzazione di tutti i rami coronarici (road mapping) che vengono riempiti da mezzo di contrasto, con possibilità di analizzare vasi fino ad un diametro di 0.3 mm; l'alta risoluzione temporale (7-10 ms per immagine); la possibilità dell'esecuzione dell'esame anche in pazienti con aritmie e calcificazioni dell'albero coronarico (non influendo queste sulla qualità delle immagini); le poche controindicazioni assolute. La dose di radiazioni durante una coronarografia senza complicanze è di 3.1-8.6 mSv (137). Il vantaggio maggiore della coronarografia selettiva è la possibilità di un trattamento associato all'intervento diagnostico mediante angioplastica e posizionamento di stent. Però più del 40% delle coronarografie selettive non è seguito da una rivascolarizzazione chirurgica o percutanea, mediante PTCA, ma viene effettuato solo a scopo diagnostico (138). Per questo motivo si cercano metodiche non invasive per la valutazione dell'albero coronarico (139).

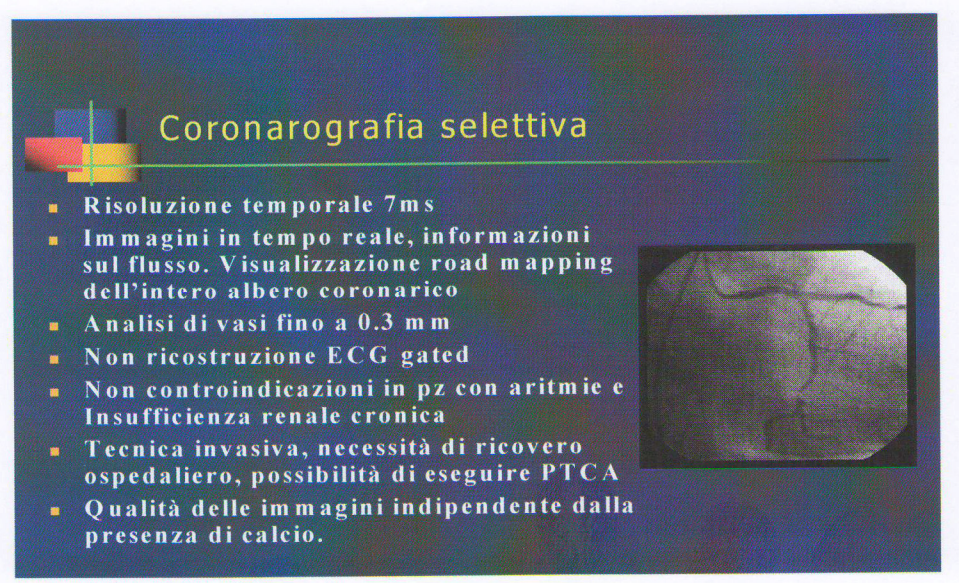



**Figura 25 Principali caratteristiche della coronografia selettiva**

## Confronto TC Cardiaca - Coronarografia

La prima esperienza di imaging delle coronarie con TC multislice si è avuta con Ohnesorge nel 2000 (118). Già gli apparecchi a 4 stati hanno mostrato una buona accuratezza diagnostica nell'analisi delle stenosi coronariche significative con una sensibilità del 70-85% ed una specificità dell'80-95%, un potere predittivo positivo di 0.7-0.9 ed un potere predittivo negativo di 0.8-0.9 (73,76,140,141,142,143,144,145,146). La migliore visualizzazione si otteneva per il tronco comune e la discendente anteriore, mentre era più difficile analizzare la circonflessa e la coronaria destra, soprattutto nel suo II e III tratto. Nieman (113) ha trovato una maggiore visualizzazione e sensibilità nell'identificare stenosi significative per il tronco comune e la discendente anteriore prossimale e media ed una maggiore sensibilità per i segmenti prossimali rispetto ai distali. Kopp (141) ha trovato, nell'analisi dei segmenti prossimali coronarici, una sensibilità del97% con una specificità del 98%. Quindi la TC a 4 strati è risultata essere un valido strumento diagnostico per l'analisi delle stenosi dei segmenti prossimali e medi di vasi > 2 mm. I punti deboli della TC a 4 strati comprendevano: la scarsa visualizzazione dei segmenti distali della circonflessa e del II e III tratto della coronaria destra (questi segmenti sono caratterizzati dalla maggiore motilità anche in fase telediastolica, a causa della loro direzione cranio-caudale influenzata dal movimento dovuto al riempimento diastolico ventricolare); gli artefatti da

movimento dovuti alla elevata frequenza cardiaca; gli artefatti dovuti alla presenza di calcificazioni; la parziale copertura della circonflessa dalle vene e dal solco atrio-ventricolare; il minor calibro del tratto distale della circonflessa nei pazienti a dominanza destra. Negli studi con la TC 4 strati le cause della percentuale di segmenti non valutabili erano dovute ad artefatti da movimento, aritmie, calcificazioni severe, diametro del vaso < 1.5 mm, artefatti dovuti alla respirazione, presenza di stent, scarsa opacizzazione del vaso.

Con l'avvento della TC 16 strati il maggior numero di strati acquisiti per giro di gantry e la maggior velocità di rotazione del gantry hanno permesso una ricostruzione isotropica submillimetrica. Ropers (82) ha recentemente dimostrato che la sensibilità della TC 16 strati nell'identificare stenosi coronariche significative è del 92% con una specificità dell'93%, mentre Nieman (81) ha riportato una sensibilità del 95% ed una specificità dell'86%. Il numero di segmenti non valutabili è inferiore nella TC 16 strati (7%) rispetto alla TC 4 strati (27%). In uno studio condotto dal nostro gruppo con TC 16 strati, la sensibilità nel rilevare stenosi coronariche > 50%, in vasi > 1.5 mm, è risultata dell'89% con una specificità del 98% (147).

La TC multislice permette la visualizzazione non solo del lume coronarico ma anche della parete del vaso. Tale tecnica può quindi visualizzare anche i tratti di coronaria con rimodellamento positivo oltre alla presenza di trombo e di placche non calcifiche cosiddette "vulnerabili", che possono essere causa delle sindromi coronariche acute (148).

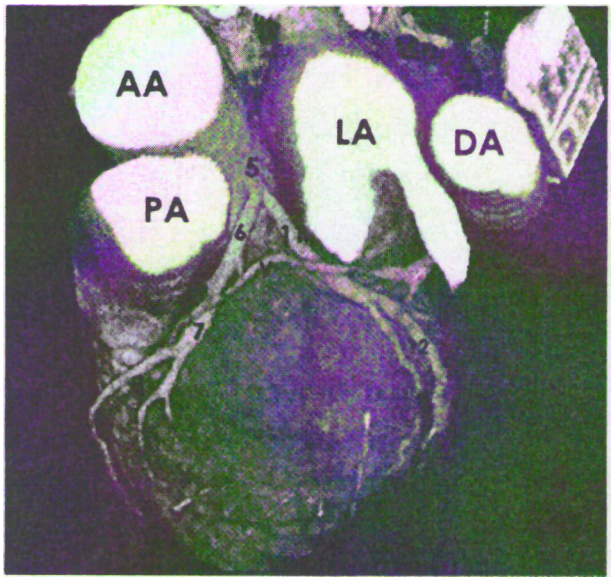
| Autori | TC multislice | N. pazienti | Grado di stenosi | Diametro vaso (mm) | Sensibilità % | Specificità % |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Knez et al | 4-strati | 44 | ≥ 50 | ≥ 2 | 78 | 98 |
| Nieman et al | 4-strati | 31 | > 50 | ≥ 1.5 | 81 | 97 |
| Achenbach et al | 4-strati | 64 | > 70 | ≥ 2 | 91 | 84 |
| Kopp et al | 4-strati | 102 | ≥ 50 | - | 86 | 96 |
| Becker et al | 4-strati | 28 | ≥ 50 | ≥ 1.5 | 81 | 90 |
| Sato et al | 4-strati | 54 | ≥ 50 | ≥ 2 | 93 | 97 |
| Morgan-Hughes et al | 4-strati | 30 | ≥ 70 | - | 72 | 86 |
| Nieman et al | 4-strati | 53 | ≥ 50 | ≥ 2 | 82 | 93 |
| Martuscelli et al | 4-strati | 62 | ≥ 50 | > 2 | 65 | 98 |
| Neiman et al | 16-strati | 59 | ≥ 50 | ≥ 2 | 95 | 86 |
| Ropers et al | 16-strati | 77 | ≥ 50 | ≥ 1.5 | 92 | 93 |
| Martuscelli et al | 16-strati | 64 | > 50 | > 1.5 | 89 | 98 |

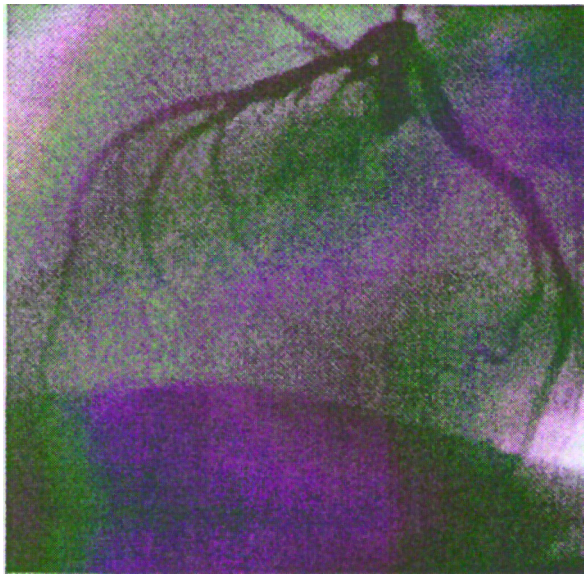
**Tabella 2: Caratteristiche e risultati dei principali studi con TC 4 e 16 strati**

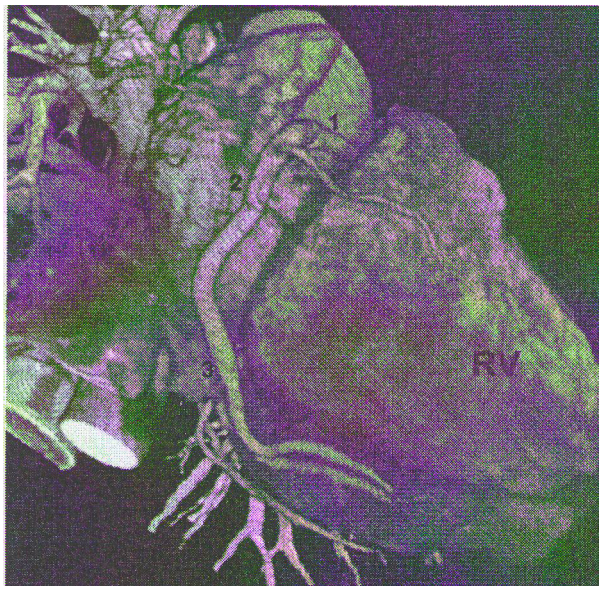
La **caratterizzazione della placca** è un nuovo campo di studio della TC multislice. Le placche coronariche calcifiche e fibrose sono ritenute più stabili rispetto alle placche cosiddette "vulnerabili", con un ampio core lipidico ed un sottile cappuccio fibroso. Queste ultime sono più esposte alla rottura e successiva trombosi, determinando evento coronarico acuto.

L'identificazione di placche coronariche ricche di lipidi, in uno stadio precoce della malattia aterosclerotica, può essere utile per la stratificazione del rischio di eventi coronarici successivi. Recenti studi con TC multislice hanno permesso di identificare e valutare le placche coronariche calcifiche e non calcifiche. La distinzione delle placche ricche di lipidi, fibrose e calcifiche, basata sulla misurazione dei valori di HU medi nelle lesioni, correla con i risultati dell'IVUS. Le lesioni ricche di lipidi presentano valori bassi di HU (<50), le lesioni fibrose presentano valori di HU tra 50-120 e le lesioni calcifiche HU >I20 (149). Finora lo studio della caratterizzazione della placca veniva fatto solo con l'IVUS. Recentemente la TC multislice è stata impiegata anche in questo campo. Shoeder ha trovato una correlazione tra la densità della placca coronarica e l'ecogenicità della stessa all'ultrasonografia. Le placche soffici a grossa componente lipidica sono ipoecogene ed hanno una densità di 14 + 26 HU, le placche fibrolipidiche hanno una densità di 91 + 2I HU e quelle calcifiche una

densità di 41g +- 194 HU (150). Visto che le placche vulnerabili possono essere evidenziate con TC multislice, questa tecnica non invasiva può diventare un importante strumento diagnostico per la stratificazione del rischio in pazienti con nota o sospetta cardiopatia ischemica. Nel New Age Pilot trial la TC multislice è stata confrontata con l'angiografia selettiva e l'IVUS sulla capacità di identificare stenosi coronariche significative e di valutare la misura del vaso nel segmento prossimale della discendente anteriore e della coronaria destra; è stato identificato l'85% delle placche con TC con buona correlazione della misura del diametro del vaso rispetto all'IVUS (151). Achenbach ha trovato una sensibilità della TC multislice, confrontata con IVUS, del94% nel rilevare stenosi coronariche calcifiche, del 78% nell'identificare segmenti coronarici con placche non calcifiche da sole o combinate con placche calcifiche e del 53% nell' identificare placche esclusivamente non calcifiche (153).






1
2
3
RV

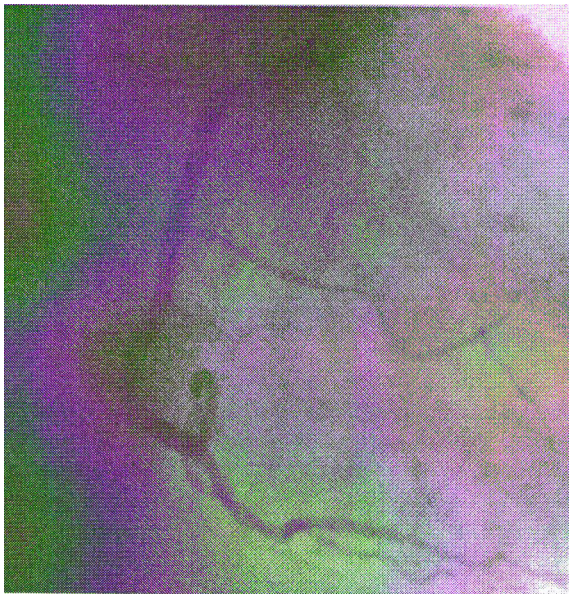


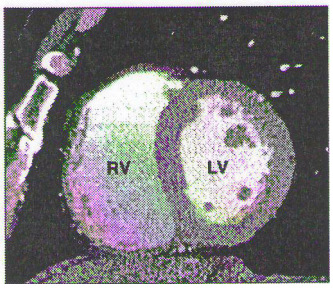
**Figura 26 Ricostruzione con tecnica di volume rendering di un esame di endo-TC delle coronarie e le corrispondenti proiezioni standard dell'angiografia coronarica selettiva**

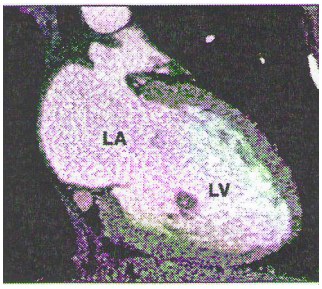
## Valutazione della funzione cardiaca:

Mediante TC multislice possono esser valutati i volumi cardiaci, la frazione di eiezione, gli spessori parietali, la contrattilità globale e segmentaria. Le immagini vengono ricostruite in maniera retrospettiva ad una collimazione di 5 mm in diverse fasi del ciclo cardiaco, esplorando il cuore dalla base verso l'apice. La fine della sistole viene misurata sull'onda T e le sequenze in diastole vengono misurate tra l'onda R e l'onda P. Le immagini del ventricolo vengono ricostruite sia in asse lungo che in asse corto.

La cinesi cardiaca viene valutata dalle sequenze in cine loop in asse lungo. Usando software dedicati vengono automaticamente bordi endocardici ed epicardici nelle immagini in asse corto.

Vengono calcolati i volumi e viene valutata la cinesi segmentaria e globale (71).



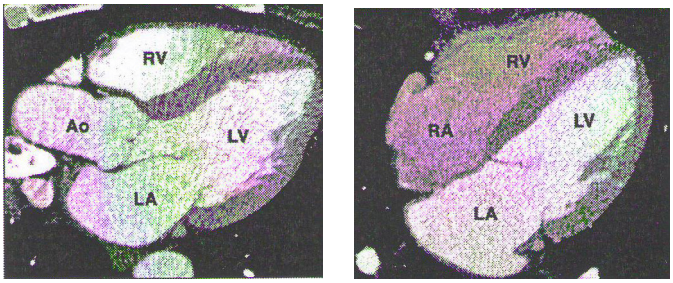
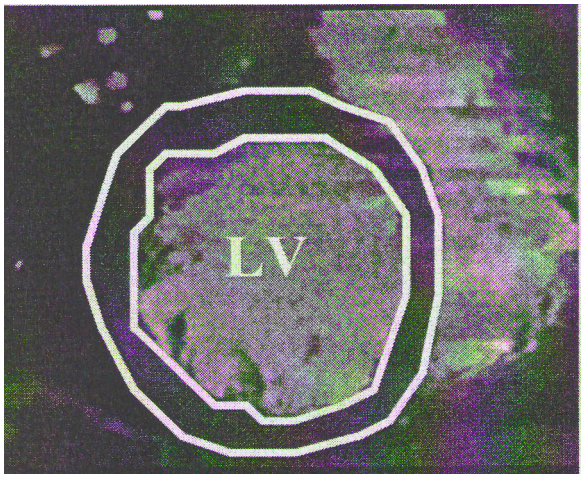



**Figura 27 valutazione delle dimensioni cardiache, dei volumi e degli spessori parietali.**
**Da Desjardins B AJR 2004.**





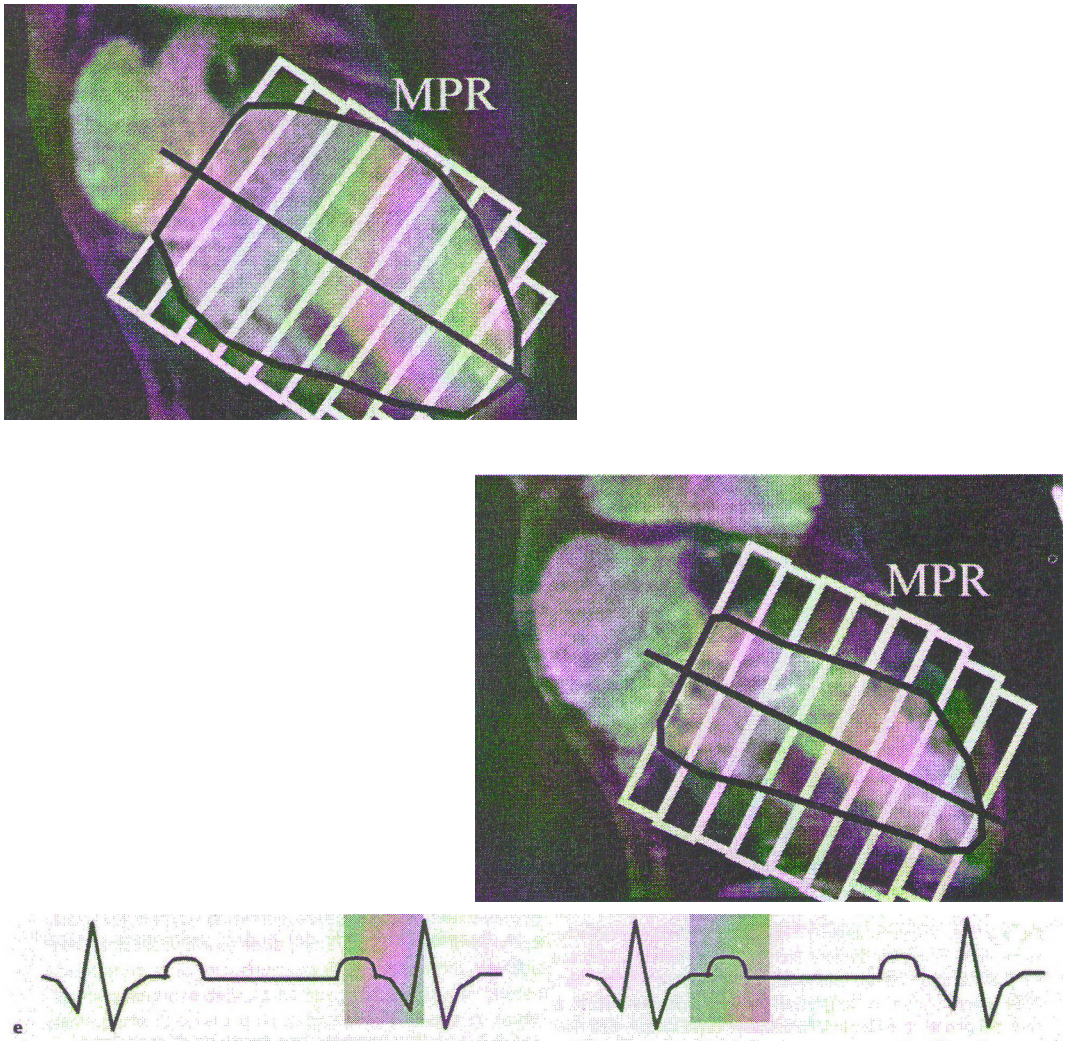




**Figura 28 AngioTC con ricostruzione spirale ECG - gated in telediastole e in telesistole per lavalutazione della funzione cardiaca**

Un'altra area di applicazione della TC cardiaca è costituita dallo studio di difetti di perfusione dopo infarto del miocardio.

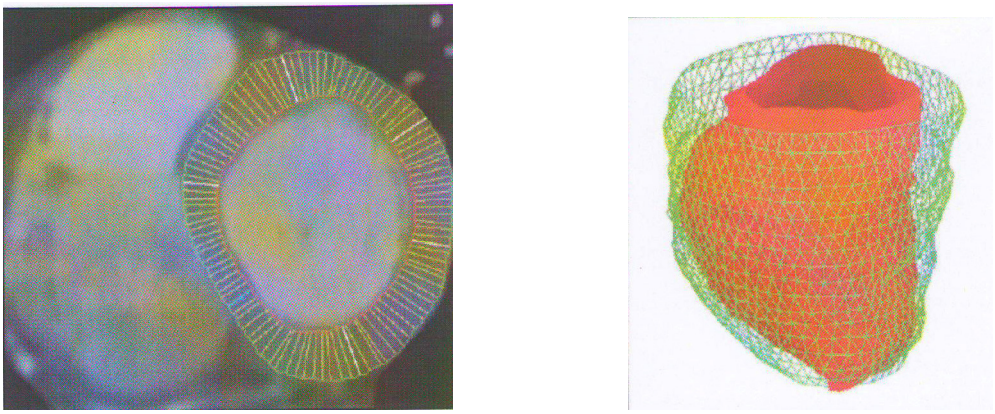


**Figura 29 valutazione della funzione cardiaca. Da Desjardins B AJR 2004**

# CAPITOLO 4

### *Scopo dello studio*

Lo scopo del nostro lavoro è di valutare la fattibilità e l'efficacia della TC 16 strati ai fini della diagnosi e quindi del successivo trattamento terapeutico di stenosi coronariche critiche presenti in una popolazione di pazienti asintomatici con più di uno dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali.

### *Materiali e metodi*

Sono stati arruolati 116 pazienti asintomatici consecutivamente, nel periodo compreso fra novembre 2006 e aprile 2009 (89 maschi, 27 femmine; età media 60 +- anni, range 36-10 anni) con almeno un fattore di rischio coronarico maggiore (Figura 3). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame clinico accurato e d ai test di laboratorio finalizzati all'identificazione dei fattori di rischio. I criteri di inclusione sono stati: età inferiore ai 70 anni, assenza di precedente diagnosi o sintomi tipici di coronaropatia (dolore toracico, equivalenti anginosi), presenza di almeno uno dei fattori di rischio cardiovascolari. I criteri per la diagnosi di diabete mellito, cosi come raccomandati dall'American Diabetes Association (153) erano rappresentati dai classici sintomi di diabete accompagnati da una glicemia casuale> 200 mg/dl (11.1 mmol/L) oppure da una glicemia a digiuno> 1,26m g/dl (7.0 mmol/L), oppure da una glicemia a due ore durante OGTT >- 200 mg/dl (11.1 mmol/L). L'obesità è stata definita da un valore di Body Mass Index (BMD > 30. L'ipertensione è stata definita secondo i criteri dell' American Heart Association (AHA) (154). L'ipercolesterolemia è stata definita per valori di colesterolo totale >- 200 mg/dl e valori di LDL > 130 mg/dl. Sono stati considerati fumatori i pazienti che consumavano più di 10 sigarette al giorno. La familiarità era presente se i parenti di primo grado erano stati colpiti da insorgenza prematura di coronaropatia. I criteri di esclusione sono stati: aritmie, insufficienza renale (creatininemia > I20 mmol/L), allergia nota ai mezzi di contrasto iodati, claustrofobia severa e gravidanza. In tutti i pazienti l'MSCTCA è stata effettuata entro una settimana dalla valutazione dei fattori di rischio. Poiché in studi precedenti condotti dal nostro gruppo è stato riscontrato un alto valore predittivo negativo e una elevata specificità della TC multistrato nella diagnosi di stenosi

coronarica, è stato deciso di sottoporre ad esame coronarografico soltanto i pazienti con stenosi coronariche documentate con MSCT-CA (155,22).

### *Protocollo di acquisizione TC multistrato*

L'esame TC multistrato è stato effettuato con apparecchiatura General Electric Light Speed-16.I pazienti con frequenza cardiaca superiore a 60 battiti/minuto sono stati trattati con 100mg di Metoprololo per os un'ora prima dell'esame. La frequenza cardiaca media durante MSCT-CA è stata di 59+-6 bpm (range 53-69 bpm). Tutti i pazienti sono stati istruiti al mantenimento dell'apnea durante l'esame avendo eseguito precedentemente un periodo di iperventilazione. Dopo aver posizionato il paziente sul lettino, aver monitorizzato l'ECG per eseguire il gating ed aver posizionato l'agocannula (20 G) in una vena antecubitale del braccio, è stata eseguita un'acquisizione senza m.d.c. per ottenere un'immagine in proiezione antero-posteriore del torace. E' stato posizionato il volume campione su cui fare la scansione dalla porzione distale dell'aorta ascendente al margine inferiore del cuore. E' stato calcolato il tempo di transito del m.d.c. mediante iniezione di 40 ml di m.d.c. non-ionico a bassa osmolarità (Iopamiro 370). Successivamente l'intero volume è stato acquisito in modo spirale (con rotazione continua del sistema tubo-detettori ed avanzamento del lettino paziente) con acquisizione simultanea di 16 strati paralleli, con una collimazione di 16 X 0.625 mm, tempo di rotazione del gantry di 500 msec. voltaggio del tubo di 140 kV, con una corrente di 10-440 mA, con incremento di 5 mA ed una velocità del tubo di 2.9 mm per rotazione di gantry. E' stato iniettato il m.d.c. (120 ml al flusso di 4 ml/sec) in un'unica iniezione e l'acquisizione delle immagini è iniziata dopo il tempo di ritardo dovuto al transito del m.d.c. precedentemente calcolato. L'acquisizione delle immagini è stata fatta durante una singola fase di apnea con la contemporanea registrazione della traccia elettrocardiografica. La quantità totale di calcio presente nell'albero coronarico è stata calcolata con un software specifico (SmartScorePro), in accordo con il punteggio originariamente sviluppato da Agatston (Agatston Score Equivalent, ASE) (156).

### *Ricostruzione delle immagini TC*

La ricostruzione delle immagini mediante gating ECG è stata eseguita ad una consolle dedicata (Image Work, GE). Sono stati usati due algoritmi di ricostruzione in base alla frequenza cardiaca:

1 - Per FC < 60 bpm è stato utilizzato un singolo settore usando le immagini di un singolo ciclo cardiaco con Ia risoluzione temporale di 250 msec.

2 - Per FC comprese fra 60 e 70 bpm sono stati utilizzati due settori usando le immagini di due cicli cardiaci con la risoluzione temporale di 125 msec.

Sono state ricostruite immagini assiali con uno spessore di strato di 0.625 mm con incrementi di 0.4 mm, ottimizzando la posizione della finestra di ricostruzione con incrementi-decrementi del 10% dell'intervallo RR, in un range tra il 40% e 80%. Le immagini ricostruite sono state poi trasferite ad una workstation dedicata (Advance Window 4.1, GE) per essere analizzate ed effettuare il post-processing. In base alla qualità delle immagini ed alla morfologia del vaso sono state utilizzate diverse tecniche di post-processing:

1. Immagini MIP (maximum intensity projections).
2. Ricostruzioni multiplanari.
3. "Vessel tracking", ricostruendo la traccia del vaso nel suo decorso.
4. Volume rendering 3D.

### *Analisi dei Dati*

Le immagini ottenute sono state analizzate da due cardiologi e due radiologi esperti, separatamente. La valutazione delle stenosi coronariche è stata effettuata utilizzando una segmentazione modificata rispetto a quella proposta dall' AHA/ACC (157). Sono state analizzate soltanto i vasi a 1,5 mm di diametro.

Ogni segmento è stato inizialmente valutato come interpretabile o meno.

Successivamente, tra i segmenti valutabili è stata determinata la presenza di stenosi critica (riduzione del diametro vasale > 50%). I pazienti sono stati classificati come non aventi stenosi coronariche, monovasali, bi-vasali, trivasali.

La nostra popolazione è stata suddivisa in sottogruppi sulla base del numero di fattori di rischio cardiovascolari associati.

### *Coronaragragrafia Selettiva*

Tutti i soggetti con almeno una stenosi critica (>50% in diametro) diagnosticata con la TC 16 strati, sono stati sottoposti a coronarografia selettiva, con approccio percutaneo secondo la tecnica di Seldinger. Gli esami angiografici sono stati valutati da un cardiologo esperto, e i diversi segmenti coronarici sono stati classificati in maniera corrispondente ai segmenti analizzati con la TC multistrato. Il calibro vasale è stato valutato mediante angiografia quantitativa (QCA). I segmenti stenotici sono stati interpretati soltanto in vasi di diametro superiore ad 1.5 mm. E' stata considerata come stenosi significativa una riduzione del diametro vasale superiore al 50%.

### *Analisi Statistica*

E' stata effettuata un'analisi per paziente. Le variabili continue con una distribuzione normale sono stati riportati come media +- deviazione standard (SD) e le variabili categoriali sono state espresse come numero e percentuale della coorte. Correlazioni bi-variate fra dati categoriali e continui sono state effettuate mediante, rispettivamente, test di Spearman e di Pearson. Ogni analisi è stata effettuata usando SPSS versione 13. Ogni analisi è stata effettuata come test a due code e la significatività statistica è indicata da valori di $p < 0.05$.

### *Risultati*

Le caratteristiche dei pazienti sono sintetizzati nella tabella 3. La TC multistrato è stata in grado di diagnosticare 19 pazienti monovasali, 13 bi-vasali (in 4 casi con coinvolgimento del tronco comune), 7 trivasali. La coronarografia selettiva ha confermato questi risultati nel95% dei pazienti con coronaropatia critica alla TC 16 strati. Un paziente diagnosticato come monovasale con la TC multistrato è risultato essere un falso positivo alla coronarografia selettiva. Un altro paziente monovasale alla TC multistrato è risultato invece bi-vasale alla coronarografia selettiva. In 77 pazienti la TC multistrato non ha evidenziato stenosi critiche oppure ha documentato coronarie angiograficamente normali.

Tutti i pazienti con coronaropatia critica sono stati sottoposti a rivascolarizzazione miocardica, di cui 12 con by-pass orto-coronarici e 22 mediante angioplastica

percutanea, tranne 4 trattati con terapia medica. Tutti i fattori di rischio cardiovascolari correlavano in maniera significativa con il numero di vasi malati come evidenziato nella tabella 4 e 5, eccetto che per l'età e l'ipertensione. La tabella 4 mostrai risultati nei pazienti con 1, 2,3,4 e 5 fattori di rischio associati. Nel nostro studio abbiamo riscontrato una correlazione significativa fra l'estensione della coronaropatia e il numero dei fattori di rischio (Figura 25 Tabella 4). Nessuna correlazione, viceversa, è stata trovata fra i livelli di Proteina C reattiva (PCR) e l'estensione della malattia coronarica (tabella 5). I punteggi di Procam e Framingham correlavano con i numeri di vasi lesi. Nel sottogruppo dei diabetici (47 pazienti), la TC multistrato ha identificato 11 monovasali (23%) 12 bi-vasali (25%) e 6 tri-vasali (13%).
Confermati dall' esame coronarografico.

***Discussione***

La TC multistrato consente di determinare in maniera non invasiva ed accurata la presenza, nonché l'estensione e la gravità della coronaropatia (158,159,160,161,162,163,164,165,166). In uno studio condotto da Roperts ed all. la sensibilità e la specificità nella diagnosi di coronaropatia sono state rispettivamente del 91% e del 93%. Una sensibilità più alta ed una specificità più bassa sono state riportate da Nieman e collaboratori, con un valore predittivo negativo del 97% (31). Uno studio precedente, condotto nel nostro istituto, ha evidenziato un valore predittivo negativo del 98%. Schuijf ed all. hanno riscontrato in una popolazione di pazienti diabetici ed ipertesi asintomatici,u n valore predittivo negativo del 97% (165,166).
Il nostro studio dimostra che la valutazione non invasiva di coronaropatia mediante TC multistrato è fattibile anche come prevenzione primaria in una popolazione di pazienti selezionati con più di un fattore di rischio cardiovascolare. Diversi studi hanno dimostrato che la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari è tutt'ora un obiettivo non ancora raggiunto.
Infatti tutti i test diagnostici non invasivi condotti in pazienti con sospetta cardiopatia ischemica (Test ergometrico, Ecocardiografia da stress, Scintigrafia da sforzo) presentano una bassa sensibilità, inferiore all'80%, una bassa specificità

ed un basso valore predittivo negativo, ed inoltre non consentono una diagnosi accurata in almeno iI20% di pazienti multi-vasali.

La diagnosi di coronaropatia spesso viene posta quando i pazienti sviluppano sintomi o presentano una risposta patologica al Test ergometrico oppure dopo esame coronarografico. Purtroppo spesso al momento della diagnosi, la malattia coronarica, è in fase avanzata e molti pazienti hanno avuto già infarto miocardico o angina da sforzo invalidante.

La diagnosi precoce di coronaropatia è estremamente importante ai fini della prevenzione di futuri eventi coronarici, della possibilità di ridurre la necessità di coronarografia diagnostica ed eventualmente di effettuare strategie terapeutiche interventistiche più efficienti e mirate. Per questo motivo nel nostro studio abbiamo proposto un'analisi per paziente e non per segmento, in maniera tale da conferire una validità clinica ai nostri risultati. Infatti l'analisi per segmento fornisce informazioni parziali con uno scarso valore clinico dal momento che, per esempio, una lesione del tronco comune o dell'arteria discendente anteriore prossimale, ha un significato clinico sostanzialmente differente rispetto ad una lesione della circonflessa o della coronaria destra distali.

Avendo escluso la presenza di stenosi critiche alla TC multistrato, noi proponiamo di continuare le strategie terapeutiche fondamentali in prevenzione primaria: modificazione dello stile di vita, abbattimento dei fattori di rischio modificabili quali ipertensione, diabete ed ipercolesterolemia. Viceversa, in caso di coronaropatia critica documentata dalla TC multistrato, evitiamo successivi test provocativi non invasivi in quanto non riteniamo etico indurre ischemia in presenza di uno o più vasi criticamente patologici. In questi pazienti sarà opportuno confermare la severità della coronaropatia mediante coronarografia selettiva e quindi procedere ad eventuale intervento di rivascolarizzazione mediante PCI o CABG. Infatti nel nostro studio 34 pazienti sono stati sottoposti a rivascolarizzazione miocardica prima delle manifestazioni cliniche e prima del verificarsi di eventi coronarici acuti. I nostri dati preliminari sembrano essere estremamente efficaci, in termini di potenziale riduzione della mortalità e morbilità della CAD, anche se dovranno essere verificati su gruppi più numerosi di pazienti con follow-up più prolungati.

Pertanto allo stato attuale è ancora presto per dire che si può considerare la TC multistrato paragonabile agli altri test diagnostici non invasivi ai fini della prevenzione primaria.

Il valore diagnostico del calcio coronarico alla TC multistrato e il suo ruolo come fattore di rischio rimane ancora controverso (167). Il grado di calcificazioni coronariche non correla con l'eventuale instabilità di placca. Gli eventi coronarici acuti si verificano su placche instabili soffici e il calcium score identifica soltanto la presenza di aterosclerosi coronarica ma non la composizione della placca. Nessuno degli studi disponibili riguardo alla valutazione dell'entità di calcio presente nelle coronarie è basato su dati prospettici rigorosi. Nel nostro studio non abbiamo riscontrato una correlazione significativa fra calcium score e l'estensione della coronaropatia. Allo stesso modo i parametri infiammatori (livelli di PCR) non correlano con l'etensione della CAD (tabella 5). Viceversa abbiamo riscontrato una correlazione significativa fra i punteggi di Procam e Framingham e la presenza più o meno severa di coronaropatia (malattia mono-bi-trivasale).

Gli algoritmi di previsione del rischio (Procam e Framingham) derivati da studi epidemiologici condotti su larga scala non possono essere applicati in tutte le popolazioni e i fattori di rischio determinano una probabilità statistica che placche coronariche si siano già sviluppate. L'uso di eventuali nuovi algoritmi per la stratificazione del rischio con l'introduzione della TC multistrato ci porteranno all'opportunità di visualizzare il circolo coronarico, eventualmente patologico,e ci consentiranno di porre una diagnosi certa e non semplicemente una probabilità statistica.

# CAPITOLO 5

## *Conclusioni*

Il nostro studio suggerisce che l'angiografia coronarica mediante TC multistrato è una tecnica emergente e promettente ai fini della prevenzione primaria e dell'identificazione precoce della coronaropatia dei pazienti ad alto rischio. In questo sottogruppo la TC multistrato potrà accelerare e migliorare le strategie preventive con un impatto positivo sulle modificazioni dello stile di vita e sull'eventuale successivo trattamento prima dello sviluppo delle manifestazioni cliniche della coronaropatia. Seguendo una selezione accurata dei pazienti la TC multistrato ridurrà il numero di test non diagnostici che spesso si concludono con il cateterismo cardiaco. Viceversa un'intelligente selezione dei pazienti basata sulla stratificazione del rischio aumenterà la credibilità ed il numero di corrette indicazioni all'esecuzione dell'angiografia mediante TC multistrato, con enorme beneficio per il paziente. Tuttavia allo stato attuale occorrono studi di prevenzione primaria su più ampie popolazioni di pazienti prima che la TC multistrato possa diventare uno strumento diagnostico validato e rimpiazzare gli algoritmi convenzionali anche nei sottogruppi ad alto rischio.

## *Limitazioni dello Studio*

Il nostro studio è inficiato dalle seguenti limitazioni:

1 - Ridotto numero di pazienti (116). Sono necessari studi su coorti di pazienti più ampie per confermare i nostri risultati nel sottogruppo dei pazienti ad alto rischio.
2 – A tutt'oggi l'esposizione alle radiazioni è una limitazione importante all'uso della TC multistrato in prevenzione primaria nei pazienti asintomatici. La dose effettiva risulta essere circa 10 mSv ed è molto superiore alla dose di radiazione a cui viene esposto il paziente durante una coronarografia selettiva. Tuttavia i nuovi apparecchi in grado di effettuare una Roentgen modulation con ECG gating possono notevolmente ridurre l'esposizione ai raggi X (fino al 45% in meno) (42).
3 - Nella nostra esperienza preliminare con la TC 64 strati, tuttavia la dose di esposizione e la quantità dimezzo di contrasto sono notevolmente ridotti.

| Caratteristiche | Valori |
|---|---|
| Maschi | 89 (77%) |
| Età | 60±7 anni |
| Fumatori | 53 (46)% |
| Ipertensione | 82 (71%) |
| Ipercolesterolemia | 61 (52%) |
| Familarità | 50 (43%) |
| Diabete | 47 (30%) |
| Monovasali | 17 |
| Bivasali | 14 |
| Trivasali | 7 |

**Tabella 3: Caratteristiche della popolazione**

| Numero fattori di rischio | Non stenosi | Un vaso | Due vasi | Tre vasi |
|---|---|---|---|---|
| 1 (16: 14%) | 16: 100% | 0% | 0% | 0% |
| 2 (42: 36%) | 42: 100% | 0% | 0% | 0% |
| 3 (23: 20%) | 17: 74% | 5: 22% | 0% | 1: 4% |
| 4 (23: 20%) | 2: 9% | 12:52% | 7:30% | 2: 9% |
| 5 (7:6%) | 0% | 1: 14% | 5: 72% | 1: 14% |
| 6 (5: 4%) | 0% | 1: 20% | 1: 20% | 3: 60% |

**Tabella 4: Associazione tra fattori di rischio cardiovascolari e numero di vasi malati**

| | Valore P | Spearman's rho |
|---|---|---|
| *Colesterolo totale* | < 0.001 | 0,37 |
| *Colesterolo LDL* | < 0.001 | 0,35 |
| *Colesterolo HDL* | NS | - |
| *Trigliceridi* | 0.001 | 0,30 |
| *Pressione arteriosa sistolica* | < 0.001 | 0,33 |
| *BMI* | 0.05 | 0,18 |
| *Età* | 0.04 | 0,18 |
| *Proteina C reattiva* | NS | - |
| *Calcium score* | NS | - |
| *Obesità* | 0.007 | 0,24 |
| *Fumo* | < 0.001 | 0,46 |
| *Ipertensione* | NS | - |
| *Ipercolesterolemia* | 0.006 | 0,25 |
| *Diabete* | < 0.001 | 0,49 |
| *Familiarità* | < 0.001 | 0,55 |
| *Ipertrofia ventricolare sinistra* | < 0.001 | 0,31 |
| *Procam score* | < 0.001 | 0,51 |
| *Framingham score* | < 0.001 | 0,60 |
| *Numero dei fattori di rischio* | < 0.001 | 0,80 |

**Tabella 5: Correlazione non parametrica tra i fattori di rischio e il numero di vasi malati**

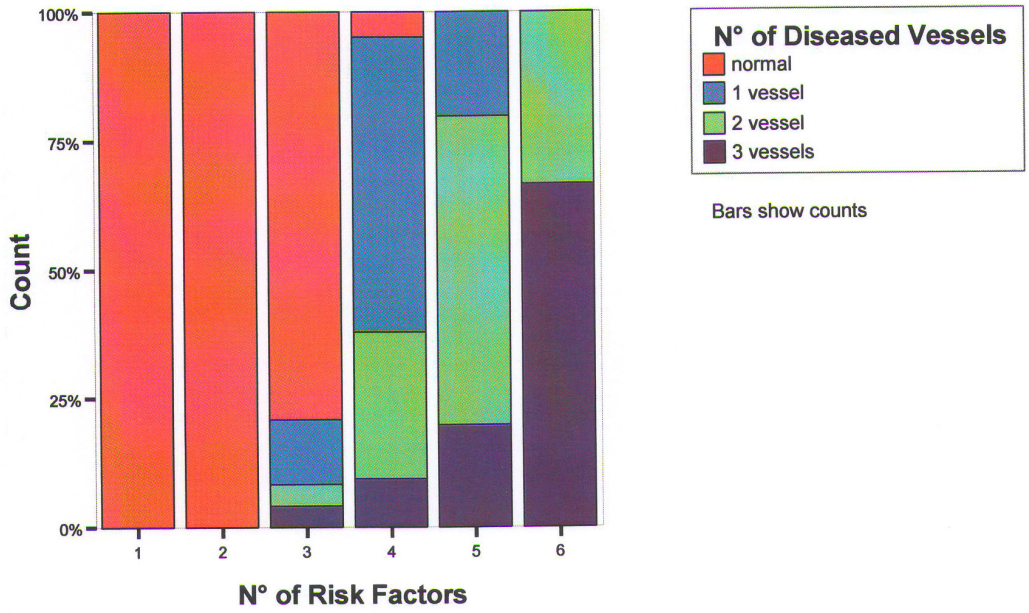



**Figura 30 Numero di fattori di rischio e vasi malati (p 0,001: Spearman's rho:0,80)**

# BIBLIOGRAFIA


1. Deanfield JE, Mason RP, Nissen SE, Williams BW. Coronary artery disease: from managing risk factors to treating complications. Clin Cardiol, 2001.

2. The World Health Report 1999: making a difference. Geneva: World Health Organization,1999.

3. Reddy KS, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. Circulation 1998. 97: 596 - 601.

4. American Heart Association 2002 heart and stroke statistical update Dallas, Tex: American Heart Association, 2001.

5. Smith SCJ, Amsterdam E, Balady GJ et al. Prevention conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patients for primary prevention: test for silent and inducible ischemica. Writing Group II. Circulation 2000; 101: E12 - 6.

6. Smith SCJ, Greenland P, Grundy SMAHA. Conference proceedings, prevention conference V: beyond secondary prevention: Identifying the high -risk patient for primary prevention: executive summary. American heart association. C irculation 2000; 101: 111- 6.

7. Kannel WB, Schatzkin A. Sudden death: Lessons from subsets in population studies. J Am Coll Cardiol 1985. 5: 141B - 1498.

8. Luscher TF, Creager MA, Beckrnan JA, Cosentino F: Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, a nd medical therapy: Part II. Circulation 108: 1655 - 1661, 2003.

9. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults. Evidence from vascular ultrasound. Circulation 200l; 103: 2705 - 2710.

10. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 199 8 ;97 : 1837 -1847

11. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D et al. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. Circulation 1998: 97: 1837 - 1847

12. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the lQ-Year Follow-Up of the prospective Cardiovascular Mtinster (PROCAM) Study, Circulation, 105: 310 - 315; 2002

13. Whicher J, Biasucci L, Rifai N. Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis. Clin Chem Lab Med 1999 May; 37 (5): 495 - 503.

14. Koenig W, Sund M, Frohlich M et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: result from MOMCA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. Circulation 1999 Jan 19; 99(2): 237 - 42.

15. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med. 2000; 342: 836 - 843.

16. Ridker PM, Glynn RI, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. Circulation. 1998; 97: 2007 - 2011.

17. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Am J Epidemiol. 1996; 144: 537 - 547.

18. O'Rogrke RA, Brundage BH, Froelicher VF et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2000. 36: 326 - 340.

19. Thompson GR, Partridge J. Coronary calcification score: the coronary-risk impact factorLancet. 2004 Feb 14; 363 (9408): 557 - 9 .

20. Detrano RC, Wong ND, Doherty TM, et al. Coronary calcium does not accurately predict near-term future coronary events in high-risk adults. Circulation. 1999 ; 99 : 2633 - 2638.

21. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer N\ Viamonte M, Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 827 - 832.

22. Greenland P, Smith JS, Grundy SM. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. Circulation 2001 ; 104: 1863 - 1867.

23. Schinkel AF, Elhendy A, Van Domburg RT, Bax JJ, Vourvouri EC, Sozzi FB, Valkema R, Roelandt JR, Poldermans D: Progntstic value of dobutamine-afopine stress myocardial perfusion imaging in patients with diabetes. Diabetes Care 25: 1637 -1643, 2002

24. Anzaret al Effect of short-term prognosis and left-ventricular function of angina pectoris prior to first Q-wave antrior wall acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1994; 74: 755 - 759

25. Sozzi FB, Elhendy A, Roelandt JR, Van Domburg RT, Schinkel AF, Vourvouri EC, Bax JJ, De Sutter J, Borghetti A, Poldermans D: Prognostic value of dobutamine stess echocardiography in patients with diabetes. Diabetes Care 26: 1074 -1078, 2003

26. Becker CR, Knez A, Leber A, Treede H, Ohnesorge B, Schoepf UJ, Reiser MF. Detection of coronary artery stenoses with multislice helical CT angiography. J. Comput. Assist. Tomogr. 2002; 26 (5): 750 - 755.

27. Kuettner A, Kopp AF, Schroeder S et al. Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with angiographically proven coronary artery disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43 (5): 831 - 839.

28. Kopp AF, Schroeder S, Kuettner A, et al. Non-invasive coronary angiography with high resolution multidetector-row computed tomography: results in 102 patients. Eur Heart J 2002; 23: 7714 - 1725 .

29. Knez A, Becker C, Leber A, et al. Usefulness of multislice spiral computed tomography angiography for determination of coronary artery stenoses. A m J Cardiol 2001; 88: 1191 - 1194.

30. Martuscelli E, Romagnoli A, D'Eliseo A et al. Accuracy of thin-slice computer tomography in the detection of coronary stenoses. Eur Heart J 2004. 25: 1043 - 1048.

31. Nieman K, Rensing BJ, van Jeuns RM et al. Usefulness of multislice computed tomography for detecting obstructive coronary artery disease. Am J Cardiol. 2002. 89: 913 - 8.

32. Ropers D, Baum U, Pohle K et al. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. Circulation 2003. 107 664 - 6.

33. Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging for noninvasive coronary angiography and plaque imaging: current and potential future concepts' Circulation. 2002; 106: 2026 - 2034.

34. Schoenhagen P, Nissen SE. Coronary atherisclerosis in diabetic subjects: clinical significance, anatomic characteristics, identification with in vivo imaging. Cardiol Clin 2004; 22@): 527 - 40.

35. Achenbach S, Lllzheimer S, Baum U, Kachelriess M, Ropers D, Giesler T, Bautz W, Daniel WG, Kalender WA, Moshage W.. Non-invasive coronary angiography by retrospectively ECG-gated multislice spiral CT. Circulation. 2000; 102: 2823 - 2828.

36. Achenbach S, Giesler T, Ropers D, Ulzheimer S, Derlien H, Schulte C, Wenkel E, Moshage W, Bautz W, Daniet WG, Kalender WA, Baum U. Detection of coronary artery stenoses by contrast-enhanced, retrospectively electocardiographically-gated, multislice spiral computed tomography. Circulation. 2001; 103: 2535 - 2538.

37. Schroeder S, Kopp A, Baumbach A et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. J Am Coll Cardiol. 2001. 37: 1430 - 5.

38. Mollet NR, Cademartiri F, de Feyber PJ. Non-invasive multislice CT coronary imaging. Heart. 2005; 91: 401 - 7 .

39. Schroeder S, Kopp A, Baumbach A et al. Noninvasive detection of coronary lesions by multislice Computed Tomography: Results of the New Age Pilot Trial. Catht Cardiovasc Intervent 2001. 53: 352 - 358.

40. Schoenhagen P, Halliburton SS, Stillman A et al. Noninvasive imaging of coronary arteries: current and future role of multi-detector row CT. Radiology 2004. 232: 7 - 1

41. J.L. Mehta, J. Chen, P.L.Hermonat, F. Romeo, Lectin-like, oxidized low-density lipoprotein receptor-l (LOX-1): A critical player in the development of atherosclerosis and related disorders Cardiovascolar Research 69 (2006) 36 - 45

42. Jakobs T, Becker CR,Ohnesorge B e t al. Multislice helical CT of the heart with retrospective ECG gating: redution of radiation exposure by ECG-controlled tube current modulation. Eur Radiol 2002- 12: 1081-1086.

43. Jones e Eaton Cost-benefit analysis of walking to prevent coronary heart desease. Arch Fam Med 1994; 3: 703 - 710

44. J. Chen, Y. Liu, H Liu, P.L. Hermonat, J.L. Mehtha Lectin – like oxidized low-density lipoprotein receptor- 1(LOX-1) transcriptional regulation by Oct-l in human endothelial cells: implications for atherosclerosis, Biochem J. (2006) 393

45. Paterkamp et al. Techinique s characteiztng the coronary atherosclerotic plaque: influence on clinical decision making? J Am Coll Cardiol 2000; 36: 13 - 21

46. Stary et al A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis Circulation 199 5 ; 92: 1355 -1374

47. Deanfield et al. Coronary artery disease: from managing risk factors to treating complications. Clin Cardiol 2001 24

48. Caulin-Glaser T, Fanell WJ, Pfau SE, et al: Modulation of circulating cellular adhesion molecules in postmenopausal women with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 31: 1555-1560, 1998.

49. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF et al: Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. N Eng J Med 330: 1041 -1046, 1994.

50. MacMahon SW, Peto R, Cutier JA, et aL Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1; Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 335 - 765, 1990.

51. Steinberg D: The cholesterol controversy is over :Why did it take so long? Circulation 80: 1070 - 1078, 1998.

52. Dabwer TR .The Framingham study: the epidemiology of atherosclerosic disease. Cambridge, Massachussetts, Harvard University Press, 1980.

53. Howard G, Wagenknechr LE, Burke GL, et al: Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. JAMA 279: 119 - 124, 1998.

54. Morrow JD, Frei B, Longmire Aw, et al: Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2- isoprostanesi) in smokers: Smoking as a cause of oxidative damage. N Engl J Med 332: 1198 - 1203, 1995.

55. Frei B, Forte TM, Ames BN, et al: Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. Protective effects of ascorbic acid. Biochem J 277: 133 - 1381, 991.

56. Zeiher AM, Schachinger V, minners J: Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dipendent coronary arterial vasodilator function. Circulation 92: 1094 - 1100, 1995.

57. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakolopoulos D, et al: Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. Circulation 88: 2149 - 2155, 1993.

58. Meade TW, Imeson J, Stirling Y: Effect of changes in smoking and other characteristics on clotting factors and the risk of ischaemic heart disease. Lancet 2: 986 - 988, 1987

59. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, et aL Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthly elderly subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol 17: 2167 - 2I76, 1997 .

60. Blann AD, Steele C, McCollum CN: The Influence of smoking on soluble adhesion molecules and endothelial cell merkers. Thromb Res 85: 433 - 438, 1997.

61. Fusegawa Y, Goto S, Handa S, et al: Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. Thromb Res 93: 271 - 278, 1999.

62. Adams MR, Jessup W, Celermajer DS: Cigarettes smoking is associated with increased human monocyte adhesion to endothelial cells: Reversibility with oral L-arginine but not vitamin C. J Am Coll Cardiol 29: 491 - 497, 1997.

63. Kennel WB, McGee DL: Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 241: 20035 - 20038, 1979.

64. Johnstone.MT, creager SJ, Scales KM, et aL Impaired endothelium-dependent diabetes vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. circulation 88: 2510 - 2516, 1993.

65. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK Ting HH, Roddy MA, Creager MA: Acute hiperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humens in vivo. Circulation 97: 1695 – 1701, 1998

66. Oldfreld MD, Bach LA, Forbes JM, et aL Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transifferentiation via the receptor for advanced glycation end products(RAGE). J Clin Invest 108: 1853 - 1856, 2001.

67. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WB: Obesity as an indipendent risk factor for cardiovascular disease: A 26 year follow-up of participant in the Framingham Heart Study. Circulation 67 : 968 - 977, 1983.

68. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al: Body weight and mortality among women. N Engl J Med 333: 677 - 685, 1995.

69. Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, Pekkanen J, Puska P: Body weight, carovascular risk factors, and coronary mortalify: 15 year follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland .Circulation 93: 1372 - 1379, 1996.

70. Nieman K van Geuns RJM, Wielopolski P. Noninvasive coronary imaging in the New Millennium: a comparison of Computed Tomography and Magnetic Resonance techniques. Rev Cardiovasc Med 2002. 3 (2): 77 - 84.

71. Desjardins B, Kazerooni E. ECG-Gated Cardiac CT. AJR 2004. 182: 993 - 1010.

72. LuB, Mao SS, Zhuang N et al. Coronary artery motion during the cardiac cycle and optimal ECG triggering for coronary artery imaging. Invest Radiol 2001. 36: 250 - 256.

73. Achenbach S, Giesler T, Ropers D et al. Detection of coronary artery stenoses by contast-enhanced, retrospectively electrocardiographically-gated,m ultislice spiral computed tomography. Circulation 2001. 103: 2535 - 8.

74. Achenbach S, Ulzheimer S, Baum U et al. Noninvasive coronary angiography by retrospectively ECG-gated multislice spiral CT. Circulation 2000. 102: 2823 - 8.

75. Knez A, Becker C, Ohnesorge B et al. Noninvasive detection of coronary artery stenosis by multislice helical computed tomography. Circulation 2000. 101: E221 - E222.

76. Nieman K, Oudkerk M, Rensing BJ et al. Coronary angiography with multislice computed tomography. Lancet 2001. 357 : 599 - 603.

77. Hong C, Becker CR, Huber A et al. ECG-gated reconstructed multidetector row CT coronary angiography: effect of varying trigger delay on image quality. Radiology 2001. 220: 712 - 7

78. Heuschmid M, Kuther A, Flohr T et al. Visualization of coronary arteries in CT as assessed by a new 16 slice technology and reduced gantry rotation time: first experiences. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 2002. 220: 712 - 4.

79. Flohr T, Stierstorfer K, Bruder H et al. New technical developments in multislice CT-Part 1: Approaching isotropic resolution with sub-millimeter 16.slice scanning. Rofo Fortschr Geb Rontgenst Neuen Bildgeb Verfabr 2002. 17 4: 839 - 45.

80. Flohr T, Bruder H, Stierstorfer K et al. New technical developments in multislice CT-Part 2: sub-millimeter 16-slice scanning and increased gantry rotation speed for cardiac imaging. Rofo Fortschr Geb Rontgenst Neuen Bildgeb Verfahr 2002. 174: 1022 - 7.

81. Nieman K Cademartiri F, Lemos PA et al. Reliable noninvasive coronary angiography using fast submillimeter multislice spiral computed tomography. Circulation 2002. 106: 2051 - 4.

82. Ropers D, Baum U, Pohle K et al. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. Circulation 2003. 107: 664 - 6.

83. Gaudio C, Mirabelli F, Di Michele S et al. Multidetector computed tomography of the coronary artery. Ital Heart J 2004. 5(6): 423 - 430.

84. Morgan-Hughes GJ, Marshall AJ, Roobottom CA. Multislice computed tomography cardiac imaging: current status. Clin Radiol. 2002. 57 : 872 - 882.

85. Manning WJ, Li W, Edelman RR. A preliminary report comparing magnetic resonance coronary angiography with conventional angiography. N Engl J Med. 1993. 328 : 828 - 832.

86. Kessler W, Achenbach S, Moshage W et al. Usefulness of respiratory gated magnetic resonance coronary angiography in assessing narrowings > 50% in diameter in native coronary arteries and in aortocoronary bypass conduits. Am J Cardiol 1997. 80: 989 - 993.

87. Regenfus M, Ropers D, Achenbach S et al. Noninvasive detection of coronary artery stenoses using contrast enhanced three-dimensional breath-hold magnetic resonance coronary angiography. J Am Coll Cardiol 2000. 36: 44 - 50.

88. van Geuns RJ, Wielopolski PA, de Bruin HG et al. MR coronary angiography with breath-hold targeted volumes : preliminary clinical results. Radiology 2000 - 217: 270 - 277

89. Wang Y, Rossman PJ, Grimm RC et al. Navigator-echo-based real-time respiratory gating and triggering for reduction of respiration effects in three-dimensional coronary MR angiography. Radiology 1996. 198: 55 - 60.

90. Goldfarb JW, Edelman RR. Coronary arteries: breath-hold, gadolinium-enhanced, three-dimensional MR angiography. Radiology 1998. 206: 830 - 834.

91. Moshage W, Achenbach S, Daniel WG. Novel approaches to the non-invasive diagnosis of coronary artery disease. Nephrol Dial Transplant 2001. 16: 2l - 28.

92. Kim WY, Danias PG, Stuber M et al. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. N Engl J Med 2001. 345: 1863 - 9.

93. Fayad ZA, Fuster V, Nikolaou K et al. Computed tomography and Magnetic Resonance imaging for noninvasive coronary angiography and claque imaging. Current and potential future concepts. Circulation 2002. 106: 2026 - 2034.

94. Kim RI, Wu E, Rafael A et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. N Engl J Med 2000. 343:1445 - 1453.

95. Langerak SE, Vliegen ffW, Jukema W et al. Value of magnetic resonance imaging for the noninvasive detection of stenosis in coronary artery bypass graft and recipient coronary arteries. Circulation 2003. 107: 1502 - 1508.

96. Gould RG. Principles of ultrafast computed tomography: historical aspects, mechanism of action and scanner characteristic. In: Stanford W, Rumberger JA, eds. Ultrafast Computed Tomography in Cardiac Imaging: Principles and Practice. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co. 1992: 1 - 15.

97. Achenbach S, Moshage W, Bachmann K. Noninvasive coronary angiography by Confiast-Enhanced Electron Beam Computed Tomography. Clin. Cardiol. 1998. 2l : 323 - 330.

98. Achenbach S, Moshage W, Ropers D et al. Value of electron-beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary artery stenoses and occlusions. N Engl J Med 1998. 339: 1964 - 71.

99. De Feyter P, Nieman K, van Ooijen P et al. Imaging techniques: noninvasive coronary artery imaging with electron beam computed tomography and magnetic resonance imaging. Heart 2001. 84: 442 - 8

l00. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ et al. Quantifrcation of coronary calcium using ultra-fast computed tomography. J Am Coll Cardiol 1990. 15: 827 - 832.

101. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography).1. Description of system. Br J Radiol 1973. 46: 1016 - 1022.

102. Hounsfield GN. Nobel award address: computed medical imaging. Med Phys 1980. 7: 283-290

103. Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM et al. The essential physics of medical imaging. 2nd ed. Philadelphia, PA. Lippincott Williams & Wilkins 2002. XVI 331 - 339.

104.Lackner K, Thurn P. Computed tomography of the heart ECG-gated and continuous scans. Radiology 1981, 140: 413 - 420.

105. Kalender WA, Seissler W, Klotz E et al. Spiral volumetric CT with single-breath-hold technique, continuous transport and continuous scanner rotation. Radiology 1990. 176: 181 - 183.

106. Woodhouse CE, Janowitz WR, Viamonte M . Coronary arteries: retrospective cardiac gating technique to reduce cardiac motion artifact at spiral CT. Radiology 1997. 204: 566 - 569.

107. Liang Y, Kruger RA. Dual- slice spiral versus single-slice spiral scanning : comparison of the physical performance of two computed tomography scanners. Med Phys 1996. 23: 205 - 220.

108. Kalender WA. Thin-section three-dimensional spiral CT: is isotropic imaging possible? Radiology 1995 - 197: 578 - 580.

109. Kalender WA. Computed tomography: fundamentals, system technology, image quality applications. Munich Germany: MCD Verlag, 2000. 35 - 81.

110. Morin RL, Gerber TC, McCollough CH. Radiation dose in computed tomography of the Heart. Circulation 2003, 107: 917 - 922.

111. Meduri S, De Petri T, Modesto A et al. Multislice CT: technical principles and clinical applications. Radiol Med 2002. 103: 143 - 157.

112. Konllmann FD, Pfoh A. Image in cardiovascular imaging: coronary artery imaging with flat panel computed tomography. Circulation 2003. 107 : 1209

113. Feldkamp LA, Davis LC, Kress JW. Practical cone-beam algorithm. J Opt Soc Am A 1984. l: 612 - 619.

114. Ohnesorge BM, Becker CR, Flohr TG et al. Multislice CT in cardiac imaging: technical principles, clinical applications and future developments. London. Springer, 2000. 15 - 48

115. Flohr, Ohnesorge B. Heart rate adaptive optimization of spatial and temporal resolution for electrocardiogrammated multislice spiral CT of the heart. J Comput Assist Tomogr 2001. 25: 907 - 923

116. Kachelriess M, Kalender WA. Electocardiogram-correlated image reconstruction from subsecond spiral computed tomography scans of the heart. Med Phys 1998. 25: 2417 - 2431.

117. Kachelriess M, Ulzheimer S, Kalender WA. ECG-correlated image reconstruction from subsecond multi-slice spiral CT scans of the heart. Med Phys 2000. 27: 1881 - 1902.

118. Ohnesorge B, Flohr T, Becker C et al. Cardiac imaging by means of electrocardiographically gated multisection spiral CT: initial experience. Radiology 2000. 217: 564 - 571.

119. Kopp AF, Schroeder S, Kuettrer A et al. Coronary arteries: retrospectively ECG-gated multidetector row CT angiography with selective optimization of the image reconstruction window. Radiology 2001 - 221: 683 - 688.

l20. Schoepf UJ, Becker RC, Ohnesorge B et al. CT of coronary artery disease. Radiology 2004. 232: 18 - 37.

121. Shope TB, Gagne RM, Johnson GC. A method for describing the doses delivered by transmission x-ray computer tomography. Med Phys. 1981. 8: 488 - 495.

122. Morin RL. Monte Carlo simulation in the radiological sciences. Boca Raton, Fla: CRC press 1988.

123. Jakobs T, Becker CR, Ohnesorge B et al. Multislice helical CT of the heart with retrospective ECG gating: reduction of radiation exposure by ECG-controlled tube current modulation. Eur Radiol 2002. 12: 1081 - 1086.

l24. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2000. 36: 326 - 340.

l25. Callister TQ, Cooil B, Raya SP et al. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. Radiology 1998. 208: 807 - 814.

126. Kopp AF. Angio-CT: heart and coronary arteries. Eur J Radiol 2003. 45 (Suppl 1): 332 - 536

127. Gerber T, Kuzo R, Karstaedt et al Current results and new developments of coronary angiography with use of contrast-enhanced computer tomography of the heart. Mayo Clin Ptoc. 2002. 17: 55 - 71.

128. Kirchner J, Kickuth R, Laufer U et al. Optimized enhancement in helical CT: experiences with a real-time bolus tracking system in 628 patients. Clin Radiol 2000. 55: 368 - 373

129. Fleishmann D. High-concentration contrast media in MDCT angiography: principles and rationale. Eur Radiol 2003. 13: N39 - N43.

130. Haage P, Schnitz-Rode T, Hbner D et al. Reduction of contrast material dose and artifacts by a saline flush using a double power injector in helical CT of the thorax. Am J Roentgerol 174 1049 - 1053, 2000.
131. Cademartiri F, Nieman K, Mollet N et al. Un anno di esperienza con coronarografia non invasiva mediante tomografia computerizzata spirale multistrato a 16 linee di detettori. Ital Heart J Suppl 2003.4 (7): 587 - 593.
132. Austen WG, Edwards JE, Frye RL et al. A reporting system on patient evaluated for coronary artery disease: report of the Ad Hoc Committee for grading of coronary artery disease, council on cardiovascular surgery, America Heart Association. Circulation 1975. 51 (suppl): 5 - 40.
133. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM et al. ACC/AHA Guidelines for coronary angiography: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association task force on practice guidelines (committee on coronary angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac angiography and interventions. J Am Coll Cardiol 1999. 33: 1756 - 1824.
134. Sones FM, Shirey EK Proudfit WL et al. Cine Coronary Arteriography. Circulation 1959, 20: 773 - 5.
135. Hanley PC, Vlietstra RE, Fisher LD et al. Indication for coronary angiography: changes in laboratory practice over a decade. Mayo Clin Proc. 1986. 61: 248 - 53.
136. Wyman RM, Safian RD, Portway V et al. Current complications of diagnostic and therapeutic cardiac catheterisation. J Am Coll Cardiol 1988. 12: 1400 - 6.
137. Clark AL, Brennan AG, Robertson LJ et al. Factors affecting patient radiation exposure during routine coronary angiography in a tertiary referral centre. Br J Radiol 2000. 731 184 - 189
138. Windecker S, Maier-Rudolph W, Bonzel T et al. Interventional cardiology in Europe 1995: Working Group Coronary Circulation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 1999. 20: 484 - 495.
139. Hoffinann MHK, Shi H, Schmid FT et al. Noninvasive coronary imaging with MDCT in comparison to invasive conventional coronary angiography: a fast-developing technology. AJR 2004. 182: 601 - 608.

140. Knez A, Becker CR, Leber A et al. Usefulness of multislice spiral computed tomography for determination of coronary artery stenoses. Am J Cardiol. 2001. 88: 1191 - 4.

141. Kopp AF, Schroeder S, Kuetbrer A et al. Non-invasive coronary angiography with high resolution multidetector-row computer tomography. Results in 102 patients. Eur Heart J 2002. 23: 1714 - 25

142. Becker CR, Knetz A, Leber A et al. Detection of coronary artery stenoses with multislice helical CT angiography.J Comput Assist Tomogr 2002. 26: 150 - 5

143. Sato Y, Matsumoto N, Kato M et al. Noninvasive assessment of coronary artery disease by multislice spiral computer tomography using a new retrospectively ECG-gated image reconstruction technique. Circ J 2003. 67: 401 - 5

144. Morgan-Hughes GJ, Marshall AJ, Roobottom CA. Multislice computed tomographic coronary angiography: experience in a UK centre. Clin Radiol 2003. 58: 378 - 83

145. Nieman K, Rensing BJ, van Jeuns RM et al. Usefulness of multislice computed tomography for detecting obstructive coronary artery disease. Am J Cardiol. 2002. 89: 913 - 8

146. Martuscelli E, Razzini C, D'Eliseo A et al. Limitations of four-slice multirow detector computed tomography in the detection of coronary stenosis. Ital Heart I 2004. 5 (2): 127 - 131.

147. Martuscelli E, Romagnoli A, D'Eliseo A et al. Accuracy of thin-slice computer tomography in the detection of coronary stenoses. Eur Heart J 2004. 25: 1043 - 1048.

148. Schoenhagen P, Halliburton SS, Stillman A et al. Noninvasive imaging of coronary arteries: current and future role of multi-detector row CT. Radiology 2004. 232: 7 - 17

149. Schroeder S, Flohr T, Kopp AF, et al. Accuracy of density measurements within plaques located in artificial coronary arteries by multislice computed tomography: results of a phantom study. J Computed Assist Tomography 2001. 25: 900 - 6.

150. Schroeder S, Kopp A, Baumbach A et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. J Am Coll Cardiol. 2001. 37: 1430 - 5.

151. Schroeder S, Kopp A, Baumbach A et al. Noninvasive detection of coronary lesions by multislice Computed Tomography: Results of the New Age Pilot Trial. Catht Cardiovasc Intervent 2001, 53: 352 - 358

152. 94 Achenbach S, Moselewski F, Ropers D et al. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaques by contrast-enhanced, sumillimeter multidetector spiral computer tomography: a segment-based comparison with ultravascular ultrasound. Circulation 2004. 109: 14 - 7

153. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Cate27 (Suppl. 1): S5 - S10, 2004

154. The Sixth Report of the Joint National Commitee on Prevention, Detection , Evaluation and Treatment of High Blood pressare: Arch Intern Med 157: 2413. 1997

155. Martuscelli E, Razzini C, D'Eliseo A et al. Limitations of four-slice multirow detector computed tomography in the detection of coronary stenosis. Ital Heart J 2004. 5 (2): 127 - l3l

156. Agatston AS, Janowits WR, Hildner FJ et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol 1990; 15827 - 32.

157. American Heart Association Commitee Report. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Circulation 1999; 51: 7 - 39.

158. Schroeder S, Kopp A, Baumbach A et al. Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. J Am Coll Cardiol. 2001. 37: 1430 - 5

159. Schroeder S, Kopp A, Baumbach A et al. Noninvasive detection of coronary lesions by multislice Computed Tomography: Results of the New Age Pilot Trial. Catht Cardiovasc Intervent 2001. 53: 352 - 358.

160.Schuijf JD, Bax JJ, Jukema JW, Lamb HJ, Vliegen HW, Salm LP, de Roos A, van der wall EE Noninvasive angiography and assessment of left ventricular

function using multislice computed tomography in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004 Dec; 27 (12): 2905 - 10

161. Schuijf JD, Bax JJ, Jukema JW, Lamb HJ, Vliegen HW, van der Wall EE, de Roos A. Noninvasive evaluation of the coronary arteries with multislice computed tomography in hypertensive patients. Hypertension. 2005 Feb; 45 (2): 227 - 32.

162. Achenbach S, Moselewski F, Ropers D, Ferencik M, Hoffinann U, MacNeill B, Pohle K, Baum U, Anders K, Jang IK, Daniel WG, Brady TJ. Detection of calcified and noncalcified coronary atherosclerotic plaque by contrast-enhanced, submillimeter multidetector spiral computed tomography. A segment-based comparison with intravascular ultrasound. Circulation . 2004; 109 :14 - 17

163. Becker CR, Nikolaou K, Muders M, Babaryka G, Crispin A, Schoepf UJ, Loehrs U, Reiser MF, Ex vivo coronary atherosclerotic plaque characterization with multi-detector-row CT. Eur Radiol 2003; 13: 2094 - 2098

164. Becker CR, Knez A, Ohnesorge B, Schoepf UJ, Reiser MF. Imaging of noncalcified coronary plaques using helical CT with retrospective ECG gating. AJR Am J Roentgenol. 2000; 175: 423 - 424.

165. Cademartiri F, Nieman K, Mollet N, Flohr TG, Alfreri O, de Feyter PJ, Krestin GP. et al. Non-invasive 16-row spiral multislice computed tomography coronaly angiography after one year of experience, Ital. Heart J 2003 ;4 (Suppl 7): 581 - 593

166. Kuettner A, Trabold T, Schroeder S et al. Noninvasive detection of coronary lesions using 16-detector multislice spiral compuied tomography technology: initial clinical results. J Am Coll cardiol 2004; 44: 1230 - 1237

167. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease, J Am Coll Cardiol 2000; 36: 326 - 340

168. Wyngararden, smith, Beruret cecil: Text book of medicine, 1996 part VI

169. Stary et al A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis Circulation I995; 92: 1355 - 1374

170. Ohnesorge B. Kopp AF. Technical aspects and applications of fast multislice cardiac TC. Medical radiology, diagnostic imaging and radiation oncology, multislice CT

171. Agatston et al Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 827 - 832

172. Shemesh J Calcification of coronary arteries: detection and quantification with double helix CT 1995 Radiology 213 - 401

173. Becker Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT 1999 Eur Radiol 9: 620 - 624