

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA
"TOR VERGATA"**



TOR VERGATA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

**DOTTORATO DI RICERCA IN
FISIOPATOLOGIA SPERIMENTALE**

XXI CICLO

**CONTRIBUTO DELLA RISERVA CORONARICA
INDAGATA CON METODICA NON INVASIVA ALLA
DETERMINAZIONE DEL RISCHIO DI MORTALITA'
NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA**

**Dottorando
Dott.ssa Enrica G. Mariano**

A.A. 2008/2009

Coordinatore: Chiar.mo Prof. Francesco Romeo

*Alla mia Famiglia
la mia più grande forza
nel corso dei miei studi
e alla piccola Ludovica*

ABSTRACT

Contributo della riserva coronarica indagata con metodica non invasiva alla determinazione del rischio di mortalità nella cardiopatia ischemica

Scopo del lavoro. In letteratura vengono riportati una serie di dati eterogenei che riguardano l'influenza della riserva di flusso coronarico (CFR) sull'outcome dei pazienti affetti da malattia coronarica. Scopo del nostro lavoro è quello di determinare il valore prognostico della CFR misurata con ecocardiografia transtoracica Doppler ad alta risoluzione in un gruppo di pazienti seguiti con follow-up a distanza.

Metodi. Sono stati arruolati nello studio 826 pazienti sottoposti a valutazione noninvasiva della CFR nel territorio dell'arteria discendente anteriore (LAD) e talvolta nel territorio dell'arteria discendente posteriore (PD) mediante ecocardiografia transtoracica Doppler ad alta risoluzione in un periodo di tempo compreso tra il 26/10/99 e il 26/01/07 e seguiti per un follow-up di circa 24 ± 15 mesi. La CFR veniva definita dal rapporto tra velocità coronarica di flusso all'acme dell'infusione venosa di adenosina e velocità basale. La CFR veniva misurata nel tratto medio-distale dell'arteria discendente anteriore ed in alcuni casi nell'arteria discendente posteriore (PD) mediante ecocardiografia transtoracica Doppler ad alta risoluzione e infusione endovenosa di adenosina (140mcg/kg/min per 90 sec). La morte (per cause cardiache e non), l'infarto del miocardio (MI) e la rivascolarizzazione del vaso target (TVR) sono stati considerati come eventi cardiaci maggiori. I pazienti sono stati stratificati dal punto di vista prognostico in due gruppi considerando come cut-off un valore di CFR pari a 2 per cui una $CFR < 2$ risultava predittiva di eventi mentre una $CFR > o\ pari\ a\ 2$ non era predittiva di eventi avversi.

Risultati. E' stato possibile ottenere un follow-up completo in 780 pazienti mentre 46 pazienti (5.6%) sono stati considerati "lost" al follow-up. Inoltre 227 pazienti (27.5%) sono stati esclusi dall'analisi finale perchè sottoposti a procedure di rivascolarizzazione coronarica prima della valutazione della CFR. In conclusione, abbiamo considerato una popolazione di studio di 553 pazienti nell'analisi finale: di questi 190 venivano sottoposti a procedura di rivascolarizzazione percutanea o

chirurgica dopo la valutazione della CFR mentre 328 pazienti venivano definiti come “event-free” (nessun evento al follow-up). Per quanto concerne gli eventi cardiaci maggiori abbiamo registrato un totale di 35 eventi: 9 morti per cause cardiache, 2 decessi per cause non cardiache, 1 infarto miocardico acuto, 10 episodi anginosi, 7 ricoveri per aritmie ed infine 6 ricoveri per scompenso cardiaco. L’analisi della varianza (ANOVA) eseguita nella popolazione di studio dei 553 pazienti ha mostrato valori medi della CFR nel territorio della LAD di 2.48 ± 1.1 . Abbiamo poi suddiviso la popolazione in tre sottogruppi: pazienti liberi da eventi al follow-up, pazienti con eventi al follow-up, e pazienti sottoposti a rivascolarizzazione dopo la CFR. L’analisi statistica eseguita sia con metodi logistici che con modelli neurali ha confermato che la CFR è un potente predittore indipendente di eventi cardiaci maggiori nella nostra popolazione di studio (curva ROC 0.92)

Conclusioni. I dati preliminari derivati da questo studio di follow-up dimostrano che la CFR è un indicatore accurato della probabilità di sviluppare eventi cardiaci maggiori al follow-up e si configura come potente predittore della prognosi di pazienti affetti da malattia coronarica.

Key words: riserva di flusso coronarico (CFR), malattia coronarica (CAD), infarto del miocardio (MI), outcome, arteria discendente anteriore (LAD)

ABSTRACT

May coronary flow reserve measured by transthoracic doppler echocardiography predict clinical outcome?

Background. Heterogeneous data have been reported in the literature, concerning the impact of coronary flow reserve (CFR) on clinical outcome. We sought to determine the prognostic value of non-invasive CFR measurements in a large patient cohort undergoing long-term follow-up.

Methods. We enrolled 826 patients undergoing non-invasive assessment of CFR in the left anterior descending coronary artery (LAD) and sometimes in posterior descending coronary artery (PD) in the period between 26/10/99 and 26/01/07 and followed for 24 ± 15 months. CFR was defined as the ratio between adenosine-induced hyperaemia and baseline coronary blood flow velocity and measured in the middle-distal segment of the LAD and in some cases also in posterior descending coronary artery (PD) by transthoracic Doppler echocardiography and intravenous injection of adenosine (140 mcg/kg/min over 90sec). Death (cardiac, non cardiac), myocardial infarction (MI) and target vessel revascularization (TVR) were considered as hard clinical end-points. Patients were stratified according to a CFR < 2 (predictor of events) and a CFR ≥ 2.0 (not predictor of events).

Results. A complete follow-up was available in 780 patients. A total of 46 patients (5,6%) were considered lost to follow-up. We excluded 227 patients (27.5%) who underwent revascularization before CFR assessment. Therefore we considered a population of 553 patients in the final statistical analysis. 190 patients underwent revascularization after CFR assessment while 328 patients showed no events at follow-up. On the other hand, a total of 35 events occurred as follows: 9 cardiac deaths, 2 non cardiac deaths, 1 myocardial infarction, 10 angina, 7 arrhythmias and 6 heart failure. Anova analysis performed in the study group of 553 patients showed a CFR LAD 2.48 +/-1.1. We divided this population in three subgroups: event-free, cardiac events and patients undergoing revascularization after CFR evaluation. Statistical analysis performed with logistic and neural models showed that CFR is a strong predictor of hard events in our cohort of patients (ROC curve 0.92)

Conclusions. These preliminary follow-up data show that CFR is a potential and accurate indicator of the likelihood of cardiac events and a predictor of clinical outcome.

Key words: coronary flow reserve (CFR), coronary artery disease (CAD), myocardial infarction (MI), outcome, left anterior descending coronary artery (LAD)

Indice

INTRODUZIONE.....	8
Circolo coronarico.....	9-14
Fisiopatologia.....	15-24
RISERVA CORONARICA.....	25-26
Misurazione invasiva della riserva di flusso coronarico.....	27-29
Misurazione non-invasiva della riserva di flusso coronarico.....	30-31
Farmaci in ecocardiografia da stress.....	32-33
Ripercussioni sul flusso coronarico della percentuale di stenosi.....	34-36
INTRODUZIONE ALLO STUDIO.....	37-38
SCOPO DELLO STUDIO.....	39
MATERIALI E METODI.....	40
Popolazione.....	40-41
Ecocardiografia.....	42-45
Coronarografia selettiva.....	46
Follow-up.....	47
Analisi statistica.....	48-49
RISULTATI	50
DISCUSSIONE.....	51-56
CONCLUSIONI.....	57
BIBLIOGRAFIA.....	58-65
TABELLE E FIGURE.....	66-70

INTRODUZIONE

CIRCOLO CORONARICO

ANATOMIA¹

Le arterie coronarie nascono dai seni di Valsalva dell'aorta ascendente.

L'arteria coronaria sinistra (Fig. 1) origina in corrispondenza del seno di Valsalva sinistro. Il suo tronco comune passa dietro al tronco della polmonare fino a raggiungere il solco interventricolare anteriore: qui si divide in un ramo circonflesso ed in un ramo interventricolare anteriore, o arteria discendente anteriore.

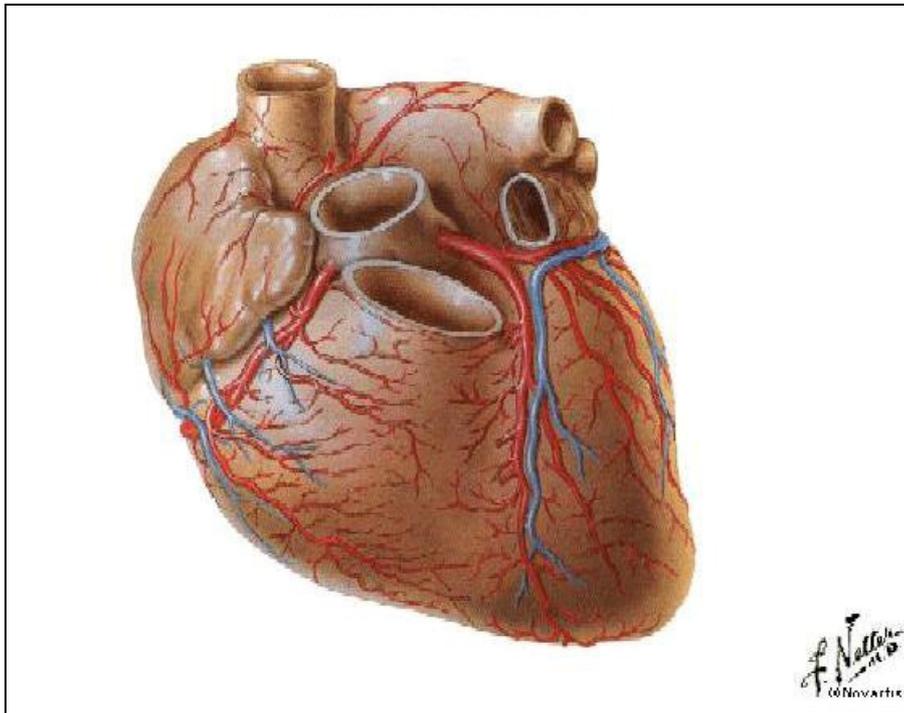


Figura 1. Faccia sterno-costale del cuore (da Netter FH. *Atlante di anatomia umana* Ciba ed. 1990)

Il ramo circonflesso decorre nel solco coronarico di sinistra, irrorando l'atrio sinistro, la base del ventricolo sinistro e il margine ottuso del cuore.

L'arteria discendente anteriore decorre nel solco interventricolare anteriore fino alla punta del cuore. Fornisce rami alla parete anteriore di entrambi i ventricoli e ai 2/3

anteriori del setto interventricolare; irrorata inoltre il nodo atrio-ventricolare e il fascio di conduzione.

La coronaria di destra ha origine in corrispondenza del seno di Valsalva destro. Si dirige quindi in avanti, tra il tronco polmonare e l'auricola destra, impegnandosi nel solco coronarico di destra. Decorre fornendo rami atriali (tra cui l'arteria per il nodo seno-atriale) e rami ventricolari (una o più arterie del margine acuto). Si porta poi sulla faccia diaframmatica del cuore, fino al punto in cui il solco coronarico incrocia il solco interventricolare posteriore. Qui dà origine a due rami terminali, il più grosso dei quali prende il nome di ramo interventricolare posteriore o arteria discendente posteriore, che discende nel solco interventricolare posteriore garantendo l'apporto sanguigno alla parete inferiore dei ventricoli ed al terzo posteriore del setto interventricolare (Fig.2).

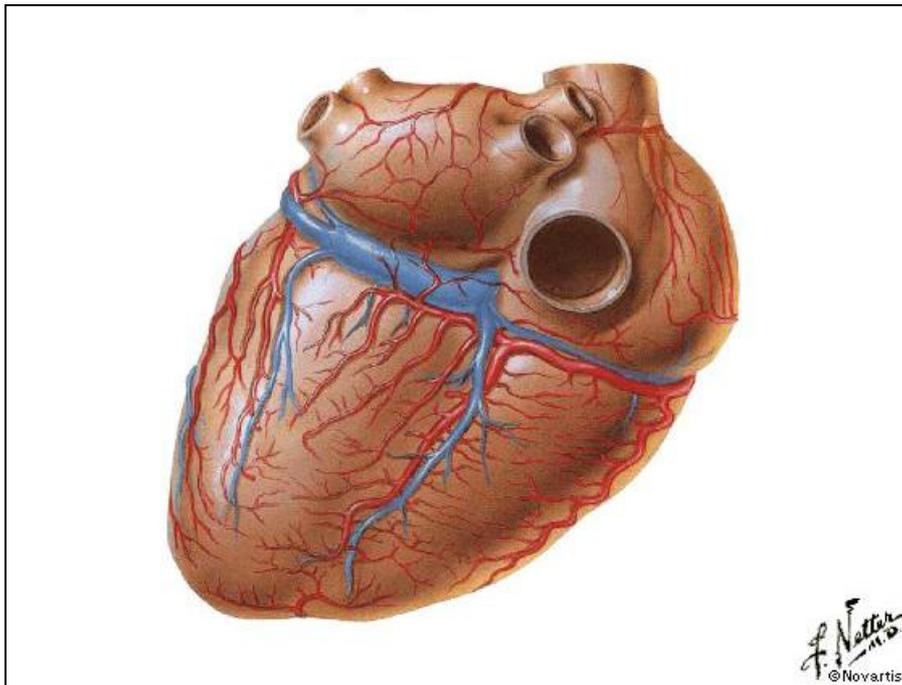


Figura 2: Parete diaframmatica del cuore (da Netter FH. *Atlante di anatomia umana* Ciba ed. 1990)

L'arteria coronarica destra è dominante nell'85% dei casi, rifornendo la discendente posteriore e almeno uno dei rami posterolaterali (dominanza destra). Nell'15% dei

casi, l'arteria discendente posteriore può originare dal ramo circonflesso dell'arteria coronaria sinistra (dominanza sinistra) (Fig.3); o dall'arteria coronarica destra insieme alla circonflessa (circolazione bilanciata o codominante); o addirittura può essere assente. In questi rari casi la sua area di pertinenza viene irrorata da piccole ramificazioni provenienti dall'arteria circonflessa e dall'arteria coronaria sinistra, oppure dall'arteria discendente anteriore quando questa è particolarmente allungata e circonda l'apice del cuore.

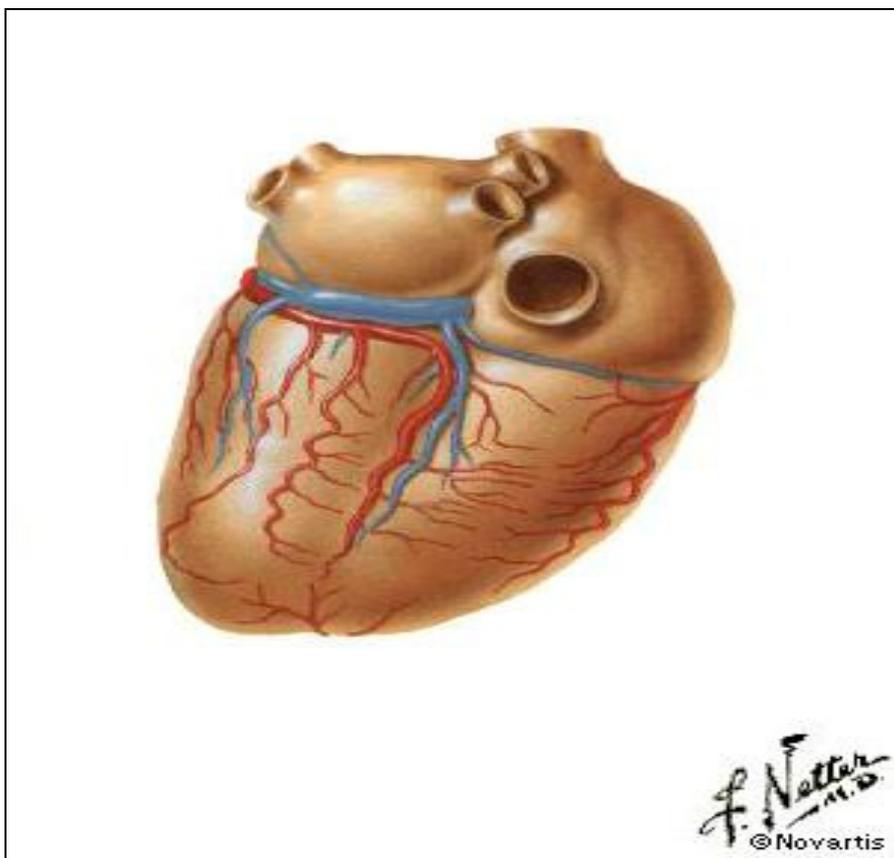


Figura 3. Arteria discendente posteriore che deriva dal ramo circonflesso dell'arteria coronaria di sinistra (da Netter FH. *Atlante di anatomia umana* Ciba ed. 1990)

Le coronarie maggiori e i loro rami principali che decorrono sulla superficie epicardica cardiaca servono come vasi di conduttanza. Nell'uomo, le normali coronarie epicardiche hanno generalmente un calibro di 0,3-5 mm e non offrono

un'apprezzabile resistenza al flusso ematico. Anche a un livello di flusso ematico più alto, non è rilevabile alcuna caduta di pressione per tutta la lunghezza delle coronarie epicardiche umane².

Le arterie di conduttanza danno origine alle arteriole, che sono vasi di resistenza di diametro variabile, 10-200 μm , attraverso i quali si produce una maggiore caduta pressoria.

La fitta rete di circa 4000 capillari per millimetro quadrato assicura che ciascun miocita sia adiacente a un capillare. I capillari non sono pervi in modo uniforme perché gli sfinteri precapilari svolgono una funzione regolatrice in rapporto alle esigenze del flusso del miocardio. La densità dei capillari è ridotta in caso di ipertrofia ventricolare.

Come in ogni letto vascolare, il flusso ematico nel letto coronarico dipende dalla pressione di spinta e dalla resistenza offerta dallo stesso.

FASICITA' DEL FLUSSO CORONARICO

Durante la sistole, il ventricolo sinistro comprime il suo letto vascolare, il che esita in un flusso coronarico fasico minore in sistole e maggiore in diastole. Il flusso nelle vene coronariche epicardiche ha invece una fase opposta, con flusso prevalente in sistole. Ne deriva che il volume vascolare delle coronarie a decorso intramiocardico è minore in sistole e maggiore in diastole.

La forza compressiva del miocardio è molto maggiore nel subendocardio che nel subepicardio. Osservazioni dirette dei microvasi subendocardici³ ne rivelano un restringimento, ma non la completa occlusione in sistole.

In questa fase del ciclo cardiaco, nelle arterie perforanti, vasi che penetrano dall'epicardio all'endocardio del ventricolo sinistro, si verifica un flusso di sangue retrogrado (verso la superficie del cuore).

Nella fase di rilasciamento ventricolare (diastole), si assiste ad un ritorno anterogrado del flusso nelle arterie, che così si riempiono. Il risultato delle forze compressive che agiscono nel subendocardio e del flusso fasico che esse producono, è che gli strati interni del ventricolo sinistro sono perfusi solo in diastole⁴.

Il flusso all'interno delle coronarie è determinato dalla differenza tra la pressione arteriosa e quella tissutale vigente nel subendocardio sinistro, che è

approssimativamente uguale alla pressione sanguigna nella cavità del ventricolo stesso. E' quindi possibile definire la pressione determinante il flusso subendocardico come la pressione nelle arterie coronarie meno la pressione nella cavità ventricolare sinistra.

Durante l'eiezione sistolica, quando la valvola aortica è aperta, la pressione nel ventricolo sinistro e la pressione nell'arteria coronaria sono essenzialmente uguali e non c'è flusso verso il subendocardio.

Durante la diastole, quando la valvola aortica è chiusa, la pressione ventricolare sinistra è bassa: in questa fase la pressione determinante il flusso subendocardico è data dalla differenza tra pressione coronarica (e quindi aortica) e la pressione nel ventricolo sinistro. L'integrale della pressione aortica meno la pressione nel ventricolo sinistro durante la diastole rappresenta il "potenziale" per il flusso subendocardico (Figura 4).

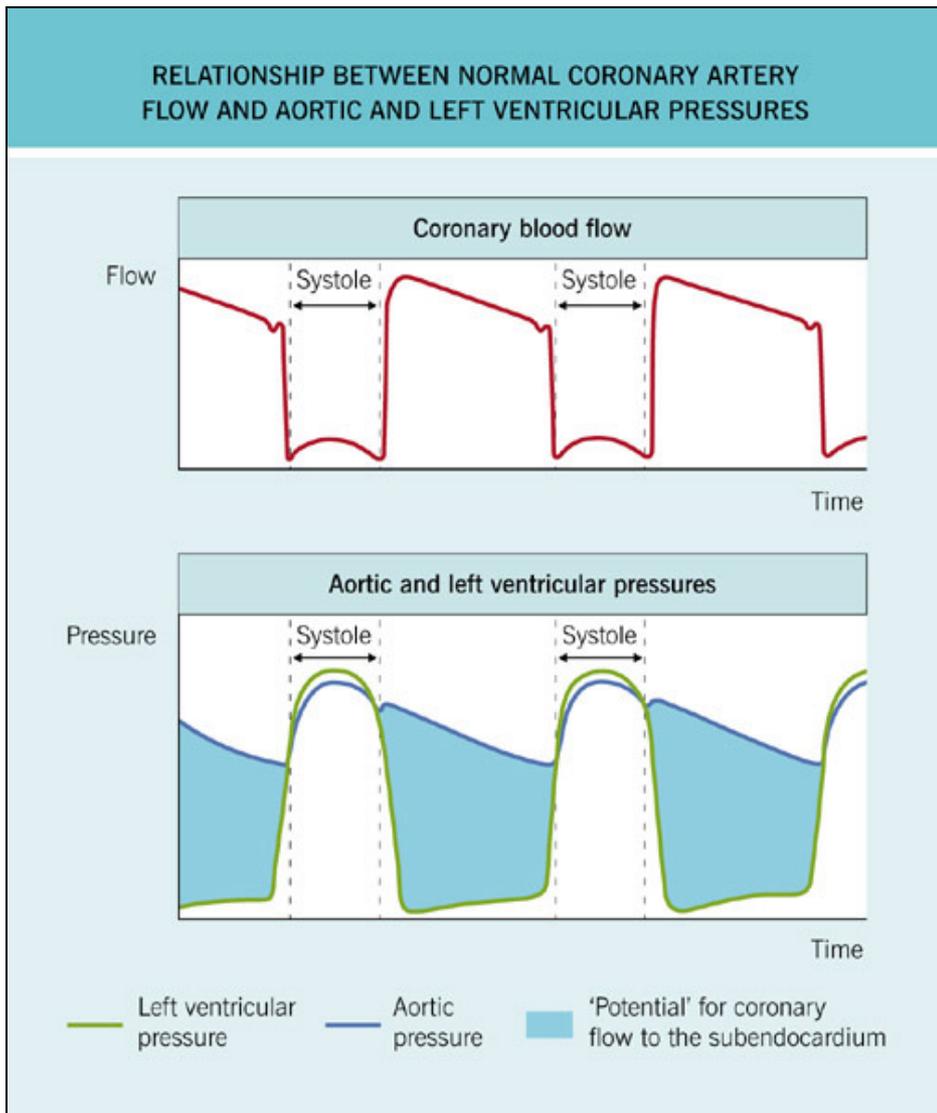


Figura 1: Relazione tra il flusso coronarico e le pressioni in aorta e ventricolo sinistro. (da Crawford H, Di Marco JP et al. *Cardiology*, Mosby 2001)

Qualsiasi situazione che riduca il periodo diastolico (es. tachicardia) o la differenza di pressione tra arterie coronarie e ventricolo sinistro (es. stenosi coronariche o stenosi valvolare aortica) compromette il flusso diretto agli strati interni del ventricolo sinistro.

FISIOPATOLOGIA⁵

L'esistenza di un elevato gradiente di concentrazione di O₂ all'interno del tessuto miocardico comporta un'estrazione basale sub-massimale (75%) dell'ossigeno veicolato dal flusso coronarico.

Conseguentemente la riserva di estrazione dell'O₂ in condizioni di lavoro risulta limitata e la pressione parziale di O₂ nel sangue refluo del seno coronarico è circa 18 mmHg.

Il miocardio, inoltre, ha una limitata capacità anaerobia, data la ridotta disponibilità di glicogeno, pertanto qualsiasi aumento nel consumo di O₂ deve essere prontamente sostenuto da un aumento della sua distribuzione attraverso il flusso coronarico.

Il flusso coronarico è soggetto a meccanismi di controllo, sia anterogradi che retrogradi, che regolano la distribuzione di O₂ al miocardio.

CONSUMO MIOCARDICO DI OSSIGENO

Il miocardio ha una ridotta capacità anaerobia, e l'attività cardiaca dipende dal rifornimento di O₂ battito per battito.

L'ipossia cardiaca stimola la glicolisi anaerobia, ma durante l'ischemia questo effetto è contrastato dall'accumulo di ioni idrogeno che non sono metabolizzati.

Il combustibile per le reazioni energetiche nel cuore è l'adenosina trifosfato (ATP), che è necessaria per la contrazione muscolare, per l'attività delle pompe ioniche e per altre importanti funzioni cellulari.

Il consumo miocardico di O₂ a riposo è intorno a 70 µl/min/g e dipende dalla frequenza cardiaca. Se il cuore viene arrestato con una soluzione ad alta concentrazione di ioni potassio, il consumo miocardico di O₂ cade a circa il 25% del valore a riposo. Quindi, circa il 75% del consumo miocardico di O₂ a riposo è correlato con la contrazione cardiaca e con le pompe ioniche associate, necessarie per il mantenimento del potenziale d'azione e per l'accoppiamento eccitazione-contrazione. Durante l'esercizio fisico intenso, il consumo miocardico di O₂ può aumentare fino a quattro-sei volte il valore a riposo.

Un modo semplice per mettere in relazione la contrazione cardiaca e il consumo miocardico di O₂ è quello di correlare quest'ultimo al lavoro cardiaco esterno, ossia allo stress di parete.

La tensione delle fibre cardiache nella parete del ventricolo sinistro dipende dal raggio del ventricolo e dallo spessore della parete stessa. La tensione tangente media (stress di parete) in un cilindro a parete solida è data approssimativamente dalla *legge di Laplace*:

$$T = \Delta P r / h$$

Dove T è la tensione (dynes/cm²), r è il raggio interno (cm), ΔP è la differenza di pressione transmurale (dynes/cm²) e h è lo spessore della parete.

Nella dilatazione acuta aumenta il consumo miocardico di O₂, mentre in quella cronica un relativo ispessimento tende a normalizzare la tensione di parete.

Altri determinanti del consumo di ossigeno da parte del miocardio sono rappresentati dalla contrattilità e dalla frequenza cardiaca.

Anche la tachicardia e la contrattilità aumentano il consumo miocardico di O₂.

CONTROLLO DEL FLUSSO CORONARICO

AUTOREGOLAZIONE

La circolazione coronarica manifesta una attiva autoregolazione che, nei fisiologici intervalli della pressione di perfusione (40-60 mmHg) mantiene il flusso coronarico costante per ampie variazioni di pressione arteriosa. Il livello di autoregolazione del flusso coronarico dipende direttamente dal consumo miocardico di O₂. L'autoregolazione è persa a pressioni approssimativamente inferiori a 60 mmHg, quando il flusso coronarico diventa unicamente dipendente dalla pressione.

I meccanismi di autoregolazione che mantengono costante il flusso coronarico sono scarsamente conosciuti, e si riconducono fondamentalmente a:

CONTROLLO MIOGENICO

Basato sull'osservazione che lo stiramento del muscolo liscio dei vasi rappresenta uno stimolo per la sua contrazione. Un aumento della pressione all'interno delle coronarie aumenta la pressione di perfusione (pressione arteriosa meno pressione venosa), e la pressione di distensione dell'albero vascolare, che esita, attraverso un

meccanismo di feedback negativo, in vasocostrizione e aumento delle resistenze vascolari⁶.

CONTROLLO METABOLICO LOCALE

In base a questa ipotesi, un importante decremento nella tensione di O₂ del cuore determina un segnale vasodilatatorio locale che aumenta il flusso sanguigno coronarico e l'apporto di O₂ al miocardio.

I mediatori metabolici implicati nel controllo locale sono:

Adenosina

In situazione di ipossia ed ischemia cardiaca, quando l'utilizzazione di ATP eccede la capacità delle cellule miocardiche di risintetizzare i composti di fosfato ad alta energia (un processo che dipende dalla fosforilazione ossidativa nei mitocondri), il rapido metabolismo dell'ATP provoca un eccesso di concentrazione di adenosindifosfato (ADP) all'interno del miocita cardiaco. Qui l'enzima **miochinasi** trasforma due molecole di ADP in una di ATP e una di AMP. Su quest'ultimo va ad agire l'**ectoenzima** 5^I-nucleotidasi che produce adenosina.

L'adenosina diffonde nello spazio interstiziale per agire sui recettori siti sulle cellule muscolari lisce vascolari ed iniziare così la vasodilatazione soprattutto a livello dei rami arteriosi intamiodardici e delle arteriole (vasi di resistenza)^{7,8}. Si ritiene che in ultimo le molecole di adenosina raggiungano il letto vascolare, dove sono degradate dall'adenosina deaminasi presente sia a livello dei globuli rossi che della parete vascolare.

In accordo con questa ipotesi, l'adenosina agisce come un trasmettitore classico, attraverso il quale l'informazione da una cellula (il miocita cardiaco) viene trasmessa ad un'altra (il muscolo liscio coronarico). Nonostante sia accertato che l'adenosina è un vasodilatatore coronarico in condizioni di l'ipossia o ischemia, essa non sembra avere un ruolo nel controllo fisiologico del flusso⁹.

Canali K⁺_{ATP}¹⁰

I canali del potassio sensibili all'ATP (K⁺_{ATP}) si trovano nelle membrane cellulari del muscolo cardiaco e coronarico. Komaru et all. hanno dimostrato che l'attivazione di

questi canali in risposta a mediatori prodotti in condizioni di ipossia, determina un flusso extracellulare di potassio, con iperpolarizzazione della membrana plasmatica e chiusura dei canali del calcio voltaggio-dipendenti; ne consegue un diminuito ingresso di calcio, con rilasciamento della cellula muscolare liscia e vasodilatazione. Essi mediano principalmente l'effetto vasodilatatorio dell'adenosina; esistono evidenze anche riguardo il loro ruolo nella vasodilatazione coronarica indotta dalle prostaglandine.

Il blocco dei canali K^+_{ATP} con la glibenclamide comporta una riduzione del flusso coronarico, deprimendo la vasodilatazione coronarica indotta dall'adenosina.

La glibenclamide oltre a ridurre il flusso coronarico a riposo, impedisce l'aumento di flusso in condizioni di ipossia e durante l'iperemia indotta dall'esercizio (in assenza di ipossia). La reale importanza di tale strutture nel controllo metabolico locale rimane tuttavia ancora da definire.

Ossigeno e anidride carbonica

La vasodilatazione coronarica è indotta sia dall'ipossia che dall'ipercapnia, tuttavia rimane da capire come la concentrazione locale di tali gas, indipendentemente dalla presenza di altri fattori (adenosina, NO e i canali K^+_{ATP}) incida sulla regolazione del flusso coronarico.

CONTROLLO ENDOTELIALE DEL TONO VASALE CORONARICO

OSSIDO NITRICO

Principale agente vasoattivo implicato nel controllo endoteliale del tono vasale coronarico, l'ossido nitrico (NO) è prodotto dalle cellule dell'endotelio vascolare per azione di una NO-sintetasi sull'L-arginina. Acetilcolina e bradichinina ne incrementano il rilascio.

Il gas diffonde rapidamente al vicino muscolo liscio della parete vascolare e attiva la guanilato ciclasi con successiva produzione di guanosina monofosfato ciclica (cGMP) a partire dalla guanosina trifosfato (GTP). Livelli aumentati di cGMP portano ad un rilasciamento del muscolo liscio vascolare, probabilmente attraverso la

riduzione della concentrazione intracellulare di calcio. La vasodilatazione è ottenuta sia in condizioni di riposo che di aumentato metabolismo miocardico.

Il rilascio in quantità superiori a quella basale viene anche stimolato dai prodotti della trombosi (trombina) e dalle piastrine che si aggregano (serotonina, ADP).

Anche lo stress di parete sulle cellule endoteliali, indotto dall'aumentato flusso, attiva la NO sintetasi: la vasodilatazione delle arteriole produce una dilatazione consensuale delle arterie a monte. Si tratta di un originale meccanismo di adattamento mediante il quale la resistenza totale coronarica è calibrata sul controllo metabolico (predominante a livello arteriolare) e il diametro delle arterie a monte è regolato in base allo stress di parete dell'endotelio. La risposta allo shear-stress delle arterie coronarie prossimali è finemente regolata, in modo da non essere esagerata (con il rischio di trombosi da stasi) o troppo scarsa (eventuale danno endoteliale da alto flusso).

Il rilascio di ossido nitrico da parte dell'endotelio mediato dallo stress di parete è una forma di controllo a feedback positivo. Il feedback positivo rappresenta potenzialmente un circolo vizioso nel quale la vasodilatazione esita in un aumento del flusso, che a sua volta aumenta lo stress di parete sull'endotelio, con ulteriore vasodilatazione.

Si può quindi concludere che l'ossido nitrico regola principalmente il tono dei vasi a monte dell'albero arteriolare e ha un effetto scarso sulle resistenze coronariche totali.

PROSTAGLANDINE¹⁰

Le prostaglandine sono metaboliti dell'acido arachidonico rilasciati nel circolo coronarico in corso di ipossia, anossia o occlusione coronarica. La regolazione del tono vascolare da parte di questi metaboliti prevede l'attivazione dell'adenilato ciclasi e la fosforilazione di una heat shock protein (HSP20), particolarmente accentuata in corso di ipossia. La produzione di prostaglandina G₂ per azione della ciclossigenasi è dipendente dalla concentrazione di ossigeno: riduzioni modeste della pO₂ ne favorirebbero la produzione e la conseguente azione vasodilatatoria; riduzioni della pressione parziale dell'ossigeno maggiori di 20 mmHg, invece, determinerebbero un'azione vasocostrittrice con un meccanismo direttamente dipendente dalla pressione e verosimilmente per cessazione della produzione delle

stesse prostaglandine. L'elevato rilascio di prostaglandine durante un'ipossia moderata da parte delle cellule endoteliali è probabilmente mediato dall'aumento della concentrazione citosolica di Ca^{2+} e dalla parallela attivazione della fosfolipasi A_2 .

Nonostante le numerose evidenze della regolazione del diametro dei vasi epicardici da parte delle prostaglandine, il loro ruolo durante ipossia rimane controverso in relazione a risultati discordanti ottenuti bloccando la via della ciclossigenasi durante ipossia.

FATTORI COSTRITTORI ENDOTELIO DERIVATI

L'endotelio non soltanto media la vasodilatazione, ma è anche una fonte di fattori vasocostrittori. Quelli meglio caratterizzati sono le endoteline. L'endotelina-1(ET-1) è un peptide di 21 aminoacidi che ha una potente azione vasocostrittrice. Sono state scoperte anche altre due endoteline (ET-2 e ET-3), ma l'endotelio produce solo ET-1. La sintesi di ET-1 è molto complessa, iniziando con una grande molecola precursore, preproendotelina, che viene processata a "grande endotelina" e alla fine convertita dall'azione dell'enzima di conversione dell'endotelina a ET-1 completamente attiva¹³.

A differenza dell'ossido nitrico, che può essere rilasciato rapidamente in risposta a vari stimoli vasodilatatori e poi inattivato entro pochi secondi, la costrizione ET-1 mediata ha un inizio lento e dura da ore a minuti. Gli agenti che stimolano la ET-1, come la trombina, l'angiotensina II, l'adrenalina o la vasopressina, svolgono tale azione attraverso la trascrizione de novo di RNA messaggero. Sulla base di queste considerazioni, è probabile che la ET-1 contribuisca alla regolazione del tono vascolare esercitando principalmente un'influenza vasocostrittrice tonica. Oltre alle sue proprietà vasoattive, la ET-1 svolge un importante ruolo nell'infiammazione e nell'aterogenesi.

FORZE COMPRESSIVE EXTRAVASCOLARI

FORZE COMPRESSIVE SISTOLICHE

Poiché la parete ventricolare durante la sistole comprime i vasi intramiocardici, la maggior parte del flusso coronarico per il ventricolo sinistro si verifica durante la diastole. Quindi, il cuore in contrazione ostacola il proprio apporto ematico. All'acme della sistole, vi è addirittura un flusso retrogrado nelle coronarie, particolarmente nei nasi intramurali e nelle piccole arterie epicardiche¹⁴.

La forza di compressione sistolica extravascolare ha due componenti: la pressione sistolica ventricolare sinistra intracavitaria, che si trasmette completamente al sub endocardio ma cade quasi a zero sulla superficie epicardica, e il restringimento vasale causato dalla compressione e dall'incurvamento delle arteriole che decorrono attraverso la parete ventricolare quando il cuore si contrae¹⁵.

L'effetto dello "strozzamento" della sistole sulla perfusione miocardica è particolarmente importante quando la pressione intraventricolare sistolica aumenta a livelli che superano la perfusione coronarica, come avviene nell'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro causato da stenosi aortica valvolare o sottovalvolare¹⁶, oppure con grave insufficienza aortica¹⁷. Poiché un aumento della frequenza cardiaca prolunga la durata totale del tempo sistolico per minuto e incrementa la richiesta di ossigeno, la tachicardia può indurre ischemia. L'importanza delle forze compressive extravascolari è notevolmente aumentata quando il tono vascolare coronarico è diminuito come può accadere durante la somministrazione di vasodilatatori arteriolari o durante vasodilatazione metabolica associata ad attività fisica.

Poiché le forze compressive esercitate dal ventricolo destro sono solitamente molto più basse di quelle del ventricolo sinistro, la perfusione ventricolare è ridotta ma non interrotta durante la sistole. Quando la pressione sistolica ventricolare destra è elevata (p.es., stenosi polmonari), il pattern fasico di flusso ematico delle arterie che per fondono il ventricolo destro è simile a quello del ventricolo sinistro.

FORZE COMPRESSIVE DIASTOLICHE

La perfusione coronarica o la pressione di spinta efficiente sono state identificate col gradiente pressorio tra le arterie coronariche e la pressioni o in atrio destro o in ventricolo sinistro in diastole, poiché il flusso coronarico drena principalmente in queste due camere durante questa fase del ciclo. Quando la perfusione coronarica è ridotta, il flusso ematico diastolico cessa appena la pressione coronarica di spinta raggiunge valori compresi tra 40-50 mmHg, la cosiddetta pressione a flusso zero (P_{zf})¹⁸. Questa pressione è determinata largamente dalle forze compressive diastoliche.

CONTROLLO NERVOSO E NEUROUMORALE

Il flusso coronarico è controllato prevalentemente da fattori locali metabolici, di autoregolazione ed endoteliali, che modificano il flusso ematico coronarico in relazione alla richiesta miocardica di ossigeno e alla pressione di perfusione di spinta. Il controllo nervoso della circolazione coronarica è complementare agli effetti locali.¹ Le arterie epicardiche e le arteriole coronariche sono estesamente innervate dalle fibre simpatiche e parasimpatiche¹, e sono espressi in queste localizzazioni i recettori adrenergici e muscarinici². La vasodilatazione coronarica si realizza per attivazione dei recettori beta-adrenergici, beta-1 presenti in prevalenza nelle arterie di conduzione e beta-2 in in prevalenza nelle arterie di resistenza. La vasocostrizione coronarica invece si ha per attivazione dei recettori alfa-adrenergici a seguito di blocco beta-adrenergico e/o per azione alfa-adrenergica riflessa.

Vasocostrizione mediata dai recettori α - adrenergici

L'attivazione dell'innervazione simpatica cardiaca (per esposizione al freddo, stati emotivi di stress ed esercizio fisico) comporta un aumento della frequenza e della forza contrattile del cuore da cui deriva un maggiore consumo miocardico di O_2 che a sua volta richiede una vasodilatazione coronarica (mediata dai sistemi di controllo metabolico locale) ed un aumento del flusso. La vasodilatazione metabolica locale si verifica principalmente nelle piccole arteriole (vasi di resistenza); a questa si

accompagna l'attivazione diretta dei recettori α -adrenergici siti sui vasi coronarici prossimali di medio e grosso calibro (vasi di conduttanza) che comporta lieve vasocostrizione. L'effetto vasocostrittore paradossale non condiziona significativamente il flusso coronarico in presenza di un controllo metabolico efficace⁴ e garantisce una redistribuzione del flusso trans murale verso il sub endocardio a rischio della parete ventricolare sinistra.

Questo effetto dell'attivazione alfa adrenergica non è semplicemente dovuto all'inversione del flusso intramurale, ma è anche associato ad una riduzione della compliance vasale e al flusso sistolico arterioso retrogrado ad ogni sistole¹⁹.

Vasodilatazione mediata dai recettori β -adrenergici

Contemporaneamente alla vasocostrizione delle arterie di grosso e medio calibro mediata dai recettori α -adrenergici, in seguito all'attivazione delle fibre simpatiche si verifica una attiva vasodilatazione delle arteriole coronariche mediata dai recettori β -adrenergici.

Durante l'esercizio fisico circa il 25% dell'aumento del flusso coronarico è dovuto alla norepinefrina (noradrenalina) rilasciata dalle terminazioni simpatiche cardiache, che agisce direttamente sui recettori β -adrenergici arteriolari. Il resto della componente vasodilatatoria (75%) è dovuta ai fattori metabolici locali.

Caratteristiche del controllo di feedforward

Il controllo del flusso coronarico mediato dai recettori α - e β -adrenergici è un classico esempio di meccanismo di controllo anterogrado (feedforward), che non richiede un segnale di errore per attivare i meccanismi di controllo a differenza del meccanismo di feedback.

Il controllo di feedforward può essere anche chiamato controllo parallelo o vincolato, perché l'attivazione dei recettori adrenergici nel circolo coronarico avviene in parallelo con quella dei recettori adrenergici nel miocardio.

Due variabili, come flusso e metabolismo cardiaci, possono essere strettamente accoppiate, perché hanno lo stesso segnale di controllo.

Quindi, durante l'esercizio fisico, la scarica simpatica al cuore aumenta la frequenza cardiaca e la contrattilità, e quindi il consumo miocardico di O₂, provocando contemporaneamente una vasodilatazione coronarica mediata dai recettori β-adrenergici. Ciò garantisce un apporto di O₂ al miocardio tale da soddisfarne l'aumentata richiesta metabolica.

Il vantaggio di un controllo di feedforward è che le due variabili possono essere modulate tra loro senza ritardi o errori. Il suo svantaggio è che esso non si autoregola, e se quindi si verifica un errore non ha modo di correggerlo. Un sistema di controllo combinato di feedback e di feedforward offre i vantaggi di entrambi i sistemi^{19,20}.

Controllo parasimpatico

Il ruolo dell'innervazione colinergica parasimpatica nel distretto circolatorio coronarico non è ancora del tutto chiaro. Differenti specie animali presentano variabili risposte all'acetilcolina^{21,22} in relazione alla duplice azione volta dal neurotrasmettitore, che causa contrazione del muscolo liscio e dilatazione endotelio-indipendente per rilascio di NO e altri fattori. Sebbene il rilascio di acetilcolina dai terminali sinaptici dei nervi si verifica a livello della giunzione media-avventiziale, si diffonde una quantità sufficiente a stimolare l'endotelio. Nell'uomo, quando la richiesta metabolica di ossigeno viene mantenuta costante, la stimolazione del sistema nervoso parasimpatico conduce alla dilatazione delle arterie epicardi che e delle arteriole coronariche solo in presenza di un endotelio intatto; nei pazienti con aterosclerosi o con altri fattori di rischio ad essa associati prevale un effetto vasoconstrictore, presumibilmente per mezzo dell'inibizione della formazione di AMPc.^{23,24,25} per capire il vantaggio fisiologico di questa regolazione specializzata saranno necessari ulteriori studi.

**RISERVA
CORONARICA**

RISERVA CORONARICA²⁶

La riserva di flusso coronarico (coronary flow reserve, CFR) è definita come il massimo incremento del flusso coronarico in risposta ad uno stimolo iperemico.

L'iperemia reattiva massimale è ottenuta attraverso la dilatazione delle arteriole di resistenza e rappresenta in parte una risposta guidata dalla necessità di compensare il debito di ossigeno.

Nella pratica clinica la CFR viene espressa come il rapporto tra il flusso durante dilatazione coronarica massimale e il flusso basale. Le arterie coronarie vengono sottoposte ad uno stimolo o ad uno stress che ne comporti la vasodilatazione, e di conseguenza un aumento del flusso coronarico. La vasodilatazione "massimale" può essere indotta da farmaci (es. adenosina, papaverina, dipiridamolo) o dall'esercizio fisico. Quando il circolo coronarico è dilatato farmacologicamente, il flusso è fortemente pressione-dipendente (non c'è autoregolazione) e la riserva di vasodilatazione, in assenza di stenosi coronariche e di alterazioni del microcircolo, varia unicamente in funzione della pressione arteriosa.

La transitoria occlusione coronarica mediante palloncino da angioplastica, sebbene provochi un incremento di tre volte o ancora maggiore del flusso ematico, non può essere utilizzato a scopi diagnostici al di fuori di un contesto di angioplastica²⁷.

Negli anni sono state proposte e studiate diverse metodiche per la misurazione della riserva coronarica, al fine di ottenere un parametro funzionale riguardante il circolo coronarico che si affianchi e che completi i dati ottenibili attraverso le altre metodiche disponibili nella pratica clinica per l'indagine morfo-funzionale dell'attività cardiaca

MISURAZIONE INVASIVA DELLA RISERVA DI FLUSSO CORONARICO

Si tratta di metodiche utilizzate durante cateterismo cardiaco.

Il Doppler flow-wire, introdotto da Benchimol e, successivamente, da Hartley and Cole, negli anni Settanta, prevede l'utilizzo di guide analoghe ai fili guida utilizzati in interventistica, ma fornite di un trasduttore Doppler posto nella parte distale (a livello della punta o lateralmente). Esso consente di valutare il flusso coronarico basale all'interno di un ramo coronarico epicardico e di stimare le modificazioni indotte sulla velocità di flusso da uno stimolo iperemico, quale l'infusione di adenosina, ottenendo in questo modo dati diretti sulla fisiologia del circolo coronarico e sulla sua capacità di riserva. La metodica è stata proposta come ausilio durante le procedure di angioplastica, quando le immagini angiografiche o lo studio ultrasonografico intravascolare (IVUS) non forniscono dati sufficienti per la valutazione del grado di ischemia inducibile da una lesione intermedia. Diversi laboratori di emodinamica hanno utilizzato i valori della riserva di flusso coronarico (CFVR) ottenuti attraverso tale metodica per la stratificazione dei pazienti con lesioni intermedie, decidendo di sottoporre a PTCA coloro che presentavano un valore di CFVR $< 2^{27}$. Lo studio ILIAS (Intermediate Lesions: Intracoronary flow Assesment versus ^{99m}Tc -MIBI SPECT) condotto nel 2002 ha dimostrato il valore prognostico della riserva coronarica valutata attraverso la metodica flow-wire, con follow-up di circa un anno in pazienti con lesioni intermedie, associate a malattia multivasale, concludendo che il rinvio della procedura di PTCA in questi pazienti consente una stratificazione del rischio più accurata ed è sicuro per valori di CFVR $\geq 2^{28}$. Inoltre la misura della riserva di flusso con Doppler intracoronarico, immediatamente dopo una PTCA con impianto di stent, viene utilizzata in alcuni laboratori per la verifica dell'efficacia della procedura stessa.

Il Doppler flow-wire presenta, tuttavia importanti limitazioni, sia per quanto riguarda il suo utilizzo nella valutazione della riserva coronarica, sia per quanto riguarda la sua applicazione immediatamente dopo le procedure di angioplastica. Nel primo caso, infatti, non si può non tenere in considerazione l'elemento di disturbo sul profilo della velocità di flusso del volume campione rappresentato dalla stessa sonda ecografica presente sulla guida, con conseguente alterazione dei dati di riserva ottenuti. L'utilizzo post-angioplastica, inoltre, presenta ulteriori limitazioni in quanto può sottostimare la riserva di flusso a causa dell'iperemia reattiva e dello stunning

microvascolare; un'alta percentuale di pazienti può infatti presentare una ridotta riserva di flusso coronarico, pur in assenza di stenosi residua. Altri fattori che limitano l'impiego del Doppler flow-wire sono rappresentati dall'impiego del mezzo di contrasto iodato e di farmaci vasoattivi, che possono produrre instabilità vasale, e dalla necessità di prolungare i tempi della procedura nonché di utilizzare ulteriori cateteri. Non vanno ignorati, infine, gli effetti dei cateteri e dei cateteri guida sull'endotelio.

Anche il rapporto tra velocità di flusso diastolico e sistolico è stato utilizzato per valutare la gravità delle stenosi. Mentre nelle arterie normali, la velocità di flusso diastolico supera molto la velocità di flusso sistolico, le due velocità di flusso sono più simili distalmente alle stenosi significative. Un rapporto inferiore a 1,7 è stato utilizzato per definire stenosi significative²⁹.

La riserva di flusso miocardico frazionaria (FFR) è un indice della severità funzionale delle stenosi coronariche, introdotto recentemente, che viene calcolato solo da misurazione di pressorie simultanee prossimali e distali ad una stenosi ottenuta con una sonda metallica per il monitoraggio pressorio. La FFR rappresenta la frazione del flusso coronarico massimale normale che può esser raggiunta in un'arteria in cui il flusso è ridotto da una stenosi coronarica. Il concetto di FFR è fondato sull'osservazione che durante iperemia massimale la perfusione miocardica è completamente dipendente dalla pressione. Quindi, il flusso ematico massimale in presenza di una stenosi è determinato dalla pressione di spinta distale della stenosi (P_D), mentre il flusso ematico massimale teorico in condizioni normali è determinato dalla pressione prossimale alla stenosi (P_P). La FFR è calcolata durante iperemia massimale, ottenuta con adenosina o papaverina come $FFR = P_D / P_P$.

Un valore di FFR inferiore al 0,75 è tipicamente associato con altri segni obiettivi di ischemia miocardica. Si è dimostrato che il calcolo della FFR nei pazienti con stenosi di moderata severità è un indice utile della severità funzionale delle stenosi e della necessità di effettuare una rivascolarizzazione coronarica³⁰, come finemente documentato dal FAME trial, studio pubblicato recentemente sul NEJM dal gruppo di de Bruyne e coll.

Questo studio ha arruolato 1005 pazienti affetti da malattia coronarica multivasale e candidati a PCI con impianto di stent medicato in 20 differenti centri negli Stati Uniti e in Europa; tutti i soggetti venivano assegnati in maniera random a ricevere un

trattamento percutaneo guidato solo dall'angiografia ovvero anche dalla valutazione FFR, per cui, in quest'ultimo gruppo solo i pazienti con valori di FFR di 0.80 o meno venivano sottoposti a PCI. L'end point primario dello studio era rappresentato dall'incidenza di morte, infarto miocardico non fatale e TVR a un anno. La percentuale di eventi avversi ad un anno risultava essere del 18.3% nel "gruppo solo angiografia" rispetto al 13.2% nel "gruppo FFR". Inoltre il 78% dei pazienti del "gruppo solo angiografia" risultava libero da eventi avversi ad un anno rispetto all'81% nel "gruppo FFR" ($p= 0.20$). In conclusione, quindi, questo importante trial dimostra che la valutazione routinaria della FFR in pazienti con malattia coronarica multivasale riduce in maniera significativa il tasso di MACE ad un anno di follow-up.

MISURAZIONE NON INVASIVA DELLA RISERVA DI FLUSSO

La scintigrafia perfusionale miocardica sotto sforzo con radionuclidi (tallio-201, sestamibi) è ampiamente utilizzata per quantificare la riserva di flusso. Storto e coll. hanno dimostrato una buona correlazione tra i valori di riserva di flusso coronarico ottenuti mediante valutazione quantitativa delle immagini SPECT e quelli derivanti dall'utilizzo del Doppler flow-wire, nonché una bassa variabilità inter e intraoperatore³¹. Non si può non tenere in considerazione il fatto che nella SPECT vengono utilizzati traccianti la cui estrazione ad opera del miocardio dipende dalla velocità del flusso ematico ma anche dalla frequenza cardiaca: a frequenze elevate, infatti, la valutazione SPECT può sottostimare la riserva di flusso coronarico proprio in virtù della limitazione nell'estrazione del tracciante legata alla frequenza.

Anche la tomografia ad emissione di positroni è stata proposta come metodica non invasiva per la valutazione della riserva di flusso coronarico, mediante l'utilizzo dei traccianti radioattivi estratti a livello miocardico (carbonio-11, ossigeno-15, N13-ammoniaca, rubidio-82). L'ammoniaca-N13 è il tracciante più utilizzato. Dopo somministrazione endovenosa, esso entra nelle cellule per diffusione passiva e viene trattenuto nel miocardio per incorporazione come glutammina nel pool amminoacidico. La sintesi della glutammina è il fattore limitante la captazione intramiocardica dell'N13-ammoniaca (nel pool ematico è in equilibrio con lo ione ammonio). L'estrazione del tracciante al primo passaggio è intorno al 100%; tuttavia la quota di captazione varia in funzione del tempo che intercorre tra il momento dell'infusione e quello dell'acquisizione tomo scintigrafica, riducendosi all'aumentare del flusso coronarico. Considerando un modello tricompartmentale (vascolare, extravascolare e metabolico), ed assumendo come costante la quota di conversione dell'ammoniaca marcata nell'amminoacido glutammina, tecniche sofisticate di acquisizione, che utilizzano la fase precoce di captazione, consentono di stimare quantitativamente il flusso miocardico regionale e globale a riposo e dopo stress (fisico o farmacologico). Il maggior limite della PET, che ne ostacola la diffusione nella pratica clinica, è legato ai costi relativamente alti, alla complessità della tecnica, nonché alla necessità di esporre a radiazioni il paziente³².

Il significato funzionale di una stenosi coronarica è valutabile con risonanza magnetica mediante la sequenza phase contrast che rappresenta un mappa di velocità per cui l'intensità di segnale corrispondente ad ogni pixel all'interno del vaso è

funzione lineare della velocità del flusso. Hundley et al. hanno valutato il flusso coronarico basale e dopo adenosina nella discendente anteriore. I valori di riserva coronarica correlavano strettamente con la gravità della stenosi e la riserva coronarica valutata invasivamente. Considerando un valore limite di riserva coronarica di 1,7 la sensibilità e specificità per la diagnosi di stenosi coronariche > 70% erano del 100% e 83% rispettivamente. La stessa sequenza è stata applicata per la diagnosi di restenosi in presenza di stent coronarico. La riserva coronarica era di 3 ± 0.6 in presenza di pervietà dello stent e di 1.1 ± 0.3 in presenza di restenosi maggiore del 70%. Considerando un valore limite di riserva coronarica di 2.0 sensibilità e specificità per la diagnosi di stenosi > 70% erano rispettivamente del 100% e 89%³³. Da queste considerazioni deriva che la Risonanza Magnetica consente di studiare in maniera non invasiva non solo la morfologia delle coronarie e la individuazione delle alterazioni aterosclerotiche ma anche di caratterizzare la compromissione funzionale del circolo coronarico³⁴.

Solo nell'ultima decade lo studio della riserva di flusso coronarico è entrato nei laboratori di ecocardiografia, con la valutazione integrata del flusso coronarico con metodica Doppler durante uno stress farmacologico con agenti vasodilatatori. Con l'impiego dell'ecocardiografia sia trans esofagea (campionando i segmenti coronarici prossimali), sia trans toracica (campionando i segmenti coronarici medio distali), il profilo della velocità di flusso coronarico viene registrato con l'impiego del Doppler ad onda pulsata in accordo con la fascità del flusso coronarico³⁵. Per convenzione, il rapporto tra la velocità di flusso all'iperemia e quella di base inferiore a 2 identifica una riserva patologica mentre valori superiori a 2,5 vengono considerati normali. L'intervallo compreso tra questi due termini identifica una riserva "borderline"³⁶.

FARMACI IN ECOCARDIOGRAFIA DA STRESS³⁹

Dobutamina

La dobutamina è un agonista dopaminergico e adrenergico, cronotropo ed inotropo positivo che, durante infusione endovenosa, aumenta la richiesta di ossigeno miocardica in maniera simile a quanto accade nell'esercizio fisico.

Viene utilizzata durante ecocardiogramma da stress farmacologico secondo un protocollo che prevede la somministrazione per via endovenosa di dosi scalari partendo da 5-10 µg/kg/min, fino ad un massimo di 40 µg/kg/min. Se a questa dose non è stata raggiunta la frequenza massimale, si può associare atropina.

Gli effetti collaterali (aritmie, dolore precordiale e ipotensione paradossa) possono essere controllati somministrando propranololo.

Dipiridamolo

L'effetto vasodilatante del dipiridamolo è correlato agli aumentati livelli plasmatici di adenosina endogena.

Gli effetti collaterali sono dolore precordiale, ipotensione sistemica e capogiro, e possono essere controllati con l'infusione di aminofillina.

Adenosina

L'adenosina è un farmaco utilizzato nella terapia delle aritmie sopraventricolari in virtù della sua attività dromotropa e cronotropa negativa. A livello coronarico, è un vasodilatatore puro del microcircolo⁴⁰ con scarsi o nulli effetti sul diametro delle grandi arterie epicardiche, da cui l'ampio utilizzo nella valutazione della riserva coronarica con l'ecografia color Doppler.

L'infusione lenta ed il bolo di adenosina hanno dimostrato pari efficacia nella determinazione della riserva coronarica.

I vantaggi di questo farmaco, che lo rendono la molecola più maneggevole tra le sostanze in grado di indurre vasodilatazione coronarica "massimale", sono la rapidità di metabolizzazione (i suoi effetti scompaiono dopo pochi secondi dalla fine dell'infusione) e la scarsità di effetti collaterali⁴¹.

Infatti, l'unico effetto collaterale immediato è quello di provocare in un certo numero di casi broncocostrizione ed iperventilazione i cui meccanismi non sono stati

ancora del tutto spiegati, anche se si ipotizza siano dovute ad un legame dell'adenosina con recettori siti a livello centrale^{42,43}.

Tale broncocostrizione è comunque raramente così intensa da comportare la sospensione dell'esame, né tantomeno costituisce una situazione di emergenza per la vita del paziente; a scopo cautelativo comunque si preferisce evitare l'uso di adenosina in soggetti affetti da broncopneumopatie croniche ostruttive (asma o bronchite cronica) per cui sono stati riportati in letteratura casi di insufficienza respiratoria acuta.

Altri effetti collaterali meno frequenti sono flushing, cefalea, dolore precordiale e blocco atrio-ventricolare.

La possibilità di utilizzare l'aminofillina come antagonista in caso di effetti indesiderati gravi contribuisce alla "safety" di tale molecola .

ATP

Precursore dell'adenosina, recentemente introdotto come farmaco alternativo per l'imaging cardiaco durante stress test e, particolarmente, nella valutazione della riserva coronarica mediante ecocardiografia transtoracica

Il meccanismo d'azione è simile a quello dell'adenosina, con induzione della massima vasodilatazione del microcircolo coronarico, senza influire sul calibro delle arterie epicardiche.

Tuttavia, a differenza dell'adenosina, l'ATP sembra avere un profilo di tollerabilità migliore, inducendo un aumento minore della frequenza cardiaca nonché effetti più lievi di iperventilazione, riducendo in tal modo le difficoltà nella visualizzazione del flusso coronarico durante iperemia.

RIPERCUSSIONI SUL FLUSSO CORONARICO DELLA PRESENZA DI STENOSI

Il flusso coronarico a riposo non rappresenta un indice sensibile di stenosi dei rami epicardici, in quanto risulta alterato solo a partire da stenosi dell'85-90%, mentre durante dilatazione massimale del microcircolo varia in maniera inversamente proporzionale al grado di stenosi, iniziando a ridursi già per stenosi del 40%. Inoltre, il rapporto tra pressione di perfusione e flusso coronarico durante massima vasodilatazione, normalmente di tipo lineare, diviene di tipo curvilineo per stenosi $\geq 50\%$ (Fig.7).

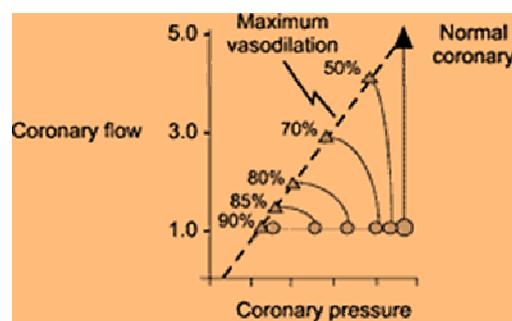


Fig. 7: Relazione tra riduzione della pressione attraverso una stenosi e del flusso attraverso la stenosi (Da Klocke: Measurement of coronary blood flow and degree of stenosis)

I vasodilatatori come dipiridamolo ed adenosina, dilatando le arteriole coronariche di resistenza, riducono la pressione di perfusione distalmente alla stenosi e, aumentando il flusso subepicardico, aboliscono il meccanismo dell'autoregolazione (“furto coronarico transmurale”). Ciò comporta una riduzione flussimetrica che è tanto maggiore quanto più severa è la stenosi. L'energia pressoria del flusso pre-stenotico viene trasformata, infatti, in energia cinetica (flusso ad alta velocità) nel punto della stenosi, ed in energia turbolenta (flusso a bassa velocità) e quindi in riduzione del flusso nel tratto post-stenotico⁴⁴.

Da queste considerazioni è facilmente intuibile come la riduzione del flusso iperemico in presenza di una stenosi coronarica sia legata alle caratteristiche della stenosi, quali severità e lunghezza.

Le alterazioni della riserva coronarica potranno manifestarsi come riduzione della riserva (per stenosi > 40%), riserva nulla (per stenosi > 90%) e, infine, valori negativi di riserva (come si può osservare in caso di “furto coronarico”).

Valori nulli di riserva in presenza di stenosi severe sono legati alla vasodilatazione già massimale presente in condizioni di riduzione del flusso a riposo, pertanto il microcircolo cardiaco non può rispondere ulteriormente ad uno stimolo vasodilatante.

Il flusso coronarico può, inoltre, presentare a riposo velocità elevate, in assenza di stenosi severe, in tutte le condizioni in cui, per cause cardiologiche o non cardiologiche, il consumo basale di ossigeno da parte del miocardio risulta aumentato (ad esempio tachicardia, anemia, ipertiroidismo, disfunzioni valvolari severe, stato ansioso)

Una caratteristica del pattern della velocità di flusso che fornisce importanti informazioni riguardo la resistenza del microcircolo a valle del tratto esplorato, è rappresentata dal grado di pendenza e dal tempo di decelerazione della velocità. Yawakura e coll, in uno studio condotto su pazienti sottoposti a rivascolarizzazione dopo infarto miocardico acuto anteriore, hanno proposto come indice di no-reflow, e dunque di alterazione del circolo a valle, oltre ad un basso picco sistolico di velocità e ad un picco diastolico maggiore, anche una pendenza della curva più ripida.

Il significato del grado di pendenza del pattern di velocità ed il tempo di decelerazione, tuttavia, può essere compreso solo alla luce di alcune considerazioni: in fisica, un tempo di decelerazione breve correla con un miglior profilo di pervietà del sistema idraulico, piuttosto che con un aumento delle resistenze; nella pratica clinica, anche in condizioni di alterata funzionalità microvascolare, la velocità di flusso coronarico è caratterizzata da un flusso diastolico lentamente decrescente, e da un aumentato tempo di decelerazione. Ciò è dovuto alla elevata resistenza del microcircolo legata ai meccanismi di autoregolazione. Durante stress vasodilatante, invece, la resistenza al flusso diminuisce marcatamente e, di conseguenza, aumenta la pendenza della curva di velocità del flusso.

In soggetti normali la somministrazione di vasodilatatori che agiscono sulle resistenze microvascolari determina un minor tempo di decelerazione ed una maggior pendenza della curva di velocità, mentre pazienti con stenosi coronariche presentano un tempo di decelerazione inversamente correlato al grado di severità della stenosi.

Vi sono altri fattori che possono modificare il flusso coronarico a riposo o durante vasodilatazione massimale anche in condizioni fisiologiche, rappresentando possibili

variabili confondenti nell'analisi della riserva di flusso coronarico. Innanzitutto, poiché il flusso coronarico varia in modo direttamente proporzionale alla pressione durante vasodilatazione massima, il valore assoluto della riserva varia parallelamente alle modifiche della pressione arteriosa. Un altro fattore è rappresentato dalla forza di compressione sistolica extravascolare, con le sue due componenti: la pressione sistolica intracavitaria del ventricolo sinistro – il cui incremento, essendo trasmesso soprattutto al subendocardio, determina diminuzione del flusso sistolico ed aumento del flusso diastolico a riposo da cui deriva una riduzione della riserva – ed il restringimento vasale causato da compressione e stiramento durante la sistole delle piccole arterie intramurali. Anche le variazioni della frequenza cardiaca hanno importanza ed infatti la tachicardia può causare valori più bassi di riserva coronarica, poiché riduce la durata della diastole, prolungando la durata della fase sistolica, inoltre aumenta la richiesta miocardica di ossigeno determinando vasodilatazione già in condizioni basali. Nella stima della RFC, particolarmente quando le misurazioni sono ripetute ad uno stesso paziente più volte nel tempo o paragonate tra gruppi di pazienti, è pertanto indispensabile tenere in considerazione l'effetto di questi fattori, indipendentemente dalla presenza di una stenosi coronarica.

INTRODUZIONE ALLO STUDIO

Un'ampia messe di dati presente in letteratura ha documentato il ruolo diagnostico della misurazione noninvasiva della riserva coronarica mediante ecocardiografia transtoracica Doppler ad alta risoluzione in differenti scenari clinici quali la restenosi intrastent, l'infarto miocardico acuto, la valutazione dei condotti arteriosi dei bypass aortocoronarici, le occlusioni croniche totali e le sindromi coronariche acute¹⁻⁶

D'altro canto, esistono ad oggi scarse evidenze scientifiche che supportino l'utilizzo di questo versatile strumento diagnostico per fini più squisitamente prognostici e di valutazione del follow-up a distanza di pazienti affetti da malattia coronarica.

In effetti pochi studi minori, inficiati dall'esigua numerosità del campione⁴⁵⁻⁴⁸ hanno valutato il peso degli indici di riserva di flusso coronarico misurata mediante ecocardiografia Doppler ad alta risoluzione nel predire la prognosi a breve e lungo termine di pazienti affetti da cardiopatia ischemica in contrasto con il ruolo universalmente accettato di altre metodiche di imaging noninvasivo quali il test ergometrico,⁴⁹ la PET⁵⁰ e la scintigrafia miocardica.⁵¹⁻⁵³

Infatti numerosi studi precedenti condotti in prevalenza su popolazioni di sesso maschile hanno sottolineato l'importanza dei risultati del test ergometrico nel determinare l'outcome di pazienti affetti da malattia coronarica mentre il significato prognostico dello stesso test nei soggetti di sesso femminile è più dibattuto. Ciononostante, seppur riconoscendo i limiti intrinseci della metodica, alcuni parametri funzionali quali lo score di Duke all'esercizio, la risposta cronotropa all'esercizio e il recupero della frequenza cardiaca si configurano come potenti predittori indipendenti di rischio coronarico.

Inoltre, numerosi studi riguardanti la scintigrafia miocardica perfusionale con talio 201 hanno dimostrato che i pazienti con documentati difetti di perfusione all'imaging scintigrafico presentano un rischio aumentato di sviluppare eventi cardiaci maggiori⁵³, dimostrando inequivocabilmente che una stratificazione del rischio che comprenda anche l'imaging di perfusione miocardica produce un'informazione prognostica superiore.

Per ultimo, studi recenti documentano che l'esecuzione della PET in pazienti con probabilità intermedia pretest di sviluppare malattia coronarica risulta in una diminuzione del 50% del ricorso a studio coronarografico e alla rivascolarizzazione

miocardica chirurgica mediante bypass aortocoronarico, un risparmio del 30% per quanto attiene ai costi delle procedure e, complessivamente, a eccellenti risultati al follow-up ad 1 anno in confronto con la scintigrafia miocardica, configurandosi come il gold standard nel panorama delle metodiche non invasive nella stratificazione prognostica di pazienti affetti da cardiopatia ischemica⁵⁰.

D'altro canto, il ruolo prognostico di metodiche invasive come la coronarografia selettiva è stato fortemente sottolineato circa 20 anni dai risultati dello studio CASS, Coronary Artery Surgery Study, , una pietra miliare nella letteratura scientifica che ha chiaramente dimostrato come l'outcome di pazienti affetti da malattia coronarica può essere ragionevolmente desunto da tre semplici indici valutati durante uno studio coronarografico di routine: il numero di vasi malati, la percentuale di malattia aterosclerotica nei segmenti prossimali dei vasi coronarici e il WMSI⁵⁴. Questi tre indici angiografici rendono conto da soli dell'84% delle informazioni prognostiche disponibili mentre la sopravvivenza a sei anni varia tra il 16 e il 93% a seconda dei valori di questi tre indici⁵⁵

In questo ambito, la valutazione noninvasiva della riserva coronarica mediante ecocardiografia transtoracica ad alta risoluzione si è inserita, finora, come marker diagnostico dotato di alta specificità e sensibilità che sembra aggiungere un supporto quantitativo alla natura squisitamente qualitativa degli studi di cinetica globale e segmentarla del ventricolo sinistro del laboratorio ecocardiografico tradizionale.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare il ruolo della misura diretta del flusso coronarico nel segmento medio distale dell'arteria discendente anteriore mediante ecocardiografia transtoracica Doppler ad alta risoluzione e della valutazione della riserva coronarica mediante infusione venosa di vasodilatatori quali l'adenosina o ATP nella stratificazione del rischio di pazienti valutati per malattia coronarica nota o sospetta.

Un importante tema di dibattito nell'epidemiologia cardiovascolare è infatti il potere predittivo dei fattori di rischio analizzato con analisi multivariata⁵⁶⁻⁵⁸. Molti metodi alternativi sono stati sviluppati⁵⁹⁻⁶¹, ma solo le reti neurali artificiali sono diventate popolari nelle applicazioni mediche⁶²⁻⁶³, grazie alla relativa ampia disponibilità di software gratuiti, commercializzabili e condivisibili e all'avanzamento tecnologico del personal computer (vedi: <http://neuralnetworks.ai-depot.com/Software.html>). Questi metodi alternativi nascono dallo sforzo di colmare i limiti intrinseci di metodiche quali la regressione logistica⁶⁴, la cui accuratezza predittiva raramente supera il 75% nella maggior parte degli studi clinici o epidemiologici in ambito cardiovascolare⁶⁵⁻⁶⁷, quando accuratamente eseguita mediante le curve "receiver operating characteristic" (ROC) curves⁶⁸⁻⁷⁰ e i confronti tra le curve ROC⁷¹⁻⁷³

Lo scopo dello studio è stato, quindi, di analizzare il valore predittivo della valutazione noninvasiva della CFR nel territorio della LAD:

- di identificare i pazienti liberi da eventi avversi e pazienti che sviluppano eventi cardiaci maggiori nel follow up a distanza
- di valutare la prognosi di pazienti che mostrano una presentazione clinica di dolore toracico atipico e un quadro elettrocardiografico e biochimico di non univoca interpretazione

MATERIALI E METODI

Popolazione La popolazione iniziale di studio era rappresentata da 826 pazienti (670 maschi, 156 femmine, età media 61 +/- 11) arruolati consecutivamente nel periodo compreso tra il mese di Ottobre del 1999 e il mese di Gennaio del 2006 e giunti alla nostra osservazione con differenti indicazioni cliniche quali precordialgie tipiche o dolori toracici atipici, controlli della funzionalità di stent coronarici e bypass aortocoronarici, sindromi coronariche acute e cardiomiopatie.

Tutti i pazienti venivano sottoposti a valutazione noninvasiva della CFR nel segmento medio distale della LAD mentre in 89 pazienti lo studio veniva eseguito anche nel territorio dell'arteria discendente posteriore (PD).

A partire dagli 826 pazienti inizialmente selezionati per lo studio, 46 (5,6%) sono stati esclusi perchè considerati "lost" al follow-up mentre 227 (27,5%) non sono stati considerati nell'analisi finale perché sottoposti a una strategia di rivascolarizzazione chirurgica o percutanea prima della valutazione della CFR, per evitare di inserire un bias di valutazione nell'analisi dei dati.

Nel gruppo di 780 pazienti per cui sono stati ottenuti dei dati completi di follow-up in circa il 70% dei casi è stato possibile ottenere dei dati precisi e affidabili relativi allo studio coronarografico dopo la valutazione della CFR; nel 30% dei restanti pazienti i dati angiografici risultavano carenti vuoi perché la coronarografia era stata già eseguita prima del test (pazienti già sottoposti a rivascolarizzazione percutanea o chirurgica) vuoi per le caratteristiche atipiche della sintomatologia dolorosa riferita da un sottogruppo di pazienti che non veniva quindi sottoposto a coronarografia selettiva di routine.

In conclusione la popolazione definitiva di studio era rappresentata da 553 pazienti.

Le caratteristiche cliniche, demografiche ed ecocardiografiche della popolazione di studio sono riportate in tabella 1.

I seguenti fattori di rischio, analizzati alla presentazione del paziente, sono stati considerati per l'analisi:

- età, in anni, arrotondata alla data del compleanno più vicino;
- valori totali di colesterolo (in mg/dl) misurati in campioni di sangue casuale usando il metodo descritto da Anderson e Keys⁷⁴;

- pressione sanguigna sistolica, in mmHg, misurata al braccio destro in posizione supina, con sfigmomanometri al mercurio da parte di medici esperti seguendo la procedura descritta da WHO Cardiovascular Survey Methods Manual ⁷⁵;
- numero stimato di sigarette fumate al giorno
- la presenza di diabete mellito, valutata secondo i criteri del National Diabetes Data Group⁷⁶

Tutti i pazienti dovevano rispettare i seguenti criteri di inclusione: 1) la valutazione della CFR veniva eseguita per malattia coronarica nota o sospetta 2) arruolamenti in un programma di follow-up.

I criteri di esclusione erano invece rappresentati da:

- Insufficienza cardiaca congestizia
- Frazione di eiezione $\leq 40\%$
- Patologia valvolare significativa
- Aneurisma apicale del ventricolo sinistro
- Bronco pneumopatia cronica ostruttiva (asma e bronchite cronica)
- Sindrome del PR corto
- Blocco atrio-ventricolare di II e III grado.

I pazienti arruolati erano in wash-out terapeutico da farmaci potenzialmente in grado di alterare la riserva coronarica (come il verapamil) ed erano digiuni da almeno 12 ore per evitare l'assunzione di alimenti contenenti metilxantine (caffè, the, coca-cola ecc.).

Tutti i pazienti, dopo la spiegazione dell'esame da parte del medico esecutore, hanno compreso e sottoscritto il consenso informato prima di partecipare al protocollo di studio.

I pazienti con intervalli di PR inferiori alla norma venivano studiati con cautela per il rischio raro ma minaccioso di insorgenza di fibrillazione atriale indotta da infusione venosa di adenosina.

I dati di CFR sono stati raccolti e analizzati da due operatori esperti, non coinvolti nell'inquadramento diagnostico e nell'approccio terapeutico dei pazienti della popolazione in studio

Ecocardiografia

E' stato utilizzato un sistema ad ultrasuoni Sequoia C256 Acuson-Siemens (Mountain View, California) caratterizzato da:

- Capacità di matrice fasica e lineare
- Sorgente ultrasonografica a 256 canali
- Imaging armonico tissutale (NHTI)
- Analisi del segnale in fase ed ampiezza

L'ecocardiogramma standard è stato eseguito in tutti i pazienti reclutati con valutazione della cinetica globale e segmentaria del ventricolo sinistro e determinazione del Wall Motion Score Index (WMSI). Il ventricolo sinistro è stato suddiviso in 16 segmenti secondo la classificazione suggerita dall'American Society of Echocardiography. L'analisi della cinetica regionale è stata definita come segue: normale=1, ipocinetica=2, acinetica=3, discinetica=4.



Al sistema ultrasonografico è stato collegato un trasduttore transtoracico dedicato da 7 MHz (3,5 MHz in color Doppler) . Il limite di Nyquist del color Doppler è stato portato a 11-17 cm/sec. Posto il paziente in decubito laterale sinistro, il segmento medio-distale dell'arteria coronarica discendente anteriore è stato visualizzato ponendo il trasduttore tra il quarto ed il quinto spazio intercostale sinistro, ottenendo

in tal modo una proiezione 2 camere modificata, dalla quale, ruotando leggermente il trasduttore superiormente e medialmente, si raggiunge il miglior allineamento con il solco interventricolare (Fig.11). Il fuoco è stato posto sul campo prossimale in modo da ottenere una immagine bidimensionale dell'apice, della parete anteroseptale del cuore, dove decorre la discendente anteriore.

Il flusso coronarico è stato ricercato nel segmento medio-distale della DA sotto la guida del Color Doppler fino all'apparire di un segnale di flusso diastolico. La velocità di flusso è stata misurata utilizzando il Doppler pulsato.

Attraverso una cannula venosa in vena cubitale, è stata infusa adenosina (140 mcg/kg/min per 90 sec) o ATP (5 mg in 20 secondi) per indurre una dilatazione massimale del microcircolo ed un rapido raggiungimento del plateau di flusso coronarico. Sono stati misurati la velocità di flusso diastolico di picco a riposo e durante iperemia ed è stata calcolata la riserva coronarica, data dalla formula:

$$CFR = \frac{\text{velocità di flusso all'iperemia}}{\text{velocità di flusso basale}}$$

Una CFR < 2 è stata considerata predittiva di stenosi coronarica significativa. Durante il test sono stati monitorati elettrocardiogramma e pressione arteriosa. Non è stato mai necessario utilizzare agenti di contrasto, quali tra i più noti in commercio il Levovist, allo scopo di migliorare l'imaging coronarico.

Tutti gli studi sono stati registrati e immagazzinati su disco ottico. I parametri di flusso coronarico sono stati analizzati off-line attraverso il pacchetto di calcolo preconstituito dell'apparecchiatura ecocardiografica. Almeno tre profili ottimali della velocità diastolica di picco sono stati misurati per ogni esame mentre successivamente è stata calcolata la media dei singoli risultati. Tutti gli osservatori venivano guidati da un investigatore senior (PV), che garantiva la correttezza nel processo di acquisizione e interpretazione dei dati. La variabilità intra e interosservatore valutate in precedenza per le registrazioni Doppler nel nostro laboratorio erano <10%.

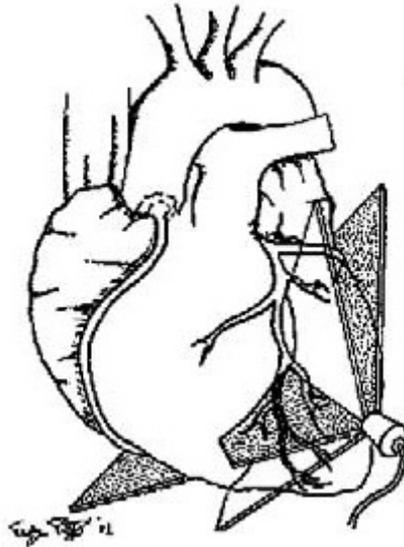


Fig.11: Disegno schematico del rapporto tra trasduttore e discendente anteriore
(da Voci et all. Measurement of Coronary Flow Reserve in the Anterior and Posterior
Descending Coronary Arteries by Transthoracic Doppler Ultrasound Am J Cardiol
2002;90:988–991)

Coronarografia selettiva

Circa il 70% dei pazienti della popolazione di studio sono stati sottoposti a coronarografia selettiva secondo le tecniche standard di Judkins o Sones e l'utilizzo di un approccio percutaneo per via femorale o radiale, a discrezione dell'operatore. Il cardiologo interventista non era a conoscenza dei risultati della valutazione ecocardiografica della CFR. Durante lo studio angiografico sono state acquisite almeno 5 proiezioni standard (incluse due proiezioni ortogonali) per la coronaria sinistra e almeno due per la coronaria destra. L'acquisizione di proiezioni aggiuntive è stata ottenuta in caso di sovrapposizione di rami collaterali o per ovviare all'accorciamento del segmento coronarico di interesse.

Una stenosi coronarica veniva considerata emodinamicamente significativa se produceva una diminuzione del lume vasale >50% rispetto al diametro del segmento prestenotico. Tutti i segmenti stenotici sono stati valutati con una stima visiva che in tutti i casi è stata confermata da un sistema di definizione automatica dei margini (QCA) che consente di determinare la percentuale di stenosi coronarica. In alcuni casi la procedura è stata eseguita con l'ausilio dell'ecografia intravasolare (IVUS) che consente di raccogliere informazioni più accurate circa l'anatomia della placca aterosclerotica nel segmento di interesse e di avere una stima quantitativa di parametri quali MLA (minimal lumen area), MLD (minimal lumen diameter).

Follow-up

I dati di follow-up sono stati raccolti in maniera sistematica mediante interviste telefoniche condotte da personale qualificato ovvero mediante visite periodiche effettuate ambulatorialmente presso la nostra struttura.

Tutti i pazienti sono stati seguiti per un periodo medio di 24 ± 15 mesi, con un intervallo minimo di tre mesi di follow-up. Ai fini dell'analisi finale, solo l'evento più severo veniva considerato un end-point primario ad un anno di follow-up, intervallo temporale utilizzato per convenzione per uniformare la valutazione dei dati in una popolazione così eterogenea. Nei casi in cui veniva registrato più di un evento cardiaco maggiore, il paziente veniva "censored", uscendo pertanto dall'analisi, all'epoca di insorgenza dell'evento cardiaco più grave.

Gli eventi cardiaci maggiori sono stati così definiti: morte cardiaca, morte non cardiaca, infarto miocardico acuto, scompenso cardiaco, angina e aritmie. I pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica mediante procedura percutanea o chirurgica prima del test di valutazione della CFR sono stati considerati in un sottogruppo distinto, per quanto attiene all'analisi statistica.

Le cause di morte sono state stabilite da un singolo revisore (EM), al quale le informazioni venivano fornite dalla storia clinica raccolta dai medici intervistanti, da parenti dei soggetti deceduti o altri testimoni o da documenti relativi alla degenza ospedaliera.

La definizione di morte cardiaca si è basata su criteri operativi, utilizzando l'ottava revisione dell'ICD-8 (WHO International Classification of Diseases and Causes of Death), codici 410-414 più i casi di morte improvvisa entro due ore dall'insorgenza dei sintomi (ICD-8, codice 795) se giudicati correlati ad un evento coronarico⁷⁷.

Analisi statistica

I dati di follow-up data sono stati analizzati allo scopo di predire la mortalità della cardiopatia ischemica utilizzando una funzione logistica con tutte le covariate inserite (“forzate”) nel modello.

Il software Tiberius Data Mining © (version 5.4.3; vedi www.tiberius.biz) è stato utilizzato per ottenere il “multilayered perceptron” (MLP), l’architettura maggiormente adottata attualmente per le reti neurali artificiali, che può essere definito come un sistema di strati interconnessi di neuroni artificiali. La potenziale utilità delle reti neurali origina dalla possibilità di migliorare l’efficacia predittiva esplorando i vari strati nascosti all’interno del modello, allo scopo di trovare interazioni non lineari tra i vari predittori, soprattutto quando i dati sono continui ⁷⁸.

Le reti neurali lavorano con tutti i dati continui inseriti nell’analisi, senza dicotomie, in maniera simile alla funzione logistica. Gli MLPs sono stati utilizzati per tutti i dati, ma cercando di prevenire l’“overfitting”, ossia l’eccessivo adattamento dei dati al sistema. Il prodotto MLP del software Tiberius consiste di un file excel, dove per ogni soggetto vengono calcolati i seguenti parametri: outcome “modellato”, errore di modello (rispetto all’outcome effettivo), e dei valori calcolati per ogni neurone, uno costante e un valore di resistenza basato su una scala da -1 a + 1, laddove 0 è il caso borderline, +1 il miglior caso vero e -1 il miglior caso falso. Quanto più è alto il valore della resistenza, tanto più forte è la classificazione di ogni dato individuo.

Il software MedCalc (version 9.6.3.0; vedi www.medcalcsoftware.com) è stato utilizzato per calcolare l’area al di sotto della curva ROC (AUC) con gli intervalli di confidenza del 95% (CI) e allo scopo di effettuare i vari confronti tra i parametri.

I coefficienti di Gini ⁷⁹ sono stati prodotti sia per la regressione logistica che per le reti neurali con il software Tiberius. Il coefficiente di Gini rappresenta l’area compresa tra la diagonale e la curva laddove l’AUC rappresenta l’area totale sottesa dalla ROC. Ne consegue che $AUC=(Gini*0.5)+0.5$. Un valore di $p<0.05$ è stato considerato statisticamente significativo in tutti i casi. Sono stati calcolati gli hazard ratios (HR) con i corrispondenti intervalli di confidenza del 95%. Le variabili analizzate erano le seguenti: età, peso, altezza, sesso, fumo, ipertensione, diabete, dislipidemia, pregresso

infarto miocardico, WMSI, frazione di eiezione, CFR, stenosi coronarica, esecuzione di test noninvasivi, quali scintigrafia miocardica e test ergometrico.

RISULTATI

Non è stata registrata alcuna complicanza maggiore durante il test di valutazione noninvasiva della riserva coronarica.

Nell'ambito dei 553 pazienti della popolazione globale di studio, 328 risultavano essere liberi da eventi avversi al follow-up mentre 35 sperimentavano eventi cardiaci maggiori a distanza e 190 venivano sottoposti a rivascolarizzazione coronarica per via percutanea o chirurgica dopo il test.

I dati clinici ed ecocardiografici sono presentati in tabella 1. I valori medi di CFR erano, rispettivamente, 2.48 ± 1.15 nel territorio di distribuzione dell'arteria discendente anteriore e 2.2 ± 0.83 nel territorio dell'arteria discendente posteriore.

I valori di CFR mostravano differenze statisticamente significative tra i vari sottogruppi denominati rispettivamente "event-free" (3.1 ± 0.8), "cardiac events" (2.0 ± 1.1) e "revascularization" (1.4 ± 0.8), $F 254.6$, $p < 0.001$.

Durante un periodo medio di follow-up di 14 mesi sono stati accertati un totale di 35 MACE (eventi cardiaci maggiori) come segue: 9 decessi per cause cardiache, 2 decessi per cause non cardiache, 1 infarto miocardico acuto, 10 ricoveri per angina, 7 ricoveri per aritmie e 6 ricoveri per scompenso cardiaco.

I predittori di eventi spontanei all'analisi multivariata sono presentati in tabella 2.

Le curve ROC relative alla CFR e calcolate sia con reti neurali che con modelli logistici erano, rispettivamente, 0.93 e 0.92, corrispondenti a coefficienti di Gini, di 0.864 e 0.847.

I risultati dell'analisi multivariata indicavano, in maniera inequivocabile, la CFR come il più potente predittore prognostico indipendente di outcome a distanza di un anno dal test (odds ratio 0.09, 95% intervalli di confidenza 0.05-0.14,) seguita nell'ordine da stenosi coronarica, età e WMSI, (vedi curva ROC reti neurali).

DISCUSSIONE

L'evidenza scientifica ha dimostrato inequivocabilmente che l'angiografia quantitativa utilizzata durante coronarografia selettiva fornisce informazioni puramente "luminologiche" relative al distretto vasale coronarico, rimanendo ad oggi un metodo imperfetto per determinare l'importanza funzionale e il corrispettivo in termine di prognosi a distanza della stenosi coronarica.

Questo chiaro limite dell'angiografia tradizionale ha stimolato gli sforzi della comunità scientifica ad identificare dei metodi alternativi di valutazione prognostica dei pazienti sottoposti a procedure di rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI). In effetti, il trattamento ottimale dei pazienti affetti da malattia coronarica si propone come target una serie di strategie terapeutiche atte a ridurre il rischio delle conseguenze più gravi derivanti dall'aterosclerosi, quali l'infarto miocardico acuto e la morte improvvisa.

Fino ai giorni odierni, la riserva di flusso coronarico è stata valutata con metodi invasivi nel laboratorio di emodinamica, quali FFR, la valutazione con Doppler-wire e la termodiluizione del seno coronarico e attraverso metodi noninvasivi quali la scintigrafia miocardica perfusionale in medicina nucleare e la PET.

Basti citare, per tutti, i risultati dello studio DEBATE⁸⁰ che si proponeva di identificare degli indici prognostici di velocità di flusso Doppler valutata mediante FFR in laboratorio di emodinamica che risultassero predittivi della prognosi a breve e lungo termine e del fenomeno della restenosi intra-stent.

D'altro canto, i lavori di Chamuleau e Albertal sul tema hanno dimostrato che la decisione di procrastinare l'intervento di PCI in una coorte di pazienti con valori patologici di FFR e CFR è associata ad una maggiore percentuale di MACE a distanza⁸¹⁻⁸⁴.

E' noto, infatti, che la pratica clinica in uso di effettuare procedure di rivascolarizzazione coronarica percutanea sulla base dei soli reperti anatomici derivati dalla coronarografia selettiva rappresenta una frequente opzione terapeutica che aumenta tuttavia i rischi intrinseci della metodica e i costi della cure prestate ai pazienti affetti da CAD, come squisitamente dimostrato di recente dal FAME trial⁸⁷, presentato al congresso TCT 2009.

Tale studio ha inequivocabilmente dimostrato che le procedure di PCI su lesioni intermedie (50-70%) guidate dalla valutazione funzionale con FFR sono associate a un tasso significativamente più basso di MACE al follow-up.

E' evidente, infatti, l'utilità di adottare una strategia di selezione dei pazienti candidati a rivascolarizzazione coronarica basata su criteri di valutazione funzionale rispetto al ricorso talora indiscriminato al ben noto "riflesso oculo-stenotico" che guida l'operato di molti cardiologi interventisti, fino a giungere all'eccesso di trattare tutte le stenosi angiograficamente significative indipendentemente dalla valutazione dello scenario clinico e del substrato fisiopatologico.

E' da sottolineare, tuttavia, che tali metodiche invasive di valutazione della riserva di flusso coronarico risultano spesso viziate da artefatti tecnici e dall'elevato costo della strumentazione necessaria per l'esecuzione dei test funzionali.

D'altro canto, anche metodiche noninvasive quali la SPECT, pur consentendo la valutazione dei cambiamenti direzionali nella perfusione tissutale regionale, presentano dei limiti fisici intrinseci alla metodica che inficiano la quantificazione accurata del volume di flusso sanguigno al tessuto miocardico⁵¹⁻⁵³.

Viceversa, la PET si è dimostrato essere uno strumento affidabile e riproducibile che consente l'accurata quantificazione noninvasiva del flusso miocardico regionale nell'uomo tramite l'utilizzo di traccianti e appropriate modelli matematici, attestandosi come la tecnica "gold standard" con la quale tutte le nuove tecniche devono confrontarsi. Il rovescio della medaglia è però rappresentato dallo scarso numero di centri dotati dell'equipaggiamento tecnologico della PET e dai costi spesso proibitivi della metodica.

In questo variegato panorama, la valutazione noninvasiva della riserva coronarica⁸⁵ con ecocardiografia transtoracica Doppler ad alta risoluzione si inserisce come uno strumento sicuro, affidabile, facilmente acquisibile, che si utilizza a letto del malato e presenta indubbi vantaggi in termini di costi e disponibilità su larga scala. Tale approccio offre la possibilità di fornire informazioni riguardo alla funzione e al flusso coronarico nell'ambito dello stesso test, con un basso costo e profili di sicurezza accettabili e una curva di apprendimento rapida.

La CFR (coronary flow reserve) è la capacità di vasodilatazione della circolazione coronarica dopo uno stimolo metabolico o farmacologico. Generalmente, il flusso coronarico aumenta 4-6 volte dopo vasodilatazione a livello arteriolare allo scopo di affrontare le maggiori richieste di consumo di O₂, per cui la CFR è data dal rapporto

tra velocità di picco iperemico all'acme dell'infusione del farmaco vasodilatatore (adenosina, ATP, dipiridamolo) e velocità di picco basale.

Nel 1974 Lance Gould ⁸⁶ descrisse una relazione inversa curvilinea tra stenosi coronarica e CFR, indicando una chiara caduta (“damping”) della CFR per stenosi ipercritiche, superiori al 90%.

La CFR rappresenta, dunque, una variabile fisiopatologica chiave, che di recente ha fatto il suo ingresso nel laboratorio dell'ecostress tradizionale, combinando l'analisi della wall motion tradizionale con la flussimetria al Doppler pulsato del segmento medio-distale dell'arteria discendente anteriore, espandendo in tal modo il potenziale diagnostico dei test di vasodilatazione coronarica nel corso di esami ecocardiografici di routine.

L'esperienza del nostro gruppo in scenari clinici tra i più disparati quali l'infarto miocardico acuto, le studio dei bypass aortocoronarici e degli stent coronarici attribuisce un ruolo cruciale alla relazione tra stenosi del vaso epicardico e CFR mentre assegna un ruolo di minore importanza ad altre variabili quali il circolo collaterale, l'ipertrofia ventricolare sinistra, il microcircolo coronarico e la presenza di farmaci antischemici. Tuttavia, ad oggi, il ruolo prognostico della CFR e il suo valore indipendente in pazienti affetti da cardiopatia ischemica nota o sospetta, rimane in gran parte sconosciuto. Questa informazione è essenziale per determinare l'impatto definitivo di tale tecnica affascinante nel teatro della pratica clinica quotidiana.

A questo proposito, i risultati del presente studio condotto su un gruppo eterogeneo di 554 pazienti dimostrano che la valutazione non-invasiva della CFR non rappresenta soltanto un fine strumento diagnostico soprattutto nel territorio dell'arteria discendente anteriore ma fornisce, altresì, informazioni indipendenti per la stratificazione prognostica e il miglioramento dell'outcome a distanza, attestandosi come il più forte predittore indipendente all'analisi multivariata dopo l'età e la stenosi coronarica.

Per quanto attiene all'analisi della nostra popolazione di studio, è interessante notare come l'età media del sottogruppo di pazienti con eventi cardiaci maggiori a distanza risultava essere significativamente differente (71 +/-10) rispetto al sottogruppo libero da eventi avversi al follow-up (60 +/-12) e al sottogruppo di pazienti sottoposti a procedure di rivascularizzazione nel corso del follow-up (61 +/-10).

Questo dato contribuisce a sottolineare il ruolo cruciale dell'età come fattore di rischio predittore di eventi cardiaci “maggiori”.

D'altro canto, altri predittori indipendenti all'analisi multivariata, quali la dislipidemia, il diabete mellito e l'obesità non sono omogeneamente distribuiti nei tre sottogruppi in cui è stata suddivisa la nostra popolazione di studio. Basti pensare alla stretta associazione tra presenza di diabete mellito e eventi cardiaci maggiori (51%) mentre lo stesso dato non si rileva parimenti negli altri sottogruppi, (18% e 24%), rispettivamente per il gruppo scevro da eventi avversi al follow-up e il gruppo che aveva sperimentato procedure di rivascolarizzazione coronarica dopo il test di valutazione della CFR.

Pur con i limiti intrinseci dell'esigua numerosità del campione, è peraltro sorprendente che un fattore di rischio cardiovascolare "acclarato" quale la dislipidemia sia presente in solo il 40% dei pazienti con MACE al follow-up e in ben il 59% e 66%, rispettivamente nel gruppo libero da eventi avversi a distanza e il gruppo sottoposto a rivascolarizzazione durante il follow-up. Un altro spunto interessante di discussione è il basso numero di coronarografie selettive eseguito nel gruppo "cardiac events" (57%) confrontato con la quasi totalità dei pazienti sottoposti a procedure di rivascolarizzazione nel follow-up (96%) e la percentuale attesa di circa il 60% nel gruppo libero da eventi avversi a distanza.

Confronto con studi precedenti

Nonostante l'ampia messe di dati riguardanti la CFR presenti nella letteratura scientifica, le informazioni sul suo impatto prognostico sono sorprendentemente scarse. Lo studio di Rigo F e coll. pubblicato su Am Heart J 2006 è stato condotto su 329 pazienti arruolati consecutivamente affetti da cardiopatia ischemica nota o sospetta e ecocardiogramma da stress negativo secondo i criteri di contrattilità regionale.

In questo studio la CFR valutata mediante infusione endovenosa di dipiridamolo (0.84 mg/kg in 10 minuti) forniva informazioni indipendenti per la stratificazione prognostica. Un altro lavoro recente dello stesso gruppo pubblicato su JACC 2007 sottolinea il ruolo prognostico della valutazione non-invasiva della CFR mediante eco-stress con dipiridamolo nella stratificazione di pazienti diabetici. Tuttavia se confrontiamo la curva ROC del nostro studio (AUC=0.93) con quella del lavoro di Rigo (AUC=0.80), emerge una chiara superiorità in termini di numerosità del campione e potere predittivo del test.

Implicazioni cliniche

La CFR integrata con l'ecocardiografia standard bidimensionale rappresenta uno strumento attraente che fornisce informazioni complementari durante un test routinario di vasodilatazione coronarica. I dati di wall motion sono facilmente acquisibili, ma difficili da interpretare. L'imaging coronarico può essere difficoltoso ma ha l'indubbio vantaggio di un'interpretazione quantitativa del segnale Doppler rispetto alla mera analisi qualitativa, operatore-dipendente dell'ecostress tradizionale. Nella fase di interpretazione dei dati, un'alterazione della cinetica regionale ha un più alto valore predittivo positivo nel predire una stenosi del vaso epicardico. Viceversa, valori normali di CFR hanno un maggiore valore predittivo negativo. Per tale motivo, le informazioni sul flusso e la funzione si integrano l'un l'altro, in quanto un test positivo per anomalie cinetiche regionali è più efficiente nel fare diagnosi di malattia coronarica e valori normali di CFR sono più efficienti nell'escluderla.

Da un punto di vista più squisitamente fisiopatologico, inoltre, bisogna riconoscere che mentre la fractional flow reserve (FFR) è un indice specifico funzionale di stenosi del vaso epicardico, la CFR fornisce informazioni sia riguardo al distretto epicardico di conduttanza che riguardo alla microcircolazione coronarica di resistenza.

Le prospettive future riguardano la possibilità di estendere la valutazione della riserva coronarica mediante ecocardiografia transtoracica Doppler ad alta risoluzione al territorio della coronaria destra e la possibilità di testare agonisti selettivi dell'ADP allo scopo di evitare alcuni effetti collaterali dell'adenosina, quali l'iperpnea, permettendo di chiarire adeguatamente il valore prognostico additivo dell'integrazione dei dati di perfusione con i dati di cinetica regionale, valutazione che rimane ad oggi la pietra miliare su cui si fondano i criteri diagnostici adottati di routine nel laboratorio di stress-echo.

Limiti dello studio

I pazienti arruolati rappresentano una coorte eterogenea che riflette la soggettività e la variabilità dei criteri di scelta nello stabilire le indicazioni a eseguire un test di valutazione non-invasiva della CFR in un gruppo di soggetti affetti da cardiopatia ischemica nota o sospetta. Inoltre, la numerosità del campione, pur se maggiore nei confronti di altri studi sul tema, deve essere implementata allo scopo di aumentare il potere statistico del test.

Abbiamo utilizzato l'adenosina come stressor. La dobutamina, più frequentemente utilizzata nell'ecostress tradizionale, provoca ischemia mediante aumento del consumo miocardico di ossigeno, mentre il dipiridamolo, largamente utilizzato nei primi lavori di valutazione noninvasiva della CFR, provoca fenomeni di "furto coronarico", attraverso meccanismi di vasodilatazione arteriolare. Tali differenze non si traducono, tuttavia, in differenze statisticamente significative, per quanto attiene all'accuratezza diagnostica e al potere predittivo del test.

CONCLUSIONI

La valutazione noninvasiva della riserva coronarica mediante ecocardiografia transtoracica Doppler ad alta risoluzione aggiunge un valore prognostico additivo anche quando i dati angiografici della coronarografia selettiva vengono considerati nell'analisi statistica finale. Nella nostra coorte di pazienti, il codice di rischio associato a valori normali di CFR si traduce in un profilo di basso rischio coronarico, suscettibile di sviluppare un minor numero di eventi cardiaci maggiori nell'outcome a distanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Pizzuto F, Voci P, Mariano E, Puddu PE, Spedicato P, Romeo F. Coronary flow reserve of the angiographically normal left anterior descending coronary artery in patients with remote coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2004 Sep 1;94(5):577-82.
2. Pizzuto F, Voci P, Mariano E, Puddu PE, Chiavari PA, Romeo F. Noninvasive coronary flow reserve assessed by transthoracic coronary Doppler ultrasound in patients with left anterior descending coronary artery stents. *Am J Cardiol.* 2003 Mar 1;91(5):522-6.
3. Voci P, Pizzuto F, Mariano E, Puddu PE, Sardella G, Romeo F. Usefulness of coronary flow reserve measured by transthoracic coronary Doppler ultrasound to detect severe left anterior descending coronary artery stenosis. *Am J Cardiol.* 2003 Dec 1;92(11):1320-4.
4. Voci P, Mariano E, Pizzuto F, Puddu PE, Romeo F. Coronary recanalization in anterior myocardial infarction: the open perforator hypothesis. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Oct 2;40(7):1205-13.
5. Pizzuto F, Voci P, Mariano E, Puddu PE, Aprile A, Romeo F. Evaluation of flow in the left anterior descending coronary artery but not in the left internal mammary artery graft predicts significant stenosis of the arterial conduit. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Feb 1;45(3):424-32.
6. Citro R, Voci P, Pizzuto F, Maione AG, Patella MM, Bossone E, Provenza G, Gregorio G, Mariano E, Feinstein M, Athanassopoulos G, Puddu PE. Clinical value of echocardiographic assessment of coronary flow reserve after left anterior descending coronary artery stenting in an unselected population. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008 Dec;9(12):1254-9.
7. Ascione L, De Michele M, Accadia M, Granata G, Sacra C, D'Andrea A, Guarini P, Tuccillo B. Incremental diagnostic value of ultrasonographic assessment of coronary flow reserve with high-dose dipyridamole in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2006 Jan 26;106(3):313-8.
8. Winter R, Gudmundsson P, Willenheimer R. Feasibility of noninvasive transthoracic echocardiography/Doppler measurement of coronary flow reserve in left anterior

- descending coronary artery in patients with acute coronary syndrome: a new technique tested in clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003 May;16(5):464-8.
9. Balboni GC, Motta P, Reale E et al. *Anatomia umana.* Ermes 1990; vol I
 10. Pijls , Van Gelder . Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation.* 1995 Dec 1;92(11):3183-93
 11. Yada T, Hiramatsu O, Kimura A et al. In vivo observation of subendocardial microvessels of the beating porcine heart using a needle-probe videomicroscope with a CCD camera. *Circ Res* 1993; 67:319-31
 12. Chilian, Marcus. Phasic coronary blood flow velocity in intramural and epicardial coronary arteries. *Circ Res* 1982; 50: 775-781
 13. Crawford MH, Di Marco JP et al. *Cardiology.* Mosby 2001
 14. Jones, Kuo, Davis, Chilian. Myogenic and flow-dependent control mechanisms in the coronary microcirculation. *Basic Res Cardiol.* 1993 Jan-Feb;88(1):2-10
 15. Berne RM. The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow. *Circ Res* 1980; 47: 807-813
 16. Yada T, Richmond KN, Van Bibbler R, Kroll K, Feigl EO. Role of adenosine in local metabolic coronary vasodilation. *Am J Physiol* 1999; 276: H1425-1433
 17. Tune JD, Richmond KN, Gorman MW, Feigl EO. Adenosine is not responsible for local metabolic control of coronary blood flow in exercising dogs. *Am J Physiol* 2000; 278: H74-84
 18. Deussen A, Brand M, Pexa A, Weichsel J. Metabolic coronary flow regulation--current concepts. *Basic Res Cardiol.* 2006 Nov;101(6):453-64. Epub 2006 Sep 1.
 19. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol.* 1999 Jan;31(1):61-74.
 20. Xu WM, Liu LZ. Nitric oxide: from a mysterious labile factor to the molecule of the Nobel Prize. Recent progress in nitric oxide research. *Cell Res.* 1998 Dec;8(4):251
 21. Haynes WG, Webb DJ. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertens.* 1998 Aug;16(8):1081-98.
 22. Morita K, Mori H, Tsujioka K, Kimura A, Ogasawara Y, Goto M, Hiramatsu O, Kajiya F, Feigl EO. Alpha-adrenergic vasoconstriction reduces systolic retrograde coronary blood flow.. *Am J Physiol.* 1997 Dec;273(6 Pt 2):H2746-55.
 23. Marcus, Harrison: physiologic basis for myocardial perfusion imaging

24. Zhang J, Duncker DJ, Ya X, Zhang Y, Pavek T, Wei H, Merkle H, Uğurbil K, From AH, Bache RJ. Effect of left ventricular hypertrophy secondary to chronic pressure overload on transmural myocardial 2-deoxyglucose uptake. A ³¹P NMR spectroscopic study. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1274-83.
25. Braunwald E, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. *N Engl J Med*. 1967 Nov 9;277(19):1012-22 concl. Review. No abstract available.
26. Farhi ER, Klocke FJ, Mates RE, Kumar K, Judd RM, Canty JM Jr, Satoh S, Sekovski B. Tone-dependent waterfall behavior during venous pressure elevation in isolated canine hearts. *Circ Res*. 1991 Feb;68(2):392-401.
27. Feigl EO. Neural control of coronary blood flow. *J Vasc Res*. 1998 Mar-Apr;35(2):85-92.
28. Feigl EO, Van Winkle DM, Miyashiro JK Cholinergic vasodilatation of coronary resistance vessels in dogs, baboons and goats. *Blood Vessels*. 1990;27(2-5):94-105
29. L.H.Opie *Fisiologia e metabolismo cardiaco*
30. Feigl E.O.: Parasympathetic control of coronary blood flow in dogs., *Circ. Res*; 25: 509-19, 1969.
31. Young MA, Knight DR, Vatner SF. Autonomic control of large coronary arteries and resistance vessels. *Prog Cardiovasc Dis*. 1987 Nov-Dec;30(3):211-34.
32. Knight DR, Shen YT, Young MA, Vatner SF. Acetylcholine-induced coronary vasoconstriction and vasodilation in tranquilized baboons. *Circ Res*. 1991 Sep;69(3):706-13.
33. Kawamura A, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Matsuda M, Ishida M, Takemura G, Fujiwara Y, Kawai C. Response of large and small coronary arteries of pigs to intracoronary injection of acetylcholine: angiographic and histologic analysis. *Int J Cardiol*. 1989 Dec;25(3):289-302.
34. Di Mario C, de Feyter PJ, Slager CJ, de Jaegere P, Roelandt JR, Serruys PW. Intracoronary blood flow velocity and transstenotic pressure gradient using sensor-tip pressure and Doppler guidewires: a new technology for the assessment of stenosis severity in the catheterization laboratory. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1993 Apr;28(4):311-9.
35. Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, Bach RG, Aguirre FV, Wittry MD, Goodgold HM, Chaitman BR, Kern MJ. Correlation of pharmacological ^{99m}Tc-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with

- angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation*. 1994 May;89(5):2150-60
36. Chamuleau S, Rene A. Tio, Carel C. de Cock, Ebo D. de Muinck, Nico H. J. Pijls, Berthe L. F. van Eck-Smit, Karel T. Koch, Martijn Meuwissen, Marcel G. W. Dijkgraaf, Angelina de Jong, Hein J. Verberne, Rob A. M. van Liebergen, Gert Jan Laarman, Jan G. P. Tijssen, Jan J. Piek, Intermediate Lesions: Intracoronary Flow Assessment versus ^{99m}Tc-MIBI SPECT (ILIAS) Investigators Prognostic value of coronary blood flow velocity and myocardial perfusion in intermediate coronary narrowings and multivessel disease *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39:852-858
 37. Donohue TJ, Kern MJ, Aguirre FV, Bach RG, Wolford T, Bell CA, Segal J Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenoses: analysis of translesional pressure-flow velocity relations in patients *J Am Coll Cardiol*. 1993 Aug;22(2):449-58.
 38. Legalery P, Schiele F, Seronde MF, Meneveau N, Wei H, Didier K, Blonde MC, Caulfield F, Bassand JP. One-year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty. *Eur Heart J*. 2005 Dec;26(24):2623-9. Epub 2005 Sep 1
 39. Storto G, Cirillo P, Vicario ML, Pellegrino T, Sorrentino AR, Petretta M, Galasso G, De Sanctis V, Piscione F, Cuocolo A. Estimation of coronary flow reserve by Tc-99m sestamibi imaging in patients with coronary artery disease: comparison with the results of intracoronary Doppler technique. *J Nucl Cardiol*. 2004 Nov-Dec;11(6):682-8.
 40. R. Calabrò Nuove tecniche ecocardiografiche: dalla metodologia alla clinica
 41. Hundley WG, Hillis LD, Hamilton CA, Applegate RJ, Herrington DM, Clarke GD, Braden GA, Thomas MS, Lange RA, Peshock RM, Link KM. Assessment of coronary arterial restenosis with phase-contrast magnetic resonance imaging measurements of coronary flow reserve. *Circulation*. 2000 May 23;101(20):2375-81.
 42. Kurita T, Sakuma H, Onishi K, Ishida M, Kitagawa K, Yamanaka T, Tanigawa T, Kitamura T, Takeda K, Ito M. Regional myocardial perfusion reserve determined using myocardial perfusion magnetic resonance imaging showed a direct correlation with coronary flow velocity reserve by Doppler flow wire. *Eur Heart J*. 2009 Jan 5.
 43. E. Picano Ecocardiografia da stress IV Ed.
 44. Matsumura Y, Hozumi T, Watanabe H, Fujimoto K, Sugioka K, Takemoto Y, Shimada K, Muro T, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J. Cut-off value of

- coronary flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography for diagnosis of significant left anterior descending artery stenosis in patients with coronary risk factors. *Am J Cardiol.* 2003 Dec 15;92(12):1389-93
45. Rigo F, Cortigiani L, Pasanisi E et al. The additional prognostic value of coronary flow reserve on left anterior descending artery in patients with negative stress echo by wall motion criteria. A transthoracic vasodilator stress echocardiography study. *Am Heart J* 2006; 151 (1): 124-30
 46. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S et al. Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1354-61
 47. Rigo F, Sicari R, Gherardi S et al. Prognostic value of coronary flow reserve in medically treated patients with left anterior descending coronary disease with stenosis 51% to 75% in diameter. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1527-1531
 48. Rigo F, Sicari R, Gherardi S et al. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo. *Eur Heart J* 2008; 29 (1):79-88
 49. Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L, Fisher LD, Chaitman BR, Sheffield LT, Tristani FE. Long-term prognostic value of exercise testing in men and women from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Am J Cardiol.* 1995 May 1;75(14):865-70
 50. Ito Y, Katoh C, Noriyasu K et al. Estimation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve by ^{99m}Tc-sestamibi imaging: comparison with the results of (¹⁵O) H₂O PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:281-287
 51. Chamuleau SA, Meuwissen M, de Jong A et al. Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to results of technetium-99m sestamibi single-emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (5): 1316-22
 52. Chamuleau SA, Tio Ra, de Cock CC et al. Prognostic value of coronary blood flow velocity and myocardial perfusion in intermediate coronary narrowings and multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (5): 852-858
 53. Heller GM, Herman DH, Travin MI et al. Independent prognostic value of intravenous dipyridamole with technetium-99m sestamibi tomographic imaging in predicting cardiac events and cardiac-related hospital admissions. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1205-1208

54. Armstrong WF, Pellika PA, Ryan T et al. Stress echocardiography recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography . Stress Echocardiography Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 97-104
55. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery diseases from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *J Clin Invest.* 1983 Jun;71(6):1854-66.
56. Afifi AA, Clark V. Computer aided multivariate analysis. New York: Van Nostrand Reinhold Co, 1990, pp 1-505.
57. Miller Ch C III, Reardon MJ, Safi HJ. Risk stratification. A practical guide for clinicians. Cambridge: University Press, 2001, pp 1-174.
58. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Il rischio in Cardiologia: dalla teoria alla pratica. Pavia: Edizioni Internazionali srl, 2004, pp 1-189.
59. Friedman JH, Stuetzle RJ. Projection pursuit regression. *J Am Stat Assoc* 1981; 76: 817-823.
60. Hornik K, Stinchcomb X, White X. Multilayer feedforward networks are universal approximators. *Neural Net* 1989; 2: 359-366.
61. Friedman JH. Multivariate adaptive regression splines. *Ann Stat* 1991; 19: 1-141.
62. Tu JV. Advantages and disadvantages of using artificial NN versus logistic regression for predicting medical outcomes. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1225-1231.
63. Dayhoff JE, DeLeo JM. Artificial NN. Opening the black box. *Cancer* 2001; 91: 1615-1635.
64. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: John Wiley and Sons, 2nd edition, 2000, pp 1-373.
65. Hense HW. Observations, predictions and decisions assessing cardiovascular risk assessment. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 235-239.
66. Shahian DM, Blackstone EH, Edwards FH, Grover FL, Grunkemeier GL, Naftel DC, Nashef SAM, Nugent WC, Peterson ED. Cardiac surgery risk models: a position article. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1868-1877.
67. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36.
68. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39: 561-577.

69. Obuchowski NA. Receiver operating characteristic curves and their use in radiology. *Radiology* 2003; 229: 3-8.
70. Pepe MS. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. New York: Oxford University Press, 2003, pp 1-302.
71. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839-843.
72. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988; 44: 837-845.
73. Bandos AI, Rockette HE, Gur D. A conditional nonparametric test for comparing two areas under the ROC curves from paired design. *Acad Radiol* 2005; 12: 291-297.
74. Anderson JT, Keys A. Cholesterol in serum and lipoprotein fractions: its measurement and stability. *Clin Chem* 1956; 2: 145-159.
75. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report on the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-45
76. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M et al. Comparison of National Diabetes Data Group and American Diabetes Association diagnostic criteria for gestational diabetes in their identification of postpartum risk of glucose intolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 May 6.
77. International Classification of Diseases and Causes of Death, 8th Revision. Geneva, World Health Organization, 1965.
78. Altman DG. Categorizing continuous variables. *Br J Cancer* 1991; 64: 975.
79. Gini C. Measurement of inequality of incomes. *The Economic Journal* 1921; 31: 124-126
80. Serruys PW, Di Mario C, Piek J et al. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty. The DEBATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation* 1997; 96 : 3369-3377
81. Legutko J, Dudek D, Rzeszutko L et al. Fractional flow reserve assessment to determine the indications for myocardial revascularization in patients with borderline stenosis of the left main coronary artery. *Kardiol Pol* 2005; 63 (5): 499-50

82. Chamuleau SA. Fractional flow reserve: can it predict adverse events accurately after coronary stenting ? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2 (6):282-283
83. Ferrari M, Schnell B, Werner S et al. Safety of deferring angioplasty in patients with normal coronary flow velocity reserve. *J Am Col Cardiol* 1999; 33: 82-7
84. Albertal M, Voskuil M, Piek JJ et al. Coronary flow reserve after percutaneous interventions is predictive of periprocedural outcome. *Circulation* 2002; 105(13): 1573-1578
85. Cicala S, Galderisi M, Guarini P et al. Transthoracic coronary flow reserve and dobutamine derived myocardial function: a 6-month evaluation after successful coronary angioplasty. *Cardiovascular ultrasound* 2004; 2(1): 26
86. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974; 34: 48-55
87. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH et al. FAME Study Investigators Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):213-24.

Tabella 1. Distribuzione delle variabili cliniche e demografiche nella popolazione di studio

		Event free (n=328)	Cardiac events (n=35)	Rivascolarizzazione durante F-up (n=190)	F	p<
Variabili demografiche						
4:eta	età (years)	60±12 ^{¶¶}	71±10 ^{§§§}	61±10	16.47	0.001
3:sex	Sesso (0=female; 1=male)	0.80	0.80	0.85	NS	
5:alt	Altezza (cm)		170±7	170±4	169±8	NS
6:peso	Peso Weight (kg)		76±11	76±11	76±13	NS
Fattori di rischio (si/no)						
7:disl	Dislipidemia		0.59	0.40 [§]	0.66	4.64
8:diab	Diabete mellito	0.18 ^{¶¶}	0.51 [§]	0.24	11.19	0.001
9:hyper	Ipertensione	0.59	0.74	0.67	NS	
10:fumo	Fumo	0.47 [§]	0.48	0.58	3.07	0.01
11:fam	Familiarità	0.20 [§]	0.11	0.11	4.22	0.01
12:obes	Obesità	0.23 ^{§§§}	0.20 [§]	0.39	8.73	0.01
57:ima	Infarto miocardico Q	0.23 ^{§§}	0.31	0.38	6.24	0.01
Test diagnostici (si/no)						
58:scinti	Scintigrafia miocardica perfusionale	0.21 [§]	0.23	0.33	4.64	0.01
62:Testerg	Test ergometrico	0.77 [*]	0.51	0.66	7.16	0.01
13:cor	Coronarografia selettiva	0.60 ^{§§§}	0.57 ^{§§§}	0.96	50.03	0.001
Variabili cliniche ed ecocardiografiche						
20:fcLADb	Frequenza cardiaca (b/min)	66±11	67±9	68±11	NS	
21:pasLADb	Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	138±15	138±14	137±13	NS	
22:padLADb	Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	80±8	79±6	80±8	NS	
18:vpLADb	Velocità di flusso di picco (cm/s)	23±7 ^{**}	30±11	27±10	21.10	0.001
17:cfLAD	Riserva di flusso coronarica	3.1±0.8 ^{***}	2.0±1.1 [§]	1.4±0.8	254.62	0.001
56:FE	Frazione di eiezione (%)	58±6 [*]	53±11	56±7	10.95	0.001
55:WMSI	Wall motion score index	1.1±0.2 [*]	1.3±0.4	1.2±0.3	11.29	0.001

Fattori di rischio (0=assente and 1=presente, basati su valori standard di cut-off).

L'ANOVA unifattoriale è stata utilizzata per la significatività del test. In presenza di una F statisticamente significativa (p<0.05), i confronti appaiati sono stati eseguiti utilizzando le correzioni di Bonferroni: * p<0.05, ** p<0.01 e *** p<0.001, rispettivamente versus i gruppi "Cardiac events" e "rivascolarizzazione durante il follow-up"; ¶¶ p<0.01 versus il gruppo "Cardiac events"; § p<0.05, §§ p<0.01 e §§§ p<0.001, rispettivamente versus il gruppo "Revascularization"; § p<0.05 and §§§ p<0.001 versus il gruppo "Revascularization".

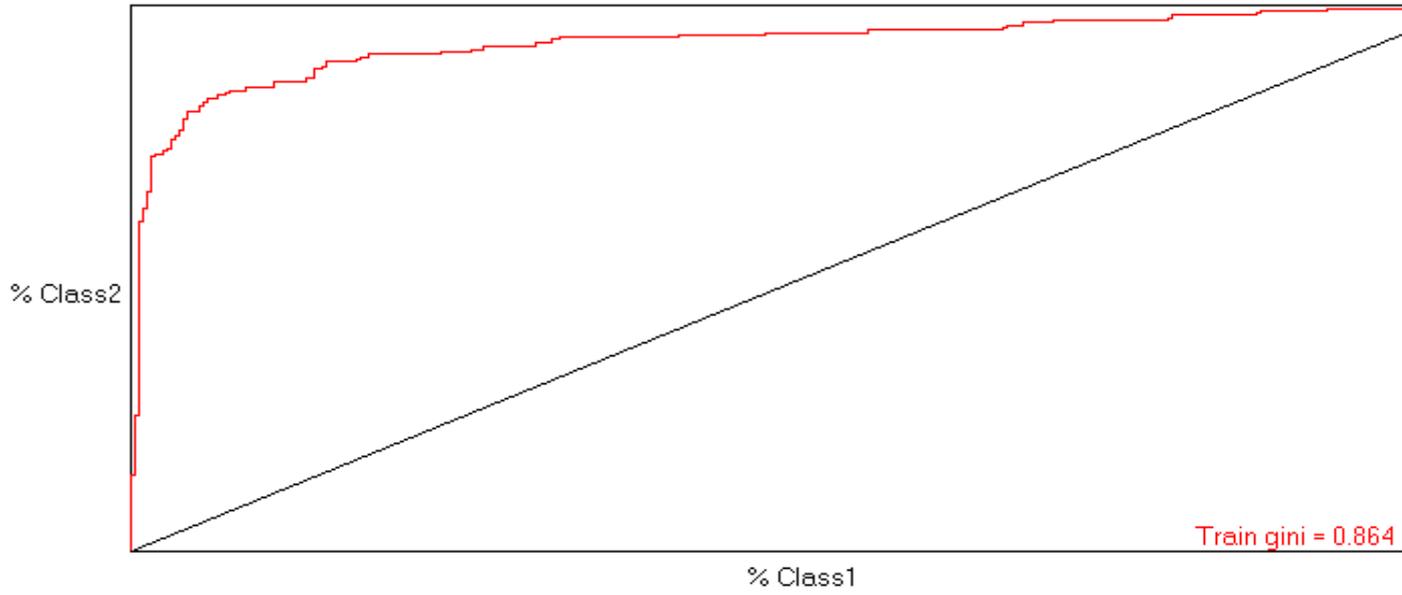
Tabella 2. Analisi multivariata (modello di logistica forzata) nella popolazione globale di studio (N=553).

		Mean \pm SD	Coeff	SE	t	p<	HR	\pm 95CI
Covariate								
4;eta	età (years)	61 \pm 11	0.0229	0.0140	1.63	0.1000	1.02	0.99-1.05
3;sex	Sesso (0=female; 1=male)	0.81	-0.3314	0.4163	-0.80	0.4259	0.71	0.31-1.62
5;alt	Altezza (cm)	170 \pm 7	0.0022	0.0241	0.09	0.9273	1.00	0.95-1.05
6;peso	Peso (kg)	76 \pm 11	-0.00822	0.0172	-0.47	0.6335	0.99	0.95-1.02
7;disl	Dislipidemia	0.59	-0.1526	0.2960	-0.52	0.6061	0.86	0.48-1.53
8;diab	Diabete mellito	0.21	0.2967	0.3403	0.87	0.3832	1.34	0.69-2.62
9;hyper	Ipertensione	0.63	0.1783	0.2987	0.60	0.5504	1.20	0.66-2.14
10;fumo	Fumo	0.51	0.2887	0.2989	0.96	0.3341	1.33	0.74-2.40
11;fam	Familiarità	0.16	-0.0350	0.3941	-0.09	0.9291	0.96	0.44-2.09
12;obes	Obesità	0.28	0.1512	0.3953	0.38	0.7020	1.16	0.53-2.52
57;ima	Infarto miocardico Q	0.29	0.1620	0.3867	0.42	0.6752	1.17	0.55-2.50
58;scinti	Scintigrafia perfusionale	0.25	0.5866	0.3290	1.78	0.0746	1.80	0.94-3.42
62;Testerg	Test ergometrico	0.71	0.4901	0.3035	1.61	0.1063	1.63	0.90-2.95
13;cor	Coronarografia selettiva	0.71	0.9236	0.3471	2.66	0.0078	2.52	0.27-4.90
20;fclADb	Frequenza cardiaca (b/min)	66 \pm 11	-0.0213	0.0126	-1.70	0.0904	0.97	0.95-1.00
21;pasLADb	Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	138 \pm 15	-0.0089	0.0116	-0.77	0.4390	0.99	0.96-1.01
22;padLADb	Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	80 \pm 8	0.0103	0.0200	0.51	0.6073	1.01	0.97-1.05
18;vpLADb	Velocità di flusso di picco (cm/s)	25 \pm 9	-0.0087	0.0163	-0.53	0.5914	0.99	0.96-1.02
17;reifLAD	Riserva coronarica	2.48 \pm 1.15	-2.4011	0.2355	-10.19	0.0000	0.09	0.05-0.14
56;FE	Frazione di eiezione (%)	58 \pm 6	0.0007	0.0408	0.01	0.9852	1.00	0.92-1.08
55;WMSI	Wall motion score index	1.14 \pm 0.28	0.7465	1.1092	0.67	0.5009	2.10	0.23-18.55

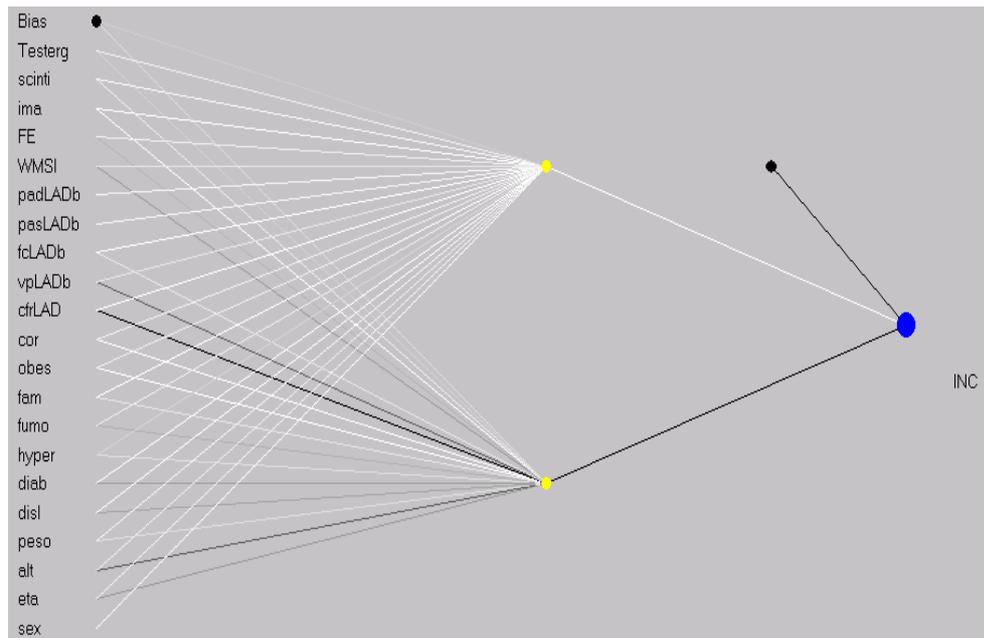
Nel caso di dati discreti, vengono fornite solo le proporzioni. Coeff: coefficiente di regressione; SE= standard error; un valore di t (coeff/SE) $t > 1.96$ è stato considerato statisticamente significativo). Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

HR= odds ratio \pm 95 CI (limiti inferiore e superiore degli intervalli di confidenza al 95%).

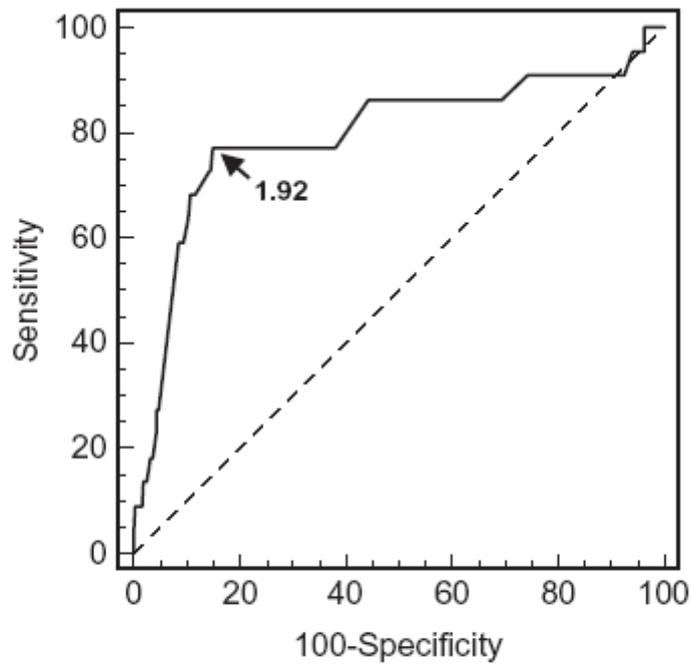
NEURAL MODEL N=553



Variable	Training data	Validation data
cfrLAD		
cor_0		
fcLADb		
Testerg_0		
WMSI		
obes_0		
peso		
hyper_0		
fam_0		
scinti_0		
fumo_0		



Analisi statistica (modello reti neurali)



Receiver operating characteristic analysis illustrating the accuracy of CFR <1.92 in predicting future cardiac events (area under the curve = 0.80, sensitivity = 77%, specificity = 85%).

Adattato da Rigo F, Cortigiani L et al. Am Heart J 2006; 151 (1): 124-30

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio tutti coloro che hanno permesso la realizzazione di questo studio con un fondamentale contributo scientifico ed una preziosa collaborazione ed in particolare:

Prof. Paolo Voci

Prof Francesco Pizzuto

Prof Paolo Emilio Puddu