

La malattia ischemica del miocardio oltre la stenosi coronarica: valore fisiopatologico e clinico della scintigrafia miocardica di perfusione con tecnica gated-SPECT

M. Spadafora^{*,†}, L. Mansi^{†,‡}

**Struttura Complessa di Medicina Nucleare, A.O.R.N. S.G. Moscati, Avellino*

†Direttore Cattedra e Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare, Seconda Università di Napoli

‡Centro di Eccellenza in Malattie Cardiovascolari, Seconda Università di Napoli

Abstract

Lo studio angiografico dei vasi coronarici epicardici è la più accurata tecnica per valutare l'anatomia coronarica. Tuttavia, è sempre più evidente che la prognosi del paziente non dipende solo dal flusso angiografico nelle arterie epicardiche, ma anche da eventi che si realizzano a valle della stenosi coronarica, che condizionano tanto la fisiopatologia dell'ischemia miocardica quanto l'outcome clinico. Infatti, lo squilibrio tra i fattori che influenzano la perfusione miocardica e quelli che determinano il consumo di ossigeno, nella loro dinamica interazione, caratterizza una condizione di estrema variabilità, rendendo il quadro dell'*ischemia miocardica*, fenomeno che si realizza a livello cellulare, estremamente eterogeneo e di difficile approccio diagnostico. Come è noto, i traccianti cosiddetti di perfusione usati con le metodiche medico-nucleari hanno come obiettivo finale il miocita e le strutture mitocondriali. Di conseguenza, il loro lungo cammino verso la cellula e la loro concentrazione cellulare risultano influenzati non solo dalla stenosi coronarica, ma anche da tutte le condizioni che operano a valle della stenosi, come la funzione endoteliale, la presenza di circoli collaterali, la viscosità ematica e i fattori che riducono la diffusione dal letto capillare, quali l'ipertrofia, l'edema, la fibrosi e la trombosi capillare. Questa potenziale capacità dello studio scintigrafico, in particolare della scintigrafia miocardica di perfusione con tecnica gated-SPECT, di esprimere differenti meccanismi fisiopatologici sottostanti l'espressione clinica della malattia, ciascuno con il suo impatto clinico e prognostico, potrebbe essere alla base non solo del riconosciuto ruolo diagnostico, ma soprattutto della capacità di stratificazione del rischio, che appare documentata per la scintigrafia miocardica con maggiore evidenza rispetto ad altre tecniche di studio, anche invasive.

Parole chiave: Ischemia miocardica; Stenosi coronarica; Medicina nucleare; Gated-SPECT.

Coronary angiography is the most reliable technique to evaluate the anatomy of coronary vessels, but its information cannot alone define the prognosis and therefore the clinical outcome of coronary artery diseases (CAD), because of the relevance of pathophysiological factors downstream the coronary stenosis. The unbalance between factors affecting myocardial perfusion and oxygen utilization determines the picture of a myocardial ischemia as an extremely heterogeneous cellular event and difficult to be studied in its wholeness. Through the use of perfusion radiotracers of cellular and mitochondrial function, Nuclear Medicine can study the core of the disease, that depends not only on stenosis, but also on all the other atherophysiological factors involved. In this way, Nuclear Medicine, and in particular gated-SPECT with perfusion radiotracers, can serve not only as a diagnostic tool, but also in defining risk stratification, finding a primary position in diagnostic imaging of CAD.

Key words: Myocardial ischemia; Coronary stenosis; Nuclear medicine; Gated-SPECT.

INTRODUZIONE

Scopo della funzione coronarica è assicurare alla cellula miocardica un flusso di ossigeno e di substrati

nutritivi adeguato alle sue variabili richieste metaboliche. Il percorso attraverso il quale si realizza tale funzione, dal vaso epicardico al mitocondrio del miocita, è particolarmente lungo e complesso: dipende

da variabili correlate a diversi livelli anatomici (grossi vasi, arteriole, microcircolo e capillari, endotelio, interstizio, cellula, mitocondrio), è in relazione a differenti basi fisiopatologiche (di ordine anatomico, meccanico, emodinamico, funzionale, metabolico) ed è modulato e regolato da numerosi fattori di tipo neurogeno e bioumorale. Tutti questi elementi condizionanti l'apporto di metaboliti e ossigeno interagiscono poi con le variabili richieste metaboliche del miocardio, il cui fabbisogno è legato non solo a condizioni di riposo o stress, ma anche a ben noti determinanti strutturali e funzionali, come ad esempio l'ipertrofia, il diametro ventricolare, la contrattilità, la frequenza cardiaca e la pressione aortica e telediastolica ventricolare. Lo squilibrio tra i fattori che influenzano la perfusione miocardica e quelli che determinano il consumo di ossigeno, nella loro dinamica interazione, caratterizza una condizione di estrema variabilità, rendendo il quadro dell'*ischemia miocardica* estremamente eterogeneo e di difficile approccio diagnostico, in quanto ben più complesso e pertanto non riducibile alla semplice malattia aterosclerotica delle coronarie.¹

Conseguenza di questa premessa è che, a fronte di determinate condizioni anatomiche o cliniche apparentemente simili (ad es., la stenosi coronarica, il dolore toracico o la dispnea), il quadro fisiopatologico sottostante, integrazione di molteplici fattori ciascuno con il suo impatto prognostico, può essere estremamente multiforme e tale che nessun approccio diagnostico, isolatamente, è in grado di analizzare e interpretare i fenomeni coinvolti.² L'integrazione ragionata di differenti tecniche può, nella maggior parte dei casi, condurre a un inquadramento clinico del paziente, in grado di avere effetti favorevoli sulla sua prognosi. La necessità di un approccio organico di ordine fisiopatologico all'*ischemia miocardica*, che tenga conto anche degli eventi che si realizzano a valle della stenosi del vaso epicardico, palesa l'assenza di un gold standard in grado di valutare un complesso equilibrio di fenomeni su una base che non sia meramente anatomica. Se, infatti, l'aterosclerosi coronarica rappresenta una precondizione quasi sempre necessaria, molto spesso non è elemento sufficiente nel determinismo della

malattia ischemica del miocardio. Tuttavia, non è infrequente osservare come, con un'eccessiva semplificazione di complesse integrazioni di ordine anatomico e fisiopatologico, i concetti di stenosi e ischemia si fondano.

STENOSI CORONARICA E ISCHEMIA MIOCARDICA

Che il concetto di stenosi coronarica sia assolutamente diverso da quello di malattia ischemica del miocardio emerge da una serie di considerazioni di ordine sia statistico sia fisiopatologico.¹ La prevalenza di stenosi coronariche in soggetti non deceduti per cause cardiache e senza storia di malattia coronarica, pur variabile nei diversi studi dal 33% al 74%,³⁻⁶ è molto più alta rispetto alla prevalenza dei quadri clinici di ischemia miocardica, che nei Paesi occidentali non supera il valore di 1-2%, con un rapporto di circa 30:1. In vittime di omicidi, suicidi e incidenti, stenosi critiche su IVA sono state trovate in oltre il 20% di pazienti maschi di età compresa tra 30 e 34 anni.⁷ Quindi, lo studio anatomico delle coronarie, oggi realizzabile facilmente anche con tecniche non invasive come la TC multistrato (TCMS) o la risonanza magnetica (RM), potrebbe evidenziare un'*epidemia* di stenosi che nel 90% dei casi resterebbero silenti, vale a dire senza ischemia, anche in un ragionevole futuro, con importanti effetti sociali, clinici ed economici.¹

D'altra parte, in termini fisiopatologici, la non coincidenza della stenosi coronarica con la malattia ischemica miocardica appare fin troppo ovvia.

Lo studio angiografico dei vasi coronarici epicardici è la più accurata tecnica per valutare l'anatomia coronarica e, dopo oltre 50 anni, continua a regnare incontrastato nella gestione del paziente coronaropatico, anche in relazione alle sempre crescenti possibilità di trattamento. Tuttavia, è sempre più evidente, come dimostrato dalle sindromi coronariche acute, che la prognosi del paziente non dipende solo dal flusso angiografico nelle arterie epicardiche,^{8,9} ma anche dal flusso angiografico nel miocardio¹⁰ e da processi angiograficamente non evidenti¹¹⁻¹³ che condizionano tanto la

fisiopatologia dell'ischemia miocardica quanto l'outcome clinico.

L'angiografia coronarica esplora la componente anatomica, fissa, della stenosi. Molte lesioni, soprattutto quelle eccentriche (che sono il 70% circa), possono andare incontro a modificazioni vasomotorie, ad esempio durante l'attivazione del sistema nervoso simpatico determinata dall'esercizio. È noto che per stenosi >60% piccole variazioni geometriche o di diametro hanno effetti emodinamici notevoli.¹⁴ Inoltre, in alcuni individui suscettibili lo spasmo coronarico, che può verificarsi sia in un vaso angiograficamente normale sia in un vaso ateromatoso, è in grado di svolgere un ruolo fondamentale non solo nella forma variante, ma anche nell'angina pectoris classica, nonché nell'infarto miocardico acuto, molto spesso sulla base di un danno endoteliale che caratterizza il fenomeno dell'aterosclerosi. Di conseguenza, un determinato livello di stenosi coronarica, quantificata percentualmente, a riposo, nel laboratorio di emodinamica, può presentare in determinate e non infrequenti condizioni fisiopatologiche, come lo stress, una variabilità di grado capace di modificare significativamente il flusso coronarico. A ciò si aggiunge la scarsa prevedibilità in termini emodinamici di stenosi più o meno lunghe, di lesioni multiple, degli effetti di eventuali circoli collaterali e, soprattutto, del ruolo fondamentale operato dal microcircolo.

A VALLE DELLA STENOSI CORONARICA: RUOLO DEL MICROCIRCOLO

Nel cuore normale, le arterie coronarie prossimali contribuiscono soltanto a una piccola frazione delle resistenze vascolari totali. A riposo, il 60% delle resistenze miocardiche totali è dato dalle arteriole, il 25% dai capillari e il 15% dalle venule.¹⁵ Il flusso coronarico a riposo non è alterato fino a stenosi del 70-85%, in quanto la resistenza della stenosi è praticamente trascurabile in confronto alle alte resistenze distali, che svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione del flusso coronarico a riposo.¹⁴

Il microcircolo, definito generalmente da vasi di calibro <200 μ , non è visualizzato nello studio angiografico delle coronarie, ma viene generalmente esplorato attraverso tecniche non invasive come l'ecocontrasto,^{12,13} l'imaging medico-nucleare¹⁶⁻¹⁹ anche con tecnica PET²⁰ e la RM con contrasto,²¹⁻²⁴ metodiche che possono fornire importanti rilievi sia fisiopatologici sia clinici nell'ischemia. Il microcircolo è un'attiva sede di controllo del flusso ematico attraverso numerosi fattori metabolici e miogeni. Le arteriole possono modificare la propria resistenza istantaneamente per tenere la pressione precapillare costante (autoregolazione). Anche le venule coronariche hanno una pronta risposta miogenica, oltre a regolare le resistenze, modificando le caratteristiche reologiche ematiche e favorendo l'adesione cellulare, ad esempio leucocitaria, e di molte molecole.¹⁵

In genere, si suppone che durante ischemia le influenze metaboliche locali determinino vasodilatazione massimale dei vasi di resistenza coronarici e che quindi il flusso possa dipendere esclusivamente dal grado di stenosi coronarica. Tuttavia, è stato dimostrato che un tono vasomotorio esiste anche in presenza di una stenosi coronarica sufficientemente grave da determinare ipoperfusione miocardica, produzione di lattato e depressa funzione contrattile.²⁵ Infatti, il 40% circa delle resistenze microvascolari risiede nelle piccole arterie tra 100 e 400 μ , la cui vasodilatazione non è legata a fattori metabolici, ma a un aumento della forza trasversale del sangue circolante che si verifica durante stress, in grado di far liberare ossido nitrico, potente vasodilatatore, dall'endotelio.²⁶ L'endotelio, che, come è noto, oltre alla vasodilatazione ha diverse funzioni critiche come quella antitrombotica, antinfiammatoria e di inibizione della crescita cellulare, può presentare gradi diversi di disfunzione in differenti condizioni fisiopatologiche, come il fumo, l'ipercolesterolemia, l'ipertensione, l'iperglicemia, l'età avanzata, una storia familiare di aterosclerosi precoce, l'obesità, infezioni croniche sistemiche ed elevazione dei livelli di proteina C-reattiva. Anche il livello capillare non può essere considerato un sistema passivo del circolo coronarico. Durante stress, in seguito al significativo decremento delle resistenze arteriolari e venulari (86%

e 98% in meno rispetto ai valori a riposo), la resistenza capillare costituisce il 75% della resistenza vascolare totale. In tali condizioni, un aumento della resistenza capillare può verificarsi per un dereclutamento capillare nello sforzo di mantenere un adeguato livello di pressione idrostatica capillare.¹⁵ La dimostrazione anatomica di sfinteri precapillari chiusi indica che non tutti i capillari del miocardio vengono usati in ogni momento,²⁷ con eterogeneità spaziale e temporale. Le variazioni del numero dei capillari aperti possono determinare un'influenza rilevante sulla PO_2 locale del miocardio.²⁸ Alcune condizioni, come l'infarto miocardico, il diabete o l'ipertensione, sono associate a una ridotta presenza capillare, di ordine anatomico o funzionale. Queste condizioni possono determinare ischemia da sforzo e disfunzione ventricolare anche in assenza di stenosi coronariche. Inoltre, a livello capillare la viscosità ematica assume un ruolo importante con un incremento relativo di 6-7 volte, per cui piccoli cambi della viscosità, come ad esempio nelle iperlipoproteinemie,²⁹⁻³² nei diabetici o nei pazienti con fattori di rischio coronarico,³³ producono una grossa variazione delle resistenze totali, con un'alterata riserva coronarica che può portare a ripetuti episodi ischemici anche in assenza di stenosi angiografiche.³⁴ In alcuni soggetti, le statine possono normalizzare la riserva coronarica senza modificare anatomicamente le coronarie.³⁵

D'altra parte, l'importanza del microcircolo nel condizionare la perfusione miocardica è dimostrata dal fenomeno del *no reflow*.³⁶ Quando un vaso coronarico si occlude, possono verificarsi alterazioni a livello arteriolare e capillare che, anche dopo la ripresa del flusso epicardico, non consentono un adeguato flusso a livello tissutale, come documentato con ecocontrasto,^{12,13} con imaging medico-nucleare¹⁶⁻¹⁹ anche con tecnica PET²⁰ e con RM con contrasto.²¹⁻²⁴ Le regioni con *no reflow* mostrano un peggioramento della funzione ventricolare, aritmie, un progressivo *remodeling* ventricolare e un'alta mortalità a dispetto della ricanalizzazione del vaso epicardico.^{12,13} Il 30% circa dei pazienti con flusso TIMI 3 ha evidenza di *no reflow*.^{37,38}

Altri fattori, come l'edema, la fibrosi e la trombosi capillare, possono contribuire allo sviluppo dell'ischemia limitando lo scambio tra sangue e miocardio.

Inoltre, poiché il livello critico di PO_2 a livello mitocondriale per rifosforilare l'ATP è molto inferiore al livello di PO_2 del sangue venoso coronarico, se ne deduce che la diffusione dell'ossigeno dal letto capillare ai mitocondri svolge un ruolo importante nel determinare l'apporto di ossigeno al miocardio.²⁸

CIRCOLO COLLATERALE

Nell'uomo, a differenza di alcuni animali da esperimento in cui la relazione tra occlusione coronarica e regione transmurale a rischio è ben stabilita e costante, la situazione del circolo coronarico è ben più complessa. Infatti, nell'uomo i vasi collaterali possono essere presenti o meno, diverse arterie coronariche possono avere aree di occlusione parziale o totale e le arterie che alimentano i collaterali possono essere anch'esse lese. Quindi, può essere difficile riconoscere l'area a rischio e anche l'effetto positivo dell'apporto di collaterali può essere imprevedibile.³⁹ Numerosi studi, sia anatomopatologici sia su pazienti sottoposti ad angioplastica o a terapia trombolitica, attestano che un sistema di collaterali coronarici ben sviluppato, anche non visibile all'angiografia coronarica, può proteggere dall'ischemia miocardica,⁴⁰ ridurre l'area di infarto ed estendere il tempo utile per un'efficace terapia di riperfusione.⁴¹⁻⁴³ Anche il tasso di mortalità, a sei mesi da un infarto miocardico acuto, si è dimostrato minore in pazienti con evidenza angiografica di circoli collaterali.⁴⁴ In risposta a un'ostruzione graduale di un'arteria coronaria, in particolare in seguito a episodi ricorrenti e gravi di ischemia miocardica, si può sviluppare un efficace circolo coronarico dotato anche di una notevole capacità vasomotoria.⁴⁵ L'esposizione a bassi livelli di O_2 , sia in vitro sia in vivo, stimola infatti la produzione di fattori di crescita angiogenetica.⁴⁶ Questi collaterali, la cui portata non è fissa, ma può essere modulata in risposta a sostanze vasodilatatrici o vasocostrittrici, possono anche essere chiusi a riposo, pronti a funzionare dopo occlusione coronarica e a produrre ischemia da sforzo se incapaci di mantenere un adeguato flusso durante esercizio.⁴⁷ Anche la vitalità miocardica pare associata alla presenza di circoli col-

lateralmente, non solo nel territorio sede di infarto miocardico acuto,⁴⁸ ma anche in pazienti con infarti non recenti.⁴³

Alla luce delle considerazioni fatte, se negli anni passati lo scopo della riperfusione è stato il ripristino di un adeguato flusso epicardico, l'attenzione è ora spostata sulla ripresa di un flusso microcircolatorio. Il passo successivo potrebbe essere il miglioramento della perfusione a livello cellulare o addirittura del trasporto intracellulare di ossigeno e metaboliti, preservando così direttamente la funzione cellulare.

TEMPO DI PERFUSIONE DIASTOLICO

Oltre agli aspetti spaziali del circolo coronarico, un ruolo importante nel determinismo dell'ischemia miocardica è legato a quelli temporali. Come è noto, il flusso coronarico si verifica prevalentemente durante la diastole. Al crescere della frequenza cardiaca, ad esempio durante esercizio fisico, il tempo che il cuore trascorre in diastole si riduce progressivamente, passando da una percentuale del 60% per frequenze basali di circa 60 bpm a valori prossimi al 30% per frequenze cardiache massimali.⁴⁹ In tali condizioni, il consumo di ossigeno è elevato e il tempo diastolico di perfusione relativamente breve. Il tempo che percentualmente il cuore trascorre in diastole durante ciascun ciclo cardiaco, che può essere variabile anche a parità di frequenza cardiaca, si è dimostrato uno dei determinanti fondamentali della soglia ischemica.⁴⁹ Inoltre, il flusso diastolico raggiunge prima il subepicardio e poi il subendocardio. Con una normale pressione di perfusione, questo ritardo non è abbastanza significativo da alterare il flusso subendocardico, anche con una breve durata della diastole, come avviene nella tachicardia. Invece, con una bassa pressione di perfusione, a valle di una stenosi coronarica il tempo richiesto a perfondere il subendocardio dopo la compressione sistolica è maggiore rispetto alla durata della diastole nella tachicardia, per cui si manifesta un'ischemia subendocardica.¹⁴ Il subendocardio è particolarmente suscettibile all'ischemia anche perché le richieste di ossigeno sono

maggiori a livello subendocardico a causa del maggiore sviluppo di tensione sistolica in questa regione.

Oltre alla stenosi coronarica, anche l'ipertrofia ventricolare sinistra, il ritardo del rilassamento diastolico ventricolare sinistro, l'elevata pressione telediastolica ventricolare sinistra e un eccessivo tono coronarico possono contribuire a ritardare la perfusione diastolica subendocardica e provocare un'ischemia subendocardica.¹⁴

VULNERABILITÀ MIOCARDICA E IPERTROFIA

Una serie di importanti fattori, come l'ipertrofia ventricolare, ha dimostrato di influenzare negativamente la vulnerabilità miocardica.⁴⁰ Nell'ipertrofia, sebbene il rapporto capillare-miocita rimanga invariato e prossimo all'unità, si osserva una riduzione della densità dei capillari con un aumento delle distanze di diffusione intercapillare per l'ossigeno in proporzione all'aumentato diametro dei miociti.⁵⁰ Inoltre, la maggiore distanza epicardio-endocardio aumenta la caduta della pressione di perfusione subendocardica trasmurale. A ciò si associa un *remodeling* vascolare con aumento dello spessore della tonaca media e fibrosi perivascolare che alterano il tono coronarico e limitano l'incremento di flusso in risposta allo stress. L'ischemia, in un circolo vizioso, alterando il rilasciamento ventricolare, allunga la durata della sistole, riduce il tempo diastolico di perfusione e peggiora la gravità dell'ischemia, soprattutto subendocardica.⁵¹

Queste evidenze sottolineano la necessità di una valutazione articolata dell'ischemia miocardica che tenga conto non solo di ciò che avviene nel circolo coronarico, anche a valle del distretto epicardico, ma anche di tutti i fattori strutturali e funzionali che variano in relazione a differenti condizioni fisiopatologiche, prodotte ad esempio dall'esercizio fisico.

RUOLO DELLA SCINTIGRAFIA MIOCARDICA DI PERFUSIONE CON TECNICA GATED-SPECT

La gated-SPECT è una metodica di recente introduzione che possiede alcune peculiarità di rilievo nella valutazione del paziente con ischemia miocardica.

Se i grossi vasi epicardici possono essere valutati dall'angiografia coronarica, e recentemente dall'angio-TC e RM, il distretto arteriolo-capillare dall'eco-contrasto, l'interstizio cellulare dalla RM, se esistono ampi spazi di sviluppo dell'imaging legati alla definizione della placca vulnerabile e al ruolo clinico del calcio coronarico, allo stato attuale l'unica tecnica di imaging che può rappresentare direttamente la perfusione e la sofferenza cellulare è quella con radionuclidi. Poiché il fine ultimo della circolazione coronarica è di assicurare il flusso nutriente al miocita, è intuitivo pensare che quanto più lo studio della funzione coronarica viene effettuato a valle, cioè a livello miocellulare, tanto più sarà di maggiore interesse fisiopatologico e clinico. Se il livello spaziale dello studio di perfusione medico-nucleare è quello ottimale, anche il momento temporale dello studio scintigrafico appare ideale. Infatti, la scintigrafia miocardica di perfusione è in grado di rilevare una tappa assai precoce nella cascata di eventi fisiopatologici che caratterizza l'ischemia, vale a dire il deficit perfusivo che precede in ordine sequenziale le alterazioni della funzione diastolica e sistolica e le alterazioni elettrocardiografiche (il sottoslivellamento del tratto S-T) e cliniche (l'angor). Pertanto, la scintigrafia miocardica di perfusione è dotata di alta sensibilità nella diagnosi dell'ischemia, superiore a quella ottenibile con eco-stress, in grado di ottenere solo il dato di funzione ventricolare. I dati di perfusione miocardica e di funzione ventricolare ottenibili con gated-SPECT, oltre che essere valutabili qualitativamente, sono espressi in una serie completa di parametri numerici oggettivi e riproducibili, arricchiti anche dalla possibilità di un confronto statistico con un gruppo di soggetti normali di riferimento. Tale valutazione automatica e quantitativa riduce al minimo l'influenza e la dipendenza dall'operatore, a differenza delle tecniche ultrasonografiche.

È noto che i traccianti cosiddetti di perfusione usati con le metodiche medico-nucleari hanno come obiettivo finale il miocita e le strutture mitocondriali. Quindi, il loro lungo cammino verso la cellula e la loro concentrazione cellulare risultano influenzati non solo dalla stenosi coronarica, ma anche da tutte le condizioni viste che operano a valle della stenosi, come la funzione endoteliale,^{52,53} la presenza di circoli collaterali,^{54,55} la viscosità ematica e i fattori che riducono la diffusione dal letto capillare, come l'ipertrofia, l'edema, la fibrosi e la trombosi capillare.⁵⁶⁻⁵⁸ Inoltre, lo studio scintigrafico, a differenza delle indagini angiografiche, viene eseguito tipicamente non solo in condizioni di riposo, ma anche in quelle condizioni di stress che sono molto spesso necessarie a evocare i meccanismi in grado di indurre l'ischemia miocardica, come la tachicardia, la riduzione del tempo diastolico e le variazioni pressorie. Pertanto, il livello di captazione cellulare dei traccianti di perfusione può esprimere fattori in grado di influenzare non solo le condizioni di sofferenza ischemica, ma più in generale lo stato di vitalità cellulare.^{59,60} Questi stati metabolici cellulari, essenziali per l'inquadramento fisiopatologico, clinico e prognostico del paziente, non sono, alla luce delle considerazioni fatte, semplicemente segno periferico della malattia epicardica coronarica. Dunque, non possono essere adeguatamente rappresentati da uno studio anatomico dei vasi coronarici epicardici. Questa potenziale capacità dello studio scintigrafico di esprimere, pur non potendo discriminarli, differenti meccanismi fisiopatologici sottostanti l'espressione clinica della malattia, ciascuno con il proprio impatto clinico e prognostico, potrebbe essere alla base non solo del riconosciuto ruolo diagnostico, ma soprattutto della capacità di stratificazione del rischio, che pare documentata per la scintigrafia miocardica con maggiore evidenza rispetto ad altre tecniche di studio, anche invasive.⁶¹ Inoltre, la possibilità di integrare i dati di perfusione con quelli di funzione ventricolare in un unico studio accresce ulteriormente il valore diagnostico e prognostico di questa tecnica, rendendola metodica di riferimento nella valutazione di pazienti con ischemia miocardica sospetta o nota.⁶¹

Quindi, la gated-SPECT con traccianti di perfusione, esame eseguito di routine nei centri qualificati

di Medicina Nucleare, vede il *cuore* della malattia ischemica del miocardio. Nei prossimi numeri della rivista *Cardiologia Ambulatoriale* vedremo gli strumenti tecnici e metodologici che il medico nucleare mette a disposizione per rispondere ai quesiti legati alla diagnosi, alla prognosi e agli effetti delle terapie.

Ringraziamenti

Si ringraziano per la collaborazione i dottori Paola Varrella, Vincenzo Cuccurullo, Pier Francesco Rambaldi e Vincenzo Rizzo.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Prof. Luigi Mansi
Medicina Nucleare, Seconda Università di Napoli
Piazza Miraglia 2
80138 Napoli
Tel. 081-5665113
Fax 081-5665202
E-mail: luigi.mansi@unina2.it

Bibliografia

1. Sambucetti G. Differences and similarities between coronary atherosclerosis and ischaemic heart disease: implications for cardiac imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:385-388.
2. Picano E (eds). *Ecocardiografia da stress*. Milano: Springer-Verlag Italia, 2004.
3. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea preliminary report. *JAMA* 1953;152:1090-1093.
4. McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, et al. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971;216:1185-1187.
5. Velican C, Velican D. Atherosclerotic involvement of coronary branch vessels. *Atherosclerosis* 1986;60:237-250.
6. Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, et al. Coronary thrombosis in non-cardiac death. *Coron Artery Dis* 1993;4:751-759.
7. McGill HC, McMahan A, Zieske A, et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000;102:374-379.
8. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985;312:932-936.
9. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion: importance of early and complete infarct artery reperfusion. *Circulation* 1995;91:1923-1928.
10. Gibson CM, Schömig A. Coronary and Myocardial Angiography. *Angiographic Assessment of Both Epicardial and Myocardial Perfusion*. *Circulation* 2004;109:3096-3105.
11. Angeja BG, Gunda M, Murphy SA, et al. TIMI myocardial perfusion grade and ST segment resolution: association with infarct size as assessed by single photon emission computed tomography imaging. *Circulation* 2002;105:282-285.
12. Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699-1705.
13. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical implications of the no reflow phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:223-228.
14. Gould KL (eds). *La stenosi coronarica*, vol. I. Salerno: Memento Medico, 1991.
15. Kaul S, Ito H. Microvasculature in Acute Myocardial Ischemia: Part I. Evolving Concepts in Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Circulation* 2004;109:146-149.
16. Kondo M, Nakano A, Saito D, et al. Assessment of "microvascular no-reflow phenomenon" using technetium-99 m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:898-903.
17. Schofer J, Montz R, Mathey DG. Scintigraphic evidence of the "no reflow" phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:593-598.
18. Faraggi M, Karila-Cohen D, Brochet E, et al. Relationship between resting 201Tl reverse redistribution, microvascular perfusion, and functional recovery in acute myocardial infarction. *J Nucl Med* 2000;41:393-399.
19. Hamada S, Nakamura S, Sugiura T, et al. Early detection of the no-reflow phenomenon in reperfused acute myocardial infarction using technetium-99 m tetrofosmin imaging. *Eur J Nucl Med* 1999;26:208-214.
20. Jeremy RW, Links JM, Becker LC. Progressive failure of coronary flow during reperfusion of myocardial infarction: documentation of the no reflow phenomenon with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:695-704.
21. Bremerich J, Wendland MF, Arheden H, et al. Microvascular injury in reperfused infarcted myocardium: noninvasive assessment with contrast-enhanced echoplanar magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:787-793.
22. Canet E, Revel D, Sebbag L, et al. Noninvasive assessment of no-reflow phenomenon in a canine model of reperfused infarction by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1995;130:949-956.
23. Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, et al. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation* 1995;92:1902-1910.
24. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:765-772.
25. Aversano T, Becker LC. Persistence of coronary vasodilator reserve despite functionally significant flow reduction. *Am J Physiol* 1985;248:H403-H411.
26. Noris M, Morigi M, Donadelli R, et al. Nitric oxide synthesis by cultured endothelial cells is modulated by flow conditions. *Circ Res* 1995;76:536-543.
27. Rose CP, Goresky CA, Belanger P, et al. Effect of vasodilation and flow rate on capillary permeability surface product and interstitial space size in the coronary circulation. *Circ Res* 1980;47:312-328.

28. Popel AS. Theory of oxygen transport to tissue. *Crit Rev Biomed Eng* 1989;17:257-321.
29. Lowe GDO, McArdle BM, Stromberg P, et al. Increased blood viscosity and fibrinolytic inhibitor in type II hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 1982;1:472-475.
30. Sepowitz AH, Chien S, Smith FR. Effects of lipoproteins on plasma viscosity. *Atherosclerosis* 1981;38:89-95.
31. Rim SJ, Leong-Poi H, Lindner JR, et al. The decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity. *Circulation* 2001;104:2704-2709.
32. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetman PM, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation* 1991;83:836-844.
33. Rosenson RS, Lowe GDO. Effects of lipids and lipoproteins on thrombosis and rheology. *Atherosclerosis* 1998;140:271-280.
34. Theilmeier G, Verhamme P, Dymarkowski M, et al. Hypercholesterolemia in minipigs impairs left ventricular response to stress: association with decreased coronary flow reserve and reduced capillary density. *Circulation* 2002;106:1140-1146.
35. Kohno M, Murakawa K, Yasunari K, et al. Improvement of erythrocyte deformability by cholesterol-lowering therapy with pravastatin in hypercholesterolemic patients. *Metabolism* 1997;46:287-291.
36. Rezkalla SH, Kloner RA. No-Reflow Phenomenon. *Circulation* 2002;105:656-662.
37. Ragosta M, Camarano GP, Kaul S, et al. Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1994;89:2562-2569.
38. Ito H, Okamura A, Iwakura K, et al. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:1993-1999.
39. Hurst JW (eds). *Il cuore e le vene*. Milano: McGraw-Hill, 1998.
40. Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PPT, et al. Coronary Collaterals An Important and Underexposed Aspect of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2003;107:2507-2511.
41. Herlitz J, Karlson BW, Richter A, et al. Occurrence of angina pectoris prior to acute myocardial infarction and its relation to prognosis. *Eur Heart J* 1993;14:484-491.
42. Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation* 1986;74:469-476.
43. Fukui M, Li M, Nakakoji T, et al. Angiographically demonstrated coronary collaterals predict residual viable myocardium in patients with chronic myocardial infarction: a regional metabolic study. *J Cardiol* 2000;35:103-111.
44. Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, et al. Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:121-125.
45. Sasayama S, Fujita M. Recent insights into coronary collateral circulation. *Circulation* 1992;85:1197-1204.
46. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 2001;49:507-521.
47. Takeshita A, Koivaya Y, Nakamura M, et al. Immediate appearance of coronary collaterals during ergonovine-induced arterial spasm. *Chest* 1982;82:319-322.
48. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, et al. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:1825-1831.
49. Ferro G, Spinelli L, Duilio C, et al. Diastolic perfusion time at ischemic threshold in patients with stress-induced ischemia. *Circulation* 1991;84:49-56.
50. Rakusan K, Moravec J, Hatt PY. Regional capillary supply in the normal and hypertrophied rat heart. *Microvasc Res* 1980;20:319-326.
51. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: JW Saunders Company, 2001:503-528.
52. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR, et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997;96:3390-3395.
53. Bugiardini R, Manfredini O, Pizzi C, et al. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease. A Study of Women With Chest Pain and Normal Coronary Angiograms. *Circulation* 2004;109:2518-2523.
54. Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, et al. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:553-561.
55. Christian TF, Berger PB, O'Connor MK, et al. Threshold values for preserved viability with a noninvasive measurement of collateral blood flow during acute myocardial infarction treated by direct coronary angioplasty. *Circulation* 1999;100:2392-2395.
56. Medrano R, Lowry RW, Young UB, et al. Assessment of myocardial viability with 99mTc sestamibi in patients undergoing cardiac transplantation. *Circulation* 1996;94:1010-1017.
57. Maes AF, Borgers M, Flameng W, et al. Assessment of myocardial viability in chronic coronary artery disease using technetium-99m sestamibi SPECT. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:62-68.
58. Dakik HA, Howell JF, Lawrie GM, et al. Assessment of myocardial viability with 99mTc-sestamibi tomography before coronary bypass graft surgery: correlation with histopathology and postoperative improvement in cardiac function. *Circulation* 1997;96:2892-2898.
59. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, et al. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease: comparison of 99mTc-sestamibi with thallium reinjection and [18F] fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1994;89:578-587.
60. Matsunari I, Fujino S, Taki J, et al. Quantitative Rest Technetium-99m Tetrofosmin Imaging in Predicting Functional Recovery After Revascularization: Comparison With Rest-Redistribution Thallium-201. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1226-1233.
61. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004;11:171-185.