

Nuove modalità di valutazione funzionale in sala di cateterismo. Pressure wire, Doppler flow wire ed ecocontrastomiografia

Edoardo Verna, Salvatore Ivan Caico, Sergio Ghiringhelli

Sezione di Emodinamica, Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale di Circolo, Fondazione Macchi, Varese

Key words:

Coronary angiography;
Coronary artery disease;
Doppler flow wire;
Myocardial contrast
echocardiography;
Pressure wire.

Although coronary angiography has been used for many years in the evaluation of coronary artery disease the limitations of this technique are well known. The functional significance of individual coronary artery stenoses may not be easily determined particularly in patients with intermediate stenoses, lesions with irregular and complex morphology and in subjects with multivessel diffuse disease and/or prior myocardial infarction. In selected patients, the role of abnormalities of vasomotion and function at the microcirculatory level cannot be assessed with lone coronary angiography. The functional evaluation of the results of percutaneous coronary interventions usually requires adjunctive non-invasive testing.

New techniques for physiological evaluation of coronary artery disease are now available in the catheterization laboratory. The intracoronary pressure wires and Doppler flow wires may provide for an accurate evaluation of the functional significance of the individual stenosis and of the vasodilatory capacity of the coronary bed. Disease of the coronary microcirculation and vasomotion abnormalities may be recognized. Several studies have indicated that these techniques may be helpful in the clinical decision-making process. The strategy of deferring or performing percutaneous coronary interventions may be guided by on-line functional evaluation of the target stenosis and the result of interventions may be evaluated. In addition, new imaging modalities such as myocardial contrast echocardiography with new sonicated agents for intracoronary use may represent a novel approach to the direct evaluation of regional myocardial perfusion and microvascular integrity. The application of these techniques is safe, useful and cost-effective. Unfortunately, physiologic evaluation of the coronary artery disease by means of these techniques still remains confined to few catheterization laboratories.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (6): 593-605)

© 2001 CEPI Srl

Ricevuto il 29 aprile
2001; accettato il 7
maggio 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Edoardo Verna

Sezione di Emodinamica
Unità Operativa
di Cardiologia
Ospedale di Circolo
Fondazione Macchi
Via Borri, 57
21100 Varese

I limiti dell'angiografia e le nuove tecniche di valutazione funzionale

L'angiografia coronarica è lo strumento diagnostico più diffuso ed efficace per il riconoscimento e la valutazione della malattia coronarica nei pazienti con cardiopatia ischemica. Tuttavia i limiti di accuratezza di questa metodica sono noti. L'angiografia fornisce un'immagine proiettiva del lume coronarico dipendente da molte variabili quali l'incidenza del fascio radiante, l'intensità del contrasto o la distribuzione spaziale e l'orientamento del vaso. La valutazione dell'entità di un'ostruzione coronarica è quindi soggetta a molte cause di errore. Sebbene l'analisi della coronarografia da parte di operatori allenati si sia dimostrata utile nell'identificare la sede e l'estensione delle lesioni coronariche più gravi e nel fornire indicazioni prognostiche in popolazioni di pazienti, diversi studi hanno sottolineato la scarsa accuratezza e ripetibi-

lità della valutazione soggettiva dell'entità delle stenosi coronariche considerate individualmente^{1,2}.

L'angiografia quantitativa digitalizzata ha migliorato la riproducibilità e l'accuratezza delle misure che abitualmente definiscono l'entità di una stenosi coronarica ma non ha ridotto l'importanza delle variabili relative alla qualità delle immagini, alla localizzazione delle stenosi, alla scelta dei fotogrammi o dei segmenti di riferimento. In aggiunta a ciò molti aspetti della relazione esistente tra morfologia e significato funzionale di una stenosi restano elusivi particolarmente in stenosi di gravità intermedia o morfologia complessa e geometria modificata da interventi di angioplastica coronarica.

Abitualmente la valutazione angiografica si integra a quella degli elementi clinici e delle informazioni derivanti dai test di valutazione funzionale non invasiva. Tuttavia, un numero crescente di pazienti giunge in

sala di cateterismo con una valutazione non invasiva parziale o insufficiente³. Nei pazienti più complessi con malattia coronarica multivasale, precedenti interventi di rivascularizzazione o pregresso infarto miocardico solo i test di imaging non invasivi come l'eco-stress o la scintigrafia miocardica possono fornire una guida alla successiva strategia terapeutica e definire l'integrità del miocardio vitale e il significato funzionale delle singole lesioni coronariche.

Recentemente sono state introdotte in sala di cateterismo e inserite negli algoritmi decisionali, nuove tecniche di valutazione funzionale della stenosi coronarica basate sull'impiego di fili guida muniti di trasduttori miniaturizzati di pressione o di flusso. Inoltre nuove tecniche di imaging ecocardiografico come l'ecocontrastomiografia sono disponibili in sala di cateterismo per la valutazione dell'integrità microcircolatoria nell'area infartuata.

L'introduzione di questo approccio funzionale integrato restituisce razionalità a decisioni diagnostiche e scelte operative basate su principi emodinamici e non soltanto radiologici. Tuttavia la conoscenza della fisiopatologia del circolo coronarico e la consuetudine all'utilizzo di adeguati test fisici o farmacologici sono indispensabili all'utilizzo di tali metodiche.

Doppler flow wire

La guida di flusso (Doppler Flowwire®, Cardiometrics Inc., Mountain View, CA, USA) è costituita da un filo guida di 0.018-0.014" di diametro (0.4-0.3 mm) dotato di un microtrasduttore piezoelettrico a 12 o 15 MHz. Il fascio di ultrasuoni è rivolto in avanti e diverge dall'asse del trasduttore di 14-16 gradi per lato misurando la velocità di flusso in un volume campione di sangue approssimativamente di 0.65 mm di spessore per 2.25 mm di diametro a 5.2 mm dal trasduttore. La guida presenta caratteristiche analoghe a quelle dei fili guida utilizzati in cardiologia interventistica, può essere avanzata attraverso la stenosi, consente la misurazione delle velocità di flusso anche nei segmenti distali delle arterie coronariche e fornisce un supporto per l'introduzione dei cateteri a palloncino per l'angioplastica o lo stenting coronarico.

La guida è connessa prossimalmente con un analizzatore spettrale. Lo spettro delle velocità di flusso registrate durante il ciclo cardiaco viene visualizzato sullo schermo dell'analizzatore unitamente al segnale elettrocardiografico, alla curva di pressione aortica e alle misurazioni istantanee della velocità media di picco (APV), del rapporto tra le velocità medie diastolica e sistolica e della velocità massima di picco. Una serie di funzioni associate consentono la visualizzazione del trend temporale delle velocità, la misurazione del rapporto tra velocità prossimale e distale e della riserva di flusso coronarico (CFR) (Fig. 1). Le misurazioni ottenute con la guida Doppler sono state validate in studi *in vitro* e *in vivo*^{4,5}.

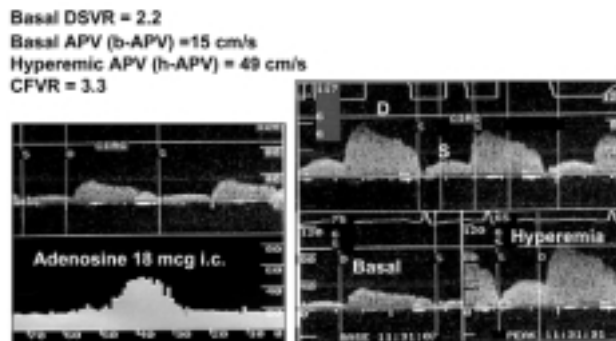


Figura 1. Registrazione della velocità di flusso coronarico con guida Doppler. Viene rappresentato lo spettro della velocità di flusso e calcolato il valore di velocità media di picco (APV). Si riconosce l'andamento fasico del flusso e il caratteristico aumento del flusso diastolico. Viene indicato il rapporto tra velocità media diastolica e sistolica (DSVR). Nel pannello di sinistra in basso la registrazione in continuo del trend della velocità media di picco mostra l'aumento della velocità di flusso nella fase di iperemia indotta dalla somministrazione intracoronarica di adenosina. La riserva coronarica di flusso (CFVR) viene calcolata come rapporto tra la velocità iperemica (h) e quella basale (b).

I principi fisici e fisiopatologici per l'applicazione della flussimetria Doppler nella valutazione della malattia coronarica non sono diversi da quelli noti per altri campi dell'ultrasonografia. Fondamentalmente il flusso ematico è il prodotto della velocità del sangue e delle sue componenti corpuscolari per l'area in sezione trasversa del condotto. Pertanto la velocità istantanea del flusso riflette il volume di flusso quando l'area in sezione trasversa del condotto rimane costante. Il sistema coronarico è tuttavia un sistema vascolare ramificato e l'area in sezione trasversa si riduce progressivamente attraverso successive ramificazioni. Dai condotti epicardici prossimali ai rami più distali sia il flusso che l'area in sezione diminuiscono mentre la velocità del flusso è mantenuta relativamente costante. In arterie normali o con minori alterazioni aterosclerotiche la riduzione della velocità di flusso dai segmenti prossimali a quelli distali è modesta rispetto alla riduzione dell'area in sezione dei vasi e le variazioni della velocità di flusso dipendono dalle richieste di flusso e dal volume del letto microcircolatorio. La velocità media del flusso coronarico in condizioni basali varia da 15-16 cm/s nei segmenti prossimali a 9-12 cm/s nei segmenti distali. Le velocità di flusso in condizioni di iperemia e la CFR sono simili in condizioni di normalità nei segmenti prossimali e distali di ogni vaso⁶.

A riposo il flusso volumetrico e la velocità di flusso sono relativamente indipendenti dalla pressione di perfusione in un ampio range di valori (60-180 mmHg) grazie all'attivazione dei sistemi di autoregolazione del tono e delle resistenze periferiche e del microcircolo. In condizioni di vasodilatazione massimale durante stimolo iperemico (fisico o farmacologico) l'annullamento delle resistenze distali restituisce al flusso una relazione lineare con la pressione di perfusione (quando le variazioni del lume dei vasi epicardici sono minimizzate tramite pre-dilatazione con nitrati) e l'incremento di flusso ad ogni livello di pressione esprime la riserva di

vasodilatazione coronarica misurata come rapporto tra il flusso iperemico e quello basale (Fig. 2).

Il valore normale di CFR calcolata mediante flussimetria Doppler è di 2.9 ± 0.9 usando la papaverina (8-12 mg i.c.) e di 3.1 ± 0.6 usando l'adenosina (8-18 μg i.c.), con un ampio range di variabilità individuale^{2,4-6}. La riproducibilità di misurazioni seriate ravvicinate è generalmente buona con una variabilità interosservatore e intraosservatore $< 10\%$ ⁷.

Alcuni studi hanno segnalato valori maggiori di flusso iperemico diastolico e di CFR dopo somministrazione endovenosa di adenosina (140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) rispetto a quelli ottenuti con somministrazione intracoronarica (18 μg)⁸. Tuttavia la maggior parte degli studi clinici hanno utilizzato la somministrazione intracoronarica dell'adenosina per i vantaggi connessi alla rapidità della risposta iperemica e del ritorno alle condizioni basali dopo somministrazione in bolo che consente una valutazione ripetuta della CFR del paziente nello stesso territorio o in più territori durante la stessa seduta.

Il valore di normalità della CFR varia in popolazioni diverse di pazienti e in diverse condizioni emodinamiche. La CFR in vasi normali di soggetti adulti con fattori di rischio coronarico, che sono quelli abitualmente osservati in laboratorio di cateterismo, è 2.7 ± 0.6 ⁷. In oltre 200 pazienti con angiografia normale sottoposti a valutazione per dolore toracico una riduzione della CFR < 2.0 è stata riscontrata in meno del 12% dei casi⁹.

Diversi fattori possono influenzare la CFR tra cui un aumento delle richieste metaboliche e del flusso basale, la frequenza cardiaca, il precarico e la pressione di perfusione, la presenza di ipertrofia miocardica e di anomalie della funzione microcircolatoria quali si riscontrano in pazienti con diabete mellito, pregresso in-

farto miocardico, sindrome X, ipercolesterolemia ed altre condizioni associate alla malattia coronarica aterosclerotica^{10,11}. La CFR dipende dal comportamento di un sistema a due componenti in cui il primo è rappresentato dai condotti epicardici e il secondo dal letto microcircolatorio. Un valore di CFR assoluto normale esprime il normale comportamento di entrambi i compartimenti ma un valore anormale non differenzia quale dei due compartimenti sia responsabile della ridotta capacità di vasodilatazione. Occorre ricordare quindi che in pazienti con malattia coronarica devono essere presi in considerazione fattori complessi legati alla vasomotricità endotelio-mediata, alle resistenze microcircolatorie e alla progressione/regressione della malattia aterosclerotica che possono influire sulla riproducibilità a lungo termine delle misurazioni flussimetriche¹².

Oltre al valore assoluto di riserva in un determinato distretto è sempre necessario misurare un valore di riserva in un vaso di riferimento sano. La valutazione della CFR in vasi di riferimento permette di identificare l'esistenza di una malattia microvascolare diffusa o di condizioni emodinamiche diverse in grado di limitare la riserva indipendentemente dal grado di ostruzione del vaso testato. Il rapporto dei valori del territorio vascolare testato e di quello di riferimento è definito rapporto di CFR o CFR relativa. La variazione dei valori di CFR in vasi diversi dello stesso soggetto è abitualmente modesta ($< 15\%$) e il valore normale di CFR relativa è pari a 1.01 ± 0.2 ⁶ (Fig. 3).

In presenza di una stenosi coronarica la flussimetria Doppler fornisce diversi elementi di valutazione. All'attraversamento della stenosi con la guida è possibile registrare un aumento immediato e significativo della velocità di flusso in accordo alla teoria dei flussi e all'equazione di continuità ($V1A1 = V2A2$, dove V = velocità del flusso al punto n del condotto, A = area della sezione del condotto al punto n). Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato l'esistenza di una relazione tra il rapporto della velocità di flusso nel segmento prossimale e nel tratto stenotico e l'area minima in sezione trasversa

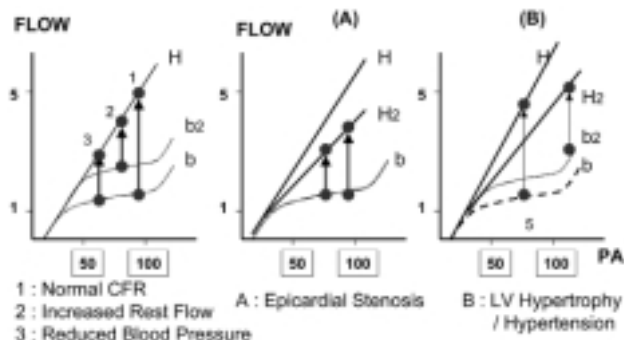


Figura 2. Diagramma della relazione tra flusso e pressione di perfusione di un sistema vascolare autoregolato come quello coronarico. In presenza di meccanismi di autoregolazione il flusso basale (b) è mantenuto costante in un ampio range di variazioni della pressione di perfusione. L'abolizione del tono coronarico durante stimolo iperemico restituisce linearità alla relazione pressione-flusso (H). Ad ogni livello di pressione l'aumento del flusso prodotto dallo stimolo iperemico definisce la riserva di flusso coronarico (CFR). Nel pannello a sinistra sono illustrati gli effetti delle variazioni della pressione e del flusso basale sulla CFR. In A la CFR viene ridotta dalla presenza di una stenosi coronarica limitante il flusso iperemico. In B la CFR viene ridotta da una combinazione di effetti sul flusso basale e su quello iperemico in presenza di una cardiopatia ipertrofica-ipertensiva.

- Absolute CFR = $Q^{st} \max(H) / Q^{bas}$
- Relative CFR = $Q^{st} \max(H) / Q^{norm} \max(H)$
- Fractional FR = $Q^{st} \max(H) / Q^{norm} \max(H)$

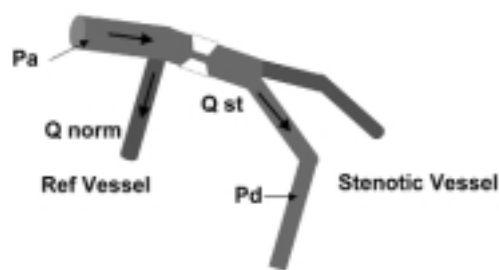


Figura 3. Rappresentazione schematica dei concetti di riserva coronarica (CFR) assoluta, CFR relativa e frazione della CFR. bas = basale; H = iperemia; max = massimo; Pa = pressione prossimale di perfusione o aortica; Pd = pressione coronarica distale; Q norm = flusso nel vaso normale di riferimento; Q st = flusso nel vaso stenotico.

della stenosi ($mCSA = CSA_{ref} \times (APV_{ref}/APV_{st})$). La riduzione percentuale dell'area del lume a livello della stenosi può essere derivata dalla relazione $CSA_{st}\% = (1 - APV_{ref}/APV_{st}) \times 100$ ¹³. In pratica tuttavia le misure basate sull'equazione di continuità sono limitate dal fatto che nelle stenosi più critiche l'aumento della velocità di flusso è estremamente marcato e non è possibile registrare un segnale a causa dell'effetto di "frequency aliasing" se non in una limitata proporzione di casi (16%)¹³. In presenza di stenosi critiche o subocclusiva, è possibile registrare un gradiente di velocità di flusso anche in condizioni di riposo. Una caduta di velocità corrispondente a un rapporto tra la velocità prossimale e distale > 1.7 indica la presenza di un significativo gradiente transtenotico (> 30 mmHg)¹⁴.

La maggior parte delle stenosi di grado meno severo che sono oggetto di maggiore interesse per una valutazione funzionale non determinano gradienti pressori o di flusso in condizioni basali. Per questo motivo la valutazione funzionale richiede la determinazione delle velocità di flusso dopo stimolo iperemico. Di tutti i parametri derivati dalle misurazioni flussimetriche la CFR distale valutata mediante test di iperemia è il parametro che definisce in modo più accurato il valore funzionale di una stenosi coronarica^{15,16}.

Pressure wire

Sebbene la registrazione delle pressioni intracoronariche e dei gradienti transtenotici sia stata applicata alla valutazione fisiopatologica della malattia coronarica in molti studi sperimentali² e utilizzata nella valutazione funzionale degli interventi di angioplastica dal suo stesso ideatore, nella pratica clinica la registrazione dei gradienti di pressione transtenotici nel sistema coronarico è stato reso possibile solo grazie allo sviluppo di fili guida fluid-filled o dotati di trasduttori di pressione miniaturizzati¹⁷⁻¹⁹.

I fili guida dotati di trasduttori micromanometrici (Pressure-wire®, Radi Medical System, Uppsala, Svezia, e Wave-wire®, Cardiometrics Inc., Mountain View, CA, USA) hanno ricevuto la maggiore diffusione. Di dimensioni simili alle guide utilizzate per l'angioplastica coronarica (0.018-0.014"), possono essere avanzati nelle arterie epicardiche e consentono la registrazione delle pressioni nei segmenti distali. I trasduttori piezoelettrici hanno un ambito di lavoro tra -30 e 300 mmHg con un range di frequenza di 0-200 Hz. La pressione prossimale aortica viene misurata abitualmente dal catetere diagnostico o dal catetere guida utilizzato per l'angiografia. L'infusione endovenosa di adenosina o di dipiridamolo viene utilizzata quale stimolo iperemico. In alternativa viene utilizzata l'infusione intracoronarica di adenosina. Le curve di pressione istantanea e media dei segmenti distali e prossimali vengono registrate simultaneamente per visualizzare la presenza o l'induzione di gradienti pressori.

Uno strumento dedicato fornisce i valori istantanei di pressione, le medie e i gradienti e calcola la frazione della riserva di flusso (FFR). Il concetto di FFR è stato elaborato sulla base di una serie di semplificazioni delle equazioni teoriche che analizzano le relazioni di pressione e flusso attraverso una stenosi e corrisponde al rapporto tra pressione media distale alla stenosi e pressione media aortica in fase iperemica^{17,18} (Fig. 4). La FFR definisce la frazione di flusso teorico che può essere fornito al miocardio distalmente alla stenosi in condizioni di massima iperemia come rapporto tra flusso massimale e flusso teorico ottenibile in assenza della stenosi.

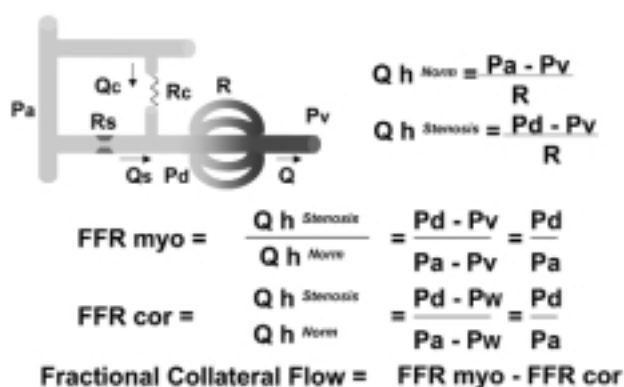


Figura 4. Rappresentazione schematica del circolo coronarico e del letto microcircolatorio in presenza di una stenosi isolata di un segmento epicardico e descrizione del concetto di frazione della riserva di flusso (FFR) per il compartimento coronarico (cor) e per l'intero compartimento vascolare transmiocardico (myo). Le equazioni sono semplificate nell'ipotesi di valori trascurabili di pressione venosa coronarica (Pv) e pressione di incuneamento capillare coronarica (Pw). h = iperemia; Pa = pressione prossimale di perfusione o aortica; Pd = pressione coronarica distale; Q = flusso; Qs = flusso nel vaso stenotico; Qc = flusso nel circolo collaterale; R = resistenze; Rc = resistenza del circolo collaterale; Rs = resistenza della stenosi.

Diversi studi di convalida hanno indicato che quando la FFR è $< 75\%$ la stenosi è funzionalmente significativa, si associa a un gradiente transtenotico significativo durante iperemia e ad un deficit perfusorio alla scintigrafia miocardica²⁰.

Contrariamente al valore assoluto di CFR determinato mediante flussimetria Doppler, la FFR è considerata un indice relativamente indipendente dalla funzione attuale del compartimento microcircolatorio poiché esprime la riserva di flusso come frazione del valore teorico normale di riferimento ed è quindi considerata lesione-specifica. È stata dimostrata una correlazione lineare tra FFR e CFR relativa ($r = 0.95$, $p < 0.001$). Sia i valori di FFR che quelli di CFR relativa presentano una stretta relazione con la riduzione percentuale di area del vaso ($r = 0.89$ e $r = 0.79$, $p < 0.001$) mentre il valore assoluto di CFR non è significativamente correlato alla morfologia della stenosi²¹.

Applicazioni cliniche. L'interesse maggiore per l'impiego delle guide di flusso e di pressione nella pratica

clinica riguarda la valutazione del significato funzionale delle stenosi coronariche di grado intermedio (40-70%) o di morfologia ambigua, il monitoraggio e la valutazione del risultato delle procedure di angioplastica coronarica e la valutazione della funzione microcircolatoria.

Valutazione del significato funzionale delle stenosi coronariche e differimento delle procedure di angioplastica. La valutazione del significato funzionale di stenosi angiograficamente intermedie risponde all'esigenza di definirne l'effetto sul flusso e sulla perfusione miocardica. In base all'evidenza clinica solo le stenosi coronariche funzionalmente significative correlate alla sede di distribuzione di difetti perfusionali evidenziabili alla scintigrafia miocardica dovrebbero essere sottoposte ad interventi percutanei o chirurgici.

In assenza di una documentazione perfusoria o scintigrafica, l'importanza funzionale di una stenosi coronarica può essere definita in sala di cateterismo in termini di dimensioni geometriche, gradiente di pressione e di flusso, resistenza al flusso e CFR.

I parametri flussimetrici e la valutazione dei gradienti pressori sono in grado di identificare le lesioni che possono produrre ischemia¹⁵. Diversi studi clinici hanno confrontato l'accuratezza delle misurazioni flussimetriche nei confronti della presenza di difetti perfusionali alla scintigrafia miocardica. Il valore di CFR tra 1.8 e 2.0 (< 2.0) ha un valore predittivo positivo dell'88-100% e un valore predittivo negativo del 77-95% nei confronti della presenza di un difetto perfusionale inducibile alla scintigrafia miocardica da stress²²⁻²⁷. Lo stesso valore di CFR predice con accuratezza la comparsa di anomalie della contrazione indotte dallo stress in uno studio di confronto tra flussimetria Doppler intracoronarica ed eco-stress²⁸. Il valore di FFR determinato dalle misure di pressione durante iperemia è significativamente correlato ($r = 0.86$) con il rapporto dei valori di flusso iperemico poststenotico e dei territori di riferimento determinato con tomoscintigrafia perfusionale ad emissione di positroni²⁹.

Pertanto in assenza di una valutazione funzionale non invasiva o di test di imaging le misurazioni flussimetriche intracoronariche e dei gradienti pressori possono essere usate per identificare le singole lesioni funzionalmente significative e guidare le strategie di intervento (Fig. 5). La valutazione mediante flussimetria Doppler consente di identificare pazienti con parametri flussimetrici nella norma nei quali è possibile differire ogni intervento con una favorevole prognosi a breve termine (frequenza di eventi < 10% a 2 anni)³⁰⁻³².

Uno studio osservazionale su oltre 100 pazienti consecutivi ha valutato la possibilità di guidare la decisione di non effettuare (differire) l'angioplastica coronarica in presenza di stenosi coronariche angiograficamente intermedie (40-70%) ma giudicate non funzionalmente significative sulla base della valutazione funzionale con pressure wire (FFR > 0.75). Ad un follow-up

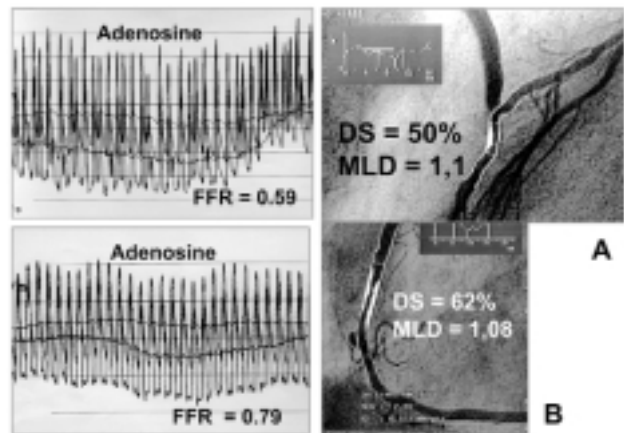


Figura 5. Paziente con bypass aortocoronarico e ricorrenza di angina. Stenosi postanastomotica della discendente anteriore e progressione della malattia eterosede con stenosi del tratto medio della coronaria destra. Entrambe le stenosi sono angiograficamente quantificabili come stenosi di grado intermedio (50-70%). La frazione della riserva di flusso (FFR 0.59) è significativamente ridotta nel territorio della discendente anteriore (A) ma è conservata (0.79) nel territorio della coronaria destra (B). La registrazione dei gradienti pressori durante iperemia (adenosina i.c.) consente di identificare la stenosi responsabile della riduzione della riserva coronarica e di guidare la strategia terapeutica. DS = stenosi residua; MLD = diametro minimo del lume.

medio di 18 mesi un evento coronarico correlato alla stenosi indagata è stato osservato nel 4% dei casi³³. Nello studio prospettico randomizzato DEFER³⁴ la frequenza di eventi nei pazienti non trattati sulla base di una FFR > 0.75 era inferiore a quella degli eventi registrati nel gruppo di pazienti trattati con angioplastica sulla base dell'evidenza di stenosi angiograficamente e funzionalmente critiche (2 vs 4%, $p < 0.05$).

Valutazione funzionale e monitoraggio delle procedure di angioplastica. Durante un intervento di angioplastica le misurazioni di flusso possono essere ripetute in condizioni basali e durante iperemia prima e dopo dilatazione. Il flusso distale può essere registrato in continuo durante il gonfiaggio e lo sgonfiaggio del palloncino per monitorare il livello di ischemia, l'entità di un flusso collaterale e dell'iperemia reattiva oppure lo sviluppo di complicazioni limitanti il flusso dopo sgonfiaggio del palloncino o rilascio dello stent^{35,36}.

Diverse osservazioni cliniche condotte nell'era dell'angioplastica con solo palloncino hanno mostrato che in almeno la metà dei pazienti la CFR non si normalizza immediatamente dopo l'intervento anche se viene ottenuto un significativo aumento del lume "angiografico" a livello della stenosi. Due meccanismi sono stati ipotizzati per spiegare questa osservazione. La presenza di disfunzione microcircolatoria e l'inadeguata espansione del lume vascolare prodotta dall'angioplastica. Mentre la disfunzione microcircolatoria è stata inizialmente considerata il meccanismo predominante³⁷, è oggi riconosciuto che l'inadeguata espansione del lume ottenuta dal solo palloncino è probabilmente un meccanismo più comune dal momento che l'im-

pianto aggiuntivo di uno stent coronarico migliorando la geometria del lume in pazienti con stenosi isolate e senza pregresso infarto miocardico è in grado di aumentare immediatamente la risposta iperemica e la CFR³⁸⁻⁴⁰ (Fig. 6). Dopo impianto di stent il lume minimo del vaso e la CFR aumentano significativamente rispetto ai valori registrati immediatamente dopo dilatazione con palloncino (rispettivamente lume minimo del vaso 2.98 ± 0.56 vs 2.11 ± 0.74 , $p < 0.001$; CFR 2.9 ± 0.87 vs 2.4 ± 0.7 , $p < 0.001$)⁴¹.

In uno studio combinato con ultrasonografia intracoronarica e flussimetria Doppler in 42 pazienti con malattia coronarica, l'area in sezione trasversa del lume minimo del vaso è risultata il maggiore determinante ($p = 0.009$) della CFR. Anche se la correlazione tra questi due parametri non è stretta ($r = 0.30$), un'area luminale minima $< 7.0 \text{ mm}^2$ è sempre associata a una riserva di flusso normale e un'area $< 2.8 \text{ mm}^2$ a valori patologici, ma valori tra 2.8 e 7.0 mm^2 richiedono una valutazione fisiologica indipendente⁴¹. In uno studio analogo condotto in pazienti sottoposti ad angioplastica e stenting coronarico l'aumento della CFR dopo stenting (2.4 ± 0.7 vs 1.5 ± 0.2 , $p < 0.01$) era associato ad un significativo aumento dell'area minima luminale determinata allo studio ultrasonografico (7.7 ± 3.0 vs $5.4 \pm 1.4 \text{ mm}^2$, $p < 0.01$). La CFR determinata mediante flussimetria Doppler era meglio correlabile all'area minima del lume ($r = 0.57$, $p < 0.004$) determinata mediante ultrasonografia che alla percentuale di stenosi residua determinata mediante angiografia quantitativa ($r = 0.22$, $p < 0.02$)⁴².

Queste osservazioni indicano che in molti casi la mancata normalizzazione della CFR può dipendere da una stenosi residua del lume inapparente o sottostima-

ta dall'angiografia che può essere corretta dallo stent intracoronarico. In una quota di pazienti che ancora presentano una ridotta CFR dopo stenting (< 2.0) è possibile ipotizzare una disfunzione microcircolatoria residua che, nei pazienti che non sviluppano restenosi, tende a normalizzarsi nel tempo⁴³.

Nei pazienti con pregresso infarto miocardico la CFR è significativamente inferiore rispetto ai valori osservati in pazienti con angina pectoris sia in presenza di stenosi coronariche che dopo angioplastica coronarica. La curva di regressione tra CFR e percentuale di stenosi angiografica mostra valori di riserva sistematicamente inferiori ad ogni livello di stenosi coronarica nei territori infartuati.

Il flusso coronarico volumetrico per unità di peso riferito al miocardio vitale non viene valutato con questo metodo pertanto le condizioni del letto microcircolatorio limitano l'impiego della flussimetria Doppler nella valutazione funzionale dei pazienti con pregresso infarto miocardico⁴⁴.

La misurazione della CFR distale dopo angioplastica in combinazione alla valutazione angiografica ha valore predittivo di eventi clinici a breve e lungo termine. Nello studio prospettico multicentrico DEBATE-I (Doppler Endpoint Balloon Angioplasty Trial Europe)⁴⁵ che includeva pazienti con malattia coronarica monovasale senza pregresso infarto sottoposti ad angioplastica con solo palloncino, sono stati definiti i criteri predittivi degli eventi clinici per la stenosi residua (35%) e la CFR (2.5). L'associazione di una CFR distale post-angioplastica > 2.5 con una stenosi residua $< 35\%$ identifica un gruppo di pazienti (22%) con bassa incidenza di ricorrenza di sintomi ad 1 mese (10%) e a 6 mesi (23%) e con una bassa frequenza di restenosi (16%). La percentuale di stenosi residua resta il maggior determinante della probabilità di restenosi e della necessità di ulteriore rivascolarizzazione, mentre la CFR distale al termine della procedura è il maggior determinante della ricorrenza precoce di sintomi.

Dopo impianto di stent il maggior determinante prognostico è la CFR relativa. Un rapporto > 0.88 indica una normalizzazione dei valori di riserva per le condizioni emodinamiche e di funzione microcircolatoria attuali e predice una frequenza di eventi avversi a 6 mesi del 6.8%, mentre la combinazione di un rapporto > 0.88 e di una percentuale di stenosi residua $< 11.2\%$ predice un'incidenza di eventi di solo 1.5%⁴⁶.

Diversi studi prospettici randomizzati sono stati condotti allo scopo di definire il valore di una strategia di trattamento con angioplastica o stenting intracoronarico basata su una valutazione combinata dell'angiografia e della flussimetria intracoronarica. Questi studi sono stati condotti prevalentemente in Europa ed hanno introdotto il concetto di "provisional stenting" come strategia di impianto di uno stent intracoronarico limitata ai casi con risultato dell'angioplastica giudicato subottimale sulla base di una valutazione non solo morfologica ma anche funzionale. Una simile strategia è sta-

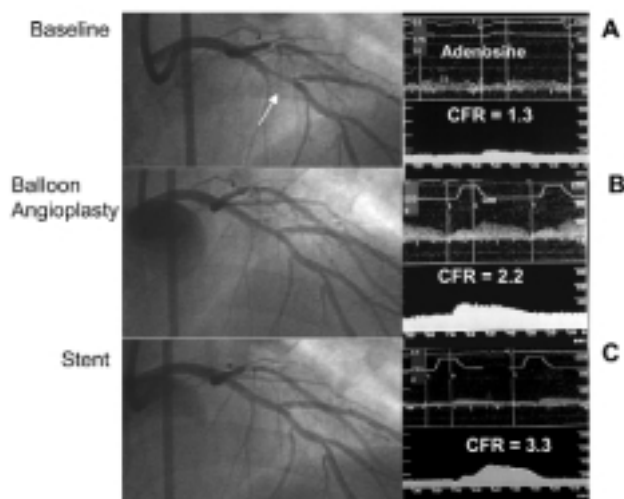


Figura 6. Marcata riduzione della riserva coronarica distale (CFR) evidenziata mediante flussimetria Doppler intracoronarico in un paziente con stenosi isolata della discendente anteriore (A). Dopo angioplastica coronarica con palloncino il risultato angiografico è accettabile, non sono evidenti dissezioni limitanti il flusso ma la CFR non è ancora normalizzata (B). L'impianto elettivo di uno stent intracoronarico in questo caso migliora immediatamente i valori di CFR (C).

ta confrontata con quella di un impianto diretto o elettivo dello stent (stenting primario). I risultati indicano uniformemente che anche in pazienti con stenosi coronariche complesse e lesioni multivaso, un risultato morfologico e funzionale ottimale (stenosi residua < 35% e CFR > 2.0) è ottenibile con il solo palloncino in meno della metà (40-50%) dei pazienti randomizzati tuttavia produce risultati clinici sovrapponibili a quelli di una strategia di stenting guidato dalla valutazione morfo-funzionale combinata o di una strategia di impianto elettivo.

Nello studio DESTINI⁴⁷ un risultato ottimale (CFR > 2.0 e stenosi residua < 35%) è stato ottenuto con solo angioplastica nel 43% delle lesioni mentre le rimanenti lesioni hanno richiesto un impianto condizionato di stent. Tuttavia, sulla base di un'analisi intention-to-treat la frequenza di eventi avversi a 1 anno non era diversa nei pazienti sottoposti a stenting elettivo (17.8%), nei pazienti trattati con solo palloncino che hanno conseguito un risultato ottimale (20%) e nei pazienti trattati con provisional stenting (18%) (p = NS). Nello studio DEBATE-II⁴⁸ sono stati utilizzati criteri più selettivi soprattutto riguardo ai valori di CFR (> 2.5 e stenosi residua < 35%) ed è stata effettuata una doppia randomizzazione per valutare l'effetto dello stent anche in pazienti con angioplastica ottimale. In questo studio l'angioplastica con palloncino ha prodotto risultati ottimali solo nel 35% dei pazienti assegnati. Anche in questo caso, non vi erano differenze significative nella sopravvivenza libera da eventi dei pazienti trattati con solo palloncino, provisional stenting o stenting primario. Tuttavia alla seconda randomizzazione lo stenting risultava più efficace in termini di libertà di eventi prevalentemente per effetto della ridotta probabilità di restenosi anche dopo angioplastica ottimale (sopravvivenza libera da eventi a 1 anno 93 vs 84%, p = 0.06).

Lo studio multicentrico francese FROST⁴⁹ ha randomizzato 251 pazienti a una strategia di stenting elettivo o di impianto guidato dalla valutazione angiografica e funzionale con flussimetria Doppler. Tutti i pazienti del primo gruppo hanno avuto un impianto di stent. In circa la metà dei pazienti (52%) assegnati alla strategia di provisional stenting è stato possibile ottenere un risultato anatomicamente e funzionalmente ottimale con la sola angioplastica con palloncino e non è stato impiantato lo stent. A 6 mesi non vi erano differenze significative in termini di lume minimo residuo del vaso trattato (1.9-0.8 vs 1.9-0.7, p = 0.39) frequenza di restenosi (27 vs 21%, p = 0.37), re-intervento sul vaso trattato (15 vs 14%, p = 0.89) o eventi cardiaci maggiori (15 vs 16%, p = 0.85) tra i pazienti assegnati a una strategia di provisional stenting o di stenting elettivo.

Per quanto riguarda l'utilizzo delle guide di pressione, l'endpoint fisiologico di un'angioplastica è stato individuato ad un valore di FFR > 0.9 che è associato ad una frequenza di ripetizione della procedura del 12 e 15% rispettivamente a 12 e 24 mesi in confronto a una

frequenza di 28 e 30% riscontrata in pazienti con FFR > 0.75 < 0.90 dopo angioplastica⁵⁰.

Valutazione funzionale del microcircolo in pazienti con coronarie normali. Una quota discreta di pazienti sottoposti a coronarografia per sospetta sintomatologia anginosa, infarto miocardico o cardiomiopatia, ha un'angiografia coronarica normale. In molti di questi pazienti è possibile osservare difetti di perfusione miocardica o anomalie della funzione contrattile regionale o globale. Una riduzione della capacità di vasodilatazione coronarica in risposta a diversi stimoli quali l'esercizio fisico, l'atrial pacing o agenti farmacologici è stata dimostrata in pazienti con angina a coronarie normali (sindrome X), cardiomiopatia dilatativa o ipertrofica, ipertensione arteriosa, dislipidemia e diabete mellito. Tra i meccanismi potenzialmente implicati vi sono alterazioni primarie della funzione microcircolatoria, alterazioni del tono simpatico arteriolare o delle resistenze extravascolari e la presenza di disfunzione endoteliale sia a livello microcircolatorio che dei distretti epicardici. Solo attraverso l'impiego di metodiche e test funzionali mirati è possibile valutare in sala di cateterismo l'esistenza di questi diversi meccanismi patogenetici nei pazienti con documentazione clinica di ischemia e assenza di stenosi coronariche.

Com'è noto, una disfunzione endoteliale è spesso associata alle fasi iniziali dell'aterosclerosi anche in assenza di stenosi coronariche angiograficamente rilevabili e può essere associata a una riduzione della riserva di vasodilatazione coronarica^{51,52}. Molti pazienti con diagnosi di sindrome X hanno coronarie anormali dal punto di vista ultrasonografico ma presentano gradi diversi di ateromasia iniziale angiograficamente occulta⁵³⁻⁵⁵ (Fig. 7). Quando sono presenti difetti perfusionali alla scintigrafia miocardica la CFR relativa è correlata alla presenza e all'estensione del difetto perfusionale⁵⁵.

La valutazione mediante ultrasonografia intracoronarica e flussimetria Doppler consente di identificare pazienti con ateromasia coronarica associata o meno a disfunzione endoteliale o microcircolatoria e pazienti con disfunzione microcircolatoria isolata primitiva (sindrome X) o secondaria (cardiomiopatia, dislipidemia) separandoli dai pazienti realmente normali (Fig. 7). Il riconoscimento dei meccanismi responsabili della sintomatologia e delle manifestazioni cliniche in questi pazienti può avere importanti implicazioni nella strategia di trattamento motivando l'impiego di vasodilatatori, ACE-inibitori, antiaggreganti o statine o al contrario formulando una diagnosi di normalità.

Costi e benefici dell'approccio funzionale con guide di flusso e pressione. L'impiego delle guide flussimetriche e manometriche in laboratorio di cateterismo comporta un costo aggiuntivo. Alcune strategie specifiche di impiego delle valutazioni flussimetriche sono state oggetto di un'analisi dei costi. In pazienti con stenosi di grado intermedio o ambiguo, è stato dimostrato un si-

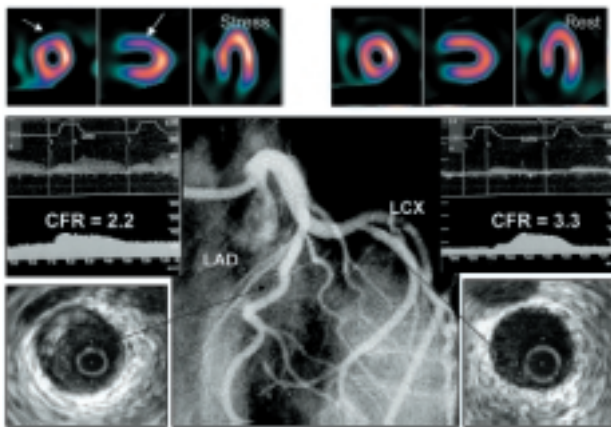


Figura 7. Paziente con angina, test da sforzo positivo e difetto perfusionale reversibile anteriore alla scintigrafia miocardica (^{99m}Tc -sestamibi). L'angiografia coronarica non evidenzia stenosi significative. L'ultrasonografia endovascolare svela la presenza di placche ateromatiche eccentriche non riconoscibili all'angiografia (occulte) coinvolgenti il tratto medio della discendente anteriore (LAD). Sebbene i valori assoluti di riserva coronarica (CFR) non siano patologici (< 2.0) il flusso iperemico e la riserva di flusso sono ridotti nel territorio della discendente anteriore e normali nel territorio della circonflessa (LCX). La CFR relativa della parete anteriore è ridotta in accordo al rilievo scintigrafico. La diagnosi di angina a coronarie normali viene sostituita con la diagnosi di angina secondaria a disfunzione della vasomotricità coronarica associata ad ateromasia iniziale e viene potenziato il trattamento dei fattori di rischio coronarici.

gnificativo risparmio di risorse derivante da una strategia di valutazione funzionale in sala di cateterismo rispetto a una strategia di rivalutazione del paziente mediante test non invasivi e scintigrafia miocardica⁵⁶. Invece nello studio DEBATE-II⁴⁸ è stato calcolato un maggior costo della strategia di provisional stenting guidata dalla flussimetria Doppler rispetto a quella di stenting elettivo. Tuttavia, in questo campo complesso e nello scenario mutevole dei costi del materiale e dei presidi farmacologici e dei benefici potenziali delle strategie interventistiche ulteriori studi sono probabilmente necessari per valutare l'impatto economico delle diverse strategie.

Ecocontrastomiografia

L'ecocontrastomiografia si basa sull'effetto di magnificazione del segnale ultrasonografico riflesso dal tessuto miocardico quando viene perfuso da un mezzo ricco di interfacce come una sospensione di microbolle. I primi studi di ecocontrastomiografia furono eseguiti con fluidi contenenti microbolle gassose di diametro variabile dai 4 ai 20 μ ottenute sottoponendo diverse sostanze a fenomeni di cavitazione⁵⁷.

Diversi mezzi di contrasto sonicati sono stati impiegati per infusione intracoronarica ed endovenosa. Poiché l'intensità del segnale riflesso dal tessuto perfuso con agenti sonicati dipende dall'integrità del letto vascolare e del microcircolo le applicazioni principali dell'ecocontrastografia riguardano lo studio della perfusione tissutale⁵⁸.

Lo sviluppo di nuovi agenti di contrasto sonicati caratterizzati da microbolle di diametro più piccolo e omogeneo dotate di un'elevata persistenza e stabilità, ha favorito lo studio della perfusione miocardica mediante ecocontrastografia per via endovenosa. Negli studi per via endovenosa le fasi di pooling vascolare devono essere separate da quelle di contrasto tissutale e la diluizione degli agenti sonicati ha reso necessario lo sviluppo di nuove tecniche di imaging tendenti a minimizzare il rapporto rumore/segnale e la distruzione delle microbolle da parte degli stessi ultrasuoni utilizzati per l'imaging. Queste tecniche includono l'imaging armonico, il power Doppler armonico e l'imaging intermittente⁵⁹⁻⁶¹.

Sofisticata tecnica di acquisizione e digitalizzazione on-line del segnale ecocardiografico sono state utilizzate per la valutazione quantitativa dell'effetto miografico. L'analisi delle curve videodensitometriche in particolari regioni di interesse durante somministrazione di albumina sonicata è stata utilizzata per convalidare l'uso dell'ecocontrastomiografia nella valutazione della CFR.

Un aumento del picco di intensità del segnale contrastografico durante iperemia > 10 UI separa i segmenti miocardici normali da quelli perfusi da coronarie stenotiche con una sensibilità e una specificità del 91% in pazienti con malattia coronarica monovasale e normale funzione ventricolare⁶².

Il rapporto del tempo di dimezzamento della curva di wash-out del segnale ecocontrastomiografico durante iperemia e in condizioni basali è correlabile ($r = 0.76$, $p < 0.0007$) ai valori di CFR determinata mediante flussimetria Doppler, tuttavia non vi è correlazione tra i valori di picco della curva videodensitometrica e la riserva di flusso⁶³.

Sebbene le tecniche videodensitometriche possano teoricamente consentire la valutazione della riserva di flusso regionale in analogia a quanto proposto per la valutazione quantitativa della fase miografica dell'angiografia digitalizzata, l'impiego pratico dell'ecocontrastografia a questo fine risulta svantaggioso rispetto ad altre tecniche dirette quali la flussimetria Doppler.

I primi studi di ecocontrastomiografia furono eseguiti con la somministrazione intracoronarica selettiva di agenti sonicati o la perfusione in bulbo aortico e l'imaging bidimensionale convenzionale che analizza l'armonica fondamentale del segnale di risonanza. Il vantaggio derivante dalla somministrazione intracoronarica del mezzo sonicato è rappresentato dalla possibilità di fornire un'elevata concentrazione di microbolle al tessuto senza contrastare il pool ematico delle cavità. È abitualmente possibile ottenere immagini ecografiche di ottima qualità e un buon rapporto segnale/rumore ogni volta che la finestra acustica sia favorevole. La sonicazione dei mezzi di contrasto intracoronarici si è dimostrata sicura e priva di effetti avversi sulla funzione ventricolare sinistra⁶⁴.

L'utilizzo di questa metodica in sala di cateterismo fornisce un'opportunità senza precedenti di valutare la

distribuzione della perfusione miocardica nel momento in cui si valuta l'anatomia coronarica (Fig. 8). Si tratta di un'informazione complementare a quella fornita dalla valutazione flussimetrica e pressoria. Nei soggetti con dissinergie regionali postinfartuali o nei pazienti sottoposti ad angiografia in corso di infarto miocardico acuto, l'integrità del microcircolo e l'entità della riserva di contrazione regionale dei territori vitali sono importanti determinanti prognostici indipendenti dall'anatomia angiografica^{65,66}. L'integrità del microcircolo e la sua estensione sono presupposti essenziali alla stima del beneficio atteso dagli interventi di rivascularizzazione.

La scintigrafia miocardica di perfusione e l'imaging ecocontrastomiografico forniscono risultati concordanti nel 78-92% dei casi per quanto riguarda localizzazione ed estensione di difetti perfusionali⁶⁶⁻⁶⁹ (Fig. 8). Studi sperimentali in modelli di occlusione-riperfusion hanno dimostrato che il rapporto dei valori di densità del segnale ecocontrastomiografico nelle aree ischemiche e in quelle di riferimento è significativamente correlato al rapporto dei valori di flusso determinato nelle stesse aree mediante microsferi durante le diverse fasi di riperfusion⁷⁰.

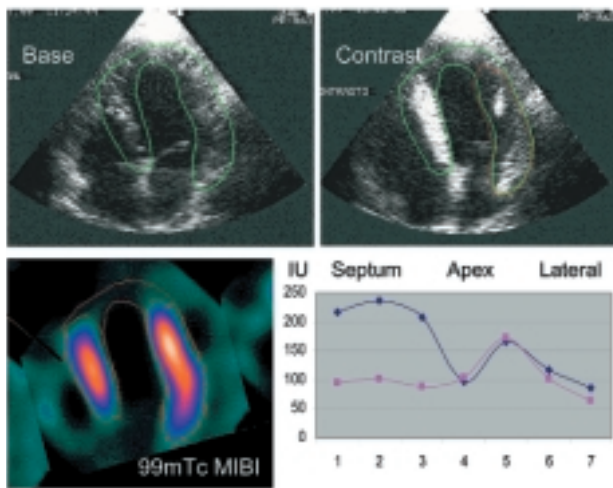


Figura 8. Paziente con acinesia postinfartuale antero-apicale. Ecocontrastomiografia eseguita in sala di cateterismo con iniezione intracoronarica selettiva di Levovist®. In alto, vengono rappresentate due sezioni asse lungo apicale in condizioni basali e dopo iniezione di contrasto sonico. È apprezzabile l'aumento del segnale a livello settale. La parete laterale è solo parzialmente intensificata in questa sezione ma la rotazione del trasduttore di pochi gradi evidenziava un'intensificazione del segnale anche in questa parete. L'apice non presentava intensificazione. La scintigrafia miocardica con ^{99m}Tc-sestamibi confermava l'assenza di perfusione e di vitalità a livello apicale e l'adeguata perfusione dei restanti segmenti. Il pannello a destra in basso mostra un'analisi circonferenziale quantitativa dell'intensità del segnale ecocardiografico in unità arbitrarie nei due fotogrammi basale e dopo contrastografia. IU = intensity units.

Applicazioni cliniche. I principali campi di applicazione dell'ecocontrastomiografia sono la stima dell'area a rischio e dell'estensione della necrosi a valle di un'ostruzione coronarica in pazienti sottoposti a coro-

narografia e riperfusion in corso di infarto miocardico acuto e in pazienti con occlusioni coronariche croniche^{65,70-73}.

La valutazione dell'integrità del microcircolo mediante ecocontrastografia e della riserva contrattile reclutabile con infusione di dobutamina permette la stratificazione prognostica precoce dei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria in corso di infarto miocardico acuto⁷⁴. L'integrità strutturale del microcircolo è un prerequisito all'esistenza di perfusione e vitalità miocardica.

La persistenza di ipoperfusione tissutale miocardica malgrado l'avvenuta ricanalizzazione dell'arteria di necrosi in pazienti con sindrome coronarica acuta identifica il fenomeno di "no-reflow". La valutazione angiografica semiquantitativa dell'opacizzazione coronarica secondo la classificazione TIMI non è in grado di evidenziare tale fenomeno in oltre il 20-50% dei casi dopo un infarto miocardico^{62,65}. Il riscontro di un fenomeno di "no-reflow" dopo ricanalizzazione del vaso di necrosi riveste un importante significato prognostico^{65,66}. Il recupero funzionale è infatti compromesso nella maggior parte dei soggetti con "no-reflow". Nei pazienti studiati nella fase di riperfusion immediatamente dopo infarto miocardico acuto l'ecocontrastografia ha un'elevata sensibilità (96%) nel prevedere il recupero funzionale tardivo dell'area infartuata⁶⁵. Tuttavia, in questa fase immediata, la specificità dell'ecocontrastografia nella predizione del recupero funzionale è bassa. Se si attende la terza giornata, la valutazione ecocardiografica della riserva contrattile sotto stimolo dobutaminico fornisce una maggior accuratezza prognostica^{66,73,74}.

Nei pazienti con pervietà dell'arteria correlata all'infarto e persistente disfunzione contrattile la presenza di contrasto nell'area asinergica predice un recupero funzionale tardivo che non è presente in assenza di segnale ecocontrastografico⁷⁵.

Nei pazienti con coronaropatia ostruttiva cronica l'ecocontrastomiografia riacquista maggiore specificità e la combinazione dell'ecocontrastomiografia con la valutazione della contrazione miocardica regionale raggiunge il miglior compromesso tra sensibilità (46-55%) e specificità (82-83%) rispetto alla scintigrafia miocardica nell'identificazione di miocardio vitale⁷⁶. L'ecocontrastomiografia è stata utilizzata insieme all'ecocardiografia con infusione di dobutamina per rilevare la presenza di miocardio vitale ibernato e di circolazione coronarica collaterale residua e predire il recupero funzionale dopo rivascularizzazione⁷⁷.

Ritorno all'emodinamica

In risposta ad una sempre crescente domanda di indagini e di interventi terapeutici i laboratori di cateterismo cardiaco e di emodinamica si sono trasformati negli ultimi anni in sale angiografiche e di radiologia

interventistica applicata all'apparato cardiovascolare. In molti casi il nome di laboratorio di emodinamica è stato mantenuto in ricordo di quella che fu la principale attività diagnostica e valutativa delle cardiopatie tra gli anni '60 e '70, ma di fatto con l'esplosione delle tecniche di imaging non invasivo come l'ecocardiografia e la medicina nucleare la valutazione funzionale, emodinamica e fisiopatologica delle cardiopatie è uscita dai laboratori di emodinamica. L'ultrasonografia endovascolare ha rafforzato, insieme allo sviluppo dell'angiografia digitalizzata quantitativa, la vocazione morfologica delle indagini invasive. Nello stesso tempo l'accesso facilitato al laboratorio di emodinamica ha portato sul tavolo di cateterismo un numero crescente di pazienti con documentazioni funzionali non invasive incomplete o contraddittorie e l'esplosione delle tecniche interventistiche intracoronariche e in generale di rivascularizzazione coronarica ha selezionato un numero crescente di pazienti con problematiche complesse di valutazione funzionale e prognostica.

In questo scenario, lo sviluppo di nuove tecniche endovascolari di valutazione funzionale basate sull'impiego delle guide di pressione e di flusso restituisce al laboratorio di cateterismo gli strumenti per tornare all'emodinamica del sistema cardiovascolare fornendo razionalità a decisioni diagnostiche e scelte operative sempre più articolate.

L'ecocontrastomiografia con mezzi di contrasto sonico intracoronarico completa l'armamentario dei nuovi strumenti diagnostici fornendo informazioni sulla perfusione miocardica non altrimenti ottenibili al tavolo di cateterismo.

Queste tecniche comportano impegno culturale ed organizzativo, richiedono ancora ulteriori prove della loro capacità di modificare ed ottimizzare il giudizio e l'operato dei cardiologi e trovano ancora pochi adepti proprio tra i cardiologi emodinamisti che oggi si sono trasformati in radiologi interventisti. Si tratta di tecniche da applicare a pazienti selezionati e con indicazioni particolari che hanno un costo aggiuntivo. Tuttavia la mole dei dati sperimentali, degli studi clinici osservazionali e dei pochi studi clinici randomizzati su questi argomenti merita di essere portata all'attenzione dei cardiologi e contiene il razionale per modificare l'attitudine operativa e culturale in molti laboratori di emodinamica.

Riassunto

Benché la coronarografia sia stata utilizzata da molti anni per la valutazione dei pazienti con malattia coronarica, le limitazioni di questa tecnica proiettiva sono ben note. Il significato funzionale delle singole stenosi coronariche non può essere facilmente determinato particolarmente in pazienti con stenosi di gravità intermedia, morfologia complessa e margini irregolari e in

soggetti con pregresso infarto miocardico o malattia multivasale e diffusa. In alcuni pazienti, il ruolo delle anomalie della vasomotricità e della funzione microcircolatoria non può essere determinato con la sola angiografia. La valutazione del risultato funzionale degli interventi di angioplastica percutanea richiede abitualmente test non invasivi aggiuntivi.

Attualmente, nuove tecniche di valutazione funzionale della malattia coronarica sono disponibili per l'uso clinico in laboratorio di cateterismo. Le guide intracoronariche di pressione (pressure wire) e di flusso (Doppler flow wire) possono fornire una valutazione accurata del significato funzionale di singole stenosi coronariche. Le anomalie della funzione microcircolatoria e della vasomotricità coronarica possono essere riconosciute con maggiore accuratezza. Diversi studi clinici hanno indicato che queste tecniche possono essere utili nella valutazione prognostica e nella decisione clinica relativa alle strategie terapeutiche direttamente al tavolo di cateterismo. La strategia di rimandare o eseguire un'angioplastica coronarica in un determinato soggetto può essere guidata dalla valutazione funzionale della stenosi e dal risultato funzionale di un determinato intervento restituendo razionalità a scelte terapeutiche non più basate solo su elementi radiologici, ma emodinamici. Oltre a ciò nuove metodiche di imaging come l'ecocontrastomiografia possono essere eseguite direttamente in sala di cateterismo con l'ausilio di nuovi contrasti sonici per uso intracoronarico e fornire una valutazione diretta della perfusione regionale e dell'integrità anatomico-funzionale del microcircolo. L'applicazione di queste tecniche si è dimostrata sicura, clinicamente utile ed efficace anche in termini di risparmio di risorse. Nonostante queste tecniche siano uscite dalla fase di utilizzo sperimentale il loro impiego è purtroppo ancora confinato a un numero limitato di laboratori di cateterismo.

Parole chiave: Angiografia coronarica; Ecocontrastomiografia; Guide di pressione; Guide Doppler; Malattia coronarica.

Bibliografia

1. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976; 53: 627-32.
2. Gould KL. Identifying and measuring severity of coronary artery stenosis. Quantitative coronary arteriography and positron emission tomography. *Circulation* 1988; 78: 237-45.
3. Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, et al. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation* 1993; 87: 1489-97.
4. Douchette JW, Corl D, Payne HM, et al. Validation of a Doppler guide wire for the intravascular measurement of coronary artery blood flow velocity. *Circulation* 1992; 85: 1899-911.
5. Labovitz AJ, Anthonis DM, Cravens TL, Kern MJ. Valida-

- tion of volumetric flow measurements by means of a Doppler-tipped coronary angioplasty guide wire. *Am Heart J* 1993; 126: 1456-61.
6. Ofili EO, Labovitz AJ, Kern MJ. Coronary flow dynamics in normal and diseased arteries. *Am J Cardiol* 1993; 71: 3D-9D.
 7. Kern MJ, De Bruyne B, Pijls NH. From research to clinical practice: current role of intracoronary physiologically based decision making in the catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 613-20.
 8. Gadallah S, Shaker KB, Kawanishi D, et al. Comparison of the hyperemic response to intracoronary and intravenous adenosine by intracoronary Doppler flow recording. (abstr) *Circulation* 1995; 92: I-326.
 9. Kern MJ, Tatineni S, Gudipati C, et al. Regional coronary blood flow velocity and vasodilatory reserve in patients with angiographically normal coronary arteries. *Coron Artery Dis* 1990; 1: 579-89.
 10. Di Mario C, Kern MJ, Serruys PW. Intracoronary Doppler instrumentation and principles of analysis and interpretation. In: Topol EJ, ed. *Textbook of interventional cardiology*. 2nd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1993: 106-28.
 11. Strauer B. The significance of coronary flow reserve in clinical heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 775-83.
 12. Di Mario C, Gil R, Serruys PW. Long-term reproducibility of coronary flow velocity measurements in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1177-80.
 13. Di Mario C, Meneveau N, Gil R, et al. Maximal blood flow velocity in severe coronary stenoses measured with a Doppler guidewire. Limitations for the application of the continuity equation in the assessment of stenosis severity. *Am J Cardiol* 1993; 71: 54D-61D.
 14. Kern MJ, Aguirre FV, Bach RG, Caracciolo EA, Donohue TJ. Translesional pressure-flow velocity assessment in patients. Part I. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994; 31: 49-60.
 15. Piek JJ, Boersma E, Di Mario C, et al, on behalf of the DEBATE Study Group. Angiographical and Doppler flow-derived parameters for assessment of coronary lesion severity and its relation to the result of exercise electrocardiography. *Eur Heart J* 2000; 21: 466-74.
 16. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, et al. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index and fractional flow reserve. *Circulation* 1996; 94: 1842-9.
 17. Pijls NHJ, van Son J, Kirkeeide RL, et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 86: 1354-67.
 18. De Bruyne B, Pijls NHJ, Paulus WJ, et al. Transtenotic coronary pressure gradient measurement in humans: in vitro end in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 119-26.
 19. Lamm C, Dohnal M, Serruys PJ. High fidelity translesional pressure gradients during percutaneous transluminal coronary angioplasty: correlation with quantitative coronary angiography. *Am Heart J* 1993; 126: 66-75.
 20. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med* 1996; 334: 1703-8.
 21. Baumgart D, Haude M, Gorge G, et al. Improved assessment of coronary stenosis severity using the relative flow velocity reserve. *Circulation* 1988; 98: 40-6.
 22. Deychak YA, Segal J, Reiner SR, et al. Doppler guide wire flow velocity indexes measured distal to coronary stenoses associated with reversible thallium perfusion defect. *Am Heart J* 1955; 129: 219-27.
 23. Donhoue TJ, Miller DD, Bach RG, et al. Correlation of post-stenotic hyperemic coronary flow velocity and pressure with abnormal stress myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 948-54.
 24. Miller DD, Donhoue TJ, Younis LT, et al. Correlation of pharmacological ^{99m}Tc-sestaMIBI myocardial perfusion imaging with post-stenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate artery stenoses. *Circulation* 1994; 89: 2150-60.
 25. Tron C, Donohue TJ, Bach RG, et al. Comparison of pressure-derived fractional flow reserve with poststenotic coronary flow velocity reserve for prediction of stress myocardial perfusion imaging results. *Am Heart J* 1995; 130: 723-33.
 26. Joye JD, Schulman DS, Lasorda D, et al. Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 940-7.
 27. Heller LI, Cates C, Popma J, et al, for the FACT Study Group. Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary artery disease: comparison with thallium-201 imaging and coronary angiography. *Circulation* 1997; 96: 484-90.
 28. Danzi GB, Pirelli S, Mauri L, et al. Which variable of stenosis severity best describes the significance of an isolated left anterior descending coronary artery lesion? Correlations between quantitative coronary angiography, intracoronary Doppler measurements and high dose dipyridamole echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 526-33.
 29. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994; 89: 1013-22.
 30. Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, et al. Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure-flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 178-87.
 31. Ferrari M, Schnell B, Werner GS, Figulla HR. Safety of deferring angioplasty in patients with normal coronary flow velocity reserve. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 83-7.
 32. Gruberg L, Kapeliovich M, Roguin A, et al. Deferring angioplasty in intermediate lesions based on coronary flow criteria is safe: comparison of a deferred group to an interventional group. *Int J Cardiovasc Interv* 1999; 1: 35-40.
 33. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, et al. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurements. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1134-5.
 34. De Bruyne B, Bech JW, Pijls NHJ, et al. DEFER: a randomized comparison of performance versus deferral of angioplasty based upon coronary pressure derived fractional flow reserve. (abstr) *Circulation* 1999; 100: I-1970.
 35. Serruys PW, Di Mario C, Meneveau N, et al. Intracoronary pressure and flow velocity with sensor-tip guidewires: a new methodologic approach for assessment of coronary hemodynamics before and after coronary interventions. *Am J Cardiol* 1993; 71: 41D-53D.
 36. Kern MJ, Donohue T, Bach R, Aguirre F, Bell C. Monitoring cyclical coronary blood flow alterations after coronary angioplasty for stent restenosis with a Doppler guide wire. *Am Heart J* 1993; 125: 1159-61.
 37. Wilson RF, Johnson MR, Marcus ML, et al. The effect of coronary angioplasty in coronary flow reserve. *Circulation* 1988; 77: 873-85.

38. Haude M, Caspari G, Baumgart D, et al. Normalization of myocardial perfusion reserve after coronary stent implantation in comparison with balloon angioplasty alone. *Z Kardiol* 1996; 85: 260-72.
39. Haude M, Caspari G, Baumgart D, et al. Comparison of myocardial perfusion reserve before and after coronary balloon predilation and after stent implantation in patients with postangioplasty restenosis. *Circulation* 1996; 94: 286-97.
40. Verna E, Gil R, Di Mario C, et al. Does coronary stenting following angioplasty improve distal coronary flow reserve? (abstr) *Circulation* 1995; 92: I-536.
41. Moses JW, Udemir C, Gleim GW, et al. Physiologic correlation of intravascular ultrasound coronary lumen parameters in patients with coronary artery disease. (abstr) *Circulation* 1995; 92: I-547.
42. Kern MJ, Aguirre FV, Donohue TJ, et al. Impact of residual lumen narrowing on coronary flow after angioplasty and stent: intravascular ultrasound Doppler and imaging data in support of physiologically guided coronary angioplasty. (abstr) *Circulation* 1995; 92: I-263.
43. Van Liebergen RAM, Piek JJ, Koch KT, et al. Immediate and long-term effect of balloon angioplasty or stent implantation on the absolute and relative coronary blood flow velocity reserve. *Circulation* 1998; 98: 2133-40.
44. Claeys MJ, Vrints CJ, Bosmans M, et al. Coronary flow reserve measurements during coronary angioplasty in the infarct related vessel. (abstr) *Circulation* 1995; 92: I-326.
45. Serruys PW, Di Mario C, Piek JJ, et al, for the DEBATE Study Group. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcome of coronary balloon angioplasty. The DEBATE study. *Circulation* 1997; 96: 3369-77.
46. Haude M, Baumgart D, Verna E, et al. Intracoronary Doppler and quantitative coronary angiography derived predictors of major cardiac adverse events after stent implantation. *Circulation* 2001; 103: 1212-7.
47. Di Mario C, Moses JW, Anderson TJ, et al. Randomized comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiography and intracoronary Doppler. DESTINI Study Group. *Circulation* 2000; 102: 2938-44.
48. Serruys PW, De Bruyne B, Carlier S, et al. Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement. Doppler Endpoint Balloon Angioplasty Trial Europe (DEBATE) II Study Group. *Circulation* 2000; 102: 2930-7.
49. La Font A, Dubois-Randè JL, Steg PG, et al. The French Randomized Optional Stenting Trial: a prospective evaluation of provisional stenting guided by coronary velocity reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 404-9.
50. Kern MJ. Coronary physiology revisited. Practical insights from the catheterization laboratory. *Circulation* 2000; 101: 1344-51.
51. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR, et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997; 96: 3390-5.
52. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659-64.
53. Wiedermann JG, Schwartz A, Apfelbaum M. Anatomic and physiologic heterogeneity in patients with syndrome X: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1310-7.
54. Erbel R, Ge J, Bockisch P, et al. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1996; 17: 880-9.
55. Verna E, Ceriani L, Giovanella L, et al. False positive myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries: insights from intravascular sonography studies. *J Nucl Med* 2000; 41: 1935-40.
56. Joye J, Cates C, Farah B, et al. Cost analysis of intracoronary Doppler determination of lesion significance: preliminary results of the PEACH study. (abstr) *J Invasive Cardiol* 1995; 7: 22A.
57. Feinstein SB, Ten Cate FJ, Zwehl W. Two-dimensional contrast echocardiography I. In vitro development and quantitative analysis of echo contrast agents. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3: 14-20.
58. Tei C, Sakamaki T, Shah PM, et al. Myocardial contrast echocardiography: a reproducible technique of myocardial opacification for identifying regional perfusion deficit. *Circulation* 1983; 87: 585-93.
59. Wei K, Skyba DM, Firschke C, et al. Interaction between microbubbles and ultrasound. In vitro and in vivo observations. *J Am Coll Cardiol* 1977; 29: 1081-8.
60. Mulvagh SL, Foley DA, Aeschbacher BC, et al. Second harmonic imaging of an intravenously administered echocardiographic contrast agent: visualization of coronary arteries and measurement of coronary blood flow. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1519-25.
61. Porter TE, Xie F, Kricsfeld D, Ambruster RW. Improved myocardial contrast with second harmonic transient ultrasound response imaging in humans using perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose-albumin. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 77.
62. Agati L, Voci P, Bilotta F, et al. Dipyridamole myocardial contrast echocardiography in patients with single-vessel coronary artery disease: perfusion, anatomic and functional correlates. *Am Heart J* 1994; 128: 28-35.
63. Porter TR, D'Sa A, Turner C, et al. Myocardial contrast echocardiography for the assessment of coronary flow reserve: validation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 349-55.
64. Lang RM, Borow KM, Neumann A, et al. Effect of intracoronary injection of sonicated microbubbles on left ventricular contractility. *Am J Cardiol* 1987; 60: 166-71.
65. 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: 1699-705.
66. Bolognese L, Rovai D, Buonamici P, et al. Myocardial contrast versus dobutamine echocardiography as predictors of late functional recovery in acute myocardial infarction treated by direct PTCA. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1677-83.
67. Kaul S, Senior R, Dittrich H, et al. Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography. Comparison with ^{99m}Tc-sestamibi single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1997; 96: 785-92.
68. Meza MF, Mobarek S, Sonnemaker R. Myocardial contrast echocardiography in human being: correlation of resting perfusion defects to sestamibi single photon emission computed tomography. *Am Heart J* 1996; 132: 528-35.
69. Marwick TH, Brunken R, Meland N, et al. Accuracy and feasibility of contrast echocardiography for detection of perfusion defects in routine practice. Comparison with wall motion and technetium-^{99m} sestamibi single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1260-9.
70. Galiuto L, DeMaria AN, May-Newman K, et al. Evaluation of dynamic changes in microvascular flow during ischemia-reperfusion by myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1096-101.

71. Kemper AJ, O'Boyle JE, Cohen CA, Taylor A, Parisi AF. Hydrogen peroxide contrast echocardiography: quantification in vivo of myocardial risk area during coronary occlusion and of the necrotic area remaining after myocardial reperfusion. *Circulation* 1984; 70: 309-17.
72. Villanueva FS, Camarano G, Ismail S. Coronary reserve abnormalities in the infarcted myocardium. Assessment of myocardial viability immediately versus late after reflow by contrast echocardiography. *Circulation* 1996; 94: 748-54.
73. Firschke C, Lindner JR, Goodman NC, et al. Myocardial perfusion imaging in the setting of coronary artery stenosis and acute myocardial infarction using venous injection of a second generation echocardiographic contrast agent. *Circulation* 1997; 96: 959-67.
74. Iliceto S, Galiuto L, Marchese A, et al. Analysis of microvascular integrity, contractile reserve and myocardial viability after acute myocardial infarction by dobutamine echocardiography and myocardial contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 1996; 77: 441-5.
75. De Filippi CR, Dy Wayne LW, Irani WN. Comparison of myocardial contrast echocardiography and low-dose dobutamine stress echocardiography in predicting recovery of left ventricular function after coronary revascularization in chronic ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 91: 656-62.
76. Camarano G, Ragosta M, Gimble L, et al. Identification of viable myocardium with contrast echocardiography in patients with poor left ventricular function caused by recent or remote myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 75: 215-9.
77. Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, Sarembock IJ, Burwell LR, Kaul S. An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 1825-31.