

# SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE RADIOLOGICHE, ONCOLOGIA ED ANATOMIA  
PATOLOGICA



TESI DI DOTTORATO  
IN  
FISIOPATOLOGIA CHIRURGICA, CARDIO-ANGIO-TORACICA E IMAGING

## **TITOLO**

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CORONARICO IN UNA POPOLAZIONE  
DI PAZIENTI ASINTOMATICI: IMPATTO DELLA CARDIO-TC

RELATORE:

PROF. ANDREA LAGHI

CANDIDATO:

DOTT. MARCO RENGO

ANNO ACCADEMICO 2011-2012

# Indice

|   |   |
|---|---|
| <b>1. Introduzione 3</b>  | <b>3. Stenosi coronariche 32</b>  |
| 1.1 Test di screening <b>5</b>  | 3.1 Rapporto domanda/offerta di ossigeno <b>33</b>  |
| 1.1.1 Elettrocardiogramma <b>6</b>  | 3.2 Regolazione del circolo coronarico <b>33</b>  |
| 1.1.2 ECG da sforzo <b>6</b>  | 3.3 Autoregolazione del flusso coronarico <b>35</b>                                       |
| 1.1.3 Ecocardiografia da stress e scintigrafia miocardica <b>7</b>                                      | 3.4 Stenosi coronariche <b>37</b>   |
| 1.1.4 Monitoraggio ambulatoriale dell'ECG <b>8</b>  | 3.5 Riserva Coronarica <b>39</b>  |
| 1.1.5 Valutazione del calcio coronarico mediante tomografia computerizzata ad alta risoluzione <b>8</b> | 3.6 Furto coronarico <b>40</b>  |
| 1.1.6 Arteriografia coronarica non invasiva mediante TC ad alta risoluzione <b>10</b>                   | 3.7 Circolo collaterale <b>40</b>   |
| 1.1.7 Coronarografia <b>11</b>  | 3.8 Ischemia miocardica <b>41</b>   |
| 1.2 Raccomandazioni per lo screening <b>11</b>  | 3.8.1 Ischemia da basso flusso <b>41</b>  |
| <b>2. Aterosclerosi 14</b>  | 3.8.2 Ischemia da aumento delle richieste di ossigeno <b>42</b>                           |
| 2.1 Patogenesi dell'aterosclerosi <b>15</b>   | 3.9 Angina stabile <b>42</b>  |
| 2.2 Fattori di rischio per la malattia coronarica <b>19</b>   | 3.9.1 Epidemiologia <b>42</b>   |
| 2.2.1 Iperensione arteriosa <b>20</b>   | 3.9.2 Storia naturale e prognosi <b>42</b>  |
| 2.2.2 Ipercolesterolemia <b>21</b>  | 3.9.3 Stratificazione del rischio <b>42</b>   |
| 2.2.3 Fumo di tabacco <b>21</b>   | <b>4. Placca coronarica 44</b>  |
| 2.2.4 Diabete mellito <b>22</b>   | 4.1 Relazione tra malattia aterosclerotica coronarica e cardiopatia ischemica <b>45</b>   |
| 2.2.5 Obesità <b>23</b>   | 4.2 Placca responsabile (culprit plaque) e placca vulnerabile <b>48</b>                   |
| 2.2.6 Sedentarietà <b>23</b>  | 4.2 Storia naturale della placca e sua calcificazione <b>49</b>                           |
| 2.2.7 Fattori di rischio non modificabili: età, sesso e predisposizione familiare <b>23</b>             | 4.4 La placca vulnerabile: quadri morfologici e loro significato clinico <b>51</b>        |
| 2.2.8 Fattori di rischio emergenti <b>24</b>  | 4.5 Caratteristiche istologiche della placca in funzione al distretto vascolare <b>53</b> |
| 2.3 Stratificazione del rischio cardiovascolare <b>26</b>   | 4.6 Imaging in vivo della placca aterosclerotica <b>54</b>                                |
| 2.4 Aterosclerosi come malattia multisistemica <b>27</b>  | <b>5. Rischio Coronarico 59</b>   |
| 2.4.2 Aterosclerosi degli arti inferiori e rischio cardiovascolare <b>30</b>                            | 5.1 Generalità <b>60</b>  |

|  |   |
|--|---|
| 5.2 SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) <b>61</b>                      | 8.3.2 Calcolo della dose di radiazioni erogata <b>89</b>                  |
| 5.3 Framingham Score <b>63</b>   | 8.3.2 Calcolo del rischio cardiovascolare prima della Cardio-TC <b>89</b> |
| 6. Imaging non invasivo delle coronarie <b>65</b>                              | 8.3.3 Calcolo del rischio indotto da radiazioni ionizzanti. <b>89</b>     |
| 6.1 Morfologia della stenosi <b>66</b>   | 8.3.4 Calcolo del rischio cardiovascolare prima della Cardio-TC <b>90</b> |
| 6.2 TCMS del circolo coronarico <b>68</b>                                      | 8.3.5 Calcolo del rischio cumulativo <b>90</b>                            |
| 6.3 Quantificazione del calcio coronarico: Calcium Score <b>69</b>             | 8.4 Discussione <b>93</b>   |
| 6.4 Coronarografia TC <b>71</b>  | 8.5 Conclusioni <b>94</b>   |
| Dose <b>75</b>   | Bibliografia <b>96</b>  |
| 7.1 Principali grandezze dosimetriche <b>76</b>                                |   |
| 7.1.1 Dose assorbita <b>76</b>   |   |
| 7.1.2 Dose Equivalente <b>77</b>   |   |
| 7.1.3 Dose Efficace <b>78</b>  |   |
| 7.2 Rumore di fondo delle immagini e fattori che influenzano la dose <b>78</b> |   |
| 7.2.1 Parametri modificabili dall'operatore <b>79</b>                          |   |
| 7.2.2 Fattori specifici dello scanner <b>80</b>                                |   |
| Studio sperimentale <b>81</b>  |   |
| 8.1 Scopo <b>82</b>  |   |
| 8.2 Materiali e Metodi <b>82</b>   |   |
| 8.2.1 Popolazione di studio <b>82</b>  |   |
| 8.2.2 Tecnica di acquisizione TC <b>82</b>                                     |   |
| 8.2.3 Analisi delle immagini <b>84</b>   |   |
| 8.2.4 Calcolo Dose erogata <b>85</b>   |   |
| 8.2.5 Calcolo del rischio indotto da radiazioni ionizzanti. <b>85</b>          |   |
| 8.2.6 Calcolo del rischio cardiovascolare <b>85</b>                            |   |
| 8.2.7 Calcolo del rischio cumulativo. <b>86</b>                                |   |
| 8.2.8 Analisi statistica. <b>87</b>  |   |
| 8.3 Risultati <b>88</b>  |   |

# 1. Introduzione

---

La mortalità attribuibile alla malattia coronarica ha subito un sensibile decremento nel corso degli ultimi trent'anni, tuttavia essa rimane la prima causa di morte nella popolazione adulta. È pertanto facilmente comprensibile come siano consistenti gli sforzi volti ad una precoce identificazione della malattia in soggetti ancora asintomatici; tuttavia, non vi è ancora un generale accordo sulla reale utilità ed appropriatezza di uno screening, né su quali siano i test ottimali.

La necessità di porre in atto efficaci misure di screening della malattia coronarica in pazienti asintomatici è supportata dalla constatazione che non raramente essa si manifesta con sintomi minimi o nulli, ma con rapida progressione; inoltre, la manifestazione clinica d'esordio della cardiopatia ischemica è sovente drammatica: angina instabile, infarto miocardico acuto, o morte improvvisa. Quest'ultima, infatti, costituisce la manifestazione d'esordio della cardiopatia ischemica nel 18% dei casi ed il 50% delle morti improvvise riguarda soggetti senza storia nota di cardiopatia ischemica. Il rationale che supporta l'esigenza dello screening è pertanto il

tentativo di identificare i soggetti ad alto rischio per un evento coronarico, al fine di migliorarne significativamente la prognosi mediante gli opportuni provvedimenti preventivi. La corretta identificazione e selezione dei soggetti ad alto rischio è di fondamentale importanza affinché lo screening sia efficace da un punto di vista clinico e sia dotato di un accettabile rapporto costi/benefici.

Sebbene l'angina pectoris sia considerata la manifestazione classica della cardiopatia ischemica, è noto oramai da parecchi anni che l'ischemia silente (ovvero asintomatica) costituisce in realtà la più comune manifestazione della malattia coronarica, rappresentando circa il 75% degli episodi di ischemia miocardica. L'ischemia silente interessa con maggiore frequenza i soggetti diabetici, gli anziani, ed i pazienti con pregresso infarto miocardico o sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica; può verificarsi pertanto in pazienti sintomatici e con anamnesi positiva per cardiopatia ischemica, specie in pazienti con angina stabile (tale evenienza esula dall'argomento del presente capitolo e non sarà pertanto trattata),

oppure può verificarsi in pazienti asintomatici e con anamnesi negativa per cardiopatia ischemica. Si stima che dal 2% al 4% degli uomini asintomatici di mezza età sia portatore di significative stenosi coronariche; la prevalenza raggiunge il 10% se si considerano uomini asintomatici con due o più fattori di rischio coronarico (ad es., età, sesso, familiarità, colesterolo HDL ed LDL, ipertensione arteriosa, diabete mellito, fumo, obesità, sedentarietà). I dati nel sesso femminile risultano di difficile interpretazione a causa dell'alta incidenza di falsi positivi nelle anomalie elettrocardiografiche. La ragione precisa per la quale un episodio di ischemia miocardica rimanga silente oppure si manifesti sotto forma di angina non è nota, tuttavia alcuni meccanismi patogenetici sembrano avere un ruolo preponderante: mancato raggiungimento della soglia del dolore durante un episodio ischemico; ridotta durata e severità dell'episodio ischemico; ridotta percezione degli stimoli dolorosi; alti livelli di endorfine; elevata produzione di citokine antinfiammatorie, che possono ritardare la trasmissione del dolore ed innalzarne la soglia.

### 1.1 Test di screening

L'utilità e l'accuratezza dello screening, qualunque sia la metodica scelta, sono influenzate in misura rilevante dalla probabilità pretest che il paziente sia affetto da cardiopatia ischemica. In pazienti con alta probabilità pretest, un test positivo possiede un elevato valore predittivo della presenza della malattia coronarica, mentre un test negativo non la esclude. Per converso, nei pazienti con bassa probabilità pretest, un esito positivo sarà spesso un falso positivo, mentre un test negativo risulta altamente predittivo per l'assenza di cardiopatia ischemica.

Prima di prendere in esame le diverse metodiche disponibili, è utile tenere presente che non esiste nessuno studio che abbia sottoposto lo stesso gruppo di pazienti a tutti i test di screening disponibili per confrontarne l'efficacia diagnostica. Molti studi hanno invece paragonato due diversi test. Di conseguenza, le conclusioni che è possibile trarre sulla base della letteratura ad oggi disponibile si basano sulla sintesi di studi molto eterogenei, sia per selezione dei pazienti, che per disegno sperimentale.

### 1.1.1 Elettrocardiogramma

In soggetti asintomatici di sesso maschile la presenza di anomalie dell'elettrocardiogramma (ECG) a riposo (quali sottoslivellamento del tratto ST, inversione dell'onda T, segni di ipertrofia ventricolare sinistra, sovraccarico del ventricolo sinistro, extrasistoli ventricolari) si associa ad un incremento del rischio di malattia coronarica da 2 a 10 volte rispetto ai soggetti con ECG a riposo normale. Tuttavia la sua utilità per lo screening appare fortemente limitata dalle seguenti evidenze:

- da un terzo a metà dei pazienti con coronarografia (CVG) normale presenta qualcuna delle suddette anomalie dell'ECG;
- circa il 30% dei pazienti con malattia coronarica dimostrata mediante la CVG, ha un ECG a riposo del tutto normale;
- la maggior parte degli eventi coronarici si verifica in soggetti che non presentano anomalie dell'ECG di base.

### 1.1.2 ECG da sforzo

L'ECG da sforzo rappresenta senza dubbio la metodica più usata e consolidata nella valutazione di pazienti con

malattia coronarica già nota o sospettata. Tuttavia permangono numerose controversie per quanto riguarda il suo utilizzo come test di screening in soggetti asintomatici con anamnesi negativa per cardiopatia ischemica. Il valore predittivo di questa metodica risente in misura rilevante della probabilità pretest di essere affetti da malattia coronarica, che è strettamente correlata al profilo di rischio cardiovascolare del paziente. La selezione dei pazienti da sottoporre allo screening è dunque di notevole importanza: un test da sforzo positivo in un soggetto asintomatico può spesso tradursi in ulteriori non necessarie indagini (costose ed invasive) volte ad accertare la presenza della malattia coronarica. L'analisi del tratto ST durante test da sforzo ha una bassa specificità, essendo gravata da un alto tasso (10-35%) di falsi positivi, in particolare in soggetti asintomatici e soprattutto nelle donne. Inoltre, è utile aggiungere alcune considerazioni: un ECG da sforzo anomalo in un soggetto asintomatico si associa ad un incremento del rischio cardiovascolare, almeno nel sesso maschile. Tuttavia, ciò non autorizza a concludere che l'utilizzo dell'ECG da sforzo come

test di screening riduca la mortalità e sia dotato di un buon rapporto costi/benefici qualora applicato a pazienti non selezionati. Infine, è utile ricordare che l'ECG da sforzo è indicato solo per i pazienti che siano in grado di effettuare l'esercizio fisico e che non presentino anomalie dell'ECG di base che possano falsare l'interpretazione dell'esame (sindrome di Wolff-Parkinson-White), blocco completo di branca sinistra, ritmo da pace-maker artificiale, tratto ST a riposo sottoslivellato di oltre 1 mm).

### *1.1.3 Ecocardiografia da stress e scintigrafia miocardica*

Nelle condizioni cliniche in cui l'ECG da sforzo non possa essere effettuato o i risultati non adeguatamente interpretabili, approcci alternativi per la diagnosi e la valutazione dell'ischemia miocardica sono costituiti dall'ecocardiogramma da stress e dalla scintigrafia miocardica. Entrambe le metodiche, pur essendo dotate di sensibilità e specificità superiori rispetto all'ECG da sforzo, presentano costi più elevati e vengono praticate solo in alcuni centri.

La scintigrafia miocardica può essere effettuata mediante diversi isotopi (qua-

li il tallio ed il sestamibi). Questa metodica è dotata di un elevato potere diagnostico; la sensibilità però decresce in presenza di malattia di un singolo vaso (specie se distale) di stenosi <50%, o di ipertrofia ventricolare sinistra; in quest'ultimo caso è preferita l'ecocardiografia da stress. Una scintigrafia miocardica normale è generalmente associata ad un basso rischio di eventi coronarici < 1% per anno.

Mentre i risultati di una scintigrafia miocardica vengono analizzati mediante una quantificazione computerizzata semiautomatica, la resa diagnostica di un ecocardiogramma da stress (che è meno costoso) risente grandemente dell'esperienza e dell'interpretazione soggettiva dell'operatore. Questa metodica, che generalmente si avvale di uno stress farmacologico (dobutamina o dipiridamolo), presenta inoltre possibili rischi derivanti dalla somministrazione di sostanze potenzialmente nocive. Infine, la ricaduta prognostica di un ecocardiogramma da stress positivo in soggetti senza storia di cardiopatia ischemica è tuttora incerta a causa del limitato numero di studi esistenti.

#### *1.1.4 Monitoraggio ambulatoriale dell'ECG*

L'ischemia (in genere asintomatica) evidenziata mediante il monitoraggio ambulatoriale presenta come principale limitazione la marcata variabilità di giorno in giorno della frequenza e durata degli episodi di depressione del tratto ST. Il monitoraggio ambulatorio dell'ECG è comunque considerato di seconda scelta rispetto al test da sforzo, in quanto solo una piccola percentuale dei pazienti con test da sforzo negativo dimostra evidenza di ischemia al monitoraggio ambulatoriale.

#### *1.1.5 Valutazione del calcio coronarico mediante tomografia computerizzata ad alta risoluzione*

La tomografia computerizzata (TC) "electron beam" (EBCT) o "multistrato" (TCMS) può quantificare in maniera diretta e non invasiva le calcificazioni coronariche mediante scansioni in sezioni sottili (3 mm). È stata dimostrata una relazione diretta tra il calcio coronarico, misurato mediante EBCT o TCMS, ed i segni di malattia coronarica dimostrabili mediante CVG, ultrasonografia ed istologia (tabella 1.1).

Ciò costituisce il razionale per l'impiego della misurazione del calcio coronarico per lo screening della malattia coronarica in adulti asintomatici ad alto rischio. Le calcificazioni coronariche evidenziate mediante ESCT predicono con elevata sensibilità (91%) la presenza di stenosi emodinamicamente significative >50%, pertanto l'assenza di calcificazioni coronariche è considerata altamente predittiva dell'assenza di stenosi. La specificità invece non è elevata (49%), specie nei soggetti di età superiore ai 60 anni. Le calcificazioni coronariche sono presenti nella maggioranza dei pazienti con cardiopatia ischemica, siano essi sintomatici o asintomatici e possono dunque rappresentare un marker precoce per la diagnosi della malattia. È stato dimostrato che in pazienti ad alto rischio lo score del calcio può conferire un più preciso valore predittivo allo score di Framingham, un modello statistico multivariato che tiene conto dei diversi fattori di rischio cardiovascolare.

Poiché ai fini della stima del rischio coronarico il diabete mellito è considerato alla stregua della cardiopatia ischemica già nota, i diabetici asintomatici rappresentano una popolazione per la

quale lo screening può rivelarsi appropriato; a tal proposito, ampi studi di popolazione hanno dimostrato che la prevalenza delle calcificazioni coronariche

instabile, e non di stenosi fisse, anche se di grado severo. Le placche vulnerabili sono in genere le placche prevalentemente lipidiche, la cui evidenziazione

**Tabella 1.1** Score del calcio in pazienti ad alto rischio nello screening della malattia coronarica

| Score del calcio                              | Stenosi coronariche   | Raccomandazioni  |
|---|---|--|
| 0-100   | Improbabili   | Non raccomandati ulteriori test  |
| 100-400                                       | Altamente probabili; possibile presenza di ostruzioni significative | Considerare l'esecuzione di ulteriori test, specie in caso di diabete, sindrome metabolica o età > 65 anni |
| > 400<br>(0 > 75° percentile per età e sesso) | Probabilità > 90% di almeno una stenosi significativa               | Eeguire ECG da sforzo (o altro test da sforzo). In caso di esito positivo, raccomandata coronarografia     |

e lo score del calcio sono più elevati nei diabetici e che l'incremento dello score del calcio si accompagna ad un incremento di mortalità ben più spiccato che nella popolazione non diabetica. I diabetici senza evidenza di calcificazioni coronariche mostrano invece un tasso di mortalità sovrapponibile ai non diabetici senza calcificazioni coronariche.

Un aspetto da non sottovalutare, in quanto potenziale limite della metodica, è che la maggioranza degli eventi coronarici è la conseguenza della trombosi su di una placca vulnerabile o

costituisce ad oggi un problema non risolto. Tuttavia, sebbene la rilevazione di calcificazioni coronariche non possa identificare direttamente le placche a rischio di rottura o trombosi, generalmente le aree calcifiche e le placche instabili hanno la medesima localizzazione, sicché i pazienti con estese calcificazioni coronariche hanno, con elevata probabilità, anche placche non calcifiche ed instabili.

Un interessante studio pubblicato nel 2006 ha indagato la prevalenza delle placche coronariche non calcifiche in pazienti definiti, secondo i criteri di in-

clusione nello studio, a rischio intermedio per malattia coronarica. Esse sono state evidenziate nel 6,2% dei pazienti senza calcificazioni coronariche e nel 39% dei pazienti con evidenza di calcificazioni coronariche. Le placche non calcifiche erano più frequenti nei pazienti diabetici, con più alti livelli di colesterolo totale o LDL, o con significativo incremento della proteina C-reattiva. Ad ogni modo, solo successivi studi potranno validare la metodica per l'identificazione delle placche non calcifiche e chiarire se la loro identificazione possa garantire un valore prognostico aggiuntivo rispetto allo score del calcio. Inoltre, l'identificazione di una placca non calcifica non consente, ad oggi, di discriminare con certezza se essa sia fibrosa (stabile) o lipidica (instabile).

#### *1.1.6 Arteriografia coronarica non invasiva mediante TC ad alta risoluzione*

L'arteriografia coronarica non invasiva, effettuata mediante EBCT o TCMS, è stata messa a punto allo scopo di visualizzare il lume delle coronarie senza i costi ed i potenziali rischi di una metodica invasiva quale la coronarografia. L'arteriografia coronarica non invasiva com-

porta però l'esposizione del paziente ad una quantità di radiazioni X paragonabile a quella somministrata mediante alcune centinaia di radiogrammi standard del torace, ed a circa cinque volte la dose somministrata durante un'angiografia. Altre limitazioni all'uso della metodica sono le seguenti:

- frequenza cardiaca superiore ai 60-70 battiti/minuto;
- irregolarità del ritmo (fibrillazione atriale, frequenti extrasistoli ventricolari o sopraventricolari);
- incapacità a mantenere l'apnea per almeno 15-20 secondi;
- vasi di calibro ridotto (segmenti con diametro < 1,5 mm in genere non possono essere esaminati per la ricerca di stenosi);
- calcificazioni coronariche severe, o presenza di stent coronarici (in entrambi i casi sono frequenti gli artefatti).

La TC coronarica, anche se utilizzata al massimo delle sue possibilità tecniche, non può identificare la totalità dei segmenti coronarici, e possiede una bassa specificità in presenza di calcificazioni. L'American College of Cardiology (ACC) e l'American Heart Association

(AHA) hanno pubblicato nel 2000 un Expert Consensus Document, concludendo che l'EBCT non può essere raccomandata per la diagnosi di ostruzioni coronariche a causa della sua bassa specificità ed alta incidenza di falsi positivi qualora la metodica venga applicata a popolazioni a basso rischio.

Invece, l'utilizzo selettivo dello score del calcio coronarico in pazienti a rischio intermedio può essere considerato appropriato. Ciò pone comunque il problema di quale sia il comportamento clinico appropriato nel caso in cui lo score del calcio in soggetti asintomatici fornisca risultati non normali; a tal proposito le linee guida pubblicate nel 2003 dall'ACC/AHA concludono che non è ancora stabilita l'utilità clinica dell'esecuzione di un ECG da sforzo in tale sottogruppo di pazienti. L'ECG da sforzo è comunque raccomandato per i pazienti con calcificazioni severe (score del calcio al di sopra del 75<sup>o</sup> percentile per età e sesso). In alternativa, in pazienti non abili allo sforzo, o con anomalie dell'ECG di base, è possibile eseguire una scintigrafia miocardica o un ecocardiogramma da stress.

### 1.1.7 Coronarografia

L'angiografia coronarica, o coronarovertricolo-grafia (CVG), è considerata il test migliore per l'identificazione della malattia coronarica. Tuttavia non necessariamente la CVG "misura" il significato funzionale di una lesione. La severità di una stenosi non è necessariamente espressione della probabilità che in un dato sito di lesione possa verificarsi una trombosi. Ovviamente, soprattutto per la sua natura di esame invasivo, la CVG non è utilizzata come test di screening; viene pertanto riservata a pazienti con cardiopatia ischemica nota o fortemente sospetta (soggetti sintomatici), o come test di seconda battuta dopo l'impiego di metodiche di screening non invasive.

## 1.2 Raccomandazioni per lo screening

La United States Preventive Service Task Force (USPSTF) ha diramato nel 2004 le raccomandazioni riguardo all'uso delle diverse metodiche per lo screening della malattia coronarica:

- lo screening di routine in adulti a basso rischio per malattia coronarica è scoraggiato;

- non vi è ancora sufficiente evidenza scientifica affinché si possa raccomandare o sconsigliare lo screening in adulti ad alto rischio per malattia coronarica.

Le linee-guida dell'ACC/AHA pubblicate nel 2002 giungevano a conclusioni simili: vi è scarsa evidenza per supportare l'utilità dello screening di routine in adulti asintomatici. Veniva invece evidenziato che dallo screening possono trarre beneficio seguenti sottogruppi:

- diabetici asintomatici che intendano intraprendere un programma di esercizio fisico intenso (cioè motivato dal fat-

to che ai fini della stima del rischio cardiovascolare il diabete è considerato equivalente alla cardiopatia ischemica già manifesta);

- (evidenza meno forte) soggetti con multipli fattori di rischio cardiovascolare; soggetti (> 45 anni se maschi, > 55 anni se femmine) che intendano intraprendere un programma di esercizio fisico intenso o la cui attività lavorativa coinvolga la sicurezza pubblica;

- soggetti ad alto rischio a causa della presenza di malattie concomitanti (arteriopatia periferica, insufficienza renale);

**Tabella 1.2 Sensibilità, specificità, vantaggi e limiti delle principali metodiche utilizzabili per lo screening della cardiopatia ischemica**

|   | Sensibilità | Specificità | Vantaggi   | Limiti   |
|---|-------------|-------------|--|--|
| <b>ECG a riposo</b>                       | 60%         | 60%         | Semplice ed economico  | Bassa sensibilità e specificità  |
| <b>ECG da sforzo</b>                      | 65%         | 80%         | Capacità di determinare il carico di lavoro che induce l'ischemia. Ampia diffusione. Bassi costi   | Anomalie dell'ECG di base. Incapacità ad effettuare l'esercizio. Sensibilità e specificità basse nel sesso femminile |
| <b>Scintigrafia miocardica</b>            | 85%         | 90%         | Accurata e riproducibile   | Scarsa diffusione. Alti costi  |
| <b>Ecocardiografia da stress</b>          | 85%         | 90%         | Meno costosa della scintigrafia miocardica. Risultati immediatamente disponibili                   | Scarsa diffusione. Interpretazione soggettiva e non standardizzata   |
| <b>EBCT o TCMS quantificazione calcio</b> | 90%         | < 60%       | Lo score del calcio, unitamente al Framingham score, può consentire una migliore stima del rischio | Bassa specificità. Scarsa capacità di identificare le placche instabili  |

- soggetti che si siano sottoposti a EBCT, con evidenza di score del calcio coronarico al di sopra del 75° percentile per età e sesso.

Pertanto, vi è generale accordo nel concludere che lo screening non sia necessario per i pazienti asintomatici ed a basso rischio. Vi sono invece determinati sotto gruppi di soggetti per i quali lo screening è raccomandato.

Una volta che si sia presa la decisione di sottoporre a screening un paziente, bisogna tener presente che nessuno dei test citati in precedenza può essere considerato ideale (Tabella 1.2). Sembra tuttavia ragionevole concludere che, sulla base dell'evidenza ad oggi disponibile, della facile accessibilità e dei bassi costi, lo screening iniziale mediante l'ECG da sforzo costituisca l'approccio più indicato per pazienti ad alto rischio che siano in grado di compiere l'esercizio fisico e non abbiano anomalie dell'ECG di base che possano interferire con l'evidenziazione delle modificazioni di tipo ischemico.

La successiva valutazione dei pazienti con un test da sforzo positivo deve tenere conto del rischio del paziente, della sua occupazione, del rapporto co-

sti/benefici, e della motivazione clinica. Sebbene la maggior parte dei test da sforzo positivi in individui asintomatici siano dei falsi positivi, un sottogruppo di tali pazienti può trarre beneficio dall'esecuzione di ulteriori indagini. Probabilmente l'evoluzione tecnologica e l'attuazione di ulteriori studi focalizzati sull'utilizzo selettivo della Cardio-TC in pazienti ad alto rischio o a rischio intermedio potranno, in un futuro non lontano, modificare le attuali strategie di screening.

## 2. Aterosclerosi

---

L'aterosclerosi è una malattia degenerativa multifattoriale con andamento progressivo che rappresenta oggi la principale causa di morbilità e mortalità nella popolazione occidentale. Secondo stime dell'OMS, il primo ventennio del millennio che stiamo vivendo sarà caratterizzato da un'epidemia di patologia cardiovascolare, e alla cardiopatia ischemica toccherà il triste primato di protagonista. La prevalenza della malattia mostra un aumento parallelo con l'età, sebbene l'aterosclerosi, di per se, non costituisca un processo patologico correlato univocamente con l'invecchiamento, ma sia il risultato di un'esposizione continua ai cosiddetti fattori di rischio cardiovascolari predittivi delle diverse complicanze ischemiche (infarto acuto del miocardio, ictus, claudicatio intermittens, aneurismi dell'aorta, ecc).

La predittività dei più rilevanti fattori di rischio (ipercolesterolemia, bassi livelli del colesterolo HDL, obesità, ipertensione arteriosa, fumo di sigarette, diabete) è stata resa evidente da numerosi studi epidemiologici di tipo trasversale e longitudinale. Molte evidenze suggeriscono fortemente che prevenire la malattia

coronarica è possibile. I benefici della prevenzione in questo campo della medicina cardiovascolare sono emersi prepotentemente dai risultati della prevenzione secondaria che hanno mostrato la possibilità di ridurre gli eventi cardiaci ricorrenti in pazienti con malattia delle coronarie conosciuta. L'obiettivo principale della prevenzione della malattia coronarica è identico sia nei pazienti con malattia stabilizzata clinicamente, sia negli individui considerati ad alto rischio: ridurre l'incidenza di infarto del miocardio e di altri eventi della malattia aterosclerotica ed evitare la prematura inabilità e mortalità dei soggetti, prolungandone la sopravvivenza. Per far ciò è necessario identificare i pazienti a rischio attraverso l'utilizzo di indagini diagnostiche sempre meno invasive e sempre meglio accettate dal paziente.

## 2.1 Patogenesi dell'aterosclerosi

Negli ultimi anni uno studio intenso del processo arteriosclerotico ha portato a una conoscenza sempre più approfondita dei meccanismi di sviluppo dell'aterosclerosi e delle manifestazioni cliniche ad essa correlate.

**Tabella 2.1** Classificazione di Stary

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>Tipo I</b>     | gruppi isolati di monociti e macrofagi infarciti di esteri di colesterolo (stria lipidica da I a III)                     |
| <b>Tipo II</b>    | gruppi isolati di monociti macrofagi infarciti di esteri di colesterolo + SMC (smooth muscle cells)                       |
| <b>Tipo III</b>   | comparsa di lipidi extracellulari, talora sono presenti anche linfociti   |
| <b>Tipo IV</b>    | i lipidi extracellulari confluiscono a formare il core lipidico   |
| <b>Tipo Va</b>    | SMC + collagene + cappuccio fibroso + core lipidico può evolvere verso la rottura o la stabilizzazione                    |
| <b>Tipo Vb, c</b> | aumento della componente collagenica e riduzione delle cellule infiammatorie e dei lipidi fino alla deposizione di calcio |
| <b>Tipo VI</b>    | trombosi murale o occlusiva   |

Il termine "aterosclerosi" fu usato per la prima volta circa 160 anni fa, quando Lobstein, nel suo *Trattato di Anatomia Patologica*, descrisse le arteriopatie caratterizzate da un indurimento della parete arteriosa. Successivamente, nel 1904, Marchand coniò il termine di aterosclerosi, che deriva dal greco "athera" (pappa o poltiglia), descrivendo un processo che interessava le arterie sia di tipo elastico che di tipo muscolare con la formazione di placche intimali.

L'aterosclerosi è un processo patologico lentamente progressivo che interessa l'intima e la media delle arterie di grosso e medio calibro, con formazione di lesioni focali contenenti tessuto fibroso e materiale lipidico che non producono particolare ostruzione al flusso ematico

fino a che non intervengono fenomeni trombotici in grado di alterare la circolazione e portare a una condizione ischemica del distretto irrorato dall'arteria interessata.

Un'autorevole classificazione delle lesioni arteriose è quella proposta da Stary (Tabella 2.1). Le cellule schiumose isolate non sono visibili microscopicamente, ma rappresentano una modalità di accumulo lipidico di piccola entità e localizzato solo all'interno delle cellule.

Le strie lipidiche sono costituite da strati di cellule con inclusioni lipidiche; minima è la quantità di lipidi a localizzazione extracellulare. Le cellule contenenti lipidi sono soprattutto i macrofagi e, in numero minore, le cellule muscolari lisce. Vi sono anche accumuli lipidici ex-

tracellulari derivati dalla necrosi di cellule ripiene di materiale lipidico.

Il preateroma è la lesione di transizione tra la stria lipidica e l'ateroma propriamente detto. La caratteristica di questa lesione è il cospicuo accumulo lipidico extracellulare, che avviene in forma di particelle che distruggono la coesione strutturale delle cellule muscolari lisce. In questa fase, malgrado il cospicuo ispessimento della parete, non si ha riduzione del lume arterioso. L'ateroma è la lesione più tipica, caratterizzata dalla fusione delle particelle lipidiche extracellulari in un grosso nucleo. Il nucleo lipidico dell'ateroma contiene rare cellule muscolari lisce disperse e sparpagliate; i macrofagi, di cui già diversi andati incontro a necrosi, non sono presenti in questo nucleo, ma piuttosto lo circondano all'esterno. La caratteristica prin-

cipale della lesione più avanzata, il fibroateroma, è la presenza di un cappuccio fibroso che riveste la lesione sul suo versante luminale. Il cappuccio fibroso è costituito da cellule muscolari lisce all'interno di una densa matrice contenente collagene e capillari. Emorragie microscopiche sono talora presenti in corrispondenza delle aree neovascolarizzate.

Il fibroateroma cresce di dimensioni lentamente, è una lesione instabile che può complicarsi con emorragia intrapacca, rottura e trombosi sovrapposta (Tabella 2.2). È in questo stadio che le lesioni aterosclerotiche diventano sintomatiche, in quanto si realizza un'ostruzione del flusso ematico con produzione di ischemia. Il complicarsi delle lesioni arteriose costituisce il principale meccanismo responsabile dell'infarto mio-

**Tabella 2.2** *Classificazione anatomopatologica*

|   |   |
|---|---|
| <b>Stria lipidica (tipo I-III Stary)</b>      | Area di colore giallastro costituita da gruppi di macrofagi infarciti di colesterolo (già dalla II decade vita), variabile quota di linfociti T e SMC.  |
| <b>Ispessimento intimale focale (tipo IV)</b> | Proliferazione delle cellule muscolari lisce e deposizione di tessuto connettivo (verosimilmente non hanno tendenza evolutiva).   |
| <b>Placca fibrolipidica (tipo V-VI)</b>       | Oltre alle cellule muscolari lisce, linfociti e ai macrofagi infarciti di lipidi compaiono i lipidi extracellulari che se abbondanti possono confluire e formare il core lipidico. La placca fibrolipidica può complicarsi. |
| <b>Fibroateroma</b>                           | Le SMC migrano e proliferano all'interno della placca producendo collagene denso, le cellule infiammatorie sono rare. Si può avere la deposizione di calcio (placca semicalcifica) e l'accumulo di detriti cellulari).      |

cardico, cerebrale e delle arteriopatie obliteranti degli arti inferiori (AOAI). Mentre i macrofagi isolati o le strie lipidiche sono dimostrabili fin dai primi anni di vita, l'ateroma fa la sua comparsa nell'epoca della pubertà. Il fibroateroma, invece, è identificabile a partire dalla terza decade di vita.

Un'ulteriore classificazione è quella proposta più recentemente da Libby che distinguono 7 tappe fondamentali: 1) arteria normale, 2) accumulo di linfociti T, monociti e lipidi, 3) formazione della placca fibrolipidica, 4) placca vulnerabile, 5) rottura del cappuccio fibroso, 6) placca fibrocalcifica, 7) erosione dell'intima.

Il concetto di vulnerabilità della placca è molto importante e descrive un tipo di placca, spesso eccentrica, non stenotica, con cappuccio fibroso sottile, con grande core lipidico, ricca di cellule infiammatorie e muscolari, che facilmente va incontro a erosione.

Il processo aterosclerotico rappresenta quindi una lesione dovuta a un insulto di tipo anche immunitario e infiammatorio. Numerosi studi di fisiopatologia, effettuati sia su umani che su animali, hanno portato alla formulazione della teoria

che vede come principale meccanismo per la formazione della placca aterosclerotica la risposta cellulare a diversi insulti; la più recente versione di questa ipotesi mette in risalto il ruolo della disfunzione endoteliale.

Questa teoria sottolinea l'importante funzione svolta dall'endotelio nel mantenere l'integrità vascolare; in condizioni normali, infatti, favorisce la vasodilatazione, contrasta l'adesione dei monociti e presenta caratteristiche antitrombotiche e fibrinolitiche.

In alcuni tratti del ramo arterioso, danni cronici dell'endotelio possono portare a un'aumentata assunzione di LDL (*low density lipoproteins*) e a una maggiore adesione dei monociti sulla parete arteriosa, eventi che danno inizio al processo aterosclerotico. La disfunzione endoteliale è il risultato degli insulti subiti dall'endotelio stesso che si traduce in una risposta compensatoria che altera le normali proprietà emostatiche dell'organismo. Il risultato finale è un aumento della permeabilità vasale nei confronti dei costituenti plasmatici e un'aumentata adesione di piastrine e monociti all'endotelio leso. L'insulto, quindi, induce l'endotelio a perdere le sue capacità

anticoagulanti e ad acquisirne di procoagulanti; inoltre, sono prodotte molecole vasoattive, citochine e fattori di crescita che amplificano il processo. Questa condizione può continuare fino ad arrivare a un ispessimento della parete, ma interessante appare il fenomeno del rimodellamento: all'inizio, infatti, possiamo non assistere a una diminuzione del lume vascolare, perché ci può essere una relativa compensazione data da una graduale dilatazione della parete che permette allume di rimanere inalterato.

## **2.2 Fattori di rischio per la malattia coronarica**

Le cause precise della cardiopatia ischemica non sono ancora completamente note, tuttavia la ricerca medica ha dimostrato una stretta associazione tra lo sviluppo della cardiopatia ischemica e la presenza di alcune particolari condizioni, chiamate fattori di rischio.

Il primo studio che ha cercato di valutare la prevalenza e la distribuzione della stria lipidica e della placca fibrosa in relazione all'età, al sesso e ai fattori di rischio associati è stato condotto più di

50 anni fa sui militari americani; tramite studi autoptici, infatti, è stata riscontrata la presenza di lesioni aterosclerotiche avanzate sia a livello dell'arco aortico che delle coronarie, nonostante la giovane età dei soggetti esaminati.

Diversi studi successivi hanno confermato l'importante ruolo di alcuni fattori nel determinare la progressione della malattia presente anche in giovane età; fra questi, uno recente, condotto su 204 giovani di età compresa fra i 20 e i 39 anni deceduti per varie cause, ha studiato la correlazione fra fattori di rischio e presenza di lesioni aterosclerotiche. Il risultato finale è stato la dimostrazione che la concomitanza di più fattori di rischio era associata a percentuali progressivamente crescenti di superficie intimale interessata, indicando chiaramente che la gravità dell'aterosclerosi aumenta con l'aumentare dei fattori di rischio cardiovascolari. Questo sottolinea l'effetto sinergico di multipli fattori di rischio sulla morbilità e sulla mortalità per cause cardiache.

Oggi conosciamo con sufficiente sicurezza molti dei principali fattori di rischio associati con le malattie ischemiche cardiache e sappiamo che alcuni di

essi possono essere favorevolmente modificati con l'informazione e l'educazione alla salute. I principali fattori di rischio, infatti, sono distinti in modificabili (colesterolo, diabete, pressione arteriosa, fumo di sigaretta, sedentarietà, ecc) e non modificabili (età, sesso, patologie ereditarie), per sottolineare come alcuni siano dovuti al bagaglio genetico dell'individuo, mentre altri siano da ricondurre alle abitudini quotidiane, i cosiddetti stili di vita. Quindi, la valutazione del rischio deve essere focalizzata all'identificazione di quei fattori che, potendo essere modificati, possono influenzare l'intensità della terapia. Per molti di essi esistono diversi studi che dimostrano l'associazione con le malattie cardiovascolari: fumo di sigaretta, pressione arteriosa sistemica elevata, colesterolo elevato (in particolare elevate LDL), basse HDL (*high density lipoproteins*) e diabete. Di altri fattori, chiamati fattori di rischio emergenti, la medicina sta cercando di studiare il ruolo effettivo nella genesi e nella progressione della malattia aterosclerotica.

### 2.2.1 Ipertensione arteriosa

L'ipertensione è una condizione clinica molto diffusa e rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare. In circa il 90% dei pazienti la causa determinante è sconosciuta: viene denominata ipertensione essenziale e la cura è quindi solo sintomatica.

Poiché l'ipertensione è strettamente associata con l'alterata reattività vascolare e con la disfunzione endoteliale, potrebbe essere considerata, da un lato, come un meccanismo direttamente causale della formazione della placca, dall'altro, potrebbe essere invece causata dallo stesso meccanismo patologico che porta allo sviluppo dell'aterosclerosi. L'ipertensione contribuisce dunque all'aterogenesi sia producendo stress emodinamico sulla parete arteriosa che promuovendo i processi ossidativi; quest'ultimo meccanismo è da ricondurre all'azione dell'angiotensina-II che, oltre ad essere un potente vasocostrittore e uno stimolatore della proliferazione delle cellule muscolari lisce, incrementa l'attività della lipossigenasi di queste ultime portando all'ossidazione delle LDL e alla promozione dei processi infiammatori, con incremento di idrope-

rossido e radicali liberi nel plasma che inibiscono la produzione di ossido nitrico aumentando l'adesione dei leucociti e le resistenze periferiche.

### 2.2.2 Ipercolesterolemia

L'associazione fra alti livelli di colesterolo plasmatico e manifestazioni aterosclerotiche quali l'infarto del miocardio, l'angina pectoris e la morte improvvisa è nota da tempo. L'arteriopatia coronarica è la più precoce delle localizzazioni dell'aterosclerosi nel paziente ipercolesterolemico, e la riduzione dei livelli di colesterolemia diminuisce significativamente l'incidenza di infarto del miocardio e la mortalità per cardiopatia ischemica.

Evidenze sperimentali dimostrano l'elevato potenziale aterogeno delle LDL, anche se alcuni aspetti del loro ruolo devono ancora essere confermati. Comunque, gli studi esistenti affermano che le particelle di LDL, per essere inglobate dai macrofagi e diventare aterogene, devono essere modificate. I meccanismi di questa modificazione sono in parte sconosciuti, ma i processi ossidativi ed enzimatici sono quelli maggiormente chiamati in causa. Le

lipoproteine modificate danno inizio a una reazione infiammatoria che comporta la produzione di vari segnali molecolari coinvolti nelle tappe successive di formazione e sviluppo della lesione. Inoltre, alcuni studi caso-controllo hanno suggerito una possibile associazione tra basse concentrazioni di colesterolo HDL e manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi. Tuttavia, non è ancora chiaro il meccanismo che collega gli alti valori di colesterolo HDL con la protezione cardiovascolare, forse la protezione potrebbe essere dovuta a un'attività antiossidante di queste particelle.

### 2.2.3 Fumo di tabacco

Il fumo di sigaretta è oggi considerato uno dei maggiori fattori di rischio per la mortalità cardiovascolare. Esiste una relazione dose-risposta tra il numero di sigarette fumate al giorno e il rischio di malattia coronarica. Il fumo passivo può aumentare il rischio di coronaropatia. Uomini e donne sono entrambi suscettibili, ma il rischio può essere maggiore nelle donne. La nicotina e le altre sostanze chimiche derivate dal tabacco sono tossiche per l'endotelio vascolare.

Il fumo di sigaretta aumenta le LDL e riduce le HDL, aumenta il monossido di carbonio ematico (e può quindi produrre un'ipossia endoteliale) e favorisce la vasocostrizione delle arterie già ristrette a causa della patologia aterosclerotica. Aumenta anche la reattività piastrinica (ciò può favorire la formazione di un trombo piastrinico) e aumenta la concentrazione ematica di fibrinogeno e l'ematocrito, con un conseguente aumento della viscosità ematica. Pertanto, chi fuma più di 20 sigarette al giorno è esposto a un rischio di infarto o di malattie coronariche circa doppio rispetto ai non fumatori. Inoltre è stato documentato un effetto di potenziamento del danno vascolare se associato a ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa e diabete mellito.

#### 2.2.4 Diabete mellito

Il ruolo del diabete mellito come fattore di rischio indipendente della cardiopatia ischemica è ampiamente documentato. Il danno arterioso è dovuto in parte all'iperlipidemia e all'ipertensione arteriosa che spesso si associano al diabete mellito. Tuttavia esiste anche la prova di un meccanismo lesivo associato al-

l'iperglicemia persistente, con aumentata produzione di prodotti di glicosilazione e di ossidazione. Questi, a loro volta, sarebbero responsabili di danno endoteliale progressivo. Nei soggetti affetti da NIDDM (diabete mellito non insulino-dipendente) esiste frequentemente una condizione di iperinsulinismo associato a insulino-resistenza. Gli elevati livelli di insulina circolanti devono essere considerati un fattore importante nella patogenesi della lesione aterosclerotica nel diabetico. La condizione di insulinoresistenza e di iperinsulinismo si associa frequentemente a obesità centrale, dislipidemia e ipertensione, aumentando notevolmente il rischio di aterosclerosi.

L'iperinsulinismo, inoltre, può agire come 'fattore di crescita' stimolando la crescita e la proliferazione delle cellule muscolari lisce delle pareti arteriose, causando quindi una riduzione dell'elasticità dei vasi stessi (in pratica, aumentando lo spessore della parete delle arterie e riducendosi la loro elasticità si viene a creare una netta riduzione della capacità di adattarsi alla pressione che esiste all'interno delle arterie stesse e, di conseguenza, un aumento della pressione).

### 2.2.5 Obesità

Dati recenti indicano l'obesità come il secondo fattore di rischio modificabile nel mondo occidentale: esiste una stretta associazione fra accumulo di grasso corporeo e mortalità cardiovascolare. Purtroppo la prevalenza dei soggetti in sovrappeso è in aumento; dati del National Health and Nutrition Examination Survey indicano che la percentuale dei soggetti obesi è passata dal 14,5% negli anni 1976-1980 al 22,5% nel periodo 1988-1994. Ma in che modo l'obesità aumenta il rischio di sviluppare patologie cardiovascolari? Sembra che agisca sia direttamente, sia promuovendo lo sviluppo di condizioni di comorbilità (resistenza insulinica con iperinsulinismo, diabete, iperlipidemia, ipertensione, ipertrofia ventricolare sinistra). Inoltre, nello studio PROCAM [30], è stato possibile osservare che l'incremento dell'indice di massa corporea era associato a un incremento del rapporto colesterolo-totale/colesterolo-HDL e anche a un aumento dei livelli di trigliceridemia, entrambe condizioni di aumentato rischio cardiovascolare.

### 2.2.6 Sedentarietà

Molti studi hanno dimostrato che gli individui che svolgono una ridotta attività fisica presentano tassi maggiori di mortalità cardiovascolare. Il meccanismo con cui l'attività fisica svolge un ruolo protettivo non è completamente noto, sappiamo di certo che questa è importante per mantenere un corretto peso corporeo, per mantenere valori pressori controllati e migliorare l'iperinsulinemia aumentando la sensibilità dei tessuti periferici. Un ruolo importante svolge anche nella riduzione del colesterolo LDL e dei trigliceridi, rallentando quindi il processo aterosclerotico.

### 2.2.7 Fattori di rischio non modificabili: età, sesso e predisposizione familiare

Il sesso maschile, l'età avanzata e la predisposizione familiare sembrano aumentare il rischio di andare incontro ad eventi cardiovascolari e i meccanismi patogenetici sono solo in parte conosciuti. Per spiegare la maggiore incidenza di queste patologie negli uomini si ritiene che la causa sia da ricercare nel diverso assetto ormonale dei due sessi, anche se studi recenti sembrano non confermare il ruolo della terapia sostitu-

tiva ormonale nel diminuire l'incidenza di patologie cardiovascolari.

### 2.2.8 Fattori di rischio emergenti

Sono rappresentati da tutti quei fattori per i quali sono accertate le correlazioni fra esposizione e maggiore incidenza di eventi, ma dei quali non è ancora chiaro il *primum movens* patogenetico. Fra questi ricordiamo l'iperomocisteinemia, valori elevati di proteina C reattiva (PCR), elevati livelli di IL-6, iperfibrinogenemia, alcuni agenti infettivi (*Chlamydia Pneumoniae*, *Helicobacter Pylori*, *Cytomegalovirus*).

Per quanto riguarda la PCR, in particolare il dosaggio dell'*high-sensitivity C-reactive protein* (hs-PCR) è raccomandato in alcuni pazienti per approfondire lo studio del rischio, in quanto fornisce ulteriori informazioni sulla predittività di eventi, in associazione con fattori di rischio tradizionali. Inoltre, l'incremento della PCR può essere utilizzato per identificare i pazienti con bassi valori di colesterolo LDL ma comunque ad alto rischio per eventi cardiovascolari, che quindi potrebbero trarre benefici dalla terapia con statine. Nello studio ARIC è stato dimostrato che la PCR era più ele-

vata sia negli uomini che nelle donne americane che soffrivano di malattie cerebrovascolari, rispetto ai soggetti che non avevano patologie di questo tipo. La correlazione fra elevati livelli plasmatici di fibrinogeno e frequenza e gravità della coronaropatia è stata dimostrata da diversi studi clinici. In particolare, il fibrinogeno è molto elevato nei fumatori e interviene nei processi operanti sulla coagulazione vascolare; inoltre sembra essere associato ad alterazioni del profilo lipidico e, cioè con l'aumento dei trigliceridi e la diminuzione del colesterolo HDL.

I primi studi sull'iperomocisteinemia risalgono al 1969, anno in cui McCully diede una convincente dimostrazione sulla sua relazione con la patologia trombotica, studiando pazienti con omocisteinuria, malattia congenita caratterizzata, tra l'altro, dalla comparsa precoce di manifestazioni trombotiche arteriose e venose, con caratteristiche istopatologiche di danno endoteliale, proliferazione di cellule muscolari lisce ed alterazioni coagulative suggestive di uno stato protrombotico. Egli intuì che concentrazioni aumentate di omocisteina nel plasma costituiscono un fattore di ri-

schio per l'insorgenza precoce di aterosclerosi e trombosi coronarica, cerebrale e del letto periferico.

Studi recenti sembrano confermare le intuizioni avute dall'autore più di 30 anni fa, ma sono necessari nuovi dati per confermare o sminuire il ruolo di tale fattore. In realtà l'approccio 'terapeutico' con supplementi vitaminici che consentano la correzione del difetto metabolico non sarebbe una via percorribile; purtroppo,

gli studi svolti in tal senso, seppur evidenziando un abbassamento dei livelli plasmatici di omocisteina, non mostrano chiare evidenze di beneficio in termini di riduzione del rischio assoluto di eventi cardiovascolari. Tuttavia, i livelli medi di omocisteina in questi trial erano di 12,5. Questo non significa che non sia vantaggioso trattare i soggetti con iperomocisteinemia, bensì che a questo fattore di rischio non si può applicare il principio 'lower is better' come per l'ipercolesterolemia e che sono necessari nuovi trial che considerino i benefici del trattamento in soggetti con valori di omocisteina > 20.

Il ruolo che alcuni agenti infettivi sembrano avere nella progressione della

placca aterosclerotica è sottolineato da diversi lavori effettuati su questo tema, ma ulteriori studi sono necessari per confermare l'utilità della ricerca di questi agenti (*Chlamydia Pneumoniae*, *Helicobacter Pylori*, *Cytomegalovirus*), o dei relativi anticorpi (IgM, IgG) per la stratificazione del rischio. In un nostro lavoro condotto in oltre 5 anni su oltre 600 pazienti che presentavano all'esame ecocolordoppler dei tronchi sovraortici ispessimento intima-media delle carotidi o placca carotidea asintomatica, abbiamo osservato che i pazienti che andavano incontro a eventi erano quelli che presentavano livelli elevati del fibrinogeno, in associazione a positività per una o più di queste infezioni: *Chlamydia Pneumoniae*, *Cytomegalovirus* o *Helicobacter Pylori*. Al contrario, i pazienti con pochi eventi cardiovascolari presentavano livelli di fibrinogeno e di anticorpi contro questi agenti microbici più bassi.

Purtroppo gli studi di intervento effettuati con l'utilizzo di terapia antibiotica su pazienti con patologia cardiovascolare non hanno dimostrato riduzione degli eventi cardiovascolari rispetto ai gruppi di controllo.

Da qualche anno abbiamo iniziato a sentire parlare di *sindrome metabolica*, cioè di quella condizione, in realtà abbastanza diffusa, che vede associati più fattori di rischio cardiovascolari nello stesso paziente aumentandone la probabilità di sviluppare una malattia aterosclerotica. Da uno studio condotto nel nostro ambulatorio su 568 pazienti ad alto rischio, la prevalenza di aterosclerosi periferica in 163 pazienti con sindrome metabolica è risultata maggiore rispetto a quelli senza sindrome metabolica (74% vs. 62%,  $P < 0,002$ ); la prevalenza di infarto del miocardio è stata del 12% per il primo gruppo e del 5,6% per il secondo ( $P < 0,03$ ). Inoltre, è stato notato come all'aumentare del numero di fattori di rischio riscontrabili nel paziente aumenti la prevalenza sia di aterosclerosi carotidea asintomatica, sia di eventi cardiaci quali l'angina e l'infarto del miocardio, che cerebrali quali ictus e attacco ischemico transitorio (TIA). Anche i valori di per e fibrinogeno sono risultati più elevati nei soggetti con sindrome metabolica, così come evidenziato da numerosi altri studi.

### **2.3 Stratificazione del rischio cardiovascolare**

È importante stratificare il rischio cardiovascolare del paziente per diagnosticare per tempo la malattia aterosclerotica e prevenire l'insorgenza di eventi. Il mondo scientifico ha colto l'importanza della prevenzione sin dagli anni passati, intuendo i benefici, sia in termini economici che di salute, che da questa possono derivare.

Da un punto di vista storico, le prime indicazioni strategiche fondate sulla stima del rischio coronarico, le cosiddette linee guida, sono state elaborate nelle "Consensus Conferences" che sono state organizzate negli Stati Uniti. Un documento pionieristico in tal senso fu elaborato nel 1988 dal National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel: le linee guida "Adult Treatment Panel ATP-I". Successivamente, nel 1993, fu pubblicato il secondo ATP (ATP-II). Nel 1996 si tenne a Roma la "Consensus Conference" Italiana sul tema "Abbassare la colesterolemia per ridurre la cardiopatia ischemica". Nel 1997 l'American Heart Association pubblicò un documento rivolto alla prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e nel

1998 la "International task force for prevention of coronary heart disease" e la Società Internazionale dell'aterosclerosi (IAS) hanno prodotto un documento dal titolo: "Coronary Heart Disease: reducing the risk" pubblicando delle tabelle di facile consultazione per il calcolo del rischio. Nello stesso anno tre società scientifiche Europee, quella dell'aterosclerosi, dell'ipertensione e di Cardiologia, hanno pubblicato il documento "Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the second joint task force of european and other societies on coronary prevention".

In considerazione del fatto che le carte del rischio coronarico in uso, quelle proposte dall'OMS e dall'EAS, sono molto generiche e non tengono conto delle diverse condizioni di vita rilevabili nei diversi paesi, sono state elaborate delle altre carte del rischio appositamente per la popolazione italiana, che permettono di stimare la probabilità di andare incontro a un primo evento cardiovascolare maggiore negli anni successivi. Sicuramente le carte del rischio sono uno strumento di facile utilizzo, ma presentano molti limiti, superabili forse

con l'utilizzo di algoritmi che indirizzino il medico verso l'utilizzo di qualche indagine diagnostica, magari non invasiva e poco costosa, per una migliore e reale conoscenza della probabilità del paziente di sviluppare eventi cardiovascolari.

## **2.4 Aterosclerosi come malattia multisistemica**

L'aterosclerosi è una patologia sistemica e diffusa dell'apparato cardiovascolare. Sino ad oggi il cardiologo ha rivolto la sua attenzione principalmente all'aterosclerosi coronarica e alle sue complicanze, anche se la localizzazione periferica della malattia, carotidea e agli arti inferiori, si associa a un'elevata morbilità e mortalità.

Nello studio GESCO-MURST-CIFTI-4 sono stati osservati 755 pazienti di età compresa fra i 18 e gli 85 anni; è stato rilevato un significativo incremento dello spessore medio-intimale carotideo, della presenza di placca asintomatica, e delle due condizioni insieme in pazienti che avevano uno o più fattori di rischio rispetto a quelli senza questi fattori. In particolare, l'ispessimento è risultato associato con l'ipertensione, il diabete

mellito e il fumo di sigaretta, mentre la presenza di placca asintomatica è risultata essere fortemente correlata con l'ipertensione, il diabete mellito e l'ipercolesterolemia.

Appare evidente come i fattori di rischio chiamati in causa siano gli stessi di quelli implicati nella progressione della coronaropatia. Infatti, è dimostrato come i pazienti con patologia carotidea vadano incontro a eventi avversi cardiaci: Norris e collaboratori hanno studiato per 42 mesi 696 pazienti con aterosclerosi carotidea, registrando la percentuale di soggetti che andava incontro a ictus, infarto del miocardio o morte per cause cardiovascolari, notando che l'incidenza di eventi cardiovascolari ed eventi fatali per cause cardiovascolari era rispettivamente dell'8,3% e 6,5%. Un altro importante studio in tal senso è l'ACSRS, che ha messo in evidenza l'importanza di studiare il tipo di placca oltre che il grado di stenosi carotidea; questo lavoro si è concluso con la raccomandazione di cercare di promuovere degli standard di riferimento internazionali per l'identificazione e la caratterizzazione, tramite ultrasonografia, di placche carotidee considerate a rischio per eventi

cerebro-cardiovascolari. Per quanto riguarda l'AOAI, già dagli anni '50 diversi studi autoptici hanno cercato di chiarire la correlazione fra malattia coronarica e malattia periferica. Nel 1968 Sternby e collaboratori trovarono una stretta associazione fra alterazioni aterosclerotiche nelle iliache e nelle coronarie, un po' inferiore risultò l'associazione fra lesioni iliache e lesioni cerebrovascolari.

#### 2.4.1 Aterosclerosi carotidea e rischio cardiovascolare

Diversi studi documentano come numerosi fattori di rischio cardiovascolare si correlino in maniera indipendente con l'incremento dello spessore dell'intima media (IMT), candidando tale ispessimento a possibile precursore delle lesioni aterosclerotiche avanzate. Studi di popolazione quali il Rotterdam Study e il CHS dimostrano che l'IMT carotideo aumenta all'aumentare dei valori pressori nella popolazione generale, specialmente nei soggetti ipertesi. I dati dello studio VHAS mostrano un'elevata prevalenza di soggetti ipertesi che presentano valori dell'IMT carotideo al di sopra della norma.

L'incremento dei valori dell'IMI carotideo correla con un aumentato rischio di eventi cerebrovascolari. Tale associazione è stata dimostrata in tre grossi studi prospettici: il Rotterdam Study, il CHS e lo studio ARIC. Lo studio caso-controllo GÉNIC (Etude du Profil Genetique de l'Infarctus Cerebral) ha invece approfondito l'analisi dell'associazione fra IMI ed eventi cerebrovascolari studiando la correlazione con i diversi sottotipi di ictus. Nello studio prospettico di Salonen si è osservato un aumento esponenziale del rischio coronarico all'aumentare dell'entità delle lesioni aterosclerotiche in carotide comune e bulbo. Hodis e collaboratori hanno visto che, in soggetti sottoposti ad intervento di bypass aortocoronarico, quelli con più alti valori dell'IMI avevano un rischio maggiore di andare incontro ad eventi coronarici. Un'identica correlazione è stata dimostrata nei già citati Rotterdam Study, ARIC e CHS.

Alcuni studi hanno dimostrato come in pazienti con patologia aterosclerotica carotidea clinicamente evidente (pregresso TIA o stroke di moderata entità) in assenza di malattia coronarica nota sia frequente in realtà il riscontro di una

coronaropatia misconosciuta. La stretta associazione esistente tra la patologia carotidea e quella coronarica è stata dimostrata in diversi studi autoptici ed in vivo e in numerosi studi epidemiologici e clinici. Altri studi hanno invece dimostrato come, ad un incremento dei valori dell'IMI, corrisponda un maggior numero di vasi coronarici affetti da aterosclerosi (stenosi > del 50%). Mentre nei grandi studi prospettici di popolazione l'incremento dell'IMI può essere specchio di una progressione sistemica della malattia aterosclerotica, un suo utilizzo come indice di presenza e gravità delle lesioni coronariche deve tenere conto del fatto che, da un punto di vista fisiopatologico, i vari distretti vascolari rispondono diversamente all'esposizione ai fattori di rischio. Questo diverso comportamento può essere in parte spiegato in base alla natura del vaso e alle differenti condizioni di flusso nei vari distretti sanguigni. Alcuni ricercatori, infatti, ritengono più utile, per valutare l'estensione della malattia aterosclerotica coronarica, l'utilizzo delle misurazioni dell'IMI a livello del bulbo, regione carotidea che a differenza della carotide comune è sottoposta ad un più basso

regime di flusso e a maggiori turbolenze emodinamiche, così come accade a livello coronarico.

lattia può essere asintomatica nei primi stadi, poi si assiste alla comparsa del dolore dopo sforzo, alla claudicatio in-

**Tabella 2.3** Classificazioni di Fontaine e di Rutherford

| Stadio     | Fontaine                  | Gra-<br>do | Cate-<br>goria | Rutherford                  |
|------------|---------------------------|------------|----------------|-----------------------------|
|            | Clinica                   |            |                | Clinica                     |
| I          | Asintomatico              | <b>0</b>   | <b>0</b>       | Asintomatico                |
| <b>Ila</b> | Claudicatio lieve         | <b>I</b>   | <b>1</b>       | Claudicatio lieve           |
| <b>Ilb</b> | Claudicatio moderata      | <b>I</b>   | <b>2</b>       | Claudicatio moderata        |
| <b>III</b> | Dolore ischemico a riposo | <b>I</b>   | <b>3</b>       | Claudicatio severa          |
| <b>IV</b>  | Ulcere e/o gangrena       | <b>II</b>  | <b>4</b>       | Dolore ischemico a riposo   |
|            |                           | <b>III</b> | <b>5</b>       | Perdita minore di tessuto   |
|            |                           | <b>III</b> | <b>6</b>       | Perdita maggiore di tessuto |

#### 2.4.2 Aterosclerosi degli arti inferiori e rischio cardiovascolare

Importante è stato il ruolo attribuito al diabete e all'ipertensione nel determinare l'AOCP. La malattia si caratterizza per ipoperfusione agli arti inferiori dovuta a una steno-occlusione dell'asse ilia-co-femoro-popliteo, che porta a uno squilibrio fra il fabbisogno di ossigeno dei tessuti e l'apporto effettivo. Le manifestazioni cliniche sono diverse: la ma-

termittens, fino all'ischemia critica con dolore a riposo, necrosi e gangrena. Nella Tabella 2.3 vediamo la classificazione di Fontaine e di Rutherford.

I dati epidemiologici sull'AOCP variano in accordo alla popolazione studiata e ai metodi utilizzati per la diagnosi dell'arteriopatia periferica stessa; la prevalenza di claudicatio intermittens, principale manifestazione clinica dell'AOCP: dell'1% sotto i 30 anni di età, del 3% tra 55-59 anni, più del 7% oltre i 70 anni. Nel sesso femminile la prevalenza è minore

nelle decadi < 50 anni, ma è uguale a quella dei maschi per età > 60 anni. La prevalenza e l'incidenza della malattia complessivamente sono destinate ad aumentare con il progressivo invecchiamento della popolazione. Quando test sensibili non invasivi, come il calcolo dell'indice caviglia-braccio mediante tecnica doppler, sono usati per porre la diagnosi di insufficienza arteriosa in soggetti sintomatici ed asintomatici, la prevalenza aumenta di almeno 3-6 volte.

I fattori di rischio cardiovascolare per lo sviluppo dell'AOCP sono gli stessi riscontrabili in altre manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi. L'AOCP si correla fortemente al fumo di sigarette, al diabete e alla ridotta tolleranza ai carboidrati. Altri fattori di rischio da tenere in considerazione sono ipertensione arteriosa, ridotti livelli di colesterolo HDL e alti livelli di trigliceridi. Recentemente altri fattori di rischio sono stati associati all'AOCP, tra questi l'iperomocisteinemia, l'iperfibrinogenemia e la PCR. È molto importante sottolineare che i pazienti affetti da AOCP sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di malattia coronarica e di malattia cerebrovasco-

lare rispetto quelli non affetti. Pertanto, per l'elevato rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, i soggetti affetti da AOCP dovrebbero essere sottoposti a un'attenta disamina dell'apparato cardiovascolare nella sua interezza e a un'aggressiva correzione dei fattori di rischio presenti.

### 3. Stenosi coronariche

---

Il circolo coronarico fornisce al cuore l'ossigeno ed i nutrienti necessari alla sua funzione e alle attività di tutto l'organismo. I bisogni metabolici sistemici possono variare rapidamente, per cui è necessario che il cuore e il circolo coronarico si adattino di conseguenza.

Il flusso coronarico è pulsatile, con una componente sistolica e una diastolica. La componente sistolica è caratterizzata da brevi e rapide risposte retrograde che corrispondono alla compliance miocardica fasica del ciclo cardiaco. La componente diastolica, invece, avviene durante la fase di rilassamento del miocardio. Il flusso venoso coronarico è praticamente assente durante la diastole, mentre è massimo durante la sistole.

### **3.1 Rapporto domanda/offerta di ossigeno**

Il circolo coronarico, in qualsiasi momento e per ogni livello di attività, ha il compito di rifornire il miocardio di una quantità di ossigeno sufficiente a consentire un'adeguata perfusione tessutale. Il cuore è un organo aerobico che dipende dall'ossigeno per l'ossidazione dei substrati e può sviluppare soltanto

un lieve debito d'ossigeno. Il consumo d'ossigeno dipende dal prodotto della pressione sistolica e dalla sua durata, mentre l'apporto di ossigeno dipende dalla durata della diastole e dalla pressione diastolica. I tre fattori principali che influenzano il consumo di ossigeno sono: la frequenza cardiaca, la contrattilità miocardica e la wall tension o wall stress. La frequenza cardiaca è il più importante fattore di aumento del consumo di ossigeno in quanto diminuisce soprattutto la fase diastolica. L'adeguato trasporto di ossigeno presuppone una buona funzione polmonare e la presenza di emoglobina norma-funzionante.

### **3.2 Regolazione del circolo coronarico**

A livello coronarico si possono distinguere vasi di conduttanza, arteriole, prearteriole, e capillari intramiocardici.

Le coronarie epicardiche normali hanno un calibro tra 0,3 e 5 mm e non offrono una resistenza apprezzabile al flusso ematico, almeno fino a che non si sviluppino lesioni aterosclerotiche ostruttive che compromettano il lume. Durante la sistole il flusso ematico a livello dei vasi arteriosi epicardici aumenta di cir-

ca il 25%, come conseguenza in parte del flusso anterogrado proveniente dall'aorta e in parte del flusso retrogrado derivante dalla compressione dei vasi miocardici.

Le arteriole sono i principali vasi di resistenza che collegano i capillari miocardici alle arterie epicardiche. Sono responsabili del mantenimento di un'adeguata perfusione miocardica attraverso una fine funzione di autoregolazione mediata da fattori miogeni e dalla vasodilatazione flusso-dipendente legata allo shear stress.

Le arteriole precapillari distali sono la sede principale della regolazione metabolica del flusso coronarico. Sono responsabili del 40-50% delle resistenze coronariche, e il loro tono è modulato da stimoli neurogeni e da prodotti vasoattivi locali. Distalmente alle arteriole precapillari esiste una fittissima rete di capillari distribuita in modo che nel cuore normale, a ciascun capillare corrisponda un miocita. Tali capillari non sono tutti uniformemente pervi, in quanto gli sfinteri precapillari regolano il flusso miocardico in base alle esigenze metaboliche del momento. Le arteriole hanno funzione diversa: le più piccole (<30

$\mu\text{m}$ ) vanno incontro a vasodilatazione metabolica; le intermedie (30-60  $\mu\text{m}$ ) sono sede di regolazione miogena; mentre quelle di calibro maggiore (100-150  $\mu\text{m}$ ) vanno incontro a vasodilatazione flusso-mediata. Il flusso ematico miocardico dipende dalla pressione di perfusione e dalle resistenze vascolari coronariche. Queste ultime sono regolate da diversi meccanismi di controllo tra loro correlati: metabolismo miocardico, endotelio, autoregolazione miogena, forze compressive extravascolari, controllo neurale. L'endotelio produce sia sostanze vasodilatanti (endothelium-derived relaxing factor, EDRF; ossido nitrico, NO; endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF) che vasocostrittori (endotelina 1, ET1). L'EDRF è prodotto dall'endotelio integro e media la vasodilatazione indotta dall'acetilcolina; è stato identificato come il radicale NO prodotto dalle cellule endoteliali attraverso l'azione della NO synthase sulla L-arginina. L'NO ha un'emivita molto breve e agisce aumentando i livelli di monofosfato di guanosina (GMP). L'EDHF agisce iperpolarizzando la muscolatura liscia vascolare attraverso i canali  $\text{K}^+$  attivati dal  $\text{Ca}^{2+}$ . L'ET1 non solo ha una

potente attività vasocostrittrice, ma possiede anche un'attività vasoproliferatrice a livello del muscolo liscio e induce l'adesione dei leucociti. Una produzione equilibrata di questi fattori si traduce in una corretta funzione di regolazione del flusso coronarico. È da sottolineare che l'aterosclerosi coronarica causa una precoce disfunzione endoteliale che promuove un'ulteriore progressione dell'aterosclerosi e favorisce l'ischemia.

### **3.3 Autoregolazione del flusso coronarico**

Come già detto, il circolo coronarico ha il compito di fornire al cuore adeguate quantità di ossigeno, sufficienti all'attività metabolica dell'organismo in un dato momento. Naturalmente le necessità di un persona a riposo sono notevolmente diverse da quelle di una persona che corre. L'autoregolazione è il meccanismo attraverso il quale il circolo coronarico riesce a mantenere una perfusione miocardica adeguata nonostante un'ampia variabilità della pressione aortica. Quando la pressione aortica supera il suo limite superiore o inferiore, il flusso ematico coronarico automatica-

mente si riduce o aumenta in modo da mantenere una normale perfusione. Quando l'autoregolazione è insufficiente a compensare le variazioni della pressione aortica, allora può verificarsi un'ischemia anche in assenza di stenosi coronariche significative. Il flusso coronarico è strettamente legato al consumo di ossigeno, in quanto il miocardio dipende strettamente da un metabolismo aerobio, l'estrazione miocardica di ossigeno è molto alta (bassa saturazione venosa di ossigeno) ed esistono scarsi depositi di ossigeno nel miocardio. Un ruolo importante nella regolazione metabolica dipendente dal consumo di ossigeno è giocato da vasodilatatori naturali come l'adenosina e l'NO.

L'adenosina è il principale mediatore della regolazione metabolica e si forma in seguito alla degradazione dei nucleotidi dell'adenina. Tale degradazione si verifica quando l'utilizzazione dell'adenosintrifosfato (ATP) supera la capacità delle cellule miocardiche di sintetizzare fosfati ad alta energia. L'adenosina è un potente vasodilatatore e la sua produzione aumenta parallelamente all'aumento della domanda di ossigeno. Anche l'NO aumenta in risposta a

stimoli metabolici attraverso due meccanismi: l'ipossia e la vasodilatazione flusso-mediata. Altri fattori vasoattivi importanti sono le prostaglandine vasodilatatrici, i canali K-ATP e la tensione miocardica di ossigeno e di CO<sub>2</sub>.

Le arterie epicardiche e le arteriole coronariche sono innervate da fibre simpatiche e parasimpatiche. Gli effetti della stimolazione adrenergica sono mediati da recettori alfa e recettori beta. I primi hanno azione vasocostrittrice bilanciata dall'azione vasodilatatrice dei recettori  $\beta$ -1. Il sistema parasimpatico esercita un'azione di vasodilatazione delle arterie epicardiche mediata dal rilascio di acetilcolina.

La muscolatura liscia delle arteriole reagisce ad un aumento della pressione luminale con una contrazione. Ne risulta un aumento delle resistenze che tende a normalizzare il flusso ematico nonostante la presenza di una pressione di perfusione maggiore. Questo meccanismo di autoregolazione, definito controllo miogeno, dà un contributo relativamente piccolo. Durante la sistole ventricolare si verifica una compressione dei vasi intramiocardici per cui la perfusione delle coronarie avviene durante

la fase diastolica. Al picco della sistole è riconoscibile un flusso retrogrado a livello delle arterie coronariche, particolarmente a livello delle arterie intramurali e delle piccole arterie epicardiche. Questa forza di compressione è costituita da due elementi: la pressione sistolica intracavitaria, che è trasmessa pienamente al subendocardio mentre si riduce quasi a zero verso l'epicardio, e la riduzione del lume vascolare determinata dalla contrazione miocardica. Nel ventricolo destro, poiché queste forze sono ridotte rispetto al ventricolo sinistro, la perfusione avviene anche durante la sistole.

Per quanto sopra, le regioni subendocardiche sono più soggette all'ischemia che non le epicardiche. Se le arterie coronariche si restringono in modo tale da ridurre il flusso coronarico totale al 40%, il rapporto tra il flusso ematico epicardico e il flusso ematico endocardico passa da 1,16 a 0,37. Questo tipo di redistribuzione si verifica durante esercizio fisico, stress mentale e tachicardia indotta da pacing, ma può anche essere provocato dalla somministrazione di dipiridamolo.

### 3.4 Stenosi coronariche

Una stenosi produce una resistenza al flusso ematico che dipende direttamente dall'area di sezione e dalla lunghezza della stessa. Altri fattori che contribuiscono alla resistenza sono la forma della stenosi, la rigidità del vaso e l'elasticità a livello del segmento interessato e la presenza o meno di aggregati piastrinici e di trombosi che tendono a ridurre ulteriormente il lume.

Quando il sangue attraversa una stenosi, si ha un aumento della velocità, associato ad una riduzione della pressione all'interno della stenosi stessa. Ciò si traduce nella comparsa di un gradiente pressorio attraverso la stenosi. Al termine della stenosi, quando il segmento del vaso riacquista un calibro normale, il flusso ematico rallenta con la formazione di turbolenze.

Il più importante fattore che determina la resistenza di una stenosi è il diametro della stenosi. Infatti il gradiente transtenotico è inversamente proporzionale alla quarta potenza del lume, per cui piccole riduzioni di calibro del vaso provocano enormi variazioni del gradiente. Nella maggior parte delle stenosi, la lunghezza del restringimento ha un'im-

portanza non molto rilevante, ma nei segmenti stenotici molto lunghi, il suo effetto diventa significativo.

Il flusso coronarico a riposo non è impedito da stenosi lievi o moderate grazie alla capacità di autoregolazione del microcircolo distale. Il flusso coronarico, infatti, si mantiene costante finché la stenosi di un vaso epicardico non raggiunge l'85-90% del valore normale. Tuttavia il flusso coronarico iperemico massimale inizia a ridursi già per stenosi che superano il 45-60%. La riserva di flusso coronarico (CFR), definita come il rapporto tra flusso coronarico massimale e flusso basale, indica la capacità di aumentare il flusso coronarico in risposta a uno stimolo iperemico ed è completamente abolita per stenosi superiori al 90%.

Nel cuore normale il flusso ematico è diretto dall'epicardio al subendocardio grazie ad un adeguato gradiente pressorio tra le due regioni. Ciò è dovuto al fatto che i vasi di resistenza subendocardici si trovano in uno stato di maggiore vasodilatazione.

In presenza di una stenosi prossimale, i vasi di resistenza vanno incontro a vasodilatazione compensatoria nel tenta-

tivo di mantenere un flusso miocardico adeguato. Naturalmente questa vasodilatazione compromette la possibilità di un'ulteriore vasodilatazione in seguito ad un eventuale aumento della domanda di ossigeno. Quando la stenosi raggiunge un diametro tale per cui viene completamente persa la capacità di compensazione derivante dalla vasodilatazione dei vasi di resistenza, si parla di stenosi critica. Ulteriori riduzioni del lume vascolare provocheranno una riduzione del flusso coronarico. Comunque, in presenza di una stenosi critica ogni aumento della richiesta di ossigeno da parte del miocardio provocherà ischemia.

Abbiamo già detto che nei soggetti normali la riserva coronarica è fisiologicamente ridotta a livello delle regioni subendocardiche, per cui queste sono più soggette ad ischemia.

Un altro aspetto da considerare è che la stenosi riduce notevolmente il flusso durante la diastole e favorisce il flusso durante la sistole. Poiché la contrazione miocardica impedisce la perfusione miocardica a livello subendocardico, la componente sistolica del flusso coronarico viene distribuita soprattutto a livello

epicardico. A livello subendocardico, inoltre, in presenza di una stenosi, la perfusione è ridotta anche in seguito all'elevata pressione diastolica che si trasmette maggiormente sui vasi ipoperfusi. Quest'effetto è maggiore in corso di ischemia quando la pressione diastolica intracavitaria è aumentata a causa della riduzione della compliance ventricolare. Il miocardio è in grado di aumentare il flusso coronarico da un livello basale a un flusso massimale in risposta a stimoli fisiologici e farmacologici. La più importante espressione di questa risposta è l'iperemia reattiva che si realizza in seguito a ischemia coronarica transitoria e produce una vasodilatazione coronarica di massimo grado, con corrispondente aumento di flusso. L'iperemia reattiva massimale si ottiene mediante una breve occlusione coronarica (20 sec); occlusioni più prolungate possono aumentare la durata ma non l'ampiezza della risposta. L'iperemia reattiva è in parte dovuta alla regolazione metabolica e il suo fine è quello di compensare una riduzione dell'apporto di ossigeno. Fattori importanti in questo tipo di regolazione sono l'ipossia, l'NO, l'adenosina e la prostaciclina locali. Il massimo flusso

coronarico può essere dunque ottenuto con: 1) occlusione coronarica transitoria durante angioplastica; 2) farmaci vasodilatatori; 3) stress metabolico. L'adenosina, il dipiridamolo e la papaverina sono i farmaci principali utilizzati per ottenere una risposta iperemica in laboratorio.

### 3.5 Riserva Coronarica

La CFR, cioè il rapporto tra il flusso coronarico massimale e il flusso basale, misura sia la resistenza a livello epicardico che quella a livello microvascolare. Può essere valutata mediante doppler intracoronarico e con la tecnica di termodiluizione coronarica. Il doppler è in grado di misurare la velocità dei globuli rossi che attraversano il lume di un vaso, quindi la velocità del flusso. Il volume di flusso viene ottenuto moltiplicando l'area del vaso con la velocità del flusso. Quindi la misura della velocità del flusso rappresenta le variazioni volumetriche del flusso che attraversa una determinata area di sezione del vaso. La tecnica della termodiluizione, invece, usa dei termistori con un sensore di pressione e misura il tempo di arrivo di un bolo di soluzione salina a temperatura ambien-

te attraverso il catetere nell'arteria coronaria. Nel soggetto normale la CFR è  $>3$ . Può essere ridotta anche in un soggetto con coronarie normali dalla tachicardia, dall'ipertensione arteriosa e dalla stenosi aortica. Il diabete mellito riduce la CFR soprattutto se è presente retinopatia.

Poiché la CFR comprende in sé la risposta dei vasi epicardici e del microcircolo, una sua alterazione non consente di distinguere quale dei due sia interessato dal processo patologico che induce l'alterazione. A ciò si può ovviare calcolando la CFR relativa (rCFR), cioè il rapporto tra il flusso in una coronaria stenotica e il flusso in una coronaria normale, assumendo che i flussi basali siano uguali. Quest'indice non è utile nella malattia coronarica trivasale, né in tutte quelle patologie in cui il microcircolo è eterogeneo.

La riserva frazionaria di flusso (fractional flow reserve, FFR) è definita come il massimo flusso coronarico, in presenza di una stenosi, diviso per il massimo flusso coronarico della stessa arteria se la stenosi non fosse presente. Viene ottenuta al picco dell'iperemia, quindi è largamente indipendente dal flusso ba-

sale, dalla pressione di perfusione, dalla frequenza cardiaca, dalla pressione ematica e dallo stato del microcircolo.

### 3.6 Furto coronarico

Quando, in determinate condizioni, l'aumento di flusso in una regione del cuore comporta una riduzione di flusso in un'altra, si parla di furto coronarico. Le condizioni necessarie perché ciò avvenga sono:

- la presenza di un'arteria coronarica comune con un certo grado di resistenza al flusso, che irrori due regioni miocardiche in parallelo;
- una stenosi a livello di una delle due arterie che si staccano dalla coronaria comune, con una preesistente vasodilatazione compensatoria dei vasi di resistenza distali.

Poiché in uno dei due vasi distali il flusso basale viene mantenuto a spese di una vasodilatazione periferica, se a livello del vaso comune si verifica una riduzione di pressione e quindi di flusso, il vaso distale normale riesce a compensare con la vasodilatazione, mentre l'altro, che ha già parzialmente utilizzato la sua capacità di riserva in condizioni basali, va incontro a una relativa riduzione di

flusso. Farmaci come la nitroglicerina, che provocano una vaso dilatazione sui vasi coronarici di calibro maggiore, tendono ad opporsi al furto coronarico, mentre il dipiridamolo, che agisce sui vasi di resistenza, può provocarlo.

### 3.7 Circolo collaterale

In seguito a occlusione totale o subtotale di un'arteria coronarica la perfusione miocardica viene garantita dal circolo collaterale. Quest'ultimo può essere preesistente o formarsi acutamente. I vasi collaterali preesistenti sono caratterizzati da una parete sottile, sono normalmente chiusi e non funzionanti, perché la pressione di perfusione che consentirebbe un passaggio di flusso alloro livello è inesistente. Quando si verifica un'occlusione coronarica, questi vasi si aprono immediatamente e vanno incontro ad un processo di maturazione che si prolunga per qualche settimana. I vasi collaterali maturi diventano così capaci di dilatarsi o restringersi in risposta a stimoli vasoattivi. La presenza di vasi collaterali può mitigare la severità dell'ischemia miocardica, e in corso di infarto miocardico (IM) acuto può essere efficace per ridurre l'area della ne-

croci, migliorare la funzione ventricolare sinistra, ridurre la possibilità di formazione di una dilatazione aneurismatica.

La disostruzione di una stenosi coronarica, con conseguente ripristino del flusso anterogrado, produce immediato e graduale ridimensionamento del circolo collaterale, ma la sua regressione è solo funzionale e non anatomica ed i vasi possono essere reclutati in caso di riucluzione graduale, mentre non sono in grado di prevenire l'ischemia in caso di riucluzione acuta.

Un altro meccanismo di compenso non necessariamente correlato al circolo collaterale, ma sempre conseguente alla stenosi coronarica è l'ibernazione miocardica che consiste in una riduzione, potenzialmente reversibile, della contrattilità miocardica come conseguenza di un adattamento metabolico alle condizioni di ischemia cronica dovuta al basso flusso. In queste condizioni le cellule miocardiche rimangono vitali, anche se ipoperfuse, ma migliorano prontamente con la risoluzione dell'ischemia. Per tale motivo, la dimostrazione strumentale di vitalità miocardica è procedura essenziale prima di inter-

venti volti alla correzione di una stenosi coronarica.

### 3.8 Ischemia miocardica

#### 3.8.1 Ischemia da basso flusso

Una riduzione di flusso secondaria a ostruzione coronarica (stenosi o trombosi) o a vasospasmo (aumento del tono vascolare), si traduce in un'ischemia da basso flusso. Questa è caratterizzata non solo da una riduzione dell'apporto di ossigeno al tessuto miocardico, ma anche da una ridotta rimozione dei cataboliti prodotti dal metabolismo miocardico. Come conseguenza si determina una riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro associata ad alterazione della funzione diastolica. Anche l'ipossia può provocare ischemia. Essa si verifica quando l'apporto di ossigeno è insufficiente nonostante un adeguato flusso ematico, come avviene in presenza di asfissia, avvelenamento da monossido di carbonio, malattie cardiache congenite cianogene, cuore polmonare, anemia grave, emoglobinopatie con ridotta capacità di trasporto dello ossigeno.

### 3.8.2 Ischemia da aumento delle richieste di ossigeno

In presenza di una stenosi coronarica con flusso ematico fisso, un aumento della richiesta d'ossigeno come si verifica durante tachicardia, esercizio fisico, emozioni, con un aumento insufficiente del flusso coronarico, provoca ischemia, generalmente associata all'angina cronica stabile. Nella maggior parte dei casi l'ischemia è causata non solo dalla maggiore richiesta di ossigeno, ma anche da una riduzione di flusso coronarico. I due meccanismi agiscono da soli o in combinazione in maniera variabile sullo stesso paziente, a seconda dei vari contesti clinici ed ambientali in cui si viene a trovare.

## 3.9 Angina stabile

L'angina stabile è una sindrome clinica caratterizzata da dolore toracico che può essere irradiato alle mascelle, alle spalle, alla schiena e alle braccia, che insorge tipicamente in seguito ad uno sforzo fisico o a uno stress emotivo e cessa rapidamente con il riposo o con l'assunzione di nitroglicerina. Talvolta, anche se meno tipicamente, il dolore è

localizzato in sede epigastrica. Il dolore nella maggior parte dei casi non supera i dieci minuti e tende a peggiorare con l'aumentare del livello di impegno fisico, per esempio camminando in salita o controvento.

### 3.9.1 Epidemiologia

La prevalenza dell'angina aumenta in entrambi i sessi con l'avanzare dell'età: dallo 0,1-1% nelle donne tra 45 e 50 anni al 10-15% in quelle tra 65 e 74 anni e dal 2-5 % negli uomini di età tra i 45-50 anni al 10-20% in quelli tra i 65-74 anni.

### 3.9.2 Storia naturale e prognosi

I risultati del Framingham Heart Study hanno dimostrato un'incidenza a 2 anni di IM non fatale e di morte per cause coronariche rispettivamente del 14,3% e 5,5% negli uomini e del 6,2% e 3,8% nelle donne. Dati più recenti indicano una mortalità ad un anno dello 0,9-1,4% con un'incidenza ad un anno di IM non fatale tra lo 0,5% (INVEST) e il 2,6% (TIBET).

### 3.9.3 Stratificazione del rischio

L'anamnesi e l'esame obiettivo sono in grado di fornire utili informazioni prognostiche.

Diabete, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica, fumo di sigaretta, elevati livelli di colesterolo (non controllato o elevato nonostante la terapia) sono fattori predittivi di prognosi sfavorevole nei pazienti con angina pectoris stabile. Altri fattori da considerare sono l'età avanzata, un pregresso IM, sintomi di scompenso cardiaco, la recente insorgenza dell'angina, la severità dell'angina, la refrattarietà o meno alla terapia. Il riscontro di vasculopatia periferica identifica pazienti ad alto rischio di eventi cardiovascolari. Pazienti con alterazioni elettrocardiografiche a riposo, come pregresso IM, blocco di branca sinistra, emiblocco anteriore sinistro, ipertrofia ventricolare sinistra, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado, fibrillazione atriale sono a maggiore rischio di eventi cardiovascolari.

## 4. Placca coronarica

---

#### **4.1 Relazione tra malattia aterosclerotica coronarica e cardiopatia ischemica**

Dall'introduzione dell'angiografia coronarica negli anni '60, è noto che nei pazienti con cardiopatia ischemica (IHD), tuttora la principale causa di malattia e di morte nei paesi industrializzati, la prevalenza di CAD è intorno al 90%.

A questa stretta associazione statistica tra IHD e CAD viene tuttora attribuito da molti un significato fisiopatologico e causale che porta a considerare, da un lato, la CAD prerequisito della IHD e, dall'altro, la IHD come la naturale evoluzione della coronaropatia. Naturale conseguenza di questa convinzione è l'accettata uguaglianza tra CAD e IHD e l'uso sempre più diffuso della rivascolarizzazione coronarica, in special modo dell'angioplastica, quale soluzione definitiva contro gli effetti reali o potenziali della stenosi coronarica. Tuttavia i fatti scientificamente accertati sono altri e possono essere sintetizzati come segue. Studi anatomico-patologici, avviati sin dagli anni '50, su soggetti morti per cause accidentali o su pazienti deceduti per malattie non cardiovascolari, dimostrano che la CAD colpisce nei paesi industrializzati la maggior parte dei sog-

getti mentre la IHD interessa soltanto una piccola frazione (2-3%) dei portatori di CAD. Ovviamente, la natura invasiva della coronarografia ha impedito sino ad oggi la sua applicazione alla popolazione generale. Tuttavia, pur in attesa di una conferma da parte di indagini epidemiologiche in vivo oggi possibili, il dato anatomico-patologico porta a considerare la IHD un evento eccezionale piuttosto che la regola nell'evoluzione della CAD.

Allo stesso tempo gli studi anatomico-patologici documentano che, a parità di età e sesso, l'aterosclerosi coronarica non è né più severa né più estesa nei pazienti con IHD rispetto agli altri. L'applicazione su larga scala della coronarografia ha reso evidente sin dagli anni 80 che, al contrario di quanto ritenuto sino ad allora, la compromissione dei grossi vasi coronarici nei pazienti con IHD non è proporzionale né alla severità né all'acuzie della malattia e che paradossalmente l'infarto del miocardio o la morte improvvisa non sono appannaggio delle forme più severe di aterosclerosi coronarica.

Conclusione logica delle considerazioni precedenti e di misurazioni dirette della

perfusione e della funzione ventricolare effettuate nel singolo paziente è che la presenza di una stenosi, anche se severa, non comporta obbligatoriamente una riduzione del flusso di sangue nel territorio miocardico di pertinenza, né tanto meno una condizione di ischemia. Persino il rilievo di una occlusione completa di un grosso ramo coronarico non implica necessariamente la presenza di un infarto a valle. Da qui lo scarso valore diagnostico e predittivo della stenosi coronarica in quanto tale, sia in termini di perfusione che di funzione ventricolare e l'implicita necessità di informazioni aggiuntive per poter stabilire di ciascuna stenosi quello che viene usualmente indicato come il "significato emodinamico" o "fisiopatologico" o in termini più concreti il suo "potere ischemizzante".

Per ovviare alla deludente conclusione dell'assenza di coincidenza tra entità della stenosi coronarica e presenza e severità dell'ischemia, negli ultimi due decenni il concetto quantitativo di severità della stenosi, inteso come entità della riduzione del lume coronarico, è stato sostituito da una valutazione qualitativa della stenosi con l'introduzione

del concetto di instabilità o vulnerabilità di placca. In altri termini, si è voluto attribuire ad alcune caratteristiche della composizione della placca aterosclerotica la potenzialità di scatenare fenomeni locali in grado di occludere acutamente il vaso, indipendentemente dal grado iniziale della sua ostruzione. I fenomeni ipotizzati, ad oggi solo in parte documentati, vanno dalla rottura della placca, alla sua ulcerazione, all'emorragia intramurale, alla trombosi, all'embolizzazione del microcircolo sottostante.

Nel 10% circa dei pazienti con IHD, ivi inclusi i casi di infarto miocardico acuto, l'angiografia coronarica risulta negativa, dimostrando ancora una volta la non equivalenza tra ischemia e aterosclerosi coronarica. Analogamente, una quota significativa dei soggetti portatori di fattori di rischio cardiovascolare (come l'ipertensione arteriosa, l'iperlipidemia, il fumo, il diabete ed altri) risultano affetti, a dispetto dell'assenza di stenosi coronariche documentabili all'angiografia, da alterazioni regionali della perfusione miocardica che appaiono del tutto sovrapponibili, in termini di esten-

sione e severità, a quelle riscontrate nei pazienti con IHD e coronaropatia.

Per esclusione, queste alterazioni sono ragionevolmente attribuite ad una patologia del microcircolo coronarico. Il beneficio sull'incidenza degli eventi cardiaci maggiori, osservato nei pazienti con IHD a seguito del trattamento con statine o dell'allenamento fisico, è del tutto indipendente dal loro effetto sulla stenosi coronarica.

In conclusione, dalla rassegna seppur sintetica dei fatti acquisiti dalla ricerca clinica e anatomopatologica degli ultimi 50 anni sulla fisiopatologia della IHD, appare evidente l'infondatezza di una pretesa uguaglianza tra coronaropatia ostruttiva e IHD.

Sotto il profilo fisiopatologico, l'imperante teoria unificante della IHD, riconduce tutti i problemi della malattia a momenti diversi di un unico fenomeno: lo sviluppo di una placca aterosclerotica in un ramo coronarico principale e la sua evoluzione verso l'occlusione del vaso in un processo più o meno discontinuo e più o meno rapido le cui tappe, dettate da fattori locali così come da fattori generali, condizionano e caratterizzano le manifestazioni cliniche.

Le singole placche hanno quindi destini diversi e, tra le tante placche presenti in un individuo, soltanto alcune evolvono in direzione tale da produrre eventi clinici. Da ciò il concetto di "vulnerabilità" della placca, intesa come qualità distintiva che contraddistingue la placca destinata alla complicanza rispetto alle altre definite "stabili". In base a questo orientamento, lo studio della placca aterosclerotica nelle sue varianti "vulnerabili" dovrebbe rappresentare l'approccio razionale ad una diagnosi fisiopatologica. Perché ciò avvenga è necessario che le nuove tecnologie (ecografia intravascolare, tomografia computerizzata multistrato, risonanza magnetica) raggiungano un'accuratezza ed un'affidabilità tali da permettere una descrizione dettagliata della placca e si compia quel processo di validazione scientifica, in termini prognostici, che al momento manca.

Nonostante lo strabiliante progresso tecnologico, infatti, siamo ben lungi dall'identificare nel singolo paziente la reale morfologia e composizione delle singole placche, seppur riconoscibili. La realtà è inoltre complicata dal fatto che, se è vero che nel 70% dei casi au-

toptici la lesione ritenuta responsabile dell'evento acuto è la rottura di placca, solo nel 20% dei casi questa interessa una placca gravemente stenotica e nel rimanente 80% placche di scarsa o nessuna significatività emodinamica. Inoltre, nel 30% dei casi la trombosi si realizza in assenza di rottura di placca ed in presenza esclusivamente di un'erosione superficiale o di nodulazioni calcifiche. Infine, da studi retrospettivi in pazienti affetti da angina instabile, il 70% circa delle lesioni responsabili della sintomatologia (culprit lesion), alla prima valutazione angiografica, risulta occupare il lume vascolare per meno del 50%. Da ciò si evince che la sfida per le nuove tecnologie va ben oltre la semplice identificazione di stenosi critiche o di stenosi calcifiche o ad alto contenuto lipidico.

#### **4.2 Placca responsabile (culprit plaque) e placca vulnerabile**

I due termini "lesione responsabile (culprit plaque)" e "placca vulnerabile" hanno un significato concettualmente diverso. La "lesione responsabile" è la lesione che il cardiologo interventista, al momento dell'intervento di angioplasti-

ca primaria oppure l'anatomopatologo dopo l'exitus, identifica come lesione responsabile dell'evento ischemico. Al contrario, la "lesione vulnerabile" è quella a cui il cardiologo e l'esperto di imaging vorrebbero poter attribuire un valore prognostico sfavorevole e di conseguenza trattare in funzione preventiva.

Il termine "lesione responsabile" deriva dai primi studi istopatologici eseguiti negli anni '30, poi estesi negli anni '60 e '70. Il legame tra i due tipi di lesione appare tuttora difficile da stabilire, almeno nella stragrande maggioranza dei casi, e occorre ammettere che basare la scelta terapeutica, in questo caso invasiva, sulla presunta pericolosità di una placca piuttosto che di un'altra è un'operazione tuttora priva di una dimostrazione scientifica della sua efficacia. Per rendere l'idea di quanto sia difficile stabilire il legame tra una lesione e la sua evoluzione clinica (cioè stabilire il legame tra una placca vulnerabile e l'evento cardiaco conseguente) va considerato che nel 1994 la placca vulnerabile veniva considerata quella con cospicuo deposito lipidico, un cappuccio fibroso sottile ed una componente infiammatoria ricca di macrofagi a livel-

lo o subito al disotto della superficie, mentre oggi sappiamo che la placca che esita in un evento ischemico acuto può avere caratteristiche ben diverse o che comunque non rientrano in un novero chiaramente definibile.

Nell'ottica di una possibile semplificazione sono stati identificati criteri maggiori e minori per definire una placca vulnerabile (Tabella 4.1). In sintesi, vengono identificate alcune tendenze probabilistiche quali una scarsa compo-

## 4.2 Storia naturale della placca e sua calcificazione

Nello stadio molto iniziale la placca contiene una quantità di lipoproteine aterogene sufficiente a stimolare il progressivo accumulo di macrofagi e la sporadica comparsa di macrofagi schiumosi. Tali cambiamenti sono più marcati in arterie che mostrano allo stesso tempo fenomeni adattativi a livello dell'intima che si ispessisce. Questo tipo di lesione viene identificata come

**Tabella 4.1** Criteri maggiori e minori per la definizione di placca vulnerabile

| Criteri maggiori  | Criteri minori                 |
|---|--------------------------------|
| Presenza di processo infiammatorio attivo (infiltrazione di macrofagi, monociti, linfociti T) | Nodulo calcifico superficiale  |
| Cappuccio fibroso sottile in presenza di un grosso accumulo di lipidi                         | Aspetto giallo lucido          |
| Erosione endoteliale con deposito di fibrina  | Emorragia intraplacca          |
| Placca fissurata  | Disfunzione endoteliale        |
| Stenosi superiore al 90%  | Rimodellamento verso l'esterno |

nente calcifica e uno scarso significato emodinamico (grado di ostruzione del lume). D'altra parte, la consapevolezza che esistono numerosi tipi di placca vulnerabile non si associa alla conoscenza della prevalenza di ciascun tipo né della sua effettiva rilevanza prognostica (quali placche diventeranno culprit lesions?).

Tipo I nella classificazione dell'American Heart Association (AHA). Questi fenomeni sono praticamente presenti in tutti gli esseri umani, non riducono il lume vascolare e possono essere interpretati come fenomeni adattativi alle forze meccaniche locali.

La placca aterosclerotica di Tipo II consiste in strati di macrofagi schiumosi e

cellule muscolari lisce cariche di lipidi. Questo tipo di lesione viene grossolanamente definito come stria grassa. Questa lesione, presente anche nei neonati, correlata al livello di colesterolemia materna, facilmente regredibile sia negli esseri umani che nei modelli sperimentali animali di aterosclerosi, non ha probabilmente alcun rapporto con le manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi né con la storia naturale della placca aterosclerotica.

In tal senso ha un valore prognostico non dissimile dall'ispessimento intimale diffuso descritto nel Tipo I e che è normalmente presente nelle coronarie umane.

La placca di Tipo III contiene raccolte sparse di lipidi extracellulari. Questi accumuli lipidici extracellulari possono essere considerati far parte della fase iniziale di più estesi e distruttivi accumuli lipidici che si trovano nella placca di Tipo IV.

Il Tipo V di placca è caratterizzato dalla contemporanea presenza di accumulo lipidico e di uno spesso strato di tessuto fibroso (Va) o di ampi depositi calcifici (Vb) oppure essere sostanzialmente rappresentato da tessuto fibroso senza

grossolani accumuli di lipidi o di calcio (Vc). Infine, il Tipo VI, oltre che dall'accumulo lipidico, è caratterizzato da fenomeni di fissurazione, presenza di emorragia intrapacca e fenomeni trombotici.

Malgrado il suo schematismo e nonostante la discutibile inclusione dell'ispessimento intimale e delle strie lipidiche nella storia naturale dell'aterosclerosi coronarica, questa classificazione morfologica contiene l'importante concetto che ciascuna placca può raggiungere i vari stadi evolutivi in tempi diversi e che la progressione allo stadio più "avanzato" non è obbligatoria ma richiede uno stimolo addizionale. Dalle caratteristiche morfologiche delle placche e dalla loro incidenza in soggetti di età diversa si è desunto in via presuntiva che, i Tipi I, II e III siano stadi successivi dello sviluppo della lesione aterosclerotica. Questi tre tipi di placca hanno infatti in comune l'assenza di alterazioni della matrice e/o della struttura microscopica dell'intima e della tunica media. Le lesioni più avanzate, invece, contengono accumuli lipidici extracellulari che finiscono con il distruggere la struttura dell'intima e, nei casi più avanzati, quella della

media e dell'avventizia. In lesioni avanzate i meccanismi trombotici divengono predominanti. Le lesioni di Tipo I, II e III possono essere quindi interpretate come ipotetici precursori silenti di una possibile futura 'malattia' aterosclerotica.

È comunque da sottolineare ancora una volta che, data l'impossibilità di seguire nell'uomo l'evoluzione naturale della singola lesione, la visione attuale sulla storia naturale della placca aterosclerotica deriva dall'estrapolazione di informazioni provenienti da sottogruppi di individui appartenenti a fasce diverse di età.

#### **4.4 La placca vulnerabile: quadri morfologici e loro significato clinico**

In passato ha prevalso a lungo l'opinione alquanto semplicistica che la lesione coronarica aterosclerotica fosse direttamente responsabile delle manifestazioni cliniche della malattia coronarica, in contrasto peraltro con i risultati di alcuni studi che dimostravano l'inconsistenza del nesso causa-effetto tra CAD e IHD. Negli ultimi dieci anni, grazie al considerevole sviluppo delle tecnologie di imaging cardiaco invasivo e non, è

stato messo in piena evidenza il rapporto elusivo che esiste fra i quadri morfologici della cosiddetta placca vulnerabile o ad alto rischio e l'evento coronarico acuto.

È stato infatti dimostrato che:

- la cosiddetta progressione morfologica della placca aterosclerotica coronarica e le manifestazioni cliniche della malattia coronarica non sono direttamente correlate ed entrambe non sono prevedibili in base alle variabili cliniche ed angiografiche;
- la "progressione" della placca è in realtà la sommatoria di singoli episodi trombotici, occlusivi e non, di fenomeni emorragici, di fenomeni proliferativi ed infiammatori;
- nel singolo paziente le placche aterosclerotiche progrediscono in modo del tutto diverso, sia per la variabilità dei fattori genetici e ambientali predisponenti (fattori di rischio) che per il diverso peso dei fattori emodinamici ai quali sono esposte.

È stato poi chiarito che la maggioranza delle placche associate ad infarto miocardico acuto producono una stenosi di valore ben al di sotto della significatività emodinamica.

Approssimativamente nel 60% dei casi l'infarto si associa alla rottura di una placca fibrolipomatosa, con cappuccio sottile, presenza di foci di macrofagi e linfociti T, emorragia intraplacca e depositi di calcio. Nel 30-40% dei casi si rileva esclusivamente la trombosi su placche con alterazioni minime dell'endotelio ed infiltrati linfocitari diffusi, con infiltrati infiammatori sia luminali che periventricolari.

L'ipotesi flogistica è la più accreditata come causa della trasformazione di una placca vulnerabile in placca 'colpevole' di un evento coronario acuto quale l'infarto miocardico.

È stato infatti dimostrato che i livelli di proteina C reattiva (CRP) sono in grado di predire l'infarto e l'ictus molto meglio dei livelli di colesterolo LDL, anche se la presenza di uno stato infiammatorio sistemico non è peculiare di distretti vascolari particolari (aterosclerosi coronarica, aortica, carotidea o periferica). Inoltre, persistono gravi incertezze sull'incidenza di placche vulnerabili nei pazienti con malattia coronarica: non è chiaro infatti se queste siano presenti in tutti i casi di CAD o solo in quelli con alti livelli di CRP e con angina instabile; se

vadano tutte incontro a rottura, erosione e trombosi e se questi eventi possano decorrere in forma silente con ripetuti episodi di infiammazione e riparazione e conseguente progressione del grado di stenosi o se infine possano invece stabilizzarsi e perdere la loro caratteristica di vulnerabilità.

Va sottolineato che, in contrasto con l'ipotesi 'ipercolesterolemica' della vulnerabilità di placca, che prevede come causa dell'evento coronarico acuto la sequenza morfologica infiltrazione transendoteliale di lipoproteine (strie lipidiche), infiltrazione di macrofagi (formazione di ateroma con guscio fibroso), rottura del guscio (trombosi ed embolizzazione), altri autori, sulla base di osservazioni autoptiche di coronarie umane, hanno proposto in alternativa l'ipotesi mioiperplastica. Questa prevede la sequenza:

- iperplasia nodulare di cellule muscolari lisce e fibre elastiche;
- sostituzione fibrosa;
- accumulo di glicoproteine al di sotto del guscio fibroso fra media ed intima;
- deposito passivo di lipoproteine e calcio nella matrice glicoproteica e comparsa di cellule schiumose;

- crescita della placca e tardiva vascolarizzazione dell'intima.

A supporto di quest'ultima ipotesi si fa notare che la storia naturale dell'aterosclerosi coronarica umana, sia in soggetti normali che in pazienti coronaropatici non è la stessa che si osserva nei modelli sperimentali di ipercolesterolemia e nei pazienti con ipercolesterolemia familiare, e che pertanto le strie lipidiche non costituiscono la lesione iniziale delle placche umane. Inoltre, l'infiammazione della placca a prevalente componente macrofagica sembra deporre più per un processo riparativo, con asportazione di materiale estraneo, che per un processo infiammatorio attivo, ricco di neutrofili e linfociti, tipico della vasculite. In questo caso è poco probabile che l'infiltrato possa essere la causa della rottura di placca. Rottura di placca e trombosi potrebbero essere fenomeni secondari e pertanto l'insorgenza, il decorso e le complicanze della malattia coronarica potrebbero essere non prevedibili sulla base del numero e della gravità delle lesioni aterosclerotiche coronariche.

#### **4.5 Caratteristiche istologiche della placca in funzione al distretto vascolare**

Le componenti principali della placca aterosclerotica sono:

- matrice collagenica extracellulare, cioè collagene, glicoproteine e fibre elastiche;
- cristalli di colesterolo, esteri di colesterolo e fosfolipidi;
- monociti, macrofagi, linfociti T e cellule muscolari lisce.

Queste componenti sono presenti in diversa proporzione nelle placche di distretti vascolari diversi e in stadi diversi, dando origine ad uno spettro molto ampio di quadri morfologici. In particolare, la placca ad alto rischio di rottura e successiva trombosi presenta caratteristiche molto diverse a seconda della localizzazione (carotidi, coronarie, aorta).

Per quanto riguarda le coronarie, le cosiddette placche vulnerabili hanno per lo più un sottile cappuccio fibroso (65-150 micron) e un ampio nucleo lipidico. Secondo la classificazione dell'AHA già descritta in precedenza, le placche con maggiore rilevanza clinica sono quelle di Tipo IV, Va e la placca complicata di Tipo VI, che è la risultante della rottura

delle due precedenti. Le placche IV e Va non sono generalmente stenotiche, e quindi dimostrabili angiograficamente, la placca tipo VI è in genere associata ad un trombo occlusivo. Placche di Tipo VI e Va sarebbero causa di 2/3 delle sindromi coronariche acute mentre le placche coronariche responsabili di stenosi angiograficamente documentabili, costituite prevalentemente da cellule muscolari lisce, collagene e minime quantità di lipidi, sono in assoluto le meno suscettibili alla rottura.

A differenza delle placche coronariche, le placche carotidee ad alto rischio di rottura sono sempre gravemente stenotiche ed eterogenee, costituite prevalentemente da tessuto fibroso e da calcio con una componente lipidica variabile; queste placche complesse presentano frequentemente emorragia interna con o senza dissezione e si accrescono per successione di ematomi circoscritti intrapacca.

I quadri morfologici delle placche aterosclerotiche delle arterie periferiche non sono dissimili da quelli descritti nelle carotidi.

Nell'aorta toracica la morfologia delle placche aterosclerotiche vulnerabili è

sostanzialmente sovrapponibile a quella descritta per le placche coronariche di Tipo IV e Va, tanto che è stato dimostrato, sia da studi autoptici che da studi clinici con ecografia transesofagea, che la presenza di questo tipo di placche non calcifiche dell'aorta toracica ha valore predittivo di malattia coronarica.

#### **4.6 Imaging in vivo della placca aterosclerotica**

La visualizzazione diretta delle placche aterosclerotiche in vivo rappresenta l'unica via per studiare la storia naturale della malattia aterosclerotica. Le tecniche attualmente impiegate, invasive e non, consentono in genere di ottenere informazioni adeguate sul diametro del lume, sullo spessore della parete e sul volume della placca.

Mancano invece metodologie sufficientemente accurate per una completa ricostruzione tridimensionale della composizione istologica della placca.

Lo sviluppo delle nuove metodologie di imaging coronarico non invasivo potrebbe aprire una nuova frontiera nella comprensione della fisiopatologia della placca aterosclerotica.

In considerazione dell'estrema complessità dei quadri istopatologici e fisiopatologici, sinteticamente descritti nei paragrafi precedenti, il raggiungimento di tale obiettivo si configura come una formidabile sfida per le odierne apparecchiature diagnostiche. Infatti, i mezzi oggi a disposizione, seppur molto sofisticati, riescono in realtà ad inquadrare i vari aspetti morfofunzionali solo in parte. In teoria, una tecnica di imaging per tale scopo dovrebbe avere i seguenti requisiti: essere non invasiva e priva di rischi da un punto di vista biologico e quindi ripetibile, avere una risoluzione spaziale submillimetrica, permettere la differenziazione tra le varie componenti istologiche, consentire una valutazione non solo morfologica ma anche funzionale della eventuale stenosi. Anche se al momento attuale un tale metodo di imaging non esiste, va tuttavia riconosciuto che proprio negli ultimissimi tempi sono stati fatti grandi passi in avanti. L'angiografia invasiva è il metodo di riferimento per determinare, con sufficiente risoluzione, il grado di stenosi delle placche coronariche, carotidee, periferiche ed aortiche anche se, trattandosi di una luminografia, questa tecnica non

fornisce alcuna informazione sulle caratteristiche intramurali della placca. Il limite maggiore riguarda la sottostima o addirittura la mancata identificazione di placche eccentriche allume del vaso o di aterosclerosi responsabile di un restringimento uniforme del lume per tutta la sua lunghezza.

L'impiego dell'ultrasonografia intravascolare, realizzata con cateteri a ultrasuoni, e dell'angioscopia ha permesso di ottenere informazioni più dirette sulla parete vascolare e sulla placca, incluse alcune caratteristiche del contenuto dell'ateroma. Per mezzo del catetere ad ultrasuoni è possibile distinguere, almeno grossolanamente, fra placche a prevalente componente fibrosa, lipidica o calcifica, mentre l'angioscopia offre la possibilità di visualizzare il colore della superficie della placca, la presenza di trombi, di ulcerazioni o fissurazioni. Il limite di queste tecniche è rappresentato dalla loro invasività e dal loro possibile impiego soltanto in vasi di grosso calibro. Più recentemente, sono state proposte la spettroscopia a frequenza prossima all'infrarosso 750-2500 nm (near infrared spectroscopy - NRS) e la OCT (optical coherence tomography) per

caratterizzare la composizione chimica delle placche; i risultati in vitro ed in ambito sperimentale sono risultati molto promettenti. Per quanto riguarda invece le metodiche non invasive, queste offrono indiscutibili vantaggi per lo studio della storia naturale della placca nel singolo paziente, anche se le loro potenzialità nel discriminare le caratteristiche istologiche della placca sono ancora limitate.

L'ecografia di superficie, eventualmente potenziata da quella transesofagea, è una metodica largamente impiegata nella diagnosi di placche carotidee e aortiche. L'ipoecogenicità della placca suggerisce la presenza di emorragia intraplacca o la sua prevalente composizione lipidica, mentre l'iperecogenicità rivela la componente fibrosa e calcifica. L'impiego di mezzi di contrasto per ultrasuoni, come liposomi coniugati ad anticorpi monoclonali per componenti della placca, è una proposta recente per aumentare la risoluzione e la specificità delle indagini ultrasonografiche.

Le metodiche che potrebbero giocare un ruolo clinico nella caratterizzazione morfologica della placca aterosclerotica sono la TC multistrato, l'electron

beam tomography la risonanza magnetica (RM). Le prime due, e soprattutto la TC multistrato, appaiono in questo momento le più avanzate e permettono con una certa accuratezza di studiare la morfologia ed entro certi limiti la composizione istopatologica della placca. Come descritto in altri capitoli, sia l'evidenziazione delle riduzioni di calibro del lume coronarico sia la differenziazione tra placca calcifica e placca non calcifica (soft) sono oggi possibile in quasi tutti i segmenti coronarici. Inoltre, la migliorata risoluzione spaziale (circa 0,4 mm) ottenibile con le apparecchiature a 64 strati rende plausibile una differenziazione tra componente lipidica e non lipidica all'interno della placca medesima. Peculiarità principale dell'impiego dei raggi X in questo campo è quella di visualizzare e quantificare il volume di calcio contenuto nella parete vascolare. Questa potenzialità è di particolare rilievo per le placche coronariche, data la dimostrata associazione fra quantità totale di calcio e malattia coronarica ostruttiva. Va tuttavia sottolineato ancora una volta che le placche vulnerabili spesso non presentano depositi di calcio e che il valore predittivo

delle calcificazioni coronariche non è superiore a quello dei comuni fattori di rischio coronarico; inoltre, il calcio è un indice sensibile ma non specifico di stenosi coronarica. L'impiego di opportuni algoritmi di acquisizione e di ricostruzione sta estendendo le potenzialità della TC multistrato fino alla visualizzazione, con sufficiente risoluzione spaziale, di tutte le placche dei vari distretti vascolari, incluse quelle prive di calcio.

Per quanto riguarda la RM, i limiti insiti nella ridotta velocità di acquisizione e nella relativamente bassa risoluzione spaziale (circa 1 mm) rimangono ancora difficili da superare. Nei distretti dove questi limiti possono essere superati, come ad esempio i vasi carotidei, si ottengono immagini con una risoluzione molto elevata (0,35 mm) ed è possibile sfruttare appieno le potenzialità che la tecnica offre in termini di caratterizzazione tissutale. Inoltre, molto interesse ed attesa ha sollevato l'uso di mezzi di contrasto come le USPIO (ultra small particles of iron oxide) che vengono attivamente captate dalla popolazione macrofagica presente all'interno della placca. È inoltre da sottolineare che sfruttando le potenzialità della RM sono

stati fatti alcuni studi clinici sulla progressione/regressione della placca in distretti come l'aorta e le carotidi. La visualizzazione della placca coronarica rimane un obiettivo difficile da perseguire al di fuori dei pochi centri di ricerca che vi si cimentano. Si devono attendere nuovi sviluppi tecnologici e probabilmente nuovi mezzi di contrasto in grado di marcare particolari processi cellulari o molecolari a livello della placca.

La tomo-scintigrafia è stata impiegata in ambito sperimentale come mezzo per caratterizzare la presenza di singole componenti cellulari o molecolari della placca aterosclerotica. Al momento però non è disponibile un tracciante che permetta di ottenere immagini della placca che abbiano un significato clinicamente utile né di identificare placche ad alto rischio.

Da parte dei ricercatori viene riposta una notevole attesa soprattutto nello sviluppo di mezzi di contrasto o di traccianti innovativi che, almeno in teoria, potrebbero permettere l'identificazione della placca "attiva e vulnerabile" con un'affidabilità molto superiore a quella attualmente disponibile.

Si tenga tuttavia presente che il concetto di placca instabile o vulnerabile sta cedendo il passo al concetto più vasto di 'paziente vulnerabile', intendendo con questo termine il paziente ad alto rischio di sviluppare un evento cardiaco nel breve-medio periodo. Questa evoluzione concettuale origina fondamentalmente dalla rassegnata ammissione di incapacità, se non di impossibilità, di individuare i caratteri distintivi della placca vulnerabile e ancor più di identificare, distinguendole tra le tante, le placche vulnerabili in uno stesso individuo. Ulteriore motivo è l'accettazione dell'idea che la patogenesi delle sindromi coronariche acute non riconosca l'intervento esclusivo di fattori operanti a livello di placca ma piuttosto il corso di fattori locali ed extracoronarici che coinvolgono la coagulazione così come la risposta infiammatoria e/o immunitaria del tessuto vascolare e miocardico.

In conclusione, l'attuale e concreta opportunità di una diagnosi non invasiva di stenosi coronarica deve essere inquadrata in una corretta prospettiva fisiopatologica se non si vuole che questo grande progresso tecnologico possa

tradursi in un costoso strumento di confusione e di allarme.

## 5. Rischio Coronarico

---

## 5.1 Generalità

L'identificazione delle persone a rischio cardiovascolare elevato è uno degli obiettivi principali della prevenzione primaria individuale e costituisce la premessa necessaria per l'attivazione di azioni finalizzate alla riduzione dei fattori di rischio modificabili, dal cambiamento dello stile di vita all'intervento farmacologico.

Alla fine degli anni '80, le linee guida sulla prevenzione primaria si fondavano sul trattamento del singolo fattore di rischio; a rischio aumentato erano considerate, ad esempio, le persone con valori elevati di pressione arteriosa o di colesterolemia.

In anni più recenti l'attenzione è stata rivolta al rischio cardiovascolare globale assoluto, indicatore di incidenza di malattia, prevedibile sulla base dei livelli dei principali fattori di rischio; è stata così abbandonata l'idea di identificare gli individui a rischio elevato solamente sulla base del livello del singolo fattore.

Per identificare gli individui che hanno un' elevata probabilità di essere colpiti da malattia si utilizzano funzioni di rischio derivate da studi longitudinali condotti su gruppi di popolazione seguiti nel

tempo. L' appropriatezza di uso di queste funzioni di rischio dipende dalle caratteristiche della popolazione che le ha generate e degli individui a cui vengono applicate. Questo vuol dire che impiegare nella popolazione italiana una funzione di rischio derivata dalla popolazione americana, come ancora oggi accade, può creare distorsioni nella stima del rischio. I principali fattori di rischio si dividono in fattori di rischio modificabili e non modificabili. Particolare importanza hanno anche le abitudini e lo stile di vita.

*Fattori di rischio non modificabili:*

- Età
- Sesso
- Familiarità

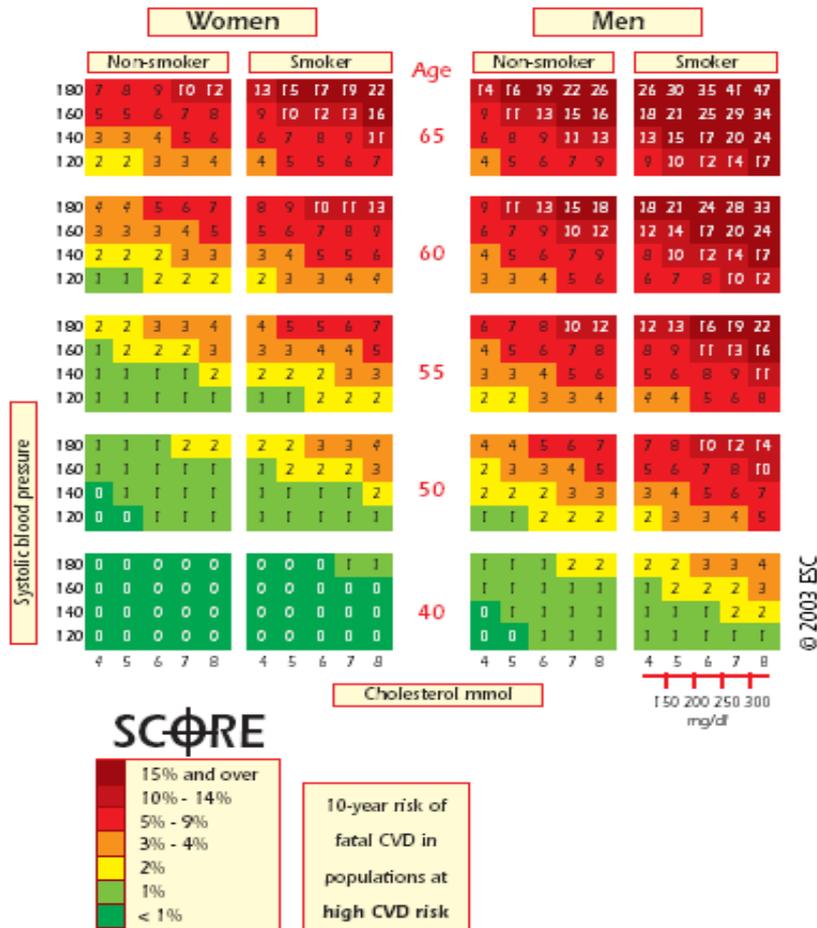
*Fattori di rischio modificabili:*

- Ipertensione arteriosa
- Colesterolo LDL elevato
- Colesterolo HDL ridotto
- Trigliceridi elevati
- Iperglicemia/Diabete
- Obesità
- Fattori trombogenici

*Abitudini e stile di vita:*

- Dieta ipercalorica
- Fumo
- Abuso di alcool

Schemi per la valutazione dello SCORE nei paesi ad ALTO rischio.



- Sedentarietà

## 5.2 SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation)

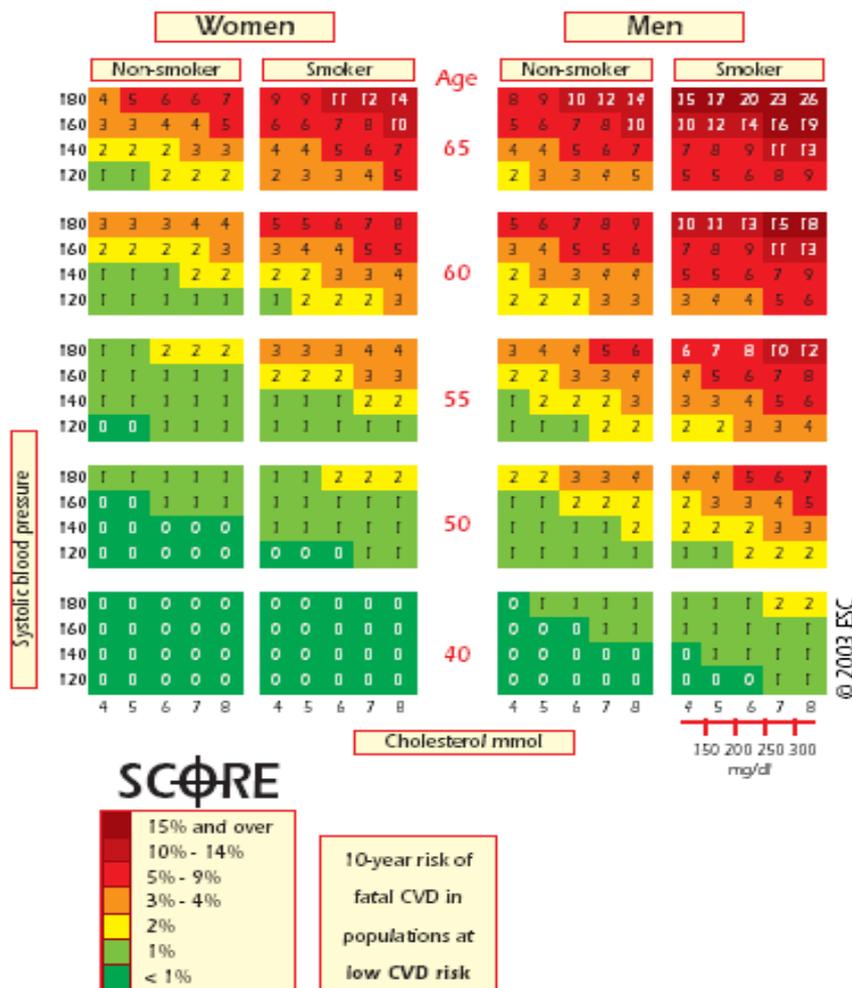
Il sistema SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) è stato utilizzato a partire dal 2003 dalla Società Europea di Cardiologia per definire il rischio assoluto di sviluppare un evento cardiovascolare fatale a 10 anni di distanza. La so-

glia del rischio elevato è stata spostata da >20% a >5%.

La popolazione è stata suddivisa in popolazione a basso rischio e popolazione ad alto rischio a seconda della regione europea dove risiedevano. L'Italia è stata inclusa nei paesi a basso rischio.

Lo SCORE viene calcolato in base ai principali fattori di rischio ovvero: età, sesso, abitudine al fumo, valore di colesterolo totale e pressione sistolica. Utiliz-

Schemi per la valutazione dello SCORE nei paesi a BASSO rischio.



zando apposite scale di valori si assegna un punteggio ad ogni paziente che determina quale sia il rischio di sviluppare un evento cardiovascolare fatale a 10 anni.

Sicuramente lo SCORE, essendo stato creato solo su dati riguardanti la popolazione europea, tende ad eliminare l'inconveniente della sovrastima del rischio posseduto dalle Carte del Rischio adottate in precedenza derivate dalla

funzione di rischio di Framingham. La stima del rischio può essere ulteriormente adattata al singolo Paese attraverso l'utilizzo dei dati ufficiali della mortalità. Come limiti della metodica è stato ridotto il range di età per il quale è stimabile il rischio: da 30-79 anni ai 35-69 dello SCORE. Inoltre viene valutato il rischio globale per tutte le malattie cardiovascolari ad eziopatogenesi atero-

sclerotica ma limitatamente agli eventi fatali.

### 5.3 Framingham Score

L'equazione di rischio di Framingham è stata formulata sulla base di un'ampia popolazione (5573 soggetti), con età compresa tra 35 e 75 anni senza malattie vascolari al momento dell'osservazione ed ha preso in considerazione i seguenti parametri: età, sesso, valori pressori, colesterolo totale e HDL, presenza di diabete, ipertrofia ventricolare sinistra, fumo.

Il valore assoluto ottenuto dalla somma dei valori attribuiti a ciascun fattore per ciascun paziente corrisponde ad una percentuale di rischio, stimato a 10 anni, per infarto miocardico acuto, scompenso cardiaco e stroke.

Il limite dello score formulato dal Framingham risiede nella sua scarsa applicabilità alla popolazione europea, in particolare quella sud-europea e, nella fattispecie, quella italiana (ne sovrastima il rischio), dal momento che è stato formulato per una popolazione di ipertesi nordamericani, con fattori di rischio ben superiori a quelli medi europei.

Tale score è, inoltre, criticabile in quanto non tiene conto di alcuni fattori di ri-

schio aterosclerotico importanti quali la familiarità per malattie cardiovascolari e il peso corporeo; inoltre tra le variabili prese in esame non è compresa la qualità di vita (attiva o sedentaria) che può essere comunque considerata importante ai fini della valutazione preventiva del rischio.

Dalla stessa popolazione del Framingham Heart Study, è stato estratto un campione di soggetti per calcolare il rischio per malattie cerebrovascolari in un arco di tempo di 10 anni.

Gli stessi elementi usati per la definizione del rischio cardiovascolare sono stati presi in esame per quello cerebrovascolare, con particolare peso per l'età, il fumo, la presenza di danno d'organo cardiaco.

Più di recente, modificando i dati ottenuti dal Framingham Heart Study, Ambrosioni ha adattato alla popolazione italiana il calcolo del rischio per malattie cerebrovascolari, nello studio Forlife. Si tratta di uno studio multicentrico osservazionale di tipo trasversale, per la valutazione del rischio assoluto di ictus, condotto su pazienti ipertesi essenziali trattati e non trattati, reclutati presso gli ambulatori dei medici di famiglia.

Tale studio ha sottolineato l'importanza di un'efficace prevenzione primaria delle malattie cerebrovascolari, mediante l'individuazione dei fattori di rischio coinvolti nella comparsa di questi eventi lesivi e la formulazione di un adeguato score di rischio.

È stato messo a punto, a questo proposito, un calcolatore elettronico del rischio, che può agevolare il calcolo nell'ipotesi e nel tentativo di effettuare a tappeto, su tutti i pazienti visitati presso un ambulatorio medico, il calcolo del suddetto rischio.

## 6. Imaging non invasivo delle coronarie

---

L'ampia letteratura pubblicata ha dimostrato la validità della valutazione del circolo coronarico con Cardio-TC e ha iniziato a porre in discussione il ruolo della coronarografia come indagine "gold standard" nello studio della patologia ateromastica delle arterie coronarie.

Con una singola acquisizione in apnea ed un'opportuna scelta del tempo per la corretta acquisizione della fase arteriosa, è possibile fornire una valutazione diagnostica non solo dell'albero coronarico, ma simultaneamente anche delle camere cardiache, del pericardio, degli spessori del miocardio e dell'eventuale presenza di anomalie della perfusione miocardica correlabili ad eventi ischemici/infartuali; inoltre, con opportuni software di ricostruzione, possono essere quantificati parametri funzionali come la frazione d'eiezione (FE), la gittata sistolica, i volumi telesistolici e telediastolici ed ulteriori parametri riguardanti la funzionalità ventricolare. Questa valutazione multiparametrica del distretto cardiaco permette di considerare la Cardio-TC una vera indagine "one-stop-shop". Le coronarie sono strutture non solo in continuo movimento,

dovuto alla contrazione cardiaca, ma soprattutto di calibro ridotto, dai 5 mm in corrispondenza del tronco comune sino a raggiungere un calibro pari od inferiore al millimetro nei segmenti distali o a livello dei rami di divisione (rami diagonali e rami marginali ottusi); inoltre hanno un decorso altamente tortuoso in sede epicardica. Proprio per tale morfologia, al fine di un'adeguata valutazione diagnostica tomografica non invasiva con analisi di eventuali alterazioni parietali, è necessario, in una scansione TC del cuore, un'isotropia del voxel nelle tre dimensioni dello spazio o almeno una condizione isotropica nelle due dimensioni x, y ed un valore sull'asse z < 1 mm (0,6 x 0,6 x 1 mm).

### **6.1 Morfologia della stenosi**

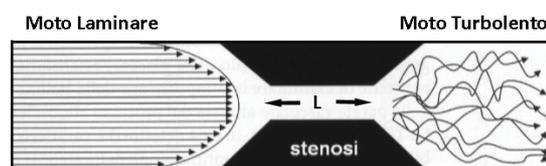
La coronarografia convenzionale è l'indagine gold standard per la valutazione morfologica e delle possibili conseguenze di un'alterazione parietale significativa del circolo coronarico. Scopo dell'esecuzione di un cateterismo coronarico selettivo è identificare lesioni stenotiche del 50%, se localizzate a livello del tronco comune, e placche quantifi-

cabili intorno al 75% nei restanti distretti del circolo coronarico. Obiettivo finale è non solo l'identificazione delle lesioni aterosclerotiche significative, ma anche stabilire se il circolo coronarico sia affetto da una singola alterazione, dunque da una patologia monovasale, oppure anche da altre lesioni significative, cioè da una patologia bi/multivasale, così da optare per il miglior approccio terapeutico. La lesione ateromastica bersaglio andrà classificata in base a parametri morfologici e correlata al quadro clinico ed alla relativa evoluzione patologica. Proprio in quest'ottica Ambrose identificò quattro distinte classi secondo parametri morfologici:

- Classe I: stenosi concentriche con bordi lisci;
- Classe II: stenosi eccentriche: Tipo I bordi lisci e colletto ampio;
- Classe III: stenosi eccentriche: Tipo II base stretta e bordi irregolari;
- Classe IV: lesioni irregolari multiple (ovvero lesioni complicate)

Una volta valutata la percentuale di stenosi e la morfologia e il profilo della lesione, si dovrà stabilirne anche l'estensione, ulteriore parametro fondamentale per l'opportuna scelta terapeutica.

La lunghezza è un parametro essenziale per stabilire l'importanza emodinamica della lesione, poiché nel caso di due lesioni vascolari di eguale entità di stenosi, moderatamente significativa, mentre una stenosi segmentale non altererebbe il flusso coronarico a valle, una lesione simile ma di estensione maggiore potrebbe compromettere seriamente il flusso ematico nei segmenti vascolari a valle.



*Schema esemplificativo dell'alterazione del moto laminare a monte di una stenosi (di estensione "L") in moto turbolento, direttamente a valle della lesione parietale significativa*

Dunque è di fondamentale importanza comprendere come la gravità di una stenosi, l'estensione e la relativa alterazione di flusso siano in relazione secondo la legge di Poiseuille, secondo la quale il flusso è direttamente proporzionale al diametro del lume ed inversamente proporzionale alla lunghezza della stenosi:

$$\text{FLUSSO: } \pi (\Delta P) (r^4) / 8 (\eta) (l)$$

Dove  $\Delta P$  rappresenta il gradiente pressorio esistente attraverso la stenosi,  $r$  indica il raggio del vaso in corrispondenza della stenosi in esame,  $\eta$  la viscosità del sangue ed  $l$  la lunghezza della stenosi. Nel caso di una lesione segmentale, essendo il flusso dipendente dalla quarta potenza del raggio e solamente dalla prima potenza della lunghezza, la lunghezza della stenosi avrebbe un modesto impatto sul flusso coronarico. Nell'eventualità di una stenosi con un'estensione 5 volte superiore si avrà una riduzione del flusso di un fattore 5 rispetto ad una placca ristretta. Queste considerazioni emodinamiche si riferiscono ad un sistema ideale, nel quale vanno introdotte variabili fisiologiche del sistema cardiovascolare coronarico, come eventuali fenomeni vasocostrittori e caratteristiche intrinseche alla placca stessa, che rendono ancora più evidenti l'importanza fisiopatologica di una lesione più estesa. A tal riguardo sono stati condotti numerosi studi su modelli animali. In particolare, quelli eseguiti da Feldmann su modelli canini hanno permesso di dimostrare come stenosi segmentali quantificabili intorno al 40-60% non compromettevano in modo signifi-

cativo il flusso coronarico, mentre la presenza di alterazioni parietali con lo stesso valore percentuale di stenosi, ma con un'estensione di 10-15 mm, comportavano una riduzione di flusso pressoché paragonabile ad una stenosi del 90%.

## 6.2 TCMS del circolo coronarico

L'introduzione della TC multistrato nella valutazione del circolo coronarico consente un'analisi morfologica dell'albero vascolare cardiaco. È da sottolineare come la valutazione coronarografica con TC consenta di ottenere solo informazioni statiche e non dinamiche inerenti le stenosi coronariche, dunque non è in grado di fornire dettagli riguardanti le alterazioni del flusso o la presenza di gradienti pressori anomali nella sede di patologia. Allo stesso tempo, lo studio tomografico consente di individuare in modo altamente specifico le lesioni bersaglio valutandone il grado di stenosi, il profilo della placca, l'estensione della lesione, ma soprattutto permette di esaminare la composizione della lesione e l'eventuale rimodellamento della parete vascolare alterata dal processo aterosclerotico.

La TC multistrato (4, 8, 16 e 64 detettori) è caratterizzata da elevati valori di sensibilità e specificità nell'identificazione delle stenosi coronariche, ma è soprattutto l'elevato valore predittivo negativo (VPN), pari al 97% per tomografi con banco di detettori a 16 strati, a rendere fortemente incoraggiante il ruolo di tale indagine non invasiva nella valutazione di un ampio gruppo di pazienti con fattori di rischio ed una clinica fortemente dubbia, che tradizionalmente verrebbero sottoposti ad un cateterismo selettivo.

La TC multistrato nel corso degli ultimi

temporale (incremento della velocità di rotazione del tubo radiogeno). Tutto questo ha reso possibile ottenere un elevatissimo dettaglio anatomico sulle strutture vascolari, tanto che l'angio-TC coronarica è divenuta la metodica non invasiva con la migliore accuratezza diagnostica, comparata con l'angiografia convenzionale, e rappresenta il punto di riferimento per le altre metodiche non invasive (Tabella 6.1).

### 6.3 Quantificazione del calcio coronarico: Calcium Score

La prima fase di un accurato esame TC

**Tabella 6.1** Valutazione Delle Stenosi Emodinamicamente Significative TCMS Vs CVG

| Autore      | Anno | N. Strati | N. Pazienti | Sensibilità | Specificità | Non Val.                      | VPP | VPN |
|-------------|------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------------------------|-----|-----|
| Kuettner    | 2004 | 16        | 60          | 98          | 98          | AS > 1000<br>(Agatston Score) |     |     |
| Martuscelli | 2004 | 16        | 64          | 89          | 98          | 16                            | 90  | 97  |
| Mollet      | 2004 | 16        | 128         | 92          | 95          |                               | 79  | 98  |
| Achenbach   | 2005 | 16        | 50          | 93          | 95          | 5                             | 69  | 99  |
| Garcia      | 2006 | 16        | 238         | 94          | 67          | 29                            | 73  | 99  |
| Raff        | 2005 | 64        | 70          | 95          | 86          | 12                            | 66  | 98  |
| Leschka     | 2005 | 64        | 67          | 94          | 97          |                               | 87  | 99  |
| Mollet      | 2005 | 64        | 57          | 99          | 95          | 3                             | 76  | 99  |
| Fine        | 2006 | 64        | 66          | 95          | 96          |                               | 97  | 92  |
| Ropers      | 2006 | 64        | 84          | 93          | 97          | 3                             |     | 100 |

anni ha significativamente migliorato la risoluzione spaziale (detettori più sensibili, tubi radiogeni più performanti) e

delle coronarie prevede una prima acquisizione, nelle condizioni basali, mirata a fornire una quantificazione del calcio

coronarico. Proprio tale protocollo di quantificazione ha dimostrato una notevole importanza come indicatore di presenza di stenosi superiori al 50% a livello del circolo coronarico ma non della loro sede esatta, fornendo una vera e propria stratificazione del rischio di coronaropatia nella popolazione esaminata. Da questa prima analisi è possibile ottenere tre tipi di punteggio riferiti rispettivamente allo score di Agatston, standardizzato ed indicizzato con la TC a fascio di elettroni e facilmente proiettato sulla tecnologia multidetettore, ed i due recenti indici di massa e di volume introdotti con la TC multistrato. I lavori fin qui condotti hanno documentato la correlazione esistente tra il punteggio relativo alla quantificazione del calcio coronarico, la presenza di stenosi calcifiche e l'estensione della patologia aterosclerotica: il valore di soglia, tale per sospettare la presenza di coronaropatia, deve essere pari o superiore a 400 secondo lo score di Agatston, sempre tenendo in debita considerazione l'età del soggetto e valutando la natura cumulativa del processo di aterogenesi e la presenza di uno o più fattori di rischio. Non solo tale stratificazione ci consente

di sospettare l'eventuale presenza di una stenosi emodinamicamente significativa, ma anche la probabilità che quel determinato soggetto possa andare incontro ad una sindrome coronarica acuta (SCA).

La valutazione delle stenosi con TC multistrato è particolarmente complicata nel caso di una placca con elevata componente calcifica ed estesa a tutta la circonferenza del lume coronarico. Infatti, è stato dimostrato che le dimensioni di una struttura crescono in modo direttamente proporzionale all'aumento della sua densità, basti pensare alle strutture protesiche ortopediche o alle maglie delle endoprotesi aortiche o a quelle di uno stent vascolare coronarico o periferico; tale effetto è conosciuto in letteratura come "effetto blooming" e deriva, oltre che dalle caratteristiche intrinseche della struttura, anche da quelle relative alla geometria della scansione e dalla interpolazione lineare che si verifica quando il volume viene reso isotropico. Tutto ciò complica la quantificazione di una stenosi in presenza di un substrato aterosclerotico altamente calcifico: in questo caso le dimensioni della lesione possono facil-

mente essere sovrastimate. In quest'ottica è fondamentale valutare come la placca calcifica si disponga e si estenda lungo la circonferenza della parete vasale: nel caso in cui la placca occupi un quarto o meno della parete, la stima dell'entità della stenosi non risulta ancora inficiata; nel momento in cui l'ateromasia calcifica inizia ad estendersi alla metà della parete, la valutazione diviene più difficile, per divenire particolarmente complicata se non impossibile nel momento in cui gran parte della sezione vasale presenti una metaplasia calcifica diffusa. A tal riguardo, numerosi Autori hanno correlato i risultati di accuratezza diagnostica di un'indagine TC delle coronarie allo score di Agatston, evidenziando come i valori di sensibilità e specificità varino in modo significativo a seconda che la quantificazione del calcio coronarico sia superiore od inferiore a 1000 secondo l'equivalente dell'Agatston score (ASE). Heuschmid e collaboratori, in uno studio del 2005 documentarono come un'analisi coronarica con TC in pazienti con ASE > 1000 presentava una sensibilità e specificità rispettivamente del 59% e 87% per stenosi superiori al 50%, con un VPN del 87% ed

un valore predittivo positivo (VPP) del 61%; al contrario, nel gruppo di pazienti con ASE < 1000 si otteneva una sensibilità ed una specificità del 93% e 94%, con un VPN del 99% ed un VPP del 68%. Da tali dati è facilmente intuibile come la valutazione di un circolo coronarico caratterizzato dalla presenza di una severa ateromasia calcifica possa comportare una sovrastima delle stenosi che vengono identificate lungo i vettori arteriosi, creando in alcuni casi falsi positivi in assenza di malattia significativa.

#### **6.4 Coronarografia TC**

La seconda fase di un'esame TC del circolo coronarico prevede un'acquisizione contrastografica per una valida visualizzazione dell'albero vascolare al fine di determinare la presenza o meno di stenosi percentualmente significative. Fondamentalmente, una volta escluse eventuali alterazioni congenite del circolo coronarico, che possono essere alla base di una sintomatologia anginoso, dovranno essere localizzate le alterazioni di calibro maggiori o pari al 50% della coronaria in esame. E ampiamente documentato come una stenosi venga classificata significativa quando

raggiunge o supera il 70% del lume vascolare, ma da varie indagini eseguite sia in vivo, attraverso valutazione ecografiche endovascolari, sia ex vivo, su preparati anatomico-patologici di SCA, è stato dimostrato come il substrato di una sindrome anginosa instabile sia una placca ipodensa di natura lipidica, che causa una stenosi solitamente pari o leggermente superiore al 50%.

Una valutazione tomografica, a differenza della coronarografia convenzionale, non eseguirà solamente una valutazione luminografica del vaso in esame, ma contemporaneamente consentirà un'analisi della parete vascolare. In tal modo verrà documentata l'alterazione organica sottostante la placca ateromasica con stenosi del 50%, dimostrando l'eventuale presenza di un fenomeno di rimodellamento della parete vascolare, che usualmente segue i processi di aterogenesi, sia la verosimile natura della placca stessa desumibile dalla sua struttura e composizione. Proprio l'attenta valutazione della placca consentirà di evidenziare l'interfaccia tra la porzione calcifica e lipidica, punto debole dell'ateroma; infatti una possibile frattura a tale livello comporterebbe

una SCA innescando un processo trombotico, che culminerebbe con l'occlusione acuta del vaso. Un esame TC è in grado di fornire informazioni che rimarrebbero inaccessibili con un cateterismo coronarico selettivo tradizionale.

Il primo approccio prevede una rapida scorsa delle immagini assiali che consentirà una prima valutazione dell'ateromasia calcifica del distretto vascolare, se presente; successivamente, sempre in questo modo si procederà ad una rapida visualizzazione di anomali restringimenti dei rami coronarici. Dopo questa prima analisi si procederà, in modo sistematico, ad un'analisi qualitativa di ogni singolo ramo coronarico. Solitamente una valutazione morfologica del circolo coronarico con TC dovrebbe essere l'indagine successiva ad una prova da sforzo o ad un esame scintigrafico-perfusionale che abbia avuto un esito dubbio od una franca positività; in modo da sciogliere la prognosi di un test precedente incerto o localizzare la stenosi così da stabilire il miglior approccio terapeutico.

La valutazione inizia secondo uno specifico protocollo a massima intensità di proiezione (MIP), che consente di otte-

nere, attraverso opportune proiezioni specifiche per ogni coronaria e per determinati segmenti della stessa, immagini paragonabili a quelle ottenute con il cateterismo coronarico standard. Una volta visualizzato il decorso del vaso e localizzata la placca alla base del difetto di perfusione, si procede con ricostruzioni multiplanari (MPR) rispettivamente secondo un'asse longitudinale e perpendicolare all'asse del vaso. Con le prime si cercherà di visualizzare l'estensione dell'ateroma, mentre con le scansioni perpendicolari alla placca in esame si cercherà di ottenere rielaborazioni perfettamente circolari del vaso. Con opportuni software di calcolo si delimiterà l'area completa della sezione e successivamente sarà tracciata una seconda area, che delimiterà la placca ateromasica. In questo modo, con semplici calcoli matematici si stimerà la significatività della stenosi. Inoltre con ulteriori ricostruzioni curve bidimensionali multiplanari sarà possibile, tracciando una linea centrale lungo il decorso del vaso e collocando alcuni "tracker" lungo la struttura in esame, ottenere una completa rettilineizzazione del vaso e una sua valutazione panoramica; ma

soprattutto sarà possibile studiare in modo più dettagliato su di un unico piano il profilo della placca stessa. È di fondamentale importanza segnalare in modo repentino un ateroma che presenti un profilo irregolare (ulcerato), poiché proprio a tale livello si potranno innescare fenomeni trombotici a rischio. Allo stato attuale non esistono in commercio, se non come protocolli sperimentali, programmi specifici per l'analisi quantitativa della stenosi, ampiamente utilizzati invece nelle procedure coronarografiche; dunque, si procederà ad una stima quantitativa prettamente visiva o ad una rielaborazione geometrico/matematica fondamentalmente operatore-dipendente.

Durante uno studio coronarografico classico, una volta localizzata una stenosi significativa o un'occlusione, occorre valutare opportunamente l'esistenza di un circolo collaterale, che in un modo o nell'altro cerchi di supplire al mancato apporto di metaboliti nei distretti meno irrorati. Tutto ciò è possibile apprezzando il ritardo di opacizzazione dei segmenti vascolari direttamente a valle della lesione in esame. Da un punto di vista fisiopatologico è più facile

riscontrare tali circoli in un soggetto anziano, che presenta un circolo coronarico ateromasico con multiple alterazioni parietali, piuttosto che in un soggetto di media età, nel quale si sia verificata una fissurazione o una rottura di una placca lipidica (soft) con stenosi del 50% completamente inaspettata e nel quale in tal caso non vi è stato quindi il tempo per istituire dei validi circoli collaterali.

L'esame TC, nel caso di una stenosi significativa, non consente di differenziare tra un apporto ematico attribuibile ad un valido circolo collaterale o tramite il calibro ridotto di un vaso altamente malato. Al contrario, nel caso di un'occlusione coronarica, l'indagine tomografica, nelle ricostruzioni MIP ed MPR, consentirà di visualizzare una netta interruzione nella colonna di mezzo di contrasto (mdc), che ha opacizzato la coronaria senza alcuna immagine riferibile ad un eventuale tramite di passaggio a tale livello. Nel caso non si sia instaurato alcun circolo collaterale, non si apprezzerà alcuna traccia di mdc a valle dell'occlusione o, in alcuni casi, si potrà apprezzare un tenue ed esile potenziamento; nel caso in cui si siano ge-

nerati dei circoli collaterali si assisterà ad una rappresentazione dei segmenti coronarici direttamente a valle dell'occlusione, tale fenomeno in letteratura è conosciuto come "filling retrogrado". La valutazione della presenza, estensione e calibro dei circoli collaterali permette anche di desumere indicazioni sulla data dell'occlusione.

## 7. Dose

---

La dose rappresenta uno dei punti cruciali e dei principali limiti all'impiego clinico della metodica. Il medico radiologo che esegue l'esame ha pertanto l'obbligo, non soltanto di definire mirati criteri di selezioni all'esame in accordo con il clinico di riferimento, ma anche di conoscere approfonditamente le principali problematiche dosimetriche e le possibili strategie per ridurre la dose in modo da esporre il paziente secondo i principi di giustificazione, ottimizzazione e limitazione previsti dal DL 187/00, mantenendo l'esame entro livelli di accuratezza diagnostica secondo il principio A.L.A.R.A. (as low as reasonably achievable).

### 7.1 Principali grandezze dosimetriche

La dose di esposizione del paziente viene spesso espressa attraverso diverse ed eterogenee unità di misura che rendono spesso difficile la comprensione ed un confronto tra i numerosi lavori pubblicati in letteratura. Dal punto di vista fisico esistono tre diverse grandezze fondamentali da cui derivano una serie di indici dosimetrici:

- dose assorbita
- dose equivalente

- dose efficace

#### 7.1.1 Dose assorbita

La dose assorbita è la grandezza dosimetrica fondamentale che rappresenta la quantità di energia assorbita per unità di massa. La sua unità di misura è il Gray (Gy) = numero di Joule assorbiti da un Kg di materia (1 Gy=100 Rad). In TC la misurazione diretta della dose assorbita viene fornita attraverso un indice chiamato CTDI (o CT dose index) che dal punto di vista matematico rappresenta l'integrale di un profilo di dose assorbita calcolato lungo l'asse z di una singola scansione assiale. Esistono 4 indici derivati del CTDI che sono il CTDI per peso ( $CTDI_w$ ), il  $CTDI_{100}$ , il CTDI per volume ( $CTDI_{Vol}$ ) ed il DLP (dose length product).

La misurazione del CTDI viene effettuata utilizzando una camera di ionizzazione sul fantoccio antropomorfo di plexiglas a livello del corpo (diametro 32 cm) e/o a livello della testa (diametro 16 cm). Sperimentalmente è possibile osservare come a causa della divergenza dei fotoni incidenti e delle radiazioni diffuse il profilo di dose (uguale ampiezza della regione esposta alle radiazioni) risulti più ampio rispetto alla collimazione effetti-

va utilizzata nell'acquisizione. Per tale ragione nel calcolo della dose assorbita e quindi del CTDI è necessario tenere conto dei contributi delle scansioni adiacenti che aumentano la dose totale di radiazioni durante lo studio di interesse corporee; per la misurazione del CTDI è quindi necessario, in linea teorica, includere i contributi delle estremità del profilo di dose e nella pratica si tiene conto tuttavia di grandezze finite e confrontabili.

L'indice di dose più accessibile, direttamente visualizzabile sul monitor di tutte le moderne apparecchiature TC al momento dell'esecuzione dell'esame e che fornisce un'immediata valutazione della dose erogata al paziente, è il  $CTDI_{vol}$ .

Il  $CTDI_{vol}$  è un indice che esprime la dose media locale per paziente all'interno di un volume di scansione e viene espresso dalla seguente relazione matematica:

$$CTDI_{Vol} = \frac{1 \div CTDI_w}{PITCH}$$

Come evidente dalla formula, a parità di condizioni, tale indice risulta inversamente proporzionale al pitch utilizzato

(= avanzamento del tavolo/collimazione) e dipende pertanto dalla dose assorbita lungo le 3 direzioni dello spazio (x,y,z) a differenza del  $CTDI_w$  che esprime solamente la dose assorbita nei piani x,y.

Un ultimo indice di dose derivato del CTDI è il DLP, che esprime una misura cumulativa della dose totale trasferita al paziente ed ha come unità di misura il Gy x cm. Quindi:

$$DLP = CTDI_{vol} \times L$$

dove L è la lunghezza della scansione.

### 7.1.2 Dose Equivalente

La probabilità di effetti stocastici delle radiazioni dipende dal tipo e dall'energia della radiazione che deposita la dose. Vi è quindi un fattore di correzione utilizzato a questo scopo che viene chiamato fattore di ponderazione della radiazione:  $W_r$ . In tal senso:

$$H_t = E \times W_t$$

dove per definizione  $W_r = 1$  per gli elettroni.

### 7.1.3 Dose Efficace

E' stato accertato che la relazione tra probabilità di effetti stocastici dipende anche dall'organo o tessuto irradiato. L'unità di misura che tiene conto della diversa suscettibilità dei tessuti all'effetto delle radiazioni è detta dose efficace. Il fattore utilizzato per pesare la dose equivalente in un tessuto o organo T viene chiamato fattore di ponderazione per i tessuti,  $W_t$  (Tabella 7.1). Quindi:

$$E = D \times W_r$$

Anche per E l'unità di misura è il Sv. ( $D=DLP$ ).

**Tabella 7.1** Fattore Di Conversione Per Il Calcolo Della Dose Efficace A Partire Dal DLP

| STUDIO       | E/DLP (mSv/mGy cm) |
|--------------|--------------------|
| Encefalo     | 0,0023             |
| Torace       | 0,017              |
| Addome       | 0,015              |
| Addome Pelvi | 0,017              |
| Pelvi        | 0,019              |

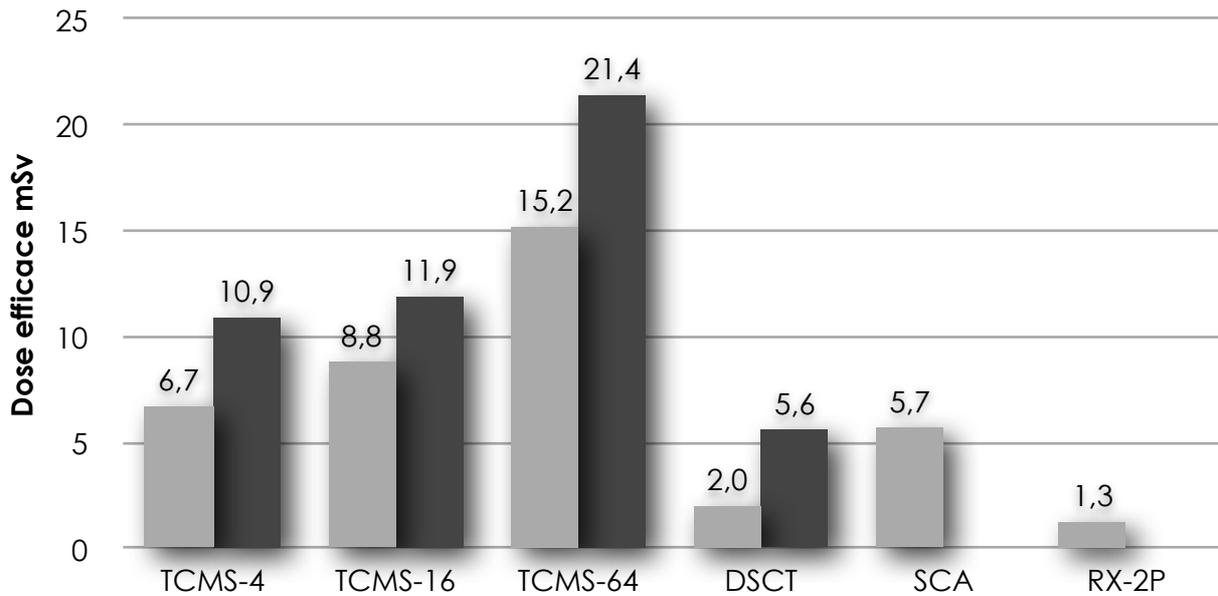
### 7.2 Rumore di fondo delle immagini e fattori che influenzano la dose

Il rumore di fondo in un esame TC è rappresentato da una granularità sovrapposta all'informazione utile ed è una variabile nelle immagini TC statisticamente limitabile ma non completamente eliminabile, che altera la qualità delle immagini ricostruite e riduce potenzialmente l'accuratezza diagnostica di un esame.

Da un punto di vista fisico il rumore di fondo  $\sigma$  è correlabile all'attenuazione del paziente (B), alla dimensione del pixel (W), allo spessore di strato utilizzato (h) ed infine alla dose in superficie ( $D_0$ ) secondo la seguente equazione:

$$\sigma = \sqrt{\frac{B}{W^3 h D_0}}$$

È importante quindi sottolineare come dose e qualità delle immagini siano strettamente correlate essendo  $\sigma$  proporzionale a ( $D_0$ ) alla  $-1/2$  e come a parità di condizioni, per dimezzare il rumore occorra quadruplicare la dose di esposizione del paziente. Sempre dall'equazione precedente è inoltre possibile dedurre come un aumento dello spessore



Confronto dosimetrico tra diverse generazioni di tomografi TCMS, coronarografia convenzionale ed esame RX torace standard in due proiezioni.

di strato comporti una riduzione di  $\sigma$  secondo un fattore alla seconda potenza; in altri termini usando uno spessore di strato di 1 mm anziché di 4 mm raddoppierà il rumore dell'immagine.

Analogamente, il pitch elicoidale o il passo di scansione è un altro fondamentale parametro di scansione che influenza  $\sigma$  in TCMS con rapporto di proporzionalità inversa; a parità di collimazione, infatti, riducendo la velocità di scorrimento del lettino pur aumentando migliora proporzionalmente il rapporto segnale/rumore al costo di un significativo aumento dell'esposizione del paziente.

$D_0$  dipende sia da parametri modificabili dall'operatore che da fattori specifici dello scanner.

#### 7.2.1 Parametri modificabili dall'operatore

L'esposizione del paziente e la dose assorbita dipendono con un rapporto di proporzionalità diretta dal milliamperaggio (mA). Questo esprime l'intensità di corrente applicata al tubo radiogeno e rappresenta dal punto di vista fisico il numero di elettroni accelerati dalla differenza di potenziale.

Il voltaggio del tubo radiogeno (Kvp) esprime invece la differenza di potenziale tra anodo e catodo e rappresenta

la velocità con cui i fotoni vengono accelerati; esso influenza  $D_0$  secondo un fattore proporzionale quadratico. Quando ad esempio il voltaggio passa da 120 Kvp a 140 Kvp, il CTDI aumenta approssimativamente di un fattore di 1,4 mentre riducendo la tensione a 80 Kvp il CTDI si riduce di un fattore di 2,2.

A parità di condizioni (mAs e Kvp costanti) un altro parametro che influenza la dose è negli scanner TCMS e che può essere modificato dall'operatore al momento della scansione, è il pitch elicoidale che risulta legato da rapporto di proporzionalità inversa rispetto alla dose assorbita; con un incremento del pitch infatti, la spirale descritta da ogni rotazione del tubo radiogeno si allarga e la dose al paziente si riduce proporzionalmente. Al contrario, le indagini con pitch  $< 1$ , comportano un aumento del tempo di esame e una maggior esposizione del paziente. Analogamente il tempo di rotazione del sistema tubo radiogeno-detettori, rappresenta un ulteriore parametro che incide sulla dose influenzando la durata della scansione e quindi il tempo di esposizione del paziente.

### 7.2.2 Fattori specifici dello scanner

La geometria dello scanner è una proprietà specifica del tipo di apparecchiatura che si utilizza, non modificabile dall'operatore, che influenza enormemente la dose di esposizione del paziente. In particolare la apparecchiatura TCMS di recente generazione hanno il tubo radiogeno che ruota il più possibile vicino al paziente per minimizzare l'effetto delle forze centrifughe che normalmente agiscono sul tubo stesso a causa della sua elevata velocità di rotazione e che aumentano proporzionalmente con l'aumentare della distanza del tubo dall'isocentro (dove è posizionato il paziente); questo fenomeno provoca un incremento proporzionale della dose al paziente in base alla cosiddetta legge dell'inverso della radice quadrata della distanza, per la quale la dose dipende dal rapporto di proporzionalità inversa dall'inverso della radice quadrata della distanza del paziente dalla sorgente di elettroni.

## 8. Studio sperimentale

---

## 8.1 Scopo

Lo scopo del presente studio è di dimostrare l'impatto che può avere l'utilizzo della Cardio-TC nella stratificazione del rischio di sviluppare malattia coronarica, in una popolazione di pazienti asintomatici con fattori di rischio classici per malattia coronarica.

## 8.2 Materiali e Metodi

### 8.2.1 Popolazione di studio

La popolazione di studio è stata selezionata all'interno di un programma di prevenzione aziendale svoltosi da Settembre 2009 a Settembre 2010 e mirato all'identificazione di soggetti con presenza di malattia cardiovascolare.

È stata selezionata una popolazione di 400 pazienti asintomatici (assenza di angor e/o angina) con almeno due fattori di rischio per malattia coronarica.

Criteri di inclusione per lo studio sono:

- Paziente asintomatico;
- Età compresa tra 45 e 65 anni;
- Ritmo cardiaco stabile (< 65 bpm);
- Creatininemia < 120 mmol/L;
- Nessuno allergia a mdc iodati riportata in anamnesi;

- Nessuna controindicazione all'uso di  $\beta$ -bloccanti.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita cardiologica durante la quale è stato calcolato il rischio per eventi cardiovascolari a 10 anni con lo SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation).

I pazienti con un rischio compreso tra 0,01 e 5,00 sono stati sottoposti a esame ECG e Ecocardiografico di base.

I pazienti con esame Ecocardiografico negativo e con ritmo sinusale sono stati sottoposti a Cardio TC con apparecchiatura Volumetrica a 64 strati (VCT 64, GE, Milwaukee, USA). Sono stati esclusi tutti quei pazienti con malattia coronarica precedentemente diagnosticata.

Tutti i pazienti selezionati hanno dato il consenso all'inclusione nello studio.

### 8.2.2 Tecnica di acquisizione TC

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a Coronarografia TC con apparecchiatura multidetettore a 64 strati (VCT 64, GE, Milwaukee, USA).

La tecnica di studio è stata adattata alle caratteristiche morfologiche del paziente ed alle indicazioni cliniche.

La modalità di acquisizione dell'esame è stata selezionata in base alla frequen-

za cardiaca (FC) del paziente. Per FC < 60 è stata utilizzata una tecnica di acquisizione prospettica. Per pazienti con FC > 60 è stata utilizzata una tecnica d'acquisizione retrospettiva.

La scelta della tecnica di acquisizione è stata condizionata anche dai reperti ecocardiografici. In presenza di alterazioni del miocardio, delle strutture valvolari o delle camere cardiache è stata utilizzata la tecnica di acquisizione retrospettiva indipendentemente dalla frequenza cardiaca.

ciclo cardiaco selezionato e una riduzione dell'80% al di fuori. Per FC inferiori a 65 bpm la corrente è stata modulata durante il 70% del ciclo cardiaco. Per FC comprese tra 66 e 75 bpm tra il 30% e l'80% del ciclo cardiaco. Per i pazienti con BMI <30, la corrente del tubo erogata è stata massimo di 600 mA, mentre per i soggetti con BMI >30 è stata di 800 mA.

Un bolo di mezzo di contrasto iodato non-ionico (Ultravist® 370; Iopromide, Schering, Berlino, Germania) è stato

**Tabella 8.1 Parametri Di Acquisizione**

| Tecnica di acquisizione | Retrospettiva       |                     | Prospettica    |                |
|-------------------------|---------------------|---------------------|----------------|----------------|
| kV                      | BMI<25, 100 kV      | BMI>25, 120 kV      | BMI<25, 100 kV | BMI>25, 120 kV |
| mAs                     | BMI<30, 160-600 mAs | BMI>30, 160-800 mAs | BMI<30, 600 mA | BMI>30 800 mA  |
| Pulsing                 | FC<65, 70%-70%      | 66<FC<75, 30%-80%   | no pulsing     |                |

La tensione del tubo radiogeno è stata selezionata in base all'indice di massa corporea (BMI) del paziente. Per BMI < 25 è stata utilizzata una tensione di 100 kV e per BMI > 25 di 120 kV.

Per tutti i pazienti è stata implementata una tecnica di modulazione della corrente del tubo radiogeno influenzata sia dalla FC che dal BMI. La modulazione della dose prevede l'erogazione massima della corrente durante la fase del

iniettato con un flusso di Iodio di 2 gl/sec mediante iniettore automatico collegato ad un'agocannula da 18 Gauge, posizionata in una vena antecubitale a destra. La quantità di mdc è stata decisa in base alla durata della scansione. È stato utilizzato un ulteriore bolo di 50 ml di soluzione salina allo stesso flusso del mdc. Allo scopo di ottimizzare l'enhancement intravascolare la sincronizzazione dell'inizio della scansione con

il passaggio del bolo di mezzo di contrasto è stata eseguita mediante tecnica monitoraggio continuo del bolo (Smart Prep, GE, Milwaukee, USA), con una ROI (region of interest) per il calcolo delle densità intravascolari posizionata al livello dell'aorta ascendente. La scansione è partita automaticamente con un ritardo di 6 secondi dopo il raggiungimento all'interno della ROI di circa 100 UH.

Le scansioni native sono state successivamente elaborate e ricostruite per ottenere una qualità d'immagine superiore, priva di artefatti da movimento. Le immagini sono state ricostruite tra il 60% e l'80% del ciclo cardiaco, ogni 5%. Lo spessore dello strato delle immagini ricostruite è stato di 0,6 mm. Sono stati utilizzati filtri di convoluzione dedicati.

### 8.2.3 Analisi delle immagini

I dataset TC sono stati caricati su una workstation dedicata (ADW 4.4 GE Healthcare, Waukesha, WI) ed analizzati con software per la valutazione e la quantificazione della placca coronarica.

Selezionati gli opportuni valori di finestra (W=740; C=220), si è proceduto con

l'analisi dei segmenti coronarici e l'analisi delle placche coronariche. Ogni placca è stata valutata per morfologia, dimensione ed estensione. Sono state considerate come placche significative quelle placche che determinavano stenosi > 50% del lume coronarico.

Sono stati analizzati sedici segmenti per paziente utilizzando la classificazione dei segmenti coronarici redatta dalla American Heart Association. Si è iniziato osservando le immagini assiali, scorrendo il dataset per valutare l'eventuale presenza di reperti che non riguardavano le arterie coronarie. Si sono poi analizzate le arterie coronarie utilizzando delle ricostruzioni multiplanari (MPR). È stato trovato un piano dedicato per ogni vaso per facilitare la sua completa visualizzazione. La quantificazione della stenosi coronarica è stata calcolata sul piano assiale reale misurando il diametro della placca ed il diametro del vaso e calcolando la percentuale della stenosi.

È stata calcolata la quantità di calcio coronarico dei pazienti sottoposti all'esame di Cardio-TC. Sono state analizzate le immagini ottenute nelle sole condizioni di base ed acquisite con

tecnica prospettica. Sono state selezionate le apposizioni calcifiche localizzate sui segmenti coronarici con densità superiore a 130 UH. Successivamente, utilizzando un software dedicato, sono stati calcolati i valori del calcio coronarico utilizzando l'Agatston Score. La quantità di calcio totale a livello del distretto coronarico è stata calcolata come somma di ogni singola calcificazione in tutte le arterie coronarie.

#### 8.2.4 Calcolo Dose erogata

È stata calcolata la dose erogata al paziente. Sono stati presi come valori di riferimento il CTDIvol (CT Dose Index), ed il DLP (Dose Length Product), fornito dalla apparecchiatura TC. Per calcolare la dose equivalente tali fattori sono stati moltiplicati per un fattore di ponderazione della radiazione ( $W_r$ ) specifico per il distretto toracico (0,017).

#### 8.2.5 Calcolo del rischio indotto da radiazioni ionizzanti.

È stato calcolato il rischio indotto da radiazioni ionizzanti erogate durante lo studio di Cardio-TC utilizzando un calcolatore online disponibile presso il sito

[www.xrayrisk.com](http://www.xrayrisk.com) sviluppato dai ricercatori della National Academy of Sciences (550 Fifth St. N.W., Washington, D.C, 20001). Tale software ha calcolato il rischio di sviluppare una neoplasia indotta da radiazioni in 10 anni dall'esecuzione dell'esame. Come variabili sono state utilizzate il DLP (fornito dalla apparecchiatura TC) l'età ed il sesso dei singoli pazienti.

#### 8.2.6 Calcolo del rischio cardiovascolare

È stato valutato il rischio pre-test dei pazienti inclusi nello studio. È stato utilizzato lo SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation).

Come parametri determinanti per il calcolo del rischio vengono utilizzati:

- Età;
- Sesso;
- Colesterolo totale (mg/dl);
- Pressione arteriosa sistolica (mmHg);
- Diabete;
- Abitudine al fumo di sigaretta.

La pressione arteriosa è stata misurata per 2 volte consecutivamente al braccio destro, con il soggetto in posizione seduta, dopo circa 5 min di riposo, utilizzando lo sfigmomanometro a mercurio;

sono stati documentati i valori della prima (PAS) e quinta fase di Korotkoff (pressione arteriosa diastolica). Nell'analisi è stata utilizzata la media delle due misurazioni della PAS. La colesterolemia totale è stata determinata a digiuno su siero e la misurazione è stata effettuata utilizzando il metodo enzimatico colorimetrico. La glicemia è stata misurata su campione di siero o di plasma prelevato a digiuno; il diabete è stato considerato quando il valore della glicemia a digiuno era  $\geq 126$  mg/dl. L'abitudine al fumo di sigaretta è stata raccolta attraverso un questionario standard.

La popolazione dei pazienti inclusi nello studio presentava uno score compreso tra il valore 0,01 e 5,00. Tutti i pazienti con un rischio superiore al 5% sono stati inseriti nella categoria di pazienti ad alto rischio e per tale motivo esclusi dallo studio. Lo SCORE è un sistema di calcolo del rischio cardiovascolare prodotto dalla Società Europea di Cardiologia. Secondo tale modello il valore della glicemia influenza il risultato finale ottenuto con lo SCORE. Tutti i pazienti di sesso maschile con valori di glicemia  $> 126$  mg/dl presentavano un rischio doppio.

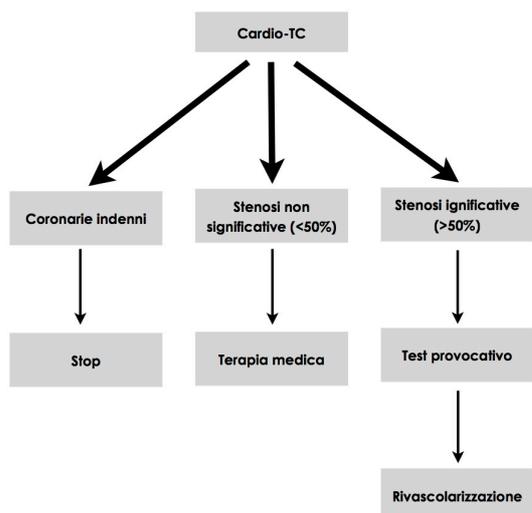
Tutti i pazienti di sesso femminile con valori di glicemia  $> 126$  mg/dl presentavano un rischio quattro volte superiore.

### 8.2.7 Calcolo del rischio cumulativo.

È stato sviluppato un algoritmo terapeutico guidato dal risultato della Cardio-TC secondo il quale i pazienti:

- con stenosi significative verranno sottoposti a rivascolarizzazione (angioplastica o bypass aorto-coronarico);
- con placche non significative verranno sottoposti a terapia antiaggregante e correzione dei fattori di rischio modificabili;
- con coronarie indenni verranno sottoposti alla sola correzione dei fattori di rischio modificabili, se necessario.

Per ognuno dei percorsi terapeutici stabiliti si è ricalcolato il rischio cardiovascolare (tabella 8.2). Al nuovo rischio cardiovascolare è stato aggiunto il rischio indotto da radiazioni.



La somma dei due rischi così calcolata è stata chiamata rischio cumulativo. Il rischio cumulativo, che rappresenta la probabilità di morire per un evento cardiaco o per una neoplasia indotta da radiazioni in 10 anni, è stato stratificato per sottopopolazioni in base ai fattori di rischio e caratteristiche demografiche dei pazienti.

Il rischio cumulativo ed il rischio cardiovascolare calcolato prima della Cardio-TC sono stati confrontati tra loro.

**Tabella 8.2** Variazioni Del Rischio Cardiovascolare Dopo Cardio-TC

NOTE:  
<sup>1</sup> Hennekens CH et al: Aspirin and Other Antiplatelet Agents in the Secondary and Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Cioccolato* 1989;80(4):749-756.  
<sup>2</sup> Ridker PM et al: JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-2207.  
<sup>3</sup> Hou ZH et al: Prognostic Value of Coronary CT Angiography and Calcium Score for Major Adverse Cardiac Events in Outpatients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012 Oct;5(10):990-9.

**8.2.8** Analisi statistica.

Le variabili categoriche di base dei pazienti, espresse come numeri e percentuali, sono state confrontate usando il test del chi-quadrato. Le variabili continue, espresse come medie e deviazioni standard (SD), sono state confrontate mediante il test t di Student a due code e l'analisi della varianza quando caratterizzate da distribuzione normale, e con il test del chi-quadrato e di Kruskal-Wallis se non normalmente distribuite.

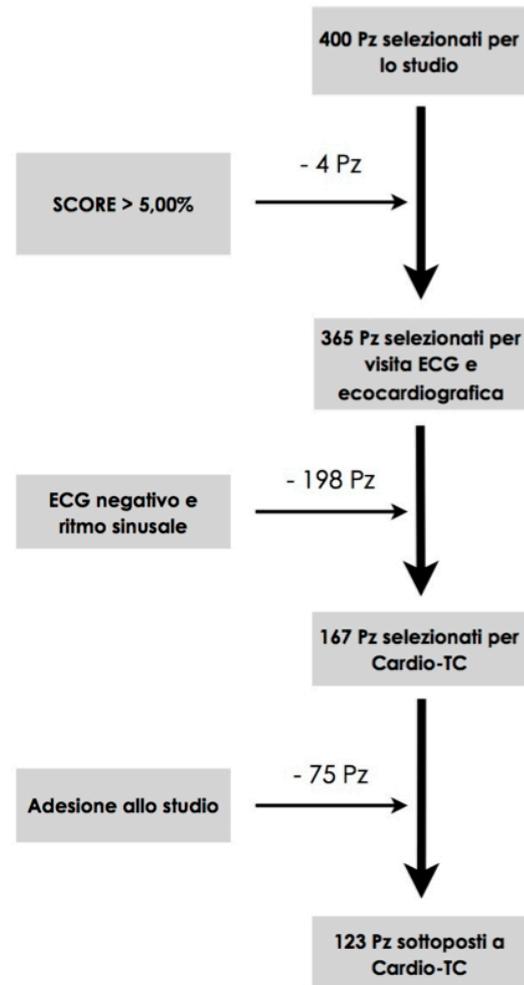
**Tabella 8.2** Variazioni Del Rischio Cardiovascolare Dopo Cardio-TC

| Terapia            | Variazione rischio CV     |
|--------------------|---------------------------|
| Antiaggregante     | -5% <sup>1</sup>          |
| Statine            | -20% <sup>2</sup>         |
| <b>Intervento</b>  |                           |
| Cardio-TC negativa | Rischio CV=0 <sup>3</sup> |

### 8.3 Risultati

Tutti i 400 pazienti della popolazione iniziale sono stati sottoposti a visita cardiologica. Trentacinque pazienti con rischio cardiovascolare >5% sono stati esclusi. I restanti 365 pazienti, con rischio <5%, sono stati sottoposti a esame ECG e Ecocardiografico di base. Di questi, 167 pazienti con esame Ecocardiografico negativo e con ritmo sinusale sono stati selezionati per un esame di Cardio-TC. Settantacinque pazienti hanno rifiutato di aderire allo studio pertanto la popolazione finale dello studio è stata di 123 pazienti.

I dati demografici della popolazione finale inclusa nello studio sono riportati nella tabella 8.3.



**Tabella 8.3** Caratteristiche della popolazione

| Popolazione                            | n= 123                |
|--|-----------------------|
| sexo                                   | 97 maschi/ 26 femmine |
| età                                    | 51±7 aa               |
| storia clinica                         | asintomatici          |
| ipercolesterolemia                     | 44 (36%)              |
| ipertensione arteriosa                 | 27 (22%)              |
| diabete                                | 6 (5%)                |
| familiarità per eventi cardiovascolari | 64 (52%)              |
| fumatori                               | 21 (17%)              |

#### 8.3.1 Stenosi coronariche

L'analisi è stata effettuata su 172 placche e 1875 segmenti coronarici. Nessuna placca è stata esclusa dall'analisi. Ogni placca è stata valutata per morfologia, dimensione ed estensione. Sono state considerate come placche significative quelle placche che determinavano stenosi >50% del lume coronarico. Nella tabella 8.4 sono riassunte le caratteristiche e la distribuzione delle 172 placche.

**Tabella 8.4** Distribuzione Delle Placche Coronariche

| Vaso     | Caratteristiche della placca |
|----------|------------------------------|
| LAD = 91 | Calcifiche = 97              |
| LCX = 42 | Miste = 52                   |
| RCA = 39 | Non Calcifiche = 23          |

Su 123 pazienti analizzati 73 presentavano coronarie indenni mentre sono state identificate placche coronariche in 50 pazienti, 17 dei quali presentavano stenosi significative.

Nella tabella 8.5 è riassunta la distribuzione dei reperti osservati nei 50 pazienti positivi alla Cardio-TC.

**Tabella 8.5** Reperti Osservati Nei Pazienti Risultati Positivi Alla Cardio-TC

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| Pz con Stenosi significative     | 17 |
| Pz con Stenosi non significative | 33 |
| Pz con Bridging                  | 14 |
| Pz con Anomalie coronariche      | 2  |

È stato calcolato il calcium score di tutti i pazienti analizzati. Il valore medio della popolazione è risultato  $56,48 \pm 176,61$ .

### 8.3.2 Calcolo della dose di radiazioni erogata

Il valore medio della dose equivalente erogata è risultato di  $11,51 \pm 6,33$  mSv. Il

valore medio della dose erogata nei soli studi retrospettivi è stata di  $14,48 \pm 5,60$  mSv. Il valore medio negli studi prospettivi è stato di  $6,07 \pm 2,24$  mSv. Il valore medio della dose equivalente nei pazienti con BMI < 25 è risultato  $9,04 \pm 4,67$  mSv. Per i pazienti con BMI compreso tra 25 e 30 è stata di  $11,30 \pm 6,43$  mSv, mentre per i pazienti con BMI > 30 il valore medio della dose è risultato  $13,90 \pm 6,09$  mSv.

### 8.3.2 Calcolo del rischio cardiovascolare prima della Cardio-TC

Il valore medio del rischio di eventi cardiovascolari mortali è risultato  $1,06\% \pm 1,05\%$ . La tabella 8.6 riassume i valori del RCV suddiviso in sottopopolazioni.

### 8.3.3 Calcolo del rischio indotto da radiazioni ionizzanti.

Il valore medio del rischio di sviluppare neoplasia indotta da radiazioni ionizzanti è risultato di  $0,067\% \pm 0,036\%$ . La tabella 8.7 riassume i valori del rischio di morte per neoplasie indotte da radiazioni suddiviso in sottopopolazioni.

### 8.3.4 Calcolo del rischio cardiovascolare prima della Cardio-TC

Il valore medio del rischio di eventi cardiovascolari mortali ricalcolato in base agli interventi terapeutici guidati dalla terapia è risultato  $0,42\% \pm 0,66\%$ . La tabella 8.8 riassume i valori del RCV dopo Cardio-TC suddiviso in sottopopolazioni.

### 8.3.5 Calcolo del rischio cumulativo

Il valore medio del rischio cumulativo, ricalcolato dopo Cardio-TC, è risultato  $0,487\%$  che corrisponde ad una significativa ( $P < 0,05$ ) riduzione del rischio del  $-60\%$ . La tabella 8.9 riassume i valori del rischio cumulativo suddiviso in sottopopolazioni.

**Tabella 8.6** Rischio Di Sviluppare Un Evento Cardiovascolare Fatale A 10 Anni Calcolato Con Il Sistema SCORE

| CLASSE                        | RISCHIO             |
|-------------------------------|---------------------|
| Popolazione totale            | $1,06\% \pm 1,05\%$ |
| Maschi                        | $1,13\% \pm 1,07\%$ |
| Femmine                       | $0,23\% \pm 0,29\%$ |
| Pz diabetici                  | $1,61\% \pm 0,37\%$ |
| Pz ipercolesterolemici        | $1,19\% \pm 1,12\%$ |
| Pz ipertesi                   | $1,96\% \pm 1,51\%$ |
| Pz con BMI < 25               | $0,77\% \pm 0,75\%$ |
| Pz con $25 < \text{BMI} < 30$ | $1,02\% \pm 0,79\%$ |
| Pz con BMI > 30               | $1,96\% \pm 1,84\%$ |
| Pz con coronarie indenni      | $0,85\% \pm 1,04\%$ |
| Pz con stenosi coronarica     | $1,29\% \pm 1,07\%$ |

**Tabella 8.7** Rischio Di Sviluppare Una Neoplasia Indotta Da Radiazioni

| CLASSE                    | RISCHIO         |
|---------------------------|-----------------|
| Popolazione totale        | 0,067% ± 0,034% |
| Maschi                    | 0,069% ± 0,038% |
| Femmine                   | 0,062% ± 0,023% |
| Pz con coronarie indenni  | 0,071% ± 0,038% |
| Pz con stenosi coronarica | 0,067% ± 0,034% |
| Pz con BMI < 25           | 0,058% ± 0,031% |
| Pz con 25 < BMI < 30      | 0,065% ± 0,031% |
| Pz con BMI > 30           | 0,085% ± 0,039% |
| Pz diabetici              | 0,063% ± 0,031% |

**Tabella 8.8** Ristratificazione Del Rischio Di Morte Cardiovascolare A 10 Anni. Dopo Esame Di Cardio-TC

| CLASSE                   | RISCHIO       |
|--------------------------|---------------|
| Popolazione totale       | 0,42% ± 0,66% |
| Pz con coronarie indenni | 0%            |
| Pz diabetici             | 0,49% ± 0,56% |
| Pz dislipidemicici       | 0,52% ± 0,49% |
| Pz ipertesi              | 0,68% ± 0,77% |
| Pz con BMI < 25          | 0,33% ± 0,41% |
| Pz con 25 < BMI < 30     | 0,52% ± 0,63% |
| Pz con BMI > 30          | 0,53% ± 0,89% |

**Tabella 8.9** Rischio Di Morte Cumulativo A 10 Anni (RCV + Rischio Radiazioni)

| CLASSE               | RISCHIO | VARIAZIONE | P     |
|----------------------|---------|------------|-------|
| Popolazione totale   | 0,487%  | -60%       | <0,05 |
| Pz diabetici         | 0,593%  | -69%       | <0,05 |
| Pz dislipidemic      | 0,587%  | -57%       | <0,05 |
| Pz ipertesi          | 0,747%  | -65%       | <0,05 |
| Pz con BMI < 25      | 0,388%  | -58%       | <0,05 |
| Pz con 25 < BMI < 30 | 0,585%  | -49%       | <0,05 |
| Pz con BMI > 30      | 0,615%  | -73%       | <0,05 |

## 8.4 Discussione

Il primo obiettivo di questo studio era quello di valutare gli effetti della Cardio-TC sulla stratificazione del rischio cardiovascolare in una popolazione di pazienti asintomatici a basso rischio ma con due o più fattori di rischio. Il secondo obiettivo dello studio era quello di rivalutare il rischio cardiovascolare alla luce degli interventi terapeutici guidati dalla Cardio-TC.

Nella popolazione finale inclusa nello studio, composta da 123 pazienti, sono stati identificati 17 pazienti con stenosi coronariche significative. Tutti i pazienti con stenosi coronariche significative sono stati sottoposti a rivascolarizzazione. In base ai soli score clinici la popolazione dello studio avrebbe dovuto presentare una prevalenza di malattia molto bassa mentre è stata osservata una percentuale di stenosi significative del 14% e una prevalenza di malattia arteriosclerotica del 40%. Possiamo quindi ritenere la stratificazione con score clinici non ottimale.

La ristratificazione calcolata dopo gli interventi terapeutici guidati dalla Cardio-TC ha mostrato una significativa riduzione del rischio di morte indotta per

eventi cardiaci, anche se sommata al rischio di morte causata da neoplasie indotte da radiazioni.

In generale l'entità del rischio di morte indotta da radiazioni è estremamente basso (0,067%) se paragonato a quello derivate da eventi cardiaci.

Einstein et al. hanno calcolato il rischio acquisito (LAR – lifetime attributable risk) di sviluppare un tumore con l'esecuzione di un' angio-TC una volta nella vita, basandosi sui dati forniti dallo studio "American heart association scientific statement on cardiac CT". Ovviamente tale rischio acquisito di sviluppare un tumore dipende sia dal sesso che dall'età del paziente. Per es. una donna di 20 anni sottoposta ad un esame di Cardio-TC ha un rischio di sviluppare una neoplasia dello 0,4% (1 su 219) mentre un uomo della stessa età ha un rischio dello 0,15% (1 su 686). Avanzando con l'età tale rischio diminuisce.

Una donna di 60 anni ha un rischio dello 0,1% (1 su 715) mentre per un uomo di pari età decresce allo 0,05% (1 su 1911). Attualmente vengono utilizzate delle tecniche di riduzione della dose in grado di ridurre del 35% l'esposizione del paziente. La dose erogata mediamente

in questo studio è stata di 11 mSv. Tale dose corrisponde ad un rischio di morte per tumore indotto da radiazioni dello 0,048%. (48 su 10.000).

In base ai risultati di questo studio siamo stati in grado di stratificare diversamente i pazienti analizzati rispetto all'originaria stratificazione secondo lo SCORE. Il rischio di sviluppare eventi fatali, cardiaci o da radiazioni, dopo 10 anni, risulta essersi mediamente ridotto del 60%. La categoria che ha avuto il maggior beneficio da questa stratificazione del rischio risulta essere quella dei pazienti con BMI compreso superiore a 30, dove il rischio cumulativo si è ridotto del 73%.

La seconda categoria a trarre benefici della ristrutturazione è stata quella dei diabetici. In questa popolazione l'esclusione di malattia coronarica, al pari di un valore di calcio coronarico nullo, determina una ristrutturazione verso il basso del paziente. In poche parole un paziente diabetico appartiene per definizione ad una classe di rischio alta, ma in presenza di coronarie indenni il rischio viene ridotto del 63%.

Anche nella categoria dei pazienti con basso BMI, inferiore a 25, è stata dimostrata una significativa riduzione del ri-

schio cumulativo. Questa, infatti è la popolazione che trae maggior beneficio dalla possibilità di ridurre la dose erogata al paziente in quanto la bassa massa corporea permette di impiegare delle tecniche di riduzione della dose più efficienti.

Questi risultati potrebbero essere ancora migliori se applicati ad una popolazione ad rischio intermedio-elevato per la quale i valori percentuali di rischio sono maggiori mentre quelli relativi all'esposizione alle radiazioni rimarrebbero invariati.

Inoltre, questo studio è stato effettuato con apparecchiature TC equipaggiate con sistemi di modulazione della dose non di ultima generazione. I nuovi sviluppi tecnologici hanno permesso di ridurre in maniera più efficiente la dose erogata al paziente fino a raggiungere dei valori pari o inferiori a 1 mSv che corrisponde ad una riduzione del rischio di indurre neoplasie del 90%.

## 8.5 Conclusioni

Con questo studio è stato possibile dimostrare che la Cardio TC, guidando gli interventi terapeutici, incide in modo significativo nella stratificazione del ri-

schio cardiovascolare a fronte di una minima dose di radiazioni, che rientra nell'esposizione annuale ambientale.

## 9. Bibliografia

---

- Achenbach et al. Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1 mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition. *European Heart Journal* (2010) vol. 31 (3) pp. 340-346
- Achenbach et al. Assessment of coronary remodeling in stenotic and nonstenotic coronary atherosclerotic lesions by multidetector spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* (2004) vol. 43 (5) pp. 842-7
- Achenbach and Raggi. Imaging of coronary atherosclerosis by computed tomography. *European Heart Journal* (2010) pp.
- Aldrovandi et al. Prognostic value of computed tomography coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease: a 24-month follow-up study. *Eur Radiol* (2009) vol. 19 (7) pp. 1653-1660
- Andreini et al. Comparison of feasibility and diagnostic accuracy of 64-slice multidetector computed tomographic coronary angiography versus invasive coronary angiography versus intravascular ultrasound for evaluation of in-stent restenosis. *The American Journal of Cardiology* (2009) vol. 103 (10) pp. 1349-58
- Andreini et al. Anomalous origin of the left main coronary artery misdiagnosed by coronary angiography and correctly detected with multidetector computed tomography. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)* (2010) pp.
- Andreini et al. Sixty-four-slice multidetector computed tomography: an accurate imaging modality for the evaluation of coronary arteries in dilated cardiomyopathy of unknown etiology. *Circulation: Cardiovascular Imaging* (2009) vol. 2 (3) pp. 199-205
- Andreini et al. Preoperative assessment of thymoma: evaluation of mediastinal arterial anatomy by cardiac multidetector computed tomography. *J Thorac Imaging* (2009) vol. 24 (1) pp. 31-3
- Arad et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* (2005) vol. 46 (1) pp. 158-65
- Arnoldi et al. Adequate image quality with reduced radiation dose in prospectively triggered coronary CTA compared with retrospective techniques. *Eur Radiol* (2009) vol. 19 (9) pp. 2147-2155
- Assmann et al. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* (2002) vol. 105 (3) pp. 310-5
- Assmann et al. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest* (2007) vol. 37 (12) pp. 925-32
- Becker et al. Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals. *Am Heart J* (2008) vol. 155 (1) pp. 154-60
- Becker et al. Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT. *Eur Radiol* (1999) vol. 9 (4) pp. 620-4
- Becker et al. High-risk situations and procedures. *The American Journal of Cardiology* (2006) vol. 98 (6A) pp. 37K-41K
- Bendix et al. Coronary dual source multi detector computed tomography in patients suspected of coronary artery disease: Prevalence of incidental extra-cardiac findings. *European Journal of Radiology* (2010) pp. 1-6
- Berlin. Liability of performing CT screening for coronary artery disease and lung cancer. *AJR Am J Roentgenol* (2002) vol. 179 (4) pp. 837-42
- Boll et al. Coronary stent patency: dual-energy multidetector CT assessment in a pilot study with anthropomorphic phantom. *Radiology* (2008) vol. 247 (3) pp. 687-95
- Brodoefel et al. Noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography in an unselected patient collective: effect of heart rate, heart rate variability and coronary calcifications on image quality and diagnostic accuracy. *European Journal of Radiology* (2008) vol. 66 (1) pp. 134-41

- Brodoefel et al. Dual-source CT: effect of heart rate, heart rate variability, and calcification on image quality and diagnostic accuracy. *Radiology* (2008) vol. 247 (2) pp. 346-55
- Bruining et al. Reproducible coronary plaque quantification by multislice computed tomography. *Catheter Cardiovasc Interv* (2007) vol. 69 (6) pp. 857-65
- Budoff et al. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation* (2006) vol. 114 (16) pp. 1761-91
- Busch et al. Quantitative assessment of left ventricular function with dual-source CT in comparison to cardiac magnetic resonance imaging: initial findings. *Eur Radiol* (2008) vol. 18 (3) pp. 570-5
- Cademartiri et al. Lumen enhancement influences absolute non-calcific plaque density on multislice computed tomography coronary angiography: ex-vivo validation and in-vivo demonstration. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* (2010) vol. 11 (5) pp. 337-44
- Cademartiri et al. Influence of intracoronary attenuation on coronary plaque measurements using multislice computed tomography: observations in an ex vivo model of coronary computed tomography angiography. *Eur Radiol* (2005) vol. 15 (7) pp. 1426-31
- Cademartiri et al. [Normal anatomy of the vessels of the heart with 16-row multislice computed tomography]. *Radiol Med* (2004) vol. 107 (1-2) pp. 11-21; quiz 22-3
- Cademartiri et al. [Techniques for the optimisation of coronary artery opacification in non-invasive angiography with a 16-row multislice computed tomography]. *Radiol Med* (2004) vol. 107 (1-2) pp. 24-34
- Cademartiri et al. Non-invasive angiography of the coronary arteries with multislice computed tomography: state of the art and future prospects. *Radiol Med* (2003) vol. 106 (4) pp. 284-96
- Cademartiri et al. Intravenous contrast material administration at helical 16-detector row CT coronary angiography: effect of iodine concentration on vascular attenuation. *Radiology* (2005) vol. 236 (2) pp. 661-5
- Cooper et al. A comparison of the PROCAM and Framingham point-scoring systems for estimation of individual risk of coronary heart disease in the Second Northwick Park Heart Study. *Atherosclerosis* (2005) vol. 181 (1) pp. 93-100
- D'Agostino et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* (2008) vol. 117 (6) pp. 743-53
- Davidson et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial. *Circulation* (2000) vol. 101 (18) pp. 2172-7
- Decramer et al. Effects of sublingual nitroglycerin on coronary lumen diameter and number of visualized septal branches on 64-MDCT angiography. *AJR Am J Roentgenol* (2008) vol. 190 (1) pp. 219-25
- Di Tanna et al. Informative value of clinical research on multislice computed tomography in the diagnosis of coronary artery disease: A systematic review. *International Journal of Cardiology* (2008) vol. 130 (3) pp. 386-404
- Dodd et al. Congenital anomalies of coronary artery origin in adults: 64-MDCT appearance. *American Journal of Roentgenology* (2007) vol. 188 (2) pp. W138-46
- Earls et al. Prospectively gated transverse coronary CT angiography versus retrospectively gated helical technique: improved image quality and reduced radiation dose. *Radiology* (2008) vol. 246 (3) pp. 742-53
- Einstein et al. Radiation dose from single-heartbeat coronary CT angiography performed with a 320-detector row volume scanner. *Radiology* (2010) vol. 254 (3) pp. 698-706
- Empana et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J* (2003) vol. 24 (21) pp. 1903-11
- Enrico et al. Coronary artery plaque formation at coronary CT angiography: morphological analysis and relationship to hemodynamics. *Eur Radiol* (2009) vol. 19 (4) pp. 837-44
- Ferencik et al. Noncalcified and calcified coronary plaque detection by contrast-enhanced multi-detector computed tomography: a study of interobserver agreement. *J Am Coll Cardiol* (2006) vol. 47 (1) pp. 207-9
- Fishman et al. Volume rendering versus maximum intensity projection in CT angiography: what works best, when, and why. *Radiographics* (2006) vol. 26 (3) pp. 905-22
- Genders et al. CT coronary angiography in patients suspected of having coronary artery disease:

- decision making from various perspectives in the face of uncertainty. *Radiology* (2009) vol. 253 (3) pp. 734-44
- Genders et al. Incremental value of the CT coronary calcium score for the prediction of coronary artery disease. *Eur Radiol* (2010) pp. 1-10
- Ghersin et al. Comprehensive multidetector CT assessment of apical hypertrophic cardiomyopathy. *Br J Radiol* (2006) vol. 79 (948) pp. e200-4
- Giampaoli et al. Definition of high risk individuals to optimise strategies for primary prevention of cardiovascular diseases. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* (2005) vol. 15 (1) pp. 79-85
- Greenland and Gaziano. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* (2003) vol. 349 (5) pp. 465-73
- Greenland et al. Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests. *Circulation* (2001) vol. 104 (15) pp. 1863-7
- Greenland et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *Jama* (2004) vol. 291 (2) pp. 210-5
- Groothuis et al. Low to intermediate probability of coronary artery disease: comparison of coronary CT angiography with first-pass MR myocardial perfusion imaging. *Radiology* (2010) vol. 254 (2) pp. 384-92
- Gupta et al. Flat-panel volume CT: fundamental principles, technology, and applications. *Radiographics* (2008) vol. 28 (7) pp. 2009-22
- Ha et al. Coronary artery disease in asymptomatic young adults: its prevalence according to coronary artery disease risk stratification and the CT characteristics. *Korean J Radiol* (2010) vol. 11 (4) pp. 425-32
- Hardiek et al. Renal effects of contrast media in diabetic patients undergoing diagnostic or interventional coronary angiography. *Journal of Diabetes and Its Complications* (2008) vol. 22 (3) pp. 171-7
- Hassan et al. Impact of whole-body CT screening on the cost-effectiveness of CT colonography. *Radiology* (2009) vol. 251 (1) pp. 156-65
- Hausleiter et al. Estimated radiation dose associated with cardiac CT angiography. *JAMA* (2009) vol. 301 (5) pp. 500-7
- Hense. Risk factor scoring for coronary heart disease. *BMJ* (2003) vol. 327 (7426) pp. 1238-9
- Hermann et al. Reduction of radiation dose estimates in cardiac 64-slice CT angiography in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Invest Radiol* (2008) vol. 43 (4) pp. 253-60
- Herzog et al. Multidetector-row cardiac CT: diagnostic value of calcium scoring and CT coronary angiography in patients with symptomatic, but atypical, chest pain. *Eur Radiol* (2004) vol. 14 (2) pp. 169-77
- Herzog et al. Multi-detector row CT versus coronary angiography: preoperative evaluation before totally endoscopic coronary artery bypass grafting. *Radiology* (2003) vol. 229 (1) pp. 200-8
- Herzog et al. First head-to-head comparison of effective radiation dose from low-dose 64-slice CT with prospective ECG-triggering versus invasive coronary angiography. *Heart* (2009) vol. 95 (20) pp. 1656-1661
- Heuschmid et al. ECG-gated 16-MDCT of the coronary arteries: assessment of image quality and accuracy in detecting stenoses. *AJR Am J Roentgenol* (2005) vol. 184 (5) pp. 1413-9
- Hirai et al. Prospective versus retrospective ECG-gated 64-detector coronary CT angiography: assessment of image quality, stenosis, and radiation dose. *Radiology* (2008) vol. 248 (2) pp. 424-30
- Hoff et al. The prevalence of coronary artery calcium among diabetic individuals without known coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* (2003) vol. 41 (6) pp. 1008-12
- Hoffmann et al. Cardiology patient page. Use of new imaging techniques to screen for coronary artery disease. *Circulation* (2003) vol. 108 (8) pp. e50-3
- Hoffmann et al. Intra- and interobserver variability in detection and assessment of calcified and non-calcified coronary artery plaques using 64-slice computed tomography: variability in coronary plaque measurement using MSCT. *Int J Cardiovasc Imaging* (2008) vol. 24 (7) pp. 735-42
- Hur et al. Quantification and characterization of obstructive coronary plaques using 64-slice computed tomography: a comparison with intravascular ultrasound. *J Comput Assist Tomogr* (2009) vol. 33 (2) pp. 186-92
- Husmann et al. Feasibility of low-dose coronary CT angiography: first experience with prospective

ECG-gating. *European Heart Journal* (2008) vol. 29 (2) pp. 191-7

Husmann et al. Sixty-four-slice computed tomographic coronary angiography in pseudoaneurysm of the ascending aorta: a useful modality to supplement the diagnosis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (2006) vol. 132 (2) pp. e17-9

Husmann et al. Low-Dose Coronary CT Angiography With Prospective ECG Triggering: Validation of a Contrast Material Protocol Adapted to Body Mass Index. *American Journal of Roentgenology* (2009) vol. 193 (3) pp. 802-806

Hwang et al. Coronary heart disease risk assessment and characterization of coronary artery disease using coronary CT angiography: comparison of asymptomatic and symptomatic groups. *Clinical Radiology* (2010) vol. 65 (8) pp. 601-608

Iriart et al. Early characterization of atherosclerotic coronary plaques with multidetector computed tomography in patients with acute coronary syndrome: a comparative study with intravascular ultrasound. *Eur Radiol* (2007) vol. 17 (10) pp. 2581-8

Jo et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* (2006) vol. 48 (5) pp. 924-30

Johnson and Dowe. The detection of any coronary calcium outperforms Framingham risk score as a first step in screening for coronary atherosclerosis. *American Journal of Roentgenology* (2010) vol. 194 (5) pp. 1235-43

Johnson et al. Dual-source CT for chest pain assessment. *Eur Radiol* (2008) vol. 18 (4) pp. 773-80

Juergens et al. Multi-detector row CT of left ventricular function with dedicated analysis software versus MR imaging: initial experience. *Radiology* (2004) vol. 230 (2) pp. 403-10

Kim et al. Coronary artery anomalies: classification and ECG-gated multi-detector row CT findings with angiographic correlation. *Radiographics* (2006) vol. 26 (2) pp. 317-33; discussion 333-4

Kim et al. Coronary artery calcification screening: estimated radiation dose and cancer risk. *Arch Intern Med* (2009) vol. 169 (13) pp. 1188-94

Kini et al. Normal and variant coronary arterial and venous anatomy on high-resolution CT angiography. *American Journal of Roentgenology* (2007) vol. 188 (6) pp. 1665-74

Klass et al. Prospectively gated axial CT coronary angiography: preliminary experiences with a novel low-dose technique. *Eur Radiol* (2009) vol. 19 (4) pp. 829-36

Kopp et al. Coronary arteries: retrospectively ECG-gated multi-detector row CT angiography with selective optimization of the image reconstruction window. *Radiology* (2001) vol. 221 (3) pp. 683-8

Kopp. Angio-CT: heart and coronary arteries. *European Journal of Radiology* (2003) vol. 45 Suppl 1 pp. S32-6

Koyama et al. Computed tomography assessment of myocardial perfusion, viability, and function. *J Magn Reson Imaging* (2004) vol. 19 (6) pp. 800-15

Krombach et al. MR imaging of spatial extent of microvascular injury in reperfused ischemically injured rat myocardium: value of blood pool ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide. *Radiology* (2002) vol. 225 (2) pp. 479-86

Krone. Classification of Coronary Lesions. (2001) pp. 1-13

Kuettner et al. Image quality and diagnostic accuracy of non-invasive coronary imaging with 16 detector slice spiral computed tomography with 188 ms temporal resolution. *Heart* (2005) vol. 91 (7) pp. 938-41

Lakić et al. A Multimarker Approach for the Prediction of Coronary Artery Disease: Cost-Effectiveness Analysis. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (2010) pp.

Lakoski et al. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as "low risk" based on Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* (2007) vol. 167 (22) pp. 2437-42

Leber et al. Accuracy of 64-slice computed tomography to classify and quantify plaque volumes in the proximal coronary system: a comparative study using intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* (2006) vol. 47 (3) pp. 672-7

Leber et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* (2005) vol. 46 (1) pp. 147-54

Lell et al. Prospectively ECG-triggered high-pitch spiral acquisition for

- coronary CT angiography using dual source CT: technique and initial experience. *Eur Radiol* (2009) vol. 19 (11) pp. 2576-2583
- Lin et al. Multidetector computed tomography coronary artery plaque predictors of stress-induced myocardial ischemia by SPECT. *Atherosclerosis* (2008) vol. 197 (2) pp. 700-9
- Liss et al. Renal failure in 57 925 patients undergoing coronary procedures using iso-osmolar or low-osmolar contrast media. *Kidney Int* (2006) vol. 70 (10) pp. 1811-7
- Lund et al. 64-Slice spiral computed tomography of the coronary arteries: dose reduction using an optimized imaging protocol including individual weight-adaptation of voltage and current-time product. *Eur Radiol* (2009) vol. 19 (5) pp. 1132-1138
- Mahesh and Cody. Physics of cardiac imaging with multiple-row detector CT. *Radiographics* (2007) vol. 27 (5) pp. 1495-509
- Marano et al. Italian multicenter, prospective study to evaluate the negative predictive value of 16- and 64-slice MDCT imaging in patients scheduled for coronary angiography (NIMISCAD-Non Invasive Multicenter Italian Study for Coronary Artery Disease). *Eur Radiol* (2009) vol. 19 (5) pp. 1114-23
- Maruyama et al. Radiation dose reduction and coronary assessability of prospective electrocardiogram-gated computed tomography coronary angiography: comparison with retrospective electrocardiogram-gated helical scan. *J Am Coll Cardiol* (2008) vol. 52 (18) pp. 1450-5
- Matt et al. Dual-source CT coronary angiography: image quality, mean heart rate, and heart rate variability. *AJR Am J Roentgenol* (2007) vol. 189 (3) pp. 567-73
- McCullough et al. Dose performance of a 64-channel dual-source CT scanner. *Radiology* (2007) vol. 243 (3) pp. 775-84
- McCullough et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *The American Journal of Cardiology* (2006) vol. 98 (6A) pp. 27K-36K
- McCullough et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *The American Journal of Cardiology* (2006) vol. 98 (6A) pp. 5K-13K
- Mcparland et al. Cardiac drugs used in cross-sectional cardiac imaging: what the radiologist needs to know. *Clinical Radiology* (2010) vol. 65 (9) pp. 677-84
- Md et al. Usefulness of Additional Coronary Calcium Scoring in Low-dose CT Coronary Angiography with Prospective ECG-Triggering: Impact on Total Effective Radiation Dose and Diagnostic Accuracy. *Academic Radiology* (2009) pp. 1-6
- Mollet et al. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation* (2005) vol. 112 (15) pp. 2318-23
- Mowatt et al. 64-Slice computed tomography angiography in the diagnosis and assessment of coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *Heart* (2008) vol. 94 (11) pp. 1386-93
- Muzzi. Multi-slice computed tomography diagnosis of a coronary-pulmonary artery fistula. *European Journal of Radiology Extra* (2009) pp. 1-4
- Nahrendorf et al. High-resolution imaging of murine myocardial infarction with delayed-enhancement cine micro-CT. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2007) vol. 292 (6) pp. H3172-8
- Nair et al. Association of coronary atherosclerosis detected by multi-slice computed tomography and traditional risk-factor assessment. *Am J Cardiol* (2008) vol. 102 (3) pp. 316-20
- Nie et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs. iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* (2008) vol. 72 (7) pp. 958-65
- Nieman et al. Evaluation of patients after coronary artery bypass surgery: CT angiographic assessment of grafts and coronary arteries. *Radiology* (2003) vol. 229 (3) pp. 749-56
- Nikolaou et al. Accuracy of 64-MDCT in the diagnosis of ischemic heart disease. *American Journal of Roentgenology* (2006) vol. 187 (1) pp. 111-7
- Nikolaou et al. Clinical value of MDCT in the diagnosis of coronary artery disease in patients with a low pretest likelihood of significant disease. *American Journal of Roentgenology* (2006) vol. 186 (6) pp. 1659-68
- Nyman et al. Contrast-medium-induced nephropathy correlated to the ratio between dose in gram iodine and estimated GFR in ml/min. *Acta Radiol* (2005) vol. 46 (8) pp. 830-42
- Otsuka et al. Quantification of coronary plaque by 64-slice computed tomography: a comparison with quantitative intracoronary

- ultrasound. *Invest Radiol* (2008) vol. 43 (5) pp. 314-21
- PALMIERI. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. (2004) pp. 1-7
- Patel et al. Rotational micro-CT using a clinical C-arm angiography gantry. *Med. Phys.* (2008) vol. 35 (10) pp. 4757-64
- Paul and Abada. Strategies for reduction of radiation dose in cardiac multislice CT. *Eur Radiol* (2007) vol. 17 (8) pp. 2028-37
- Perrone-Filardi et al. Cardiac computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification in asymptomatic individuals without known cardiovascular disease: a position statement of the Working Group on Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2010) pp.
- Pohle et al. Characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by multi-detector row CT: comparison to IVUS. *Atherosclerosis* (2007) vol. 190 (1) pp. 174-80
- Pontone et al. Diagnostic accuracy of coronary computed tomography angiography: a comparison between prospective and retrospective electrocardiogram triggering. *J Am Coll Cardiol* (2009) vol. 54 (4) pp. 346-55
- Puesken et al. Global left-ventricular function assessment using dual-source multidetector CT: effect of improved temporal resolution on ventricular volume measurement. *Eur Radiol* (2008) vol. 18 (10) pp. 2087-94
- Pugliese et al. Diagnostic accuracy of non-invasive 64-slice CT coronary angiography in patients with stable angina pectoris. *Eur Radiol* (2006) vol. 16 (3) pp. 575-82
- Qureshi et al. Guidelines for screening of extracranial carotid artery disease: a statement for health-care professionals from the multidisciplinary practice guidelines committee of the American Society of Neuroimaging; cosponsored by the Society of Vascular and Interventional Neurology. *J Neuroimaging* (2007) vol. 17 (1) pp. 19-47
- Raff et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* (2005) vol. 46 (3) pp. 552-7
- Raggi et al. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* (2004) vol. 43 (9) pp. 1663-9
- Raggi et al. Gender-based differences in the prognostic value of coronary calcification. *J Womens Health (Larchmt)* (2004) vol. 13 (3) pp. 273-83
- Ridker et al. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* (2007) vol. 297 (6) pp. 611-9
- Rodenwaldt. Multislice computed tomography of the coronary arteries. *Eur Radiol* (2003) vol. 13 (4) pp. 748-57
- Romanens. Predictive value of clinical risk assessment tools and guidelines for 10-year coronary heart disease risk in practice-based primary care. *Kardiovaskuläre Medizin* (2005) pp. 1-6
- Rosen et al. Relationship between C-reactive protein levels and regional left ventricular function in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* (2007) vol. 49 (5) pp. 594-600
- Rudnick et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial. *American Heart Journal* (2008) vol. 156 (4) pp. 776-82
- Rumberger. Using noncontrast cardiac CT and coronary artery calcification measurements for cardiovascular risk assessment and management in asymptomatic adults. *Vasc Health Risk Manag* (2010) vol. 6 pp. 579-91
- Ruzsics et al. Dual-energy CT of the heart for diagnosing coronary artery stenosis and myocardial ischemia-initial experience. *Eur Radiol* (2008) vol. 18 (11) pp. 2414-24
- Savino et al. CT of cardiac function. *J Thorac Imaging* (2007) vol. 22 (1) pp. 86-100
- Schaap et al. Standardized evaluation methodology and reference database for evaluating coronary artery centerline extraction algorithms. *Medical Image Analysis* (2009) vol. 13 (5) pp. 701-714
- Scheffel et al. Low-dose CT coronary angiography in the step-and-shoot mode: diagnostic performance. *Heart* (2008) vol. 94 (9) pp. 1132-7
- Schlosser et al. Assessment of Left Ventricular Function and Mass in Patients Undergoing Computed Tomography (CT) Coronary Angiography Using 64-Detector-Row CT: Comparison to Magnetic Resonance Imaging. *Acta Radiol* (2007) vol. 48 (1) pp. 30-35

- Schoepf et al. Coronary CT angiography. *Radiology* (2007) vol. 244 (1) pp. 48-63
- Scholte et al. Prevalence of coronary artery disease and plaque morphology assessed by multi-slice computed tomography coronary angiography and calcium scoring in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Heart* (2008) vol. 94 (3) pp. 290-5
- Schroeder et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *European Heart Journal* (2008) vol. 29 (4) pp. 531-56
- Schwarz et al. Dual-energy CT of the heart--principles and protocols. *Eur J Radiol* (2008) vol. 68 (3) pp. 423-33
- Sharma et al. Cardiac risk stratification: role of the coronary calcium score. *Vasc Health Risk Manag* (2010) vol. 6 pp. 603-11
- Shaw et al. Screening asymptomatic low-risk individuals for coronary heart disease: issues and controversies. *J Nucl Cardiol* (2004) vol. 11 (4) pp. 382-7
- Singh et al. Comparison of Mayo Clinic risk score and American College of Cardiology/American Heart Association lesion classification in the prediction of adverse cardiovascular outcome following percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* (2004) vol. 44 (2) pp. 357-61
- Solomon et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* (2007) vol. 115 (25) pp. 3189-96
- Sun et al. Identification and quantification of coronary atherosclerotic plaques: a comparison of 64-MDCT and intravascular ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* (2008) vol. 190 (3) pp. 748-54
- Sung et al. Comparison of the coronary calcium score with the estimated coronary risk. *Coron Artery Dis* (2008) vol. 19 (7) pp. 475-9
- Taylor et al. Patient preparation and scanning techniques. *Radiol Clin North Am* (2010) vol. 48 (4) pp. 675-86
- Ulzheimer and Kalender. Assessment of calcium scoring performance in cardiac computed tomography. *Eur Radiol* (2003) vol. 13 (3) pp. 484-97
- van der Giessen et al. Reproducibility, Accuracy, and Predictors of Accuracy for the Detection of Coronary Atherosclerotic Plaque Composition by Computed Tomography: An Ex Vivo Comparison to Intravascular Ultrasound. *Investigative radiology* (2010) pp.
- van Mieghem et al. Detection and characterization of coronary bifurcation lesions with 64-slice computed tomography coronary angiography. *European Heart Journal* (2007) vol. 28 (16) pp. 1968-76
- Van Werkhoven et al. Diabetes: prognostic value of CT coronary angiography--comparison with a nondiabetic population. *Radiology* (2010) vol. 256 (1) pp. 83-92
- Vogl et al. Techniques for the detection of coronary atherosclerosis: multi-detector row CT coronary angiography. *Radiology* (2002) vol. 223 (1) pp. 212-20
- Waugh et al. The effectiveness and cost-effectiveness of computed tomography screening for coronary artery disease: systematic review. *Health Technol Assess* (2006) vol. 10 (39) pp. iii-iv, ix-x, 1-41
- Weigold. Coronary CT angiography: insights into patient preparation and scanning. *Tech Vasc Interv Radiol* (2006) vol. 9 (4) pp. 205-9
- Wessely et al. Choice of contrast medium in patients with impaired renal function undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation: Cardiovascular Interventions* (2009) vol. 2 (5) pp. 430-7
- White. MR and CT assessment for ischemic cardiac disease. *J Magn Reson Imaging* (2004) vol. 19 (6) pp. 659-75
- Wong et al. Coronary calcium and cardiovascular event risk: evaluation by age- and sex-specific quartiles. *Am Heart J* (2002) vol. 143 (3) pp. 456-9
- Yang et al. Assessment of tissue characteristics of noncalcified coronary plaques by 64-slice computed tomography in comparison with integrated backscatter intravascular ultrasound. *Coron Artery Dis* (2010) vol. 21 (3) pp. 168-74
- Zeina et al. Myocardial bridge: evaluation on MDCT. *American Journal of Roentgenology* (2007) vol. 188 (4) pp. 1069-73
- Zenooz et al. Coronary artery fistulas: CT findings. *Radiographics* (2009) vol. 29 (3) pp. 781-9