



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DELL'INSUBRIA

Dottorato di Ricerca in Fisiologia Sperimentale e Clinica

Coordinatore: Prof.ssa D. NEGRINI

VALORE PROGNOSTICO DELLE RESISTENZE
MICROCIRCOLATORIE DOPO ANGIOPLASTICA
CORONARICA IN PAZIENTI CON DISFUNZIONE
VENTRICOLARE SINISTRA POST-ISCHEMICA

Relatore: Prof. J.A. SALERNO URIARTE

Correlatore: Dott. E. VERNA

Tesi di dottorato di:

Riccardo GORLA

Matr. n. 718485

Anno Accademico 2014/2015

INDICE

ABSTRACT	4
INTRODUZIONE	6
1. Anatomia funzionale del circolo coronarico	6
1.1 Regolazione miogena.....	7
1.2 Vasodilatazione flusso-mediata endotelio-dipendente.....	8
1.3 Regolazione metabolica	10
1.4 Interazione tra contrazione e circolo coronarico	12
1.5 Integrazione dei meccanismi di controllo del circolo coronarico	14
2. Relazione pressione-flusso, autoregolazione e riserva di flusso coronarico.....	17
2.1 La riserva di flusso coronarico.....	19
3. Il circolo coronarico in presenza di stenosi di un ramo epicardico	22
4. Disfunzione del microcircolo coronarico.....	28
5. Valutazione delle stenosi coronariche nel laboratorio di emodinamica	30
5.1 Guida di flusso.....	32
5.2 Guida di pressione.....	36
5.3 Guida "Combo" e misurazioni combinate flusso-pressione	45
6. Vitalità miocardica	49
7. Metodiche di imaging per lo studio della vitalità miocardica	50
7.1 Ecocardiografia a riposo e da stress.....	50
7.2 Risonanza magnetica nucleare	51
7.3 Tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT).....	51
7.4 Tomografia ad emissione di positroni (PET)	52
8. Ruolo delle resistenze microcircolatorie come marker di vitalità miocardica	54
SCOPO DELLO STUDIO	55
MATERIALI E METODI	56
1. Selezione dei pazienti	56
2. Ecocardiografia transtoracica.....	56

3. SPECT miocardica basale	57
4. Studio coronarografico e misurazione con guida Combo	57
5. Analisi statistica.....	59
RISULTATI	60
1. PTCA e misurazioni con guida "Combo".....	61
2. Valutazione post-PTCA.....	62
3. Analisi ROC	65
DISCUSSIONE	67
CONCLUSIONI	70
BIBLIOGRAFIA	71
RINGRAZIAMENTI	84

ABSTRACT

Obiettivo: Valutare se la misurazione delle resistenze microcircolatorie iperemiche dopo angioplastica coronarica (PTCA) abbia un ruolo nel predire il recupero funzionale in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post-ischemica.

Metodi: Quarantotto pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post-ischemica distale a una stenosi subocclusiva coronarica sono stati sottoposti a PTCA. Gli indici di severità funzionale (fractional flow reserve [FFR] e coronary flow reserve [CFR]) e gli indici di resistenza della stenosi (hyperemic stenosis resistance [HSR]) e del microcircolo (hyperemic microvascular resistance [HMR]) sono stati misurati prima e dopo PTCA mediante filo guida intracoronarico a doppio sensore di flusso e pressione (ComboWire). La frazione d'eiezione ventricolare sinistra (FEVS) e l'indice di contrazione regionale del territorio miocardico relativo al vaso trattato (Wall Motion Score Index target [WMSI-T]) sono stati valutati mediante ecografia transtoracica prima della PTCA e a 3 mesi dall'intervento. L'indice di perfusione del territorio target (Summed Rest perfusion Score [SRS-T]) è stato valutato mediante tomoscintigrafia miocardica (SPECT) prima della PTCA e a 3 mesi dall'intervento. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi a seconda del valore di HMR post-PTCA utilizzando il cut-off predefinito di normalità di 2.0.

Risultati: I valori di FFR, HSR, CFR e HMR sono migliorati in maniera significativa dopo PTCA. In 17 pazienti (Gruppo I: 35.4%) i valori di HMR sono rimasti elevati ($HMR > 2.0$) e significativamente superiori (3.29 ± 1.77 mmHg/cm/sec vs. 1.35 ± 0.34 mmHg/cm/sec; $P < 0.001$) rispetto ai restanti 31 pazienti (Gruppo II: 64.6%). Non vi erano differenze tra gli indici di severità della stenosi epicardica FFR, CFR e HSR prima e dopo PTCA tra i due gruppi di pazienti. Dopo 3 mesi, nei pazienti del Gruppo I non si sono osservati cambiamenti significativi della FEVS (da $41.2 \pm 9.4\%$ a $43.1 \pm 9.8\%$; $P = 0.28$), del WMSI-T (da 2.27 ± 0.57 a 2.24 ± 0.58 , $P = 0.33$) e del SRS-T (da 10.6 ± 8.9 a 9.4 ± 9.2 ; $P = 0.16$). I pazienti del Gruppo II hanno invece mostrato un significativo miglioramento della FEVS (da $34.8 \pm 7.9\%$ a $40.5 \pm 10.3\%$; $P < 0.001$), del WMSI-T (da 2.57 ± 0.59 a 2.13 ± 0.76 ; $P < 0.001$) e del SRS-T (da 13.5 ± 5.7 a 10.0 ± 6.0 ; $P < 0.001$). L'analisi ROC ha mostrato che l'HMR post-PTCA possiede una capacità predittiva significativa di assenza di recupero funzionale del ventricolo sinistro ($\Delta FE < 5\%$) con sensibilità del 54%, specificità del 96% e valore predittivo positivo del 96% ad un valore di cut-off 1.95 (area sotto la curva 0.69, IC [0.53-0.86], $P = 0.038$).

Conclusioni: Questo studio dimostra che l'HMR post-PTCA ha un importante valore prognostico in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post-ischemica; il riscontro di HMR post-PTCA ≤ 2 si associa infatti a un netto miglioramento sia della cinetica regionale che della perfusione miocardica a 3 mesi dalla procedura. Al contrario, il riscontro di HMR post-PTCA > 2 è un predittore affidabile di mancato recupero funzionale del ventricolo sinistro a 3 mesi.

INTRODUZIONE

1. Anatomia funzionale del circolo coronarico

Il circolo arterioso coronarico è costituito da tre compartimenti principali aventi differenti caratteristiche morfo-funzionali, anche se i limiti anatomici di ciascuno di essi non possono essere definiti con assoluta certezza ⁽¹⁾. Il compartimento prossimale è rappresentato dai rami coronarici epicardici di grosso calibro, i quali hanno una prevalente funzione capacitiva ed offrono scarsa resistenza al flusso ematico coronarico. Il diametro delle arterie coronariche epicardiche varia approssimativamente tra 500 micron e 5 mm. Il compartimento intermedio è rappresentato dalle pre-arteriole ed è caratterizzato da una caduta di pressione misurabile lungo il loro decorso. Questo distretto vascolare non sembra essere sotto diretto controllo vasomotorio da parte dei metaboliti miocardici diffusibili a causa della localizzazione extra-miocardica di questi segmenti vascolari e dello spessore della loro parete vascolare. Il loro diametro varia approssimativamente tra 100 e 500 micron, e la loro funzione specifica è quella di mantenere la pressione all'origine del distretto arteriolare entro un ristretto range di valori, anche in occasione di variazioni della pressione di perfusione e/o del flusso coronarico. Il compartimento distale è rappresentato dalle arteriole intramurali, ed è caratterizzato da un marcato calo pressorio lungo il loro decorso. Le arteriole hanno un diametro inferiore a 100 micron e la loro funzione principale è quella di adeguare il flusso ematico coronarico alle variazioni istantanee della richiesta di ossigeno miocardica. Contrariamente a quanto era stato ipotizzato inizialmente, ognuno di questi tre compartimenti maggiori non si comporta in maniera omogenea dal punto di vista funzionale ed i risultati di studi sperimentali indicano l'esistenza di una marcata eterogeneità funzionale all'interno di ognuno di essi. Esempi di questa eterogeneità sono la distribuzione non uniforme dei recettori adrenergici nei vari segmenti vascolari ⁽²⁾ e la variabilità della risposta vasomotoria agli agonisti adrenergici, la localizzazione selettiva degli scambi di acqua e soluti in corrispondenza delle venule post-capillari (pericitiche), la differente vulnerabilità agli insulti ischemici degli strati sub-endocardici e sub-epicardici ⁽³⁾, la variabilità nella distribuzione spaziale del flusso coronarico e la localizzazione preferenziale delle resistenze vascolari coronariche in corrispondenza del distretto arteriolare. Tali distretti vascolari miocardici, distinti dal punto di vista anatomico e caratterizzati da una particolare specializzazione funzionale sono stati chiamati "*micro-domain vascolari*", in analogia ai "*micro-domain proteici*" deputati ad una specifica funzione

all'interno della molecola proteica. L'organizzazione dei micro-domain vascolari appare essere influenzata dai fattori che inducono una specializzazione fenotipica delle cellule endoteliali e di quelle muscolari lisce della parete vascolare.

Chilian et al. hanno dimostrato la presenza di gradienti di responsività a stimoli fisiologici e farmacologici all'interno del network micro-vascolare ⁽⁴⁾. Misurazioni dirette delle variazioni fasiche della pressione di perfusione in arteriole coronariche fino ad un diametro di 85 micron hanno mostrato che circa il 45-50% della resistenza coronarica totale risiede in pre-arteriole ed arteriole di diametro > 100 micron, contrariamente a precedenti teorie che consideravano la quasi totalità delle resistenze localizzate in vasi di diametro < 100 micron. Analogamente, la vasodilatazione coronarica farmacologica mediante somministrazione di dipiridamolo, provoca un shifting significativo della distribuzione totale delle resistenze vascolari. Complessivamente questi studi hanno permesso di evidenziare come le resistenze vascolari coronariche siano regolate da una considerevole componente del microcircolo caratterizzata da un'ampia variabilità dei diametri di riferimento e che il relativo contributo dei singoli micro-domain vascolari alle resistenze vascolari totali può essere modificato marcatamente dalla somministrazione di agenti farmacologici.

I micro-domain vascolari possono essere ulteriormente differenziati sulla base dei meccanismi regolatori deputati al controllo di una funzione specifica; ad esempio, i meccanismi di controllo neurogeno, metabolico, miogeno e quelli dipendenti dallo "shear-stress" governano le resistenze vascolari in corrispondenza di specifiche e differenti localizzazioni vascolari. Tradizionalmente, la stretta correlazione tra il flusso ematico coronarico ed il consumo di ossigeno da parte del miocardio è stata attribuita a meccanismi di tipo metabolico. Studi più recenti indicano che meccanismi di regolazione miogena ed endotelio-mediati influiscono marcatamente sul diametro del microcircolo coronarico attraverso meccanismi di trasduzione della pressione intravascolare (*stretch*) e del flusso vascolare (*shear-stress*).

1.1 Regolazione miogena

Nel 1902 Bayliss osservò che la muscolatura liscia della parete arteriolare si contraeva in risposta ad un incremento della pressione intraluminale ⁽⁵⁾; una regolazione miogena del microcircolo coronarico è stata dimostrata direttamente nel 1988 ⁽⁶⁾ ed i successivi studi sperimentali volti ad indagare questo fenomeno, hanno

evidenziato come questa risposta, *la regolazione miogena*, non è mediata dall'attivazione nervosa, dall'azione di metaboliti vasoattivi o dalla presenza di sostanze vasoattive circolanti. Inoltre, la regolazione miogena è presente anche in arterie prive dello strato endoteliale, indicando come essa sia dovuta ad una proprietà intrinseca delle cellule muscolari lisce le quali rispondono a variazioni dello stretch di parete modificando il loro stato di contrazione, verosimilmente attraverso l'apertura di canali cationici di membrana sensibili allo stretch ⁽⁷⁾. Questo meccanismo autoregolatorio non si manifesta con la stessa intensità nei diversi distretti vascolari, mostrando invece *un gradiente longitudinale* per cui risulta maggiormente evidente nelle pre-arteriole con diametri compresi tra 100 e 150 micron ed un *gradiente trans-murale* per cui le arteriole sub-epicardiche mostrano variazioni di calibro molto più evidenti rispetto a quelle sub-endocardiche sia a bassi che ad alti valori di pressione endoluminale. Queste variazioni possono in parte spiegare la variabilità nelle differenze trans-murali di autoregolazione; in particolare l'autoregolazione negli strati sub-epicardici opera in un range molto più ampio di valori di pressione. La regolazione miogena riveste un importante ruolo fisiologico nella regolazione del flusso coronarico, contribuendo al mantenimento del tono vasomotorio in condizioni basali ed al mantenimento di una pressione di perfusione relativamente costante all'origine del distretto arteriolare.

1.2 Vasodilatazione flusso-mediata endotelio-dipendente

Una risposta vasodilatatoria ad un aumento del flusso ematico è stata descritta in molteplici distretti vascolari. Contrariamente a quanto osservato per la regolazione miogena, la *vasodilatazione flusso-mediata* viene abolita dalla rimozione selettiva dello strato cellulare endoteliale. Furchgott ⁽⁸⁾ postulò l'esistenza di un mediatore a brevissima emivita (EDRF - Endothelial Derived Relaxing Factor) che viene sintetizzato e rilasciato dalle cellule endoteliali e che provoca il rilassamento della tonaca muscolare sottostante. Successivamente questo mediatore è stato identificato ed è risultato essere rappresentato dall'ossido nitrico. Esso agisce legandosi ed attivando la guanilato ciclasi solubile con conseguente incremento dei livelli intracellulari di GMP-ciclico ed attivazione di una cascata di fosforilazioni delle proteine citosoliche, che in ultima analisi si traducono nel rilascio della cellula muscolare (*Figura 1*).

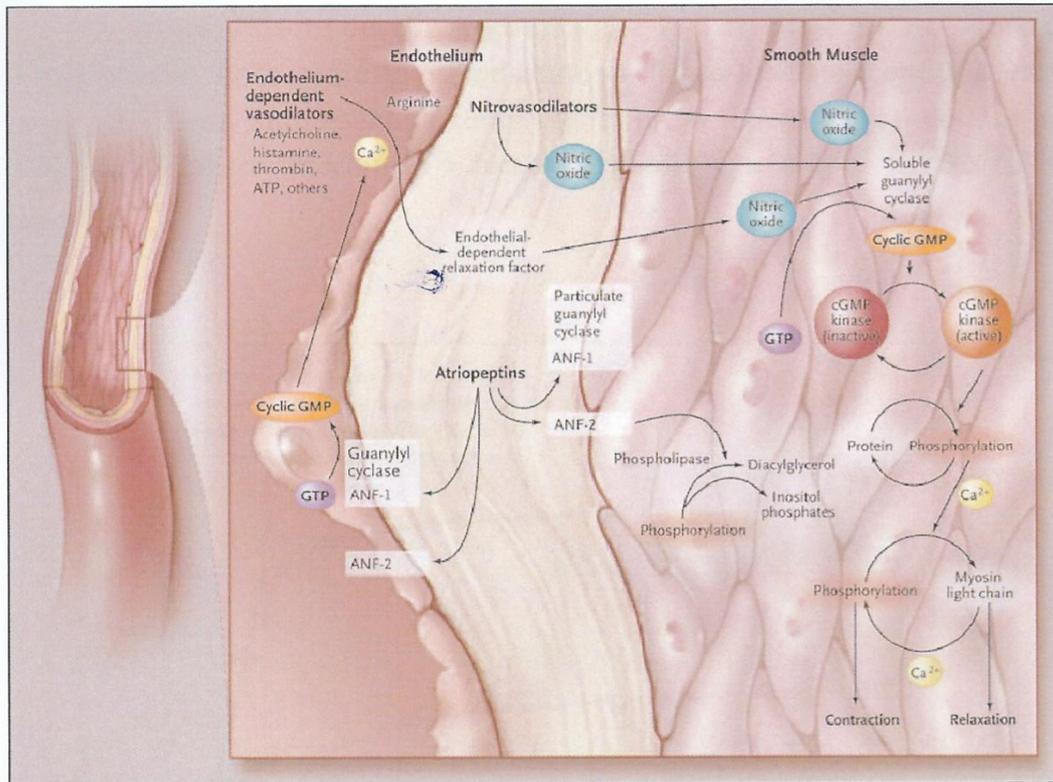


Figura 1. I vasodilatatori endotelio-dipendenti ed i donatori di nitrossido producono ossido nitrico, il quale attiva la guanilato ciclasi solubile con conseguente sintesi di GMP ciclico (cGMP). cGMP attiva la protein chinasi cGMP -dipendente con conseguente fosforilazione proteica, riduzione dei livelli di calcio nel citosol, defosforilazione della catena leggera della miosina ed in ultima analisi rilasciamento della muscolatura.

A causa della natura pulsatile della pressione e del flusso nel sistema arterioso, l'endotelio vascolare è sottoposto in maniera permanente a stimoli meccanici rappresentati dalle variazioni cicliche di stretching della parete e dello shear stress. La maggior parte della componente pressoria dello stress di parete è sopportata dalle cellule muscolari lisce della tonaca media, mentre lo "shear-stress", la componente tangenziale delle sollecitazioni emodinamiche, agisce prevalentemente sulle cellule endoteliali. Gli eventi che intercorrono tra lo stimolo meccanico e la produzione del mediatore chimico (NO) e, più in generale, i meccanismi di "sensing" attraverso i quali le cellule percepiscono gli stimoli meccanici per convertirli in una risposta rilevante dal punto di vista fisiologico, verosimilmente dipendono dall'interazione coordinata di molteplici molecole meccanotrasduttrici. I principali elementi molecolari che orchestrano la trasduzione degli stimoli meccanici nelle cellule endoteliali includono molecole della matrice extra-cellulare, molecole di

adesione intercellulare e componenti della membrana plasmatica quali canali ionici, recettori di membrana e filamenti del citoscheletro. Lo shear-stress rappresenta una variabile sottoposta a regolazione nel circolo coronarico, seppure in maniera eterogenea ⁽⁹⁾. Le modificazioni istantanee di shear-stress generano una risposta vasomotoria endotelio-mediata che tende a riportare i valori di shear-stress nelle condizioni basali. Analogamente agli altri meccanismi autoregolatori, l'entità della vasodilatazione flusso-mediata varia tra i diversi distretti del circolo coronarico. In particolare è stato riportato un gradiente longitudinale della risposta vasodilatatoria flusso-mediata con una risposta gerarchica che può essere rappresentata come segue: pre-arteriole ed arteriole di ampio calibro > arteriole di calibro intermedio > piccole arteriole = arterie di piccolo calibro > arterie epicardiche ⁽⁴⁾ (Figura 2).

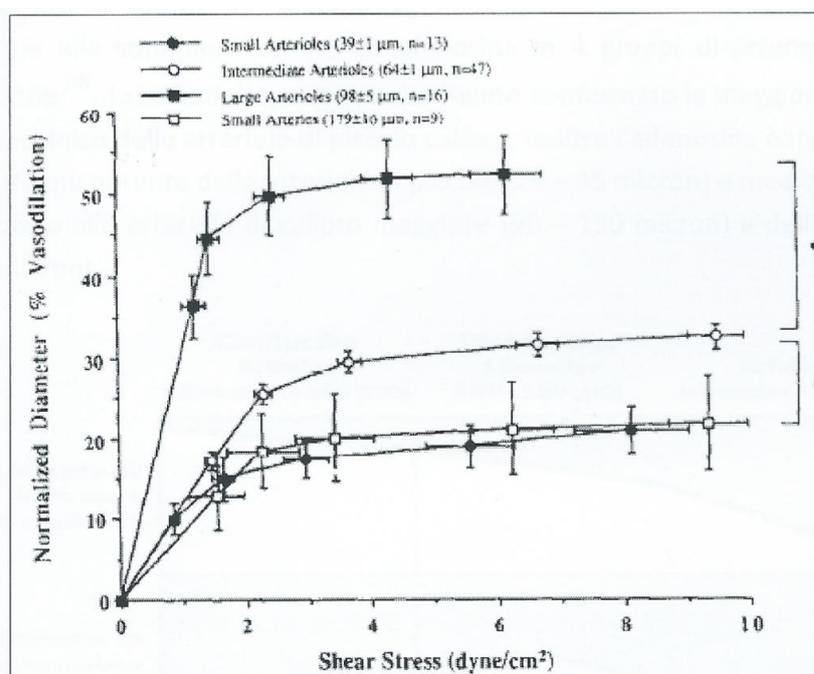


Figura 2. Risposta vasodilatatoria all'incremento del flusso (shear stress) in quattro rami coronarici di calibro differente. Le risposte vasodilatatorie sono state ottenute in assenza di variazioni della pressione luminale.

1.3 Regolazione metabolica

Il controllo metabolico locale viene considerato il più importante meccanismo attraverso il quale incrementi della richiesta metabolica e del consumo di ossigeno tissutale inducono un proporzionale aumento del flusso ematico coronarico. Anche in assenza di alterazioni delle richieste metaboliche è possibile che variazioni della

pressione di perfusione coronarica alterino le concentrazioni di metaboliti vasoattivi. Ad esempio, una riduzione della pressione di perfusione provoca inizialmente una riduzione del flusso, che a sua volta si accompagna ad un ridotto wash-out dei metaboliti tissutali. Questo comporta un incremento della concentrazione tissutale di metaboliti vasoattivi, con conseguente vasodilatazione autoregolatoria. Nonostante un incremento dell'attività metabolica provochi un incremento della concentrazione di metaboliti vasoattivi a tutti i livelli del circolo coronarico, i meccanismi di controllo metabolico appaiono essere prominenti nelle arteriole di piccolo calibro. Il principale metabolita tissutale ad agire sul microcircolo coronarico è rappresentato dall'adenosina ⁽¹⁰⁾, e le arteriole coronariche di piccolo calibro rappresentano il principale target degli effetti di questo mediatore. Kuo et al. hanno studiato le risposte vasodilatorie alla somministrazione di adenosina in 4 gruppi di arterie coronariche di calibro variabile ⁽⁴⁾. I risultati di questo studio hanno confermato la maggiore sensibilità allo stimolo adenosinico delle arteriole di piccolo calibro; inoltre l'adenosina è risultata essere un vasodilatatore più potente delle arteriole di piccolo (25 - 45 micron) e medio calibro (50 - 80 micron) rispetto alle arteriole di calibro maggiore (90 - 130 micron) e delle piccole arterie (140 - 300 micron) (*Figura 3*).

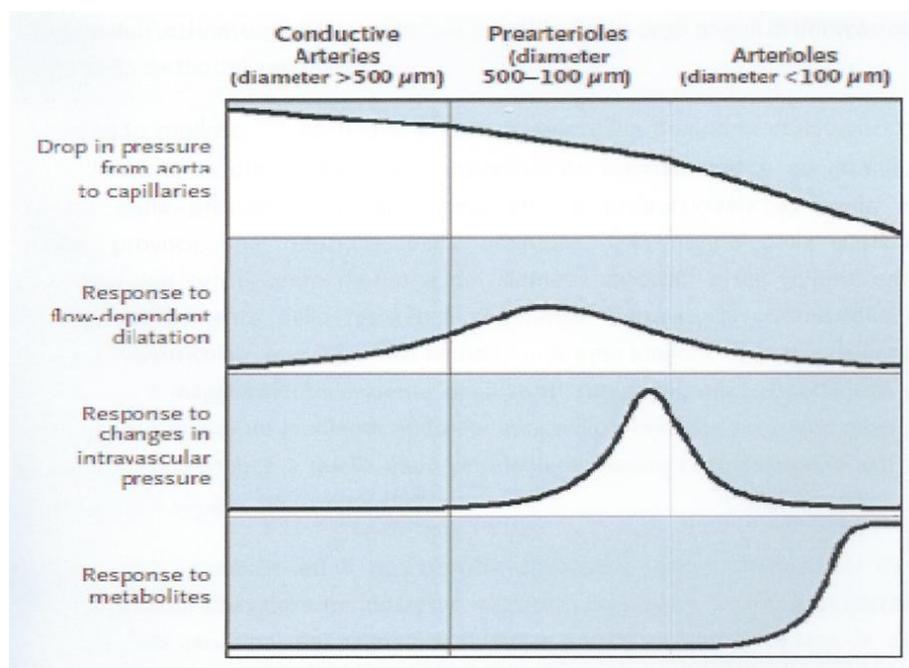


Figura 3. Compartimenti funzionali del circolo coronarico e meccanismi regolatori prevalenti in ognuno di essi.

1.4 Interazione tra contrazione e circolo coronarico

L'effetto della contrazione miocardica sul flusso arterioso e venoso coronarico è stato studiato a lungo. L'iniziale dimostrazione da parte di Anrep et al. ^(11, 12) e Gregg et al. ^(13,14) di un ostacolo al flusso arterioso coronarico ed un incremento del flusso venoso durante la sistole cardiaca, è stata successivamente confermata da numerosi Autori. In condizioni di vasodilatazione coronarica e di incrementata contrattilità miocardica, si può verificare un'inversione del flusso coronarico in proto-sistole. Il flusso arterioso coronarico e l'irrorazione miocardica, quindi, si verificano prevalentemente durante la diastole. Sono stati proposti due modelli principali ⁽¹⁵⁾ per spiegare questo fenomeno. Il primo modello si basa su un effetto diretto del muscolo cardiaco sulla vascolatura. Secondo questo modello, la sistole cardiaca provoca un incremento del volume delle cellule muscolari con conseguente compressione diretta del letto vascolare da parte dei cardiomiociti ed una deformazione dell'architettura del microcircolo (modificazione degli angoli di biforcazione ed incremento della tortuosità vascolare). Il secondo modello ⁽¹⁵⁾ postula una trasmissione della pressione endo-ventricolare, generata durante la sistole cardiaca, al compartimento intramiocardico ed interstiziale. L'incremento della pressione intramiocardica, che è proporzionale a quella endo-ventricolare, provoca una riduzione della pressione trasmurale della vascolatura intramiocardica con conseguente riduzione dei diametri vascolari e del volume ematico intravascolare ed aumento della resistenza coronarica. Tuttavia, la trasmissione della pressione endo-ventricolare non si verifica in modo uniforme lungo lo spessore della parete ventricolare, ma è maggiormente evidente negli strati sub-endocardici rispetto agli strati sub-epicardici. Vi è quindi un gradiente endo-epi-miocardico, con una pressione negli strati sub-endocardici paragonabile a quella endo-ventricolare mentre la trasmissione agli strati sub-epicardici risulta essere trascurabile ⁽¹⁵⁾. Le arterie epicardiche ed il microcircolo coronarico sono caratterizzati da una differente compliance (maggiore nel distretto microcircolatorio) e da differenti costanti di tempo relative alle variazioni dei segnali di flusso e pressione. In particolare, le arterie epicardiche sono caratterizzate da brevi costanti di tempo relative alle variazioni di flusso (circa 0,2 sec) che teoricamente non permettono interazioni tra le fasi sistolica e diastolica del flusso. Viceversa, nel distretto micro-circolatorio le variazioni di flusso sono caratterizzate da costanti tempo maggiori, tali da permettere un'interazione tra la fase sistolica e quella diastolica del flusso microcircolatorio e da offrire una spiegazione all'influenza esercitata dalla sistole cardiaca sulla differente perfusione diastolica degli strati sub-epicardici e sub-

endocardici ⁽¹⁶⁾. In condizioni di massima vasodilatazione e durante arresto diastolico prolungato, il flusso negli strati sub-endocardici è maggiore (60 % circa) rispetto agli strati sub-epicardici. Viceversa quando il cuore si sta contraendo, vi è un'inversione di questo pattern di distribuzione, ed il flusso sub-endocardico risulta essere inferiore a quello sub-epicardico. Queste differenze nella distribuzione del flusso coronarico tra i vari strati della parete ventricolare sinistra sono dovute alla differente trasmissione della pressione sistolica endo-ventricolare ai diversi strati della parete ed all'interazione che esiste tra la fase sistolica e quella diastolica del flusso coronarico. Il gradiente di pressione interstiziale che si viene a creare tra i vari strati della parete miocardica come conseguenza della trasmissione della pressione intraventricolare, crea un gradiente tra le pressioni endovascolari dei vari strati, in quanto la pressione endovascolare è rappresentata dalla somma della pressione interstiziale e della pressione endovascolare diastolica. La differente entità d'incremento della pressione all'interno dei distretti microcircolatori dei vari strati provoca una decelerazione del flusso ematico sistolico, con arresto ed inversione del flusso negli strati sub-endocardici e preesistenza di flusso anterogrado negli strati sub-epicardici (Figura 4).

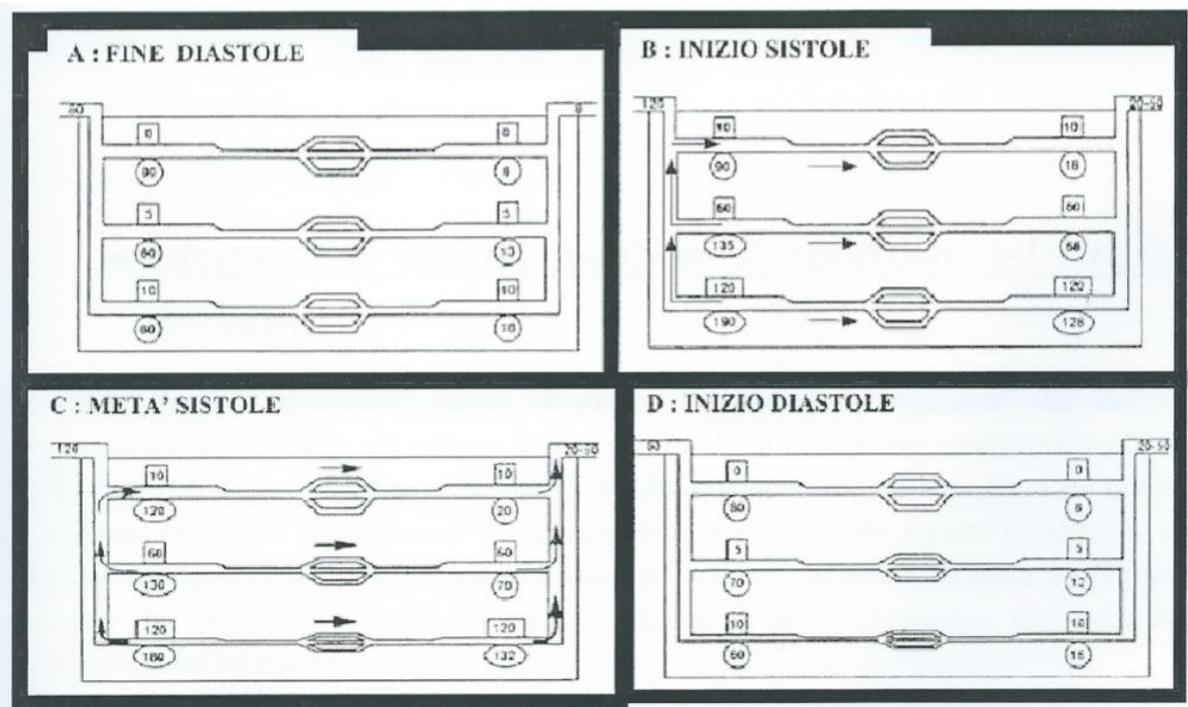


Figura 4. Diagramma che indica l'interazione tra ciclo cardiaco, pressioni intramiocardiche, pressioni intravascolari e flussi regionali anterogradi e retrogradi.

Quindi, al termine della sistole, i vasi situati negli strati sub-endocardici sono caratterizzati da un minore diametro luminale e da una maggiore resistenza al flusso rispetto ai vasi situati negli strati sub-epicardici. La maggiore costante di tempo che caratterizza le variazioni di flusso del microcircolo coronarico, richiede una sufficiente durata della diastole successiva e un'adeguata pressione di perfusione per ripristinare il flusso ed il volume intravascolare nel sub-endocardio. Questo modello spiega la maggiore vulnerabilità degli strati sub-endocardici agli insulti ischemici, rappresentati dalla riduzione della pressione di perfusione coronarica (come quella che si verifica distalmente ad una stenosi di un ramo epicardio) oppure dalla riduzione della durata della diastole che si associa agli incrementi della frequenza cardiaca ⁽¹⁶⁾. Infatti, studi sperimentali hanno confermato che la perfusione degli strati sub-endocardici dipende in modo critico dal rapporto tra la durata della diastole e la durata complessiva del ciclo cardiaco. Questo parametro, definito frazione di tempo diastolico (Diastolic Time Fraction) rappresenta la percentuale del ciclo cardiaco durante la quale non si verifica compressione delle arterie intramurali da parte del muscolo che si contrae ^(17,18).

1.5 Integrazione dei meccanismi di controllo del circolo coronarico

Come abbiamo precedentemente illustrato, i meccanismi regolatori del circolo coronarico sono molteplici ed ognuno di essi è in grado di influenzare autonomamente le resistenze totali della circolazione coronarica. Risulta quindi essenziale il modo in cui questi meccanismi regolatori interagiscono e si compensano tra di loro. Un aspetto importante di questa interazione riguarda i meccanismi attraverso i quali essi agiscono in maniera integrata in modo da adeguare in maniera quasi istantanea il flusso coronarico alle richieste metaboliche del miocardio. Tenendo conto della distribuzione disomogenea di questi meccanismi regolatori, della differente sensibilità dei diversi micro-domain vascolari all'azione dei singoli meccanismi regolatori e dell'esistenza di gradienti longitudinali dell'autoregolazione metabolica e delle risposte pressione- e flusso- mediate, i dati sperimentali possono essere integrati in un ipotetico sistema di regolazione in grado di adeguare il flusso ematico coronarico alle richieste metaboliche tissutali ⁽¹⁹⁾ (*Figura 5*).

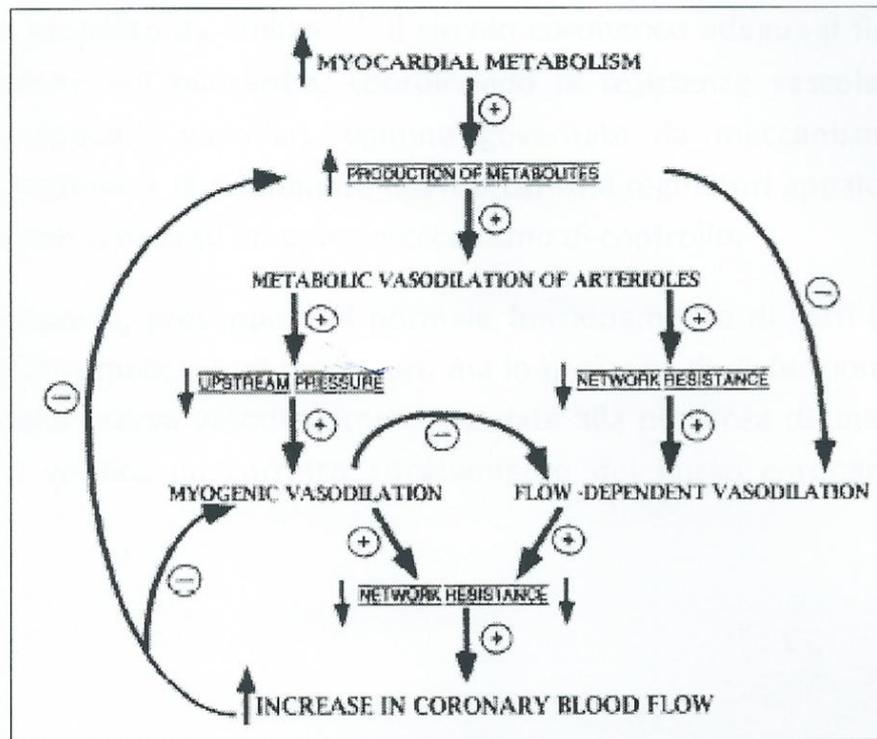


Figura 5. Integrazione dei meccanismi di regolazione metabolica, miogena, e flusso-mediata delle resistenze vascolari coronariche in corso di un incremento della richiesta metabolica del miocardio.

Secondo questa ipotesi, un incremento del consumo di ossigeno miocardico e delle richieste metaboliche tissutali durante perturbazioni emodinamiche di vario tipo, comporta un incremento della produzione locale di metaboliti tissutali. Questo incremento della concentrazione dei metaboliti, e dell'adenosina in particolare, provoca una vasodilatazione preferenziale delle arteriole di calibro minore (segmenti maggiormente responsivi all'adenosina), che in condizioni basali sono caratterizzate da uno stato di relativa vasocostrizione e da un elevato tono vascolare, riducendo in tal modo le resistenze microvascolari ed aumentando la perfusione miocardica. Con il progressivo calo pressorio che si verifica a monte, viene evocata una vasodilatazione miogena delle arteriole di calibro maggiore (maggiormente sensibili alle variazioni dello stretch di parete), provocando quindi una ulteriore riduzione delle resistenze micro-vascolari. L'incremento di flusso che si verifica nelle arterie di calibro maggiore provoca una vasodilatazione flusso-mediata di questi distretti vascolari, riducendo ulteriormente la resistenza complessiva del sistema. E' altrettanto importante sottolineare i meccanismi di feedback negativo che sono intrinseci a questa interazione tra i vari meccanismi regolatori; infatti, la dilatazione dei segmenti prossimali permette la trasmissione di una maggiore

pressione di perfusione ai segmenti distali, limitando in questo modo un'ulteriore dilatazione miogena. Inoltre, la riduzione delle resistenze complessive del sistema e l'incremento del flusso, inducono un washout più rapido dei metaboliti vasoattivi che hanno inizialmente innescato la risposta iperemica, attenuando in tal modo un'eccessiva vasodilatazione. Un ritorno delle richieste metaboliche nelle condizioni basali si associa ad una sequenza di eventi inversa con il ripristino delle condizioni basali di flusso. Quindi come proposto da Chilian ⁽¹⁾, il circolo coronarico adegua il flusso ematico alle richieste metaboliche del miocardio, coordinando le resistenze vascolari all'interno dei differenti "micro-domain" vascolari, ognuno governato da meccanismi di regolazione distinti. Tale integrazione e la ridondanza dei meccanismi regolatori appaiono vantaggiosi in quanto il sistema non si basa su un unico meccanismo di controllo. Lo schema proposto, presuppone il normale funzionamento di tutti i singoli segmenti vascolari e dei relativi meccanismi regolatori, ma in presenza di disfunzione endoteliale e/o di esaurimento della riserva vasodilatatoria associata alla presenza di una stenosi dei rami epicardici, non si verifica un corretto adeguamento del flusso coronarico alle richieste tissutali.

2. Relazione pressione-flusso, autoregolazione e riserva di flusso coronarico

Un altro modo di studiare il circolo coronarico è quello di caratterizzare la relazione che intercorre tra la pressione di perfusione ed il flusso ematico coronarico in assenza di variazioni delle richieste metaboliche tissutali. In tutti i distretti vascolari, al di fuori del ventricolo sinistro, questa relazione può essere ottenuta variando la pressione aortica e misurando le variazioni di flusso che ne conseguono. Nel ventricolo sinistro tuttavia, un incremento della pressione aortica comporta un aumento del lavoro cardiaco e del consumo di ossigeno da parte del miocardio ed un conseguente incremento del flusso coronarico, alterando in tal modo le condizioni del sistema. Per superare questo ostacolo, nel 1964 Mosher ⁽²⁰⁾ utilizzò un modello sperimentale (cane) ed incanulò il tronco comune della coronaria sinistra, potendo così variare in modo indipendente la pressione di perfusione del circolo coronarico in assenza di variazioni della pressione aortica. In questo modo variando la pressione di perfusione egli misurò le variazioni di flusso istantanee (variazioni di flusso che avvengono entro 1-2 sec. prima dell'intervento di qualsiasi meccanismo di regolazione) e quelle che si verificavano dopo il raggiungimento di un nuovo stato stazionario; variando in maniera isolata la pressione aortica si è potuto valutare l'effetto di un aumento delle richieste metaboliche tissutali sulla relazione pressione-flusso. I valori di pressione ed i corrispondenti valori di flusso dopo raggiungimento di un nuovo stato stazionario sono rappresentati nel grafico sottostante (*Figura 6*).

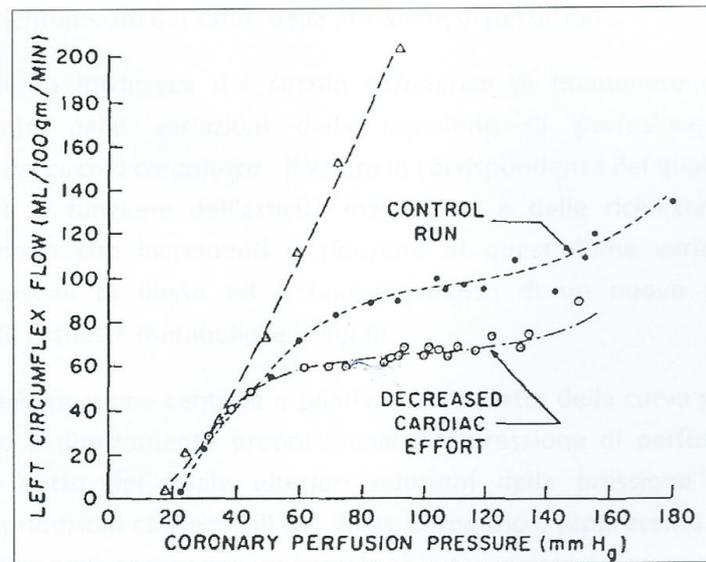


Figura 6. Curve pressione di perfusione - flusso coronarico in corrispondenza di uno stato stazionario (steady-state) in condizioni basali e dopo riduzione delle richieste metaboliche tissutali. La relazione fra pressione di perfusione e variazione istantanea di flusso è rappresentata dai triangoli.

La risposta del letto vascolare coronarico a brusche variazioni della pressione di perfusione è risultata simile in tutti gli esperimenti eseguiti. Una variazione improvvisa della pressione di perfusione era accompagnata da un'iniziale variazione di flusso nella stessa direzione. Tuttavia, nell'arco di pochi secondi, il flusso coronarico si modificava per tornare verso i valori basali nonostante la pressione fosse mantenuta stabile ad un nuovo livello. Questa relazione evidenzia l'esistenza di un range di pressioni, da circa 70 a 140 mmHg, all'interno del quale il flusso coronarico è relativamente indipendente dalla pressione di perfusione. Il valore medio di pressione di perfusione, al di sotto del quale la capacità di mantenere invariato il flusso coronarico viene perduta, è risultato pari a 70 mmHg; al di sotto di questo valore di pressione, il flusso coronarico è direttamente proporzionale alla pressione di perfusione. Allo stesso modo, valori di pressione superiori a 144 mmHg, comportavano un'incapacità di tornare verso i valori basali e si accompagnavano ad un proporzionale incremento del flusso coronarico. Variazioni isolate del lavoro cardiaco, in assenza di modificazioni della pressione di perfusione coronarica, si accompagnavano a variazioni consensuali del flusso coronarico che si stabilizzava in corrispondenza di un nuovo livello, mantenendo la sua relativa

indipendenza dalla pressione di perfusione nel range di valori descritto in precedenza.

Questo esperimento evidenzia come in un range fisiologico di variazioni della pressione arteriosa, la pressione di perfusione coronarica non è un determinante primario del flusso coronarico. In questo range di pressioni di perfusione, i meccanismi di regolazione che abbiamo descritto precedentemente, sono in grado di variare le resistenze specifiche dei diversi distretti del circolo coronarico, in modo da mantenere i valori di flusso relativamente costanti indipendentemente dai valori dalla pressione di perfusione. Questa tendenza intrinseca del circolo coronarico di mantenere costante il flusso indipendentemente dalle variazioni della pressione di perfusione, viene definita *autoregolazione del circolo coronarico*. Il valore in corrispondenza del quale viene regolato il flusso coronarico è funzione dell'attività metabolica e delle richieste di ossigeno del miocardio, in modo che incrementi o riduzioni di quest'ultima variabile comportano variazioni consensuali di flusso ed il raggiungimento di un nuovo stato stazionario, proporzionale alle richieste metaboliche tissutali. Al di sotto della porzione centrale e relativamente piatta della curva pressione-flusso, il flusso coronarico è direttamente proporzionale alla pressione di perfusione. Il valore di pressione al di sotto del quale ulteriori riduzioni della pressione di perfusione si accompagnano a riduzioni consensuali del flusso coronarico, rappresenta verosimilmente il valore minimo di pressione per cui i meccanismi autoregolatori riescono a compensare la riduzione della pressione di perfusione; a questo punto la vasodilatazione del circolo coronarico è completa o quasi completa e non si possono verificare ulteriori riduzioni di resistenza per far fronte alle riduzioni di pressione. Anche la branca ascendente della relazione pressione-flusso, riconosce un meccanismo analogo, e rappresenta verosimilmente il punto in cui la vasocostrizione coronarica non è più in grado di regolare il flusso coronarico generato da valori crescenti di pressione di perfusione.

2.1 La riserva di flusso coronarico

Il flusso ematico coronarico può essere incrementato rispetto ai valori basali tramite numerosi interventi, quali un'occlusione transitoria seguita da una risposta iperemica, l'esercizio fisico, il pacing oppure attraverso una vasodilatazione massimale farmacologica (adenosina/dipiridamolo). La relazione pressione-flusso, in corso di vasodilatazione massimale, ha un andamento pressoché rettilineo, anche

se alcuni studi più recenti hanno evidenziato una porzione curvilinea in corrispondenza di valori pressori molto bassi. Il valore massimale di flusso che corrisponde ad una determinata pressione di perfusione, è una funzione dell'area di sezione trasversa dei vasi di resistenza del microcircolo coronarico. Se lo stimolo iperemico produce una vasodilatazione coronarica massimale, allora l'incremento del flusso coronarico rispetto ai valori basali sarà anch'esso massimale. Il rapporto tra il flusso coronarico durante vasodilatazione massimale ed il flusso basale viene definito *riserva di flusso coronarico*.

E' importante sottolineare come non esista un singolo valore numerico in grado di caratterizzare la riserva di flusso coronarico a causa della dipendenza della riserva di flusso dalla pressione di perfusione ⁽²¹⁾. Inoltre tutte le condizioni fisiopatologiche che comportano un aumento del flusso coronarico basale, come l'anemia, l'ipertrofia ventricolare sinistra o un incremento della contrattilità miocardica, provocano una riduzione della riserva di flusso coronarica in quanto il flusso durante vasodilatazione massimale non è influenzato in maniera significativa (*Figura 7*).

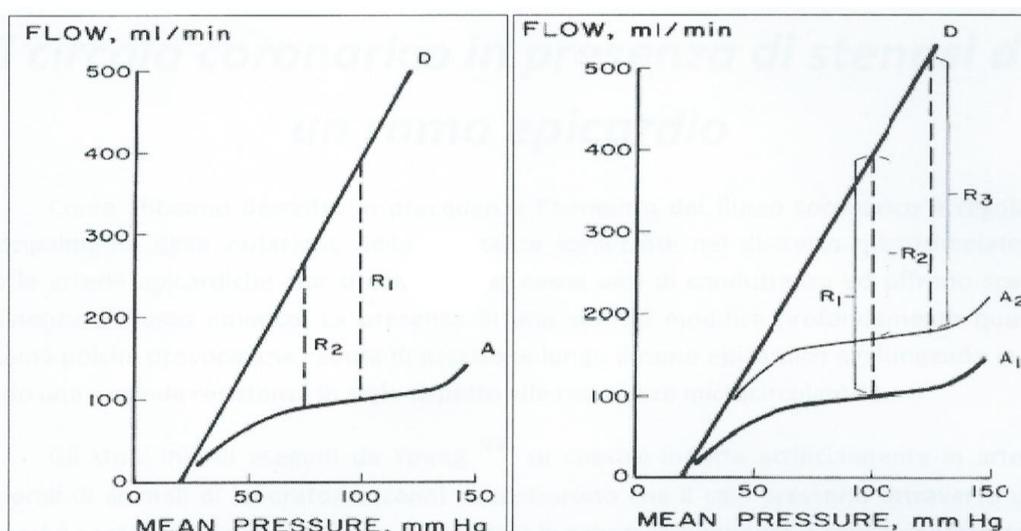


Figura 7. Diagrammi di relazione pressione-flusso in un ventricolo sinistro normale in corso di autoregolazione (A) e durante vasodilatazione massimale farmacologica (D). R2 ed R1 rappresentano la riserva di flusso coronarico corrispondente ad una pressione media di perfusione rispettivamente di 75 e 100 mm Hg. B- Diagrammi di relazione pressione-flusso durante autoregolazione in un ventricolo sinistro normale (A₁) ed in un ventricolo sinistro ipertrofico (A₂). Dato che la relazione durante vasodilatazione massimale è sovrapponibile per i due ventricoli, la riserva di flusso nel ventricolo normale (R₁) è maggiore rispetto a quella del ventricolo ipertrofico (R₂). Se, tuttavia, la pressione di perfusione è elevata (ipertensione arteriosa), la riserva di flusso assoluta può essere normale (R₃) anche nel ventricolo ipertrofico.

Allo stesso modo, la riserva di flusso coronarico risulterà ridotta in tutte quelle condizioni fisiopatologiche che si associano ad una riduzione del flusso iperemico massimale, quali una patologia dei vasi epicardici e/o del microcircolo, policitemia o tachicardia (*Figura 8*).

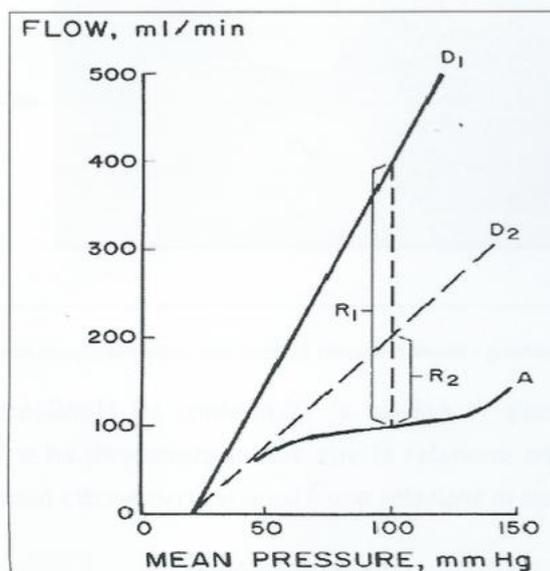


Figura 8. Diagramma di relazione pressione-flusso in condizioni di autoregolazione (A) e durante iperemia massimale (D_1) in un cuore normale e in una condizione in cui la pendenza della relazione pressione-flusso è ridotta (D_2) per effetto di un incremento delle resistenze coronariche. Per ogni valore di pressione, la riserva di flusso coronarica è maggiore nel cuore normale (R_1) rispetto a quello in cui vi è un incremento del valore minimo di resistenza coronarica (R_2).

3. Il circolo coronarico in presenza di stenosi di un ramo epicardico

Come abbiamo descritto in precedenza l'aumento del flusso coronarico è regolato principalmente dalla variazione delle resistenze localizzate nel distretto microcircolatorio con le arterie epicardiche che si comportano come vasi di conduttanza ed offrono scarsa resistenza al flusso ematico. La presenza di una stenosi modifica profondamente questo sistema poiché provoca una caduta di pressione lungo il ramo epicardico aggiungendo in tal modo una seconda resistenza in serie rispetto alle resistenze microcircolatorie.

Gli studi iniziali eseguiti da Young ⁽²²⁾ su stenosi indotte artificialmente in arterie femorali di animali di laboratorio (cane) dimostrarono che il calo pressorio attraverso una stenosi è sostenuto da un duplice meccanismo: la prima componente è rappresentata dalla dispersione di energia dovuta alla viscosità ed all'attrito tra gli strati del fluido che scorre all'interno del segmento stenotico, mentre il secondo calo di energia del sistema si verifica in seguito alla separazione del flusso ed alla formazione di vortici all'uscita dal segmento stenotico.

Successivamente Gould ha confermato la validità di questa relazione anche nel circolo coronarico ⁽²³⁾ e ha dimostrato inoltre che la relazione tra la caduta di pressione trans-stenotica ed il flusso attraverso la stenosi è *una relazione di tipo quadratico*:

$$\Delta P = f v + s v^2$$

dove f rappresenta il coefficiente di perdita secondaria ad attrito e viscosità, s è il coefficiente di calo pressorio secondario alla separazione del flusso all'uscita dalla stenosi, ΔP è il gradiente pressorio trans-stenotico e v è la velocità di flusso. Il contributo relativo di ciascuno dei due termini dell'equazione al calo pressorio complessivo, è differente in condizioni basali ed in condizioni di iperemia massimale. In condizioni basali, il primo termine dell'equazione (corrispondente alla dispersione di energia conseguente alla viscosità del fluido ed all'attrito) rappresenta il 65 % del totale del gradiente pressorio basale, ed il secondo termine (dispersione di energia secondaria alla separazione del flusso all'uscita della

stenosi) il 35% circa del totale. Durante iperemia massimale vi era un'inversione di questo rapporto, con il primo termine che contribuisce per il 33 % e il secondo per il 67% circa. L'equazione che correla il gradiente pressorio al flusso è risultata in grado di caratterizzare adeguatamente la relazione tra i due parametri in condizioni basali. Tuttavia in condizioni di iperemia massimale questa equazione sottostimava il gradiente pressorio trans-stenotico per ogni valore di flusso coronarico. Studi successivi hanno chiarito questa discrepanza, evidenziando come essa dipenda dalla vasodilatazione flusso-mediata dell'arteria epicardica che provoca un aumento del diametro dei segmenti a monte ed a valle della stenosi, con conseguente modificazione delle caratteristiche geometriche della stenosi ed un apparente incremento della percentuale di stenosi rispetto alle condizioni basali ⁽²⁴⁾ (Figura 9).

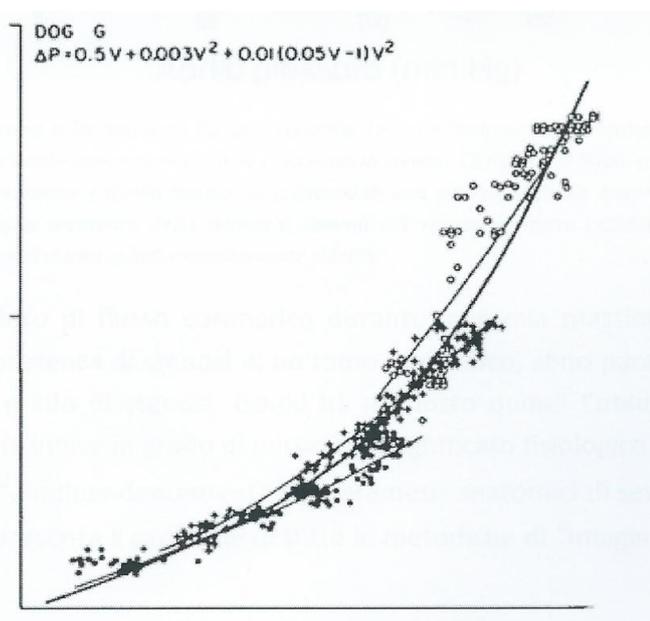


Figura 9. Relazione quadratica fra flusso e gradiente pressorio trans-stenotico.

Detto in altri termini, la resistenza di una stenosi è *flusso-dipendente* e varia proporzionalmente al quadrato delle variazioni di flusso. Come descritto in precedenza, la relazione pressione-flusso, in condizioni di iperemia massimale e dopo esaurimento dei meccanismi autoregolatori, in un vaso epicardico in assenza di stenosi, è una relazione lineare nel range fisiologico di pressioni di perfusione.

In presenza di una stenosi epicardica, il valore massimale di flusso corrispondente ad ogni valore di pressione risulta ridotto e la riserva di flusso coronarico si riduce parallelamente. Oltre ad influenzare il valore massimale di flusso, la presenza di una stenosi epicardica, ed in particolare la dipendenza della resistenza della stenosi dai valori di flusso, modifica anche l'andamento della relazione pressione-flusso, rendendola *curvilinea* (Figura 10).

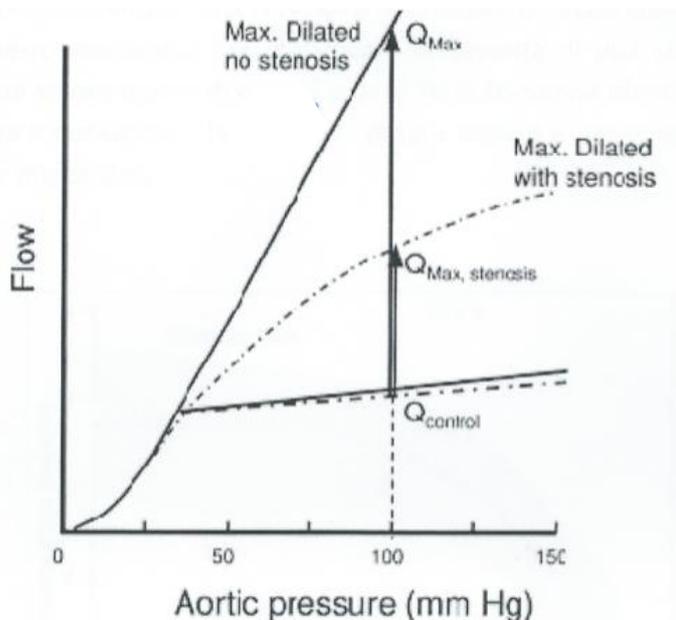


Figura 10. Effetto di una stenosi sulla riserva di flusso coronarico. Le linee continue rappresentano la relazione pressione-flusso in condizioni basali e durante iperemia massimale in assenza di stenosi. La riserva di flusso coronarico è rappresentata dal rapporto tra il flusso iperemico e quello basale. In presenza di una stenosi, il flusso iperemico massimale si riduce progressivamente, in quanto la resistenza della stenosi si somma alle resistenze microcircolatorie. La riserva di flusso coronarico in presenza di stenosi risulta quindi marcatamente ridotta.

Il valore assoluto di flusso coronarico durante iperemia massimale e la riserva di flusso coronarico in presenza di stenosi di un ramo epicardico, sono parametri caratteristici per un determinato grado di stenosi. Gould ha proposto quindi l'utilizzo della riserva di flusso coronarico come indice in grado di misurare il significato fisiologico e la severità di una stenosi coronarica ⁽²⁵⁾, indipendentemente dai parametri anatomici di severità della lesione. Questo principio rappresenta il razionale di tutte le metodiche di "imaging" della perfusione miocardica.

Il progressivo incremento del gradiente pressorio trans-stenotico che si associa all'aumento della percentuale di stenosi e la progressiva diminuzione della pressione distale di perfusione evocano dei meccanismi di autoregolazione a livello microcircolatorio con progressiva vasodilatazione e riduzione delle resistenze, nel tentativo di preservare la perfusione tissutale ⁽²⁶⁾. Studi su modelli animali ⁽²⁷⁾ hanno permesso di stabilire che la progressiva riduzione del lume vascolare che consegue all'incremento del grado di una stenosi epicardica e il conseguente calo pressorio, vengono adeguatamente controbilanciati da meccanismi autoregolatori, in modo che una riduzione del diametro fino al 50 % non provoca riduzioni misurabili della riserva di flusso coronarico. Ulteriori riduzioni del lume vascolare (> 50 %) comportano una graduale riduzione della riserva di flusso coronarico e del flusso massimale iperemico pur in assenza di variazioni del flusso basale. Una riduzione del diametro uguale o maggiore all'85 % si associa ad una progressiva riduzione anche del flusso basale. Quindi sulla base di questi studi sperimentali, una riduzione del diametro vasale compresa tra 50 e 85 % è diventata il criterio anatomico per classificare la severità di una stenosi coronarica, e successivamente un valore medio di cut-off pari al 70 % DS venne identificato come il "gold standard" anatomico per definire la criticità di una stenosi e per guidare le procedure di rivascolarizzazione miocardica (*Figura 11*).

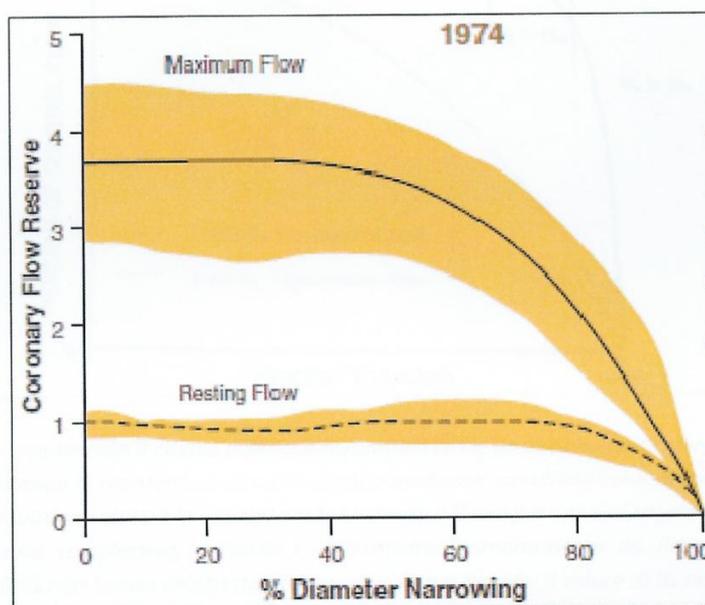


Figura 11. Relazione tra riserva di flusso coronarico e percentuale di stenosi all'arteriografia coronarica in un modello sperimentale.

Per spiegare la coesistenza di un normale flusso coronarico basale e di una ridotta riserva di flusso coronarico durante l'aumento progressivo del grado di stenosi, si può considerare il circolo coronarico come rappresentato da due resistenze in serie, rappresentate rispettivamente dalla stenosi epicardica e dal microcircolo coronarico. In condizioni basali, il flusso coronarico è pari al rapporto tra la pressione aortica e la somma delle resistenze della stenosi (R_s) e di quelle microvascolari (R_m). Se le resistenze microvascolari sono marcatamente superiori rispetto alla resistenza della stenosi, come avviene in condizioni basali, variazioni anche significative della resistenza della stenosi avranno scarsa influenza sul flusso coronarico, che è determinato primariamente dalle resistenze del microcircolo. Quindi, un aumento progressivo del grado di stenosi fino ad un determinato valore, non ha significato emodinamico sul flusso coronarico basale. Tuttavia, quando la stenosi diventa sufficientemente severa da condizionare una resistenza paragonabile a quella microcircolatoria, i vasi del microcircolo si dilatano, perdono la loro capacità di autoregolazione, e la stenosi provoca un calo graduale del flusso basale. Infine, quando la stenosi è caratterizzata da una resistenza di molto superiore a quella microcircolatoria, l'autoregolazione viene abolita quasi completamente, ed il flusso coronarico è determinato quasi esclusivamente dalle resistenze della stenosi.

Quindi, il circolo coronarico si comporta in condizioni basali come un sistema ad alta resistenza ed a basso flusso. La vasodilatazione farmacologica e/o lo sforzo convertono questo sistema ad alta resistenza e basso flusso in uno caratterizzato da basse resistenze ed alto flusso, nel quale la presenza di una stenosi coronarica anche di grado intermedio è in grado di influenzare il valore massimale di flusso. Questa sequenza di eventi spiega il motivo per cui le metodiche di "imaging" del flusso miocardico regionale eseguite in corso di vasodilatazione massimale farmacologica, sono in grado di identificare anche la presenza di stenosi di grado intermedio.

Fattori idraulici influenzano in maniera significativa l'autoregolazione compensatoria che consegue alla presenza di una stenosi coronarica, principalmente attraverso i loro effetti sulla distribuzione endo-epicardica del flusso ematico. Con il progressivo incremento del grado di stenosi, vi è una redistribuzione del flusso coronarico dall'endocardio all'epicardio. In presenza di una stenosi severa che riduce il flusso coronarico basale, un'ulteriore vasodilatazione e/o uno stimolo iperemico, comportano un incremento del flusso coronarico ma a costo di un drastico calo pressorio (a causa della relazione quadratica tra gradiente pressorio a flusso ematico) con conseguente peggioramento ulteriore della redistribuzione endo-

epicardica. Questa situazione fisiopatologica può generare un circolo vizioso, sostenuto da ulteriore ischemia e vasodilatazione negli strati muscolari adiacenti all'epicardio con ulteriore riduzione della pressione di perfusione. Questo circolo vizioso potrebbe spiegare il motivo per cui pazienti con malattia coronarica cronica stabile possono sviluppare un'occlusione coronarica ed in particolare un infarto sub-endocardico. Allo stesso modo esso potrebbe rappresentare il meccanismo responsabile del dolore toracico nell'angina instabile il quale non è responsivo alla somministrazione di nitroderivati.

4. Disfunzione del microcircolo coronarico

Non vi sono, allo stato attuale, delle tecniche in grado di visualizzare direttamente il microcircolo coronarico in vivo, anche se esso rappresenta la quota preponderante del sistema dei vasi che irrorano il cuore (Figura 12).

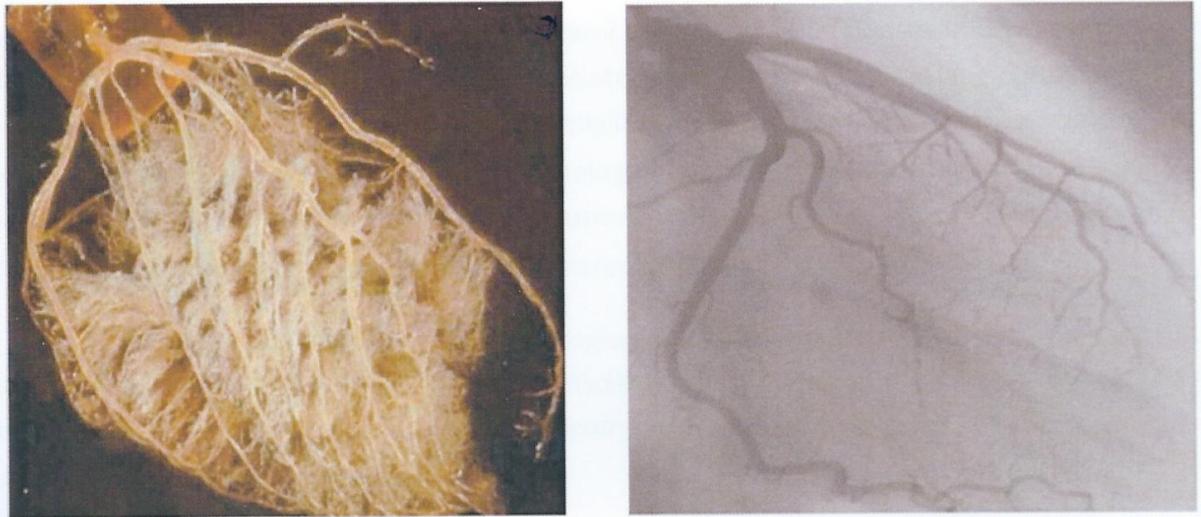


Figura 12. Preparato istologico del circolo coronarico che illustra l'abbondanza del network microvascolare, che non è visibile tramite angiografia coronarica. A causa della sua limitata risoluzione spaziale, l'esame coronarografico può essere utilizzato per lo studio dell'anatomia delle arterie epicardiche.

Conseguentemente, la valutazione del microcircolo coronarico viene effettuata in maniera indiretta, misurando parametri che riflettono il suo stato funzionale. La tomografia ad emissione di positroni è una tecnica particolarmente adatta a questo scopo, in quanto permette una misurazione del valore assoluto di flusso ematico per unità di massa del miocardico (espresso in millilitri per minuto per grammo di tessuto) e le variazioni di flusso che si associano a vari stimoli iperemici farmacologici ^(28, 29). Con questa metodica si possono effettuare delle misurazioni accurate della riserva di flusso coronarico, che come già sottolineato, rappresenta una misura integrata del flusso a livello dei rami epicardici e del microcircolo. In assenza di lesioni stenosanti delle arterie epicardiche, la principale determinante delle resistenze coronariche è rappresentata dal distretto microcircolatorio, e la riserva di flusso coronarico rappresenta una misura della capacità del microcircolo di rispondere ad uno stimolo iperemico, e quindi indirettamente del funzionamento

dei piccoli vasi. Conseguentemente, una ridotta riserva di flusso coronarico diventa un marker di disfunzione microcircolatoria.

Un recente tentativo di classificazione dei quadri di disfunzione microcircolatoria ⁽³⁰⁾ ha proposto una suddivisione in quattro gruppi principali: disfunzione microcircolatoria isolata, in assenza di patologia ostruttiva dei rami epicardici e/o di cardiomiopatie (*tipo A*), disfunzione microcircolatoria nel contesto di diversi tipi di cardiomiopatie (*tipo B*), disfunzione microcircolatoria in presenza di patologia ostruttiva delle arterie epicardiche (*tipo C*) e disfunzione microcircolatoria iatrogena (*tipo D*). In particolare la disfunzione di tipo A (non associata ad ostruzione dei vasi epicardici e/o di cardiomiopatie) rappresenta la controparte funzionale dei tradizionali fattori di rischio coronarico. Segni di disfunzione microcircolatoria sono stati riscontrati in fumatori asintomatici e senza evidenza di CAD, nei quali il valore di CFR era ridotto del 21 % rispetto al gruppo di controllo (non fumatori) ⁽³¹⁾. Riduzioni della riserva di flusso coronarico sono state dimostrate anche in soggetti dislipidemici asintomatici e con coronarie angiograficamente normali; interventi farmacologici volti a migliorare il profilo lipidico si associavano a regressione delle alterazioni ^(32,33,34,35). Analogamente, soggetti affetti da diabete mellito non complicato mostravano una marcata riduzione della vasodilatazione microcircolatoria in risposta alla somministrazione di adenosina intracoronarica ⁽³⁶⁾. Questo tipo di disfunzione, in un sottogruppo di pazienti senza altri segni di malattia aterosclerotica ostruttiva, può essere sufficientemente avanzata da rappresentare il meccanismo patogenetico principale della comparsa di angina (*angina microvascolare o sindrome X*) ⁽³⁷⁾. Quando associata a stenosi aterosclerotiche dei rami epicardici, la disfunzione microcircolatoria incrementa ulteriormente le resistenze del circolo coronarico e queste due componenti interagiscono in modo variabile nel determinare l'insorgenza di ischemia miocardica in questo sottogruppo di pazienti.

5. Valutazione delle stenosi coronariche nel laboratorio di emodinamica

Dal 1957, anno in cui Sones ha eseguito la prima angiografia coronarica selettiva ⁽³⁸⁾ offrendo così per la prima volta la possibilità di visualizzare la coronaropatia aterosclerotica in vivo, lo studio coronarografico ha visto progressivamente espandere le sue indicazioni fino a diventare il "gold standard" per la definizione dell'anatomia coronarica. In particolare, l'angiografia coronarica ha avuto un notevole impatto sulla diagnosi e sul trattamento della cardiopatia ischemica, rendendo possibile l'evoluzione delle tecniche di rivascolarizzazione miocardica sia chirurgica che percutanea e creando le basi per le strategie contemporanee di riperfusione miocardica. Nonostante questo ruolo indiscusso dello studio coronarografico, alcune limitazioni intrinseche alla metodica sono diventate presto evidenti ⁽³⁹⁾. L'imaging radiografico evidenzia i vasi coronarici come semplici proiezioni bidimensionali del lume vascolare e questa silhouette o "luminogramma" è una rappresentazione imperfetta della complessa anatomia coronarica. Inoltre le lesioni aterosclerotiche sono frequentemente anatomicamente complesse e presentano distorsione ed eccentricità dei profili lumenali. L'utilizzo pressoché universale della riduzione relativa del diametro vascolare (espressa come percentuale rispetto ad un segmento sano di riferimento) come equivalente clinico della severità della stenosi, non tiene conto di altre caratteristiche geometriche della stenosi, quali lunghezza, diametro assoluto, lesioni multiple in serie e/o lesioni eccentriche. In aggiunta, l'interessamento dell'albero coronarico dalla patologia aterosclerotica è spesso diffuso ed un segmento di riferimento non interessato dalla patologia può mancare; in questa situazione, il calcolo della riduzione percentuale del diametro vascolare porterà inevitabilmente a sottostimare la severità della stenosi. In casi estremi, un interessamento diffuso, concentrico e simmetrico dell'intera lunghezza di un ramo epicardico si assocerà ad un aspetto angiografico di un vaso "normale" ma di piccolo calibro, in alternativa fenomeni di rimodellamento coronarico positivo ⁽⁴⁰⁾ possono contribuire a mantenere regolari i profili del luminogramma, rendendo "angiograficamente occulti" carichi anche significativi di placca. Studi clinici eseguiti più di 25 anni or sono hanno evidenziato una scarsa relazione tra percentuale di stenosi e riserva di flusso coronarico ⁽⁴¹⁾. Questa *dissociazione tra la severità anatomica ed il significato funzionale di una stenosi coronarica* è stata confermata da studi più recenti che hanno valutato la percentuale di stenosi sia attraverso angiografia invasiva che mediante tomografia computerizzata ⁽⁴²⁾ (Figura 13).

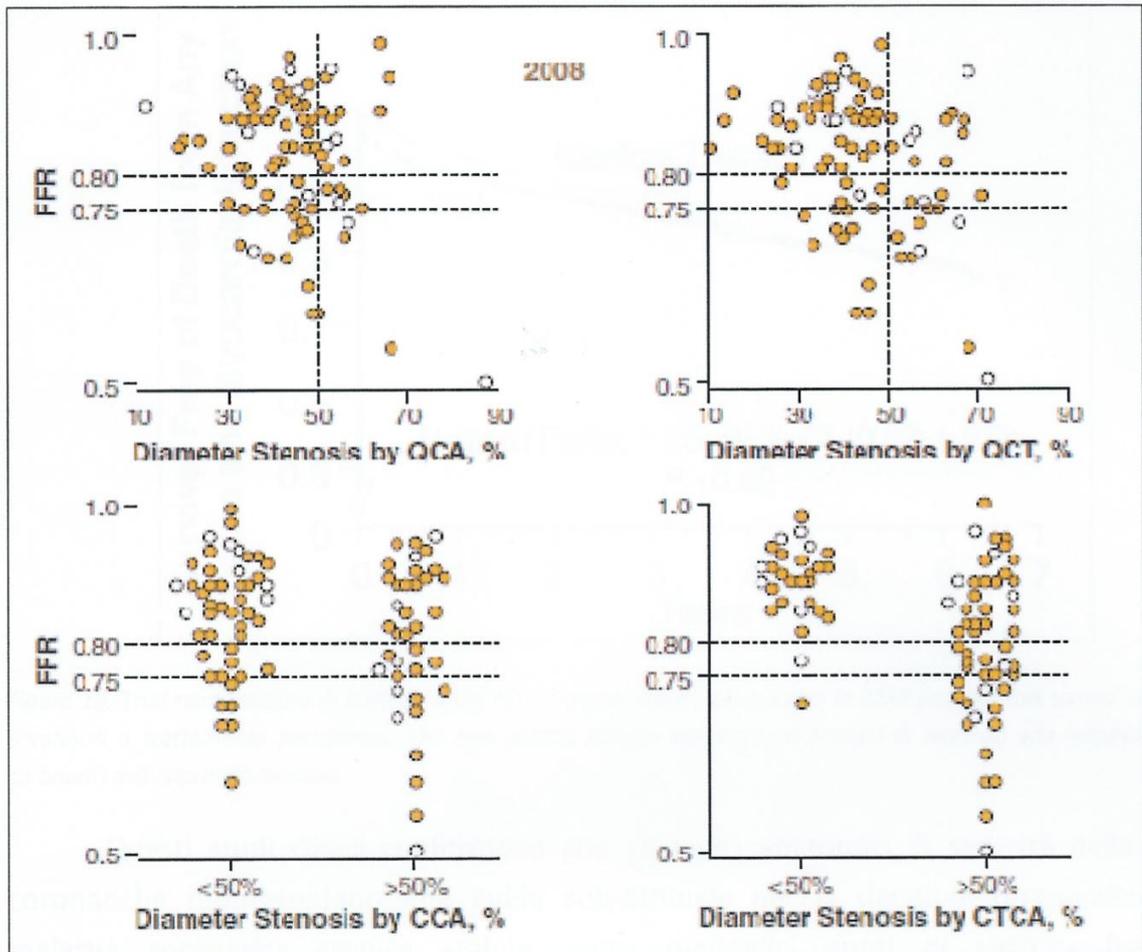


Figura 13. Valori di FFR (guida di pressione) e percentuale di stenosi (% DS) valutata attraverso angiografia coronarica quantitativa (QCA), angiografia coronarica mediante tomografia computerizzata quantitativa (QCT), stima visiva dell'entità di stenosi su angiografia coronarica (CCA) e su angiografia con tomografia computerizzata (CTCA) per un valore di cut-off pari a 50 %.

In aggiunta ai dati finora esposti, i limiti dell'approccio anatomico diventano ancora più evidenti se si tiene conto della documentazione di *un'estrema variabilità intra- ed inter- operatore* nella quantificazione dell'entità di una stenosi coronarica. Numerosi studi randomizzati di confronto tra rivascolarizzazione miocardica percutanea e terapia medica ottimizzata in gruppo di pazienti con coronaropatia cronica stabile, in presenza di stenosi "angiograficamente critiche" e favorevoli ad angioplastica percutanea, hanno mostrato che la strategia invasiva non si associa ad una riduzione di mortalità e/o recidive di eventi coronarici.

La tabella sottostante illustra i risultati di uno dei recenti trial che hanno confrontato le due strategie terapeutiche. Un follow-up a 2 e 5 anni non ha

mostrato differenze significative neanche nella ripresa di angina tra i due gruppi ⁽⁴³⁾ (Figura 14).

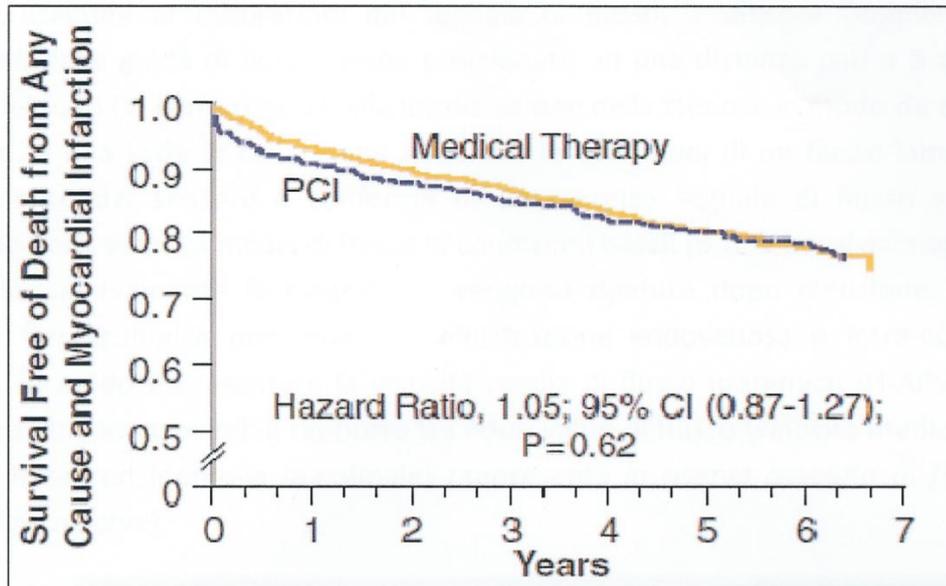


Figura 14. Trial randomizzato di confronto tra PCI e terapia medica ottimizzata in 2287 pazienti con stenosi coronariche favorevoli a trattamento percutaneo, che non mostra nessun vantaggio in termini di mortalità e/o recidiva di eventi coronarici dell'approccio invasivo.

Questi studi clinici confermano che gli indici anatomici di severità delle stenosi coronariche rappresentano una guida sub-ottimale per le decisioni terapeutiche nella malattia coronarica cronica stabile, sotto molteplici punti di vista - fisiologico, sintomatologico e della gestione clinica, dell'outcome, dei rischi e dei costi. Per questi motivi gli sforzi dei ricercatori si sono concentrati sulla ricerca di altre modalità di quantificazione della severità delle stenosi coronariche, e lo sviluppo di metodiche in grado di misurare il flusso e successivamente la pressione intracoronarica, ha aperto la strada ad una valutazione funzionale delle stenosi coronariche nel laboratorio di emodinamica.

5.1 Guida di flusso

L'utilizzo di trasduttori ad ultrasuoni miniaturizzati e montati su filo guida consente di misurare la velocità di scorrimento delle emazie basandosi sul principio dello shift di frequenza tra un segnale emesso e quello riflesso che viene captato dal

trasduttore (principio Doppler). Il cristallo piezoelettrico emette un fascio di ultrasuoni con un angolo di divergenza di circa 25° ed è in grado di interrogare un'ampia frazione dei profili di flusso intracoronarico. Questo sistema permette di misurare velocità di flusso fino a 4 m/s in assenza di aliasing. Se necessario il flusso volumetrico può essere calcolato come prodotto tra l'area luminale e la media dei valori di velocità di flusso lungo una sezione trasversa del vaso. I valori di velocità di flusso misurati in questo modo rispecchiano fedelmente i dati volumetrici quando il diametro del vaso di riferimento rimane costante durante il periodo di misurazione; tuttavia la misurazione con guida di flusso Doppler può sottostimare i valori di flusso volumetrico in vasi con funzione endoteliale conservata a causa della vasodilatazione flusso-mediata. Per eseguire le misurazioni del segnale di flusso, il sensore Doppler localizzato all'estremità della guida di flusso, viene posizionato ad una distanza pari da 5 a 10 volte il diametro del vaso (> 2 cm) rispetto alla localizzazione della stenosi, in modo da effettuare le misurazioni in una sede in cui si siano ristabilite le condizioni di un flusso laminare. Dopo posizionamento del sensore e conferma di un corretto segnale di flusso si esegue la misurazione della velocità media di flusso in condizioni basali (B-APV basal average peak flow velocity). Successivamente le misurazioni vengono ripetute dopo induzione di iperemia massimale farmacologica mediante somministrazione endovenosa o intracoronarica di adenosina, in modo da registrare la velocità media di flusso iperemico (H-APV hyperemic average peak blood velocity). Il rapporto tra i due valori di flusso (velocità media di flusso in condizioni basali ed iperemia massimale) rappresenta la *riserva assoluta di flusso (CFR – coronary flow reserve)* (Figura 15).

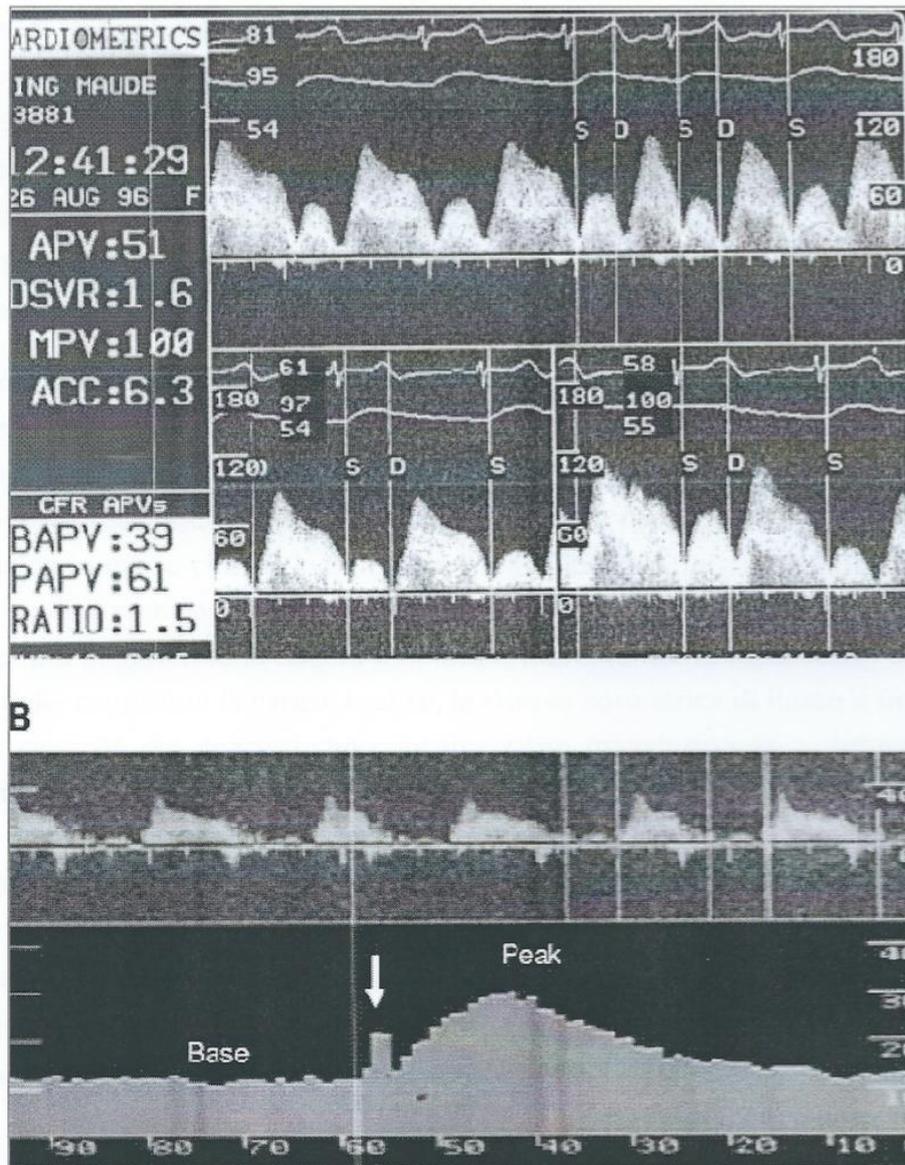


Figura 15. Esempio di registrazione di uno studio di flussimetria intracoronarica. La parte superiore della figura rappresenta la registrazione dell'ECG, della pressione aortica e le variazioni fasiche della velocità di flusso rispettivamente in condizioni basali e iperemiche. La parte inferiore della figura evidenzia il trend continuo del valore medio della velocità di flusso.

In una percentuale variabile dal 10 al 15% dei pazienti il segnale Doppler può essere sub-ottimale. In questi casi l'operatore può ottimizzare la qualità del segnale modificando la posizione e l'orientamento del trasduttore in modo da interrogare diversi spettri di velocità.

Come abbiamo già discusso precedentemente, l'incremento progressivo del grado di stenosi riduce in modo graduale il valore di flusso massimale e la riserva coronarica di flusso, in modo che quest'ultima rappresenta una misura fisiologica della severità della stenosi ⁽⁴⁴⁾. Anche se gli studi iniziali su modelli animali avevano suggerito un valore di normalità per la riserva di flusso compresa tra 3,5 e 5 ⁽⁴⁵⁾, studi successivi eseguiti su pazienti con fattori di rischio cardiovascolare e coronarie angiograficamente normali, hanno documentato un valore "normale" di $2,7 \pm 0,6$ ⁽⁴⁶⁾, il quale suggerisce un certo grado di variabilità inter-individuale e di patologia microcircolatoria. Diversi studi hanno valutato la correlazione tra valori di riserva di flusso misurati in sala di cateterismo e la presenza/assenza d'ischemia miocardica inducibile documentata mediante diverse tecniche di imaging (scintigrafia miocardica rest-stress, ecografia con dobutamina, test ergometrico, tomografia ad emissione di positroni) ^(47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54). Un valore di CFR < 2 era in grado di identificare difetti reversibili di captazione con elevati valori di sensibilità (86 - 92%), specificità (89 - 100%), valore predittivo positivo e negativo (rispettivamente pari a 84 - 100% e 77 - 95%). Nonostante gli ottimi valori di correlazione con le metodiche non invasive per la ricerca di ischemia inducibile, l'utilizzo isolato della riserva assoluta di flusso presenta alcune limitazioni. Come abbiamo descritto precedentemente, anche in assenza di stenosi epicardica, i valori di riserva coronarica sono influenzati da molteplici fattori, quali flusso basale ed iperemico in modo che un incremento della velocità di flusso in condizioni basali (ipertensione arteriosa, tachicardia, anemia) provoca un'apparente riduzione della riserva assoluta di flusso; più in generale la riserva assoluta è marcatamente influenzata dal profilo emodinamico e dalle condizioni di carico. Inoltre, la riserva coronarica di flusso è una misura combinata della capacità dei distretti che contribuiscono maggiormente a determinare le resistenze coronariche (ramo epicardico e distretto micro-vascolare) di dilatarsi in risposta ad uno stimolo iperemico e di permettere il raggiungimento di un grado massimale di iperemia, quindi un valore normale di riserva assoluta di flusso implica che le resistenze minime del distretto epicardico e di quello micro-circolatorio sono basse e normali. Tuttavia, un valore patologico/ridotto di riserva di flusso non è in grado di discriminare quale tra le diverse componenti è quella alterata ⁽⁵⁵⁾; un'alterazione isolata della riserva micro-circolatoria si associa ad una riduzione del valore di CFR anche in assenza di stenosi coronarica. In considerazione della dipendenza dei valori di CFR da molteplici variabili e nel tentativo di individuare un parametro lesione-specifico Gould ⁽⁴⁴⁾ propose l'utilizzo della "riserva relativa di flusso coronarico" (r-CFR). Questo parametro è calcolato come rapporto tra il valore

massimale di flusso iperemico nell'arteria stenotica (Q_s) ed il flusso massimale iperemico in un'arteria di riferimento in assenza di stenosi (Q_n). Diversamente dalla riserva assoluta di flusso, la riserva relativa di flusso coronarico è indipendente dalla pressione aortica e dal valore del doppio prodotto ed è particolarmente utile nel quantificare il significato fisiologico di una stenosi coronarica nei casi in cui vi sia un vaso di riferimento che non presenta lesioni stenosanti. Per le misurazioni dirette eseguite nel laboratorio di emodinamica, la riserva relativa di flusso coronarico è stata definita come il rapporto tra CFR_{target} e $CFR_{riferimento}$.

$$rCFR = \frac{Q^s / Q_{base}}{Q^n / Q_{base}} = \frac{CFR_{target}}{CFR_{riferimento}}$$

Il range di normalità dei valori di rCFR è compreso tra 0,8 e 1,0 ^(56,57). Valori di rCFR <0,8 mostrano una forte correlazione con la presenza di ischemia inducibile rilevata con metodiche di imaging ecografico e/o scintigrafico ⁽⁵⁸⁾. La misurazione del valore di rCFR è basata sul presupposto che le risposte microcircolatorie siano uniformemente distribuite nei diversi segmenti del miocardio. Quindi la misurazione del valore di rCFR non può essere eseguita nei pazienti con alterazioni regionali del microcircolo coronarico (pregresso infarto miocardico, disfunzione contrattile regionale del ventricolo sinistro, ipertrofia asimmetrica) ⁽⁵⁹⁾. Inoltre, per eseguire la misurazione è necessario che ci sia almeno un'arteria epicardica che non presenti stenosi angiografiche, per cui questo parametro non può essere misurato in pazienti con malattia coronarica multivasale, perché manca un vaso di riferimento.

5.2 Guida di pressione

Come abbiamo precedentemente descritto, la misurazione della riserva di flusso coronarico è in grado di descrivere accuratamente la severità funzionale di una stenosi coronarica, pur non includendo parametri che descrivano le caratteristiche geometriche della stenosi. Nel circolo coronarico esiste una relazione precisa tra i valori di flusso e pressione che viene modificata istantaneamente dai meccanismi di

autoregolazione e dalla modulazione delle resistenze coronariche. Quindi una relazione direttamente proporzionale tra valori di pressione e flusso/riserva di flusso esiste solamente se le resistenze del circolo coronarico rimangono costanti, come teoricamente avviene durante vasodilatazione arteriolare massimale. In quest'ultimo caso, la sola misurazione dei valori pressori, può teoricamente essere usata per predire i valori di flusso e quindi indirettamente il significato funzionale della presenza della stenosi.

Per verificare la correttezza di questi presupposti teorici e per cercare di derivare delle equazioni che correlassero i valori di pressione con la distribuzione regionale della perfusione in condizioni iperemiche, Pijls ipotizzò un modello sperimentale, che analogamente a quanto proposto da Gould, considerava il circolo coronarico come un sistema di resistenze di serie, di cui la stenosi del ramo epicardico rappresentava solo una delle componenti (*Figura 16*).

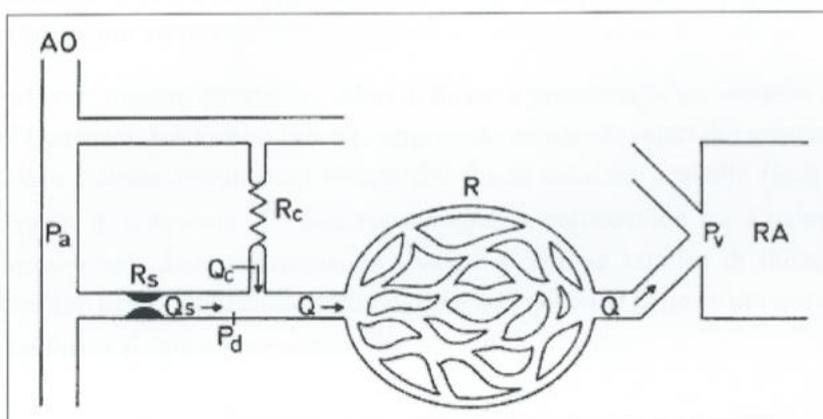


Figura 16. Modello schematico di rappresentazione del circolo coronarico. Ao, aorta; Pa, pressione arteriosa; Pd, pressione distalmente alla stenosi; Pv, pressione venosa; Q, flusso ematico attraverso il letto vascolare miocardico; Qc, flusso ematico attraverso il circolo collaterale; Qs, flusso ematico attraverso il ramo epicardico stenotico; R, resistenze del letto vascolare miocardico; Rc, resistenze del circolo collaterale; Rs, resistenze della stenosi del ramo epicardico; RA, atrio destro.

Secondo questo modello, il flusso massimale attraverso un'arteria stenotica è rapportato al valore di flusso che si avrebbe in quella stessa arteria in assenza della stenosi. Conseguentemente, la riserva di flusso coronarico del ramo epicardico stenotico viene espressa come una frazione del valore teoricamente atteso per

quello stesso vaso in assenza della stenosi. Il parametro così calcolato è stato definito "fractional flow reserve" (FFR) ed esprime la percentuale del flusso massimale che l'arteria è in grado di sostenere pur in presenza della stenosi. Basandoci su questa definizione ed essendo il flusso attraverso un letto vascolare espresso dal rapporto tra il gradiente pressorio che determina il flusso stesso e le resistenze del letto vascolare, il valore di FFR può essere rappresentato dalla seguente equazione, dove Pa, Pd e Pv rappresentano rispettivamente la pressione aortica, la pressione distale alla stenosi e la pressione venosa e Rs e Rn le resistenze micro-circolatorie rispettivamente in presenza e in assenza della stenosi.

$$FFR = \frac{Q_s}{Q_n} = \frac{\frac{(P_d - P_v)}{R_s}}{\frac{(P_a - P_v)}{R_n}}$$

Dato che la derivazione del parametro FFR viene eseguita in condizioni di iperemia massimale, si presuppone che le resistenze micro-circolatorie siano minime e costanti ($R_s = R_n$); considerando inoltre la pressione venosa trascurabile rispetto alla pressione distale alla stenosi, l'equazione di può riscrivere come segue:

$$FFR = \frac{P_d - P_v}{P_a - P_v} \cong \frac{P_d}{P_a}$$

Quindi il valore di FFR può essere calcolato come il rapporto tra la pressione distale alla stenosi e la pressione aortica. Eseguendo misurazioni dirette dei valori di flusso e pressione in un modello animale, Pijls confermò l'esattezza dell'ipotesi teorica, ottenendo eccellenti valori di correlazione tra la riserva calcolata tramite misurazioni dirette del flusso ematico e quella risultante dal rapporto tra i valori di pressione ⁽⁶⁰⁾. Successivamente la correlazione tra i valori di FFR derivati dalle misurazioni della pressione ed i valori di riserva relativa di flusso furono confermati

anche nell'uomo, utilizzando la tomografia ad emissione di positroni per ottenere valori assoluti del flusso ematico miocardico ⁽⁶¹⁾ (Figura 17).

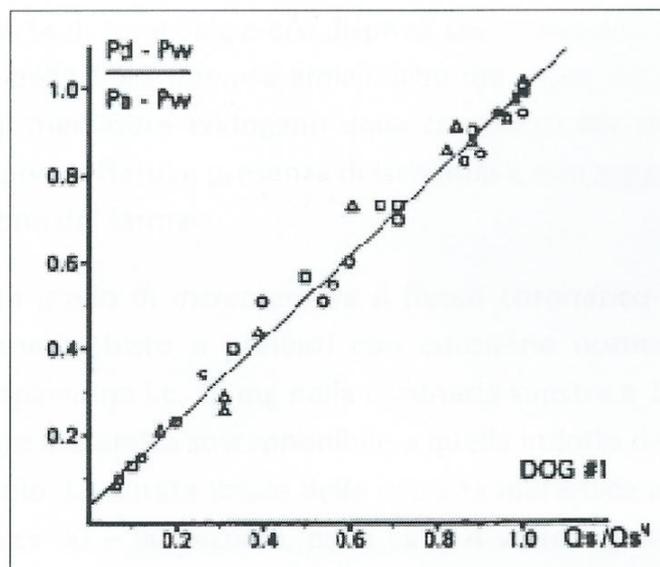


Figura 17. Correlazione tra valori di FFR ottenuti attraverso misurazioni dei valori pressori e quelli ottenuti attraverso misurazioni flussimetriche dirette.

E' importante sottolineare che per poter derivare il valore della riserva di flusso dalla sola misurazione delle pressioni, le misurazioni devono essere eseguite durante iperemia massimale, e che la relazione lineare tra valori di pressione e di flusso si verifica soltanto se le resistenze microcircolatorie in corso di iperemia si mantengono invariate e sono indipendenti dalla pressione di perfusione. L'induzione di un'iperemia massimale nel laboratorio di emodinamica viene ottenuto attraverso la somministrazione di agenti farmacologici vasodilatatori, di cui i principali sono l'adenosina somministrata per via intracoronarica o endovenosa e la papaverina intracoronarica.

L'adenosina è un nucleoside naturale, che viene sintetizzato all'interno dei miociti dalla de-fosforilazione dell'adenosina trifosfato, dell'adenosin monofosfato ciclico o a partire dall'S-adenosil-omocisteina. Essa viene rapidamente rimossa dal circolo mediante un duplice meccanismo di uptake da parte dei globuli rossi e di deaminazione diretta, con un'emivita risultante inferiore a 20 secondi. L'adenosina agisce tramite interazione con i recettori purinergici della sottoclasse A2, provocando un incremento della concentrazione citosolica dell'adenosin-

monofosfato ciclico che rappresenta il secondo messaggero che media la vasodilatazione. A causa della sua posizione unica nel metabolismo dell'ATP, l'adenosina rappresenta un importante regolatore endogeno del flusso ematico coronarico durante stress e/o ischemia miocardica. L'adenosina esplica i suoi effetti vasodilatatori agendo primariamente sul distretto microcircolatorio, con un effetto trascurabile sulle arterie di conduttanza. Sia la somministrazione intracoronarica che quella endovenosa producono iperemia massimale nell'uomo. I dosaggi attualmente raccomandati per indurre uno stato iperemico massimale (adenosina i.c. 30-60 μg nella coronaria sinistra e 20-30 μg nella coronaria destra; adenosina e.v. 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), sono stati derivati da studi che hanno testato dosi incrementali di adenosina fino al raggiungimento di un plateau nella risposta vasodilatatoria ^(62,63,64). Durante la somministrazione di adenosina per via endovenosa, alcuni pazienti possono riferire la comparsa di toracoalgie e/o dispnea che sembrano di natura anginosa, a causa della stimolazione delle fibre nervose amieliniche del cuore da parte dell'adenosina, che rappresenta anche il mediatore endogeno della comparsa del sintomo anginoso, ma questi sintomi non riflettono l'effettiva presenza di ischemia e non rappresentano un motivo per interrompere l'infusione del farmaco.

La papaverina è in grado di incrementare il flusso coronarico 4-6 volte rispetto ai valori basali quando somministrato a pazienti con coronarie normali. La papaverina ai dosaggi raccomandati (papaverina i.c. 15 mg nella coronaria sinistra e 10 mg nella coronaria destra) induce una risposta iperemica sovrapponibile a quella indotta dalla somministrazione di adenosina o dipiridamolo. La durata totale della risposta iperemica alla somministrazione di papaverina i.c. è di circa 60 - 90 secondi, ossia circa 4 volte superiore a quella indotta dall'adenosina. Tuttavia a causa di alcuni effetti collaterali (occasionale allungamento dell'intervallo QT, comparsa di tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare), attualmente l'adenosina è l'agente farmacologico preferito per indurre un'iperemia coronarica massimale.

La misurazione del valore di FFR nel laboratorio di emodinamica viene eseguita mediante guide di pressione le quali hanno un trasduttore di pressione localizzato a circa 3 cm dall'estremità della guida, in corrispondenza della giunzione tra la porzione radio-opaca e quella radio-trasparente della guida. In questo modo si ha la possibilità di spostare più volte il trasduttore sulla lesione senza dover ri-crossare la lesione con la guida. Le guide di pressione possono inoltre essere usate come guide da angioplastica, in quanto hanno delle proprietà meccaniche simili alle normali

guide da angioplastica. Prima di inserire la guida di pressione, il segnale di pressione del trasduttore e del catetere guida viene calibrato ed azzerato. Quindi, la guida di pressione viene inserita e posizionata in corrispondenza dell'estremità del catetere guida e viene eseguita un'equalizzazione delle pressioni. Infine la guida viene avanzata oltre la lesione oppure in corrispondenza della parte più distale del ramo che viene studiato, nel caso di lesioni in serie e/o di ateromasia parietale diffusa. Infine, uno stimolo iperemico farmacologico viene somministrato per via intracoronarica o endovenosa, mentre le variazioni fasiche ed il valore medio della pressione vengono costantemente registrati. Durante iperemia massimale, rappresentata dal nadir della pressione distale, il valore di FFR viene calcolato come rapporto tra il valore medio della pressione distale (registrata dalla guida di pressione) ed il valore medio di pressione aortica (misurata attraverso il catetere guida) ⁽⁶⁵⁾.

Nel caso di due o più stenosi epicardiche in serie, il calcolo del valore di FFR come rapporto tra pressione distale e prossimale rimane valido per determinare il significato emodinamico complessivo delle stenosi. Tuttavia questo rapporto calcolato individualmente per ogni lesione, non può essere utilizzato per predire il valore di FFR della singola lesione ed il suo contributo indipendente nella riduzione complessiva della conduttanza dell'arteria epicardica, come si otterrebbe nel caso in cui le altre lesioni venissero rimosse. Questo avviene perché, in presenza di due lesioni in serie, il flusso iperemico attraverso una stenosi sarà influenzato dalla presenza dell'altra e pertanto risulterà sottomassimale; quindi questo calcolo semplificato, non tenendo conto dell'interazione tra le stenosi, comporterà una sottostima del significato funzionale di ogni singola stenosi.

L'entità dell'influenza reciproca delle singole lesioni non può essere quindi predetta dalla semplice misurazione della pressione prossimale e distale ad ogni lesione considerata singolarmente. Pijls et al. hanno derivato delle equazioni in grado di predire il valore atteso teorico di FFR per ogni stenosi considerata singolarmente ^(66,67); tuttavia queste valutazioni hanno principalmente un interesse accademico in quanto richiedono il valore della pressione di incuneamento che si può ottenere solamente dopo gonfiaggio del palloncino. Da questi calcoli si può dedurre che abitualmente la sottostima dell'entità di una stenosi è maggiore per la lesione prossimale rispetto a quella distale. L'utilizzo delle guide di pressione permette di studiare la distribuzione dei cali pressori dovuti alla presenza di stenosi multiple in serie, posizionando il trasduttore di pressione nella parte più distale del vaso ed eseguendo un "pull back" della guida in corso di iperemia massimale e durante

registrazione continua della pressione. In questo modo si può localizzare precisamente la sede delle stenosi che si associano a riduzioni significative della pressione di perfusione e queste informazioni possono essere utilizzate per decidere la strategia di rivascularizzazione. Conseguentemente, il trattamento di una stenosi coronarica con angioplastica percutanea e stenting può "smascherare" l'effettivo significato funzionale di una seconda lesione. In effetti, anche dopo una procedura di stenting anatomicamente efficace, può persistere un significativo gradiente pressorio iperemico lungo il decorso dell'arteria. Questo non sempre dipende da una distensione sub-ottimale delle maglie dello stent, ma può indicare la presenza di stenosi prossimali o distali e/o di ateromasia diffusa che sembrava insignificante prima di effettuare l'intervento ed il cui significato funzionale è stato reso evidente dall'incremento del flusso iperemico che consegue all'eliminazione della stenosi trattata.

Oltre alla presenza di stenosi localizzate lungo il decorso di un'arteria, un ateromasia parietale diffusa in assenza di lesioni stenosanti, spesso non evidente allo studio angiografico, si associa ad un gradiente longitudinale di perfusione base-apice allo studio con tomografia ad emissione di positroni eseguita dopo stress con dipiridamolo/adenosina, pur in assenza di difetti evidenti di perfusione alla scintigrafia miocardica da stress ⁽⁶⁸⁾. Questi riscontri strumentali sono stati confermati dalla successiva dimostrazione di un calo graduale e progressivo della pressione misurata lungo il decorso di un'arteria epicardica in corso di iperemia farmacologica mediante l'utilizzo di guida di pressione ⁽⁶⁹⁾. Questo gradiente longitudinale di perfusione associato ad aterosclerosi diffuse pur in assenza di stenosi evidenti, è secondario all'incremento della resistenza dei rami epicardici, e può rappresentare fino ad un terzo della resistenza totale, associandosi in alcuni casi ad ischemia miocardica da stress ed a maldistribuzione di flusso in corso di scintigrafia miocardica da stress (*Figura 18*).

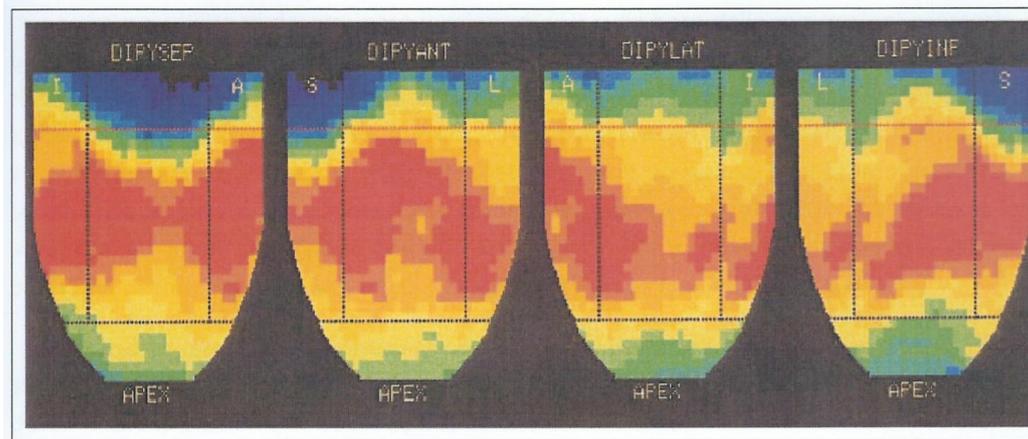


Figura 18. *Gradiente longitudinale di perfusione base-apice dopo somministrazione di dipyridamolo in un paziente con reperti normali allo studio con tomografia ad emissione di positroni in condizioni basali. La scala di colori dell'attività miocardica relativa ed indicativa della perfusione miocardica è rosso per il valore massimo di attività, con progressivo decremento a giallo, verde, blu e con il colore nero che corrisponde al minimo di attività rilevata.*

L'utilizzo del valore di FFR per valutare la severità delle stenosi coronariche presenta alcuni vantaggi rispetto alle tecniche basate sulla misurazione del flusso. A differenza di molti altri indici fisiologici, il valore normale di FFR è pari a 1 in ogni paziente e per ogni arteria coronarica studiata. Inoltre, studi clinici hanno mostrato che il valore di FFR derivato dalle misurazioni della pressione, è un parametro indipendente dalle variabili emodinamiche (frequenza cardiaca, variazioni della pressione arteriosa, contrattilità) ⁽⁷⁰⁾. Diversamente dalla riserva di flusso assoluta, il valore di FFR non viene modificato in presenza di fattori di rischio coronarico (ipertensione, diabete) e mostra una minore variabilità con le dosi di adenosina che vengono utilizzate abitualmente. Inoltre le misurazioni di questo parametro hanno un'elevata riproducibilità ed una ridotta variabilità intra-individuale. La possibilità di determinare il valore di FFR sulla base delle misurazioni pressorie in un singolo vaso, senza la necessità di confrontare il dato con quello ottenuto in un vaso di riferimento non interessato dalla patologia, comporta il vantaggio aggiuntivo di poter utilizzare questo indice anche in presenza di coinvolgimento trivasale ed in assenza di un vaso di riferimento. Infine, la derivazione del parametro attraverso misurazioni pressorie, in teoria include nella misurazione anche il contributo dei circoli collaterali attraverso la loro influenza sul valore della pressione di incuneamento che si ottiene misurando il valore di pressione distalmente al punto in cui viene gonfiato un palloncino da angioplastica.

Diverse tecniche di imaging non invasivo (test ergometrico, rest-stress SPECT, ecografia con dobutamina) sono state confrontate con la derivazione del valore di FFR per determinare la presenza di ischemia miocardica inducibile. Un valore di FFR inferiore a 0,75 è risultato in grado di identificare le stenosi coronariche associate ad ischemia miocardica inducibile con elevati valori di sensibilità (88 %), specificità (100%) e valore predittivo positivo (100%) (71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82).

Un valore di FFR superiore a 80% esclude con ragionevole certezza la presenza di ischemia inducibile e l'indicazione a trattare stenosi associate a questi valori di FFR è discutibile. Un discreto numero di studi hanno dimostrato che in presenza di stenosi di grado angiografico intermedio e di valori di FFR maggiori di 0,75-0,80 il rischio combinato di morte e/o infarto miocardico acuto è pari a 1% all'anno con la sola terapia medica e questo rischio non viene ridotto dall'impianto di uno stent (83, 84, 85, 86, 87, 88, 106, 107). Quindi allo stato attuale, l'impianto di stent in lesioni associate a valori di FFR maggiori dell'80 % non è supportata dagli studi basati sull'evidenza, e una strategia conservativa è la scelta più indicata in questi casi (Figura 19).

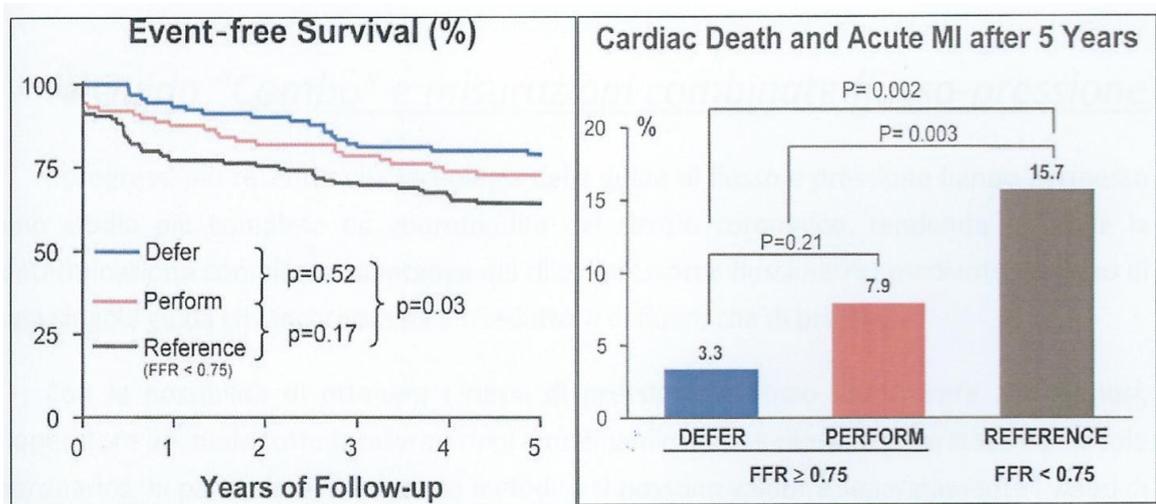


Figura 19. Grafico A. Curve di Kaplan-Meier riferite all'assenza di eventi cardiaci avversi durante un follow-up di 5 anni nello studio DEFER. Grafico B. Incidenza di morte cardiaca ed infarto miocardico acuto nei tre gruppi dello studio.

Quindi sulla base degli studi disponibili, una stenosi coronarica associata a valori di CFR<2,0 e/o di FFR<0,75 è considerata emodinamicamente significativa ed il trattamento percutaneo è generalmente indicato. Viceversa, in presenza di valori di

CFR>2,5 e/o di FFR>0.80 il beneficio clinico di un trattamento percutaneo è discutibile e viene generalmente posticipato. Un valore di FFR compreso tra 0.75 e 0.80 viene considerato una zona grigia nella quale il giudizio clinico deve supportare le misurazioni quantitative per formulare una strategia terapeutica finale ⁽⁶⁵⁾.

Un sottogruppo particolare di pazienti è rappresentato da quelli in cui vi è una stenosi di un ramo coronarico tributario di un territorio miocardico sede di un pregresso infarto. Diversi studi hanno valutato la validità degli abituali parametri di "criticità" e di potenziale ischemizzante di una stenosi, derivati dalle misurazioni pressorie in questo sottogruppo di pazienti, confrontando i risultati con i dati ottenuti da metodiche di imaging non invasivo (SPECT). I risultati di questi studi sono concordi sulla persistente validità di un cut-off pari a 0,75 per identificare le stenosi responsabili di ischemia miocardica inducibile ^(89,90,91,92,93). Inoltre essi dimostrano che le resistenze micro-circolatorie del territorio di pregressa necrosi non sono incrementate rispetto ad un territorio sano di riferimento. Il significato funzionale di una stenosi si modifica a seconda della vitalità del tessuto miocardico perfuso da quel ramo coronarico. In altre parole, una stenosi angiograficamente e funzionalmente critica di un'arteria coronarica tributaria di un territorio sano, può diventare funzionalmente non critica se quel territorio è sede di un pregresso infarto, infatti in questa seconda situazione, pur rimanendo invariati i criteri anatomici di severità della stenosi, la massa di miocardio vitale che dipende da quell'arteria stenotica risulta ridotta ed il flusso che l'arteria stenotica è in grado di sostenere può risultare sufficiente.

5.3 Guida "Combo" e misurazioni combinate flusso-pressione

I progressi più recenti nella tecnologia delle guide di flusso e pressione hanno permesso uno studio più completo ed approfondito del circolo coronarico, rendendo possibile la determinazione combinata istantanea dei rilievi pressori e flussimetrici mediante l'utilizzo di una singola guida che incorpora sia il trasduttore di flusso che di pressione. Con la possibilità di ottenere i rilievi di pressione e flusso distalmente alla stenosi, l'operatore possiede tutte le informazioni emodinamicamente rilevanti sullo stato del circolo coronarico. In particolare, con questa metodica si possono valutare separatamente i valori di resistenza della stenosi del ramo epicardico e quelli del microcircolo coronarico.

Incorporando nella seguente equazione i valori di pressione prossimale (P_a) e distale (P_d) alla stenosi e la velocità distale in corso di iperemia massimale (v), si può definire un *indice di resistenza iperemica della stenosi (HSR-hyperemic stenosis resistance index)*:

$$HSR = \frac{P_a - P_d}{v} = \frac{\Delta P}{v}$$

Questo indice rappresenta un parametro fisiologico raffinato in grado di quantificare l'impedimento al raggiungimento di un flusso massimale attribuibile esclusivamente alla presenza della stenosi epicardica.

Analogamente a quanto descritto per i valori di FFR, anche questo parametro ha un valore normale di riferimento pari a 0 (in assenza di stenosi non vi è un calo misurabile di pressione lungo il decorso dell'arteria epicardica e quindi il numeratore è uguale a 0 in quanto $P_a=P_d$). La derivazione dei valori di HSR, analogamente a quelli di FFR e contrariamente ai valori di CFR, è indipendente dalla variazione dei parametri emodinamici; inoltre le misurazioni evidenziano un elevato grado di riproducibilità ed una ridotta variabilità inter- ed intra-operatore ^(94,95). La rilevazione contemporanea dei due parametri permette di costruire delle curve di relazione flusso - gradiente pressorio per una determinata stenosi nel laboratorio di emodinamica; queste curve sono in grado di caratterizzare in modo unico le variazioni emodinamiche associate alla presenza di una stenosi coronarica e le risposte fisiologiche associate ⁽⁹⁶⁾. Inoltre, queste curve sono particolarmente adatte a studiare l'effetto risultante dal trattamento percutaneo della stenosi, in quanto sono in grado di combinare gli effetti opposti che il trattamento percutaneo comporta sul gradiente pressorio e sulla velocità di flusso (*Figura 20*).

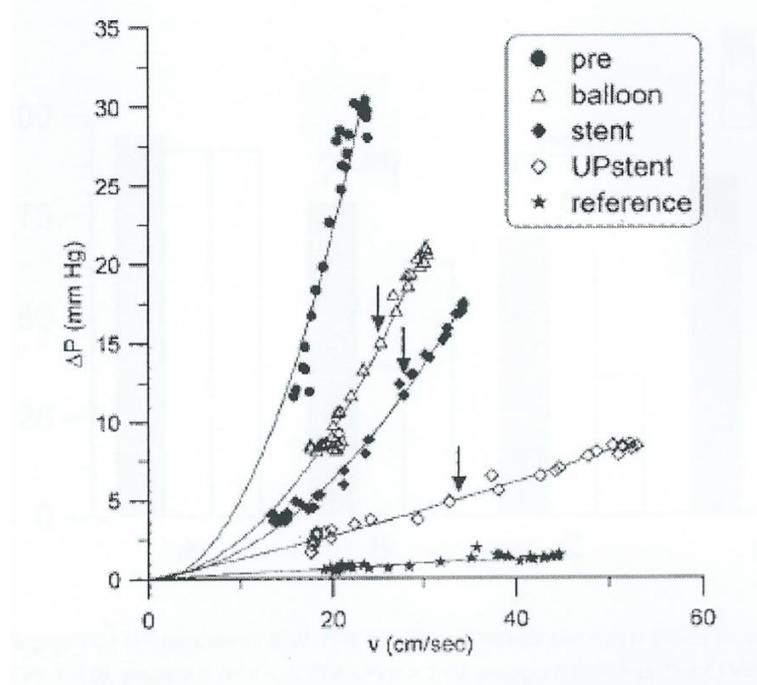


Figura 20. Relazione velocità di flusso - gradiente pressorio ottenuta prima e dopo step successivi di trattamento di una stenosi coronarica.

Inoltre la costruzione delle curve flusso - gradiente pressorio nello studio delle stenosi coronariche permette di identificare una percentuale di "stenosi complianti". In questo tipo di lesioni, le dimensioni ed il diametro della stenosi dipendono in parte dalla pressione intra-stenotica ^(97, 98, 99, 100). Con il progressivo calo della pressione intra-stenotica che si associa all'incremento del flusso coronarico, la stenosi aumenta il grado di severità, con una risultante deviazione dalla relazione quadratica flusso-pressione rispetto all'andamento atteso. In casi estremi, la stenosi si comporta come un resistore di Starling, dove il flusso risulta dissociato dal gradiente pressorio. In corso di vasodilatazione massimale, dopo somministrazione di adenosina intracoronarica, un collassamento parziale di una stenosi complianti produce valori massimali di gradiente pressorio in corrispondenza di valori di flusso sub-massimali; conseguentemente il flusso raggiunge un plateau in corrispondenza di valori pressori sensibilmente inferiori. Questo particolare comportamento, può contribuire a generare una discordanza tra gli indici di severità derivati sulla base delle misurazioni isolate di flusso o di pressione. Inoltre questo particolare fenomeno suggerisce che la "compliance" di

una stenosi può rappresentare un fattore aggiuntivo nella comparsa di disturbi anginosi, specialmente in condizioni di ridotta resistenza micro-vascolare.

Studi di confronto con modalità di imaging non invasivo (SPECT), per evidenziare la presenza di ischemia miocardica inducibile, hanno permesso di stabilire un valore di cut-off per l'HSR, pari a $0,8 \text{ mmHg} \times \text{s}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$. L'utilizzo del valore di HSR per predire la presenza di ischemia miocardica inducibile è risultato associato ad una maggiore accuratezza diagnostica rispetto all'utilizzo isolato delle misurazioni pressorie (FFR) e della velocità di flusso (CFR), specialmente nei casi in cui questi due indici isolati comportavano risultati discordanti ⁽⁹⁴⁾.

Allo stesso modo la seguente equazione, che include i valori di pressione media distalmente alla stenosi e la media della velocità iperemica distale, permette di calcolare l'indice di resistenza microcircolatoria iperemica (HMR - hyperemic microvascular resistance index).

$$HMR = \frac{P_d}{v}$$

Analogamente a quanto descritto per il valore di HSR, anche l'indice di resistenza microcircolatoria è in grado di valutare in maniera indipendente le resistenze del microcircolo coronarico, offrendo in questo modo la possibilità di quantificare l'impatto che hanno sulle variabili emodinamiche le alterazioni microcircolatorie.

6. Vitalità miocardica

Con il termine di miocardio vitale si identifica una regione cardiaca con funzione e flusso ridotti, ma ancora metabolicamente attiva. Dal punto di vista fisiopatologico, entro questa definizione, è possibile distinguere il miocardio stordito e il miocardio ibernato. Il primo è conseguenza di un evento ischemico recente risolto spontaneamente o dopo terapia, dopo il cui verificarsi il tessuto contrattile permane temporaneamente ancora ipofunzionante e con un metabolismo alterato nonostante il flusso sia stato ripristinato.

Il miocardio ibernato è conseguenza di ipoperfusione regionale cronica sostenuta da una stenosi coronarica severa ⁽¹⁰¹⁾. In questo caso il ripristino della funzione contrattile potrà avvenire solo dopo rivascolarizzazione. Il modello clinico del miocardio ibernato è la cardiomiopatia ischemica. La diagnosi di miocardio ibernato costituisce un obiettivo clinico importante, allo scopo di eseguire procedure di rivascolarizzazione mirate. Le dimensioni del problema sono enormi, dato che nel corso degli ultimi 30 anni il numero di pazienti con scompenso cardiaco è aumentato di 4 volte nei maschi e di 5 volte nelle femmine e che fra tutte le forme di disfunzione ventricolare sinistra, quella di natura ischemica è la più frequente, con una prevalenza intorno al 70% su oltre 20.000 pazienti arruolati nei principali trial clinici sullo scompenso ⁽¹⁰²⁾. Dal punto di vista diagnostico il miocardio ibernato può essere ricercato impiegando un agente inotropo positivo come nel test ecodobutamina a bassa dose, o valutando l'integrità della cellula miocardica e il suo metabolismo, come nella scintigrafia perfusionale e nella PET. Va precisato però che già l'ecocardiografia basale può orientare sulla presenza o meno di vitalità.

7. Metodiche di imaging per lo studio della vitalità miocardica

Lo scopo del test di imaging per lo studio della vitalità miocardica è identificare tra i pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra coloro che beneficerebbero dalla rivascolarizzazione e che quindi avranno maggiori possibilità di recupero della frazione di eiezione ventricolare sinistra. Il test ideale dovrebbe essere in linea teorica facilmente accessibile, di facile esecuzione, veloce, poco costoso e sicuro.

L'ecostress con dobutamina si basa sulla riserva contrattile che il miocardio ibernato esprime in risposta a un farmaco inotropo a bassa dose; la risonanza magnetica nucleare è in grado di misurare l'estensione transmurale di una cicatrice; la tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT) e la tomografia ad emissioni di positroni (PET) si fondano sull'integrità della membrana cellulare della cellula miocardica, che esercita un uptake di radio traccianti e di glucosio in maniera direttamente proporzionale al flusso coronarico.

7.1 Ecocardiografia a riposo e da stress

Lo spessore della parete ventricolare sinistra è un parametro semplice e di facile misurazione utilizzato per predire la vitalità di un segmento miocardico: uno spessore telediastolico <0.6 cm infatti è stato usato come marker per predire un mancato recupero funzionale dopo rivascolarizzazione ⁽¹⁰³⁾. Tuttavia la specificità di questo parametro è soltanto del 48%; ciò significa che uno spessore telediastolico >0.6 non predice un recupero sicuro della funzione sistolica ventricolare sinistra. Per la stima della riserva contrattile, l'ecocardiografia viene eseguita durante infusione endovenosa di dosi crescenti di dobutamina (dapprima a $5 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ fino a $40 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$). Nei territori anomalie della contrattilità al basale, è possibile osservare durante infusione di dobutamina una risposta bifasica (miglioramento a bassa dose e peggioramento al picco dello stress), un miglioramento costante (miglioramento della contrattilità sia a bassa dose che al picco dello stress) o un peggioramento costante. Pazienti con regioni di miocardio ibernato hanno solitamente una risposta bifasica alla dobutamina e sono coloro che beneficerebbero maggiormente dalla rivascolarizzazione ⁽¹⁰⁴⁾.

Benchè l'ecostress con dobutamina abbia un'ottima specificità nell'identificare il miocardio vitale, il limite principale è legato alla variabilità inter-osservatore.

Inoltre, in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra multi-segmentaria già al basale, identificare variazioni di contrattilità può essere tecnicamente difficile.

7.2 Risonanza magnetica nucleare

Come per l'ecocardiografia, la misurazione dello spessore parietale tele-diastolico mediante cine-RM può essere utilizzata per identificare il miocardio cronicamente alterato da tessuto cicatriziale ⁽¹⁰⁵⁾. La cine-RM con stimolazione con dobutamina a basse dosi analizza la riserva contrattile del miocardio disfunzionale ma vitale sotto stimolo farmacologico, identificando il miocardio vitale con elevata specificità. La sensibilità della "low dose dobutamine stress" cine-RM è superiore a quella della "low dose dobutamine stress" ecografia, ma si riduce nei pazienti con funzione ventricolare sinistra severamente ridotta. La tecnica a contrasto ritardato (delayed enhancement - DE) visualizza direttamente il miocardio non vitale grazie a un'alterata distribuzione del mezzo di contrasto nel tessuto necrotico e fibrotico ed è indipendente dalla funzione ventricolare sinistra. L'estensione transmurale dell'intensificazione di contrasto nella DE-RM è utilizzata per predire il recupero funzionale dopo la rivascolarizzazione e fornisce inoltre importanti informazioni prognostiche. Studi recenti hanno dimostrato la superiorità della DE-RM rispetto alla tomografia a emissione di singolo fotone e alla tomografia a emissione di positroni per la determinazione della vitalità miocardica ⁽¹⁰⁶⁾.

7.3 Tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT)

La tomografia ad emissione di fotone singolo (SPECT) utilizza radioisotopi che emettono un fotone singolo per studiare il miocardio vitale; l'uptake del radionuclide è dipendente dalla perfusione miocardica e dall'integrità della membrana cellulare. Pertanto segmenti miocardici con normale uptake sono vitali, mentre segmenti miocardici con ridotto uptake possono non esserlo.

Il ²⁰¹Tallio, il cui impiego nello studio della perfusione cardiaca si è progressivamente ridotto negli ultimi anni a favore dei radiofarmaci pertecnetati, è comunemente impiegato per la ricerca di miocardio vitale. A tale fine, per ovviare ad un'eventuale lenta o incompleta redistribuzione che porterebbe ad una sottostima della vitalità cardiaca, all'abituale protocollo sforzo/riposo viene abitualmente aggiunta l'acquisizione di immagini tardive (24-48 h) senza o con seconda iniezione di ²⁰¹Tl, eventualmente associata a farmaci coronarodilatatori.

Per determinare la presenza di miocardio vitale viene valutata la percentuale di captazione del ²⁰¹Tallio nella regione esaminata, rispetto ad un'area normale di

riferimento. E' infatti dimostrato che la concentrazione di questo radiofarmaco è direttamente proporzionale alla quantità di miocardio vitale ed inversamente proporzionale all'entità di fibrosi presente. Una concentrazione di ^{201}Tl uguale o superiore al 50% del normale viene generalmente considerata come indicativa di presenza, clinicamente significativa, di miocardio vitale ⁽¹⁰⁷⁾.

Sia il $^{99\text{mTc}}$ -MIBI, sia la $^{99\text{mTc}}$ -Tetrofosmina stanno trovando un sempre più diffuso impiego anche per determinare la presenza di miocardio vitale. A tal fine questi radiofarmaci presentano alcuni svantaggi rispetto al ^{201}Tl (perchè non si ridistribuiscono), ma anche dei vantaggi, legati prevalentemente alle migliori caratteristiche fisiche del Tecnezio, che permettono di ottenere immagini tomografiche di qualità nettamente superiore, specie se acquisite con tecnica GSPET. Di fatto, dal punto di vista clinico le informazioni ottenibili con le due categorie di radiofarmaci sono pressochè equivalenti. Per aumentare la sensibilità della metodica, l'indagine a riposo viene generalmente eseguita iniettando il radiofarmaco dopo somministrazione sublinguale o endovenosa di nitrati. Come con il ^{201}Tl , una concentrazione uguale o superiore al 50% del normale viene generalmente considerata come indicativa di presenza, clinicamente significativa, di miocardio vitale ⁽¹⁰⁸⁾.

Per la SPECT con tecnezio-99 la sensibilità e la specificità riportata in letteratura si attestano intorno all'83% e al 65% rispettivamente nel predire il recupero funzionale dopo la rivascolarizzazione ⁽¹⁰⁹⁾. Tuttavia i limiti principali della metodica sono la risoluzione spaziale limitata (soprattutto nei casi di piccoli infarti non transmurali), gli artefatti da attenuazione da diaframma e seno e il burden radiologico.

7.4 Tomografia ad emissione di positroni (PET)

L'imaging mediante PET sfrutta radio traccianti che emettono positroni, i quali annichilendosi emettono fotoni con un'energia di 511 keV che viaggiano a 180 gradi l'uno dall'altro ⁽¹¹⁰⁾. Nel momento in cui i fotoni colpiscono il detettore entro un tempo prespecificato, si assume che il radio tracciante sia posizionato in mezzo ai due detettori (detezione per coincidenza). Il metabolismo cardiaco viene comunemente indagato con il fluorodesossiglucosio (FDG). Nelle cellule miocardiche ibernante, l'uptake di FDG è incrementato grazie a uno shift verso un metabolismo anaerobico basato su glucosio piuttosto che su acidi grassi ⁽¹¹¹⁾. Il confronto tra la perfusione miocardica segmentaria e il metabolismo fornisce informazioni circa la quota di miocardio normale, ibernato o necrotico. Un territorio con ridotta

perfusione e con normale o aumentato metabolismo glucidico (mismatch) indica la presenza di miocardio vitale. Al contrario un territorio con un match negativo tra perfusione e metabolismo è fortemente indicativo di necrosi. In analisi pooled la sensibilità e la specificità della PET sono rispettivamente 92% e 63% ⁽¹⁰⁹⁾. Diversi autori hanno dimostrato un miglioramento significativo della funzione ventricolare sinistra dopo rivascolarizzazione di miocardio ibernato identificato con la PET ^(112,113,114). Tuttavia i costi della metodica e la scarsa disponibilità dei radiotraccianti in strutture prive di ciclotrone rappresentano i limiti principali della metodica.

8. Ruolo delle resistenze microcircolatorie come marker di vitalità miocardica

Pochi studi in letteratura che hanno indagato le implicazioni cliniche della misurazione delle resistenze microcircolatorie dopo angioplastica coronarica. Fearon et al, in pazienti con STEMI, hanno evidenziato che le resistenze microcircolatorie misurate come index of microcirculatory resistance (IMR) al termine dell'angioplastica sono un predittore indipendente di recupero della funzione sistolica ventricolare a 3 mesi in maniera più significativa rispetto a parametri tradizionali come il flusso TIMI, la CFR e la risoluzione del sopralivellamento del tratto ST ⁽¹¹⁵⁾. In un altro studio, McGeoch et al hanno riportato che le resistenze microcircolatorie dopo infarto del miocardio predicono il recupero della funzione ventricolare sinistra e la disfunzione microvascolare ⁽¹¹⁶⁾.

Risultati simili sono stati riportati anche da Park et al, Yoo et al, e Lim et al. ^(117,118,119). Tuttavia non vi sono dati circa la misurazione invasiva delle resistenze microcircolatorie durante angioplastica coronarica in relazione alla cinetica regionale e perfusione miocardica in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post-ischemica.

SCOPO DELLO STUDIO

Scopo del presente studio è valutare se le resistenze microcircolatorie misurate dopo angioplastica coronarica abbiano un ruolo nel predire il recupero funzionale in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post-ischemica e se correlino con un miglioramento del grado di perfusione e della cinetica del territorio rivascolarizzato.

MATERIALI E METODI

1. Selezione dei pazienti

In questo studio sono stati inclusi 48 pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (FE <55%) post-ischemica sottoposti ad angioplastica coronarica e misurazione degli indici di severità funzionale tramite guida "Combo" tra il 2010 e il 2015. Tutti i pazienti sono stati sottoposti prima della procedura e dopo 3 mesi ad ecocardiografia transtoracica a riposo e SPECT miocardica basale. I dati sono stati raccolti in modo prospettico.

2. Ecocardiografia transtoracica

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ecocardiografia transtoracica prima della procedura e dopo 3 mesi.

La valutazione globale della frazione d'eiezione (FE) è stata eseguita con il metodo di Simpson.

La valutazione quantitativa della cinetica è stata eseguita mediante il calcolo del Wall Motion Score Index (WMSI): secondo questo modello il cuore viene suddiviso in 16 segmenti, come proposto dall'American Society of Echocardiography (ASE) nel 1989 ⁽¹²⁰⁾. Questa suddivisione è fondata su basi anatomiche con riferimenti a markers ben identificabili, al fine di rispettare la distribuzione dei tre principali rami coronarici; gli stessi segmenti possono essere visualizzati in più proiezioni ed ogni segmento ha simili quantità di massa miocardica nel cuore normale.

A ciascun segmento viene assegnato uno score da 1 a 5 sulla base della cinetica: 1- normale, 2- ipocinetico, 3- acinetico, 4- discinesia, 5- aneurisma/cicatrice. La somma dei punteggi di ciascuno dei 16 segmenti viene divisa per il numero totale dei segmenti (16). L'analisi comparativa delle immagini pre- e post- procedura è stata fatta misurando il WMSI limitato unicamente ai segmenti miocardici perfusi dal ramo coronarico studiato con la guida "Combo" e trattato con angioplastica; questo parametro è stato definito WMSI del vaso target (WMSI-T). In particolare sono stati considerati 9 segmenti per l'arteria discendente anteriore, 3 segmenti per la coronaria destra e 4 segmenti per l'arteria circonflessa.

3. SPECT miocardica basale

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad imaging con gated-SPECT in condizioni basali di riposo. Sono stati eseguiti i protocolli standard, monitorando la frequenza cardiaca, la pressione sanguigna e l'ECG. Il Tc-99m tetrofosmina è stato somministrato endovena in condizioni basali a riposo (1110 MBq). La gated-SPECT è stata effettuata 60 minuti dopo l'iniezione del tracciante per gli studi a riposo. Le acquisizioni gated-SPECT sono state eseguite seguendo le raccomandazioni dell'American Society of Nuclear Cardiology ⁽¹²¹⁾ utilizzando una gamma camera a doppia testata rotante, con collimatore a bassa energia e ad alta risoluzione, connesso ad un sistema di computer dedicati. Non è stata usata correzione per attenuazione. Per realizzare il gating, il ciclo cardiaco è stato diviso in 8 frames. L'intervallo R-R e l'istogramma della frequenza cardiaca sono stati registrati per monitorare la presenza di aritmie. E' stato accettato un intervallo medio di $\pm 15\%$. E' stata eseguita un'analisi della distribuzione della perfusione relativa in 17 segmenti miocardici ⁽¹²²⁾. La severità del difetto di perfusione è stata valutata mediante analisi quantitativa del summed rest score (SRS) con un software disponibile in commercio (CedarsSinai Medical Center, Los Angeles, CA). L'analisi comparativa delle immagini pre- e post- procedura è stata fatta misurando l'SRS limitato unicamente ai segmenti miocardici perfusi dal ramo coronarico studiato con la guida "Combo" e trattato con angioplastica; questo parametro è stato definito SRS del vaso target (SRS-T).

4. Studio coronarografico e misurazione con guida Combo

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a studio coronarografico e a misurazioni combinate pressorie e flussimetriche con una guida dedicata che incorpora un trasduttore di pressione ed uno di flusso (ComboWire, Volcano Therapeutics).

Lo studio coronarografico è stato eseguito tramite approccio arterioso femorale. Le immagini angiografiche dell'albero coronarico sono state valutate nelle diverse proiezioni standard in modo da individuare la presenza, sede ed entità delle lesioni coronariche. Per ognuna di esse, è stato stabilito il grado angiografico di severità della stenosi mediante angiografia quantitativa (QCA) espresso come riduzione percentuale del diametro di riferimento del vaso. In tutti i pazienti, dopo l'esecuzione della coronarografia diagnostica è stato somministrato un bolo di eparina; ulteriori somministrazioni di eparina sono state eseguite in caso di procedure di lunga durata ed in base ai valori dei parametri di coagulazione (TCA).

La pressione aortica è stata continuamente misurata per tutta la durata della procedura attraverso un catetere guida da 6F. Dopo l'esecuzione della coronarografia diagnostica e l'individuazione delle lesioni da caratterizzare funzionalmente, una guida Combo, che incorpora un trasduttore per le misurazioni flussimetriche localizzato all'apice della guida e un trasduttore di pressione localizzato a 3 cm dall'apice è stata avanzata attraverso la lesione.

Prima dell'inserimento, i segnali pressori misurati attraverso la guida Combo ed il catetere guida sono stati calibrati ed azzerati. La guida è stata quindi inserita all'interno del catetere e posizionata in corrispondenza dell'apice di quest'ultimo dove le pressioni misurate sono state equalizzate. La guida è stata quindi avanzata oltre la lesione coronarica e posizionata in modo che il trasduttore di pressione fosse localizzato almeno 3 cm distalmente alla lesione e con il trasduttore di flusso localizzato oltre la zona di flusso turbolento post-stenotico ed a distanza dall'origine di rami collaterali; la guida è stata manipolata fino ad ottenere un segnale stabile e ottimale del flusso intracoronarico ⁽⁶⁵⁾. L'elettrocardiogramma, la pressione aortica, il valore medio e le variazioni fasiche della pressione intracoronarica e del flusso distalmente alla stenosi sono state registrate in continuo. L'acquisizione di questi parametri è stata eseguita in condizioni basali e dopo induzione di iperemia coronarica massimale mediante la somministrazione attraverso il catetere guida di un bolo di adenosina coronarica 100-150 µg. Dai valori così misurati sono stati derivati i parametri di severità funzionale della stenosi (FFR calcolata come rapporto Pd/Pa; CFR calcolata come $V_{iperemica} / V_{basale}$) e gli indici basati sulla misurazione combinata velocità/flusso, rappresentati dall'indice di resistenza iperemica della stenosi (HSR calcolato come $\Delta P / V_{iperemica}$) e dall'indice di resistenza micro circolatoria (HMR definito come $Pd / V_{iperemica}$).

La valutazione funzionale delle stenosi coronariche ha permesso di identificare le stenosi funzionalmente critiche definite come le stenosi associate ad un valore di $FFR < 0.75$ e sulla base di questo dato queste stenosi sono state sottoposte ad angioplastica coronarica e successivo impianto di stent ⁽⁶⁵⁾. Per le stenosi caratterizzate da un valore di FFR compreso tra 0.75 e 0.80 la decisione di eseguire l'angioplastica coronarica è stata presa su base individuale. La scelta delle dimensioni dello stent si è basata sulle dimensioni angiografiche del segmento trattato. Dopo il posizionamento dello stent, la guida Combo è stata ri-posizionata distalmente alla stenosi; le misurazioni sono state ripetute in condizioni basali e dopo iperemia massimale farmacologica.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi a seconda del valore di HMR post-PTCA utilizzando il cut-off predefinito di normalità di 2.0.

5. Analisi statistica

La normalità della distribuzione delle variabili continue è stata testata mediante il test di Kolmogorov-Smirnov. Le variabili continue distribuite normalmente sono state espresse come media \pm deviazione standard, mentre le variabili che non hanno soddisfatto il test di normalità sono state espresse come mediana \pm scarto interquartile.

E' stato utilizzato il "t-test" o il test di Mann Whitney per valutare la differenza tra le variabili continue analizzate nei due gruppi in studio. In particolare per valutare la differenza tra le variabili continue pre- e post- procedura è stato utilizzato il "paired" t-test. Le variabili categoriche sono state espresse come valori assoluti e percentuali e analizzate con il Chi-square (χ^2) o con il Fisher exact test quando più del 20% dei valori attesi è inferiore a 5. L'analisi ROC è stata utilizzata per testare la capacità predittiva dell'HMR post-PTCA del mancato recupero dell'FE a 3 mesi e per identificare un valore di cut-off.

L'analisi statistica è stata effettuata mediante il software SPSS 21.0 per Windows. Valori di $P < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

RISULTATI

Dopo la procedura sono stati rilevati valori patologici di HMR in 17 pazienti su 48 (35.4%). Le caratteristiche della popolazione stratificata in base al valore di HMR post-PTCA è rappresentata in Tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione.

Variabili	Totale (n=48;100%)	HMR post ≤2 (n=31;64.6%)	HMR post >2 (n=17;35.4%)	P-value
Età (anni)	68.1 ± 10.4	69.2 ± 10.3	66.0 ±10.7	0.31
Maschi	37 (77.1%)	25 (80.6%)	12 (70.6%)	0.49
Fattori di rischio				
Iperensione	29 (60.4%)	22 (71.0%)	7 (41.2%)	0.044
Dislipidemia	22 (45.8%)	16 (51.6%)	6 (35.3%)	0.28
Fumo	14 (29.2%)	8 (25.8%)	6 (35.3%)	0.49
Familiarità	8 (16.7%)	7 (22.6%)	1 (5.9%)	0.23
Diabete mellito	10 (20.8%)	7 (22.6%)	3 (17.6%)	1.00
Pregresso IMA	14 (29.2%)	10 (32.3%)	4 (23.5%)	0.31
ECG				
Onde Q	23 (47.9%)	14 (45.2%)	9 (52.9%)	0.76
Blocco di branca destra	3 (6.3%)	2 (6.5%)	1 (5.9%)	1.00
Blocco di branca sinistra	7 (14.6%)	5 (16.1%)	2 (11.8%)	1.00
Emiblocco anteriore	4 (8.3%)	2 (6.5%)	2 (11.8%)	1.00
Ecocardiogramma preoperatorio				
FE (%)	37.1 ± 8.9	34.8 ± 7.9	41.2 ± 9.4	0.015
Disf. lieve (45-55%)	14 (29.2%)	6 (19.4%)	8 (47.1%)	
Disf. moderata (35-45%)	17 (35.4%)	12 (38.7%)	5 (29.4%)	
Disf. severa (<35%)	17 (35.4%)	13 (41.9%)	4 (23.5%)	0.12
WMSI	2.0 ± 0.5	2.10 ± 0.40	1.74 ± 0.59	0.024
WMSI-T	2.47 ± 0.59	2.57 ± 0.59	2.27 ± 0.57	0.12
SPECT miocardica basale preoperatoria				
SRS	16.7 ± 9.3	16.9 ± 8.2	16.0 ± 12.9	0.83
SRS-T	12.7 ± 6.6	13.5 ± 5.7	10.6 ± 8.9	0.32

L'età, l'incidenza del sesso maschile e dei fattori di rischio cardiovascolari non sono risultati statisticamente diversi nei due gruppi. La presenza di onde Q all'ECG di ingresso era leggermente più elevata nei pazienti con HMR >2, seppur non significativamente. L'FE è risultata più bassa nei pazienti con HMR post-PTCA ≤2, rispetto ai pazienti con HMR post-PTCA >2; allo stesso modo il WMSI era minore in quest'ultimo gruppo. Tuttavia non sono state osservate differenze significative in termini di WMSI-T, SRS e SRS-T alla SPECT miocardica basale.

1. PTCA e misurazioni con guida "Combo"

I dati riguardanti la procedura e i parametri funzionali misurati con la guida "Combo" sono riportati in Tabella 2.

Tabella 2. PTCA coronarica e valutazione con guida "Combo".

Variabili	Totale (n=48;100%)	HMR post ≤2 (n=31;64.6%)	HMR post >2 (n=17;35.4%)	P-value
Coronaria studiata				
Discendente anteriore	41 (83.3%)	26 (83.9%)	15 (88.2%)	
Circonflessa	3 (6.3%)	2 (6.5%)	1 (5.9%)	
Destra	4 (8.3%)	3 (9.7%)	1 (5.9%)	0.57
Grado di stenosi (%)	91.4 ± 12.8	92.7 ± 11.1	89.1 ± 15.5	0.40
Misurazione "Combo"				
FFR pre	0.52 ± 0.15	0.49 ± 0.15	0.58 ± 0.13	0.063
FFR post	0.92 ± 0.06	0.90 ± 0.06	0.94 ± 0.06	0.068
CFR pre	1.19 ± 0.29	1.18 ± 0.28	1.21 ± 0.32	0.74
CFR post	1.89 ± 0.57	1.92 ± 0.56	1.85 ± 0.59	0.68
HSR pre	3.20 ± 2.57	3.51 ± 2.63	2.67 ± 2.47	0.30
HSR post	0.17 ± 0.23	0.16 ± 0.26	0.19 ± 0.18	0.65
HMR pre	3.70 ± 2.29	3.30 ± 1.89	4.40 ± 2.79	0.11
HMR post	2.05 ± 1.43	1.35 ± 0.34	3.29 ± 1.77	<0.001

FFR, fractional flow reserve; CFR, coronary flow reserve; HSR, hyperemic stenosis resistance; HMR, hyperemic microcirculatory resistance.

In entrambi i gruppi la discendente anteriore è stato il vaso di gran lunga più studiato. I valori di FFR pre-PTCA sono risultati tendenzialmente più bassi nei pazienti con HMR >2 rispetto ai pazienti con normale HMR, seppur in maniera non statisticamente significativa; in maniera simile i valori di CFR pre- e post-PTCA, HSR pre- e post-PTCA non erano statisticamente diversi nei due gruppi. I valori di HMR pre-PTCA sono risultati patologici in entrambi i gruppi, ma leggermente più elevati nel gruppo con HMR post-PTCA >2 (P=0.11). Dopo la procedura i valori di HMR sono risultati 1.35 ± 0.34 e 3.29 ± 1.77 rispettivamente nel gruppo con HMR ≤ 2 e HMR >2 (P<0.001).

2. Valutazione post-PTCA

La valutazione con ecocardiogramma transtoracico e SPECT miocardica basale post-PTCA è stata eseguita dopo 3 mesi dalla procedura di rivascolarizzazione (Tabella 3).

Tabella 3. Ecocardiogramma transtoracico e SPECT miocardica basale a 3 mesi dalla rivascolarizzazione.

Variabili	Totale (n=48;100%)	HMR post ≤ 2 (n=31;64.6%)	HMR post >2 (n=17;35.4%)	P-value
Ecocardiogramma				
FE (%)	41.4 ± 10.1	40.5 ± 10.3	43.1 ± 9.8	0.45
Δ FE (%post-pre)	4.8 ± 6.6	6.6 ± 7.4	1.3 ± 1.9	0.011
WMSI	1.76 ± 0.51	1.78 ± 0.47	1.72 ± 0.60	0.72
WMSI-T	2.17 ± 0.70	2.13 ± 0.76	2.24 ± 0.58	0.62
Δ WMSI (pre-post)	0.22 ± 0.31	0.32 ± 0.33	0.02 ± 0.08	0.002
Δ WMSI-T (pre-post)	0.30 ± 0.39	0.44 ± 0.42	0.02 ± 0.07	<0.001
SPECT miocardica basale				
SRS	13.7 ± 9.4	13.8 ± 8.3	13.5 ± 12.7	0.94
Δ SRS (pre-post)	2.9 ± 2.7	3.3 ± 2.7	1.7 ± 2.4	0.18
SRS-T	9.9 ± 6.7	10.0 ± 6.0	9.4 ± 9.2	0.85
Δ SRS-T (pre-post)	3.2 ± 2.9	3.9 ± 2.9	1.1 ± 1.9	0.028

I pazienti con HMR post-PTCA ≤ 2 (Figura 1A) hanno mostrato un incremento dell'FE significativamente maggiore rispetto ai pazienti con HMR post-PTCA >2 (Figura 1B) (rispettivamente $P < 0.001$ e $P = 0.28$).

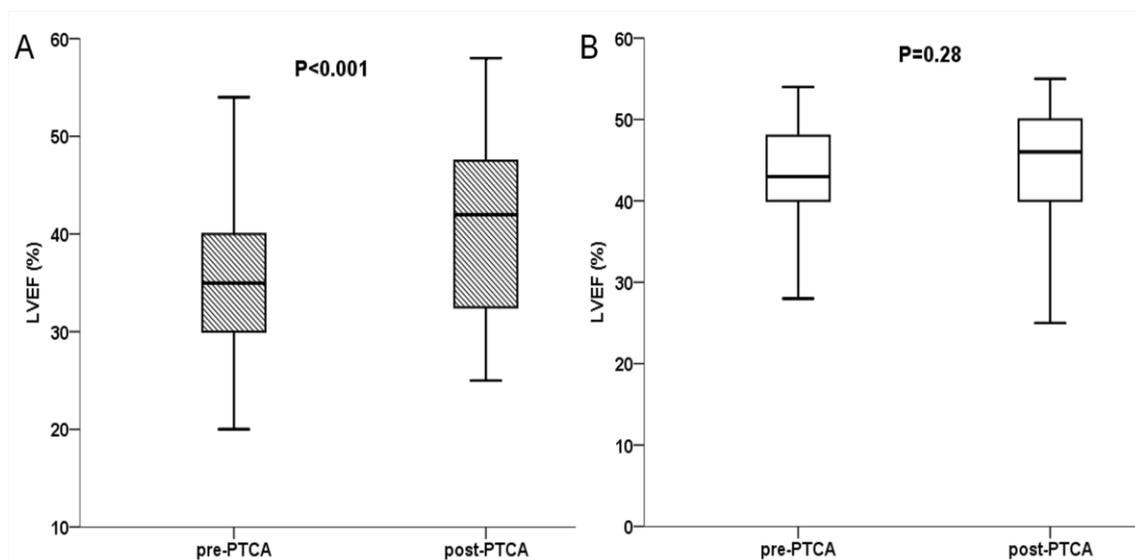


Figura 1. Frazione d'iezione del ventricolo sinistro (LVEF) pre- e post-PTCA nei pazienti con HMR post-PTCA ≤ 2 (A) e HMR post-PTCA > 2 (B).

Allo stesso modo il WMSI-T del territorio miocardico perfuso dalla coronaria rivascolarizzata si è significativamente ridotto nei pazienti con HMR post-PTCA ≤ 2 (Figura 2A), mentre non ha mostrato variazioni significative nei pazienti con resistenze patologiche (Figura 2B) (rispettivamente $P < 0.001$ e $P = 0.33$).

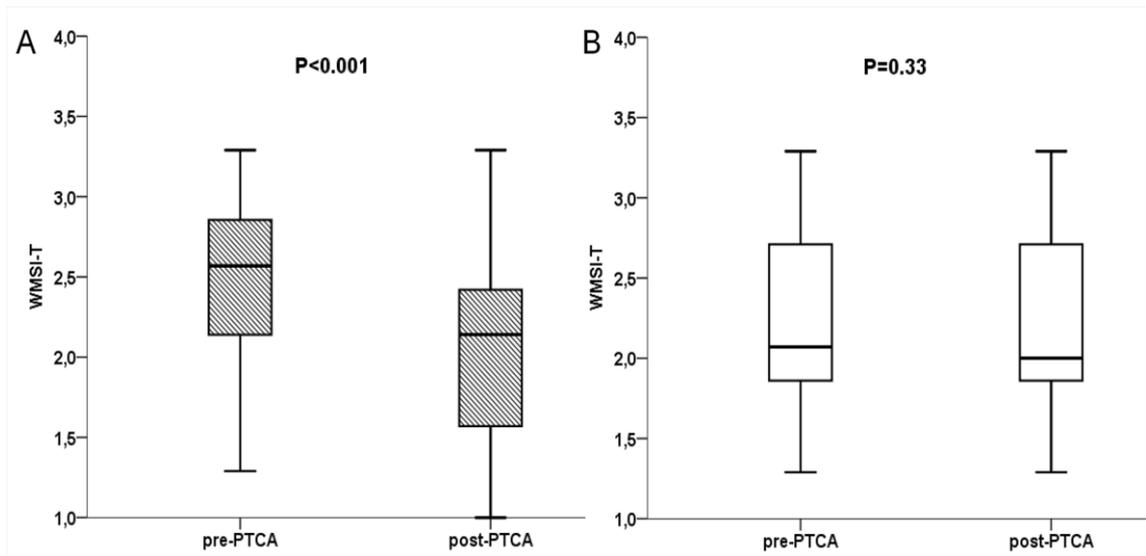


Figura 2. Wall motion score index del vaso target (WMSI-T) pre- e post-PTCA nei pazienti con HMR post-PTCA ≤ 2 (A) e HMR post-PTCA > 2 (B).

L'analisi di perfusione alla SPECT miocardica basale ha confermato i risultati emersi dalla valutazione ecocardiografica; è stato infatti osservato un miglioramento significativo del SRS-T unicamente nel gruppo di pazienti con HMR post-PTCA ≤ 2 , mentre il miglioramento è stato trascurabile nei pazienti con resistenze microcircolatorie patologiche (Figura 3A e 3B rispettivamente).

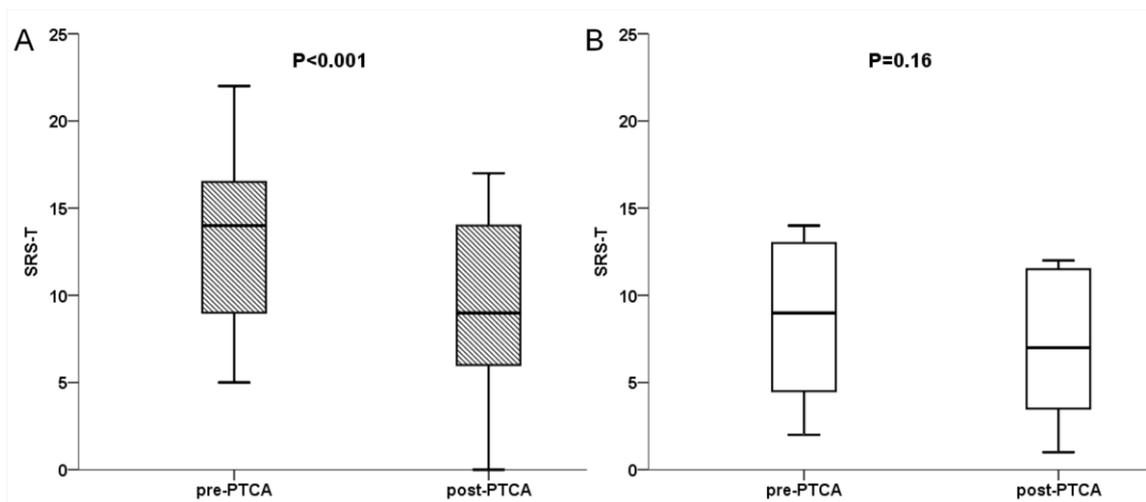


Figura 3. Summed rest score del vaso target (SRS-T) pre- e post-PTCA nei pazienti con HMR post-PTCA ≤ 2 (A) e HMR post-PTCA > 2 (B).

Al fine di confermare l'associazione tra recupero funzionale all'ecocardiografia e valori di resistenze microcircolatorie post-PTCA, la popolazione è stata inoltre stratificata in base alla presenza o meno di un recupero funzionale significativo ($\Delta FE \geq 5\%$) all'ecocardiografia. I relativi dati sono presentati in Tabella 4.

Tabella 4. Parametri funzionali derivati dalla misurazione con guida "Combo" stratificati in base al recupero funzionale ($\Delta FE \geq 5\%$).

Variabili	$\Delta FE < 5\%$ (n=31;64.6%)	$\Delta FE \geq 5\%$ (n=17;35.4%)	P-value
FFR pre	0.55 ± 0.16	0.52 ± 0.15	0.54
FFR post	0.93 ± 0.06	0.91 ± 0.07	0.36
CFR pre	1.19 ± 0.32	1.17 ± 0.26	0.86
CFR post	1.94 ± 0.57	1.91 ± 0.56	0.88
HSR pre	2.99 ± 2.68	3.34 ± 2.34	0.68
HSR post	0.20 ± 0.30	0.11 ± 0.09	0.26
HMR pre	4.09 ± 2.67	3.24 ± 1.48	0.26
HMR post	2.43 ± 1.82	1.45 ± 0.58	0.02

FFR, fractional flow reserve; CFR, coronary flow reserve; HSR, hyperemic stenosis resistance; HMR, hyperemic microcirculatory resistance.

Un recupero funzionale significativo è stato osservato in 17 pazienti su 48 (35.4%). Dal confronto dei parametri funzionali misurati con la guida "Combo" nei due gruppi, soltanto l'HMR post-PTCA è risultata significativamente minore nei pazienti con recupero funzionale significativo rispetto ai pazienti che non hanno recuperato (rispettivamente 1.45 ± 0.58 vs. 2.43 ± 1.82 ; $P=0.02$).

3. Analisi ROC

I risultati presentati in questo studio sono stati ottenuti stratificando la popolazione in base ai valori di HMR post-PTCA utilizzando come cut-off di normalità il valore 2, come riportato letteratura. Abbiamo voluto inoltre testare il ruolo dell'HMR post-PTCA come predittore di mancato recupero funzionale del ventricolo sinistro ($\Delta FE < 5\%$) e di miglioramento del WMSI-T ($\Delta WMSI-T < 0.40$), per verificare se il valore di 2 rappresenti davvero il cut-off ideale per discriminare i pazienti che non miglioreranno dopo la PTCA. Le relative curve ROC sono riportate in *Figura 4*.

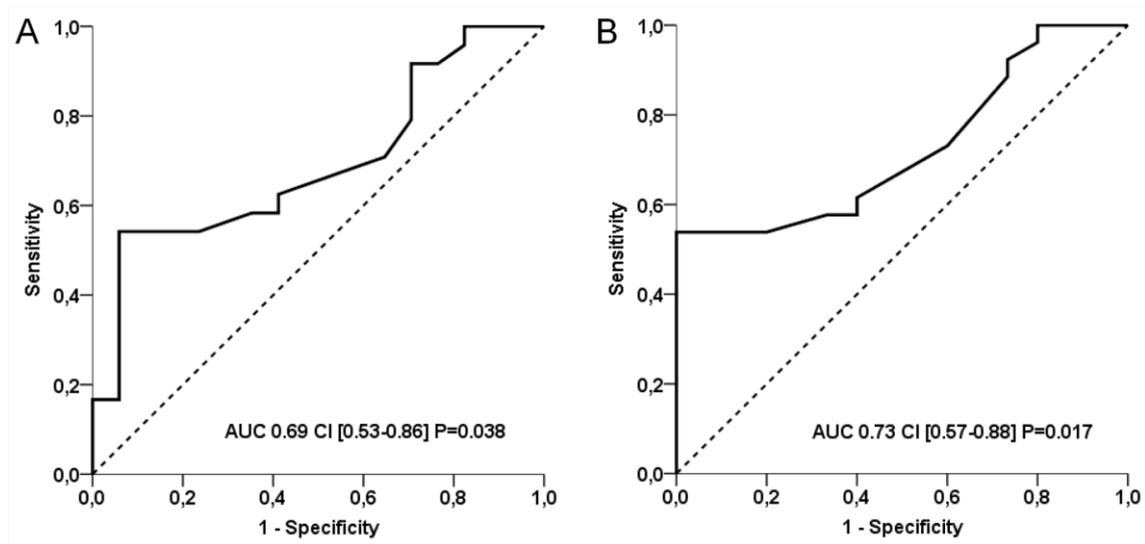


Figura 4. Valore predittivo del HMR post-PTCA dell'assenza di recupero funzionale ($\Delta FE < 5\%$) **(A)** e di riduzione del Wall Motion Score Index del vaso target ($\Delta WMSI-T < 0.40$) **(B)** a 3 mesi dalla procedura.

L'HMR post-PTCA ha mostrato un valore predittivo significativo sia del mancato recupero funzionale (area sotto la curva [AUC] 0.69; $P=0.038$) che dell'assenza di miglioramento della cinetica regionale del territorio miocardico perfuso dalla coronaria sottoposta a rivascolarizzazione (AUC 0.73; $P=0.017$). Per entrambe le curve è stato inoltre identificato un cut-off ottimale di 1.95; utilizzando questo valore, l'HMR post-PTCA ha mostrato una sensibilità del 54% e una specificità del 96% nel predire un mancato recupero dell'FE di almeno 5% a 3 mesi dalla procedura, con un valore predittivo positivo del 96% e un valore predittivo negativo del 54%. Inoltre, allo stesso valore di cut-off, l'HMR post-PTCA ha mostrato una sensibilità del 54% e una specificità del 100% nel predire un miglioramento del $WMSI-T < 0.40$, con un valore predittivo negativo del 56% e un valore predittivo positivo del 100%.

DISCUSSIONE

Questo studio dimostra che l'HMR misurato al termine dell'angioplastica coronarica ha valore prognostico in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post-ischemica; valori di HMR post-PTCA ≤ 2 misurati nel ramo coronarico trattato, si associano infatti ad un netto miglioramento sia della cinetica regionale calcolata con il WMSI-T che della perfusione miocardica misurata con l'SRS-T, rispetto ai pazienti con HMR post-PTCA > 2 . Un altro dato importante è che l'HMR è risultata una misura estremamente riproducibile: dall'analisi della nostra popolazione è stato calcolato un cut-off ottimale di HMR pari a 1.95, del tutto simile al cut-off tradizionale di 2 riportato in letteratura. A questo livello, l'HMR ha mostrato un elevato valore predittivo di assenza di miglioramento sia della frazione d'eiezione che del WMSI-T, con un elevato valore predittivo positivo, rispettivamente del 96% e del 100%, permettendo così di escludere un recupero funzionale nei pazienti con HMR post-PTCA > 2 .

Diversi studi hanno indagato le implicazioni cliniche della misurazione delle resistenze microcircolatorie in pazienti sottoposti ad angioplastica primaria per STEMI. Fearon et al. in pazienti con STEMI, hanno evidenziato che le resistenze microcircolatorie misurate come index of microcirculatory resistance (IMR) al termine dell'angioplastica sono un predittore indipendente di recupero della funzione sistolica ventricolare a 3 mesi in maniera più significativa rispetto a parametri tradizionali come il flusso TIMI, la CFR e la risoluzione del sopralivellamento del tratto ST ⁽¹¹⁵⁾. McGeoch et al. hanno studiato la correlazione tra IMR, recupero della frazione d'eiezione e grado di ostruzione del microcircolo coronarico misurato alla risonanza magnetica cardiaca in una popolazione di 57 pazienti con STEMI trattati con angioplastica primaria. Dal loro studio è emerso che elevati valori di IMR correlavano in maniera direttamente proporzionale con l'ostruzione del microcircolo coronarico, erano in grado di predire l'estensione dell'area infartuale e il recupero dell'FE ⁽¹¹⁶⁾. Risultati simili sono stati riportati da Yoo et al. ⁽¹¹⁸⁾. Lim et al. invece hanno indagato la correlazione tra IMR e vitalità miocardica quantificata con FDG-PET in 40 pazienti con STEMI anteriore. Il risultato principale è che pazienti con valori di IMR > 33 avevano un maggior numero di segmenti miocardici non vitali e un uptake di FDG significativamente minore rispetto ai pazienti con IMR ≤ 33 ; inoltre risultava evidente dal loro studio una correlazione inversa sia tra IMR e uptake di FDG che tra IMR e miglioramento del WMSI dei territori vascolarizzati dalla discendente anteriore ⁽¹¹⁹⁾. Pertanto, da questi studi si evince che il recupero funzionale dipende dalla perfusione a livello

microcircolatorio; a conferma di ciò è noto che il fenomeno del no-reflow dopo angioplastica coronarica sia un forte predittore di eventi cardiovascolari dopo infarto miocardico acuto ^(123,124). Allo stesso modo, l'integrità del microcircolo coronarico è un fattore determinante sia della vitalità miocardica che del recupero dell'FE in pazienti con infarto del miocardico ⁽¹²⁵⁾. La misurazione invasiva delle resistenze microcircolatorie con guida coronarica sembra dunque essere espressione del grado di danno microvascolare e per questo può essere utilizzata come parametro prognostico di recupero funzionale.

Il nostro studio conferma la validità di questi concetti applicati in un setting diverso, ovvero la disfunzione ventricolare sinistra cronica da ibernazione. E' noto infatti che il miocardio ibernato, qualora non venga ripperfuso vada progressivamente incontro a necrosi cellulare e sostituzione fibrotica; questo processo comporta la distruzione non soltanto del tessuto miocardico ma anche del microcircolo, con conseguente incremento delle resistenze microcircolatorie. Allo stesso modo, la presenza di un'estesa area cicatriziale dovuta a un pregresso infarto miocardico acuto (riscontrata nel 29.2% della nostra popolazione) contribuisce a incrementare le resistenze del letto microcircolatorio ⁽¹²⁶⁾, così come l'aumento della pressione telediastolica in presenza di dilatazione ventricolare sinistra determina una spremitura dei vasi subendocardici causando un'aumentata resistenza al flusso coronarico.

Un altro dato importante emerso dallo studio è l'ottima riproducibilità dell'HMR, al pari dell'IMR. In base ai risultati dell'analisi ROC infatti si conferma nella nostra popolazione la validità del cut-off tradizionale di 2 riportato in letteratura; ciò potrebbe costituire lo spunto per un maggior impiego dell'HMR in futuro. L'elevato valore predittivo positivo della metodica permette infatti di identificare il sottogruppo di pazienti con HMR post-PTCA patologiche e prognosi infausta, in cui ad un'efficace ricanalizzazione del vaso epicardico non corrisponde un effettivo miglioramento della perfusione miocardica a causa di un danneggiamento del letto microcircolatorio. In base ai risultati dello studio, è possibile in tali pazienti escludere un recupero funzionale del ventricolo sinistro con una probabilità del 96%. Restano tuttavia da chiarire i meccanismi per cui il 48% dei pazienti con HMR post-PTCA <2 non sia andato incontro ad un miglioramento consistente della frazione d'eiezione. Probabilmente, altri fattori come il rimodellamento ventricolare avanzato, la presenza di estese aree cicatriziali in zone del miocardio non vascolarizzate dal vaso target, la presenza di onde Q all'ECG potrebbero essere la spiegazione al problema. Pertanto la misurazione dell'HMR dovrebbe essere

utilizzata in associazione con i suddetti fattori per meglio definire la prognosi del paziente.

Limiti dello studio

Questo studio ha alcuni limiti. Benchè sia il primo studio in letteratura ad avere indagato le implicazioni cliniche della misurazione invasiva delle resistenze microcircolatorie in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra cronica post-ischemica, le dimensioni del campione (n=48) rimangono piccole. Inoltre, per non inficiare ulteriormente la numerosità campionaria, è stato necessario includere nello studio una minoranza di casi (n=7, 16.7%) in cui il vaso studiato con la guida Combo non era la discendente anteriore; a tal proposito non è possibile escludere con certezza che esista un certo grado di variabilità delle resistenze microcircolatorie a seconda del territorio di distribuzione della coronaria studiata⁽¹²⁷⁾. Inoltre, in questi casi, l'entità del miglioramento dell'FE potrebbe essere stata sottostimata; l'esiguo numero di segmenti miocardici vascolarizzati dall'arteria circonflessa (4 segmenti) e dalla coronaria destra (3 segmenti) potrebbe non avere dato un contributo sufficiente per determinare un incremento visibile della frazione d'eiezione, specialmente nei casi in cui era presente un'estesa area cicatriziale nel territorio della discendente anteriore. Tuttavia, l'impiego del WMSI e dell'SRS limitato al territorio miocardico vascolarizzato dalla coronaria trattata ci ha permesso di registrare il miglioramento distinto di ogni singolo segmento. Ad ogni modo, studi multicentrici in grado di raccogliere casistiche più ampie e stratificate in base alla coronaria studiata sono necessari per confermare la validità dei nostri risultati.

CONCLUSIONI

Questo studio dimostra che l'HMR misurato al termine dell'angioplastica coronarica in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra post-ischemica ha un valore prognostico; in pazienti con valori di HMR post-PTCA ≤ 2 infatti è stato riscontrato più frequentemente un netto miglioramento sia della cinetica regionale che della perfusione miocardica a 3 mesi dalla procedura rispetto ai pazienti con HMR post-PTCA > 2 . L'utilizzo di un valore di cut-off di 1.95 ha mostrato un elevato valore predittivo di mancato miglioramento sia della frazione d'eiezione che della cinetica regionale del territorio perfuso dal vaso trattato, con una sensibilità del 54%, una specificità del 96% e un valore predittivo positivo del 96-100%. L'utilità clinica di questo indice sembra essere pertanto legata all'identificazione di quei pazienti con resistenze microcircolatorie persistentemente alte dopo la procedura, per i quali è possibile escludere un recupero funzionale del ventricolo sinistro a breve termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Chilian WM. Coronary microcirculation in health and disease: summary of an NHLBI workshop. *Circulation* 1997;95:522-8.
2. Chilian WM. Functional distribution of alpha 1- and alpha 2-adrenergic receptors in the coronary microcirculation. *Circulation* 1991;84:2108-2122.
3. Chilian WM. Microvascular pressures and resistances in the left ventricular subepicardium and subendocardium. *Circ Res* 1991;69:561-570.
4. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Longitudinal gradients for endothelium – dependent and –independent vascular responses in the coronary microcirculation. *Circulation* 1995;92:518-525.
5. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol (Lond)*. 1902;28:220-231.
6. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Myogenic activity in isolated subepicardial and subendocardial coronary arterioles. *Am J Physiol*. 1988;255:H1558-H1562.
7. Kuo L, Chilian WM, Davis MJ. Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium. *Circ Res* 1990;66:860-866.
8. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
9. Stepp DW, Nishikawa Y, Chilian WM. Regulation of shear stress in the canine coronary microcirculation. *Circulation* 1999;100:1555-1561.
10. Berne RM. Cardiac nucleotides in hypoxia: a possible role in regulation of coronary blood flow. *Am J Physiol* 1963;204:317-322.
11. Anrep GV, Cruickshank EW, Downing AC, Subba Rau A. The coronary circulation in relation to the cardiac cycle. *Heart* 1927;14:111-133.
12. Anrep GV, Saafeld EV. The effect of the cardiac contraction upon the coronary flow. *J Physiol* 1933;79:317-331.
13. Gregg DE, Green HD, Wiggers CJ. The phasic changes in coronary flow established by differential pressure curves. *Am J Physiol* 1935;112:627-639.

14. Gregg DE, Sabiston DC Jr. Effect of cardiac contraction on coronary blood flow. *Circulation* 1957;15:14-20.
15. Westerhof N, Boesr C, Lamberts RR, Sipkema P. Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiol Rev* 2006;86:1263-1308.
16. Hoffman JIE, Spaan JAE. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev* 1990;70:331-390.
17. Merkus D, Kajiya F, Vink H, Vergroesen I, Dankelman J, Goto M, Spaan JAE. Prolonged diastolic time fraction protects myocardial perfusion when coronary blood flow is reduced. *Circulation* 1999;100:75-81.
18. Fokkema DS, Van Teeffelen JWGE, Dekker S, Vergroesen I, Reitsma JB, Spaan JAE. Diastolic time fraction as a determinant of subendocardial perfusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H2450-H2456.
19. Muller JM, Davis MJ, Chilian WM. Integrated regulation of pressure and flow in the coronary microcirculation. *Cardiovascular Research* 1996;32:668-678.
20. Mosher P, Ross J Jr, Mcfate PA, Shaw RF. Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circ Res* 1964;14:250-259.
21. Hoffman JI. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 1984;70:153-159.
22. Young DF, Cholvin NR, Roth AC. Pressure drop across artificially induced stenoses in the femoral arteries of dogs. *Circ Res* 1975;36:735-743.
23. Gould KL. Pressure-flow characteristics of coronary stenoses in un sedated dogs at rest and during coronary vasodilation. *Circ Res* 1978;43:242-253.
24. Gould KL, Kelley KO. Physiological significance of coronary flow velocity and changing stenosis geometry during coronary vasodilation in awake dogs. *Circ Res* 1982;50:695-704.
25. Gould KL. Quantification of coronary stenosis in vivo. *Circ Res* 1985;57:341-353.
26. Gould KL, Lipscomb K, Calvert C. Compensatory changes in the distal coronary vascular bed during progressive coronary constriction. *Circulation* 1975;51:1085-1094.
27. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GGV. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87-94.

28. Kufmann PA, Camici PG. Myocardial blood flow measurement by PET. Technical aspects and clinical applications. *J Nucl Med* 2006;13:761-767.
29. Camici PG, Rimoldi OE. The clinical value of myocardial blood flow measurement. *J Nucl Med* 2009;50:1076-1087.
30. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356:830-40.
31. Kaufmann PA, Gnechi-Ruscione T, di Terlizzi M, Schafers KP, Luscher TF, Camici PG. Coronary heart in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function. *Circulation* 2000;102:1233-8.
32. Dayanikli F, Grambow D, Muzik O, Mosca L, Rubenfire M, Schwaiger M. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. *Circulation* 1994;90:808-17.
33. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI, et al. Short term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994;89:1530-8.
34. Czernin J, Bernard RJ, Sun KT, et al. Effect of short term cardiovascular conditioning and low-fat diet on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1995;92:197-204.
35. Kaufmann PA, Gnechi-Ruscione T, Schafers KP, Luscher TF, Camici PG. LDL and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:103-9.
36. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1387-93.
37. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:499-506.
38. Sones FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1962;31:735-738.
39. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333-2342.
40. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human coronary arteries. *New Engl J Med* 1987;316:1371-1375.

41. White CW, Wright CB, Doty DB et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiological importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984;310:819-24.
42. Meijboom WB, Van Mieghem CA, Van Pelt N et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomography coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:636-43.
43. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
44. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M. Coronary flow reserve as physiological measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:459-474.
45. Baumgart D, Haude M, Liu F, Ge J, George G, Erbel R. Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am Heart J* 1998;136:136-149.
46. Kern MJ, Bach RG, Mechem C, Caracciolo EA, Aguirre FV, Miller LW, Donohue TJ. Variations in normal coronary vasodilator reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1154-1160.
47. Joye JD, Schulman DS, Lasorda D, Farah T, Donohue BC, Reichel N. Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:940-947.
48. Miller DD, Donohue TJ, Younis LT, Bach RG, Aguirre FV, Wittry MD, Goodgold HM, Chaitman BR, Kern MJ. Correlation of pharmacologic 99mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging with post-stenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation* 1994;89:2150-2160.
49. Deychak YA, Segal J, Reiner JS, Rohrbeck SC, Thompson MA, Lundergan CF, Ross AM, Wasserman AG. Doppler guide wire flow-velocity indexes measured distal to coronary stenoses associated with reversible thallium perfusion defects. *Am Heart J* 1995;129:3219-227.
50. Heller LI, Cates C, Popma J, Deckelbaum LI, Joye JD, Dahlberg ST, Villegas BJ, Arnold A, Kipperman R, Grinstead WC, Balcom S, Ma Y, Cleman M, Steingart RM, Leppo JA. Intracoronary Doppler assessment of

- moderate coronary artery disease: comparison with 201-Tl imaging and coronary angiography. FACTS study group. *Circulation* 1997;96:484-490.
51. Schulman DS, Lasorda D, Farah T, Soukas P, Reichel N, Joye JD. Correlations between coronary flow reserve measured with a Doppler guide wire and treadmill exercise testing. *Am Heart J* 1997;134:99-104.
52. Piek JJ, Boersma E, di Mario C, Schroeder E, Vrints C, Probst P, De Bruyne B, Hanet C, Fleck E, Haude M, Verna E, Voudris V, Geschwind H, Emanuelsson H, Muhlberger V, Peels HO, Serruys PW. Angiographical and Doppler flow-derived parameters for assessment of coronary lesion severity and its relation to the result of exercise electrocardiography. DEBATE study group. Doppler Endpoints Ballon Angioplasty Trial. *Eur Heart J* 2000;21:466-474.
53. Duffy SJ, Gelman JS, Peverill RE, Greentree MA, Harper RW, Meredith IT. Agreement between coronary flow velocity reserve and stress echocardiography in intermediate-severity coronary stenoses. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:29-38.
54. Miller DD, Donohue TJ, Wolford TL, Kern MJ, Bergmann SR et al. Assessment of blood flow distal to coronary artery stenoses. Correlations between myocardial positron emission tomography and post-stenotic intracoronary Doppler flow reserve. *Circulation* 1996;94:2447-2454.
55. Hoffman JI. Problems of coronary flow reserve. *Ann Biomed Eng* 2000;28:884-896.
56. Baumgart D, Haude M, George G, Ge J, Vetter S, Dages N, Heusch G, Herbel R. Improved assessment of coronary stenoses severity using the relative flow velocity reserve. *Circulation* 1998;98:40-46.
57. El-Shafei A, Chiravuri R, Stikovac MM, El-Badry MA, Donohue TJ, Bach RG, Aguirre FV, Caracciolo EA, Bitar S, Wolford TL, Miller DD, Kern MJ. Comparison of relative coronary Doppler flow velocity reserve to stress myocardial perfusion imaging in patients with coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:193-201.
58. Voudris V, Avramides D, Koutelou M, Malakos J, Manginas A, Papadakis M, Cokkinos DV. Relative coronary flow velocity reserve improves correlation with stress myocardial perfusion imaging in assessment of coronary artery stenoses. *Chest* 2003;124:1266-1274.
59. Chareonthaitawee P, Kaufmann PA, Rimoldi O, Camici PG. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc Res* 2001;50:151-161.

60. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993;87:1354-1367.
61. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994;89:1013-1022.
62. Pijls NH, Kern MJ, Yock PG, De Bruyne B. Practice and potential pitfalls of coronary pressure measurements. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000;140:651-657.
63. Jeremias A, Whitbourn RJ, Filardo SD, Fitzgerald PJ, Cohen DJ, Tuzcu EM, Anderson WD, Abizaid AA, Mintz GS, Yeung AC, Kern MJ, Yock PG. Adequacy of intracoronary versus intravenous adenosine-induced maximal coronary hyperemia for fractional flow reserve measurements. *Am Heart J* 2000;140:651-657.
64. Di Segni E, Higano ST, Rihal CS, Holmes DR, Lennon R, Lerman A. Incremental doses of intracoronary adenosine for the assessment of coronary velocity reserve for clinical decision making. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;54:35-40.
65. Kern MJ, Lerman A, Bech JW, De Bruyne B, Eeckhout E, Fearon WF, Higano ST, Lim MJ, Meuwissen M, Piek J, Pijls NHJ, Siebes M, Spaan JAE. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American heart association committee on diagnostic and interventional cardiac catheterization, council on clinical cardiology. *Circulation* 2006;114:1321-1341.
66. De Bruyne B, Pijls NHJ, Heyndrickx GR, Hodeige D, Kirkeeide R, Gould KL. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses: theoretical basis and animal validation. *Circulation* 2000;101:1840-1847.
67. Pijls NHJ, De Bruyne B, Bech GJW, Liistro F, Heyndrickx GR, Bonnier HJRM, Koolen JJ. Coronary pressure measurement to assess the hemodynamic significance of serial stenoses with one coronary artery: validation in humans. *Circulation* 2000;102:2371-77.

68. Gould KL, Nakagawa K, Sdringola S, Hess MJ, Haynie M, Parker N, Mullani N, Kirkeeide R. Frequency and clinical implications of fluid dynamically significant diffuse coronary artery disease manifest as graded, longitudinal, base-to-apex myocardial perfusion abnormalities by noninvasive positron emission tomography. *Circulation* 2000;101:1931-1939.
69. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NHJ, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, Gould KL, Wijns W. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "normal" coronary angiography. *Circulation* 2001;104:2401-2406.
70. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NHJ, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans: feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation* 1996;94:1842-1849.
71. Pijls NH, Vann Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, Gamal MI. Fractional flow reserve: a useful index to evaluate influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995;92:3181-3191.
72. Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Eng J Med* 1996;334:1703-1708.
73. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Hendrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischaemia. *Circulation* 1995;92:39-46.
74. Chamuleau SA, Meuwissen M, Van Eck-Smit BL, Koch KT, de Jong A, de Winter RJ, Schotborgh CE, Bax M, Verberne HJ, Tijssen JGP, Piek JJ. Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1316-1322.
75. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, Van Crombrugge P, Heyndrickx GR, Wijns W. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:157-162.

76. Bartunek J, Van Schuerbeeck E, De Bruyne B. Comparison of exercise electrocardiography and dobutamine echocardiography with invasively assessed myocardial fractional flow reserve in evaluation of severity of coronary arterial narrowing. *Am J Cardiol* 1997;79:478-481.
77. Abe M, Tomiyama H, Yoshida H, Doba N. Diastolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary artery stenoses: comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve. *Circulation* 2000;102:2365-70.
78. Caymaz O, Fak AS, Tezcan H, Inanir S, Toprak A, Tokay S, Turoglu T, Oktay A. Correlation of myocardial fractional flow reserve with thallium-201 SPECT imaging in intermediate-severity coronary artery lesions. *J Invasive Cardiol* 2000;12:345-350.
79. Fearon WF, Takagi A, Jeremias A, Yeung AC, Joye JD, Cohen DJ, Chou TM, Kern MJ, Yock PG. Use of fractional myocardial flow reserve to assess the functional significance of intermediate coronary stenosis. *Am J Cardiol* 2000;86:1013-1014.
80. Jimenez-Navarro M, Alonso-Briales JH, Hernandez Garcia MJ, Rodriguez Bailon I, Gomez-Doblas JJ, de Terea Galvan E. Measurement of fractional flow reserve to assess moderately severe coronary lesions: correlation with dobutamine stress echocardiography. *J Interv Cardiol* 2001;14:499-504.
81. Usui Y, Chikamori T, Yanagisawa H, Morishima T, Hida S, Tanaka K, Tamashina A. Reliability of pressure derived myocardial fractional flow reserve in assessing coronary artery stenosis in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:699-702.
82. Yanagisawa H, Chikamori T, Tanaka N, Hatano T, Morishima T, Hida S, Ino H, Amaya K, Takazawa K, Yamashina A. Correlation between thallium-201 myocardial perfusion defects and the functional severity of coronary artery stenosis as assessed by pressure-derived myocardial fractional flow reserve. *Circ J* 2002;66:1105-09.
83. Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntie JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W. Fraction flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001;103:2928-34.
84. Bech GJ, Pijls NH, De Bruyne B, Peels KH, Michels HR, Bonnier HJ, Koolen JJ. Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. *Circulation* 1999;99:883-888.

85. Rieber J, Schiele TM, Koenig A, Erhard I, Segmiller T, Stempfle HU, Theisen K, Jung P, Siebert U, Klaus V. Long-term safety of therapy stratification in patients with intermediate coronary lesions based on coronary pressure measurements. *Am J Cardiol* 2002;90:1160-1164.
86. Rieber J, Schiele TM, Koenig A, Erhard I, Segmiller T, Ebel S, Theisen K, Siebert U, Klaus V. Safety of FFR-based treatment strategies: the Munich experience. *Z Kardiol* 2002;91(suppl 3):115-119.
87. Chamuleau SA, Tio RA, de Cock CC, de Muinck ED, Pijls NH, van Eck-Smit BL, Koch KT, Meuwissen M, Dijkgraaf MG, de Jong A, Verberne HJ, Van Liebergen RA, Laaman CJ, Tijssen JG, Piek JJ. Prognostic value of coronary blood flow velocity and myocardial perfusion in intermediate coronary narrowings and multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:852-858.
88. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van der Veer M, Bar F, Hoorntje J, Koolen J, Wijns W, De Bruyne B. Percutaneous coronary intervention of functionally non significant stenosis. 5-year follow-up of the DEFER study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105-11.
89. De Bruyne B, Pijls NHJ, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, Van Crombrugge P, Heyndrickx GR, Wijns W. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:157-162.
90. Samady H, Lepper W, Powers ER, Wei K, Ragosta M, Bishop GG, Sarembock IJ, Gimple L, Watson DD, Beller GA, Barringhaus KG. Fractional flow reserve of infarct-related arteries identifies reversible defects on noninvasive myocardial perfusion imaging early after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2187-93.
91. Marques KM, Knaapen P, Boellard R, Lammertsma AA, Westerhof N, Visser FC. Microvascular function in viable myocardium after chronic infarction does not influence fractional flow reserve measurements. *J Nucl Med* 2007;48:1967-1992.
92. Marques KM, Knaapen P, Boellaard R, Westerhof N, Lammertsma AA, Visser CA, Visser FC. Hyperaemic microvascular resistance is not increased in viable myocardium after chronic myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2320-25.
93. Pijls NHJ. Fractional flow reserve after previous myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28:2301-02.

94. Meuwissen M, Siebes M, Chamuleau SA, Van Eck-Smit BL, Koch KT, de Winter RJ, Tijssen JG, Spaan JA, Piek JJ. Hyperemic stenosis resistance index for evaluation of functional coronary lesion severity. *Circulation* 2002;106:441-446.
95. Siebes M, Verhoeff BJ, Meuwissen M, de Winter RJ, Spaan JA, Piek JJ. Single-wire pressure and flow velocity measurements to quantify coronary stenosis hemodynamics and effects of percutaneous interventions. *Circulation* 2004;109:756-762.
96. Marques KMJ, Spruijt, Boer C, Westerhof N, Visser CA, Visser FC. The diastolic flow-pressure gradient relation in coronary stenoses in humans. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1630-36.
97. Saner HE, Gobel FL, Salomonowitz E, Erlie DA, Edwards JE. The disease-free wall in coronary atherosclerosis: its relation to degree of obstruction. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1096-1099.
98. Schwartz JS, Carlyle PF, Cohn JN. Effect of coronary arterial pressure on coronary stenosis resistance. *Circulation* 1980;61:70-76.
99. Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Dynamic mechanisms in human coronary stenosis. *Circulation* 1984;70:917-922.
100. Siebes M, D'Argenio DZ, Campbell CS. Fluid dynamics of a partially collapsible stenosis in a flow model of the coronary circulation. *J Biomech Eng* 1996;118:489-497.
101. Rahimtoola SH. Hibernating myocardium has reduced blood flow at rest that increases with low-dose dobutamine. *Circulation* 1996;94:3055-3061.
102. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146.
103. Cwajg JM, Cwajg E, Nagueh SF, He ZX, Qureshi U, Olmos LI, Quinones MA, Verani MS, Winters WL, Zoghbi WA. End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution t1-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1152-1161.
104. La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversibly dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:617-626.

105. Baer FM, Theissen P, Schneider CA, Voth E, Sechtem U, Schicha H, Erdmann E. Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1040–1048.
106. Klein C, Nekolla SG, Bengel FM, Momose M, Sammer A, Haas F, Schnackenburg B, Delius W, Mudra H, Wolfram D, Schwaiger M. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging: comparison with positron emission tomography. *Circulation* 2002;105:162–167.
107. Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NM, Leon MB, Bonow RO. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990; 323:141–146.
108. Medrano R, Lowry RW, Young JB, Weilbaecher DG, Michael LH, Afridi I, He ZX, Mahmarian JJ, Verani MS. Assessment of myocardial viability with 99 mtc sestamibi in patients undergoing cardiac transplantation. A scintigraphic/pathological study. *Circulation* 1996; 94:1010–1017.
109. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol*. 2007; 32:375–410.
110. Di Carli MF, Dorbala S, Meserve J, El Fakhri G, Sitek A, Moore SC. Clinical myocardial perfusion pet/ct. *J Nucl Med* 2007; 48:783–793.
111. Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, Bergmann SR, Delbeke D, Gropler RJ, Knuuti J, Schelbert HR, Travin M. Pet myocardial perfusion and metabolism clinical imaging.2008.[http://www.asnc.org/imageuploads/ImagingGuidelinesPET July2009](http://www.asnc.org/imageuploads/ImagingGuidelinesPETJuly2009).
112. Carrel T, Jenni R, Haubold-Reuter S, von Schulthess G, Pasic M, Turina M. Improvement of severely reduced left ventricular function after surgical revascularization in patients with preoperative myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6:479–484.
113. Grandin C, Wijns W, Melin JA, Bol A, Robert AR, Heyndrickx GR, Michel C, Vanoverschelde JL. Delineation of myocardial viability with pet. *J Nucl Med* 1995; 36:1543–1552.
114. 51. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, Schelbert H. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314:884–888.

115. Fearon WF, Low AF, Yong AS, McGeoch R, Berry C, Shah MG, Ho MY, Kim HS, Loh JP, Oldroyd KG. Prognostic value of the Index of Microcirculatory Resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2013;127:2436-41.
116. McGeoch R, Watkins S, Berry C, Steedman T, Davie A, Byrne J, Hillis S, Lindsay M, Robb S, Dargie H, Oldroyd K. The index of microcirculatory resistance measured acutely predicts the extent and severity of myocardial infarction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2010;3:715-22.
117. Park SD, Baek YS, Lee MJ, Kwon SW, Shin SH, Woo SI, Kim DH, Kwan J, Park KS. Comprehensive assessment of microcirculation after primary percutaneous intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: insight from thermodilution-derived index of microcirculatory resistance and coronary flow reserve. *Coron Artery Dis* 2016;27:34-9.
118. Yoo SH, Yoo TK, Lim HS, Kim MY, Koh JH. Index of microcirculatory resistance as predictor for microvascular functional recovery in patients with anterior myocardial infarction. *J Korean Med Sci* 2012;27:1044-50.
119. Lim HS, Yoon MH, Tahk SJ, Yang HM, Choi BJ, Choi SY, Sheen SS, Hwang GS, Kang SJ, Shin JH. Usefulness of the index of microcirculatory resistance for invasively assessing myocardial viability immediately after primary angioplasty for anterior myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009;30:2854-60.
120. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
121. Hansen CL, Goldstein RA, Berman DS, Churchwell KB, Cooke CD, Corbett JR, Cullom SJ, Dahlberg ST, Galt JR, Garg RK, Heller GV, Hyun MC, Johnson LL, Mann A, McCallister BD Jr, Taillefer R, Ward RP, Mahmarian JJ; Quality Assurance Committee of the American Society of Nuclear Cardiology. Myocardial perfusion and function single photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 2006;13:e97-120.
122. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized

myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539-42.

123. Tarantini G, Cacciavillani L, Corbetti F, Ramondo A, Marra MP, Bacchiega E, Napodano M, Bilato C, Razzolini R, Iliceto S. Duration of ischemia is a major determinant of transmural and severe microvascular obstruction after primary angioplasty: a study performed with contrast-enhanced magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1229-35.
124. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, Takiuchi S, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Clinical implications of the "no reflow" phenomenon. A predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:223-8.
125. Iliceto S, Galiuto L, Marchese A, Colonna P, Oliva S, Rizzon P. Functional role of microvascular integrity in patients with infarct-related artery patency after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997;18:618-624.
126. Koudstaal S, Jansen Of Lorkeers SJ, van Slochteren FJ, van der Spoel TI, van de Hoef TP, Sluijter JP, Siebes M, Doevendans PA, Piek JJ, Chamuleau SA. Assessment of coronary microvascular resistance in the chronic infarcted pig heart. *J Cell Mol Med* 2013;17:1128-35.
127. Chamuleau SA, Siebes M, Meuwissen M, Koch KT, Spaan JA, Piek JJ. Association between coronary lesion severity and distal microvascular resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H2194-200.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Prof. Salerno e la Prof.ssa Negrini per avermi dato la possibilità di seguire questo corso di dottorato e per essere stati un punto di riferimento in questi anni.

Ringrazio il dott. Verna per i preziosi consigli durante il mio lavoro di ricerca e per i numerosi insegnamenti durante la mia attività in sala di emodinamica.

Ringrazio mia madre che ancora oggi è per me un esempio di vita e di professione per l'entusiasmo che mette dopo quasi trent'anni nel suo lavoro. Ringrazio i miei nonni che mi hanno accudito con amore, i miei zii che mi fanno sempre sentire speciale.

Ringrazio mio padre, che a modo suo nei momenti critici della mia vita mi è sempre stato vicino, ringrazio "l'amato e odiato" Mimmo per l'infinita pazienza che ha nei miei confronti e per i suoi utili consigli.

Un grazie di cuore a Tony, Silvy e Chiara, la mia seconda famiglia.

Come non ringraziare inoltre i miei amici storici Enos, Dino, Mimmo, Florinda e i miei nuovi amici "tedeschi" Maurizio, Roberto e Salvatore per le belle avventure vissute assieme; un grazie particolare a Noemi per la sua preziosa amicizia e per essermi stata sempre vicino in tutti questi anni.

Ringrazio infine il mio amore Sara per il suo sostegno incondizionato, per avermi aiutato nei momenti di difficoltà durante la stesura di questo lavoro e per gli straordinari momenti che vivo giorno per giorno insieme a lei.