



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dottorato di Ricerca in

“Fisiopatologia e Diagnostica per Immagini in ambito Cardiovascolare, Renale e dello Sport” (XXIII ciclo - SSD MED 36)

Coordinatore Prof. Massimo Midiri

Valutazione integrata della vitalità miocardica mediante risonanza magnetica cardiaca e dobutamina in pazienti con insufficienza cardiaca post-ischemica e secondaria a cardiomiopatia dilatativa.

Tesi del Dottorando:

Dott. Valentina Cospite

Tutor : Prof. Massimo Midiri

Co-Tutor: Dott. Alessandro Pingitore

ANNO ACCADEMICO 2010-2011

INDICE

- Premessa: perché studiare l'insufficienza cardiaca con risonanza magnetica?	3
- Quando il miocardio può dirsi vitale?	4
-Come studiare la vitalità miocardica con risonanza magnetica cardiaca?	9
-Valutazione integrata della riserva contrattile e della riserva di perfusione con risonanza magnetica cardiaca e stress alla dobutamina in pazienti con insufficienza cardiaca post-ischemica e secondaria a cardiomiopatia dilatativa	22
-Considerazioni conclusive: lo studio della vitalità miocardica trova oggi riscontro nella gestione terapeutica dell'insufficienza cardiaca?	34
-Ringraziamenti	38
-Elenco figure e tabelle	39
-Bibliografia	50

Premessa: perché studiare l'insufficienza cardiaca con risonanza magnetica?

L'insufficienza cardiaca è l'unica tra le patologie cardiovascolari ad avere dimostrato negli ultimi 20 anni un costante aumento di incidenza, prevalenza e mortalità (1). Ha un decorso progressivamente invalidante ed è caratterizzata da periodi di relativa ed apparente remissione e da improvvise riacutizzazioni della sintomatologia e del quadro clinico, con aumento delle ospedalizzazioni e peggioramento della qualità di vita dei pazienti. La prognosi è infausta, se la cardiopatia di base non è ben individuata e tempestivamente trattata. La frequenza con cui lo stato clinico si deteriora è molto variabile, dipende dalle cause della cardiopatia, dall'età del paziente, dalle sue comorbidità e da molteplici altri fattori. Dopo un periodo di disfunzione ventricolare asintomatico, che può durare anche una decina di anni, la sopravvivenza al sopraggiungere di sintomi invalidanti può non superare i cinque anni (2).

L'accurata stratificazione prognostica è un obiettivo importante, soprattutto considerata la limitata disponibilità, gli alti costi ed i rischi in questi pazienti di terapie quali trapianto cardiaco, rivascolarizzazione chirurgica, re sincronizzazione cardiaca e defibrillatore impiantabile. Tra le più importanti determinanti cliniche vi è l'etiologia della disfunzione ventricolare sinistra: la cardiopatia ischemica, responsabile di oltre il 60% dei casi di insufficienza cardiaca, si è dimostrata un fattore predittivo indipendente di prognosi avversa nel lungo termine (3).

Questi pazienti sono tipicamente affetti da coronaropatia multivasale e severa disfunzione sistolica; la rivascolarizzazione coronarica ha un effetto favorevole sul rimodellamento cardiaco e contribuisce al miglioramento del quadro clinico e prognostico. Inizialmente descritto dopo infarto miocardico acuto, il rimodellamento cardiaco si sviluppa in realtà come risposta ad una varietà di forme differenti di danno miocardico e di aumento dello stress di parete. Markers surrogati come frazione d'eiezione e volumi ventricolari forniscono generalmente una stima dell'entità del

rimodellamento e sono predittori clinici utili della prognosi; da soli, non forniscono comunque un quadro completo del continuum fisiopatologico in corso di insufficienza cardiaca. (4)

Nuovi recenti sviluppi delle tecniche di imaging cardiovascolari si sono dimostrate un ausilio prezioso nello studio dell'entità dei processi di rimodellamento e nella precisa valutazione della vitalità miocardica: nessuna ad oggi ha ancora mostrato un'affidabilità diagnostica sufficiente a garantire risposte univoche, mancando oltretutto protocolli uniformi di impiego.

In questo tipo di scenario, la risonanza magnetica cardiaca (RMC) è, in ordine di tempo, l'ultima arrivata; le sue multiformi applicazioni in contesti clinici cardiologici anche molto diversi tra di loro, la rendono idonea allo studio completo dell'insufficienza cardiaca (5). Le sue caratteristiche sono già ampiamente documentate in letteratura. Scopo di questo lavoro è quello di valutarne l'utilizzo specifico nei pazienti con insufficienza cardiaca post-ischemica e secondaria a cardiomiopatia dilatativa.

Quando il miocardio può dirsi vitale?

Modelli di cascata ischemica

Lo studio della vitalità non può prescindere dall'analisi dei presupposti fisiopatologici dell'ischemia miocardica, schematizzabili nella cosiddetta cascata ischemica. L'eterogeneità del flusso miocardico, soprattutto a livello di subendocardio e subepicardio, le alterazioni del metabolismo cellulare, della contrattilità cardiaca, seguite in stadi successivi dalle modificazioni elettrocardiografiche e dal dolore toracico, costituiscono importanti markers per la valutazione dell'ischemia, e si traducono clinicamente in parametri di differente sensibilità e specificità diagnostica (6).

La dimostrazione della cosiddetta cascata ischemica "classica" deriva dall'osservazione in laboratorio (7) che l'occlusione sperimentale di una coronaria provoca un'alterazione della cinesi

parietale miocardica, seguita da alterazioni elettrocardiografiche ed infine dal dolore toracico; il legame tra ischemia cardiaca e patologia ostruttiva aterosclerotica delle coronarie epicardiche è ormai un paradigma ben consolidato. (FIGURA 1)

Più recentemente, anomalie del microcircolo coronarico in presenza di angiogrammi coronarici normali sono state descritte in condizioni cliniche diverse. In questi pazienti, le alterazioni della perfusione si associavano ad alterazioni elettrocardiografiche ed a dolore toracico, ma non a modificazioni della cinesi segmentaria, anche durante l'esecuzione di stress test diagnostici. Inizialmente riscontrate nella cosiddetta sindrome X (8), alterazioni del microcircolo coronarico sono state successivamente documentate in pazienti con cardiomiopatia dilatativa, cardiopatia ipertrofica secondaria a valvulopatia aortica e ad ipertensione arteriosa: sempre in presenza di coronarie indenni.

Si è dibattuto a lungo se la mancanza di coronaropatia aterosclerotica in questo modello "alternativo" di cascata ischemica, debba escludere la natura ischemica delle modificazioni elettrocardiografiche documentate. E' dimostrato che l'assenza di alterazioni della cinesi segmentaria si può verificare anche in casi di infarto miocardico con sottoslivellamento del tratto ST associato a dolore toracico protratto ed ad incremento degli indici bioumorali di necrosi cardiaca. La presenza o l'assenza di anomalie della cinesi può essere correlata in questi pazienti alla quantità di tessuto subendocardico ischemico. L'assenza di tras muralità, tipica ad esempio di necrosi subendocardiche cosiddette a cipolla o a macchia di leopardo, può creare alterazioni della cinesi così lievi (tras muralità inferiore al 20% dello spessore di parete, superficie inferiore al 5% dell'intera massa miocardica), da non essere documentabili ad una prima diagnosi ecocardiografica. (9)

I tre markers diagnostici più comunemente usati nella diagnosi di ischemia, nel follow up della soglia ischemica dopo rivascolarizzazione ed, in ultima analisi, anche nella ricerca di vitalità

miocardica: dolore toracico, alterazioni elettrocardiografiche ed anomalie meccaniche, identificano quindi solo parzialmente l'ischemia cardiaca. Da qui l'esigenza, anche sulla base degli eventi più precoci della cascata ischemica, di conoscere ed applicare le tecniche di analisi delle anomalie metaboliche e della perfusione miocardica: tomografia ad emissione di positroni (PET), spettroscopia con risonanza magnetica, tomografia ad emissione di singolo fotone (SPECT) e RMC su più larga scala.

Miocardio stordito ed ibernato

L'osservazione clinica che la disfunzione miocardica in pazienti con coronaropatia potesse essere potenzialmente reversibile risale agli anni '70 (10), epoca in cui veniva dimostrato per la prima volta il recupero della contrattilità ventricolare sinistra dopo rivascolarizzazione chirurgica in pazienti con cardiopatia ischemica cronica. Il termine "miocardio ibernato", proposto da Rahimtoola (11), derivava proprio dall'osservazione di disfunzione ventricolare sinistra a riposo, causata da riduzione del flusso coronarico, parzialmente o completamente reversibile con la rivascolarizzazione o in condizioni di riduzione del consumo d'ossigeno.

L'ipotesi fisiopatologica iniziale prevedeva una sorta di downregulation del metabolismo cardiaco dovuta alla ridotta perfusione coronarica, allo scopo di limitare il consumo di energia e la conseguente necrosi tissutale: un adattamento nel tempo all'ipoperfusione, allo scopo di mantenere le funzioni vitali delle cellule miocardiche, a spese però di una cronica disfunzione contrattile e riduzione di flusso a riposo.

Osservazioni analoghe su cuori animali avevano qualche anno prima portato allo sviluppo di un modello sperimentale su cuore animale: disfunzione ventricolare sinistra reversibile, indotta da brevi periodi di occlusione coronarica, seguiti da riperfusione, il cosiddetto "stordimento miocardico"(12).

Tale modello sperimentale è stato poi riscontrato con tecniche di imaging anche nell'uomo e risulta caratterizzato da prolungata disfunzione contrattile in presenza di normale flusso coronarico basale. Oltre che in casi classici di stordimento post-ischemico, con graduale ripresa della perfusione basale e della disfunzione contrattile dopo infarto miocardico ripperfuso, lo stordimento miocardico si può verificare dopo ischemia indotta da aumento della richiesta di flusso e rappresenta la base della valutazione della cinetica segmentaria con tecniche di ecocardiografia da stress. Le ipotesi fisiopatologiche più accreditate comprendevano: aumento dello stress ossidativo per la generazione di radicali liberi od alterazione dell'omeostasi del calcio con conseguenti modifiche della contrattilità cardiaca, reversibile spontaneamente nel tempo.

Piuttosto che come due modelli di vitalità differenti tra loro, lo stordimento e l'ibernazione cardiaca sono oggi rappresentati come differenti livelli di danno miocitario (13). Campioni biotipici ottenuti durante bypass aorto-coronarico hanno dimostrato che il miocardio ibernato è caratterizzato da una perdita delle proteine contrattili, accumulo di depositi di glicogeno negli spazi precedentemente occupati dai miofilamenti, riduzione del volume dei mitocondri e dei reticoli sarcoplasmatici, con membrane cellulari e metabolismo cellulare virtualmente intatti (14). Il ripristino del flusso ematico dopo rivascolarizzazione coronarica provoca un recupero della funzione contrattile, ma con ampie variazioni dipendenti dalla durata e dalla severità dell'ischemia cardiaca, dalle tempistiche e dalla completezza della rivascolarizzazione, dalla gravità delle alterazioni ultrastrutturali. Miocardio danneggiato in modo meno grave può recuperare dopo sei mesi dalla rivascolarizzazione; miocardio più severamente danneggiato può impiegare più di un anno per il ripristino della propria funzione. Oltre al miocardio ibernato, in pazienti con cardiomiopatia ischemica si riscontrano spesso regioni miocardiche che contengono tessuto cronicamente stordito, caratterizzato da depressa funzione contrattile in presenza di normale flusso coronarico a riposo, creatosi come conseguenza di ripetuti episodi ischemici; questo tipo di alterazione può essere recuperata anche in meno di sei mesi (15).

Precondizionamento ischemico

Nel considerare la storia naturale della vitalità miocardica ed i benefici dovuti alla ri-perfusione, un'attenzione particolare deve essere dedicata al fenomeno del precondizionamento ischemico. Già dal 1986 (16) veniva osservato come, in un modello sperimentale di cuore di cane, ripetuti episodi di ischemia non portassero in modo "cumulativo" alla necrosi tissutale: ischemie brevi e ripetute causavano il previsto consumo delle riserve di ATP; le successive ed intermittenti ri-perfusioni portavano alla eliminazione dei rispettivi cataboliti. Dopo l'iniziale ischemia però, i livelli di ATP non venivano ulteriormente ridotti dagli ulteriori episodi, grazie ai cicli successivi e cadenzati di ischemia e ri-perfusione con "ritardo" nello sviluppo di necrosi miocardica; il precondizionamento ischemico però non si verificava in corso di prolungati episodi di ischemia.

L'effetto del precondizionamento ischemico sul cuore umano è stato dimostrato nella pratica clinica in molte circostanze: pazienti con angina preesistente ad un infarto miocardico possono avere una minore incidenza di scompenso e shock cardiaco (17); in corso di angioplastica coronarica il precondizionamento ischemico può ridurre l'ischemia provocata da ripetuti gonfiaggi del catetere dilatatore sullo stesso vaso (18).

Queste tre ipotesi fisiopatologiche di risposta all'ischemia (stunning, ibernazione e precondizionamento) non sono mutualmente esclusive, ma costituiscono per così dire una continua misura di vitalità. Ad esempio: stordimenti ripetuti associati a ridotto flusso basale possono contribuire allo sviluppo di ibernazione; ripetuti stunning possono promuovere il precondizionamento; ibernazione continua, non corretta da ri-perfusione, può condurre a necrosi miocitaria (19).

Come studiare la vitalità miocardica con risonanza magnetica cardiaca?

Lo standard diagnostico di riferimento per lo studio della vitalità miocardica è oggi la PET con 18-Fluorodesossiglucosio (18-FDG) ed in particolare il pattern di mismatch tra perfusione e metabolismo. La perfusione valutata con un tracciante di flusso ($^{13}\text{-NH}_3$) è ridotta, mentre il metabolismo (uptake di 18-FDG) è preservato. L'integrazione di specifici protocolli come il clamping iperinsulinemico euglicemico consente inoltre la quantificazione dell'uptake del glucosio ($\mu\text{moli/g/min}$); ciò permette di definire in modo molto preciso l'integrità metabolica cellulare. La scarsa diffusione della PET nella pratica clinica, unitamente ai limiti di tecniche diagnostiche più familiari, quali SPECT ed ecocardiografia da stress, hanno contribuito a diffondere l'applicazione della RMC allo studio della vitalità miocardica (20).

In RMC, lo studio morfologico e funzionale cardiaco basale unitamente alla valutazione della riserva contrattile durante stress farmacologico derivano dall'applicazione e dall'ottimizzazione delle precedenti esperienze con ecocardiografia; consentono nella maggior parte dei casi di superare i problemi legati alla finestra acustica ecografica ed alla risoluzione spaziale delle immagini. (21) A questo si associano valutazioni specifiche della RMC, effettuabili nella stessa seduta: esse consentono l'analisi della perfusione miocardica a riposo e dopo stress e del più tardivo late enhancement (LE) con mezzo di contrasto paramagnetico a base di gadolinio.

A causa dell'alta risoluzione spaziale e dall'alto contrasto d'immagine, la RMC è oggi lo standard diagnostico di riferimento per lo studio dei volumi ventricolari e dei parametri da essi derivati, della massa ventricolare, della cinetica segmentaria.

In modo analogo rispetto all'ecocardiografia, le sequenze di cine-RMC consentono una visualizzazione real-time della cinetica cardiaca, ma con una definizione superiore dei bordi endocardici. La riduzione regionale e globale della funzione sistolica ventricolare e degli spessori parietali costituisce la caratteristica più evidente della cardiopatia ischemica, con distribuzione

determinata dalla vascolarizzazione coronarica, dall'estensione della patologia e dal grado di supporto fornito dai circoli collaterali. Diversi parametri cosiddetti semiquantitativi sono stati derivati dallo spessore parietale e dall'ispessimento sistolico parietale e sono stati correlati variamente al recupero funzionale contrattile durante stress farmacologico e/o a terapia medica e chirurgica. Dopo infarto miocardico, l'assottigliamento parietale costituisce un marker di assenza di vitalità, soprattutto in termini di possibilità di recupero funzionale dopo rivascolarizzazione. Miocardio vitale può comunque essere presente in segmenti assottigliati, mantenere il suo potenziale di recupero funzionale ed essere associato ad infarti non transmurali (22).

L'approccio integrato con stress alla dobutamina permette di valutare la riserva contrattile di questi cuori durante stimolo inotropo. Il rationale che sta alla base di tale applicazione è che le alterazioni strutturali di questi ventricoli a riposo si dimostrano comunque abbastanza severe da interrompere o esaurire la riserva contrattile dopo stimolo inotropo. La dobutamina è una catecolamina di sintesi, agonista dei beta 1-recettori e con minore azione sugli alfa-1 e beta-2 (23). A basse dosi (fino a 10 mcg/kg/min), stimola selettivamente i recettori miocardici beta-1, determinando un effetto inotropo positivo e di vasodilatazione (24). A queste dosi, l'eventuale riduzione della riserva contrattile è associabile ad alterazioni della riserva di perfusione. Entrambi questi parametri sono markers diagnostici anche molto precoci di cardiomiopatia. Riserva contrattile e riserva di perfusione sono stati descritti anche in condizioni cliniche diverse dalla cardiopatia ischemica come cardiopatia ipertensiva, diabetica, sclerosi sistemica, in stadi abbastanza precoci, quando ancora i sintomi sono assenti o minimi e la frazione di eiezione a riposo risulta nella norma. In pazienti con miocardio ipo/acinetico o assottigliato, il miglioramento della funzione globale e segmentaria dopo piccole dosi di dobutamina (5-10 mcg/kg/min), implica la presenza di miocardio vitale (25). Una successiva possibile risposta bifasica a dosi maggiori di dobutamina (fino a 40 mcg/kg/min, seguiti da somministrazione di atropina per il raggiungimento di un test massimale) è caratterizzata da un

analogo iniziale miglioramento, seguito da deterioramento della funzione ventricolare a dosi crescenti del farmaco (26). La dobutamina a dosi maggiori (superiori ai 20 mcg/kg/min), causa ischemia mediante: induzione di risposta inotropica e cronotropica positiva per stimolazione dei recettori miocardici beta1, che inducono l'aumento della richiesta d'ossigeno, per stimolazione dei recettori beta2 delle arteriole coronariche, che inducono aumento e maldistribuzione del flusso coronarico e per stimolazione dei recettori alfa delle miocellule delle arterie epicardiche, che inducono vasospasmo.

L'estensione dell'ibernazione miocardica, determinata con queste modalità, consente di prevedere la prognosi dopo rivascolarizzazione.

Nella pratica clinica, la misurazione degli spessori parietali telediastolici basali, lo studio dell'ispessimento parietale in corso di infusione di dobutamina a basse dosi e la quantificazione del tessuto necrotico in fase tardiva dopo somministrazione di gadolinio, costituiscono i tre indici più utilizzati per la ricerca di vitalità con risonanza magnetica cardiaca (27).

Studi osservazionali hanno indicato che pazienti con una disfunzione ventricolare sinistra e con quota significativa di miocardio vitale (almeno 5 segmenti o wall motion score index > 0.25) hanno una minore mortalità perioperatoria in caso di rivascolarizzazione, significativo incremento nella funzione segmentaria e globale, riduzione dei sintomi da scompenso cardiaco e miglioramento della sopravvivenza a lungo termine sempre dopo rivascolarizzazione, rispetto a pazienti con aree maggiori stimate di miocardio non vitale. (28)

Sequenze di tagging

Le misure globali di funzionalità cardiaca si sono spesso dimostrate poco sensibili alla riduzione della performance segmentaria: anche una normale frazione d'eiezione può nascondere significative sovrastime di disfunzioni segmentarie; da qui l'esigenza di creare in modo non invasivo dei nuovi

parametri per valutare la funzione regionale e definire gradi minori, subclinici, di disfunzione cardiaca (29).

L'analisi semiquantitativa della motilità cardiaca, nonostante l'alta risoluzione spaziale della risonanza magnetica, presenta dei limiti dovuti alla mancata valutazione del movimento trasmurale miocardico, soprattutto a livello degli strati più interni ed esterni della parete miocardica.

Alla fine degli anni '80 (30) furono introdotte delle sequenze specifiche volte a "disturbare" la magnetizzazione tissutale locale, al fine di creare dei markers non invasivi che potessero essere visualizzati e misurati. La sequenza consisteva di due fasi: la preparazione del tagging e l'immagine stessa. Durante la prima fase, impulsi di radiofrequenza selettivi per la fetta venivano applicati perpendicolarmente al piano dell'immagine, al fine di perturbare la magnetizzazione longitudinale di zone specifiche miocardiche (tags); nella fase successiva di acquisizione dell'immagine, le aree di tagging erano visualizzate come segnale di maggiore intensità - più scure-. Poiché la magnetizzazione è una proprietà intrinseca dei tessuti sottostanti, le linee di tagging, in quanto parte del tessuto, ne seguivano il relativo movimento. Ne risultava un'evidente deformazione delle linee di tagging durante le fasi del ciclo cardiaco, sincronizzato con l'elettrocardiogramma

Oltre alla determinazione dell'accorciamento miocardico bi-dimensionale, il tagging può essere applicato in tre dimensioni per determinare la funzione regionale in direzione circonferenziale, radiale e longitudinale. La componente di deformazione può quindi essere separata nei movimenti di traslazione, accorciamento e rotazione, con accurata misura della meccanica cardiaca soprattutto a livello basale ed apicale (31).

Le sequenze di tagging offrono dunque diversi vantaggi, consentendo la quantificazione dell'accorciamento miocardico segmentario trasmurale globale e regionale mediante la misura dello strain, dello strain rate e del movimento di torsione cardiaco (32). (FIGURA 2)

Sequenze di perfusione

La determinazione della perfusione miocardica gioca un ruolo centrale nella diagnosi, terapia e prognosi della cardiopatia ischemica.

Lo studio con imaging della perfusione miocardica si basa sulla capacità di indurre ed evidenziare eterogeneità del flusso coronarico con stimolo vasodilatatorio in pazienti con cardiopatia ischemica misconosciuta a riposo. La SPECT con agenti chelanti ^{201}Tl o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ è una tecnica ormai consolidata di perfusione, ma ha una risoluzione spaziale relativamente povera, pone problemi di artefatti di attenuazione dei tessuti molli, non è quantitativa e necessita di dosi significative di radiazioni ionizzanti. La PET supera alcuni limiti della SPECT, ma la sua disponibilità è comunque limitata alle sedi provviste di ciclotrone per la fornitura di traccianti radioattivi a bassa emivita. L'ecocardiografia di perfusione ha limitata finestra acustica ed una bassa risoluzione spaziale (33).

L'imaging di perfusione con RMC di primo passaggio è stata introdotta nel 1990, quando Atkinson et al. per primi usarono un'immagine gradient-echo-inversion-recovery dopo l'iniezione di un bolo di gadolinio per osservare il passaggio di contrasto attraverso le camere cardiache ed il miocardio (34).

I mezzi di contrasto approvati nella pratica clinica per lo studio della perfusione di primo passaggio sono a base di gadolinio-chelati. A causa della loro piccola taglia, si diffondono rapidamente dallo spazio vascolare allo spazio extravascolare; a causa della loro elevata tossicità sono sempre chelati. Le interazioni altamente efficaci tra i sette elettroni esterni spaiati del gadolinio con i protoni dell'acqua nelle immediate vicinanze alterano il campo magnetico locale, con aumento della frequenza di rilassamento dei protoni dell'acqua più vicini all'agente di contrasto. L'azione del gadolinio sui tempi T1 e T2 dei protoni dell'acqua è inversamente proporzionale alla sua

concentrazione locale; l'infusione in bolo di piccole dosi di gadolinio-chelati crea in sequenze fortemente T1-pesate un accorciamento del tempo di rilassamento T1 ed un aumento del segnale nei tessuti che sono ben perfusi, iperintensi; regioni con minore flusso potranno essere visualizzate ed appariranno ipointense. Per l'imaging cardiovascolare, la dose di contrasto spesso risulta sufficientemente bassa affinché non predominino gli effetti T2 e T2* durante la sequenza. Inoltre, il tempo di echo (TE) breve, dovuto alla pesatura in T1, minimizza gli effetti del movimento cardiaco e del flusso che si avrebbero in caso di TE più lunghi, con attenuazione conseguente del segnale (35).

Un alto contrasto in T1 è ottenuto mediante la preparazione con IR (inversion recovery), metodo limitato dall'acquisizione di una o poche fette e sensibile alle alte frequenze cardiache, o con SR (saturation recovery), sequenza capace di acquisire un numero maggiore di fette, visto il minor tempo di preparazione necessario e la minore sensibilità alla variazione della frequenza cardiaca.

La copertura dell'intero miocardio ventricolare è ottenuta mediante l'acquisizione cadenzata di un numero arbitrario di fette con un intervallo temporale (ECG gated) di 2 intervalli R-R. Le fette ottenute hanno tutte differenti fasi cardiache, ma ogni fetta può essere acquisita ripetutamente nella stessa fase cardiaca. Le fette ottenute in sistole hanno il vantaggio di avere uno spessore miocardico maggiore (pixel più numerosi lungo la parete), mentre quelle ottenute durante le fasi cardiache relativamente più stabili (es: meso-diastole e tele-sistole) hanno il vantaggio di ridotti artefatti da movimento. Routinariamente, vengono acquisite da tre a sei fette durante l'iniezione di 0.05-0.1 mmol/kg di gadolinio ad una velocità di 3-4 ml/sec; quando la frequenza cardiaca del paziente è elevata, il numero di fette per intervallo R-R potrebbe dover essere ridotto. L'acquisizione delle sequenze è molto rapida (50-220 msec per fetta), in genere mediante tecniche di lettura rapida: SSFP (steady-state-free-precession), FLASH (fast low angle shot), GRE-EPI (gradient echo-

planar), parallel imaging. La sequenza SSFP fornisce un alto rapporto segnale/rumore rispetto a GRE, ma può dare determinati artefatti che limitano il TR (tempo di ripetizione) (36)

L'analisi qualitativa della perfusione miocardica è rapida e consiste nell'esame delle immagini per evidenziare regioni miocardiche ipointense. Lo studio quantitativo della perfusione nelle immagini di primo passaggio risulta più complesso e di più difficile applicazione nella pratica clinica. Nasce dall'esigenza di ottenere una misura osservatore-indipendente, quantitativa e riproducibile dello stato di perfusione miocardica. Da un punto di vista pratico, il posizionamento di una ROI (region of interest) a livello della parete miocardica, permette di seguire le variazioni dell'intensità di segnale in quel dato segmento cardiaco. Il modello di lavoro a 17 segmenti per l'intera parete ventricolare sinistra, standardizzato dall' American Heart Association e correlata alla vascolarizzazione coronarica, è quello routinariamente impiegato a questo scopo. (37)

Non essendoci in RMC una scala per l'intensità delle immagini ed essendoci al contrario diverse potenziali fonti di variabilità nell'intensità delle immagini stesse, occorre standardizzare l'acquisizione delle immagini e determinare in modo riproducibile queste variazioni dinamiche. A questo proposito, bisogna anche tener conto degli effetti delle possibili variazioni della frequenza cardiaca, della dose e dei tempi di arrivo del mezzo di contrasto stesso nel circolo ematico (blood pool). E' intuitivo che l'enhancement miocardico dopo contrasto è guidato in modo lineare dall'enhancement arterioso. Risulta pertanto fondamentale avere come riferimento la quantizzazione dell'enhancement del blood pool -cosidetto arterial input function (AIF)-, misurato idealmente il più vicino possibile alla regione miocardica considerata: una ROI viene in genere posizionata a livello della cavità ventricolare sinistra o a livello dell'aorta ascendente. Anche nel caso del blood pool, il contrast enhancement mantiene una correlazione lineare con la concentrazione di contrasto fino a piccole dosi dello stesso, superate le quali, il prevalere di effetti di saturazione del T2* provocherebbero saturazioni del segnale (38).

La quantificazione del flusso ematico miocardico può essere effettuata quindi mediante la creazione di curve intensità/tempo del segnale dell'AIF (arterial input function). La successiva quantizzazione dell'enhancement miocardico si basa sulla misura della velocità con cui il contrasto dopo primo passaggio arriva nella ROI ventricolare e modifica il relativo segnale T1 dei protoni. La concentrazione di contrasto che transita attraverso la cavità ventricolare sinistra è superiore a quella nel microcircolo del miocardio ventricolare, con volume di distribuzione inferiore di circa il 30%; il rapporto tra segnale T1 della cavità e la dose di contrasto è di tipo non lineare per l'AIF e quasi lineare per il TF (funzione tissutale). La necessità di misurazioni accurate nell'AIF spesso entra in conflitto con la presenza di un buon rapporto contrasto/rumore dopo first enhancement a livello miocardico (39). Ciò ha portato all'applicazione di strategie differenti, con dosi minori di contrasto o all'adozione del metodo "doppio bolo". Questo prevede la misura dell'AIF durante un'iniziale bassa dose di contrasto predeterminata rispetto a quella usata per la misura successiva dell'enhancement miocardico (40); tuttavia, la necessità di due iniezioni e di due acquisizioni separate prolunga i tempi di esecuzione dell'esame, soprattutto in caso di prove di iperemia farmacologica.

Le misure dell'enhancement cardiaco e del blood pool non prevedono alcun tipo di calibrazione; è sufficiente che abbiano la stessa scala di misure, sia in valori assoluti che relativi. Il tempo di inizio per la lettura dell'intensità del segnale deve essere espresso in unità assolute, in genere in secondi, con un riferimento unico per tutte le immagini, ad esempio il tempo d' inizio dell'acquisizione delle immagini. L'enhancement tissutale può essere quantizzato come frazione dell'enhancement del blood pool nell'unità di tempo, dopo un processo cosiddetto di deconvoluzione delle curve di perfusione del miocardio da quelle dell'AIF: a livello tissutale il volume ematico è espresso in ml del volume ematico per peso in grammi del tessuto miocardico nell'unità di tempo (ml/gr/sec) (41).

Alla luce della complessità della lettura dei dati quantitativi ottenuti applicando anche solo alcuni dei concetti sottolineati sopra, l'impiego della quantificazione della perfusione miocardica non ha ancora avuto ampia applicazione clinica.

L'impiego di indici cosiddetti relativi di perfusione miocardica trova oggi più ampio campo di indagine, cercando di coniugare al meglio aspetti positivi della quantificazione in termini assoluti della perfusione miocardica con la più facile stima dei dati ottenuti. Il più comune indice semiquantitativo è l'upslope della curva SI/tempo, che indica l'intensità di segnale dopo primo passaggio. Ciò consente tra l'altro di ricavare l'indice di riserva di perfusione (PRI), dal rapporto tra perfusione da stress e indice di perfusione in condizioni basali. Anche l'area sottesa alla curva o il valore di picco della medesima curva sono stati presi in considerazione (42). (FIGURA 3)

Sequenze di late enhancement (LE)

Un ulteriore ausilio diagnostico della RMC per lo studio della vitalità miocardica deriva dall'analisi del già citato LE miocardico miocardico dopo contrasto a base di gadolinio. Alla base dello sviluppo di questo tipo di sequenze, vi è la dimostrazione che miocardio necrotico presenta differenti tempi di rilassamento tissutale in immagini spin echo (SE); tali differenze tra tessuto normale e tessuto necrotico possono essere ulteriormente accentuate dall'uso di gadolinio, che agisce riducendo il tempo di rilassamento longitudinale, in sequenze SE fortemente pesate in T1 (43).

Nel 1984 per la prima volta questo tipo di applicazione venne descritta in un modello di infarto miocardico su cuore di cane (44). La sequenza SE pesata in T1 prevedeva l'acquisizione di una linea di k-spazio per ogni battito cardiaco: dopo circa 10 minuti dalla somministrazione del gadolinio, il tempo T1 del miocardio si riduceva e l'intensità dell'immagine aumentava, mentre le regioni sedi di infarto miocardico acuto apparivano particolarmente chiare (LE). Nel tempo il

limite principale di queste sequenze, cioè i lunghi tempi di acquisizione, è stato superato dalla segmentazione del k-spazio: multiple linee del k-spazio vengono acquisite durante uno singolo ciclo cardiaco e l'intero miocardio può essere acquisito durante una singola apnea espiratoria, con il vantaggio di ulteriore riduzione degli artefatti da movimento (45). La possibilità di acquisire dati in fase diastolica, cioè quando il movimento cardiaco è ridotto, mediante l'impiego del trigger delay, ha permesso un'ulteriore ottimizzazione della risoluzione delle immagini. L'impiego di un impulso preparatorio di magnetizzazione, prima dell'acquisizione dell'immagine, aumenta ulteriormente la pesatura in T1. Il tempo di inversione (TI) è scelto in modo da annullare il segnale del tessuto miocardico, che quindi apparirà nero; con la sequenza inversion recovery (IR) si crea il massimo contrasto d'immagine tra tessuto sano e necrotico. Il LE si correla strettamente con la presenza di tessuto necrotico istologicamente definito, dopo necrosi miocardica con/senza riperfusione.

I meccanismi fisiopatologici responsabili del LE sono stati studiati sia in infarti miocardici acuti che cronici e risultano ancora non del tutto chiariti.

Nella fase acuta, la necrosi miocitaria è caratterizzata da rottura delle membrane cellulari e edema interstiziale (46). Poiché il gadolinio è un mezzo di contrasto extracellulare ed interstiziale, il suo volume di distribuzione aumenta nei voxel delle immagini raffiguranti zone di necrosi; ciò provoca il ben noto accorciamento del tempo di rilassamento T1, per cui la zona necrotica appare più brillante. Un altro meccanismo che contribuisce in queste fasi al LE è l'alterato wash-out del gadolinio, da correlare alla riduzione della densità capillare funzionale in questi tessuti: la ridotta area di superficie capillare rallenta la velocità del trasporto dei soluti ed aumenta la distanza che questi devono percorrere per abbandonare il tessuto stesso (47).

Una caratteristica peculiare degli infarti acuti in risonanza è la possibile presenza di eterogeneità nel LE, data dalla comparsa dei cosiddetti "buchi neri", che rifletterebbe la stasi e l'accumulo di

emazie a livello del microcircolo coronarico, la riduzione della densità dei capillari funzionanti e l'ipoperfusione. Nei primi minuti dalla somministrazione del bolo di contrasto, in alcuni pazienti è visibile una zona più scura (cosidetto hypoenhancement) con riduzione del segnale nella zona subendocardica, correlabile ad una maggiore estensione infartuale, alla presenza di onde Q all'ECG ed ad un maggiore grado di disfunzione ventricolare. È stato ipotizzato che queste zone scure sono dovute alle disfunzioni del microcircolo, note come fenomeno del "no reflow" (48). I tempi dell'arrivo del contrasto nelle zone di ostruzione microvascolare (MVO) sono aumentati rispetto alle zone circostanti di LE. Anche il MVO è un fenomeno dinamico che sembra raggiungere la sua massima visibilità nelle prime 48 ore dall'evento acuto, probabilmente a causa dei danni da riperfusione presenti a livello microcircolatorio, risolvendosi gradualmente nei giorni e mesi successivi, via via che si ripristina una neovascolarizzazione ed i microvasi occlusi vengono sostituiti da tessuto fibroso cicatriziale (49).

Il meccanismo del LE nell'infarto cronico è in qualche modo differente: anche in questo caso si ha un accumulo di contrasto a livello extracellulare; in questo caso, ciò è dovuto al tessuto collagene cicatriziale che ne aumenta il volume di distribuzione, oltre alla persistente riduzione della densità capillare, già vista in acuto, con ritardato wash-out (50). L'estensione spaziale del LE dopo infarto acuto tende a ridursi nel tempo, in accordo con i meccanismi di rimodellamento ventricolare post-infartuale: l'edema tissutale inizialmente aumenta e successivamente si risolve con la formazione della cicatrice necrotica, che occupa uno spazio meno esteso di tessuto miocardico

L'entità del LE è risultato il miglior predittore del recupero funzionale del miocardio infartuato: l'estensione trasmurale risulta inversamente proporzionale al recupero funzionale dopo rivascularizzazione, anche se non è determinabile un singolo valore cut-off di trasmuralità. La RMC è oggi l'unica tecnica che consente di determinare la trasmuralità del tessuto vitale in vivo, a causa della sua alta risoluzione spaziale (51).

Anche la presenza di hypoenhancement da MVO ha dimostrato una rilevanza clinica sia in termini predittivi di recupero funzionale che di prognosi: gli eventi avversi a lungo termine sono correlati in modo significativo con la presenza nella fase acuta di segni di no-reflow, indipendentemente dall'entità dell'infarto (52).

LE patologici con comparsa di aree iperintense sono riscontrabili anche in caso di miocardite, cardiomiopatie infiltrative, cardiomiopatie ipertrofiche ed in presenza di masse cardiache patologiche. Ciò che caratterizza la cardiopatia ischemica è il pattern di distribuzione del LE e la sua stretta correlazione con i territori di vascolarizzazione dell'albero coronarico. (FIGURA 4)

Sequenze di spettroscopia

L'ultima applicazione della RMC in ordine di tempo per la determinazione della vitalità miocardica è la spettroscopia. Consente uno studio non invasivo del metabolismo cardiaco, senza la necessità di dover somministrare traccianti radioattivi. La risonanza magnetica con spettroscopia (RMS) fornisce informazioni di tipo chimico mediante l'impiego di nuclei con uno spin; per lo studio del cuore vengono impiegati: ^1H - (protoni da metaboliti diversi da acqua e grasso), ^{13}C -, ^{23}Na - e ^{31}P -: quest'ultimo è il nucleo più studiato in cardiologia. Questi nuclei forniscono un segnale con una frequenza nel range delle radiofrequenze, dipendente dalla forza del campo magnetico al quale sono sottoposti.

I primi spettri con ^{31}P - sono stati ottenuti negli anni '80 (53). Da tale epoca, le applicazioni specifiche della RMS sono limitate fondamentalmente allo studio del metabolismo dei fosfati ad alta energia: adenosintrifosfato (ATP) e fosfocreatina (PCr). Il difetto principale della metodica è la sua bassa risoluzione spaziale; molti dei nuclei studiati con RMS inoltre hanno una sensibilità molto inferiore a quella del ^1H - ed i metaboliti oggetto di interesse sono presenti in concentrazioni

assolutamente inferiori rispetto a quelle dell'acqua. Gli spettri ottenuti da cuori umani hanno dunque risoluzioni spaziale e temporale inferiore a quella della RMC.

Da un punto di vista metodologico, l'esame con ^{31}P -RMS prevede, dopo l'acquisizione delle immagini scout con tecnica analoga alla RMC classica, la selezione di volumi campione, in genere grossi voxel $> 25 \text{ cm}^3$; gli spettri di ^{31}P - sono localizzati quindi mediante immagini di chemical-shift monodimensionali (54). Oltre agli spettri di ATP e PCr, compaiono inevitabilmente in cuori non isolati i segnali da 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), dovuti alla presenza nel voxel selezionato degli eritrociti, e da fosfodiesterasi (PDE), proveniente dalle membrane cellulari e dai fosfolipidi sierici, che in certo qual modo contaminano la determinazione specifica di ATP e PCr. Questi non vengono oltretutto quantificati in valore assoluto, ma come rapporto. PCr/ATP è considerato un indice dello stato del metabolismo della cellula cardiaca; in condizioni di equilibrio energetico, la sintesi di ATP è favorita rispetto a quella della PCr con un fattore di circa 100. Nei casi di insufficienza cardiaca cronica, dopo progressivo esaurimento delle scorte di PCr, la quota di ATP tenderà a ridursi, con ulteriore riduzione del rapporto PCr/ATP (55). Le applicazioni degli spettri con ^{31}P -RMS sono state limitate dal fatto che non è possibile esaminare l'intero cuore a causa della grandezza dei voxel. Nella maggior parte degli studi si è valutata la sola parete anteriore ed i risultati più chiari sono stati ottenuti da pazienti con modelli di insufficienza cardiaca più uniforme, come la cardiomiopatia dilatativa. Nella cardiopatia ischemica, dove i voxel risultano spesso costituiti da miscugli di tessuto cicatriziale, normale e tessuto ischemico ma vitale, sono presenti variazioni metaboliche regionali più ampie. Negli studi di Hardy et al (56) in pazienti con cardiomiopatia dilatativa sintomatica, il rapporto PCr/ATP miocardico è risultato ridotto (da 1.80 ± 0.06 a 1.46 ± 0.07); questa riduzione è stata correlata alla classe funzionale NYHA ed alla frazione d'eiezione. Il rapporto PCr/ATP si è rivelato inoltre un indicatore prognostico di

sopravvivenza a lungo termine, con un potere predittivo maggiore delle stesse classe funzionale NYHA e frazione d'iezione (57). (FIGURA 5)

Più recentemente sono stati acquisiti gli spettri di ^1H - (58). La RMS- ^1H può essere impiegata per la quantizzazione della creatina fosforilata e non fosforilata miocardica; le dimensioni dei voxel sono dell'ordine di 10 cm^3 , consentendo non solo l'analisi in tutte le regioni cardiache con intensità di campi magnetici pari a quelli utilizzati nella pratica clinica, ma anche il confronto nello stesso cuore tra zone vitali e non vitali. Ha il vantaggio della maggiore sensibilità in risonanza magnetica, ma il suo impiego è ostacolato dalla presenza di un segnale dominante dei protoni dell'acqua; da qui la necessità di ulteriori spettri di soppressione del segnale dominante dell'acqua. In pazienti con cardiomiopatia dilatativa (59), le concentrazioni di creatina e fosfocreatina si sono dimostrate ridotte; rimane da valutare l'utilità clinica di questa quantizzazione ed il suo potere predittivo rispetto ai parametri di RMC classica.

Valutazione integrata della riserva contrattile e della riserva di perfusione con risonanza magnetica cardiaca e stress alla dobutamina in pazienti con insufficienza cardiaca post-ischemica e secondaria a cardiomiopatia dilatativa: nostra esperienza

E' osservazione comune che il recupero funzionale del miocardio vitale, spontaneo o dopo terapia medica o chirurgica, si è spesso tradotto in miglioramento della sintomatologia dei pazienti con maggiore tolleranza all'esercizio fisico e prolungata sopravvivenza, in assenza di nuovi eventi clinici maggiori avversi. La valutazione diagnostica del grado di disfunzione ventricolare in termini di miocardio necrotico, ibernato o stordito comporta indubbi vantaggi per la gestione terapeutica. Nonostante la presenza di molteplici tecniche diagnostiche per lo studio del miocardio vitale, si avverte ancora la mancanza di protocolli applicativi univoci e l'incertezza del ruolo della

vitalità su end-point clinici maggiori. Le difficoltà appaiono evidenti già dalla definizione del fenomeno: vitalità si traduce con assenza di necrosi miocitaria, dimostrabile solo ex-vivo. La definizione per così dire operativa di vitalità, implica invece la presenza di possibilità di recupero funzionale del miocardio, sia spontaneamente che dopo intervento terapeutico e rimane pur sempre una definizione “a posteriori”, nata dalla constatazione di variazioni significative della stato funzionale del miocardio vitale nel tempo.

La multidisciplinarietà della RMC, si è dimostrata efficace quando applicata allo studio del miocardio disfunzionante. Consente la valutazione simultanea di perfusione e contrattilità, grazie alla considerevole risoluzione spaziale e all’alta capacità di differenziazione dei cosiddetti tessuti molli. Lo studio del LE con gadolinio-chelati consente inoltre la precisa quantificazione della fibrosi anche non trasmurale e può essere applicato nella ricerca dell’etiopatogenesi dello scompenso cardiaco.

Lo stress farmacologico con dobutamina valuta e quantifica la presenza della riserva inotropica. In un precedente studio su cuori disfunzionanti di animali, le stesse dosi incrementali di dobutamina sono da noi state utilizzate per lo studio semiquantitativo della riserva di perfusione: la sua efficacia diagnostica come parte integrante del protocollo di ricerca di vitalità in un modello di cardiomiopatia dilatativa è stata confermata dal riscontro di miocardio ibernato nei reperti autoptici degli stessi cuori di maiali disfunzionanti (60).

SCOPO DELLO STUDIO

Sulla scorta dei favorevoli risultati ottenuti con l’impiego nella pratica clinica della RMC con dobutamina, in termini di applicabilità e sicurezza in pazienti con insufficienza cardiaca, abbiamo condotto uno studio di valutazione multiparametrica della vitalità miocardica in 30 pazienti con insufficienza cardiaca.

Lo scopo è stato quello di valutare in pazienti con cardiomiopia dilatativa e post-ischemica la riserva di perfusione e la riserva inotropica, dopo la somministrazione di basse dosi di dobutamina. La determinazione della riserva contrattile e della riserva di perfusione con metodi semiquantitativi e l'analisi delle loro possibili correlazioni dopo stimolo inotropo, potrebbero aiutare ad identificare con maggiore accuratezza i pazienti con cuori disfunzionanti più sensibili a determinati tipi di terapie, migliorandone la loro prognosi a lungo termine.

MATERIALI E METODI

Pazienti

30 pazienti con insufficienza cardiaca post-ischemica secondaria a cardiomiopia dilatativa, di età media pari a 63 ± 10 anni, 24 di sesso maschile e 6 di sesso femminile, sono stati sottoposti a valutazione multiparametrica con RMC e dobutamina a basse dosi. Questo esame è stato richiesto nell'ambito di screening diagnostico per etiologia ed entità dell'insufficienza cardiaca e/o come follow-up di terapie specifiche di tipo medico e/o chirurgico. Oggetto particolare di questo studio sono state le correlazioni tra la riserva di perfusione e di contrattilità a riposo e dopo infusione di dobutamina fino a 20 mcg/kg/min.

La diagnosi di cardiopatia ischemica cronica si è basata sulla storia clinica dei pazienti, sulla presenza/assenza di coronaropatia significativa all'angiografia coronarica, oltre che alla conferma dopo risonanza magnetica di LE con pattern di tipo ischemico. La diagnosi di cardiomiopia dilatativa è stata fatta sulla base dell'assenza di coronaropatia significativa all'angiografia coronarica, oltre che con esclusione, dopo RMC, di LE con pattern di tipo ischemico.

Sono stati considerati i seguenti criteri di esclusione: 1) controindicazioni assolute alla risonanza magnetica cardiaca quali la presenza di device cardiaci elettrici, claustrofobia, etc; 2) anamnesi recente positiva per aritmie ventricolari minacciose; 3) assenza di ritmo sinusale stabile; 4) condizioni cliniche instabili; 5) valori di velocità di filtrazione glomerulare < 30 ml/min/m². Sono

stati esclusi dall'analisi anche eventuali pazienti che dopo RMC mostravano LE con pattern di tipo non ischemico indicativo di cardiomiopatia ipertrofica, sarcoidosi, amiloidosi.

Una valutazione clinica ed anamnestica completa dei pazienti è stata effettuata prima di sottoporli alla RMC. Le variabili cliniche ed anamnestiche ottenute nei 30 pazienti studiati sono state le seguenti. Dodici tra questi avevano un'anamnesi positiva per cardiopatia ischemica, 11 erano diabetici, 10 erano fumatori, 18 avevano dati bioumorali indicativi di dislipidemia, 21 erano ipertesi. Sono stati raccolti i seguenti dati indicativi di cardiopatia ischemica pregressa: 7 tra loro sono stati sottoposti ad angioplastica coronarica dopo l'effettuazione della risonanza magnetica cardiaca, 6 sono stati invece sottoposti a rivascolarizzazione miocardica di tipo chirurgico mediante by-pass aorto-coronarico. Sulla base dei dati angiografici di assenza di coronaropatia, 17 di loro sono stati etichettati come affetti da disfunzione cardiaca da cardiomiopatia ischemica, i restanti 13 con insufficienza cardiaca da cardiomiopatia dilatativa. (TABELLA I)

La terapia con beta bloccante è stata sospesa 48 ore prima dell'esame.

I criteri di interruzione dell'infusione di dobutamina e di sospensione dell'esame sono stati i seguenti: a) sintomi giudicati intollerabili dal paziente, b) ipertensione arteriosa durante dobutamina (pressione arteriosa sistolica >200 mmHg, pressione arteriosa diastolica >110 mmHg), c) ipotensione durante dobutamina (riduzione della pressione arteriosa > 30 mmHg), d) aritmie sopraventricolari o fibrillazione atriale, e) tachicardia ventricolare o frequenti, extrasistoli ventricolari precoci e multifocali.

RMC con dobutamina e gadolinio-chelati

La RMC è stata effettuata utilizzando un magnete body da 1.5 T (Hdx, GE Medical Systems, Milwaukee, Michigan, USA) con bobina cardiaca dedicata ad 8 canali phased array. E' stato utilizzato un protocollo standardizzato per l'acquisizione delle immagini per: 1) analisi morfologica e dei parametri quantitativi cardiaci, 2) studio della cinesi durante infusione di

dobutamina, a dosi crescenti da 5mcg/kg/min fino a 10 e 20 mcg/kg/min, con fasi successive di 5 minuti ciascuna, 3) studio della perfusione mediante somministrazione di mezzo di contrasto e dobutamina al picco dello stress e successivo studio della perfusione basale dopo ulteriore bolo di gadolinio, 4) studio del LE dopo ulteriore bolo di gadolinio.

La prima parte dell'esame ha visto l'effettuazione di una sequenza gradient-echo fast imaging con acquisizione steady state free precession (FIESTA, a respiro trattenuto, sincronizzata con ECG, con parametri standard: spessore di fetta 8 mm, assenza di gap tra le fette, NEX 1, FOV 400 mm, matrice 224x224, matrice di ricostruzione 256x256, flip angle di 45°, TR/TE uguale a 3.5/1.5, bandwidth di 125 kHz, per lo studio delle funzioni ventricolari destre e sinistre. Per ogni paziente sono state acquisite da 9 a 12 fette in asse corto, a seconda del volume ventricolare, e due fette in asse lungo orizzontale e verticale, con un minimo di 30 frames per ogni fetta.

La valutazione quantitativa dei parametri ventricolari ha previsto il calcolo dei volumi telediastolici (EDVI) e telesistolici (ESVI) ventricolare sinistro e destro indicizzati per superficie corporea, la frazione d'eiezione (EF), lo stroke volume (SV) e la portata cardiaca (CO) nelle sequenze di base ed al picco dello stress con dobutamina. Tre fette in asse corto, a livello basale, medio e prossimale del ventricolo sinistro sono state usate per valutare la cinesi regionale. I segmenti basale, medio e distale sono stati definiti in relazione ai muscoli papillari: i segmenti basali sotto ed i segmenti distali sopra il livello dei muscoli papillari, i segmenti medi sono stati considerati quelli a livello dei muscoli papillari.

Il ventricolo sinistro è stato diviso in 17 segmenti (37) e la cinesi segmentaria è stata determinata nelle sequenze basali e dopo infusione di dobutamina in modo semiquantitativo come segue: normocinesia=1, ipocinesia=2, acinesia=3, discinesia=4. La riserva contrattile è stata valutata su tutti i segmenti cardiaci: presenza di riserva contrattile positiva (CR+) in caso di miglioramento

di almeno 1 punto nel wall motion index dopo dobutamina, in caso contrario la riserva contrattile è stata considerata negativa (CR-).

Lo studio di perfusione è stato effettuato mediante sequenza fast gradient echo train con respiro trattenuto e sincronizzazione con ECG; al picco dello stress e in condizioni basali sono state acquisite tre fette in asse corto (basale, media, apicale in fase diastolica durante un intervallo R-R; la sequenza è stata ripetuta lungo 60 intervalli R-R. Gli altri parametri della sequenza sono stati: matrice di acquisizione 128x92, spessore di fetta 8 mm, gap interfetta 8-12 mm, FOV 42 cm, flip angle 25°, TR 6.8 sc, TE 1.5 msec. Al paziente è stata richiesta un' apnea respiratoria protratta, cui è seguita infusione di 0.1 mmol/kg a 5 ml/sec di Gd-DPTA (gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid) e bolo di 10 ml di soluzione salina di lavaggio sia durante picco massimo di dobutamina che in condizioni basali, realizzata dopo intervallo di circa 10-15 min per consentire il wash-out farmacologico totale del farmaco. Le immagini sono state analizzate mediante software MASS software Analysis, Leiden, The Netherlands in modo semiquantitativo. Per ciascun frame di ognuna delle tre fette acquisite a riposo e dopo stress sono state tracciate delle ROI (region of interest) a livello della parete miocardica sul versante subendocardico e subepicardico, escludendo i muscoli papillari. Dopo aver corretto gli artefatti dovuti ai movimenti ed agli atti respiratori, sono state registrate delle curve intensità di segnale nel tempo a livello di ognuno dei 16 segmenti cardiaci in esame (escluso l'apice), prendendo come punti di riferimento le inserzioni settale anteriore e posteriore del ventricolo destro. Una curva di riferimento, rappresentativa della funzione blood pool è stata inoltre estrapolata automaticamente al centro della cavità ventricolare. Per ognuno dei settori menzionati è stato considerato l'upslope della curva miocardica, diviso l'upslope della curva di riferimento del blood pool, ottenendo un upslope segmentario normalizzato; lo stesso tipo di procedura è stato effettuato sia in condizioni basali che

durante stress. Cio' ha consentito di ottenere l'indice di riserva di perfusione miocardica (PRI) segmento miocardico per segmento miocardico.

L'esame è stato completato con lo studio del LE, allo scopo di valutare la presenza di fibrosi miocardica. Le immagini sono state registrate circa 10-15 min dall'iniezione di un bolo di mezzo di contrasto a base di gadolinio (0.2 mmol/kg) negli stessi assi corti ed assi lunghi utilizzati per la risonanza magnetica cardiaca cine. La sequenza impiegata è stata una fast Gradient Echo Inversion Recovery con i seguenti parametri specifici: TR 4.2 msec, TE minimum, flip angle 20°, matrice 256 x 192, number of excitations 1.00, FOV 36-42 mm, spessore di fetta 8 mm, assenza di spazi tra le varie fette. Il tempo di inversione è stato ottimizzato progressivamente per annullare il segnale del miocardio normale. L'analisi del LE è stata effettuata visivamente e quantitativamente, al fine di ottimizzare la determinazione della sua tras muralità. (FIGURA 6)

ANALISI STATISTICA

Tutti i dati sono stati analizzati utilizzando il software SPSS (versione 13).

I dati sono stati presentati come variabili continue e proporzioni (percentuali). Le variabili continue sono state espresse come medie \pm 1 SD (deviazione standard).

L'analisi della varianza, cosiddetta one-way (one-way ANOVA), ed il test di Bonferroni post-hoc sono stati usati per comparare i dati tra le differenti variabili considerate (riserva i contrattilità, riserva di perfusione).

Il t-test appaiato è stato impiegato invece per comparare parametri prima e dopo il test con dobutamina negli stessi gruppi. Un valore $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

L'esame è stato condotto a termine in tutti e 30 i pazienti e si è dimostrato in genere ben tollerato.

Durante l'esecuzione dell'esame, la pressione sistolica (SBP), diastolica (DBP) e media (MBP), la frequenza cardiaca (HR) sono state registrate a riposo e durante ogni step incrementale di infusione di dobutamina.

I parametri emodinamici ed i volumi ventricolari basali e dopo picco di dobutamina sono riportati in tabella in valori assoluti \pm deviazione standard. (TABELLA II)

Durante Stress-Dob e' stata evidenziata una significativa riduzione dei volumi telediastolici e telesistolici ventricolari, associati ad un corrispettivo aumento dei valori di frazione di eiezione. I valori di gittata sistolica e di frequenza cardiaca sono leggermente aumentati dopo stress, ma non in modo statisticamente significativo. Allo stesso modo, i valori di pressione arteriosa non hanno evidenziato incrementi significativi.

Un totale di 408 segmenti miocardici del ventricolo sinistro sono stati considerati per l'analisi della riserva di perfusione e delle riserva contrattile. Di questi 72 segmenti sono stati esclusi per la presenza di LE trasmurale e non trasmurale con aspetto di tipo ischemico o non ischemico; in tali segmenti è stata comunque valutata la cinesi segmentaria: 10 sono risultati normocinetici, i restanti 62 dissinergici.

Dei rimanenti segmenti (n=408), 158 sono risultati normocinetici, 173 ipocinetici e 77 acinetici. In questi segmenti e' stata effettuata la correlazione tra cinesi segmentaria a riposo e indice di riserva di perfusione (FIGURA 7).

Dall'analisi delle comparazioni multiple, i segmenti normocinetici hanno mostrato un valore di PRI significativamente maggiore rispetto ai segmenti acinetici ($p<0.01$), così come i segmenti ipocinetici rispetto ai segmenti acinetici ($p<0.02$). Non si sono osservate differenze statisticamente significative dal confronto tra PRI dei segmenti normocinetici ed ipocinetici ($p= n.s.$).

Abbiamo quindi condotto una successiva comparazione tra riserva di perfusione e riserva contrattile dopo stress con dobutamina. Le correlazioni tra segmenti normocinetici, quelli con riserva contrattile positiva (CR+) e quelli con riserva contrattile negativa (CR-) sono illustrate nella FIGURA 8. Escludendo i 159 segmenti privi di LE e normocinetici basalmente, 136 segmenti dei restanti hanno mostrato la presenza di riserva contrattile (CR+), 113 sono risultati invece negativi alla valutazione della riserva contrattile (CR-).

I segmenti normocinetici hanno mostrato un valore di PRI di $1,99 \pm 1,09$; i segmenti CR+ hanno indicato un valore di PRI di $2,05 \pm 0,94$; i segmenti CR- dopo dobutamina hanno mostrato un valore di PRI di $1,38 \pm 0,58$.

Dall'analisi delle comparazioni multiple, i segmenti CR+ con riserva contrattile hanno mostrato un valore di PRI significativamente superiore a quello dei segmenti CR- ($p < 0.01$). Analogamente, i segmenti normocinetici hanno mostrato valori di MPI significativamente superiori a quelli privi di riserva contrattile ($p < 0.01$). Dal confronto degli analoghi dati in segmenti normocinetici e CR+, non sono invece emersi dati statisticamente significativi ($p = n.s.$).

DISCUSSIONE

I dati di questa analisi iniziale della riserva di perfusione e della riserva contrattile in pazienti con insufficienza cardiaca secondaria a cardiopatia ischemica ed a cardiomiopatia dilatativa indicano che la riserva di perfusione valutata con metodo semiquantitativo è significativamente più bassa nei pazienti con gradi maggiori di disfunzione contrattile basale. Dopo stress farmacologico con dobutamina, i segmenti che mostrano la presenza di riserva contrattile (CR+) hanno ugualmente una riserva di perfusione significativamente maggiore rispetto a quelli disfunzionanti a riposo e senza evidenza di riserva contrattile (CR-).

Lo stimolo miocardiocinetico con dobutamina ha documentato in questi pazienti una correlazione diretta statisticamente significativa tra stato contrattile e stato di perfusione, con il vantaggio

ulteriore di poter sfruttare la caratteristica peculiare della RMC: la possibilità cioè di determinare il grado di tras muralità di entrambi questi due parametri. Dalla nostra analisi sono stati a-priori esclusi i segmenti con LE positivo, allo scopo di non influenzare da un punto di vista metodologico la quantificazione della riserva di perfusione.

L'analisi della perfusione miocardica con l'impiego del PRI è già stata oggetto di studio per la valutazione dell'ischemia miocardica durante RMC con stress farmacologico. In un precedente studio condotto dal nostro gruppo con stress al dipiridamolo ad alte dosi su 93 pazienti con sospetta cardiopatia ischemica e normali indici di funzione ventricolare, l'analisi del PRI ha mostrato una maggiore accuratezza diagnostica per la diagnosi di stenosi coronariche non critiche (<75%), soprattutto in pazienti con coronaropatia monovasale, rispetto allo studio della riserva contrattile .(61)

Inoltre, applicando l'esame del PRI dopo stress all'adenosina su uno studio multicentrico, gli autori del MR-IMPACT hanno dimostrato su 241 pazienti con cardiopatia ischemica che l'analisi del PRI ha una performance diagnostica assolutamente sovrapponibile a quella ottenuta con SPECT+ adenosina per la diagnosi di coronaropatia, tenendo in considerazione che le dosi di gadolinio impiegate erano variabili (62).

Lo stress farmacologico di riferimento per la ricerca di vitalità in cuori disfunzionanti è rappresentato invece dalla dobutamina: la sua affidabilità e sicurezza è stata documentata inizialmente con tecniche di imaging anche differenti dalla RMC (63).

Esami SPECT con dobutamina dimostrano che agisce da marcatore di vitalità anche attraverso la sua azione sulla perfusione miocardica (64). Nonostante un aumento significativo dello stroke volume, la dobutamina provoca un minor incremento dei valori di pressione arteriosa: prevale la riduzione delle resistenze periferiche (mediato dai recettori beta-2), rispetto alla vasocostrizione (mediata da recettori alfa-1); ciò è stato confermato anche dai dati emodinamici emersi dalla nostra casistica. L'effetto complessivo è quello di un aumento della richiesta di ossigeno con

incremento del flusso ematico, unitamente ad un suo ulteriore effetto vasodilatatorio diretto ma di grado minore sul circolo coronarico (65). L'aumento della perfusione in pazienti con cardiopatia ischemica valutati con SPECT+dobutamina ha mostrato una sensibilità diagnostica dell'86% ed una specificità del 90% in piccole casistiche selezionate, con maggiore accuratezza diagnostica in pazienti multivasali rispetto ai monovasali (66).

L'opportunità di correlare lo stato della riserva contrattile alla riserva di perfusione in pazienti con insufficienza cardiaca secondaria a cardiopatia ischemica cronica, deriva dalla natura stessa dell'ischemia miocardica che, già nelle fasi iniziali prive di rilevanza clinica, prevede alterazioni combinante di entrambe queste funzioni nella cascata ischemica.

E' stato dimostrato che anche in casi di cardiomiopatia dilatativa, definita dall'assenza di alterazioni coronariche angiograficamente determinate, sono presenti alterazioni del flusso miocardico, caratterizzate da patologica risposta di vasodilatazione dopo stimoli farmacologici o metabolici. (67) Le alterazioni funzionali del microcircolo coronarico sono state documentate anche in stadi iniziali di cardiopatia e creano nel tempo un disequilibrio nella domanda/offerta di flusso che si traduce nella progressiva alterazione della performance cardiaca, espressi da variazioni della riserva contrattile e della riserva di perfusione anche in assenza di coronaropatia significativa (68).

In un precedente studio (60), avevamo dimostrato, su un modello di insufficienza cardiaca da cardiomiopatia dilatativa indotto su cuori di maiali dopo pacing della parete libera ventricolare, che le alterazioni miocardiche segmentarie da dissincronia protratta erano dovute ad ibernazione miocardica, visualizzata nei successivi riscontri autoptici del miocardio disfunzionante. Inoltre, proprio a livello di questi segmenti miocardici disfunzionanti, la RMC+on dobutamina a basse dosi aveva evidenziato una correlazione diretta tra riserva di perfusione e riserva contrattile.

In particolare, l'analisi semiquantitativa della perfusione mostrava nelle zone di pacing un ridotto upslope della curva SI nel tempo rispetto alle zone non stimulate, indicate come gruppo i di

controllo. Dopo 21 giorni di pacing, l'esame della riserva di perfusione e la sua correlazione con la riserva contrattile dopo dobutamina evidenziava un incremento statisticamente significativo dei due parametri, ma solo nelle zone iatrogenicamente disunzionanti. L'ulteriore conferma anatomopatologica della presenza di tessuto ibernato vitale nei miociti provenienti dalle zone sede di pacing protratto, giungeva dal riscontro di aumentati depositi di glicogeno distribuiti in modo non uniforme, in assenza di segni di fibrosi miocardica.

E' stato dimostrato quindi che in cuori animali, anche in assenza di stenosi coronarica, i meccanismi di disfunzione e vitalità miocardica operanti sono sovrapponibili a quelli presenti in caso di cardiopatia ischemica e sono correlabili con i dati di RMC.

L'attuale studio estende per la prima volta queste correlazioni tra riserva di perfusione e riserva contrattile ai pazienti con insufficienza cardiaca sia secondaria a cardiomiopatia dilatativa che a cardiopatia ischemica cronica, e ribadisce che non vi sono differenze significative tra i predetti indici di vitalità a seconda della patologia, ma che questi risultano correlabili solo al grado di disfunzione ventricolare.

LIMITI DELLO STUDIO

Sono stati esclusi i segmenti con LE, che rappresentano comunque una piccola percentuale del campione. Il mezzo di contrasto nelle aree fibrotiche ha una curva di wash-out molto lenta. Il mezzo di contrasto quindi persiste a lungo e altera le proprietà di rilassamento, e quindi di intensità di segnale, del miocardio durante la somministrazione del secondo bolo di mdc, rendendo in pratica non eseguibile l'analisi semiquantitativa di perfusione.

CONCLUSIONI

La valutazione integrata della riserva contrattile e della riserva di perfusione con RMC e stress alla dobutamina in 30 pazienti con insufficienza cardiaca secondaria a cardiopatia ischemica e cardiomiopatia dilatativa ha dimostrato che in regioni di tessuto ibernato vitale vi è una correlazione diretta statisticamente significativa tra riserva contrattile e riserva di perfusione valutata in modo semiquantitativo.

Viste queste prime dimostrazioni di fattibilità e sicurezza della metodica in pazienti con grado moderato-severo di insufficienza cardiaca, questa potrebbe risultare utile, se applicata su più vasta scala, come strumento per selezionare le terapie dello scompenso cardiaco e valutarne l'efficacia a distanza a scopi prognostici.

Lo studio integrato multiparametrico con una metodica non invasiva, priva di radiazioni ionizzanti, con raccolta ed analisi dei dati largamente operatore-indipendente, risponde alle sempre maggiori esigenze di fornire ai clinici un substrato diagnostico unico ed altamente riproducibile per questi pazienti (cosidetto one-stop shop), anche nell'ottica di una ragionevole ottimizzazione delle risorse economiche sanitarie.

Considerazioni conclusive: lo studio della vitalità miocardica trova oggi riscontro nella gestione terapeutica dell'insufficienza cardiaca?

Diverse tecniche non invasive sono state proposte negli ultimi 20 anni e sono oggi impiegabili nello studio della vitalità miocardica, ma ciascuna di esse si focalizza in genere su uno o solamente alcuni degli aspetti funzionali della patologia (69).

Queste comprendono la PET (valutazione del metabolismo del glucosio con ¹⁸-FDG), la SPECT (valutazione della perfusione, dell'integrità della membrana cellulare e dei mitocondri con agenti marcati con Tl-201 e Tc-99m), l'ecocardiografia con dobutamina (determinazione della riserva

contrattile), la RMC con dobutamina e gadolinio (studio della perfusione, della riserva contrattile e della fibrosi). Volendo valutare la loro efficacia, tenendo anche conto della effettiva diffusione di SPECT, PET, RMC ed ecocardiografia, non si può prescindere da un'analisi di confronto sui dati relativi al loro potere predittivo positivo o negativo. Gli studi sull'accuratezza diagnostica delle metodiche sono in genere retrospettivi, comprendono pazienti di varia tipologia ed utilizzano spesso protocolli differenti.

I dati disponibili indicano che sia PET e SPECT sono altamente sensibili (85%-90% e 70-75% rispettivamente) e con un maggiore potere predittivo negativo rispetto all'ecocardiografia da stress. L'ecocardiografia con dobutamina ha mostrato invece una maggiore specificità ed un maggiore valore predittivo positivo rispetto alle tecniche nucleari (70). I dati più controversi sono quelli relativi al confronto diretto dei risultati ottenuti con tecniche nucleari ed ecocardiografia con dobutamina per la ricerca di vitalità, soprattutto in presenza di segmenti con vitalità positiva alle tecniche nucleari, ma senza dimostrazione di riserva contrattile all'ecocardiografia. Queste differenze nell'accuratezza diagnostica sono probabilmente correlate all'estensione ed alla severità del danno a livello miocitario. Con danno relativamente lieve, l'apparato contrattile cellulare può ancora risultare intatto e l'ecocardiografia da stress può diagnosticare la riserva contrattile come marker di vitalità; in questi pazienti il metabolismo cellulare e la perfusione, visualizzati con tecniche nucleari, saranno anch'essi inalterati. Con l'aumentare del danno miocardico, inclusa la perdita parziale dei sarcomeri, la riserva contrattile risulterà assente, ma la perfusione ed il metabolismo saranno ancora preservati, e potranno essere valutati con le tecniche nucleari. Di conseguenza, le tecniche di imaging nucleare possono essere più sensibili nel diagnosticare miocardio vitale rispetto all'ecocardiografia con dobutamina.(71).

Di fatto, le attuali linee guida ACC/AHA/ASNC (72) per l'uso clinico dell'imaging con radionuclidi classificano l'impiego di tecniche radionuclidiche per la valutazione e la previsione

del miglioramento della funzione ventricolare sinistra segmentaria e globale come livello I con evidenza di tipo B. Questo tipo di indicazione dimostra anche che la ricerca sull'imaging si è principalmente focalizzata sulla valutazione dell'accuratezza diagnostica della metodica, senza determinare l'effettivo impatto diretto dell'identificazione della vitalità miocardica sull'outcome del paziente. Volendo considerare la ricerca di vitalità miocardica quale strumento di selezione delle differenti terapie dell'insufficienza cardiaca, i dati della letteratura derivano quasi unicamente da studi retrospettivi ed osservazionali: mancano le evidenze di tipo A.

Nel 2002 Allman et al (73) hanno pubblicato una metanalisi di 24 studi retrospettivi su circa 3000 pazienti con insufficienza cardiaca ed $EF \leq 35\%$, sottoposti a studio di vitalità miocardica prima di una procedura di rivascolarizzazione cardiaca di tipo chirurgico (CABG) e seguiti in follow up per circa due anni. La presenza di vitalità, indipendentemente dal metodo usato per determinarla, si associava a significativa riduzione della mortalità annuale nel gruppo chirurgico rispetto a quello dei pazienti trattati con terapia medica, soprattutto nei soggetti con più bassa EF. La rivascolarizzazione chirurgica non conferiva invece vantaggi di tipo prognostico nei pazienti con assenza di vitalità. I dati così raccolti erano anch'essi di tipo retrospettivo e non randomizzato, su piccole casistiche di pazienti, e non consideravano tutte le più recenti innovazioni di tipo medico in tema di insufficienza cardiaca; basti pensare alla resincronizzazione cardiaca ed al defibrillatore impiantabile, che non erano ancora così ampiamente diffusi alla fine degli anni '90. Sulla base di questa metanalisi e di altri assunti, le più recenti linee guida europee sulla rivascolarizzazione miocardica (74) hanno classificato la rivascolarizzazione chirurgica mediante CABG in pazienti con cardiopatia ischemica cronica ed $EF \leq 35\%$, in presenza di vitalità miocardica ma in assenza di angina, con classe di raccomandazione IIA e livello di evidenza B; la PCI è stata indicata dalle stesse linee guida in questi pazienti come classe IIB livello C.

L'unico studio multicentrico prospettico randomizzato di confronto tra terapia di rivascularizzazione e terapia medica in pazienti con insufficienza cardiaca post-ischemica è lo STICH trial (Surgical treatment for Ischemic Heart Failure), i cui dati sicuramente significativi, non possono essere considerati conclusivi (75). Più di 1000 pazienti, tutti con $EF \leq 35\%$, sono stati arruolati in modo prospettico, randomizzato e multicentrico, e divisi in tre bracci equivalenti di trattamento a seconda della loro elegibilità a terapia chirurgica (bypass aorto-coronarico associabile o meno ad aneurismectomia del ventricolo sinistro) e/o a terapia medica ottimizzata. La presenza di vitalità, valutata però solo in circa 600 di questi soggetti prima dell'arruolamento, si è associata, in un sottostudio dello STICH trial ad aumento statisticamente significativo della sopravvivenza al follow up dopo 5 anni all'analisi univariata, sia dopo terapia medica che chirurgica. Il dato non si è comunque confermato come unico parametro discriminante alle successive analisi multivariate, comprendenti volumi ventricolari e frazione d'eiezione oltre a variabili cliniche dei singoli pazienti (76). La mancanza di interazioni univoche significative tra vitalità miocardica, terapia medica e chirurgica rispetto a mortalità totale o cardiovascolare, non deve spingere a sottostimare l'importanza della ricerca di vitalità in questi pazienti. Di fatto, nello STICH trial sono state impiegate unicamente SPECT ed ecocardiogramma in un sottogruppo di pazienti, in modo non randomizzato, ma secondo la loro disponibilità ed a discrezione dell'operatore al momento dell'arruolamento.

Risulta ormai chiaro che affidarsi in modo selettivo ad un solo tipo tra gli indici di vitalità promossi da queste tecniche può condurre a dei risultati non ottimali. Altri fattori, come la presenza e l'entità di ischemia indotta da stress, il grado di degenerazione cellulare dei miociti vitali, l'adeguatezza delle coronarie rivascularizzate, il timing e l'efficacia delle procedure di rivascularizzazione, possono ugualmente influenzare le possibilità di successo di queste procedure.

Una combinazione di parametri, che forniscano informazioni complementari sulla vitalità cellulare potrebbe essere più utile per determinare l'outcome soprattutto dei pazienti più a rischio (77).

Ad oggi, la ricerca di vitalità miocardica non ha ancora il peso specifico per essere considerata unica variabile nelle scelte terapeutiche di questi pazienti; per essere validato come strumento diagnostico per la stratificazione prognostica, occorre promuovere la diffusione delle tecniche più affidabili con protocolli uniformi e riproducibili, che quantizzino i parametri ricercati (78).

PET e RMC si sono dimostrati standard di riferimento diagnostico in molti aspetti della ricerca di vitalità, ma continuano ad oggi a non essere oggetto di valutazione con studi randomizzati e multicentrici. (FIGURA 9).

RINGRAZIAMENTI

La ricerca oggetto di questa tesi, che presento a completamento del mio triennio di dottorato di ricerca, è nata dalla mia collaborazione con l'Istituto di Radiologia dell'Università di Palermo ed il CNR di Pisa. Ringrazio vivamente il responsabile del Laboratorio di Risonanza Magnetica Cardiaca della Fondazione Gabriele Monasterio della Regione Toscana Dott. Massimo Lombardi ed il suo prezioso collaboratore Dott. Alessandro Pingitore del CNR di Pisa.

CASCATA ISCHEMICA

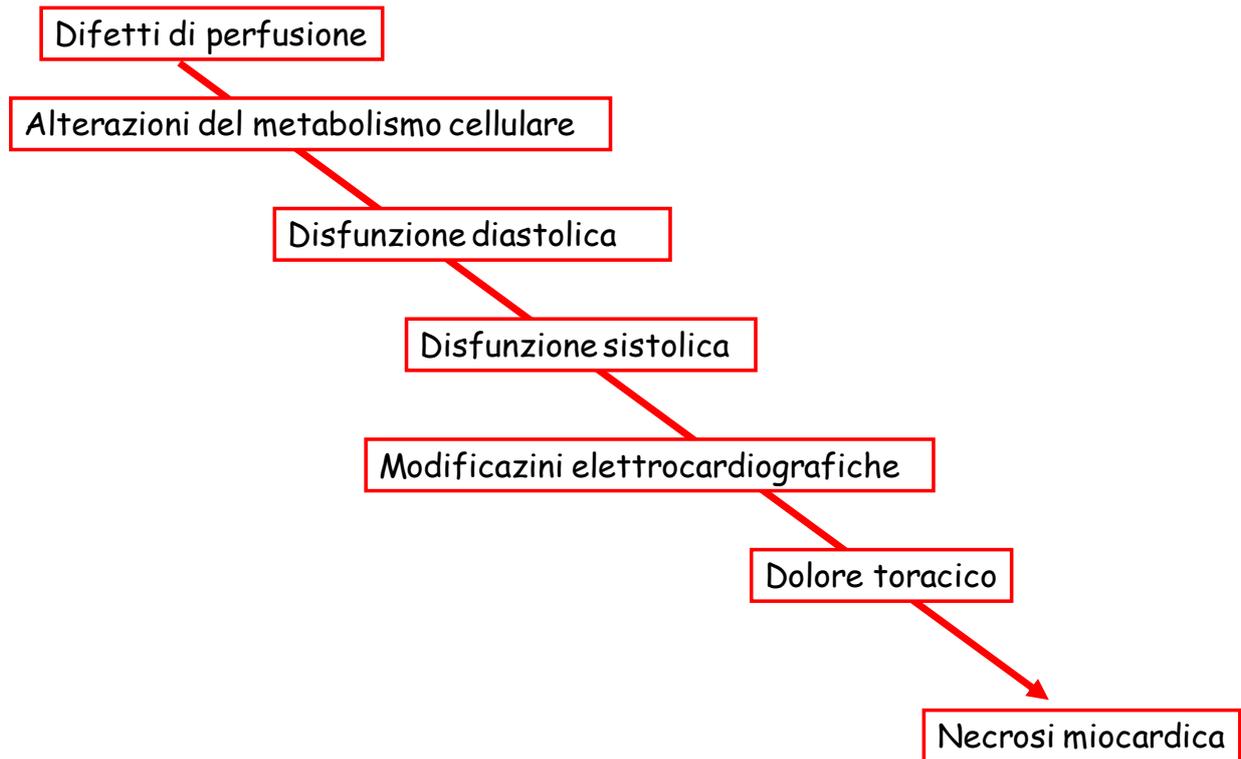


FIG 1 Schematizzazione della sequenza di eventi tipici della cosiddetta cascata ischemica classica

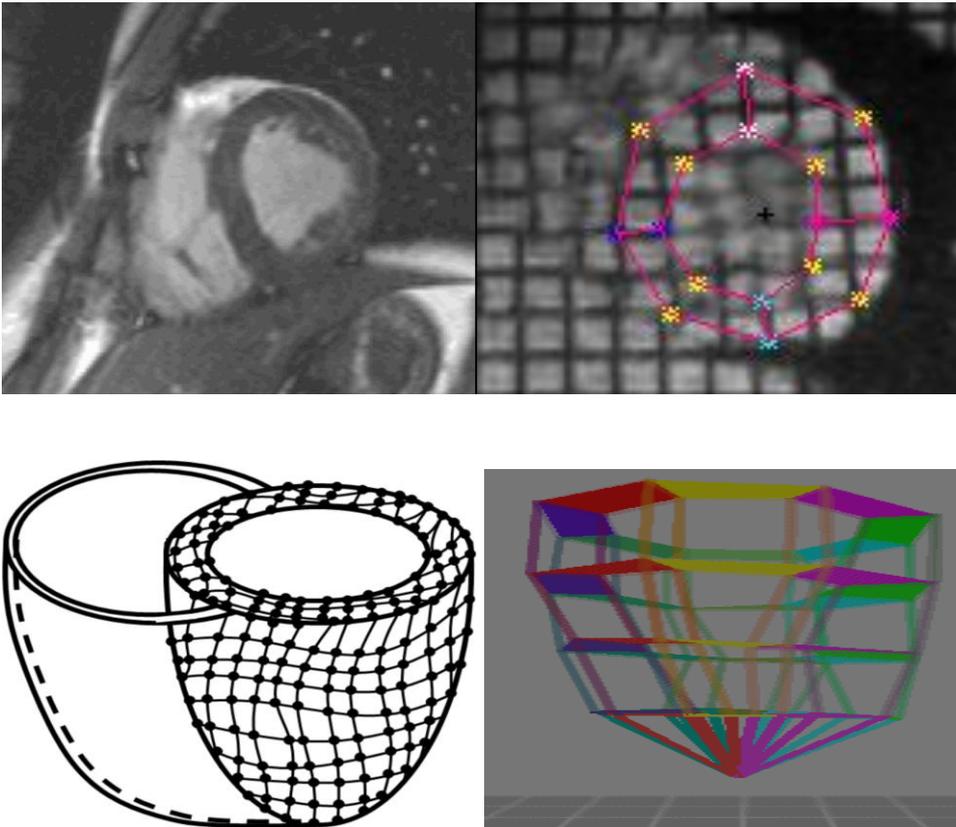


FIGURA 2 Sequenza cine SSFP (steady state free precession) in asse corto del ventricolo sinistro per visualizzazione della cinesi segmentaria (in alto a destra). Sequenze di tagging in una sezione asse corto del ventricolo sinistro: le linee di tagging seguono la deformazione miocardica durante il ciclo cardiaco sincronizzato con ecg (in alto a destra). Schemi di una ricostruzione 3D del ventricolo sinistro per analisi dei movimenti di torsione e calcoli delle deformazioni in sistole (in basso a sinistra) e diastole (in basso a destra).

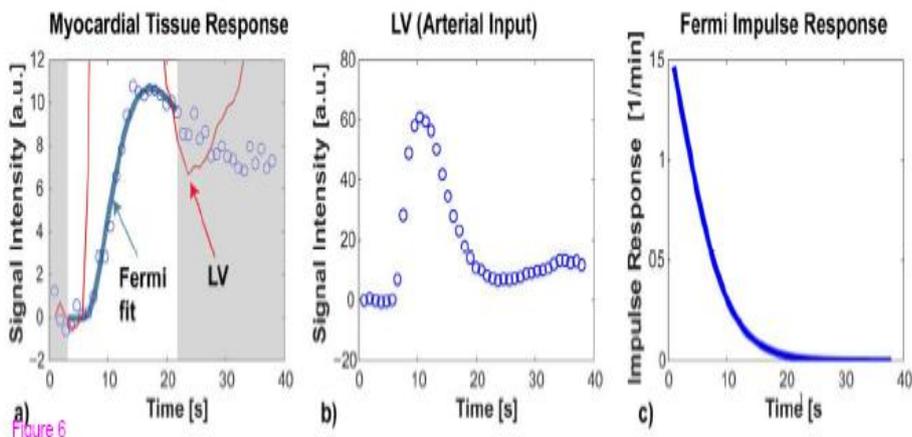
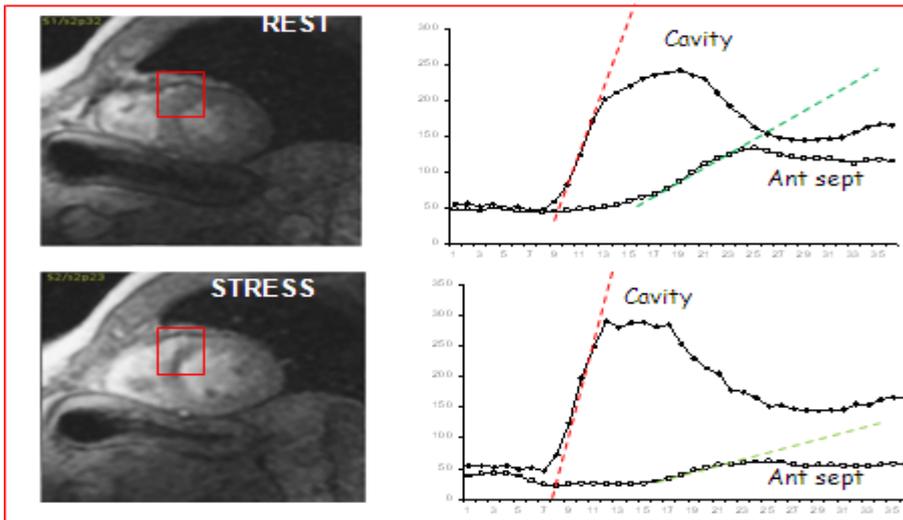


FIGURA 3 Esempio di analisi della perfusione a riposo e dopo dobutamina con metodo semiquantitativo: rapporto tra upslope della curva di perfusione segmentaria durante stress/curva di perfusione a riposo. I valori risultano correlati a quelli del blood pool. Un PRI <1.5 è indice di deficit di perfusione (in alto). Analisi della perfusione con metodo quantitativo: deconvoluzione dell'intensità di segnale misurato con l'arterial input mediante la funzione di Fermi (in basso) (38).

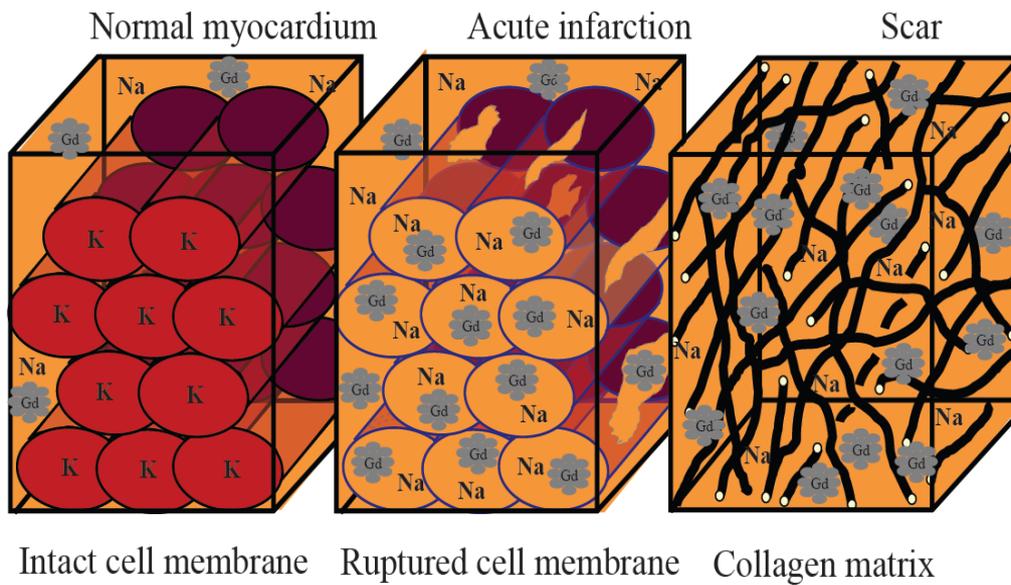


FIGURA 4 Schematizzazione dei potenziali meccanismi di iperenhancement dopo gadolinio in infarto acuto e cronico (5) (in alto). Caso di LE residuo in infarto miocardico cronico a livello del setto e della parete anteriore media del ventricolo sinistro (in basso a sinistra). Caso di LE con zona centrale ipointensa indicativa di MVO (microvascular obstruction) (in basso al centro). Caso di LE caratterizzato da strie mesocardiche lineari a livello del setto interventricolare con pattern di tipo non ischemico in cardiomiopatia dilatativa (in basso a destra).

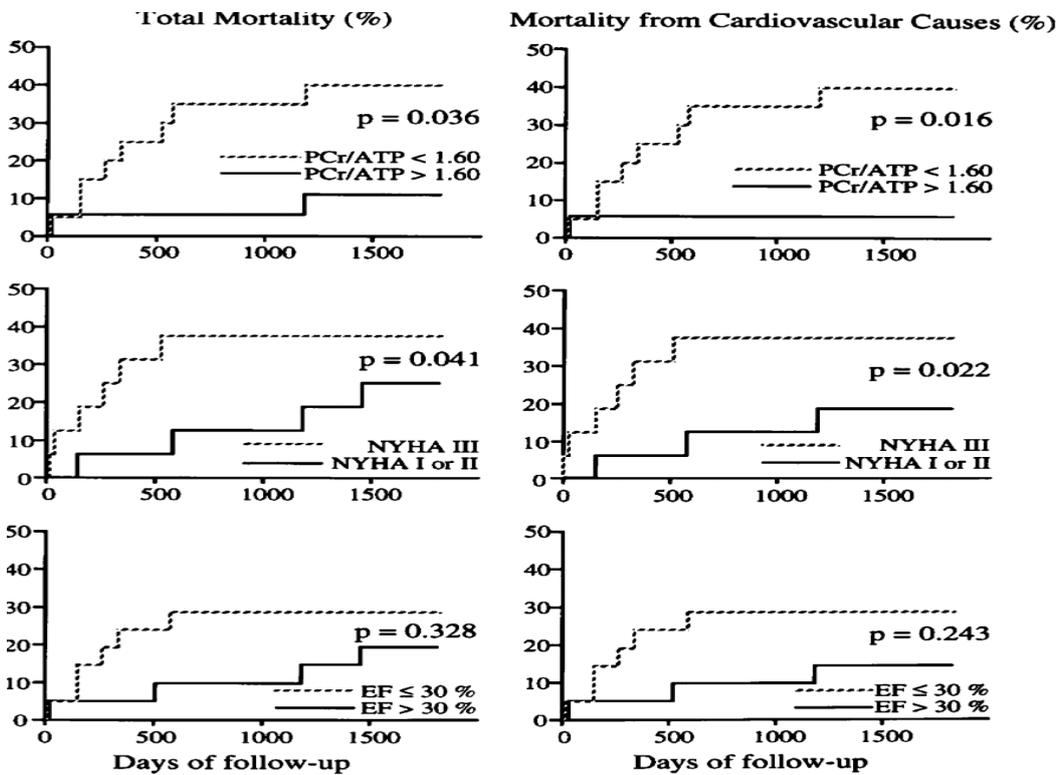
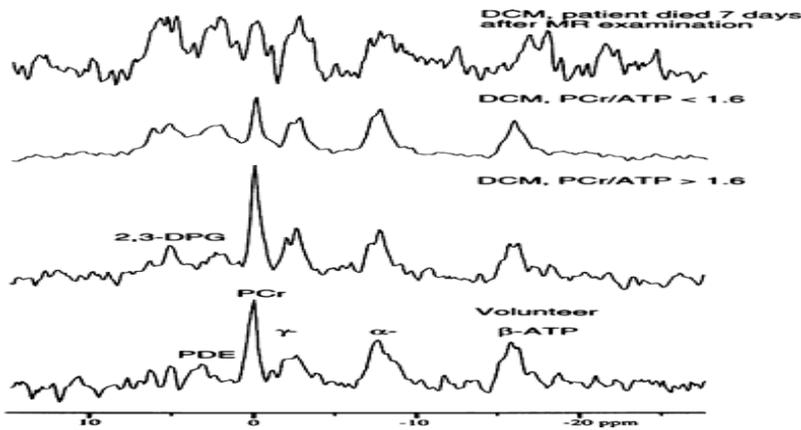


FIGURA 5 Spettri di cuore umano con ^{31}P -MRS. Dal basso verso l'alto: da volontario, da paziente con cardiomiopatia dilatativa e normale PCr/ATP, da paziente con cardiomiopatia dilatativa e ridotto PCR/ATP e da paziente con severa cardiomiopatia dilatativa deceduto dopo una settimana dall'esame (in alto con lettura degli spettri dall' alto verso il basso). Analisi mediante curve di Kaplan-Meier della mortalità totale (a sinistra) e da cause cardiovascolari (a destra) in pazienti con cardiomiopatia dilatativa divisi in due gruppi (PCr/ATP <1.60 versus PCr/ATP >1.60), classe NYHA (III versus I-II) ed EF (<30% versus >30%) (in basso con lettura delle predette caratteristiche dall'alto verso il basso) (57)

TAB I - CARATTERISTICHE GENERALI E DATI ANAMNESTICI DEI PAZIENTI

Età (anni± deviazione standard)	63±10
Sesso maschile (numero e percentuale)	24 (80%)
Cardiopatìa ischemica (numero e percentuale)	17 (56%)
Diabete mellito (numero e percentuale)	11 (37%)
Iipertensione arteriosa (numero e percentuale)	21 (70%)
Fumo di sigaretta (numero e percentuale)	10 (33%)
Dislipidemia (numero e percentuale)	18 (60%)
Anamnesi positiva per cardiopatìa ischemica (numero e percentuale)	12 (40%)
Coronaropatìa monovasale (numero e percentuale)	12 (40%)
Coronaropatìa multivasale (numero e percentuale)	5 (17%)
Pregressa angioplastica coronarica (numero e percentuale)	7 (23%)
Pregresso bypass aorto-coronarico (numero e percentuale)	6 (20%)

Protocollo stress-test con dobutamina

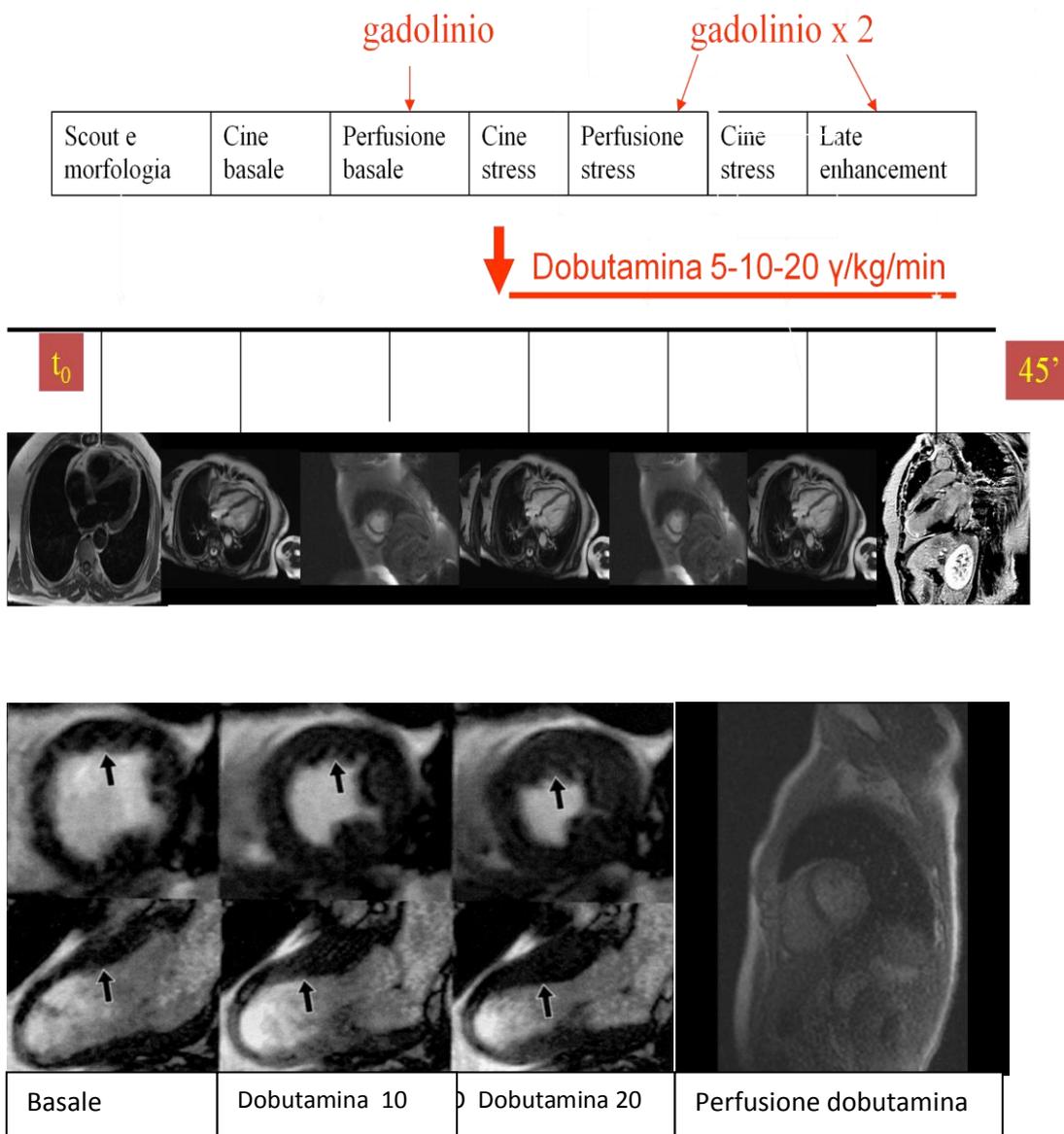


FIGURA 6 Schematizzazione del protocollo di risonanza magnetica con stress alla dobutamina e gadolinio (in alto). Studio della contrattilità e della perfusione dopo dobutamina in paziente con disfunzione ventricolare sinistra da cardiopatia ischemica cronica: dopo dobutamina si evidenzia aumentata contrattilità e difetto di perfusione nel territorio dell'arteria discendente anteriore (in basso)

TAB II - VARIABILI EMODINAMICHE DURANTE RISONANZA MAGNETICA CON DOBUTAMINA

VARIABILE	BASALE	DOBUTAMINA PICCO	Valore di p
EDVI (ml/m ²)	129±22	103±20	p<0.001
ESVI (ml/m ²)	83±21	69±21	p<0.001
EF %	35±6	42±10	p<0.001
SV %	45±7	44±8	p=0.129
SBP mmHg	142±14	158±15	p=0.308
DBP mmHg	78±10	79±12	p=0.617
HR bpm	72±7	102±19	p=0.026

Legenda: vedi testo

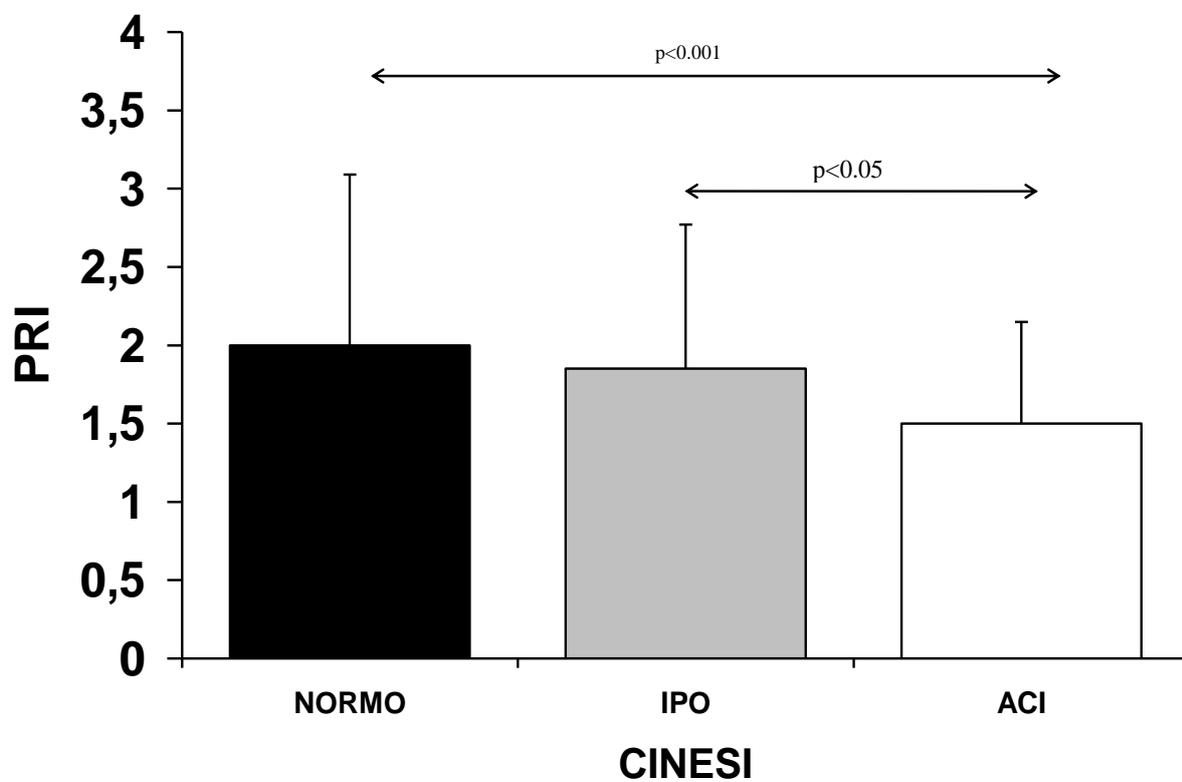


FIGURA 7 PRI in valore medio (colonne) \pm deviazione standard (barre verticali) in segmenti normocinetici (colonna nera), ipocinetici (colonna grigia) ed acinetici (colonna bianca).

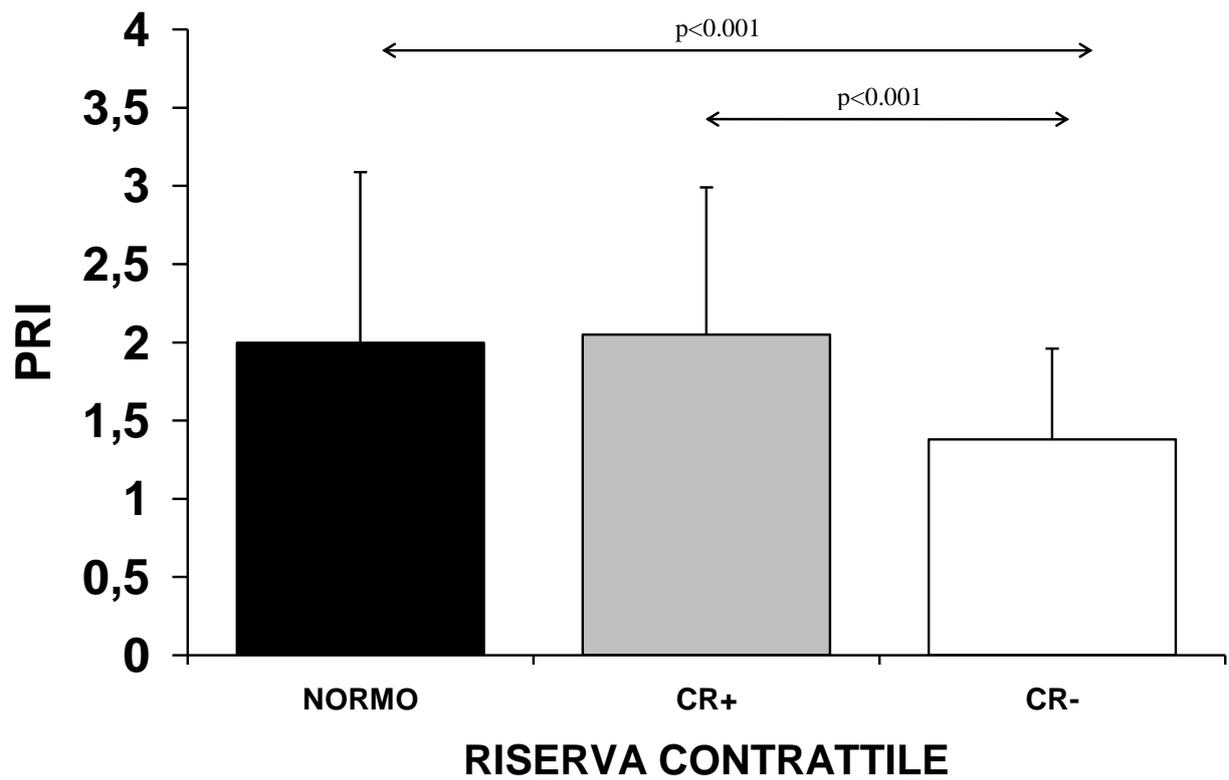


FIGURA 8 PRI in valore medio (colonne) \pm deviazione standard (barre verticali) in segmenti normocinetici (colonna nera), disfunzionanti ma con riserva contrattile positiva (colonna grigia), disfunzionanti e con riserva contrattile negativa (colonna bianca)

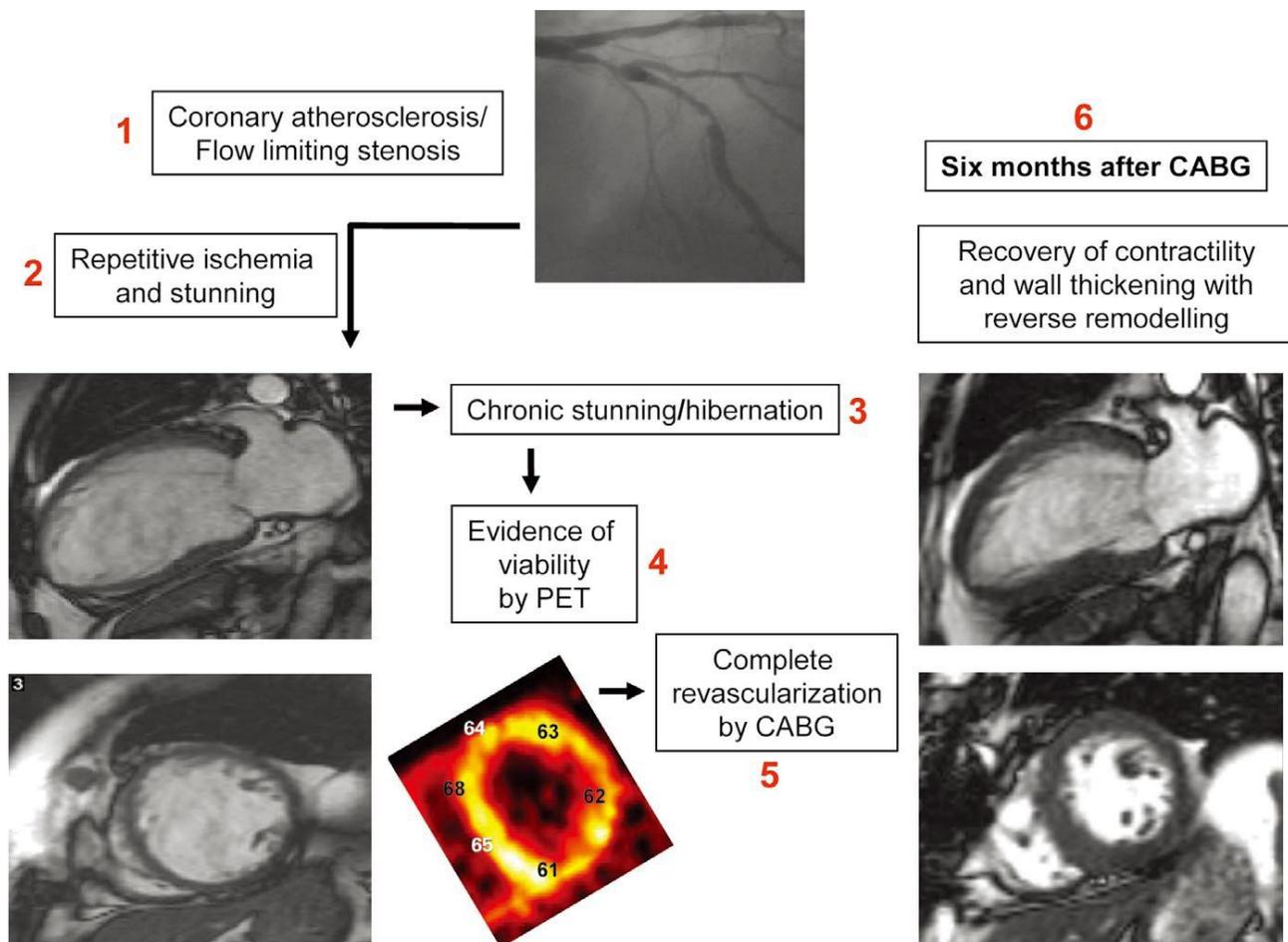


FIGURA 9 Esempio di studio della vitalità miocardica con applicazione delle tecniche considerate attuali riferimenti diagnostici. Coronarografia, RMC e PET di un paziente con cardiomiopatia ischemica cronica ed evidenza di miocardio ibernato (da 1 a 4); i numeri nell'immagine PET dimostrano il preservato uptake di 18F-FDG in tutti i segmenti. Miglioramento dei sintomi e della funzione ventricolare sinistra dopo bypass aortocoronarico, dimostrato 6 mesi dopo con RMC (da 5 a 6) (78).

BIBLIOGRAFIA

[1] Gheorghiade M., Sopko G., De Luca L., et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation*. 2006;114:1202-1213.

[2] Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G., et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–2442.

[3] Felker G.M., Shaw L., O'Connor C.M. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:210-8

[4] Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling: concepts and clinical implications: a consensus paper from an International forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:569-82.

[5] Thomson L.E.J., Kim R.J., Judd R.M. Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial viability. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:771-788

[6] Nesto R.W., Kowalchuk G.J. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987;59:23C-30C

[7] Tennant R., Wiggers C.J., The effects of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935;112:351-361.

- [8] Kemp H.G. Left ventricular function in patients with the angina syndrome and normal coronary angiograms. *Am J cardiol* 1973;32:375-380.
- [9] Carpeggiani C., L'Abbate A., Marzullo P. et al. Multiparametric approach to diagnosis of non-Q wave acute myocardial infarction. *Am J cardiol* 1998;63:404-408
- [10] Chatterjee K., Swan H.J., Parmley W.W., et al Influence of direct myocardial revascularization on left ventricular asynergy and function in patients with coronary heart disease with and without previous myocardial infarction. *Circulation* 1973;47:276-286
- [11] Rahimtoola S.H. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-221.
- [12] Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium:prolonged, post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146-1149.
- [13] Sawyer D.B., Loscalzo J. Myocardial hibernation. Restorative or preterminal sleep? *Circulation* 2002;105:1517-1519
- [14] Flameng W., Suy R., Schwarz F., et al. Ultrastructural correlates of left ventricular contraction abnormalities in patients with chronic ischemic heart disease: determinant of reversible segmental asynergy postrevascularization surgery. *Am Heart J.* 1981;102:846-857.
- [15] Bax J.J., Visser F.C., Poldermans D. et al Time course of functional recovery of stunned and hibernating segments after surgical revascularization. *Circulation* 2001;104(Suppl D):I314-I318
- [16] Reimer K.A., Murry C.E., Yamasawa I., et al. Four brief periods of ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. *Am J Physiol* 1986;251:H1306-1315.
- [17] Kloner R.A., Shook T., Przyklenk K., et al Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995;91:37-45

- [18] Yellon D.M., Baxter G.F., Garcia-Drado D. Ischemic preconditioning: present position and future directions. *Cardiovascular Research* 1998;37:21-33
- [19] Canty J.M., Fallavollita J.A. Chronic hibernation and chronic stunning: a continuum. *J Nucl Cardiol* 2000;7:509-527.
- [20] Knuuti J., Schelbert H.R., Bax J.J. The need for standardisation of cardiac FDG PET imaging in the evaluation of myocardial viability in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Eur J Nucl Med* 2002;29:1257-1266
- [21] Dendale P.P., Franken P.R., Waldman G.J., et al Low-dosage dobutamine magnetic resonance imaging as an alternative to echocardiography in the detection of viable myocardium after acute infarction. *Am Heart J* 1995;130:134-40.
- [22] Baer F.M., Voth E., Schneider C.A., et al. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. *Circulation* 1995;91:1006-1015.
- [23] Ruffolo R.R. The pharmacology of dobutamine. *Am J Med Sci* 1987;294(4):244-8.
- [24] Iskandrian A.S., Verani M.S., Heo J. Pharmacologic stress testing: mechanism of action, hemodynamic responses and results in detection of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1994;1(1):94-111.
- [25] Pierard L.A., De Landsheere C.M., Berthe C. et al. Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1021-1031.

- [26] Cornel J.H., Bax J.J., Elhendy A., et al. Biphasic response to dobutamine predicts improvement of global left ventricular function after surgical revascularization in patients with stable coronary artery disease: implications of time course of recovery on diagnostic accuracy. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1002-1010.
- [27] Charoenpanichkit C., Hundley W.G. The 20 year evolution of dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:59
- [28] Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., et al Stress Echocardiography expert Consensus – European Association of Echocardiography (EAE). *Eur Heart J* 2009;30(278-289)
- [29] Shehata M.L., Cheng S., Osman N.F. et al. Myocardial tissue tagging with cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009;11:55.
- [30] Zerhouni E.A., Parish D.M., Rogers W.J., et al Human heart: tagging with MR imaging – a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology* 1988;169(I):59-63.
- [31] Bree D, Wollmuth J.R., Cupps B.P., et al. Low-dose dobutamine tissue tagged magnetic resonance imaging with 3-Dimensional strain analysis allows assessment of myocardial viability in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2006;114 (suppl I):I33-I36
- [32] Gotte M.J., Germans T., Russel I.K., et al Myocardial strain and torsion quantified by cardiovascular magnetic resonance tissue tagging: studies in normal and impaired left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2002-2011.
- [33] Hesse B., Tagil K., Cuocolo A., et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:855-897.
- [34] Atkinson D.J., Burstein D., Edelman R.R. First pass cardiac perfusion: evaluation with ultrafast MR imaging. *Radiology* 1990;174:757-762

- [35] Donahue K.M., Weisskoff R.M., Burstein D. Water diffusion and exchange as they influence contrast enhancement. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:102-110
- [36] Gerber B.L., Ramn S.V., Nayak K., et al. Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory and current state of the art. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:18.
- [37] Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V, et al American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. 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: 539-542.
- [38] Jerosch-Herold M. Quantification of myocardial perfusion by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010;12:57.
- [39] Utz W., Niendorf T., Wassmuth R., et al. Contrast-dose relation in first-pass myocardial MR perfusion imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:1131-5.
- [40] Christian T.F., Aletras A.H., Arai A.E., et al. Estimation of absolute myocardial blood flow during first-pass MR perfusion imaging using a dual-bolus injection technique: comparison to single-bolus injection method *J Magn Reson Imaging* 2008;27:1271-1277
- [41] Patel A.R., Antkowiak B.S., Nandalur K.R., et al. Assessment of advanced coronary artery disease. Advantages of quantitative cardiac magnetic resonance perfusion analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:561-9.
- [42] Kellman P., Arai A.E. Imaging sequences for first pass perfusion – a review. *J Cardiovasc Magn Reson* 2007;9:525-537.

- [43] Marholdt H., Wagner A., Judd R.M., et al. Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2002;23:602-619
- [44] Wesbey G.E., Higgins C.B., McNamara M.T., et al. Effect of gadolinium-DTPA on the magnetic relaxation times of normal and infarcted myocardium. *Radiology* 1984;153:165-169
- [45] Simonetti O.P., Kim R.J., Fieno D.S., et al. An improbe MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218:215-223.
- [46] Jennings R.B., Murry C.E., Steenbergen G., et al. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 1990;82:II2-II12.
- [47] Lima J.A., Judd R.M., Bazille A., et al. Regional Heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced MRI: potential mechanisms. *Circulation* 1995;92:1117-1125.
- [48] Kloner R.A., Ganote C.E., Jennings R.B. The “ no-reflow ” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974;54:1496:1508.
- [49] Rochitte C.E., Lima J.A., Bluemke D.A., et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:1006-1014.
- [50] Kim R.J., Fieno D.S., Parrish T.B., et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age and contractile function. *Circulation* 1999;100:1992-2002.
- [51] Wu E., Judd R.M., Vargas J.D., et al. Visualization of presence, location and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet* 2001;357:21-8.
- [52] Wu K.C., Zerhouni E.A., Judd R.M., et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:765-772.

- [53] Bottomley P.A. Noninvasive study of high-energy phosphate metabolism in human heart by depth-resolved ³¹P NMR spectroscopy. *Science* 1985; 229:769–772.
- [54] Wu K.C., Lima J.A.C. Noninvasive imaging of myocardial viability. Current techniques and future developments. *Circ Res* 2003;93:1146-1158.
- [55] Ter Hove M., Neubauer S. MR spectroscopy in heart failure. Clinical and experimental findings. *Heart Failure Rev* 2007;12:48-57.
- [56] Hardy C.J., Weiss R.G., Bottomley P.A., et al. Altered myocardial high-energy phosphate metabolites in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991; 122:795–801
- [57] Neubauer S., Horn M., Cramer M., et al. Myocardial phosphocreatine-to-ATP ratio is a predictor of mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:2190-96.
- [58] Bottomley P.A., Weiss R.G., (1998) Non-invasive magnetic-resonance detection of creatine depletion in non-viable infarcted myocardium. *Lancet* 1998; 351:714–718.
- [59] Nakae I., Mitsunami K., Omura T., et al. Proton magnetic resonance spectroscopy can detect creatine depletion associated with the progression of heart failure in cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1587–1593.
- [60] Lionetti V., Aquaro G.D., Simioniu A., et al Severe mechanical dyssynchrony causes regional hibernation-like changes in pigs with nonischemic heart failure. *J Cardiac Fail* 2009;15:920-928.
- [61] Pingitore A., Lombardi M., Scattini B., et al. Head to head comparison between perfusion and function during accelerated high-dose dipyridamole magnetic resonance stress for the detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2008;101:8-14.

- [62] Schwitter J., Wacker C.M., van Rossum A., et al MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008;29:480-489.
- [63] Geleijnse M.L., Elhendy A., Fioretti P.M. Dobutamine stress myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2017-2027.
- [64] Verani M.S. Dobutamine myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1994;35:737-739.
- [65] Fung A.Y., Gallagher K.P., Buda A.J. The physiologic basis of dobutamine as compared with dipyridamole stress interventions in the assessment of critical coronary stenosis. *Circulation* 1987;76:943-951.
- [66] Hays J.T., Mahmarian J.J., Cochran A.J., et al. Dobutamine thallium-201 tomography for evaluating patients with suspected coronary artery disease unable to undergo exercise or vasodilatory pharmacologic testing. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1583-1590.
- [67] Neglia D., Michelassi C., Trivieri M.G. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2002;105:186-193.
- [68] L'Abbate A., Sambuceti G., Neglia D Myocardial infusion and coronary microcirculation from pathophysiology to clinical application. *J. Nucl Cardiol* 2002;9:328-337.
- [69] Underwood S.R., Bax J.J., Vom Dahl J., et al. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a Study Group of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:815-836.
- [70] Schinkel A.F., Bax J.J., Poldermans D., et al. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32:375– 410.

- [71] Schinkel A.F.L., Bax J.J., Delgado V., et al. Clinical relevance of hibernating myocardium in ischemic left ventricular dysfunction. *Am J Med* 2010;123:978-986
- [72] ACC/AHA/ASNC Guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging. *Circulation* 2003;108:1404-1418.
- [73] Allman K.C., Shaw L. J., Hachamovitch R., et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-8.
- [74] European Society of Cardiology and European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-2555.
- [75] Velasquez E.J., Lee K.L., O'Connor C.M., et al. The rationale and design of the surgical treatment for ischemic heart failure (STICH) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:1540-8.
- [76] Bonow R.O., Maures G., Lee K.L., et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Eng J Med* 2011;364:1617-25.
- [77] Buckley O., Di Carli M.] Predicting benefit from revascularization in patients with ischemic heart failure. Imaging of myocardial ischemia and viability. *Circulation* 2011;123:444-450.
- [78] Ammirati E., Rimoldi O., Camici P.G. Is there evidence supporting coronary revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction? *Circ J*. 2011;75:3-10.

