

Identificazione della vitalità miocardica: problemi metodologici e rilevanza clinica

Gabriele Fragasso, Roberto Spoladore, Irene Franzoni, Amarild Cuko, Alberto Margonato

*Cardiologia Clinica - Unità Insufficienza Cardiaca
Istituto Scientifico San Raffaele - Milano*

Riassunto

Nei pazienti con infarto miocardico, la distinzione tra disfunzione ventricolare reversibile ed irreversibile ha importanti implicazioni cliniche, considerando che un miocardio disfunzionante ma vitale può riacquistare la capacità contrattile dopo rivascularizzazione. Diversi metodi sono stati sviluppati per identificare la disfunzione miocardica potenzialmente reversibile. La reiniezione di radiotallio, immediatamente dopo l'acquisizione delle immagini di redistribuzione dopo stress, può evidenziare la vitalità miocardica dimostrando la captazione del tallio in regioni con difetti apparentemente "irreversibili". Segmenti ipoperfusi ed ipocontrattili possono recuperare la loro funzione dopo rivascularizzazione, quando negli stessi si evidenzia un aumento di captazione del 18-fluoro-desossi-glucosio alla tomografia ad emissioni di positroni. Il miglioramento della funzione contrattile con stimolazione selettiva beta 1 adrenergica con bassi dosi di dobutamina può indicare la presenza di tessuto vitale e predire un miglioramento successivo dopo il ripristino di un adeguato flusso. Infine, anche l'elevazione del tratto ST durante test da sforzo nelle derivazioni evidenziando un recente infarto miocardico, indica la presenza di tessuto vitale, potenzialmente recuperabile. Tuttavia, studi recenti indicano che anche la rivascularizzazione di segmenti di miocardio apparentemente non vitale, può comunque giovare all'economia generale della funzione cardiaca. In questo articolo verranno discussi i principali metodi proposti per identificare la vitalità miocardica residua, i loro rispettivi vantaggi e limitazioni. Infine, verrà analizzata la loro effettiva rilevanza nell'ambito clinico.

Summary

In patients with myocardial infarction, the distinction between reversible and non-reversible ventricular dysfunction has important clinical implications, since dysfunctional but viable myocardium will resume contraction following revascularization. Various methods have been developed for the identification of potentially reversible myocardial dysfunction. Thallium reinjection, immediately after stress-redistribution imaging, may provide evidence of myocardial viability by demonstrating thallium uptake in regions with apparently 'irreversible' defects. Hypoperfused, hypocontractile segments may recover function after revascularization, when exhibiting increased 18F-fluoro-deoxy-glucose uptake on positron emission tomography. Improved contractile function by selective beta 1 adrenergic stimulation with low dose dobutamine may also indicate the presence of viable tissue and predict subsequent improvement upon restoration of adequate flow. Finally, exercise-induced ST segment elevation on leads exploring a recent myocardial infarction has also been shown to indicate the presence of viable, potentially salvageable tissue. However, recent studies indicate that even the revascularization of apparently not viable myocardium could improve overall myocardial function.

In this article, we discuss the principal methods that have been proposed for the detection of residual myocardial viability. Their advantages, limitations, and relevance to clinical problems are also discussed.

Parole chiave: Infarto miocardio, Vitalità, Ecocardiografia, Test da sforzo, Tomografia ad emissione di positroni, Tomoscintigrafia

Key words: Myocardial infarction, Viability, Echocardiography, Stress test, Positron emission tomography, Myocardial perfusion scintigraphy

Introduzione

In pazienti con cardiopatia ischemica, una pregressa necrosi miocardica è causa di disfunzione ventricolare sinistra. L'osservazione che in molti di questi pazienti manovre fisiche e farmacologiche, come

il potenziamento post-extrasistolico¹, il test da sforzo² o l'infusione di amine simpatomimetiche³, possono produrre un significativo miglioramento nella funzionalità regionale, ha portato alla definizione di "miocardio ibernato". Questa condizione fisiopatologica è stata ipotizzata per spiegare uno stato di



persistente disfunzione contrattile causata da una riduzione severa del flusso coronarico e parzialmente o completamente reversibile dopo ripristino di un'adeguata perfusione⁴. Quindi, la risposta ibernante del cuore, cioè una riduzione della funzione contrattile per supplire all'insufficiente apporto sanguigno, potrebbe essere considerata un meccanismo di autodifesa di un "cuore intelligente" (poco sangue, poco lavoro)⁵. Inoltre, segmenti miocardici ipoperfusi ed ipocontrattili, possono apparire macroscopicamente normali quando esaminati all'autopsia⁶ e recuperare la funzione contrattile in seguito alla rivascolarizzazione chirurgica⁷.

Tuttavia, l'identificazione clinica del miocardio ibernato, potenzialmente sensibile alla rivascolarizzazione, è difficile e fino a poco tempo fa il miocardio vitale ma disfunzionante poteva solamente essere identificato retrospettivamente, quando il recupero funzionale veniva osservato dopo la chirurgia. Infatti, gli indici di funzione ventricolare regionale e globale sono di valore limitato per discriminare la disfunzione reversibile da quella irreversibile⁸. Tuttavia, nel corso degli ultimi anni sono state introdotte nuove tecniche per determinare la vitalità del tessuto residuo dopo infarto miocardico e per ottimizzare la selezione dei pazienti candidati alla rivascolarizzazione.

Questo articolo si propone di descrivere l'utilizzo di queste metodiche, le loro limitazioni tecniche e la loro rilevanza clinica.

Identificazione della vitalità miocardica

Il ruolo delle tecniche scintigrafiche convenzionali

Tra gli agenti utilizzati per lo studio della perfusione miocardica regionale, il Tallio-201 è sicuramente quello più usato. La tomoscintigrafia con Tallio-201 si basa sul principio che la perfusione miocardica e l'integrità della membrana cellulare debbano necessariamente essere conservate affinché il Tallio-201 possa accumularsi nel miocita. Il Tallio-201 è un analogo del potassio che viene attivamente trasportato dalla pompa Na/K ATPasi attraverso la membrana cellulare intatta del miocita⁹. La captazione iniziale del Tallio-201 è principalmente determinata dalla perfusione mentre la ritenzione successiva è dipendente dall'integrità della membrana cellulare. Diversi protocolli sono stati proposti con il Tallio-

201, tuttavia quello che contempla la reiniezione del tracciante dopo l'acquisizione delle immagini tardive dopo lo sforzo è sicuramente il più frequentemente utilizzato.

Nel protocollo della reiniezione le immagini sono acquisite immediatamente dopo lo stress e dopo 3-4 ore dallo stress. I difetti perfusori reversibili indicano aree ischemiche, mentre i difetti fissi consistono in tessuti cicatriziali o porzioni del miocardio severamente ipoperfusi ma vitali. Per differenziare la cicatrice dal tessuto ipoperfuso, ma vitale, immediatamente dopo l'acquisizione di immagini a 3-4 ore, una seconda dose di Tl-201 viene reiniettata e si vengono quindi ad ottenere nuove immagini. La vitalità viene quindi considerata presente nelle immagini di reiniezione quando i difetti dimostrano un significativo "riempimento" (normalmente definito come un aumento di almeno il 10% della captazione del tracciante) o in mancanza di riempimento ma con una attività del tracciante maggiore del 50% nei difetti persistenti. Il vantaggio di questo protocollo è di permettere una efficace valutazione dei pazienti con cardiomiopatia ischemica e di fornire informazioni sia sull'ischemia inducibile dopo sforzo che sulla vitalità. Per accelerare i tempi della procedura, la reiniezione può essere effettuata immediatamente dopo l'immagine da sforzo e dopo un'ora¹⁰. Tuttavia, i risultati dei protocolli con Tallio-201 non sono ottimali, particolarmente in fatto di specificità^{11, 12}.

Oltre al Tallio-201 anche altri traccianti di perfusione possono essere utilizzati per lo studio della vitalità. Il Tc-99m sestamibi, come il tallio-201, necessita della integrità di funzione della membrana cellulare per la sua ritenzione; esso si accumula all'interno dei mitocondri in virtù di un progressivo gradiente elettrico fra lo spazio extracellulare, il citosol ed i mitocondri¹³. Tuttavia, l'inferiore estrazione miocardica e l'assenza di una significativa ridistribuzione costituiscono svantaggi intrinseci nei confronti del tallio. Questo è stato osservato in pazienti con cardiopatia ischemica cronica e disfunzione ventricolare sinistra, in cui il Tc-99m sestamibi è stato confrontato con il tallio stress-ridistribuzione-reiniezione¹⁴. Un miglioramento della accuratezza diagnostica del Tc-99m sestamibi per lo studio del miocardio vitale mediante analisi quantitativa dell'attività del tracciante all'interno dei difetti di captazione, può essere ottenuto mediante la somministrazione di nitrati prima della iniezione a riposo al

fine di migliorare il flusso basale e di conseguenza la captazione del tracciante¹⁵.

La vitalità miocardica può essere anche identificata attraverso l'uso di acidi grassi radioiodati¹⁶⁻¹⁸. Grazie alle caratteristiche fisiche dello Iodio 123, gli acidi grassi radioiodati possono essere rilevati dalla gamma camera. Comunque, sebbene rappresenti un'alternativa alla tomografia ad emissioni di positroni (PET, vedi sotto), l'uso clinico di questi traccianti è limitata dalla difficoltà nell'estrarre il specifico percorso metabolico¹⁹.

Tomografia ad emissione di positroni (PET)

Le immagini ottenute con la tomografia a emissione di positroni sono considerate il gold standard per valutare l'attività metabolica nei segmenti miocardici asinergici. Per ottenere la massima accuratezza nell'individuare la vitalità, è necessaria un'indagine integrata della funzione, della perfusione e del metabolismo²⁰. Con i protocolli standard di valutazione della vitalità miocardica mediante tomografia a emissione di positroni, il flusso miocardico è valutato con rubidio-82, ammoniaca marcata con azoto-13 o acqua marcata con ossigeno-15, mentre il metabolismo è valutato con fluorodesossiglucosio marcato con fluoro-18. Questo analogo del glucosio viene trasportato all'interno della cellula e, quindi, fosforilato²¹, e la sua captazione è aumentata in aree ipoperfuse parzialmente infartuate^{22, 23} che riacquistano contrattilità dopo rivascolarizzazione²⁴. In

precedenza abbiamo confermato la presenza di un aumento di captazione del glucosio nella maggior parte degli infarti miocarditi recenti, e dimostrato che l'estensione della vitalità tissutale residua è inversamente proporzionale al tempo trascorso dal-

l'evento acuto²⁵. Uno studio più recente ha confermato il concetto della dipendenza temporale della vitalità residua²⁶.

Il miocardio normale deriva la propria energia principalmente dall'ossidazione di acidi grassi e glucosio; quando la disponibilità di ossigeno al miocardio è ridotta per la presenza di lesioni coronariche limitanti il flusso, il metabolismo miocardico si sposta verso una maggiore utilizzazione di glucidi sia attraverso la residua via aerobica che attraverso la glicolisi anaerobica. Nel miocardio normale ed in quello necrotico, la captazione di fluorodesossiglucosio è normale o assente, rispettivamente. Per contro, nelle aree metabolicamente vitali ma ipoperfuse (miocardio ibernato), o in quelle che hanno subito recentemente un insulto ischemico (miocardio stordito), la captazione del fluorodesossiglucosio è normale o aumentata, mentre la perfusione è ridotta nella prima situazione (FDG/Flusso mismatch) e normale o lievemente ridotta nella seconda²⁰ (Fig. 1). Studi precedenti hanno mostrato che la captazione del fluorodesossiglucosio permette di identificare quei territori che migliorano la propria funzione dopo rivascolarizzazione; il pattern mismatch ha dimostrato di essere un marker accurato con il quale distinguere il miocardio vitale da quello fibrotico, con accuratezze predittive positive e negative intorno all'85%²⁷. Inoltre, è stata osservata una diretta correlazione tra numero di segmenti con "mismatch" alla tomografia ad emissione di positroni e il miglioramento della

frazione di eiezione dopo rivascolarizzazione²⁸. Tra i vari approcci alternativi per caratterizzare il miocardio vitale con la tomografia a emissione di positroni, ricordiamo: 1) la valutazione del metabolismo ossidativo con acetato marcato con carbonio-11,

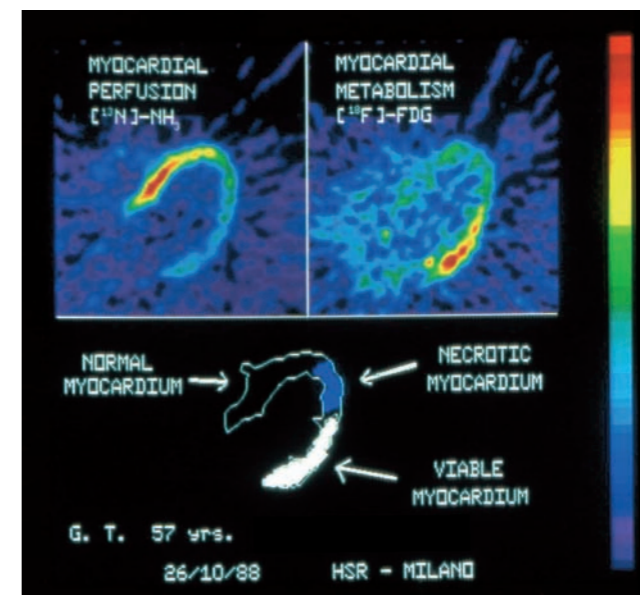


Fig. 1 - Studio combinato di tomografia ad emissione di positroni in un paziente con pregresso infarto infero-postero-laterale. La perfusione miocardica (immagine in alto a sinistra) è visualizzata dopo somministrazione di ammoniaca marcata con azoto-13, mentre il metabolismo miocardico (immagine in alto a destra) è determinato dopo la somministrazione di glucosio marcato con fluoro-18. In basso, lo schema riassuntivo delle informazioni ottenute dalle immagini di perfusione/metabolismo. In condizioni di digiuno, il miocardio normale (setto) appare normoperfuso e non capta il tracciante metabolico. La regione infero-apicale appare non perfusa e non metabolicamente attiva, indicando pertanto una necrosi completa dell'area. Al contrario, la regione postero-laterale non perfusa, presenta invece un'ampia captazione dell'analogo del glucosio, indicando appunto la presenza di vitalità tissutale residua.

frazione di eiezione dopo rivascolarizzazione²⁸. Tra i vari approcci alternativi per caratterizzare il miocardio vitale con la tomografia a emissione di positroni, ricordiamo: 1) la valutazione del metabolismo ossidativo con acetato marcato con carbonio-11,

che ha dimostrato di essere superiore al fluorodeossiglucosio nel predire il miglioramento funzionale dopo rivascularizzazione²⁹; 2) la stima del miocardio disfunzionante perfuso mediante acqua marcata con ossigeno-15³⁰; 3) l'analisi della cinetica di captazione tissutale del rubidio-82 nei segmenti dissinergici³¹. Ciascuno di questi metodi è stato impiegato in un numero limitato di pazienti e richiede conferma in popolazioni più numerose.

Valutazione della vitalità miocardica mediante ecocardiografia

Una valutazione iniziale della vitalità miocardica può essere ottenuta mediante l'ecocardiografia bidimensionale a riposo. Il severo assottigliamento, come ad esempio una riduzione di spessore di parete a fine diastole a meno di 6 mm, è un indice di assenza di vitalità. Diversi studi hanno dimostrato che i segmenti cardiaci severamente assottigliati non possono recuperare funzione contrattile dopo rivascularizzazione³²⁻³⁴. Inoltre, la presenza di un avanzato rimodellamento ventricolare sinistro, dato da grandi volumi ventricolari e dalla forma sferica del ventricolo sinistro, è associata a una bassa probabilità di recupero della funzione contrattile dopo rivascularizzazione³⁵⁻³⁷. Tuttavia, sebbene l'ecocardiografia a riposo possa essere d'aiuto nell'identificare i pazienti nei quali è difficile che avvenga un recupero funzionale, altre caratteristiche dell'ecocardiografia, più avanzate ed elaborate, possono essere utilizzate per valutare accuratamente la presenza di vitalità miocardica.

Ecocostress. L'ecocostress può essere effettuato mediante esercizio fisiologico oppure con stimolazione farmacologica. Da momento che la valutazione della vitalità può risultare difficoltosa mediante ecocostress con esercizio fisiologico, l'applicazione della stimolazione farmacologica è diventata molto popolare. Generalmente vengono utilizzati la dobutamina e il dipiridamolo. Il dipiridamolo è un vasodilatatore che transitoriamente aumenta il flusso coronario, mentre la dobutamina è un agente inotropo che stimola la riserva contrattile tramite la sua azione agonista sui recettori miocardici beta-1-adrenergici. L'infusione di dosi elevate di dipiridamolo e dobutamina può indurre ischemia. Sebbene entrambi gli agenti possano essere utilizzati per valutare la vitalità e l'ischemia, l'ecocostress con dobutamina è l'esame più utilizzato. È stato dimo-

strato che il reclutamento di riserva contrattile dopo infusione di basse dosi di dobutamina (5-15 mcg/Kg/min) predice in modo accurato il recupero di funzionalità dopo rivascularizzazione^{38, 39}. Dopo infusione di basse dosi di dobutamina, il miocardio vitale può evidenziare un marcato miglioramento della cinesi parietale oppure una risposta ischemica⁴⁰. In particolare, la risposta bifasica (miglioramento della contrattilità a basse dosi, seguito da un peggioramento ad alte dosi) meglio correla con il recupero della funzionalità sia regionale che globale⁴¹⁻⁴⁴. Esiste inoltre una relazione lineare tra il numero di segmenti vitali ed il miglioramento della funzione sistolica globale sinistra dopo rivascularizzazione⁴⁵. La valutazione della vitalità miocardica mediante ecocostress può risultare difficoltosa nei pazienti con scarsa finestra acustica^{46, 47}. Tuttavia, l'armonica tissutale e le immagini con contrasto consentono una migliore visualizzazione del bordo endocardico e una migliore valutazione della funzione contrattile⁴⁸⁻⁵². Infine, un ulteriore progresso nella valutazione della vitalità miocardica durante ecocostress è dato dall'introduzione delle immagini di doppler tissutale (TDI). Il TDI misura l'ampiezza, la velocità ed i tempi della funzionalità miocardica, fornendo una quantificazione oggettiva della performance contrattile. Il TDI ad onda pulsata permette la misurazione delle velocità longitudinali del ventricolo sinistro con un'elevata risoluzione temporale⁵³. Il TDI a colori consente la valutazione di un gradiente di velocità miocardica dall'epicardio all'endocardio. È stato dimostrato che questi parametri sono estremamente sensibili nell'individuare vitalità miocardica durante l'ecocostress con dobutamina^{54, 55}.

In alternativa alla dobutamina, è stato proposto l'enoximone, un agente inotropo non glicosidico, non catecolaminico, che agisce attraverso l'inibizione selettiva della fosfodiesterasi III, responsabile della continua degradazione intracellulare dell'AMP ciclico. L'aumento intracellulare dell'AMP ciclico incrementa a sua volta l'ingresso del calcio nelle cellule, con il conseguente miglioramento dell'inotropismo cardiaco. In uno studio è stato dimostrato che l'enoximone presenta una migliore sensibilità per l'individuazione della vitalità miocardica ed una minore insorgenza di effetti collaterali rispetto alla dobutamina⁵⁶. Pertanto, l'enoximone potrebbe essere utilizzato regolarmente al posto della dobutamina, in associazione all'ecocardiografia.

Come stimare la vitalità miocardica con tecniche semplici e non invasive

Come discusso in precedenza, le tecniche di medicina nucleare sono considerate il gold standard per stimare la vitalità miocardica. Comunque, le immagini nucleari, sia con la gamma camera sia con la camera a positrone, soffrono di importanti limitazioni come l'essere complesse, costose e poco disponibili nella maggior parte dei centri. L'ecostress è limitato dal fatto che i pazienti affetti da cardiopatia ischemica spesso non possiedono una finestra acustica accettabile e che, quando l'esame è fattibile, è dipendente dall'interpretazione soggettiva e quindi dall'esperienza dell'operatore. Al contrario, il test da sforzo, a cui i pazienti vengono sottoposti nel post-infarto per motivi diagnostici e prognostici, è universalmente disponibile e relativamente poco costoso. Chiaramente l'elettrocardiogramma non può dare delle informazioni sull'attività metabolica delle cellule miocardiche, ma può solamente stimare la presenza di ischemia residua indotta dall'esercizio nell'area infartuata. Quindi, l'uso del test da sforzo per valutare la vitalità è legata al fatto che solamente il miocardio vitale può sviluppare ischemia e quindi alterazioni a livello dell'elettrocardiogramma. Sebbene l'elevazione del segmento ST e la pseudonormalizzazione delle onde T rappresentino segni dell'infarto miocardico pregresso, il significato di queste alterazioni è controverso. Infatti, mentre alcuni studi considerano queste alterazioni come dovute ad un'ischemia transitoria^{57, 58}, altri hanno suggerito che fattori puramente meccanici (ad esempio: aneurisma del ventricolo sinistro) possano causare le alterazioni del segmento del tratto ST anche in assenza di ischemia⁵⁹. Nel tentativo di identificare metodi diagnostici semplici, non invasivi e poco costosi per identificare la presenza di tessuto miocardio vitale e potenzialmente recuperabile, è stato investigato il significato del sopraslivellamento transitorio del tratto ST e la pseudonormalizzazione dell'onda T che occorrono durante lo sforzo, sulle derivazioni interessate da necrosi miocardica⁶⁰. In un gruppo di pazienti con un recente infarto, le alterazioni del segmento ST durante ischemia sono state correlate alle alterazioni di perfusione indotte dall'esercizio, durante esame scintigrafico con TI-201. Un difetto fisso di perfusione indicativo di necrosi miocardica è stato osservato in tutti i pazienti. Un difetto parzialmente reversibile è stato osservato nel 94% dei pazienti con sopraslivellamento del tratto

ST e nel 50% dei pazienti con alterazioni dell'onda T. Pazienti con ischemia reversibile nell'area infartuata, avevano una stenosi residua critica a livello della coronaria colpevole o una completa occlusione collaterale. Nessuno aveva evidenza di aneurisma all'angiografia. Quindi, il sopraslivellamento del tratto ST durante il test da sforzo nel periodo post-infartuale può essere considerato un indicatore clinico di vitalità miocardica residua e potenzialmente utile per porre indicazione a rivascularizzazione. A supporto di questa conclusione, in un altro studio 14 pazienti venivano sottoposti nel periodo post-infartuale precoce ad angioplastica percutanea di una stenosi residua sulla coronaria colpevole⁶¹. Durante il gonfiaggio del pallone, il sopraslivellamento reversibile del tratto ST appariva sulle stesse derivazioni coinvolte durante il test da sforzo. In 12 pazienti la tomografia perfusionale a riposo e dopo sforzo mostrava un difetto di perfusione parzialmente reversibile nell'area infartuata e quindi indicativa di tessuto miocardico vitale ed incline a sviluppare ischemia. In uno studio successivo, anche la presenza di aritmie durante lo sforzo in pazienti con infarto miocardico pregresso, è stata correlata alla presenza di miocardio vitale⁶². Nel complesso, questi studi indicano che un'analisi accurata di un semplice ECG da sforzo possono fornire importanti informazioni relativamente alla presenza di miocardio vitale, senza necessariamente ricorrere ad indagini elaborate, costose e poco diffuse⁶³.

Rilevanza clinica del miocardio vitale

L'importanza della ricerca del miocardio vitale è stata evidenziata verso la metà degli anni 80, quando le tecniche di rivascularizzazione, sia chirurgiche che percutanee, non erano ancora diffuse e sicure come quelle attuali. Pertanto, la decisione di rivascularizzare un paziente si basava su un'attenta valutazione clinica del rapporto costo/beneficio. Successivamente si è però iniziata ad affermare la cosiddetta "ipotesi dell'arteria aperta", che presuppone che sia sempre e comunque meglio avere una coronaria pervia, anche se tributaria di tessuto completamente necrotico. Vari studi hanno confermato direttamente ed indirettamente la validità di tale ipotesi. In pazienti con infarto miocardico anche la ricanalizzazione tardiva, eseguita a breve⁶⁴ e a medio⁶⁵ termine, indipendentemente dalla presenza

di tessuto vitale, previene comunque il rimodellamento ventricolare a lungo termine. Ciò può essere spiegato dal fatto che, anche se in senso stretto si considera vitale soltanto il tessuto potenzialmente recuperabile da un punto di vista funzionale, il tessuto "non recuperabile" può anch'esso beneficiare di un'eventuale rivascolarizzazione. Infatti, considerando che la storia naturale della cardiomiopatia ischemica è caratterizzata da un progressivo peggioramento della funzione cardiaca, la possibilità di bloccare questo processo appare senz'altro allettante. Samady ha chiaramente dimostrato la validità di tale concetto in pazienti con severa riduzione della funzione cardiaca sottoposti a rivascolarizzazione chirurgica del miocardio: al follow-up a 7 anni, la sopravvivenza e la qualità della vita nei pazienti era simile, indipendentemente dal miglioramento della funzione cardiaca dopo l'intervento⁶⁶. Pertanto, sulla base di questi risultati, appare evidente che i metodi finora utilizzati per la valutazione del miocardio vitale e le conseguenti implicazioni cliniche, potrebbero sottostimare il potenziale beneficio della rivascolarizzazione miocardica. Sembrerebbe invece molto importante il grado di rimodellamento ventricolare per predire il miglioramento funzionale dopo rivascolarizzazione. Infatti, anche in presenza di miocardio vitale, con volume telesistolico > 130 ml difficilmente assisteremo ad un recupero funzionale. Al contrario con volumi cardiaci inferiori, anche in assenza di vitalità, si può attendere una risposta positiva dopo la rivascolarizzazione⁶⁷. Infine, un altro studio ha evidenziato che, a parte le

aree infartuate, anche le aree miocardiche remote dall'infarto, a prescindere da lesioni delle coronarie ad esse tributarie, possono presentare dei quadri di alterato metabolismo e, verosimilmente, di sofferenza cellulare⁶⁸. Di conseguenza, un'eventuale rivascolarizzazione dell'area infartuata potrebbe comunque essere utile per ridurre il carico di lavoro aggiuntivo delle aree remote, e quindi aiutare a prevenire il rimodellamento cardiaco. Pertanto alla luce di questi dati, la semplice valutazione della vitalità miocardica residua appare chiaramente un metodo insufficiente per valutare l'indicazione alla rivascolarizzazione di un paziente con severa riduzione della funzione cardiaca.

Conclusioni

Un'ampia varietà di tecniche permette l'identificazione del miocardio vitale suscettibile di recuperare la funzione contrattile dopo rivascolarizzazione. Se questo possa poi tradursi o meno in un miglioramento della prognosi e della qualità di vita probabilmente dipende da altri fattori, molti dei quali non ancora conosciuti. Gli studi più recenti indicano tuttavia che limitarsi alla sola valutazione della vitalità miocardica residua può sottostimare l'effettiva efficacia di un'eventuale rivascolarizzazione. Pertanto, la ricerca della vitalità miocardica andrebbe limitata soltanto ai pazienti in cui il rischio legato alla procedura di rivascolarizzazione sia molto alto e quindi dipendente criticamente dal potenziale recupero funzionale.

evaluating the relation of degree of dysfunction to the presence and extent of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:743-7.

Bibliografia

- Dyke SH, Cohn PF, Gorlin R, Sonnenblick EH. Detection of residual myocardial function in coronary artery disease using post-extra systolic potentiation. *Circulation* 1974; 50:694-9.
- Rozanski A, Berman D, Gray R, Diamond G, Raymond M, Prause JA, Maddahi J, Swan HJ, Matloff J. Preoperative prediction of reversible myocardial asynergy by post-exercise radionuclide ventriculography. *N Engl J Med* 1982; 307:212-6.
- Horn HR, Teichholtz LE, Cohn PF, Herman MV, Gorlin R. Augmentation of left ventricular contraction in coronary artery disease by an inotropic catecholamine: The epinephrine ventriculogram. *Circulation* 1974;49:1063-71.
- Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985; 72 (suppl V): 123-35.
- Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117:211-22.
- Cabin HS, Clubb KS, Vita N, Zaret BL. Regional dysfunction by equilibrium radionuclide angiography: A clinico-pathological study

- Bourassa M, Lesperance J, Campeau L, Saliel J. Fate of left ventricular contraction following aorto-coronary venous grafts: Early and late post-operative modifications. *Circulation* 1972; 46:724-30.
- Chatterjee K, Swan HJC, Parmley WW, Sustaita H, Marcus H, Matloff J. Depression of left ventricular function due to acute myocardial ischemia and its reversal following aorto-coronary saphenous vein by-pass. *N Engl J Med* 1972; 286:1117-22.
- Weich HF, Strauss HW, Pitt B. The extraction of thallium-201 by the myocardium. *Circulation* 1977; 56:188-91.
- Van Eck-Smit BL, van der Wall EE, Kuijper AF, Zwinderman AH, Pauwels EK. Immediate thallium-201 reinjection following stress imaging: a time saving approach for detection of myocardial viability. *J Nucl Med* 1993;34:737-43.
- Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser HC, Boersma E, Fioretti PM. Accuracy of the currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1451-60.

- Arnese M, Cornel JH, Salustri A, Maat A, Elhendy A, Reijts AE, Ten Cate FJ, Keane D, Balk AH, Roelandt JR. Prediction of improvement of regional left ventricular function after surgical revascularization. A comparison of low-dose dobutamine echocardiography with 201-Tl single photon emission computed tomography. *Circulation* 1995;91:2748-52.
- Beanlands RS, Dawood F, Wen WH, McLaughlin PR, Butany J, D'Amati G, Liu PP. Are the kinetics of technetium-99m methoxy-isobutyl isonitrile affected by cell metabolism and viability? *Circulation* 1999;82:1802-14.
- Sciagra R, Bisi G, Santoro GM, Zeraushek F, Sestini S, Pedenovi P, Pappagallo R, Fazzini PF. Comparison of baseline-nitrate technetium-99m sestamibi with rest-redistribution thallium-201 tomography in detecting viable hibernating myocardium and predicting post revascularization recovery. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:384-91.
- Bisi G, Sciagra R, Santoro GM, Fazzini PF. Rest Technetium-99m sestamibi tomography in combination with short term administration of nitrates: feasibility and reliability for prediction of postrevascularization outcome of asynergic territories. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1282-9.
- Chappuis F, Meier B, Belenger J, Blaeuentein P, Lerch R. Early assessment of tissue viability with radioiodinated heptadecanoic acid in reperfused canine myocardium: Comparison with thallium-201. *Am Heart J* 1990;119:833-4.
- Tamaki N, Kawamoto M, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Takahashi N, Konishi J, Nohara R, Kambara H, Kawai C, Ikekubo H. Regional metabolic abnormality in relation to perfusion and wall motion in patients with myocardial infarction: Assessment with emission tomography using an iodinated branched fatty acid analog. *J Nucl Med* 1992; 33:659-667.
- Murray G, Schad N, Ladd W, Allie D, vander Zwagg R, Avet P, Rockett J. Metabolic cardiac imaging in severe coronary disease: Assessment of viability with iodine-123-iodophenylpentadecanoic acid and multicrystal gamma camera, and correlation with biopsy. *J Nucl Med* 1992;33:1269-77.
- Visser FC, van Eenige MJ, Westera G, Den Hollander W, Duwel CMB, Van der Wall EE, Heidendal GA, Roos JP. Metabolic fate of radioiodinated heptadecanoic acid in the normal canine heart. *Circulation* 1985;72:565-71.
- Bax JJ, Patton JA, Poldermans D, Elhendy A, Sandler MP. 18-Fluorodeoxyglucose imaging with positron emission tomography and single photon emission computed tomography: cardiac applications. *Semin Nucl Med* 2000;30:281-98.
- Ratib O, Phelps ME, Huang SC, Henze E, Selin CE, Schelbert HR. Positron tomography with deoxyglucose for estimating local myocardial glucose metabolism. *J Nucl Med* 1982;23:577-86.
- Brunken R, Tillisch J, Schwaiger M, Child JS, Marshall R, Mandelkern M, Phelps ME, Schelbert HR. Regional perfusion, glucose metabolism and wall motion in patients with chronic electrocardiographic Q wave infarctions: Evidence for persistence of viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography. *Circulation* 1986;73:951-63.
- Fudo T, Kambara H, Hashimoto M, Nohara R, Tamaki N, Yonekura Y, Senda M, Konishi J, Kawai C. F-18-Deoxyglucose and stress N-13 ammonia positron emission tomography in anterior wall healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:1191-7.
- Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, Schelbert H. Reversibility of cardiac wall motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986;314:884-8.
- Fragasso G, Chierchia SL, Lucignani G, Landoni C, Conversano A, Gilardi MC, Colombo F, Rossetti C, Fazio F. Time dependence of residual tissue viability after myocardial infarction assessed by [18F]Fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1993;72:131G-139G.
- Bax JJ, Schinkel AF, Boersma E, Rizzello V, Elhendy A, Maat A, Roelandt JR, van der Wall EE, Poldermans D. Early versus delayed revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy and substantial viability: impact on outcome. *Circulation*. 2003;108 Suppl 1:1I39-42.
- Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Boersma E, Rahimtoola SH.

- Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various non invasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2001; 26:141-86.
- Pagano D, Bonser RS, Townend JN, Ordoubadi F, Lorenzoni R, Camici PG. Predictive value of dobutamine echocardiography and positron emission tomography in identifying hibernating myocardium in patients with postischemic heart failure. *Heart* 1998;79:281-8.
 - Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K, Perez JE, Conversano A, Sobel BE, Bergmann SR, Siegel BA. Comparison of carbon-11-acetate with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for delineating viable myocardium by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1587-97.
 - Yamamoto Y, De Silva R, Rhodes CG, Arajuo LI, Iida H, Rechavia E, Nihoyannopoulos P, Hackett D, Galassi AR, Taylor CJ. A new strategy for the assessment of viable myocardium and regional myocardial blood flow using ¹⁵O-water and dynamic positron emission tomography. *Circulation* 1992;86:167-78.
 - Gould KL, Haynie M, Hess MJ, Yoshida K, Mullani N, Smalling RW. Myocardial metabolism of fluorodeoxyglucose compared to cell membrane integrity of the potassium analogue RB-82 for assessing infarct size in man by PET. *J Nucl Med* 1991;32:1-9.
 - Cwajg JM, Cwajg E, Nagueh SF, He ZX, Qureshi U, Olmos LI, Quinones MA, Verani MS, Winters WL, Zoghbi WA. End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution TI-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1152-61.
 - La Canna G, Rahimtoola SH, Visioli O, Giubbini R, Alfieri O, Zognio M, Milan E, Ceconi C, Gargano M, Lo Russo R, Ferrari R. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of non-invasive tests, singly and in combination, for diagnosis of hibernating myocardium. *Eur Heart J* 2000;21:1358-67.
 - Faletta F, Crivellaro W, Pirelli S, Parodi O, De Chiara F, Cipriani M, Corno R, Pezzano A. Value of transthoracic two-dimensional echocardiography in predicting viability in patients with healed Q-wave anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;76:1002-6.
 - Yamaguchi A, Ino T, Adachi H, Mizuhara S, Kamio H. Left ventricular end-systolic volume index in patients with ischemic cardiomyopathy predicts postoperative ventricular function. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1059-62.
 - Vanoverschelde JL, Gerber BL, D'Hondt AM, De Kock M, Dion R, Wijns W, Melin JA. Preoperative selection of patients with severely impaired left ventricular function for coronary revascularization. Role of low dose dobutamine echocardiography and exercise-redistribution-reinjection thallium SPECT. *Circulation* 1995;92:1137-44.
 - Rizzello V, Bax JJ, Schinkel AF, Boersma E, Bountiokous M, Vourvouri EC, Crea F, Biagini E, Elhendy A, Roelandt JR, Poldermans D. Does resting two dimensional echocardiography identify patients with ischemic cardiomyopathy and low likelihood of functional recovery after coronary revascularization? *Coron Artery Dis* 2004; 15:269-75.
 - Bax JJ, Cornel JH, Visser FC, Fioretti PM, van Lingen A, Reijts AE, Boersma E, Teule GJ, Visser CA. Prediction of recovery of myocardial dysfunction after revascularization. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose-thallium-201 SPECT, thallium-201 stress-reinjection SPECT and dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:558-64.
 - Vanoverschelde JL, D'Hondt AM, Marwick T, Gerber BL, De Kock M, Dion R, Wijns W, Melin JA. Head to head comparison of exercise-redistribution-reinjection thallium single-photon emission computed tomography and low dose dobutamine echocardiography for prediction of reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:432-42.
 - Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:663-70.
 - Cornel JH, Bax JJ, Elhendy A, Maat AP, Kimman GJ, Geleijnse ML.

- Rambaldi R, Boersma E, Fioretti PM. 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;31:1002-10.
42. Hernandez-Pampaloni M, Pearl V, Carreras JL, Sanchez-Harguindeguy L, Vilacosta I. Biphasic response to dobutamine predicts improvement of left ventricular dysfunction after revascularization: correlation with positron-emission and rest-redistribution 201Tl tomographies. *Int J Cardiovasc Imaging* 2003;19:519-28.
 43. Rizzello V, Schinkel AF, Bax JJ, Boersma E, Bountiokos M, Vourvouri EC, Krenning B, Agricola E, Roelandt JR, Poldermans D. Individual prediction of functional recovery after coronary revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy: the scar- to-biphasic model. *Am J Cardiol* 2003;91: 1406-9.
 44. Nagueh SF, Vaduganathan P, Ali N, Blaustein A, Verani MS, Winters WL Jr, Zoghbi WA. Identification of hibernating myocardium: comparative accuracy of myocardial contrast echocardiography, rest-redistribution thallium-201 tomography and dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:985-93.
 45. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, Rambaldi R, Roelandt JR, Fioretti PM. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:163-9.
 46. Freeman AP, Giles RW, Walsh WF, Fisher R, Murray IP, Wilcken DE. Regional left ventricular wall motion assessment: comparison of two-dimensional echocardiography and radionuclide angiography with contrast angiography in healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985;56:8-12.
 47. Broderick TM, Bourdillon PD, Ryan T, Feigenbaum H, Dillon JC, Armstrong WF. Comparison of regional and global left ventricular function by serial echocardiograms after reperfusion in acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:315-23.
 48. Sozzi FB, Poldermans D, Boersma E, Elhendy A, Bax JJ, Borghetti A, Roelandt JR. Does second harmonic imaging improves left ventricular endocardial border identification at higher rates during dobutamine stress echocardiography? *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:1019-24.
 49. Franke A, Hoffmann R, Kuhl HP, Lepper W, Breithardt OA, Schormann M, Hanrath P. Non-contrast second harmonic imaging improves interobserver agreement and accuracy of dobutamine stress echocardiography in patients with impaired image quality. *Heart* 2000;83:133-40.
 50. Porter TR, Xie F, Kricsfeld A, Chiou A, Dabestani A. Improved endocardial border resolution during dobutamine stress echocardiography with intravenous sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1440-3.
 51. Kasprzak JD, Paelinck B, Ten Cate FJ, Vletter WB, de Jong N, Poldermans D, Elhendy A, Bouakaz A, Roelandt JR. Comparison of native and contrast-enhanced harmonic echocardiography for visualization of left ventricular endocardial border. *Am J Cardiol* 1999;83:211-7.
 52. Falcone RA, Marcovitz PA, Perez JE, Dittrich HC, Hopkins WE, Armstrong WF. Intravenous albumin during dobutamine stress echocardiography: enhanced localization of left ventricular endocardial borders. *Am Heart J* 1995;130:254-8.
 53. Zamorano J, Wallbridge DR, Ge J, Drozd J, Nesser J, Erbel R. Non-invasive assessment of cardiac physiology by tissue Doppler echocardiography. A comparison with invasive haemodynamics. *Eur Heart J* 1997;18:330-9.
 54. Gorcsan J 3rd, Deswal A, Mankad S, Mandarino WA, Mahler CM, Yamazaki N, Katz WE. Quantification of the myocardial response to low-dose dobutamine using tissue Doppler echocardiographic measures of velocity and velocity gradient. *Am J Cardiol* 1998;81:615-23.
 55. Tsutsui H, Uematsu M, Shimizu H, Yamagishi M, Tanaka N, Matsuda H, Miyatake K. Comparative usefulness of myocardial velocity gradient in detecting ischemic myocardium by a dobutamine challenge. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:89-93.
 56. Lu C, Carlino M, Fragasso G, Maisano F, Cappelletti A, Margonato M, Chierchia SL. Enoximone echocardiography for prediction of recovery of left ventricular dysfunction after revascularization: a novel test for detecting myocardial viability. *Circulation* 2000; 101: 1255-60.
 57. Dunn FR, Bailey IU, Kren R, Kelly DT. Exercise-induced ST-segment elevation: Correlation of thallium 201 myocardial perfusion scanning and coronary arteriography. *Circulation* 1980;61:989-95.
 58. Fox KM, Jonathan A, England D, Selwyn AP. Significance of exercise-induced ST segment elevation in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982;49:933-45.
 59. Stiles GL, Rosati RA, Wallace AG. Clinical relevance of exercise-induced ST segment elevation. *Am J Cardiol* 1980;46:931-6.
 60. Margonato A, Ballarotto C, Bonetti F, Cappelletti A, Sciammarella M, Cianflone D, Chierchia SL. Assessment of residual tissue viability by exercise testing in recent myocardial infarction: comparison of the electrocardiogram and myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:948-52.
 61. Margonato A, Chierchia SL, Xuereb RG, Xuereb M, Fragasso G, Cappelletti A, Landoni C, Lucignani G, Fazio F. Specificity and sensitivity of exercise-induced ST segment elevation for detecting residual viability: comparison with fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1032-8.
 62. Margonato A, Mailhac A, Bonetti F, Vicedomini G, Fragasso G, Landoni C, Lucignani G, Rossetti C, Fazio F, Chierchia S. Exercise-induced ischemic arrhythmias in patients with previous myocardial infarction: role of perfusion and tissue viability. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:593-8.
 63. Fragasso G, Margonato A, Chierchia SL. Assessment of viability after myocardial infarction Clinical relevance and methodological problems. *Int J Card Imaging* 1993;9:3-10.
 64. Sheiban I, Fragasso G, Rosano GM, Dharmadhikari A, Tzifos V, Pagnotta P, Chierchia SL, Trevi G. Time course and determinants of left ventricular function recovery after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38: 464-71
 65. Pizzetti G, Belotti G, Margonato A, Cappelletti A, Chierchia S. Coronary recanalization by elective angioplasty prevents ventricular dilation after anterior myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 837-45.
 66. Samady H, Elefteriades JA, Abbott BG, Mattera JA, McPherson CA, Wackers FJTh. Failure to improve left ventricular function after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy is not associated with worse outcome. *Circulation*. 1999;100:1298-304.
 67. Bax JJ, Schinkel AFL, Boersma E, Elhendy A, Rizzello V, Maat A, Roelandt JR, van der Wall EE, Poldermans D. Extensive left ventricular remodeling does not allow viable myocardium to improve in left ventricular ejection fraction after revascularization and is associated with worse long-term prognosis. *Circulation* 2004;110:1118-22.
 68. Fragasso G, Chierchia SL, Landoni C, Lucignani G, Rossetti E, Sciammarella M, Vanoli GE, Fazio F. Regional glucose utilization in infarcted and remote myocardium: its relation to coronary anatomy and perfusion. *Nucl Med Commun*. 1998; 19: 625-32.