

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI MILANO-BICOCCA

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato di Ricerca

Ipertensione e Prevenzione Del Rischio Cardiovascolare

XXV CICLO



**STUDIO MULTICENTRICO
DI VALUTAZIONE MULTIPARAMETRICA
CARDIOVASCOLARE ULTRASONOGRAFICA
NELLA PREDIZIONE DELLA CORONAROPATIA**

Tutore: Prof.ssa Cristina GIANNATTASIO

Cotutore: Dott.ssa Antonella MOREO

Tesi di Dottorato di:

Dott.ssa Marta ALLONI

Matricola 030389

INDICE

1	INTRODUZIONE	3
1.1	DISTENSIBILITA' ARTERIOSA	5
1.1.1	Definizioni e significato prognostico	5
1.1.2	Meccanismi	6
1.1.3	Metodi e strumenti per determinare l'arterial stiffness e l'onda riflessa	8
1.1.4	Determinazione non invasiva delle onde di riflessione	13
1.2	SPESSORE INTIMO-MEDIALE	16
1.3	FLUSSO CORONARICO	19
1.4	STRAIN RATE IMAGING	22
1.4.1	Strain rate imaging con metodica Doppler	23
1.4.2	Strain rate imaging con speckle tracking echocardiography	24
1.4.3	Strain ed ischemia miocardica	27
1.5	CALCIUM SCORE	29
2	SCOPO DELLO STUDIO	30
3	MATERIALI E METODI	31
3.1	DISEGNO DELLO STUDIO	31
3.2	POPOLAZIONE	32
3.3	CRITERI DI ESCLUSIONE	32
3.4	VALUTAZIONI CLINICHE	33
3.5	PROCEDURE DI IMAGING	33
3.5.1	Esame ecocardiografico completo	33
3.5.2	IMT e distensibilità arteriosa	34
3.5.3	Flusso coronarico basale	36
3.5.4	Strain e Strain Rate	36
3.5.5	Calcium score cardiaco	37
3.5.6	Coronaroangiografia	38
3.6	ANALISI DEI DATI	38
4	RISULTATI	40
5	DISCUSSIONE	43
6	ILLUSTRAZIONI	47
7	BIBLIOGRAFIA	56

1 INTRODUZIONE

Ad oggi la malattia cardiovascolare aterosclerotica rimane la principale causa di morbidità e mortalità (58% di morte per tutte le cause, di cui il 75% per coronaropatia e il 25% per ictus e ischemia cerebrale), e sarà la principale causa di mortalità nel 2015 secondo un rapporto della WHO. Il problema principale è legato al lungo tempo che intercorre tra l'inizio dello sviluppo di aterosclerosi nel giovane adulto e la sua manifestazione alcune decadi dopo. Nonostante un declino della mortalità cardiovascolare, il problema principale è legato alle manifestazioni acute, come la sindrome coronarica acuta, che porta dal 30 al 50% dei soggetti colpiti a eventi improvvisi e fatali.¹ Inoltre, circa il 20% del primo infarto miocardico acuto è misconosciuto. In particolare il rischio di coronaropatia dopo i 40 anni è del 49% nel maschio e del 32% nella donna. La morte coronarica extraospedaliera era di circa il 70% nel 2007².

E' di primaria importanza quindi poter identificare i soggetti a rischio di eventi cardiovascolari con progetti di prevenzione primaria³ in ogni paese, come raccomandato da diverse linee guida⁴, comprese quelle della Società Europea di Cardiologia per la prevenzione del rischio cardiovascolare nella pratica clinica⁵.

Sono stati proposti diversi modi per stratificare il rischio cardiovascolare: fra i più importanti è stato sviluppato il Framingham risk score, che calcola la probabilità di mortalità coronarica a 10 anni a seconda della presenza dei seguenti fattori di rischio: età, presenza di diabete, fumo, pressione arteriosa, colesterolemia totale e LDL⁶⁷. Si definisce a basso rischio un soggetto che abbia meno del 10% di rischio a 10 anni, a medio rischio uno che abbia 10-20% di rischio, e ad alto rischio uno che abbia uno score pari o più di 20% .

La Società Europea di Cardiologia ha invece proposto la stima del rischio cardiovascolare globale usando il database del Systematic Coronary Risk Evaluation Project (Score), identificando come fattori di rischio età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica e colesterolo totale.

Esistono dunque vari modi di stratificare il rischio in un soggetto asintomatico, tra carte del rischio (Framingham Risk score, SCORE, Progetto Cuore in Italia⁸) e diversi indici bioumorali (ad esempio PCR e fibrinogeno) e strumentali: questi si adattano bene come predittori sulla popolazione generale, ma nessuno è utile nello stimare il rischio reale del singolo paziente per eventi cardiovascolari. Infatti, il rischio soggettivo è dato anche dal rischio complessivo della popolazione in cui il soggetto vive.

Anche l'identificazione precoce del danno d'organo subclinico, come indicato dalle linee guida ESH/ESC⁹, è uno degli obiettivi più importanti di prevenzione e trattamento del rischio

cardiovascolare. Infatti la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, ispessimento medio-intimale carotideo, microalbuminuria, aumentata stiffness arteriosa aumentano il rischio cardiovascolare, indipendentemente dalla pressione arteriosa, in presenza o assenza di trattamento. Quindi parità di valori pressori, pazienti che presentano danno d'organo hanno un maggior rischio cardiovascolare e necessitano di una terapia più aggressiva e precoce.

L'uso dell'ultrasonografia si adatta bene come screening del rischio cardiovascolare di popolazioni non selezionate, perché a basso costo rispetto a metodiche a maggior impatto rischio /beneficio, a maggior costo e a maggior esposizione di radiazioni come la TAC e la RMN cardiaca, inoltre è una metodica non invasiva.

Infatti per eseguire uno screening bisogna che gli strumenti utilizzati siano validati, precisi, facili da utilizzare e soprattutto non invasivi. Inoltre è necessario che vi sia personale esperto, a basso costo per il sistema sanitario nazionale, la metodica non dovrebbe avere effetti biologici negativi ed essere giustificata dai risultati.

L'ecografia può permettere di studiare i parametri che per primi si modificano nel processo aterosclerotico come la rigidità arteriosa e lo spessore mio intimale carotideo, i parametri di funzione longitudinale ventricolare sinistra (strain e strain rate), la velocità basale di flusso della coronaria interventricolare anteriore ed infine l'accumulo di calcio a livello delle strutture cardiache (valvole, muscoli papillari, radice aortica).

1.1 DISTENSIBILITA' ARTERIOSA

1.1.1 Definizioni e significato prognostico

L'aorta è la più importante arteria di conduttanza del sistema vascolare, dal momento che ha la funzione di accogliere la gittata cardiaca e di propagarla come onda sfigmica in periferia durante la diastole^{10 11}. Il suo diametro è di circa 35 mm all'arco, e si riduce progressivamente fino ad arrivare mediamente a una dimensione di 15-20 mm a livello addominale. La sua parete è costituita da fibre elastiche e fibre muscolari; le prime sono maggiormente rappresentate nel tratto toracico, le seconde a livello addominale¹².

La distensibilità arteriosa è la capacità delle arterie di espandersi e di contrarsi in relazione alle varie fasi del ciclo cardiaco, convertendo il flusso sanguigno intermittente in un flusso più stabile, ovvero la capacità di aumentare il loro diametro dalla sistole alla diastole.

Quando la distensibilità dei vasi arteriosi di conduttanza si altera, l'arteria ha una ridotta capacità di ammortizzare il flusso emesso ad ogni sistole, quindi si determina un aumento della velocità di trasmissione dell'onda sfigmica in periferia, e si produce così un incremento della pressione arteriosa sistolica (PAS) ed un aumentato sovraccarico al ventricolo sinistro con ipertrofia ventricolare compensatoria (IVS). Inoltre il mancato rialzo pressorio nella fase protodiastolica determina una riduzione dei valori della pressione arteriosa diastolica (PAD) riducendo la perfusione coronarica e determinando ischemia miocardica^{13 14}.

Questo fatto spiega perchè la diminuita distensibilità aortica sia un importante marker di aumentato rischio per malattie cardiovascolari^{15 16 17}, come ictus¹⁸, scompenso cardiaco^{19 20}, infarto miocardico²¹, restenosi dopo angioplastica coronarica²², severità di sindrome coronarica acuta (SCA)^{23 13} e mortalità²⁴.

Numerosi studi hanno dimostrato che l'aumento della stiffness arteriosa viene associata a diverse condizioni cliniche, come l'ipertensione arteriosa²⁵, l'end-stage renal disease (ESRD)²⁶²⁷, il diabete²⁸, la sindrome metabolica, l'obesità, l'ipercolesterolemia e processi infiammatori²⁹. È stato inoltre dimostrato che una riduzione della distensibilità dei grandi vasi è predittiva di eventi cardiovascolari morbosi e mortali nei pazienti con ipertensione arteriosa non complicata³⁰.

Su queste basi, grazie al lavoro di gruppi di ricerca soprattutto europei, la stiffness arteriosa è ormai riconosciuta come endpoint intermedio nella patologia cardiovascolare.

Le Linee Guida Europee del 2007 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa ⁹ riconoscono la stiffness arteriosa come danno d'organo ipertensivo, indicandone la misurazione come dato aggiuntivo importante per la stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti ipertesi.

Infatti la presenza di danno d'organo subclinico, in particolare cardiaco, renale o vascolare opportunamente rilevati permettono la collocazione del soggetto iperteso nella fascia di rischio più elevata³¹. Per esempio la microalbuminuria, indicatore di danno renale, e' associata ad un aumento della mortalità da cause cardiovascolari non solo nei soggetti diabetici ma anche in quelli non diabetici³². Allo stesso modo numerosi studi hanno confermato il ruolo prognostico negativo dell'ipertrofia ventricolare sinistra, danno cardiaco, e dell'ispessimento miointimale carotideo, danno vascolare^{33 34 35 36}.

I pazienti con onda di polso carotido-femorale o Pulse Wave Velocity (gold standard per la misurazione della rigidità arteriosa) > 12 m/sec sono identificati come a maggior rischio e necessitano quindi di una terapia più aggressiva e precoce.

Sebbene ancora oggi la determinazione della rigidità aortica e lo studio dell'onda sfigmica a livello centrale sia limitato al campo della ricerca, soprattutto per la scarsa diffusione degli strumenti di misura, la semplicità di esecuzione dell'esame e soprattutto la significatività ed unicità dei parametri ottenuti sono buone premesse per una diffusione della metodica su larga scala.

1.1.2 Meccanismi

La parete vascolare è costituita da diverse componenti quali endotelio, muscolo liscio e connettivo, disposte in tonache concentriche: intima, media e avventizia.

La fisiopatologia della riduzione della distensibilità delle grandi arterie dipende da tre fattori principali:

- A) elementi strutturali all'interno della parete arteriosa, come collagene ed elastina
- B) tono della muscolatura liscia vascolare e componenti cellulari
- C) pressione all'interno del vaso e meccanismi funzionali (sistema nervoso autonomo)

La rigidità vascolare dipende infatti da complesse interazioni tra cambiamenti stabili e dinamici³⁷, coinvolgenti elementi strutturali e cellulari della parete vasale³⁸. La rigidità è più concentrata nei vasi di conduttanza centrali, risparmiando le arteriole più periferiche^{39 40 41} poiché non è uniformemente distribuita nell'albero arterioso.

A) A riguardo delle componenti *strutturali* della parete arteriosa, il determinante principale della distensibilità arteriosa è l'equilibrio tra il collagene e l'elastina.

Vi è di solito un equilibrio stabile nel contenuto relativo di queste molecole con un lento ma dinamico processo di produzione e degradazione. Se questo turnover viene alterato, porta all'irrigidimento vascolare. Si ha infatti iperproduzione di collagene anomalo e diminuzione della concentrazione di elastina, sotto la regolazione di forze emodinamiche, (come la pressione endoluminale) e fattori "estrinseci" (come ormoni, natriemia, glicemia e stimoli infiammatori)⁴².

Istologicamente l'intima di vasi rigidi è costituita da cellule endoteliali disposte in modo disordinato, eccesso di collagene, molecole di elastina interrotte, infiltrati di cellule lisce, macrofagi e cellule mononucleate, aumentate metalloproteinasi della matrice, tumor growing factor β (TGFbeta), molecole di adesione intracellulare e citochine.

B) Anche i segnali delle cellule endoteliali⁴³ e il *tono delle cellule muscolari lisce* influenzano la rigidità arteriosa. Sono implicate in questo meccanismo la modulazione dell'attività del sistema nervoso autonomo, di ormoni e di sostanze vasoattive prodotte localmente. Lo stress di parete, oltre all'azione di sostanze come angiotensina II, endoteline, plasmina, trombina, radicali liberi, produce uno stimolo lesivo, al quale l'endotelio risponde liberando citochine e diminuendo NO⁴⁴. Viene così stimolata l'ipertrofia e il tono delle cellule muscolari lisce e i processi di fibrosi. Le cellule vascolari infatti, così come macrofagi e polimorfonucleati, producono collagenasi (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ed elastasi (MMP-7 e serino-proteasi) che vanno ad alterare il tessuto connettivo e a rimodellare le componenti della matrice, aumentando la quota di condroitin-solfato, eparan-solfato, proteoglicani e fibronectina^{45 46 47}.

C) Fondamentale è inoltre tra i meccanismi *funzionali* il *sistema nervoso autonomo*, che esercita un controllo tonico sulla distensibilità, e di conseguenza sui barocettori, regolati e modulati a seconda delle necessità di tale sistema.

Onde di ritorno

Un altro importante fattore correlato all'aumentata rigidità arteriosa sono le *onde di ritorno*⁴⁸. Queste sono onde di flusso che provengono dalla periferia e che vengono generate quando i vasi progressivamente si ramificano, soprattutto a livello delle arteriole di resistenza più distali. Quando i vasi sono più rigidi, queste onde originano precocemente all'interno del ciclo cardiaco, dato che la velocità dell'onda di polso aumenta e il sangue scorre più rapidamente lungo il vaso. In questo modo raggiungono l'origine dell'aorta prima dell'incisura dicrota dell'onda di polso e, si sommano all'onda di flusso che progredisce in senso anterogrado, e contribuiscono all'aumento del picco sistolico. Il parametro che quantifica questo fenomeno è l'Augmentation index, definito come la differenza tra il secondo e il primo dei picchi sistolici, espressa in percentuale rispetto alla pressione differenziale (PAS-PAD).

1.1.3 Metodi e strumenti per determinare l'arterial stiffness e l'onda riflessa

Metodi non invasivi per la misurazione dell'arterial stiffness

In contrasto con la rigidità sistemica, la rigidità locale, può essere stimata direttamente e non invasivamente in diversi punti dell'albero arterioso. Il vantaggio della valutazione locale della rigidità arteriosa sta nella misurazione diretta di parametri che sono collegati alla rigidità della parete arteriosa.

Misurazione regionale

L'aorta è un grande vaso di interesse per la valutazione dell'arterial stiffness regionale poiché l'aorta toracica e addominale danno il più grande contributo per la funzione di immagazzinamento dello stroke volume, e l'aortic Pulse Wave Velocity (velocità dell'onda di polso) è un predittore indipendente per gli outcome in diverse popolazioni studiate. Nonostante questo, tutti i siti hanno un interesse potenziale. Misurazioni della rigidità arteriosa carotidea possono fornire importanti informazioni prognostiche, dal momento che l'arteria carotide è un'importante e frequente sede di formazione dell'ateroma. Ci sono raccomandazioni¹⁵ che è necessario seguire per standardizzare le misurazioni. Innanzitutto la temperatura deve essere di circa 22C°, il paziente deve rimanere in posizione supina per almeno 10 minuti e le misurazioni dovrebbero essere effettuate tutte allo stesso orario. I pazienti devono essere a digiuno da bevande che contengono caffeina da almeno 3 ore, o dal fumo di sigaretta, o digiuno da 10 ore, per quanto riguarda gli alcolici. I pazienti non dovrebbero né parlare né assopirsi durante la misurazione.

Misurazione della PWV – La velocità dell'onda di polso rappresenta la velocità con cui l'impulso generato dalla meccanica cardiaca si propaga all'interno dell'albero arterioso: più il vaso è rigido, maggiore è la velocità di transito di tale impulso. La velocità normale di transito in aorta è intorno ai 9 m/s, mentre velocità superiori ai 12 m/sec sono indice di rigidità arteriosa⁴⁹.

Recentemente è stato pubblicato uno studio in cui sono stati proposti dei valori di normalità per la PWV corretti per età e valori pressori. Infatti la Pulse wave velocity aumenta con l'età e i livelli di pressione arteriosa; l'incremento per età è più pronunciato per valori pressori più elevati e l'incremento per valori pressori è più pronunciato nei soggetti più anziani. Sono stati proposti valori di normalità nella sottopopolazione non ipertesa senza fattori di rischio cardiovascolari⁵⁰.

La misurazione della PWV è accettata come il metodo più semplice, non invasivo e riproducibile per determinare l'arterial stiffness ed è il gold standard per la misurazione della rigidità arteriosa. La PWV carotido-femorale è una misura diretta e corrisponde a ciò che il ventricolo sinistro 'vede' (l'aorta e la sua prima diramazione, l'arteria iliaca). La PWV carotido femorale è stata utilizzata

negli studi epidemiologici per predire il rischio cardiovascolare. Solitamente la PWV viene misurata usando il metodo della velocità battito per battito, che è ottenuto applicando dei sensori pressori sull'arteria carotide comune e sull'arteria femorale destra, e viene misurato il tempo di ritardo tra i due piedi delle forme d'onda (figura 1).

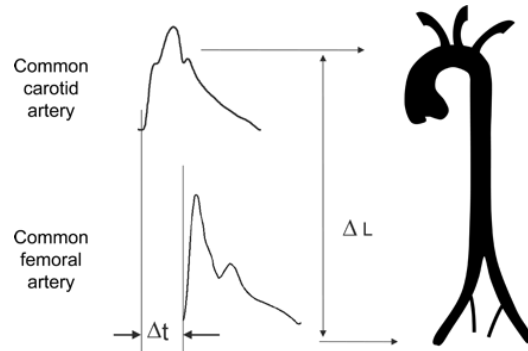


Figura 1 Misurazione della PWV carotido-femorale con il metodo foot to foot (Modificata da voce bibl. 50)

La PWV aortica è in genere misurata attraverso due sensori pressori posizionati a livello della carotide e della femorale: si rileva l'arrivo del medesimo impulso sfigmico e il tempo di ritardo tra l'arrivo del piede dell'onda unitamente alla misura della distanza percorsa (fornita insieme alla pressione arteriosa e ad alcuni dati antropometrici) permettono il calcolo di tale velocità, definita PWV carotido-femorale. La distanza (D) coperta dalle onde di solito può essere assimilata alla distanza superficiale tra i due siti di registrazione. La PWV è calcolata come $PWV = D \text{ (metri)} / \Delta t \text{ (secondi)}$. La forma d'onda della pressione a livello femorale è difficile da rilevare accuratamente nei pazienti obesi, con sindrome metabolica, con diabete e alterazione delle arterie periferiche. In presenza di stenosi aortiche, iliache o femorali l'onda pressoria può essere attenuata e ritardata. Negli uomini e nelle donne obesi la misurazione della distanza può risultare inaccurata.

Metodo basato su sensori pressori – La forma dell'onda di pressione può essere registrata usando diversi dispositivi. Il più utilizzato è il Complior System® (Colson, Les Lilas, Francia), che utilizza meccanotransduttori dedicati, che vengono applicati direttamente sulla cute⁵¹. Il tempo di transito è determinato per mezzo di un algoritmo di correlazione di traduzione simultanea tra ogni onda registrata. Possono essere valutati tre principali siti arteriosi: il tronco aortico (carotide-femorale), a livello superiore (carotide-brachiale) e inferiore (femorale-dorsale del piede). Il sistema è stato usato in diversi studi epidemiologici dimostrando il valore predittivo della PWV per gli eventi cardiovascolari.

L'onda pressoria può essere registrata sequenzialmente da diversi siti e il tempo di transito può essere calcolato usando anche una registrazione elettrocardiografica. Nel sistema SphygmoCor®

(ArtCor, Sydney, Australia) viene utilizzato un unico tonometro di appianazione ad alta fedeltà (Millar®) per ottenere a livello prossimale (della carotide) e a livello distale (radiale o femorale) una registrazione in sequenza di un breve periodo di tempo e si calcola la PWV dal tempo di transito tra i due siti arteriosi, determinata in relazione alle onde R-R dell'ECG. Per ottenere il tempo di transito si sottrae il tempo tra l'ECG e la pulsazione prossimale dal tempo tra l'ECG e la pulsazione distale. La parte iniziale della forma dell'onda pressoria è usata come punto di riferimento.

Metodi basati sul Doppler e altri metodi – Per calcolare la PWV può essere usata anche l'onda di distensione ottenuta dall'Echotracking, discussa successivamente. Come per lo SphygmoCor, viene misurata la PWV da onde successive ottenute in un intervallo di tempo tra due siti arteriosi (arteria carotide e femorale), usando l'onda R dell'ECG per calcolare il ritardo di tempo. Il tempo di transito richiesto può essere misurato tra due pulsazioni registrate simultaneamente dal Doppler continuo⁵² o con l'ECG. Le misure sono solitamente fatte all'origine dell'arteria sottoclaveare (sede sovrasternale) e vicino alla biforcazione dell'aorta addominale (a livello ombelicale). Viene automaticamente calcolato il tempo di transito in base al piede della pulsazione.

Determinazione locale dell'arterial stiffness

Lo studio della distensibilità arteriosa distrettuale prevede di solito l'uso di metodiche non invasive, in particolare degli ultrasuoni, ed utilizzano il rapporto tra la variazione sistolo-diastolica del diametro arterioso e la pressione differenziale (pulse pressure). Infatti lo stimolo alla variazione delle dimensioni dell'arteria è la pressione arteriosa localmente imposta, e l'entità della distensione sistolo-diastolica del vaso è tanto maggiore quanto maggiore è la capacità di distensione dell'arteria esaminata. L'ampiezza dell'onda sfigmica e quindi la pressione differenziale si modificano dai vasi centrali verso la periferia e rendono metodologicamente poco preciso l'utilizzo della pressione brachiale nel calcolo della distensibilità arteriosa. È quindi opportuno, soprattutto quando si valuta l'arteria carotide, utilizzare una misura locale e tonometrica della pressione differenziale.

La stiffness arteriosa locale delle arterie superficiali può essere determinata quindi utilizzando dispositivi ad ultrasuoni. Può essere infatti di particolare interesse la rigidità carotidea, poiché in questa arteria l'aterosclerosi è frequente. Possono venire utilizzati tutti i tipi di sistemi a ultrasuoni per determinare il diametro in diastole e in sistole, e la differenza tra il diametro sistolico e diastolico in mm. La maggior parte degli studi di fisiopatologia e di farmacologia hanno usato tecniche di echotracking. Il vantaggio principale è che la rigidità arteriosa locale è misurata direttamente, calcolandola dalle modificazioni di pressione che determinano le modificazioni di volume, cioè senza utilizzare alcun modello. Tuttavia, poiché richiede un elevato grado di

competenza tecnica e richiede più tempo della misurazione della PWV, la misurazione locale della rigidità arteriosa è indicata solo per analisi di fisiopatologia e di farmacologia piuttosto che per studi epidemiologici. Ad oggi l'ecografia è l'unico mezzo per determinare, in modo non invasivo, le proprietà elastiche della parete arteriosa⁵³ e il rapporto tra lo spessore intima-media (IMT) e le proprietà elastiche⁵⁴. I dispositivi di Echotracking sono stati sviluppati per misurare il diametro in fine diastole e i rapidi cambiamenti del diametro con un sistema ad alta precisione. I primi due dispositivi sono stati il Wall Track System e il NIUS-02⁵⁵. I nuovi apparecchi utilizzano un segnale a radiofrequenza per ottenere una precisione 6-10 volte maggiore di quella con l'immagine dei sistemi video, che sono limitati dalla risoluzione spaziale dell'analisi pixel. Infatti, la precisione nel determinare il cambiamento istantaneo del diametro è minore di $1\mu\text{m}$ ⁵⁶ per il sistema Echotracking, e di $150\mu\text{m}$ (vale a dire la dimensione dei pixel) con gli analizzatori dell'immagine video. Per la misurazione di distanze assolute, la deviazione standard si estende da 9 a $25\mu\text{m}$ per il sistema Echotracking e da 54 a $60\mu\text{m}$ con gli analizzatori dell'immagine video⁵⁷.

In particolare recentemente è stato sviluppato un sistema per valutare la Quality Arterial Stiffness (QAS), che misura con un sistema a radiofrequenza la distensione locale dovuta alla spinta meccanica dell'onda sfigmica, generata dal flusso sanguigno attraverso le variazioni sistoliche del ciclo cardiaco (figura 2).

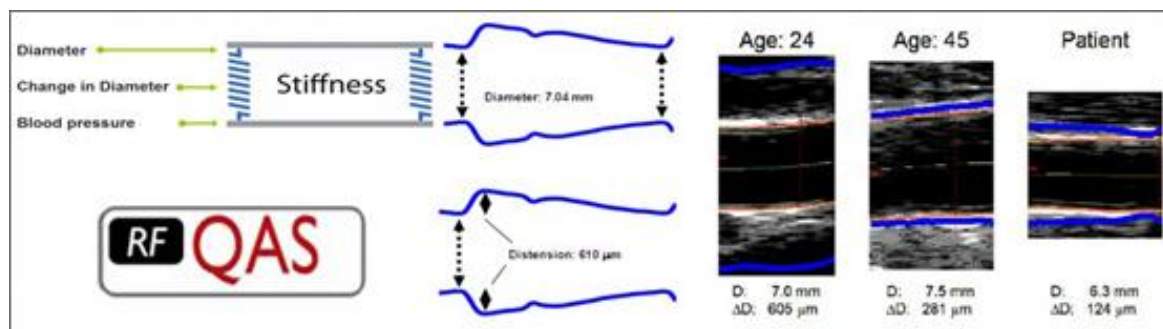


Figura 2: misurazione della QAS

I sistemi Echotracking hanno altri importanti vantaggi rispetto ai sistemi di immagine-video: dagli stessi dati degli ultrasuoni può essere calcolato anche l'IMT; è possibile determinare anche la curva pressione-diametro dell'arteria così da poter determinare la stiffness arteriosa per ogni pressione arteriosa data⁵³ (figura 3); inoltre dall'intervallo di tempo tra due forme d'onda adiacenti è possibile calcolare la PWV locale. La maggior parte di questi parametri richiede la misurazione della pressione arteriosa. Questa dovrebbe essere la pressione locale, che è di solito ottenuta da tonometri di appianazione del vaso studiato⁵⁸, mentre la calibrazione della forma d'onda per la pressione

brachiale media è ottenuta mediante l'integrazione della forma d'onda brachiale o radiale o da un calcolo automatico con funzione di trasferimento (SphygmoCor, AtCor, Sydney Australia).

L'Echotracking, come strumento di misurazione delle variazioni nel diametro delle arterie, può quindi essere applicato al rilevamento della compliance arteriosa mediante una serie di misurazioni della profondità di una determinata interfaccia tissutale ecogenica, che deriva dagli echi ottenuti da pulsazioni periodiche e ricevuti da una data direzione⁵⁹, cioè da un unico senso. Questa metodica, di norma utilizzata nello studio dell'arteria carotide o della radiale, è in grado di rilevare cambiamenti di diametro anche di pochi micrometri, "tracciando" la distanza tra due strutture "ecogene" (cioè tra i due muri della parete arteriosa).

Attraverso l'echo-tracking è possibile calcolare diversi indici: la stiffness arteriosa, la compliance, la PWV derivata dalla stiffness e l'augmentation index. È possibile anche valutare la funzione endoteliale in virtù del livello di vasodilatazione causato da una ischemia indotta. Una disfunzione endoteliale è considerata il primo step nello sviluppo dell'aterosclerosi e, quindi, il miglioramento dell'echo-tracking ha permesso di rivelare la malattia aterosclerotica fin dai suoi prodromi, grazie alla misurazione degli indici di stiffness vascolare. Le rilevazioni permettono di individuare in questo modo le alterazioni ancora in stadio subclinico, ovvero prima che la malattia si manifesti con ispessimento miointimale o con la formazione di placche.

Sebbene la PWV carotido-femorale e la rigidità della carotide forniscono informazioni simili riguardo all'impatto dell'invecchiamento sulla rigidità delle grandi arterie nei soggetti normali, non è così per l'ipertensione o il diabete. In questi casi, l'aorta si irrigidisce di più rispetto alla carotide con l'età e gli altri fattori di rischio cardiovascolare. Così, la rigidità aortica e la rigidità carotidea non possono essere utilizzate come predittori intercambiabili nei pazienti ad alto rischio. Si può concludere che per l'arterial stiffness locale:

1. il sistema di Echotracking prevede una condizione ottima per una precisa determinazione della rigidità arteriosa locale, che viene misurata direttamente e non richiede alcuna assunzione dei modelli della circolazione;
2. si può misurare la rigidità locale a partire dalle modificazioni del diametro e della pressione locale di polso, preferenzialmente acquisite in modo simultaneo;
3. i sistemi di echotracking inoltre prevedono misurazioni precise dell'IMT
4. la misurazione sia della rigidità carotidea che dello spessore miointimale è ottimale;
5. le misure locali della rigidità arteriosa sono indicate nelle indagini di fisiopatologia, farmacologia e terapia, più che per studi epidemiologici

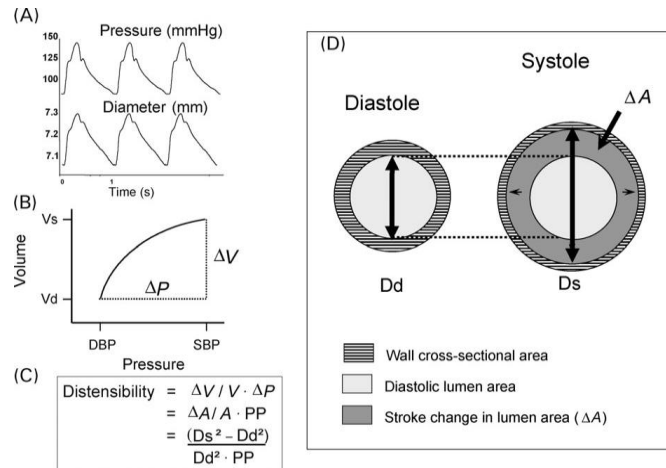


Figura 3: Distensibilità arteriosa locale (A) Registrazione simultanea delle variazioni di PA e diametro (B) curva pressione-diametro (C) calcolo della distensibilità (D) rappresentazione schematica della variazione di superficie traversa del lume. (Modificata da voce bibl. 50)

1.1.4 Determinazione non invasiva delle onde di riflessione

Analisi dell'onda di polso centrale

Lo studio della pressione centrale è importante⁶⁰ perché essa è la pressione sanguigna vista dal ventricolo sinistro, dai reni e dal cervello. Questo è il solo valore di pressione arteriosa che dovrebbe essere considerato per il danno d'organo. La forma dell'onda pressoria è composta dalla pressione in avanti, dovuta alla contrazione ventricolare, e dall'onda di riflessione. Le onde sono riflesse dalla periferia, principalmente nei punti di diramazione o nei siti di turbolenza di flusso. Nei vasi elastici, poiché la PWV è bassa, le onde riflesse tendono a tornare indietro alla radice aortica durante la diastole, mentre nelle arterie di resistenza la PWV cresce e le onde riflesse tendono a tornare più precocemente nelle arterie centrali, aggiungendosi all'onda in avanti e aumentando la pressione sistolica. Questo fenomeno può essere quantificato tramite un Augmentation Index (figura 4):

$$AIx = (P2 - P1) / \text{Pulse Pressure}$$

definito come la differenza tra il secondo e il primo picco sistolico, espresso come la percentuale della pressione pulsatoria.

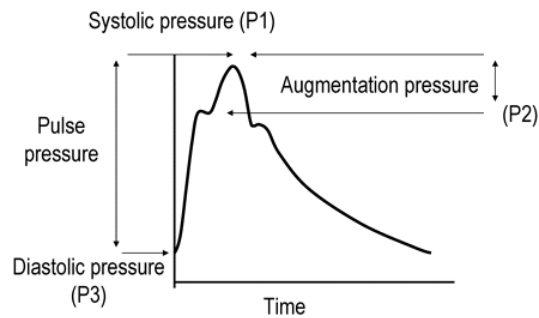


Figura 4: La forma d'onda della pressione carotidea viene registrata con un tonometro ad applanazione. L'altezza del picco sistolico tardivo (P1) rispetto all'inflessione (P2) definisce l'augmentation pressure, e il rapporto dell'augmentation pressure rispetto alla p differenziale definisce l'Aix (in percentuale). (Modificata da voce bibl. 50)

Nelle ricerche cliniche i fattori che maggiormente influenzano l'Aix, non sono solo la pressione diastolica e l'altezza - che sono in relazione con i siti di riflessione-, ma anche l'età e la PWV⁶¹. La forma d'onda della pressione aortica rappresenta il vero carico a cui sono sottoposti il ventricolo sinistro e le pareti delle grandi arterie e può essere derivata sia dalla forma d'onda dell'arteria radiale, usando una funzione di trasferimento⁶², o dalla forma d'onda della carotide comune. In tutte le arterie la forma d'onda pressoria può essere misurata in modo non invasivo tramite una penna, che contiene un trasduttore Millar ad alta definizione (SPT-301, Millar Instruments). Solitamente si esegue una tonometria radiale e poi si applica una funzione di trasferimento (SphygmoCor, AtCor, Sydney Australia) per derivare la pressione aortica dalla forma d'onda della arteria radiale⁶³. Questo parametro è più accurato rispetto alla stima dell'Aix⁶⁴. La tonometria radiale è in genere ben tollerata ed è semplice da applicare. La tonometria carotidea richiede un alto grado di esperienza tecnica, ma non richiede una funzione di trasferimento, perché i siti arteriosi sono vicini e le forme d'onda sono simili⁶⁵. L'Aix centrale e la pressione pulsatoria centrale hanno mostrato un valore predittivo indipendente per tutte le cause di mortalità nei pazienti con ESRD, per eventi cardiovascolari in pazienti sottoposti a intervento percutaneo coronarico⁶⁶ e nei pazienti ipertesi dello studio CAFE⁶⁷.

Pressione pulsatoria e sistolica centrale e periferica

La pressione sistolica periferica e la pressione pulsatoria spesso misurata nell'arteria brachiale non sono sinonimi della pressione sistolica centrale e della pressione pulsatoria centrale che sono misurate a livello carotideo. Infatti nelle arterie più distali i siti di riflessione sono più vicini che nelle arterie centrali e le onde di riflessione viaggiano più velocemente nelle arterie periferiche che nelle arterie centrali, inoltre queste ultime sono più distensibili nei soggetti giovani⁶⁸. È stato dimostrato che vi è un aumento della pressione sistolica centrale, della PP centrale, dell'Aix e della PWV con l'età, l'ipertensione, il diabete e l'ipercolesterolemia e che questi parametri sono associati

al danno d'organo e ad outcomes clinici; quindi questi sono spesso usati come indici di compliance arteriosa. Questa è un'eccessiva semplificazione e non può essere fatta per la pressione arteriosa sistemica. Infatti la pressione sistolica centrale, la PP centrale e l'Aix dipendono dalla velocità dell'onda, dall'ampiezza di riflessione dell'onda, dal punto di riflessione e dalla durata della contrazione ventricolare, specialmente rispetto ai cambi di frequenza cardiaca e della contrattilità⁶⁹, mentre la PWV aortica, che è la velocità dell'onda, rappresenta intrinsecamente la rigidità arteriosa. Inoltre i farmaci e le diverse condizioni fisiopatologiche possono alterare la pulse pressure centrale e l'Aix senza modificare la velocità dell'onda di polso, sottolineando l'effetto predominante sulla riflessione dell'onda, sulla frequenza cardiaca o l'eiezione ventricolare, ma non influenzando sulla rigidità aortica⁷⁰. Terzo, l'Aix è molto più sensibile all'effetto della frequenza cardiaca che l'aortic PWV⁷¹. Quarto, è stato dimostrato che l'influenza dell'età è molto più importante sull'Aix che nell'aortic PWV prima dei 50 anni, e più alta nell'aortic PWV che nell'Aix, dopo i 50 anni. In conclusione, possono essere misurati vari parametri arteriosi per valutare in modo non invasivo la rigidità arteriosa e l'onda di riflessione e molti metodi sono suggeriti per la pratica clinica, altri per la ricerca.

1.2 SPESSORE INTIMO-MEDIALE

L'uso dell'ultrasonografia non invasiva ha permesso di valutare gli stadi più precoci delle alterazioni strutturali della parete arteriosa ed in particolare ha permesso di ottenere un'accurata misurazione dello spessore del complesso intima-media (IMT, intima-media thickness).

L' IMT viene misurato con sonda ultrasonografica lineare a livello delle arterie più superficiali (l'arteria carotide, l'arteria radiale e l'arteria femorale). L'analisi ultrasonografica della parete arteriosa normale mostra due linee iperecogene parallele separate da uno spazio ipoecogeno. La linea iperecogena più interna corrisponde all'intima, lo strato ipoecogeno alla tonaca media e la linea iperecogena più esterna all'avventizia. La distanza tra l'interfaccia lume-intima e l'interfaccia media-avventizia corrisponde allo spessore miointimale o IMT. Uno spessore intimo-mediale maggiore di 0.9 mm è stato riconosciuto come cut-off di aterosclerosi precoce e correlato ad un incremento del rischio cardiovascolare⁷². Esso è inoltre stato riconosciuto come danno d'organo vasale assieme alla presenza di placca nelle linee guida ESH/ESC dell'ipertensione arteriosa⁹. Secondo le linee guida, si definisce placca un ispessimento circoscritto $> 1,5 \text{ mm}$ ⁷⁴. E' possibile utilizzare il metodo ecografico classico o sistemi di echotracking che permettono, come già visto precedentemente, una maggiore precisione⁷³.

In particolare recentemente è stato introdotto il sistema Quality Intima-Media Thickness (QIMT) , che misura lo spessore mediointimale arterioso con sistema Echotracking in un'area selezionata con una elevata risoluzione spaziale. Esso è di facile uso, usa una tecnologia in real time e dà risultati accurati e riproducibili (figura 5).

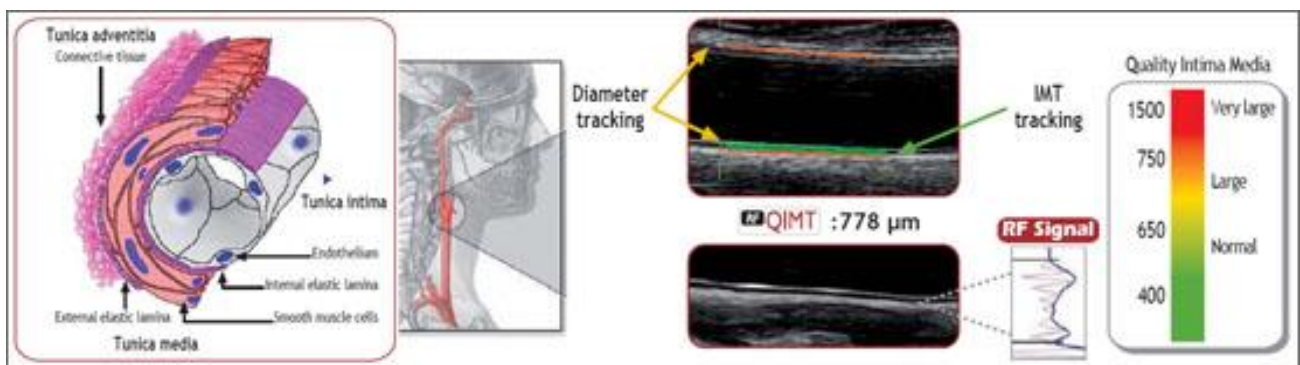


Figura 5: calcolo del QIMT

Le alterazioni sui vasi prodotte precocemente dall'aterosclerosi, dimostrabili come un ispessimento di parete dell'arteria, rappresentano un importante marker di patologia cardio e cerebrovascolare.

Numerosi studi hanno infatti correlato l'alterazione precoce dell'IMT e la presenza di placca con una incidenza aumentata di eventi cerebrovascolari, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio²³. L'IMT è associato anche ai fattori di rischio cardiovascolari, alla prevalenza e all'incidenza di patologie cardiovascolari ed infine all'insorgenza di aterosclerosi in altri distretti⁷⁴.

Sia l'ispessimento miointimale che la presenza di placca si sono dimostrati essere positivamente associati con un aumento del rischio di eventi cardiovascolari anche dopo l'aggiustamento per i classici fattori di rischio.⁷⁵

Rosvall, Janzon et al hanno dimostrato che l'incidenza di stroke è correlata all'IMT carotideo anche in assenza di placche. L'IMT può essere considerato quindi come un indicatore precoce di aterosclerosi generalizzata e di rischio di eventi cerebrovascolari, sia ictus che infarto miocardico.⁷⁶

La progressione dell'ispessimento può essere attenuata dall'intervento precoce sui fattori di rischio, in associazione ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari futuri.⁷⁷ Questo indica che lo spessore miointimale può essere usato come un marker surrogato di aterosclerosi. L'ispessimento miointimale può essere correlato ad ipertrofia intimale, mediale o ad entrambe, e può essere identificato come una risposta adattativa a modificazioni di flusso, tensione di parete o diametro del lume del vaso. Lo spessore miointimale aumenta con l'avanzare dell'età, anche in assenza di aterosclerosi anche silente. L'IMT aumenta infatti di 3 volte tra i 20 e i 90 anni. Diversi fattori sono implicati nella fisiopatologia dell'ispessimento miointimale: disfunzione endoteliale, aumentata adesività e permeabilità delle cellule endoteliali, aumento di molecole procoagulanti, vasocostrittive ed infiammatorie; aumento di citochine e chemochine, aumentato stress ossidativo e proliferazione e migrazione delle cellule lisce muscolari. L'aumento dello spessore miointimale diminuisce l'irrorazione di parete, quindi la tonaca intima riceve meno ossigeno e nutrienti, e si innesca la liberazione di fattori endoteliali sensibili all'ipossia: si ha di conseguenza un danno ischemico che potenzialmente può ulteriormente facilitare l'insorgenza di aterosclerosi⁷⁸.

Quindi, l'ispessimento miointimale è una caratteristica dell'invecchiamento, che non è sinonimo di aterosclerosi subclinica, ma vi è collegata perchè le alterazioni cellulari e molecolari che sottostanno all'ispessimento miointimale sono implicate anche nella progressione dell'aterosclerosi, e questo spiega perchè l'IMT è un fattore di rischio e marker di rischio cardiovascolare⁷⁹.

Una recente metaanalisi di studi epidemiologici ha dimostrato che 1) l'IMT è un predittore di coronaropatia 2) è un predittore indipendente di stroke, con un rischio relativo maggiore rispetto al rischio di coronaropatia 3) può aumentare la predittività del rischio di coronaropatia se associato ai fattori di rischio classici 4) rimane inferiore rispetto alla presenza di placca nel predire la coronaropatia perchè la placca è più rappresentativa di aterosclerosi rispetto allo spessore miointimale⁸⁰. Questi dati sono supportati da un recente lavoro di Baldassarre et al. che con lo studio IMPROVE ha mostrato che una stratificazione del rischio basata sulla misurazione carotidea dello spessore miointimale in associazione alla stratificazione del rischio basata sul Framingham Risk Score è un approccio ragionevole alla prevenzione del rischio cardiovascolare⁸¹.

1.3 FLUSSO CORONARICO

L'ostruzione dell'arteria coronaria discendente anteriore o interventricolare anteriore (IVA) è un evento frequente⁸² ed ha una prognosi infausta, dal momento che è il maggior predittore indipendente di morte a prescindere dal numero di coronarie coinvolte⁸³. Per questa ragione, sembra essere importante un approccio diagnostico non invasivo per la determinazione della presenza di stenosi sull'IVA. Ad oggi la riserva di flusso coronarico assoluta può essere misurata nella porzione distale dell'IVA grazie ad un ecocardiocolordoppler in maniera non invasiva ma, sebbene questo permetta la determinazione di stenosi sull'IVA, il suo valore predittivo per la presenza di stenosi significative può essere ridotto nel caso di una disfunzione intrinseca del microcircolo e/o di un'emodinamica alterata. Inoltre, la misurazione della riserva di flusso richiede un'infusione di adenosina, che è controindicata nei pazienti con condizioni cliniche instabili, e non dà informazioni riguardo alla localizzazione delle stenosi. Una stenosi coronarica significativa determina un'accelerazione di flusso in accordo con l'equazione di continuità, e questa accelerazione può essere sfruttata dal Doppler per rilevare la stenosi e determinarne la severità⁸⁴⁻⁸⁵. È stato dimostrato che l'ecocardiocolordoppler transtoracico in seconda armonica aumenta di molto la fattibilità per determinare il flusso nell'IVA medio-distale, e che può visualizzare l'IVA prossimale⁸⁶⁻⁸⁷.

Infatti l'applicazione delle ultime novità in tema di ultrasuoni, in particolare l'uso della seconda armonica, ha aperto nuove strade nella valutazione delle coronarie con ultrasuoni. Applicando le conoscenze anatomiche e le novità tecniche è ora possibile una valutazione coronarica completa dell'IVA e parte della coronaria discendente posteriore. L'anatomia dell'IVA è stata la prima ad essere investigata con ecocardiografia transtoracica e transesofagea. Questo vaso è visibile agli ultrasuoni dal tratto prossimale a quello distale seguendo i punti di repere anatomici in un approccio fuori asse partendo dal classico approccio apicale.

IVA prossimale: l'auricola sinistra e l'arteria polmonare sono i punti di repere anatomici per identificare l'IVA prossimale (Sonda = 1,8-2,5 MHz, Color Doppler: scala=20-30 cm/s, alti filtri, Doppler pulsato: volume campione largo (10-20 mm), bassi filtri (100MHz)). Valori di normalità: MFV=35±9 cm/s

IVA media: le branche settali perforanti rappresentano i reperi ottenibili angolando la sonda di poco verso il basso (3,5-5 MHz in seconda armonica) e mantenendo il fuoco sul solco interventricolare anteriore. (Sonda = 1,8-2,5 MHz, Color Doppler: scala=15-25cm/s, alti filtri, Doppler pulsato: volume campione largo (10-20 mm), bassi filtri (100MHz)). Valori di normalità: MFV=30±8 cm/s

IVA distale: può essere evidenziata investigando la parte inferiore del solco interventricolare anteriore vicino all'apice sotto guida Color Doppler e con maggiori frequenze (5–7 Mhz in seconda armonica). (Sonda = 1,8-2,5 MHz, Color Doppler: scala=15-25cm/s, alti filtri, Doppler pulsato: volume campione largo (10-20 mm), bassi filtri (100MHz)). Valori di normalità: MFV=25±7 cm/s.

Coronaria posteriore sinistra: dobbiamo indirizzare il fascio ultrasonoro in direzione anti oraria e verso il solco discendente posteriore..

Mettendo successivamente il Doppler Pulsato dentro la coronaria, si può quantificare il flusso coronarico. Con queste indicazioni, è ora possibile identificare l'IVA nell'98% dei pazienti e la posteriore sinistra nell' 60-70% dei pazienti⁸⁸. Possono esserci delle limitazioni alla metodica, in particolare per l'IVA c'è (1) la possibilità di campionare arterie diverse dall'IVA, come il ramo diagonale od intermedio (2) la possibilità di campionare tratti diversi di arteria durante lo stesso esame (3)interpretare male il rumore di parete, per esempio interpretare il flusso diastolico atrio-ventricolare come segnale doppler di flusso coronarico(4) interpretare male lo spazio epicardico dovuto a lieve effusione pericardica come segnale doppler di flusso coronarico.

E' da ricordare che il circolo coronarico possiede caratteristiche anatomiche e capacità di autoregolazione diverse rispetto a tutto il resto del circolo. Dal punto di vista funzionale sono compresi fattori emodinamici, neurologici, miogeni e metabolici che rendono possibile un pronto adeguamento alle richieste metaboliche ed alle variazioni di pressione di perfusione. Il cuore a differenza di altri organi ha un comportamento “unico” in quanto la maggior parte del flusso avviene in diastole. Infatti l'onda di suzione che si propaga per via anterograda attraverso l'albero coronarico durante la diastole, per effetto della decompressione del microcircolo, è l'onda più importante nel determinare il flusso coronarico.

E' stato dimostrato che il flusso coronarico a riposo è inversamente correlato al rapporto tra l'area del lume del vaso e la massa ventricolare sinistra regionale. Infatti le velocità basali sono maggiori quando la misura del lume è insufficiente per il letto miocardico distale, come succede nell'aterosclerosi coronarica diffusa di grado lieve o moderato⁸⁹.

Quindi la valutazione Doppler del flusso coronarico a livello dell'IVA può rappresentare una modalità diagnostica efficace per dimostrare la presenza di stenosi coronariche significative. Rigo et al.hanno recentemente terminato un rilevante studio clinico⁹⁰ per verificare la fattibilità di questa metodica, dimostrarne la riproducibilità e accuratezza diagnostica.

Il flusso coronarico può alterarsi in presenza di due condizioni: aumento della rigidità di parete del vaso e/o presenza di ostacoli limitanti il flusso, come decorsi anomali o ateromasia. In un recente studio per validare la tecnica del coronary map i pazienti arruolati sono stati sottoposti a un eco-

Doppler coronarico a livello dei tre principali segmenti dell'IVA (prossimale, medio, distale) applicando un software dedicato per l'imaging vascolare; quindi ogni paziente ha eseguito l'esame eco-Doppler delle coronarie anche dopo stress farmacologico per il calcolo della riserva coronarica ed entro 7 giorni dall'esame Eco-Doppler tutti i pazienti sono stati sottoposti a coronaroangiografia con analisi quantitativa della stenosi (stenosi clinicamente significativa $\geq 50\%$). La riserva coronarica (CFR) rappresenta la capacità del circolo coronarico di vasodilatarsi in risposta ad un incremento delle richieste metaboliche ed è il rapporto tra il flusso massimo rispetto al flusso basale. La riserva coronarica è normale se questo rapporto risulta > 2 . Invece con la tecnica Doppler Flow Wire si ha un filo guida per misurare la pressione e/o il flusso nei vasi coronarici. La guida è dotata all'estremità distale di un sensore di pressione e/o un trasduttore Doppler. Il trasduttore Doppler viene spinto oltre la stenosi; vengono acquisiti i dati relativi alle velocità di flusso a riposo e successivamente all'induzione di iperemia coronarica con adenosina (DFW). Questo studio ha dimostrato che le velocità di flusso ottenute con eco transtoracica sono concordanti con quelle ottenute per via invasiva intracoronarica con metodica DFW ed i valori di massima concordanza risultano quelli relativi all'IVA media.

Ecograficamente la diagnosi di presenza di stenosi coronarica clinicamente significativa è stata ottenuta utilizzando uno o la combinazione dei seguenti parametri:

- Un aumento della velocità di flusso superiore al 30% rispetto al tratto prossimale (AUC 0.799, SE 0.024, 95% CI 0.752-0.846; $p < 0.0001$) (sensibilità 57%, specificità 75%, accuratezza 85%, PPV 89%, NPV 85%; $p < 0.0001$)
- una velocità di flusso superiore a 70 cm/sec a qualunque livello del vaso (AUC 0.845, SE 0.021, 95% CI 0.804-0.886; $p < 0.0001$) (sensibilità 62%, specificità 62%, accuratezza 86%, PPV 86%, NPV 87%; $p < 0.0001$).

Al contrario una diminuzione della velocità di flusso coronarico lungo la LAD è risultato altamente predittivo di normalità. Limite dello studio è la fattibilità che è risultata essere più elevata nel II-III tratto e minore nel tratto prossimale dei tre diversi segmenti. Pertanto la misurazione del flusso coronarico basale può essere usato come marker in quei pazienti a probabilità medio-alta di malattia coronarica e quindi a rischio di eventi clinici maggiori, identificabili in tal modo già in fase preclinica.

1.4 STRAIN RATE IMAGING

Nell'ultimo decennio è stato introdotto il Tissue Doppler Imaging al fine di dare informazioni sulla funzione miocardica regionale, dal momento che l'imaging ecocardiografico tradizionale è soggettivo nella valutazione della funzione sistolica globale.

Il Tissue Doppler consente di determinare le velocità miocardiche attraverso le misurazioni delle modifiche del segnale ultrasonoro di ritorno dal muscolo cardiaco. Il Doppler Imaging misura velocità miocardiche istantanee, mentre la sua evoluzione, il Tissue Velocity Imaging (TVI) misura velocità miocardiche medie in modalità off line. Le velocità del Tissue Doppler presentano un gradiente base-apice (da velocità maggiori a velocità minori), per cui è preferibile campionare i segmenti basali del ventricolo sinistro. IL TVI ha il vantaggio di campionare le velocità miocardiche in più segmenti contemporaneamente nella stessa sezione ecocardiografica. Una delle principali limitazioni di questa metodica è però che le velocità miocardiche regionali risentono anche dell'effetto di trascinamento (tethering) delle regioni miocardiche circostanti alla regione analizzata. Dagli anni 2000 si è fatta strada una nuova metodica che studia molto fedelmente la deformazione miocardica (strain). Il gold standard non invasivo dello strain è rappresentato dalla RMN cardiaca tagging, gravata però da alti costi.

Lo strain (ϵ , %) è prodotto dall'applicazione di uno stress e rappresenta la percentuale di cambiamento di una dimensione al di fuori dello stress, sia in allungamento (strain positivo) sia in accorciamento (strain negativo). Idealmente sarebbe ottimale calcolare lo strain Lagrangiano :

$$\epsilon (\%) = (L - L_0) / L_0$$

con L_0 = lunghezza a stress zero e L = lunghezza istantanea. Spesso però L_0 corrisponde alla lunghezza iniziale del muscolo o alla lunghezza in telediastole (figura 6).

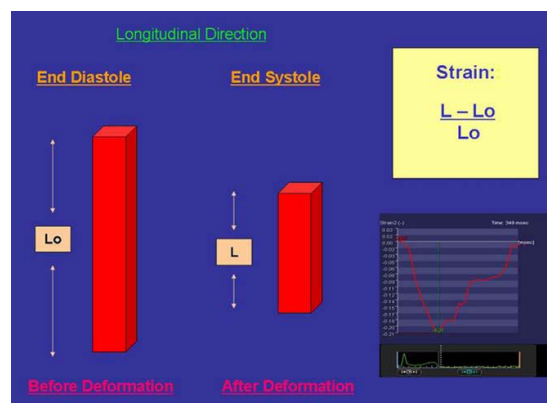


Figura 6: misurazione dello strain longitudinale

Lo strain rate è la derivata temporale dello strain e misura la frequenza di deformazione del miocardio (1/sec), e descrive la velocità a cui avviene la deformazione (accorciamento o allungamento).

Detto in altro modo, nell'ambito di una definita regione di interesse (ROI) lo strain rate si calcola dal rapporto tra la differenza di velocità tra punto distale (v_1) e al punto prossimale (v_2) all'interno della ROI e la distanza tra i due punti

$$SR=(V_2-V_1)/d$$

Con V_1 e V_2 =velocità istantanee misurate nel punto 1 e 2 e d = distanza fra i due punti⁹¹.

1.4.1 Strain rate imaging con metodica Doppler

Lo strain e lo strain rate sono misurabili con il Color Tissue Doppler off-line, se la registrazione delle immagini è effettuata con un alto frame rate. Vengono registrate le velocità miocardiche e l'incremento graduale di queste velocità dall'apice all'annulus del ventricolo, generato dall'accorciamento del miocardio, produce un gradiente di velocità. Nell'ambito di una definita regione di interesse (ROI) lo strain (deformazione) è la differenza di velocità tra 2 punti del tessuto miocardico normalizzata per la distanza tra i due punti ($\epsilon = (L-L_0)/L_0$, vedi sopra). Lo strain rate (velocità di deformazione) misura invece la velocità con cui avviene la deformazione miocardica, cioè la frequenza alla quale i 2 punti si muovono in allontanamento o in avvicinamento ($SR = (V_2-V_1)/d$). Da questa formula è chiaro che se il segmento miocardico non si deforma durante la sistole (per esempio nel caso di infarto), non c'è differenza nelle velocità e dunque abbiamo uno SR di 0 sebbene il segmento mostri uno spostamento (displacement) ed una velocità dovuta allo stiramento (tethering) per la contrazione di un segmento adiacente funzionalmente valido.

L'integrale dello strain rate porta allo strain, la modifica percentuale della lunghezza tra i due punti del miocardio in cui vengono campionate le velocità. Nella direzione longitudinale i punti muovono l'uno verso l'altro in sistole, quindi strain e strain rate avranno valori negativi, al contrario in diastole si allontanano, quindi strain e strain rate avranno valori positivi. Nella direzione radiale si verifica l'opposto: valori positivi in sistole (ispessimento) e negativi in diastole (assottigliamento)(figura 7).

I limiti dello SRI derivato dal color Tissue Doppler sono rappresentati dall'angolo dipendenza, dalla necessità di registrare l'imaging ad elevato frame rate, e la riproducibilità subottimale dei parametri.

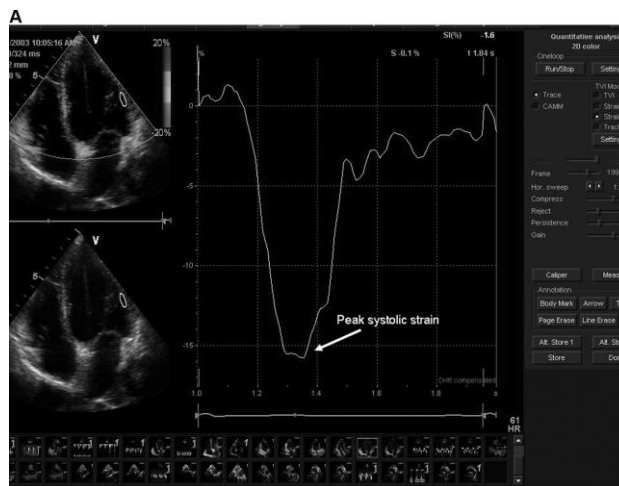


Figura 7: Strain longitudinale con metodica Tissue Doppler a livello laterale medio del ventricolo sinistro in un soggetto normale

1.4.2 Strain rate imaging con speckle tracking echocardiography

L'interazione degli ultrasuoni con il miocardio genera dei markers acustici detti "speckles" che possono essere seguiti nel loro spostamento (displacement) durante il ciclo cardiaco. Lo spostamento degli speckles può essere usato per calcolare le velocità tissutali, lo strain e lo strain rate miocardico. I vantaggi dello speckle tracking (STE) rispetto al TDI sono sopra tutti la relativa angolo indipendenza, la possibilità di ottenere strain e strain rate su tutti gli assi (longitudinale, radiale, circonferenziale), e anche la torsione del ventricolo sinistro, la determinazione diretta dello strain senza necessità di integrazione temporale dallo strain rate, la rapidità di acquisizione, la relativa indipendenza dall'operatore, ed infine una maggiore riproducibilità.

Lo STE viene registrato su 3 cicli, dalla sezione apicale (asse lungo, 4 camere e 2 camere) e dalla sezione parasternale (a livello della mitrale, a livello dei papillari e all'apice). E' necessario un frame rate tra 50 e 70 Hz, è meglio usare l'angolo di insonazione più stretto possibile e la più bassa profondità di campo. Vengono così acquisite delle video-clip che vengono trasferite in work-station dedicate: qui un software dedicato consente l'analisi semiautomatica dello STE bidimensionalmente. Il software rende possibile tracciare lo spostamento degli speckles nel tessuto miocardico frame by frame attraverso l'intero ciclo cardiaco. Il pattern speckle è unico per ogni regione miocardica ed è relativamente stabile durante le fasi del ciclo cardiaco. Si pensa che lo spostamento spaziale di questi speckles segua i movimenti miocardici e possa pertanto rappresentare adeguatamente la deformazione miocardica che si realizza durante il ciclo cardiaco nelle tre direzioni spaziali: longitudinale, radiale, circonferenziale. Una volta eseguito il tracking di una definita regione di speckle, un software, tramite un algoritmo ben definito, ne valuta il cambiamento fotogramma per fotogramma nella posizione geometrica e permette di calcolarne il

displacement, la deformazione (strain) e la velocità con cui questa deformazione si verifica (strain-rate) in una definita regione miocardica (figura 8). Contrariamente ai parametri derivati dal TDI, lo speckle tracking bidimensionale è una tecnica angolo indipendente e pertanto permette di seguire il movimento degli speckles in ogni direzione. Oltre ai parametri di deformazione circonferenziale permette di osservare se avviene la rotazione miocardica del ventricolo sinistro e la direzione e la velocità con cui questa si verifica. La relazione tra la meccanica torsionale e longitudinale del ventricolo sinistro permette di comprendere meglio l'eterogeneità transmurale che si verifica durante la contrazione miocardica. La presenza di un gradiente subepicardico-subendocardico nella meccanica del ventricolo sinistro fornisce dei parametri utili al riconoscimento precoce di condizioni subcliniche che progrediranno poi a disfunzione diastolica o sistolica. Numerosi studi hanno dimostrato che le misure di strain (ϵ) e strain rate (SR) sono più sensibili dei parametri ecocardiografici classici nel valutare le alterazioni regionali della funzione sistolica ventricolare. Il ruolo addizionale dello speckle tracking è stato dimostrato in diverse condizioni cliniche come ad esempio nella valutazione del processo di rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro nei pazienti ipertesi (riduzione dei valori di strain longitudinale e radiale con conservato strain circonferenziale). Alterazioni dello strain longitudinale sono state osservate in pazienti affetti da diabete mellito asintomatici con funzione sistolica conservata. Nella cardiopatia ischemica cronica è stata dimostrata la presenza di valori di picco di strain longitudinale più bassi anche in assenza di anomalie evidenti della cinetica, mentre nei pazienti con infarto miocardico acuto è stata osservata una correlazione tra i valori di picco dello strain longitudinale, i livelli di troponina T e le dimensioni dell'infarto miocardico. Inoltre i valori di strain longitudinale nei pazienti sottoposti a riperfusione ha rappresentato un buon indice predittivo del rimodellamento post rivascolarizzazione miocardica e una correlazione con la classe NYHA.

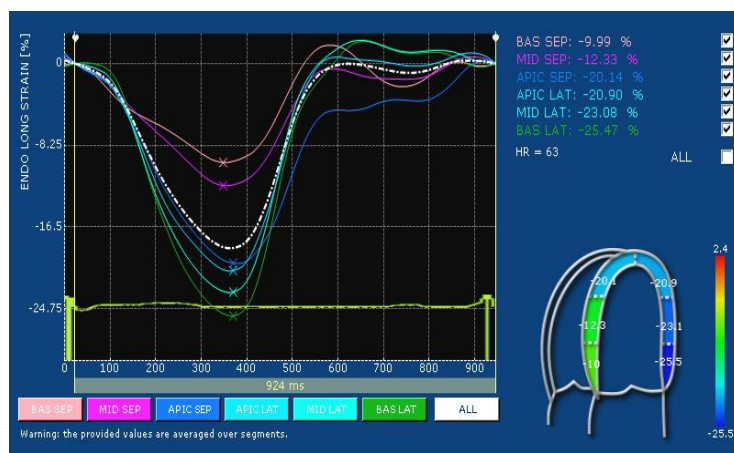


Figura 8: Strain longitudinale in 2D STE. Modello a sei segmenti dalla proiezione apicale 4 camere

Il miocardio del ventricolo sinistro è composto da tre strati: uno strato interno (subendocardio) e uno strato esterno (subepicardio) costituiti da fibre longitudinali orientate in senso obliquo e uno strato intermedio costituito da fibre circonferenziali miocardiche orientate in senso circolare. Queste sono le componenti principali della deformazione miocardica: la regione subendocardica contribuisce principalmente alla meccanica longitudinale del ventricolo sinistro, mentre lo strato intermedio e il subepicardio danno un importante contributo soprattutto al movimento di rotazione. Le fibre sono orientate come elica sinistrorsa nel subepicardio e come elica destrorsa nel subendocardio, per cui le fibre ruotano secondo una direzione antioraria dall'epicardio all'endocardio con un gradiente angolare di circa 80° . Pertanto, durante la sistole osserviamo una deformazione tridimensionale la quale può essere espressa nelle tre coordinate ventricolari:

- un accorciamento longitudinale
- un accorciamento circonferenziale
- un ispessimento radiale

Strain longitudinale

Lo strain longitudinale rappresenta la deformazione miocardica lungo l'asse base - apice. Fisiologicamente il miocardio ventricolare si accorcia in senso base -apice con riduzione della distanza fra i punti, quindi lo strain longitudinale è rappresentato da curve negative in sistole, positive in diastole. Lo strain longitudinale si calcola in 2-3 e 4 camere apicali. Questo viene calcolato nei 17 segmenti in cui viene suddiviso il ventricolo sinistro, con la possibilità di fare la media dei diversi valori, ottenendo lo strain globale che esprime in modo quantitativo la funzione ventricolare sistolica globale.

Strain radiale e circonferenziale

Lo strain radiale rappresenta la deformazione miocardica verso il centro della cavità, e corrisponde all'ispessimento ed all'assottigliamento miocardico durante la sistole e la diastole cardiaca. Le curve di strain rate in sistole risultano positive, dal momento che in questa fase del ciclo cardiaco la distanza fra gli speckles aumenta rispetto al valore di base. Queste misurazioni vengono effettuate prevalentemente su sezioni parasternali asse corto.

Lo strain circonferenziale rappresenta l'accorciamento delle fibre miocardiche lungo la direzione del perimetro ventricolare, quindi avremo curve di strain rate negative in sistole a causa della diminuzione delle distanze fra gli speckles.

Rotazione e torsione

La rotazione del ventricolo è il movimento che esso compie intorno al proprio asse longitudinale durante il ciclo cardiaco e viene espressa in gradi. Nella norma la base e l'apice ruotano in direzioni opposte: la base in direzione oraria e l'apice in direzione antioraria. La differenza tra la rotazione della base rispetto all'apice durante la sistole cardiaca è definita come angolo di rotazione e misurato in gradi. Alla fine della sistole si verifica la controrotazione diastolica del ventricolo, creando il legame fisiologico tra sistole e diastole. La funzione principale della torsione è quello di rendere uniforme la distribuzione dello stress di parete, riducendone la richiesta di ossigeno. La torsione viene stimata sommando la rotazione oraria della base del cuore alla rotazione antioraria dell'apice rapportata alla misura dell' asse longitudinale del ventricolo ed è espressa in gradi per centimetro.

1.4.3 Strain ed ischemia miocardica

La valutazione visiva della wall motion regionale è molto soggettiva ed operatore dipendente, con una scarsa riproducibilità intraoperatore ed interoperatore. Lo speckle tracking echocardiography bidimensionale ha grandi potenzialità per un uso nella pratica clinica.

Il subendocardio è la parte di miocardio che è per primo interessato da un'eventuale ischemia rispetto al centro parete e al subepicardio. Lo strain rate imaging longitudinale è quindi molto adatto allo studio dell'ischemia miocardica poiché è espressione del movimento longitudinale, proprio delle fibre longitudinali del ventricolo sinistro. Esso è più adatto degli altri tipi di deformazione allo studio dell'ischemia miocardica poiché ha un'elevata fattibilità (93% dei casi nell'ischemia acuta) e riproducibilità.

E' stato dimostrato che uno strain rate longitudinale di picco di 0.83 sec⁻¹ e uno strain rate protodiastolico di 0.96 sec⁻¹ a riposo predicono la presenza di stenosi coronaria >70%⁹². Lo speckle tracking può predire anche l'estensione della compromissione delle coronarie poiché uno strain longitudinale di picco = -17.9% delle pareti medio basali può indicare una stenosi dei tre vasi o del tronco comune con una sensibilità del 78.9% e una specificità del 79.3%⁹³.

Un recente lavoro ha indicato che uno strain longitudinale globale $\geq -17.4\%$ ha la massima sensibilità (83%) e specificità (77%) nell'identificare pazienti con coronaropatia critica⁹⁴.

E' stato inoltre dimostrato che lo strain longitudinale è significativamente ridotto nei pazienti con infarto miocardico acuto, correlando in modo significativo con l'area infartuale⁹⁵ e con la frazione d'eiezione⁹⁶. In particolare è stato dimostrato che un valore di strain longitudinale globale di -15% può predire la transmuralità dell'infarto⁹⁷ e che lo strain longitudinale globale può indicare la

presenza di stenosi coronarica significativa in pazienti con sindrome coronarica acuta senza depressione del tratto ST⁹⁸.

Inoltre con lo strain longitudinale globale si può seguire il follow up della funzione sistolica globale e regionale del ventricolo sinistro successivi a riperfusione⁹⁹ e l'efficacia della terapia in corso.

I picchi sistolici di strain e strain rate longitudinali si sono dimostrati ridotti nei segmenti che all'analisi visiva risultavano normocinetici ma che venivano irrorati da un'arteria stenotica (>70%); alcuni studi hanno anche riportato una buona correlazione tra deformazione miocardica, numero di arterie stenotiche e progressione della stenosi nei diversi controlli ^{93 91}.

1.5 CALCIUM SCORE

E' stato dimostrato che la deposizione di calcio a livello della placca aterosclerotica è un fenomeno frequente, precoce e progressivo. La presenza di calcio (e la sua quantificazione attraverso uno score) a livello delle coronarie, valutata mediante TC, è predittivo di aterosclerosi e di eventi cardiovascolari.

In un recente studio è stato dimostrato che la presenza di placca coronarica calcifica fa passare i pazienti asintomatici da un piano di prevenzione primaria a un piano di prevenzione secondaria¹⁰⁰.

Tuttavia l'indagine coronarica mediante TC, soprattutto in Italia, è scarsamente diffusa come screening per il discutibile uso di un elevato numero di radiazioni ionizzanti .

Comunque, la deposizione di calcio secondaria al processo aterosclerotico può interessare anche altre strutture cardiache , valutabili con ecocardiografia standard: la valvola aortica, l'annulus e l'apparato valvolare mitralico e le pareti dell'aorta ascendente.

Infatti la presenza alterazioni sclero-calcifiche della valvola aortica (associate o meno a stenosi), dell'annulus mitralico e dell'aorta ascendente sono risultate associate a morbilità e mortalità cardiovascolare, prevalentemente coronarica in numerosi studi, come il Cardiovascular Health Study, il Framingham Study, il MESA Study,^{101,102,103,104,105}. In particolare è stato dimostrato che il riscontro di calcificazione dell'arco aortico è risultata associata a cardiopatia ischemica, stroke e vasculopatia periferica¹⁰⁶. Inoltre recenti studi hanno mostrato che la sclerosi valvolare aortica , presente nel 25% dei soggetti > 65 anni, è un fattore di rischio indipendente di mortalità cardiovascolare e che condivide alcuni fattori patogenetici con il processo aterosclerotico in altre sedi arteriose (fattori di rischio cardiovascolari, fattori genetici e cascata regolatoria degli osteoblasti, disfunzione endoteliale¹⁰⁷).Nel Framingham Study è stato dimostrato che la calcificazione dell'annulus mitralico è associata ad un incremento del rischio cardiovascolare, in particolare per ogni aumento di 1mm di calcificazione, il rischio di incidenza di malattia cardiovascolare e di mortalità per tutte le cause aumenta del 10%¹⁰⁴. La sclerosi valvolare aortica inoltre si correla allo spessore miointimale carotideo, anche in soggetti sani¹⁰⁸.

In recenti studi sono stati avanzati degli score semiquantitativi che esaminano la presenza e l'estensione di calcificazioni in una o più strutture cardiache all'esame ecocardiografico bidimensionale^{109,110,111}.

2 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo principale del presente studio è quello di valutare il valore diagnostico di un esame ecografico integrato coinvolgente cuore-coronarie-carotidi nello stimare la presenza di placche coronariche (cioè la capacità di predire il risultato dell'esame coronarografico in termini di presenza o assenza di malattia coronarica significativa) in soggetti a rischio medio-alto di malattia aterosclerotica con indicazione ad eseguire una coronarografia in regime elettivo, al fine di stratificare ed individualizzare il rischio soggettivo, per formulare una strategia preventiva specifica.

In tale esame verranno eseguiti un eocardiogramma basale con definizione della massa ventricolare sinistra indicizzata in g/m² per individuare l'eventuale presenza di ipertrofia ventricolare sinistra (> 110 g/m² per le donne e > 125 g/m² per gli uomini) e per definire il calcium score a livello delle valvole e della radice aortica, a seguire un' ecografia dei tronchi sovraaortici mirata alla misurazione dello spessore miointimale carotideo, misurato in mm, con definizione di presenza/assenza di ispessimento miointimale (>0.9 mm) o placca (> 1.2 mm), inoltre verrà misurata la rigidità arteriosa in sede carotidea con metodica Echotracking, quindi la velocità flusso basale dell'arteria interventricolare anteriore e lo strain longitudinale ventricolare sinistro .

Viene definita malattia coronarica significativa la presenza di almeno una stenosi coronaria superiore al 50% identificata con la coronaroangiografia quantitativa standard.

Scopo secondario dello studio sarà definire quale tra i parametri registrati con le diverse tecniche sia maggiormente predittivo di malattia coronarica significativa.

3 MATERIALI E METODI

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Questo è uno studio multicentrico che ha coinvolto 9 centri cardiologici in Italia (Dipartimento di Cardiologia 4, AO. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Università degli Studi di Milano – Bicocca, Milano; AO S. Gerardo Monza, , Centro Ipertensione Arteriosa; Dipartimento cardiovascolare, Ospedale dell' Angelo, Mestre-Venezia; Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Pisa ; Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma ;Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Messina ;Dipartimento di Cardiologia, Spedali Civili di Brescia ;Clinica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Brescia, Spedali Civili ;Cardiologia, Ospedale S. Giovanni, Roma, ;Laboratorio di imaging Cardiovascolare, Dipartimento Cardiologico, Università di Pisa)

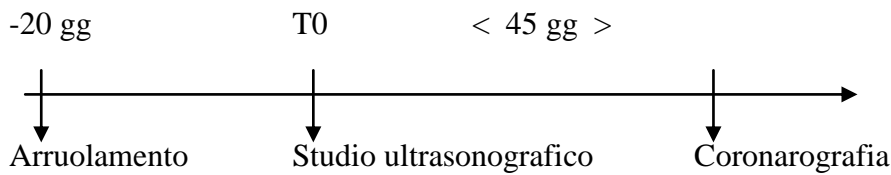
Ogni centro ha arruolato pazienti con rischio cardiovascolare medio elevato e già programmati per l'esecuzione di una coronaroangiografia.

Dopo la raccolta dei dati anagrafici, anamnestici, dei fattori di rischio, della terapia in atto, la visita, e l'acquisizione del consenso informato, ogni paziente arruolato è stato studiato con un esame ecografico integrato cuore-coronarie-carotidi con le seguenti valutazioni:

- Studio ecocardiografico transtoracico completo
- Studio dello strain imaging di parete valutato sulle proiezioni apicali
- Studio del flusso coronarico a livello della coronaria discendente anteriore calcolato a livello prossimale e distale.
- Calcolo del calcium score
- Calcolo dell'intima media thickness carotidea
- Calcolo della stiffness di parete carotidea

Ogni paziente è stato sottoposto ad esame coronaroangiografico (già programmato) per dimostrare la presenza o l'assenza di malattia coronarica significativa (presenza di stenosi coronarica superiore al 50% a livello della coronaria discendente anteriore e/o in altro dei due rami coronarici principali, circonflessa e coronaria destra).

Schema dello studio



3.2 POPOLAZIONE

Abbiamo arruolato 313 soggetti di entrambi i sessi (186 maschi, 127 femmine) selezionati perché presentavano un rischio medio-alto di malattia coronarica secondo le linee guida ESC/ESH, o test provocativo positivo, ed erano candidati ad una coronaroangiografia entro 45 giorni dall'arruolamento nello studio.

Tutti i soggetti hanno acconsentito liberamente di partecipare allo studio dopo essere stati informati riguardo alle modalità, alle procedure impiegate e agli scopi dello studio; è stato ottenuto inoltre un consenso informato in conformità con la dichiarazione di Helsinki.

Il protocollo dello studio è stato approvato dai Comitati Etici degli Istituti coinvolti

3.3 CRITERI DI ESCLUSIONE

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti se:

- Avevano una storia di infarto cardiaco
- Avevano già subito un intervento di rivascolarizzazione miocardica con bypass aorto coronarico o PCI con posizionamento di stent
- Avevano aritmie (eccetto che per extrasistolia isolata e fibrillazione atriale con normale frequenza di conduzione ventricolare)
- Presentavano scarsa qualità della finestra acustica.
- Erano in gravidanza o allattamento
- Presentavano una storia di allergia ai mezzi di contrasto per coronaroangiografia
- Presentavano una condizione che diminuiva le possibilità di ottenere dati affidabili (obesità severa, BPCO stadio III-IV)

3.4 VALUTAZIONI CLINICHE

Storia clinica

All'inizio dello studio è stata raccolta l'anamnesi di ciascun paziente, con particolare attenzione alla patologia cardiovascolare, per definire il Risk score e quindi la sua arruolabilità nello studio.

E' stato infatti indagato se il paziente avesse avuto una storia pregressa di infarto miocardico (criterio di esclusione dallo studio), angina instabile o cardiopatia ischemica stabile, pregressa storia di TIA/ictus e di arteriopatia obliterante degli arti inferiori. E' stata anche indagata la presenza di altri fattori di rischio quali ad esempio, diabete, ipertensione, dislipidemia e l' eventuale familiarità per malattia coronarica, stroke, diabete, dislipidemia e ipertensione.

Farmaci assunti

All'inizio dello studio sono stati inoltre registrati i farmaci assunti dal paziente al momento dell'arruolamento. In particolare sono stati riportati le seguenti categorie di farmaci: nitrati, antiipertensivi, antidiabetici orali o insulina, antilipemizzanti, anticoagulati e antiaggreganti.

Esame obiettivo

Il paziente è stato visitato all'ingresso nello studio per definire accuratamente il risk score del paziente e la sua adeguatezza a eseguire gli esami diagnostici in studio. Durante la visita sono stati rilevati i parametri antropometrici, la pressione arteriosa sistolica e diastolica e la frequenza cardiaca.

Esami Di Laboratorio

Per ogni paziente sono stati raccolti i più recenti valori di creatinina, colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi, glicemia e emoglobina per ulteriormente definire il rischio cardiovascolare del paziente.

3.5 PROCEDURE DI IMAGING

Le procedure di imaging sono state acquisite in tutti i centri con l'ecografo Esaote mylab 70 dotato di sonda phase array 3,5 Mhz per lo studio cardiaco e sonda lineare 7.5 Mhz per lo studio della arteria carotide .

3.5.1 Esame ecocardiografico completo

Per ogni paziente è stato acquisito un esame ecografico completo comprendente registrazione della sezione parasternale asse lungo e asse corto, apicali 4, 2 e 3 camere, ventricolo destro e sottocostale

per le principali analisi di morfologia e funzione cardiache. In caso di valvulopatia, anche questa patologia è stata valutata e documentata.

Sono stati considerati i seguenti parametri ecocardiografici essenziali :

- La misurazione dei diametri del setto, parete posteriore e ventricolo sinistro telediastolico e telesistolico in M-mode.
- Calcolo della massa cardiaca indicizzata secondo la formula di Devereaux
- Acquisizione del volume telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro in 4 camere e 2 camere. Dai volumi ricavati è stata ricavata la frazione di eiezione utilizzando la metodica Simpson biplana.
- Per la valutazione della cinesi regionale è stato calcolato il Wall Motion Score Index.
- Per la valutazione della funzione diastolica è stato utilizzato il profilo Doppler del flusso transmitralico ottenuto in 4 Camere (velocità onda E e onda A e il rapporto E/A) ed è stato eseguito il TDI a livello del margine settale e laterale della mitrale. (onda S',E' e A')

3.5.2 IMT e distensibilità arteriosa

Il diametro dell'arteria carotide e la distensibilità arteriosa vengono valutati tramite metodica ultrasonografica echotracking (My Lab70 Esaote). Tale tecnica consente di acquisire i dati in radiofrequenza riflessi dall'arteria carotide. La sonda è costituita da un trasduttore piezoelettrico altamente focalizzato che opera ad una frequenza di 7,5 MHz¹⁵.

Anche il valore di IMT viene ottenuto mediante misurazione con echotracking: tale metodica, utilizzando un segnale in radiofrequenza, garantisce una precisione da 6 a 10 volte superiore rispetto agli altri sistemi di immagine video standard.

Le misurazioni vengono condotte ponendo il paziente in posizione supina, con il collo in parziale estensione e ruotato controlateralmente al lato della misurazione. La possibile deformazione dell'arteria, associata con il posizionamento sulla cute sovrastante della sonda viene minimizzata usando una soluzione conduttrice in gel e cercando di evitare l'eccessiva compressione meccanica del vaso.

Al fine di ottimizzare l'acquisizione dell'immagine della parete arteriosa il trasduttore ed il fascio ultrasonografico sono posizionati a circa 90° rispetto all'asse maggiore del vaso, sulla base dell'immagine B dimensionale e l'ecocolordoppler.

Il calcolo **QAS (Quality Arterial Stiffness)** misura in automatico le variazioni del diametro dell'arteria tra la fase sistolica e diastolica, e a partire da questi valori il software deriva

automaticamente il coefficiente di distensibilità, il coefficiente compliance, la rigidità alfa, la rigidità beta, la pulse wave velocity locale¹¹².

In particolare il coefficiente di distensibilità è ottenuto dalla seguente formula:

$$Dist (kPa-1) = (2D \cdot \Delta D) + \Delta D^2 / D^2 \cdot \Delta P$$

dove D = diametro in diastole, ΔD = variazione diametro in sisto-diastolico, ΔP = pressione arteriosa locale.

Per calibrare le misurazioni a livello carotideo è necessaria la misurazione della pressione arteriosa che è stata ottenuta a livello dell'arteria brachiale immediatamente prima dell'acquisizione ultrasonografica, tramite un apparecchio semiautomatico ripetendo la misurazione per tre volte .

Il sistema acquisisce direttamente sei cicli di misure in successione sia della distensibilità che del diametro e le rispettive deviazioni standard con le medie delle misurazioni. Per ciascuna carotide (destra e sinistra) sono state acquisite almeno 3 immagini, così da ottenere almeno due dati completi per ciascun paziente. Due sono gli indicatori di una corretta misurazione: bassi valori di deviazione standard delle medie delle misurazioni e la persistenza per diversi cicli cardiaci di un'onda pressoria con morfologia costante.

Per la misurazione dell'**IMT carotideo** è necessaria l'impostazione del relativo setting (Tools-**QIMT**). Con il metodo precedentemente descritto viene individuata la carotide comune. Le misurazioni avvengono a circa 3cm dalla biforcazione, in modo automatico da parte del software, dopo aver impostato manualmente il cursore relativo al centro del vaso e a livello del bulbo carotideo. Le acquisizioni possono avvenire in modo corretto quando è presente per più cicli cardiaci un basso valore di risposta (< 30) che si identifica come un numero verde e regolarmente pulsante sullo schermo, e quando il vaso visualizzato in modo trasversale e parallelo al piano viene evidenziato sul bordo endoteliale da una linea verde continua.

Vengono acquisite 3 serie di misurazioni, mantenendo una DS minore di 0.05 per la media dei valori rilevati. Le acquisizioni riguardano sia la carotide destra che quella sinistra.

Inoltre durante l'esame viene visualizzata l'arteria carotide comune, l'interna e l'esterna per la valutazione di un'eventuale presenza di placche aterosclerotiche. Una placca viene considerata tale se le sue dimensioni superano 1.6 mm di spessore⁷⁴.

Flusso coronarico basale

Lo studio della coronaria discendente anteriore viene effettuato con il paziente supino o con leggero decubito laterale sinistro a seconda dei diversi gradi di impedenza acustica. La sonda impiegata è quella convenzionale con una frequenza di emissione in armonica fondamentale da 1,6 a 2,5 e utilizzando il segnale di ritorno in seconda armonica.

L'approccio allo studio coronarico prevede tre fasi:

- una prima fase riguarda il riconoscimento della struttura anatomica di riferimento in imaging B-mode, utilizzando la sezione parasternale asse lungo che permette di orientare la sonda per l'individuazione della coronaria discendente anteriore.
- una seconda fase riguarda lo studio del decorso dell'arteria coronarica discendente anteriore e questa va fatta sotto guida color Doppler mantenendo alti i filtri di parete e adeguando la scale della PRF a seconda dei segnali repertati
- una terza fase riguarda la quantificazione delle velocità del flusso nei diversi distretti esplorati e questa va fatta con l'impiego della funzione Doppler pulsato, avendo cura di mantenere velocità di campionamento e filtri di parete molto bassi.

3.5.3 Strain e Strain Rate

Per lo studio sono state utilizzate le proiezioni apicali: 4 camere, e 2 camere 3 camere (facoltative). Per questa valutazione possono essere utilizzate le proiezioni apicali già acquisite per l'esame ecocardiografico standard, se tali acquisizioni comprendono il massimo diametro longitudinale del ventricolo sinistro, al fine di acquisire l'apice cardiaco ed è necessario che sia visualizzato l'anello della valvola mitrale, senza includere il deflusso aortico. E' importante anche la buona visualizzazione del bordo endocardico. Lo strain imaging è stato valutato off-line, pertanto durante l'esame ecocardiografico le immagini da studiare sono state archiviate in video clips. Per rendere possibile tale elaborazione è fondamentale all'inizio dell'esame posizionare con attenzione gli elettrodi dell'ECG sul torace del paziente in modo da ottenere un buon tracciato ECG . L'acquisizione è stata fatta con immagini con frame rate minimo di 30 Hz (range ottimale 50-70Hz), con l'angolo di insonazione più stretto possibile e alla profondità di campo più bassa, al fine di ottenere l'immagine più grande possibile del ventricolo.

In post processing viene poi effettuata l'analisi semiautomatica dello strain rate imaging bidimensionalmente. E' quindi possibile tracciare lo spostamento degli speckles nel tessuto miocardio frame by frame attraverso l'intero ciclo cardiaco. Il software è interattivo in quanto l'interfaccia endocardio-cavità è tracciata semiautomaticamente (si marcano un minimo di 3 punti),

mentre una seconda traccia epicardica viene generata automaticamente. Il software divide poi ogni immagine ottenuta in 6 segmenti miocardici dandone una rappresentazione colorimetrica (rosso indica buona contrazione sistolica, blu contrazione non in fase, discinesia) e numerica (di norma strain e strain rate sono negativi), inoltre vengono generati grafici con curve sistodiastoliche segmentarie e una curva tratteggiata in bianco che indica il valore di strain e strain rate della singola sezione.

3.5.4 Calcium score cardiaco

Lo studio del calcium score viene eseguito utilizzando le proiezioni acquisite durante l'esame ecocardiografico completo. In particolare per lo studio dei depositi di calcio a livello della valvola mitrale e aortica vengono utilizzate le proiezioni parasternali e apicali mentre per lo studio dell'aorta ascendente viene utilizzata la proiezione parasternale asse lungo. Il Calcium score totale è stato calcolato come sommatoria del punteggio ottenuto per ciascuno dei seguenti parametri (massimo punteggio: 8).

Sclerosi Valvola aortica

L'aspetto ecografico di ogni cuspidi aortica è stato valutato utilizzando una scala semiquantitativa da 0 a 3.

- 0= normale: spessore < 2 mm, non iperreflettenza da fibrosi
- 1 = lieve: spessore > 2 mm, aumentata riflettenza
- 2= moderata: spessore > 4 mm, aumento diffuso ecogenicità della cuspidi
- 3= severa: spessore > 6mm, marcata iperreflettenza

Una volta definito lo score per ogni cuspidi è stata calcolata anche la media degli score delle cuspidi.

Calcificazione anulus mitralico

La presenza di calcificazione a livello dell'anulus mitralico è stata descritta attraverso la seguente scala semiquantitativa:

- 0 assente
- 1 lieve= < 5 mm
- 2 moderata= 5-10 mm
- 3 severa= > 10 mm

Fibrocalcificazione pareti aorta ascendente

La fibrocalcificazione è stata giudicata presente se lo spessore della parete anteriore o posteriore è >2.2mm, con associata iperecogenicità

Calcificazione testa muscolo papillare

E' stata valutata la presenza della calcificazione della testa del muscolo papillare (Assente= 0 presente =1)

3.5.5 Coronaroangiografia

L'angiografia coronarica è stata effettuata entro 45 giorni dall'esame ecografico integrato , senza che fossero occorsi nell'intervallo trascorso tra la valutazione ecografica e l'esame coronarografico eventi significativi. Nello studio, l'angiografia coronarica è stata eseguita utilizzando le proiezioni obliqua anteriore destra e sinistra utilizzando sia angolazioni craniali che caudali.

La presenza di una stenosi superiore al 50% è stato considerato criterio di positività per malattia ischemica coronarica.

3.6 ANALISI DEI DATI

A tutti i centri partecipanti è stato fornito uno stesso software implementato per la raccolta di tutti i dati previsti dallo studio.

Sono state valutate tutte le variabili ottenute dall'esame ultrasonografico integrato e dalla coronarografia e sono state eseguite, per ogni variabile, delle analisi di tipo descrittivo: media, mediana, deviazione standard, interquartile, valore minimo e valore massimo per le variabili continue; frequenze relative e assolute per le variabili categoriche.

Per valutare la distribuzione di normalità delle variabili raccolte, ne è stata fatta una rappresentazione grafica e sono stati calcolati dei test per la normalità (test di Shapiro-Wilk e/o test di Kolmogorov-Smirnov).

Le variabili con una distribuzione non normale, sono state normalizzate applicando la trasformazione più adatta al singolo caso (logaritmo, rapporto, trasformazione di box-cox,...).

Poiché lo scopo primario dello studio è quello di valutare se l'entità del danno d'organo cardiaco e vascolare valutato con tecniche ultrasonografiche (ecografia tradizionale, IMT, distensibilità di parete arteriosa, velocità flusso LAD, strain imaging e calcium score) è correlata a quella rilevata con la coronarografia (considerata il "gold standard", il metodo ottimale), sono state costruite le

curve ROC (Receiver Operating Characteristic)¹¹³. Oltre al confronto tra ogni singola tecnica ed il gold standard è stato effettuato anche il confronto tra di esse .

Quindi i pazienti sono stati classificati in “sani” e “malati” (secondo criteri già noti) a seconda di ogni singola tecnica, sia invasiva che non. Queste suddivisioni sono state confrontate tra loro attraverso l'uso della statistica Kappa.

Il software SAS 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina) è stato utilizzato per tutte le analisi. Un p-value inferiore a 0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

4 RISULTATI

Abbiamo studiato 313 pazienti, selezionati perché a rischio cardiovascolare medio-elevato e candidati ad una coronarografia in regime di elezione per un esame di secondo livello (test ergometrico, ecostress o scintigrafia miocardica) positivo: come si evince dalla tabella 1 avevano un'età media di 64.78 ± 10.53 anni, il 59% era di sesso maschile, erano lievemente sovrappeso (BMI 26.27 ± 3.9 g/m²), con una pressione sistolica media di 127.67 ± 19.87 mmHg e diastolica media di 77.19 ± 10.93 mmHg (pressione centrale misurata a livello carotideo), quindi pazienti in discreto controllo pressorio.

Il 57.48% dei pazienti è risultato positivo all'esame coronarografico, presentando almeno una stenosi coronarica significativa (cioè > 50%): di questi pazienti il 9.86% presentava una stenosi del tronco comune, il 41.84 % dell'arteria interventricolare anteriore (IVA), il 25.51% dell'arteria circonflessa (Cx) e il 30.27% della coronaria destra (CD).

I pazienti presentavano una velocità media di flusso basale sull'IVA prossimale di 51.10 ± 27.72 cm/sec e sull'IVA distale di 44.43 ± 29.04 cm /sec, entrambi al di sotto del cut off (70 cm /sec) proposto da studi recenti come significativo per un incremento di velocità sull'IVA⁹⁰.

Per quanto riguarda lo studio della struttura e della funzione delle arterie, i pazienti avevano uno spessore miointimale medio misurato con Echotraking a radiofrequenza (QIMT) di 757.49 ± 165.20 μ, quindi non presentavano ispessimento miointimale secondo i cut off classici⁷⁴.

Per quanto riguarda i dati di funzione arteriosa, i pazienti avevano una PWV nella norma (9.38 ± 2.74 m/s), una distensione di 317.853 ± 2.742 μ e un coefficiente di distensibilità carotidea misurata con Echotraking a radiofrequenza (QAS) di 0.97 ± 0.51 . kPa-1. Un dato interessante è che il 56.29% dei pazienti presentava almeno una placca carotidea significativa, esattamente la stessa percentuale dei pazienti risultati positivi all'esame coronarografico: si può ipotizzare che siano i medesimi pazienti che manifestano processi aterosclerotici in più distretti.

Per quanto riguarda i parametri ecocardiografici classici, i pazienti avevano mediamente un diametro telediastolico ventricolare sinistro conservato (49.96 ± 7.10 mm), una massa ventricolare sinistra media indicizzata per BSA entro il range di normalità (104.40 ± 35.01 g /m²), una geometria normale (RWT 0.42 ± 0.08) e una funzione sistolica globale conservata (FE 58.36 ± 11.38 %). Inoltre presentavano indici di contrattilità longitudinale al TDI ai limiti inferiori di norma (onda s' laterale 8.42 ± 3.11 cm /s).

Lo strain globale medio in 4 camere (deformazione longitudinale) era mediamente ai limiti inferiori di norma: di poco sotto il range di normalità (-18.21 ± 4.87 %) se consideriamo il cut off a - 19%,

invece è in range se consideriamo il cut off a -17.4 % proposto da studi recenti come predittivo di coronaropatia critica⁹⁴.

Per quanto riguarda i parametri ematochimici, nella nostra popolazione i valori medi di colesterolo totale erano di 189.56 mg/dl, di colesterolo LDL di 116.22 mg/dl, di trigliceridi 131.68 mg/dl, di glicemia 110.24 mg/dl e di creatinina 0.95 mg/dl.

Il rischio cardiovascolare calcolato secondo il Framingham risk score a 10 anni è risultato pari al 15.33%, quindi un livello di rischio medio per coronaropatia. Inoltre il 21.16% dei pazienti aveva una storia di coronaropatia, il 72.01% era iperteso, il 4.44% aveva storia di stroke, il 28.33% era affetto da diabete mellito, il 66.21% era affetto da dislipidemia, il 29.69% fumava e il 56.31% aveva familiarità per malattie cardiovascolari.

Dividendo i pazienti in due gruppi a seconda della presenza o assenza di coronaropatia significativa (G1 e G0, rispettivamente), questi non differivano per età (65.63 ± 10.40 anni vs 63.52 ± 10.70 anni) e BMI (26.22 ± 3.57 vs 26.08 ± 4.30 g/m²), come si evince dalla tabella 2.

Ma il gruppo con stenosi coronarica (G1) aveva una maggiore velocità di flusso coronarico prossimale (60.20 ± 35.64 vs 42.75 ± 10.67 cm/sec, $p < 0.0003$) e distale (51.59 ± 37.22 vs 35.93 ± 9.43 cm/sec $p < 0.0145$): effettivamente i nostri dati supportano l'ipotesi che chi ha coronaropatia ha aumento delle velocità di flusso coronarico basale.

Inoltre il gruppo G1 presentava un IMT significativamente maggiore, anche se entro i limiti di normalità (791.93 ± 154.63 vs 700.82 ± 159.62 μm, $p < 0.0001$), così come erano significativamente maggiori la PAS (130.93 ± 20.98 mmHg vs 124.51 ± 18.04 mmHg, $p < 0.02$); la PAD (79.04 ± 11.42 vs 75.39 ± 29.88 , $p < 0.016$) e la PWV (9.64 ± 2.44 vs 9.06 ± 3.11 m/sec, $p < 0.0134$), pur non essendoci altre differenze statisticamente significative negli altri parametri di funzione arteriosa (figura 1 e 2).

Per quanto riguarda i dati ecocardiografici, i due gruppi non differivano per i parametri ecocardiografici classici, mentre G1 presentava peggiori parametri di deformazione longitudinale (2D strain) in 4 camere (strain globale 4 camere -17.82 % vs -19.56%, $p < 0.0123$): i nostri dati confermano quindi che lo speckle tracking si altera più precocemente della funzione sistolica globale e della cinesi segmentaria misurati con le metodiche convenzionali. Inoltre i soggetti del gruppo G1 mostravano un livello di calcium score più elevato rispetto a G0 (2.36 ± 1.90 vs 1.47 ± 1.50 , $p < 0.0001$), manifestando così un maggior grado di calcificazione valvolari e delle pareti dell'aorta ascendente, che sono state da recenti studi correlate a maggior incidenza di coronaropatia¹⁰¹⁻¹⁰⁵ (figure 3 e 4).

Dal punto di vista dei dati ematochimici, i soggetti del gruppo G1 presentavano maggiori trigliceridi plasmatici (136.65 ± 65.37 vs 116.80 ± 56.19 mg/dl $p < 0.0106$) e una maggiore glicemia basale (113.58 ± 37.73 vs 106.13 ± 34.28 mg/dl $p < 0.0345$), ma non differivano significativamente per colesterolemia totale e frazionata.

Da ultimo, il gruppo G1 mostrava un peggior livello di rischio cardiovascolare calcolato con il Framingham risk score (18.10 ± 12.08 vs 12.01 ± 8.05 %, $p < 0.0001$), pur essendo entrambi i gruppi in una classe di rischio medio.

Dividendo G1 in sottogruppi a seconda del numero di coronarie malate, i nostri dati mostrano che le variabili che correlano col numero di vasi malati sono il flusso coronarico prossimale ($p < 0.001$), il flusso coronarico distale ($p < 0.009$), l'IMT carotideo ($p < 0.001$), lo strain globale 4 camere ($p < 0.01$), il calcium score ($p < 0.0001$) e lo score di rischio cardiovascolare ($p < 0.0006$)

Si mantengono le correlazioni tra numero di vasi malati e flusso coronarico prossimale, IMT e strain globale 4C anche correggendo per trigliceridi e creatinina (rispettivamente $p = 0.0003$, $p = 0.0003$ e $p = 0.0273$) e per creatinina e rischio cardiovascolare ($p = 0.0007$, $p = 0.0196$ e $p = 0.05$). (tabella 3)

All'analisi multivariata con modello di regressione logistica con outcome binario, di tutti i parametri studiati i fattori indipendenti predittivi di coronaropatia significativa sono risultati essere lo spessore miointimale carotideo (OR 1.005 IC 95% 1.002-1.008 $p < 0.004$), il calcium score (OR 1.845 IC 95% 1.248- 2.726 $p < 0.0021$), la pressione arteriosa diastolica (OR 1.062 IC 95% 1.012-1.114 $p < 0.0149$) e lo strain globale 4 camere (OR 1.141 IC 95% 1.014-1.283 $p < 0.0287$), come si evince dalla tabella 4

In particolare dai nostri dati sullo studio dello speckle tracking con l'analisi della curva ROC, la presenza di coronaropatia significativa si associa a un valore di strain longitudinale globale 4 camere $> -18.47\%$ con sensibilità 53 % e specificità 71 % (AUC 0.6093, SE 0.0415, IC 0.5280-0.6905)(figura 5).

Inoltre, all'analisi con curva ROC delle velocità di flusso coronarico, la presenza di coronaropatia significativa si associa a un valore di flusso coronarico prossimale > 58 cm/s con sensibilità 32 % e specificità 92 % (AUC 0.6527, SE 0.0400, IC 0.57430.7311) e di flusso coronarico distale > 67 cm/sec (AUC 0.5917, SE 0.0364, IC 0.5204-0.6630)(figura 6).

5 DISCUSSIONE

Lo scopo principale del nostro studio è stato quello di valutare il valore diagnostico di un esame ecografico integrato cuore-coronarie-carotidi nello stimare la presenza di coronaropatia significativa in soggetti a rischio medio-alto di malattia aterosclerotica con indicazione ad eseguire una coronarografia in regime elettivo, allo scopo di personalizzare o comunque aiutare nella stratificazione del profilo di rischio cardiovascolare del singolo soggetto e di screenare più adeguatamente chi accede alla diagnostica invasiva.

Ad oggi infatti la malattia cardiovascolare rimane la principale causa di morbilità e mortalità. Il problema principale è legato al lungo tempo che intercorre tra l'inizio dello sviluppo di aterosclerosi nel giovane adulto e la sua manifestazione alcune decadi dopo. In particolare il rischio di coronaropatia dopo i 40 anni è del 49% nel maschio e del 32% nella donna². E' di primaria importanza quindi poter identificare i soggetti a rischio di eventi cardiovascolari: sebbene esistano vari modi di stratificare il rischio in un soggetto asintomatico, tra carte del rischio (Framingham Risk score, SCORE in Europa, Progetto Cuore in Italia) e indici bioumorali e strumentali, questi si adattano bene come predittori sulla popolazione generale, ma nessuno è utile nello stimare il rischio reale del singolo paziente per eventi cardiovascolari. L'uso dell'ultrasonografia si adatta bene come screening sulla popolazione, perché a basso costo rispetto a metodiche a maggior impatto rischio/beneficio e a maggior costo come la TAC e la RMN cardiaca.

I nostri risultati mostrano che effettivamente dei 313 soggetti studiati, candidati alla coronarografia per un rischio cardiovascolare medio-elevato, solo circa il 57 % è risultato positivo all'esame coronaroangiografico per stenosi significative, quindi sia critiche (>70%) che non. C'è quindi una fetta di popolazione (il 43% circa) che secondo gli score è a medio-alto rischio di coronaropatia ma ha coronarie indenni da aterosclerosi significativa, per i quali bisogna stratificare meglio il rischio di coronaropatia.

La popolazione che ha coronaropatia significativa (>50 %) non differisce dalla popolazione a coronarie indenni per quanto riguarda età, BMI e colesterolemia totale e frazionata, che potrebbero essere fattori confondenti .

Dai nostri dati risulta invece che i parametri che sono significativamente diversi tra le due popolazioni (coronaropatia significativa sì/no) e quindi si associano alla presenza di coronaropatia sono lo spessore miointimale carotideo misurato con echotraking a radiofrequenza , lo strain globale in 4 camere , il flusso coronarico basale prossimale e distale ed infine il calcium score. Non univoci sono invece i dati che descrivono la funzione arteriosa: da una parte la PWV carotidea è

significativamente diversa tra le due popolazioni, dall' altra distensione e coefficiente di distensibilità risultano non significativamente differenti.

Il fatto che i parametri di struttura e funzione arteriosa non vadano nella stessa direzione potrebbe avere due possibili spiegazioni:1) potrebbe dipendere da errori di misurazione dei centri non esperti nello studio della funzione arteriosa, dal momento che questo è uno studio multicentrico dove i dati dei singoli centri vengono immessi in un database unico elettronico 2) supportare l'ipotesi che lo spessore miointimale carotideo riflette bene il processo aterosclerotico sistemico, infatti le alterazioni cellulari e molecolari che sottostanno all'ispessimento miointimale sono implicate anche nella progressione dell'aterosclerosi (disfunzione endoteliale, aumentata adesività e permeabilità delle cellule endoteliali, aumento di molecole procoagulanti, vasocostrittive ed infiammatorie; aumento di citochine e chemochine, aumentato stress ossidativo e proliferazione e migrazione delle cellule lisce muscolari)⁷⁹. Un dato che supporta questa tesi è che il 56.29% dei pazienti presentava una placca carotidea significativa, quindi un'alterazione di grado più avanzato della struttura arteriosa, circa la stessa percentuale dei pazienti risultati positivi all'esame coronarografico: si può ipotizzare che sia la medesima popolazione che manifesta processi aterosclerotici in più distretti.

Per quanto riguarda il flusso coronarico, i nostri dati supportano l'ipotesi che chi ha coronaropatia ha maggiori velocità di flusso coronarico basale, partendo dal presupposto che una stenosi coronarica significativa determina un' accelerazione di flusso in accordo con l'equazione di continuità. Inoltre i nostri dati suggeriscono che la velocità di flusso coronarico prossimale correla sia con la presenza di malattia coronarica significativa, sia con il numero di coronarie malate.

In particolare all'analisi multivariata i parametri che dal nostro studio sono risultati fattori indipendenti predittivi di coronaropatia sono l'IMT, lo strain globale 4 camere e il calcium score.

Dello spessore miointimale abbiamo già detto; per quanto riguarda invece il calcium score i nostri risultati confermano i dati di letteratura che mostrano come la presenza alterazioni sclero-calcifiche della valvola aortica, dell'anulus mitralico e dell'aorta ascendente sono risultate associate a morbilità e mortalità cardiovascolare, prevalentemente coronarica, in numerosi studi, come il Cardiovascular Health Study, il Framingham Study e il MESA Study¹⁰¹⁻¹⁰⁵. Dai nostri dati infatti il calcium score risulta maggiore nella popolazione con coronaropatia, lo score aumenta all'aumentare del numero di vasi malati ed infine all'analisi multivariata si è rivelato predittivo di coronaropatia. Il meccanismo che possiamo ipotizzare è che la sclerocalcificazione di bulbo e radice aortica e dell'anulus mitralico abbia alcuni fattori patogenetici in comune con il processo aterosclerotico che si può sviluppare in altre sedi arteriose, primariamente coronariche (fattori di rischio cardiovascolari, fattori genetici e cascata regolatoria degli osteoblasti, disfunzione endoteliale)¹⁰⁷.

Ricordiamo infatti che la deposizione di calcio a livello della placca aterosclerotica è un evento precoce e che la presenza di calcio a livello delle coronarie, valutata mediante TC, è predittivo di aterosclerosi. Il calcium score quindi dai nostri dati si pone come buon predittore di coronaropatia .

Per quanto riguarda invece i dati ecocardiografici di speckle tracking bidimensionale , è noto che la valutazione visiva della wall motion regionale è molto soggettiva ed operatore dipendente, con una scarsa riproducibilità intraoperatore ed interoperatore. E' noto anche che strain e strain rate longitudinali a riposo predicono la presenza di stenosi coronarica critica ¹¹⁴ e lo strain longitudinale di picco può predire anche l'estensione della compromissione delle coronarie . Pochi dati esistono invece in letteratura sull'associazione dello strain longitudinale di picco e la coronaropatia non oclusiva: in un recente studio la riduzione dello strain longitudinale globale è stata associata a coronaropatia > 50 % con un accuratezza simile al wall motion score index misurato durante eco stress¹¹⁵.

I nostri risultati mostrano che lo strain globale di picco longitudinale in 4 camere, in una popolazione con FE conservata, risulta significativamente minore nella popolazione con coronaropatia, diminuisce all'aumentare del numero di vasi malati ed infine all'analisi multivariata si è rivelato predittivo di coronaropatia. Inoltre uno strain longitudinale globale < -18.47 % ha la miglior sensibilità e specificità nell'identificare la coronaropatia (53%/70%) . I nostri dati quindi sono fra i primi che associano l'alterazione dello strain longitudinale globale alla coronaropatia significativa che non ha ancora generato eventi ischemici e alla sua estensione in soggetti con normale frazione d'eiezione e cinesi segmentaria conservata. Infatti questo parametro studia la deformazione delle fibre longitudinali, prevalentemente subendocardiche, e il subendocardio è la parte di miocardio che per prima è interessata dall'insulto ischemico.⁹³.

Dai nostri risultati si evince che un'analisi integrata cuore-coronarie carotidi può quindi essere un valido complemento alle carte del rischio per identificare i soggetti più a rischio di coronaropatia e quindi meglio selezionare i pazienti da avviare allo studio coronarografico, ponendosi come alternativa a minor costo e a minor rischio /beneficio rispetto ad indagini quali TAC e RMN cardiaca.

Limiti del nostro studio sono 1) il fatto che, essendo uno studio multicentrico, i centri non hanno la stessa confidenza nell'acquisizione di tutti i dati, come per esempio i dati di funzione arteriosa, e quindi l'analisi di questi dati può essere inficiata 2) è uno studio ancora in corso, per cui i nostri risultati possono non essere quelli definitivi 3) è ancora da definirsi , con i parametri acquisiti, un modello che con meno parametri possibili, verosimilmente tra strain globale longitudinale, calcium

score , QIMT e pressione arteriosa diastolica, possa identificare i soggetti a maggior rischio di coronaropatia.

6 ILLUSTRAZIONI

Tabella 1

Descrittiva della popolazione-dati antropometrici e relativi alle coronarie

<i>Variabile</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Dev std</i>
Età (anni)	302	64.78	10.53
Sex (M)	313	186	59.42%
BMI (g/m2)	304	26.27	3.90
Stenosi coronarica > 50%	294	169	57.48%
TC	294	29	9.86%
LAD	294	123	41.84%
CX	294	75	25.51%
CD	294	89	30.27%
Flusso prossimale LAD (cm/s)	193	51.10	27.72
Flusso distale LAD (cm/s)	251	44.43	29.04

Descrittiva della popolazione-vasi

<i>Variabile</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Dev std</i>
IMT (μ)	289	757.49	165.20
SBP (mmHg)	247	127.68	19.88
DBP(mmHg)	247	77.19	10.93
Pulse Pressure (mmHg)	247	50.62	16.39
PWV RCCA(m/s)	223	9.38	2.74
Distensione RCCA (μ)	231	317.85	142.26
Coefficiente distensibilità RCCA (kPa-1)	221	0.97	0.52
Presenza di placca	302	170	56.29%

Descrittiva della popolazione- parametri ecocardiografici

<i>Variabile</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Dev std</i>
LVEDD (mm)	302	49.97	7.10
LV MASS	302	196.58	68.86
LV MASS INDEX (g/m2)	300	104.40	35.02
RWT	302	0.42	0.08
EF (%)	302	58.36	11.36
E/A RATIO	293	1.04	0.50
TDI s' laterale (cm/s)	289	8.42	3.11
GLOBAL STRAIN 4 camere (%)	214	-18.21	4.87
CALCIUM SCORE	300	1.2	1.77

Descrittiva della popolazione-fattori di rischio

<i>Variabile</i>	<i>N</i>	<i>Media</i>	<i>Dev std</i>
Colesterolo tot (mg/dl)	265	189.56	45.40
LDL (mg/dl)	231	116.22	36.81
HDL (mg/dl)	231	42.74	10.94
Trigliceridi (mg/dl)	265	131.68	77.33
Glucosio	275	110.24	36.06
Emoglobina	286	13.53	1.37
Creatinina	285	0.95	0.43
10Y CHD RISK	212	15.33	10.83
CAD (hystory)	293	62	21.16%
HYPERTENSION	293	211	72.01%
STROKE	293	13	4.44%
DIABETES	293	83	28.33%
DYSLIPIDEMIA	293	194	66.21%
SMOKE	293	87	29.69%
CVD(fam)	293	165	56.31%

Tabella 2

	<i>Stenosi coronarica NO</i>			<i>Stenosi coronarica SI</i>			<i>p value</i>	
	N	Media	Dev std	N	Media	Dev std	t-test	K-Wallis
Età (aa)	122	63.57	10.70	162	65.63	10.41	0.0952	0.1316
BMI (g/m2)	122	26.07	4.31	168	26.22	3.57	0.7577	0.4229
Flusso prossimale LAD(cm/s)	91	42.75	10.67	96	60.20	35.64	<0.0001	0.0003
Flusso distale LAD (cm/s)	106	35.93	9.43	135	51.59	37.22	<0.0001	0.0145
*IMT(μ)	117	700.82	159.62	158	791.93	154.63	<0.0001	<0.0001
SBP(mmHg)	102	124.51	18.04	133	130.92	20.97	0.0144	0.0237
DBP(mmHg)	102	75.39	9.88	133	79.04	11.42	0.0107	0.0158
PWV(m/s)	91	9.06	3.11	122	9.64	2.438029	0.1377	0.0134
*Distensione RCCA (μ)	96	326.17	136.07	125	309.71	140.33	0.3823	0.339
Coeff Distensibilità (kPa-1)	90	0.93	0.55	121	1.01	0.49	0.2426	0.1851
BETA INDEX RCCA	91	14.88	10.89	122	13.74	8.50	0.3951	0.9391
LVMi (g/m2)	119	100.69	33.90	167	106.65	36.03	0.1586	0.1799
EF (%)	121	58.97	11.74	167	58.61	10.66	0.7841	0.2966
*GLOBAL STRAIN 4C (%)	72	-19.57	4.51	131	-17.82	4.80	0.0123	0.0101
CALCIUM SCORE	118	1.47	1.50	168	2.34	1.90	<0.0001	<0.0001
10Y CHD RISK	92	12.01	8.05	115	18.10	12.08	<0.0001	<0.0001
*Colesterolo TOT (mg/dl)	113	190.37	42.33	146	189.31	48.14	0.8538	0.6961
*LDL(mg/dl)	97	119.46	35.89	128	115.03	37.08	0.3698	0.6867
HDL(mg/dl)	97	44.48	12.25	128	41.52	9.46	0.0498	0.1167
Trigliceridi (mg/dl)C	113	116.80	56.19	146	136.65	65.37	0.0106	0.0016
Glucosio (mg/dl)	118	106.13	34.286	151	113.58	37.73	0.0954	0.0345
Creatinina (mg/dl)	122	0.88	0.462	157	0.99	0.40	0.0311	<0.0001

*Parametri a distribuzione normale

Tabella 3**Trend tra i gruppi numero di vasi malati**

	<i>p-value</i>	<i>n</i>
età (aa)	0.1006	284
BMI(g/m2)	0.8223	290
Flusso prossimale LAD(cm/s)	<.0001	187
Flusso distale LAD (cm/s)	0.0091	241
IMT(μ)	<.0001	275
PWV(m/s)	0.785	213
Distensione RCCA (μ)	0.9132	221
Coeff Distensibilità (kPa-1)	0.1956	211
BETA INDEX RCCA	0.0992	213
LVMi (g/m2)	0.1856	286
EF(%)	0.2753	288
GLOBAL STRAIN 4C (%)	0.0101	203
CALCIUM SCORE	<.0001	286
Colesterolo TOT (mg/dl)	0.9479	259
LDL(mg/dl)	0.4815	225
HDL(mg/dl)	0.139	225
Trigliceridi (mg/dl)C	0.0173	259
Glucosio (mg/dl)	0.0689	269
Creatinina (mg/dl)	0.0134	279
FRS (%)	0.0006	207

Correzione per trigliceridi e creatinina

	<i>p-value</i>	<i>n</i>
Flusso prossimale LAD(cm/s)	0.0003	172
Flusso distale LAD (cm/s)	0.0639	213
IMT(μ)	0.0003	242
GLOBAL STRAIN 4C(%)	0.0273	179

Correzione per Framingham risk score

	<i>p-value</i>	<i>n</i>
Flusso prossimale LAD(cm/s)	0.0007	138
Flusso distale LAD (cm/s)	0.1238	177
IMT(μ)	0.0196	205
GLOBAL STRAIN 4 C(%)	0.0516	151

Tabella 4

Modello di regressione logistica per stenosi coronarica significativa

	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	<i>p-value</i>	<i>Chi-square score</i>
IMT	1.005	1.002 - 1.008	0.004	15.5306
CALCIUM SCORE	1.845	1.248 - 2.726	0.0021	8.1519
DBP	1.062	1.012 - 1.114	0.0149	6.5567
GLOBAL STRAIN 4 C	1.141	1.014 - 1.283	0.0287	5.2113

Figura 1

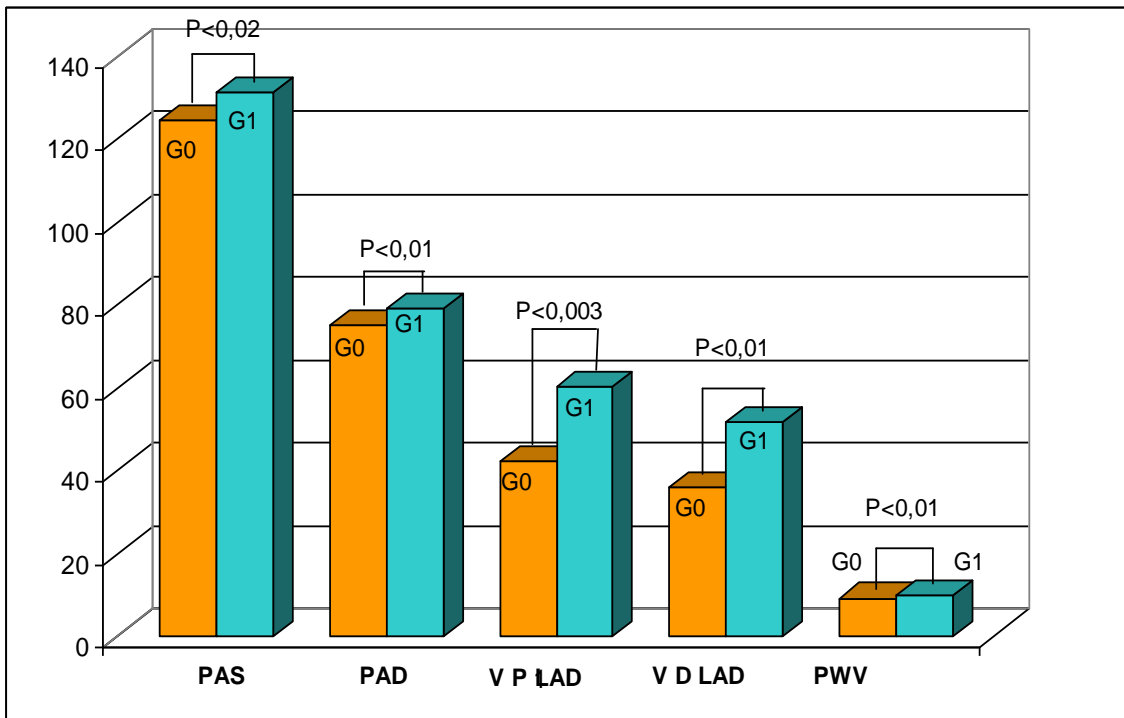


Figura 2

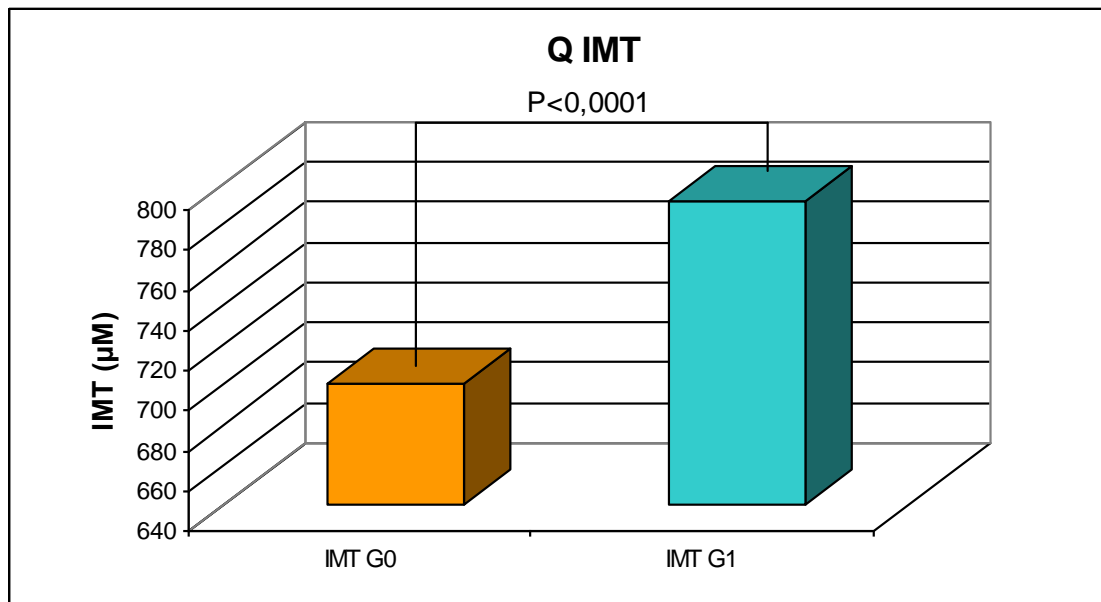


Figura 3

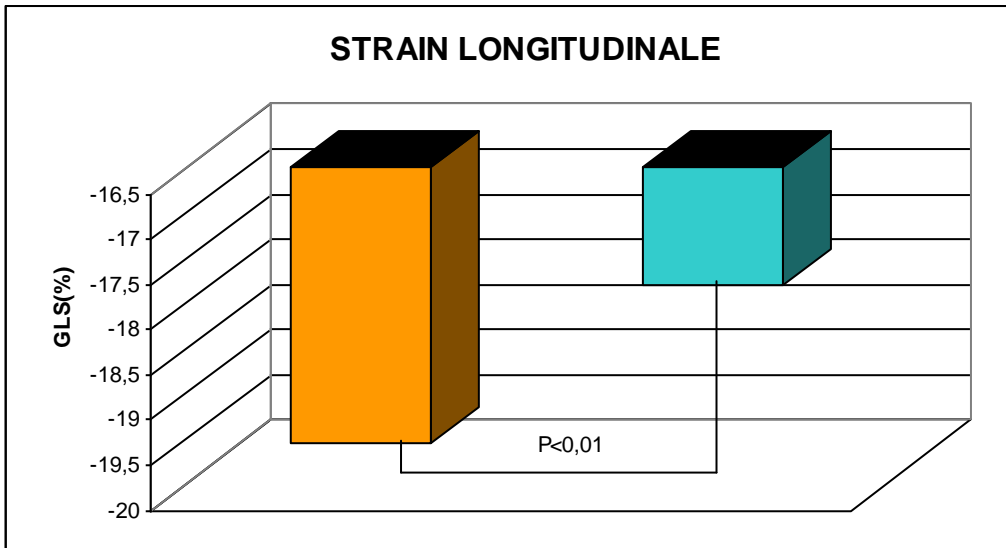


Figura 4

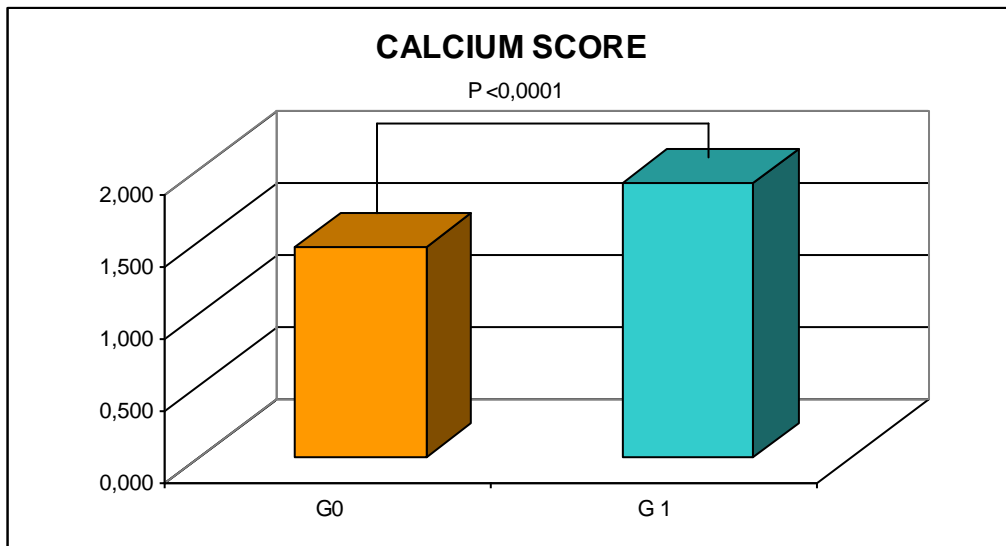


Figura 5

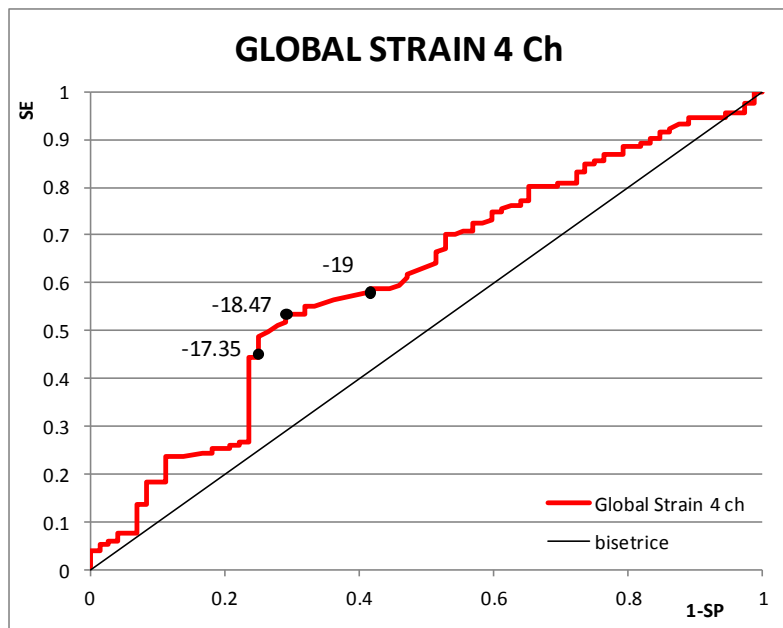
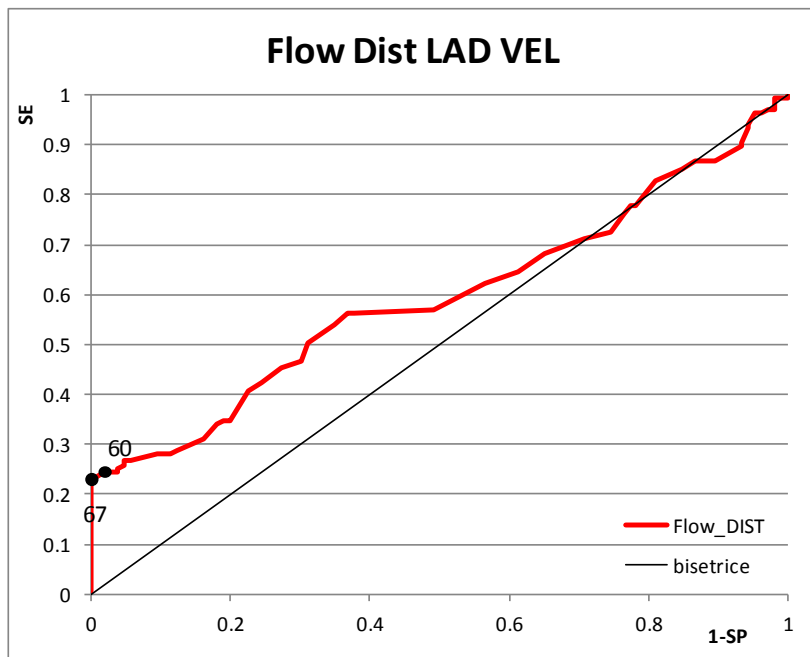
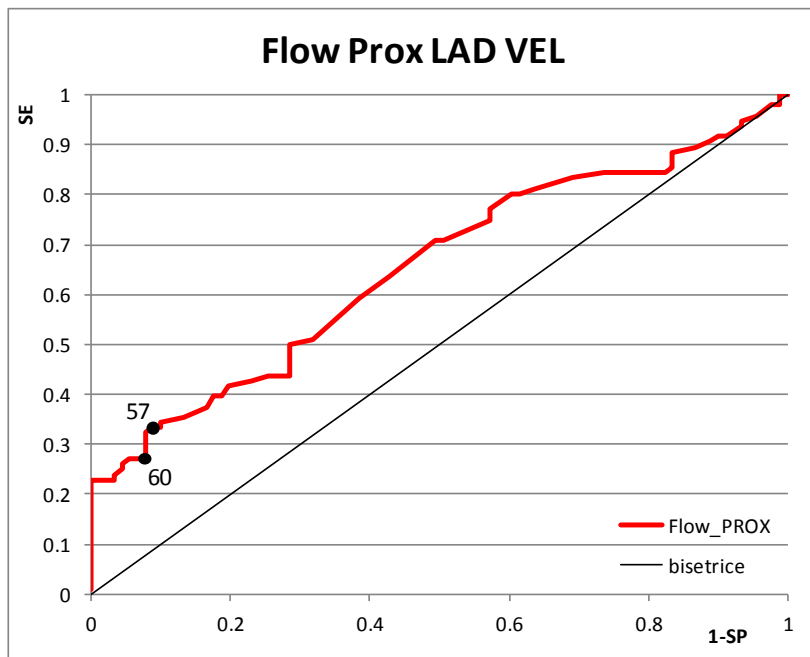


Figura 6



7 BIBLIOGRAFIA

- ¹ Roger et al, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics- 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*; 2011. 123 e 18- e 209
- ² Erbel R, Budoff M. Improvement of cardiovascular risk prediction using coronary imaging: subclinical atherosclerosis: the memory of lifetime risk factor exposure. *Eur Heart J*. 2012 May;33(10):1201-13
- ³ Pyorala K, deBacker G, Graham I, et al Prevention of coronary artery heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300-1331
- ⁴ World Health Organization. The world Health report 2002: reducing Risks, Promoting Health Life. Geneva,Switzerland: World Health Organization;2002:248
- ⁵ Perk et al., European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) *European Heart Journal* (2012) 33, 1635–1701
- ⁶ Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J III. Factors of risk in the development of coronary heart disease—six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*1961;55:33-50
- ⁷ Wilson PWF et al., Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories *Circulation* 1998;97:1837-1847
- ⁸ Donfrancesco C, Palmieri L, Cooney M-T, Vanuzzo D, Panico S, Cesana G, Ferrario M, Pilotto L, Graham I M, and Giampaoli S. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE Project: are they comparable with the SCORE charts? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010 Mar 25
- ⁹ Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A; 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007 Sep;25(9):1751-62
- ¹⁰ O'Rourke MF *Arterial Functions in Health and Disease*. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, Inc; 1982.
- ¹¹ O'Rourke MF *Arterial Stiffness* International Society of Hypertension, 1994;29-41
- ¹² Benvenuti LA, Onishi RY et al. Different patterns of atherosclerotic remodeling in the thoracic and abdominal aorta. *Clinics* 2005; 60:355-60
- ¹³ Giannattasio, C. Aortic stiffness as a predictor of coronary atherosclerosis. *Journal of hypertension* 2006, 24(12), 2347-2348

-
- ¹⁴ Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, Asmar R, Reneman RS, Hoeks AP, Breteler MM, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006 Feb 7; 113(5):657-63.
- ¹⁵ Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, et al. Expert consensus document on Arterial Stiffness: methodological issues and critical applications *European Heart Journal* 2006
- ¹⁶ Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2005; 25: 932
- ¹⁷ Laurent S, Boutouyrie P Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol*. 2007 Nov-Dec;20 Suppl 12:S45-50.
- ¹⁸ Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34:1203–1206.
- ¹⁹ Kaiser, Mullen, Bank. Brachial artery mechanics in patients with heart failure. *Hypert* 2001; 38: 1433-9
- ²⁰ Giannattasio, Failla, Stella et al. Alterations of radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995 15; 76: 381-5
- ²¹ Laurent S, Alivon M, Beaussier H, Boutouyrie P. Aortic stiffness as a tissue biomarker for predicting future cardiovascular events in asymptomatic hypertensive subjects. *Ann Med*. 2012 Jun;44 Suppl 1:S93-7.
- ²² Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, Stark N, Rammer M, Eber B. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2005;26:2657–2663.
- ²³ Giannattasio C, Capra A, Facchetti R, Viscardi L, Bianchi F, Failla M, Colombo V, Grieco A, Mancia G. Relationship between arterial distensibility and coronary atherosclerosis in angina patients. *J Hypertens*. 2007 Mar;25(3):593-8
- ²⁴ Vlachopoulos C . et al Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–27
- ²⁵ 2007 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension *J. of Hypertension* 2007; 25:1105-1187
- ²⁶ London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME Arterial Wave Reflections and survival in End-Stage Renal Failure. *Hypertension* 2001; 38(3):434-438.
- ²⁷ Shoji T, Emoto M, Shinohara K et al. Diabetes Mellitus, Aortic Stiffness and Cardiovascular Mortality in End-Stage Renal Disease. *J AM Soc Nephrology* 2001; 12(10):2117-2124.

-
- ²⁸ Giannattasio C, Failla M, Capra A, Scanziani E, Amigoni M, Boffi L, Whistock C, Gamba P, Paleari F, Mancia G. Increased arterial stiffness in normoglycemic normotensive offspring of type 2 diabetic parents. *Hypertension*. 2008 Feb;51(2):182-7.
- ²⁹ Giannattasio C, Mancia G. Arterial distensibility in humans. Modulating mechanisms, alteration in diseases and effects of treatment. *J Hypertens*. 2002 Oct; 20 (10): 1889-99
- ³⁰ Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39:10–15.
- ³¹ Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20:1307–1314
- ³² Sarnak MJ et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108:2154–2169.
- ³³ Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561–1566. OS
- ³⁴ Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345–352. OS
- ³⁵ Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (suppl II):II56–II65
- ³⁶ Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96:1432–1437.
- ³⁷ Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L Pulsatile versus Steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality *Hypertension* 1989; 13(4):392-400
- ³⁸ Heistad DD, Marcus ML Role of the vasa vasorum in nourishment of the aorta *Blood Vessels* 1979; 16:225-38
- ³⁹ Van Bortel LMAB, Struijker-Boudier HAJ, Safar ME Pulse Pressure, Arterial Stiffness and Drug Treatment of hypertension *Hypertension* 2001; 38:914
- ⁴⁰ Nichols WW, O'Rourke MF McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles Third Edition, Ed Arnold, London, Melbourne, Auckland 1990, pp 77-142, 216-269, 283-359, 398-437
- ⁴¹ Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, Boutouyrie PH, Safar ME Arterial alterations with aging and high blood pressure: a noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 1993; 13(1):90-97.

-
- ⁴² O'Rourke MF, Nichols WW Aortic Diameter, Aortic Stiffness, and Wave Reflection increase with age and Isolated Systolic Hypertension *Hypertension* 2005; 45:652
- ⁴³ McEniery C, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE, Cockcroft JR, Wilkinson IB Endothelial Function is associated with Pulse Pressure, Pulse Wave Velocity and Augmentation Index in Healthy Humans *Hypertension* 2006; 48:602
- ⁴⁴ Cockcroft JR Exploring vascular benefits of endothelium-derived nitric oxide. *AJH* 2005; 18:177S-183S
- ⁴⁵ Atkinson J. Animal models of arterial stiffness. *Adv Cardiol.* 2007;44:96-116
- ⁴⁶ Díez J. Arterial stiffness and extracellular matrix. *Adv Cardiol.* 2007;44:76-95.
- ⁴⁷ Izzo JL Jr, Mitchell GF. Aging and arterial structure-function relations. *Adv Cardiol.* 2007;44:19-34.
- ⁴⁸ Schffrin EL Vascular Stiffening and Arterial Compliance. Implications for systolic blood pressure. *AJH* 2004; 17:39S-48S
- ⁴⁹ Khoshdel AR, Thakkinstian A, Carney SL, Attia J. Estimation of an age-specific reference interval for pulse wave velocity: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2006 Jul;24(7):1231-7.
- ⁵⁰ Boutouyrie et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration *Eur Heart J.* 2010 October; 31(19): 2338–2350.
- ⁵¹ Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy B. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485–490.
- ⁵² Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085–2090.
- ⁵³ Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic stiffness of the carotid artery wall material in essential hypertensives. *Hypertension* 2000;35:1049–1054.
- ⁵⁴ Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1995;26:355–362.
- ⁵⁵ Tardy Y, Meister JJ, Perret F, Brunner HR, Arditi M. Non-invasive estimate of the mechanical properties of peripheral arteries from ultrasonic and photoplethysmographic measurements. *Clin Phys Physiol Meas* 1991;12:39–54.
- ⁵⁶ Hoeks AP, Brands PJ, Smeets FA, Reneman RS. Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med Biol* 1990;16:121–128.
- ⁵⁷ Girerd X, Giannattasio C, Moulin C, Safar M, Mancia G, Laurent S. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long term antihypertensive treatment: the Pericles study. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1064–1073.
- ⁵⁸ Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke MF. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80:1652–1659.

-
- ⁵⁹ R.V. Stadler, W.C. Karl and R.S. Lees “The application of echo-tracking methods to endothelium-dependent vasoreactivity and arterial compliance measurements” *Ultrasound in Med. & Biol.*, 1996; 22: 35-42
- ⁶⁰ P. Boutouyrie. New techniques for assessing arterial stiffness. *Diabetes & Metabolism* 34 (2008) S21-S26
- ⁶¹ Chen C-H, Ting C-T, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, Wang S-P, Chang M-S, Yin FCP. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996;27:168–175.
- ⁶² Pauca AL, O’Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932–937.
- ⁶³ . Adjji A, O’Rourke MF. Determination of central aortic systolic and pulse pressure from the radial artery pressure waveform. *Blood Press Monit* 2004;9:115–121.
- ⁶⁴ Millasseau SC, Patel SJ, Redwood SR, Ritter JM, Chowienczyk. Pressure wave reflection assessed from the peripheral pulse. Is a transfer function necessary? *Hypertension* 2003;41:1016–1020.
- ⁶⁵ Chen C-H, Ting C-T, Nussbacher A, Nevo E, Kass DA, Pak P, Wang S-P, Chang M-S, Yin FCP. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996;27:168–175.
- ⁶⁶ Weber T, Auer J, O’Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, Stark N, Rammer M, Eber B. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:2657–2663.
- ⁶⁷ Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O’Rourke M, CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113:1213–1225.
- ⁶⁸ Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 2001;38:1461–1466.
- ⁶⁹ Weber T, Auer J, O’Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, Stark N, Rammer M, Eber B. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:2657–2663.
- ⁷⁰ Wilkinson IB, MacCallum H, Hupperetz PC, van Thoor CJ, Cockcroft JR, Webb DJ. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenalin in man. *J Physiol* 2001;530:541–550.
- ⁷¹ Albaladejo P, Copie X, Boutouyrie P, Laloux B, Declere AD, Smulyan H, Benetos A. Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients. *Hypertension* 2001;38:949–952.
- ⁷² Lorenz MW et al. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2007;115:459-67

-
- ⁷³ Bianchini E, Bozec E, Gemignani V, Faita F, Giannarelli C, Ghiadoni L, Demi M, Boutouyrie P, Laurent S. Assessment of carotid stiffness and intima-media thickness from ultrasound data: comparison between two methods. *J Ultrasound Med.* 2010 Aug;29(8):1169-75
- ⁷⁴ Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim Carotid Intima-media Thickness Consensus (2004-2006): an update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk symposium 13th and 15th European stroke conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:75-80.
- ⁷⁵ Keattiyot Wattanakit, Aaron Folsom, Lloyd Chambles et al Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study *American Heart Journal* 2005; vol 149, No 4 606-614
- ⁷⁶ Rosvall et al Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque *Atherosclerosis* 179 (2005) 325-331.
- ⁷⁷ Espeland MA, O'Leary DH, Terry JG, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005;6:3.
- ⁷⁸ Giannattasio C, Failla M, Piperno A, Grappiolo A, Gamba P, Paleari F, Mancina G. "Early impairment of large artery structure and function in type 1 diabetes mellitus". *Diabetologia* 1999; 42: 987-994.
- ⁷⁹ James H. Stein et al, ASE CONSENSUS STATEMENT Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine , *Journal of the American Society of Echocardiography* 2008; 21: 93-111
- ⁸⁰ Alain Simon, Jean-Louis Megnien, Gilles Chironi The Value of Carotid Intima-Media Thickness for Predicting Cardiovascular Risk *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:182-185.
- ⁸¹ Baldassarre D et al. Measurements of carotid intima-media thickness and of interadventitia common carotid diameter improve prediction of cardiovascular events: results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness [IMT] and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Oct 16;60(16):1489-99.
- ⁸² Roberts KB, Califf RM, Harrell FEJ, Lee KL, Pryor DB, Rosati RA. The prognosis for patients with new-onset angina who have undergone cardiac catheterization. *Circulation* 1983;68:970-978.
- ⁸³ Klein LW, Weintraub WS, Agarwal JB, Schneider RM, Seelaus PA, Katz RI, Helfant RH. Prognostic significance of severe narrowing of the proximal portion of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 1986;58:42-46.
- ⁸⁴ Di Mario C, Meneveau N, Gil R, de Jaegere P, de Feyter PJ, Slager CJ, Roelandt JR, Serruys PW. Maximal blood flow velocity in severe coronary stenoses measured with a Doppler guidewire. Limitations for the application of the continuity equation in the assessment of stenosis severity. *Am J Cardiol* 1993;71:54D-61D.

-
- ⁸⁵ Isaaz K, da Costa A, de Pasquale JP, Cerisier A, Lamaud M. Use of the continuity equation for transesophageal Doppler assessment of severity of proximal left coronary artery stenosis: a quantitative coronary angiography validation study. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:42–48.
- ⁸⁶ Caiati C, Zedda N, Montaldo C, Montisci R, Iliceto S. Contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler with adenosine: a noninvasive, rapid and effective method for coronary flow reserve assessment. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:122–130.
- ⁸⁷ C.Caiati et al. Detection, location, and severity assessment of left anterior descending coronary artery stenoses by means of contrast-enhanced transthoracic harmonic echo Doppler. *European Heart Journal* (2009) 30, 1797–1806
- ⁸⁸ F.Rigo, B. Murer, G. Ossena, E. Favaretto Transthoracic echocardiographic imaging of coronary arteries: tips, traps, and pitfalls *Cardiovascular Ultrasound* 2008, 6:7 doi:10.1186/1476-7120-6-7
- ⁸⁹ H. Vernon Anderson et al, Coronary Artery Flow Velocity Is Related To Lumen Area and Regional Left Ventricular Mass. *Circulation*. 2000;102:48-54
- ⁹⁰ Rigo F, Tona F, Grolla E, et al. Coronary flow velocity assessment on left anterior coronary artery as marker of atherosclerosis: feasibility and accuracy of transthoracic echocardiographic study compared to Doppler flow wire investigation. *Eur Heart J abs* 2010
- ⁹¹ Hoit BD. Strain and strain rate echocardiography and coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4:179-90.
- ⁹² Ling et al. Usefulness of two dimensional speckle strain for evaluation of left ventricular diastolic deformation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1581-1586
- ⁹³ Choi et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiography* 2009; 10:696-701
- ⁹⁴ Nucifora et al Incremental value of subclinical left ventricular systolic dysfunction for the identification of patients with obstructive coronary artery disease. *Am Heart J* 2010;159:148-57
- ⁹⁵ Gjesdal O et al. Global longitudinal strain measured by two dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischemic heart disease. *Clin Science* 2007 113, 287-296
- ⁹⁶ Delgado et al. Relation between global left ventricular longitudinal strain assessed with novel automated function imaging and biplane left ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiog* 2008 21, 1244-1250
- ⁹⁷ Roes et al. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle-tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2009; 104:312-317
- ⁹⁸ Eek et al. Strain echocardiography predicts acute coronary occlusion in patients with non ST segment elevation acute coronary syndrome. *Eur J Echocardiogr* 2012; 11:501-508
- ⁹⁹ Schiano et al. Speckle tracking and successful post-STEMI percutaneous coronary intervention: incremental value versus visual wall motion analysis. *J Cardiovasc Med* 2010 ; 11:768-771

-
- ¹⁰⁰ Hecht et al. Impact of plaque imaging by electron beam tomography on the treatment of dyslipidemias *Am J Cardiol* 2001; 88: 406-408
- ¹⁰¹ Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630-634
- ¹⁰² Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341: 142-7
- ¹⁰³ Barasch E, Gottdiener JS, Larsen EK, Chaves PH, Newman AB, Manolio TA. Clinical significance of calcification of the fibrous skeleton of the heart and atherosclerosis in community dwelling elderly. The Cardiovascular Healthy Study. *Am Heart J* 2006; 151: 39
- ¹⁰⁴ Fox CS, Vasan RS, Parise H, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, Benjamin EJ for the Framingham Heart Study. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality : the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 1492-1496
- ¹⁰⁵ Kanjanauthai S, Nasir K, Katz R, Rivera JJ, Takasu J, Blumenthal RS, Eng J, Budoff MJ . Relationship of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis* 2010; 213: 558
- ¹⁰⁶ Iribarren et Al. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA* 2000; 283: 2810
- ¹⁰⁷ Poggianti et Al. Aortic valve sclerosis is associated with systemic endothelial dysfunction *J Am Coll Cardiol* 2003 1; 41:136
- ¹⁰⁸ Yamaura et Al Relation of aortic valve sclerosis to carotid artery intima-media thickening in healthy subjects *Am J Cardiol* 2004; 94: 837
- ¹⁰⁹ Faggiano P, D'Aloia A, Antonini-Canterin F, Pinamonti B, DiLenarda A, Brentana L, Metra M, Nodari S, Dei Cas L. Usefulness of cardiac calcification on two-dimensional echocardiography for distinguishing ischaemic from nonischaemic dilated cardiomyopathy: a preliminary report. *J Cardiovasc Med* 2007; 7: 182
- ¹¹⁰ Nucifora G, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Jukema JW, Marsan NA, Holman ER, van der Wall EE, Bax JJ. Usefulness of Echocardiographic Assessment of Cardiac and Ascending Aorta Calcific Deposits to Predict Coronary Artery Calcium and Presence and Severity of Obstructive Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2009; 103:1045
- ¹¹¹ Corciu AI, Siciliano V, Poggianti E, Petersen C, Venneri L, Picano E. Cardiac calcification by transthoracic echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2010; 142: 288
- ¹¹² Meinders J.M., Hoeks A.P.G., Simultaneous assessment of diameter and pressure waveforms in the carotid artery, *Ultrasound Med Biol* 2004, 30: 147-154
- ¹¹³ Beiden SV, Wagner RF, Campbell G, Metz CE, Jiang Y. Components-of-variance models for random-effects ROC analysis: the case of unequal variance structures across modalities. *Acad Radiol.* 2001 Jul;8(7):605-15.
- ¹¹⁴ Ling et al. Usefulness of two dimensional speckle strain for evaluation of left ventricular diastolic deformation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1581-1586

¹¹⁵Montgomery DE, Puthumana JJ, Fox JM, Ogunyankin KO. Global longitudinal strain aids the detection of non-obstructive coronary artery disease in the resting echocardiogram. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012 Jul;13(7):579-87.