

G Ital Cardiol 1999;
29: 943-981

Linee Guida ANMCO-SIC-GICN-AIMN sull'uso appropriato delle metodiche di medicina nucleare in cardiologia

Commissione ad hoc:

Gianfranco Mazzotta
(Coordinatore),
Gianni Bisi,
Alberto Cuocolo,
Michele Galli,
Eugenio Inglese,
Oberdan Parodi,
Pierluigi Pieri,
Salvatore Pirelli,
Flavio Tartagni

Coordinatori delle Commissioni per le Linee Guida ANMCO-SIC:

Salvatore Caponnetto,
Gianfranco Mazzotta

Preambolo

I costi sanitari nei paesi industrializzati si sono progressivamente dilatati negli ultimi decenni, parallelamente ad un incremento del numero di prestazioni diagnostiche e terapeutiche somministrate ad ogni malato, del costo per prestazione (anche per la progressiva maggiore sofisticazione tecnologica) e in relazione al progressivo mutare della tipologia dei pazienti trattati (si è ottenuta la sopravvivenza di soggetti sempre più anziani e compromessi, bisognosi di controlli ed esami più numerosi e ravvicinati).

Nessun sistema sanitario può prescindere da considerazioni limitative sulla spesa per le prestazioni mediche ai cittadini. Le associazioni mediche, di fronte a questo problema, debbono adottare ogni misura si consideri adeguata per preservare le indicazioni ed i percorsi clinico-strumentali sicuramente dotati di valida efficacia clinica, dimostrata da una mole considerevole di ricerche convincenti; laddove l'efficacia sia sovrapponibile, si debbono indicare i percorsi diagnostici o terapeutici caratterizzati da costi minori (e quindi caratterizzati da un miglior rapporto costo/efficacia), evitando di accettare iter che producono un risultato meno valido solo perché meno costosi (la "minimizzazione dei costi").

A seguito di una precisa richiesta del Ministero della Sanità, segnatamente per quanto riguarda le metodiche medico-nucleari in cardiologia, nel febbraio 1997 l'Associazione Nazionale dei Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), la Società Italiana di Cardiologia (SIC) ed il Gruppo Italiano di Cardiologia Nucleare (GICN) hanno istituito una Commissione congiunta, coordinata dal Dott. Gianfranco Mazzotta (membro segnalato dall'ANMCO) e composta dai Dott. Michele Galli, Pierluigi Pieri, Salvatore Pirelli (segnalati dall'ANMCO), Gianni Bisi, Alberto Cuocolo, Eugenio Inglese, Flavio Tartagni (segnalati dalla SIC), Oberdan Parodi (segnalato dal GICN). La Commissione è stata ufficialmente approvata dall'Associazione Italiana di Medicina Nucleare (AIMN), alla quale sono iscritti numerosi tra i membri componenti. Tale Commissione ha ricevuto il compito di redigere linee guida applicabili nel nostro paese sull'uso clinico appropriato delle metodiche medico-nucleari in cardiologia, basandosi quanto più possibile su evidenze di letteratura di efficacia clinica e, laddove possibile, su dati noti di costo/efficacia¹. Oltre alla letteratura appropriata per i singoli argomenti, la Commissione si è avvalsa ampiamente delle linee guida più recenti, pubblicate a cura dell'American College of Cardiology, dell'American Heart Association e dell'American Society of Nuclear Cardiology² (che sono state adattate alla realtà clinica italiana ed aggiornate) e della documentazione metodologica considerata adeguata sia dalle Associazioni Cardiologiche che dal Ministero della Sanità^{3,4}.

Il documento è stato approvato dalla Commissione nel mese di novembre 1997, dalle Società Cardiologiche, dopo adeguate modificazioni, nel marzo 1999. Per decisione del Consiglio Direttivo ANMCO viene pubblicato sul Giornale Italiano di Cardiologia.

Key words: *Angiocardioscintigraphy;
Myocardial scintigraphy;
Positron emission tomography;
Guidelines.*

Per la corrispondenza rivolgersi a:
Dott. Gianfranco Mazzotta
Via delle Eliche, 100/45
16148 Genova

Parte iniziale metodologica

Strumentazione

Le più comuni applicazioni della cardiologia nucleare utilizzano una gamma-camera
1) tipo cristallo-singolo, oppure 2) tipo multi-cristallo. La gamma-camera a cristallo sin-

golo (Anger camera) è il sistema più largamente disponibile. Tale sistema è tecnicamente adeguato per l'ottenimento della maggior parte delle informazioni utili in cardiologia nucleare, e cioè per l'angiografia all'equilibrio (gated), per l'imaging di perfusione miocardica e per l'imaging del miocardio infartuato.

Le immagini della tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone sono ricostruzioni tomografiche derivate da una gamma-camera a "testa" singola o multipla, che ruota attorno al paziente. L'imaging tomografico, rappresentando i dati sotto forma di "fette" con un adeguato spessore, consente una migliore separazione tra miocardio ed altre strutture non miocardiche e dei singoli letti arteriosi coronarici, ed è pertanto meglio orientato per una quantificazione.

Sia per la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone che per la tomografia a emissione di positroni sono state sviluppate nomenclature e rappresentazioni per le tomografie standardizzate (asse corto, asse lungo verticale, ed asse lungo orizzontale).

La camera multi-cristallo presenta una risoluzione per certi versi inferiore, ma è in genere un'apparecchiatura più sensibile; pertanto viene utilizzata per gli studi con radio-traccianti "al primo passaggio"; per tale tecnica appare tuttavia idonea, anche se con minore efficienza, anche la gamma camera a cristallo singolo.

La camera a positroni o "PET scanner" è costituita da anelli multipli di rilevatori stazionari, che circondano il torace, riconoscono i fotoni ad alta energia (511 KeV) che sono rilasciati dai traccianti che emettono positroni, e producono una serie di immagini tomografiche multiple che comprendono l'intero cuore.

I traccianti per la tomografia a emissione di positroni sono stati sviluppati per la valutazione di molti processi fisiologici, comprendenti il flusso miocardico regionale, i processi metabolici, il consumo di ossigeno, l'attività dei recettori e la funzione di membrana. Con la tomografia a emissione di positroni è possibile una migliore valutazione quantitativa di questi processi. I "PET scanner" sono più costosi e meno ampiamente disponibili rispetto alle camere di Anger standard o ai sistemi tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone.

Descrizione delle procedure specifiche

Angiocardiocintigrafia. Approccio "primo passaggio" (a riposo, da stress)

L'angiocardiocintigrafia "di primo passaggio" utilizza sequenze d'immagini acquisite rapidamente per osservare un bolo di tecnezio-99m o di un altro radionuclide adatto, nel suo movimento attraverso il sistema venoso, atrio destro, ventricolo destro, arteria polmonare, polmoni, atrio sinistro, ventricolo sinistro ed aorta.

Dato che la frequenza di campionamento è breve in rapporto all'intervallo RR, (frequenza degli atti respiratori) è possibile campionare in continuo alcuni cicli cardiaci mentre il bolo passa attraverso il ventricolo destro e, in seguito, attraverso il ventricolo sinistro. Mediante determinazione della modificazione di radioattività nel tempo (cioè mediante formazione delle curve attività-tempo) è possibile ottenere misure della frazione di eiezione sia dal ventricolo destro che dal sinistro. È anche possibile misurare i volumi ventricolari e del sangue polmonare e valutare la cinesi regionale ventricolare.

L'approccio "primo passaggio" è utilissimo nella valutazione degli shunt e nella quantificazione e nella valutazione della funzione ventricolare destra, poiché i ventricoli destro e sinistro possono essere temporalmente isolati. Gli shunt sinistro-destri possono essere quantificati mediante applicazione di un approccio matematico alla regione di interesse a livello dei polmoni. L'approccio primo passaggio può essere applicato ai pazienti sia a riposo che durante stress-test. Particolare interesse può assumere questa metodologia nell'uso di traccianti tecnezati di perfusione miocardica (sestamibi, tetrofosmin), per una simultanea valutazione di perfusione e funzione ventricolare.

Angiocardiocintigrafia all'equilibrio (gated) (a riposo, da stress)

L'angiografia all'equilibrio (o "gated blood pool") con radionuclidi utilizza più comunemente il tecnezio-99m (Tc99m) pertecnetato, che si lega ai globuli rossi (esistono sistemi di marcatura "in vivo", "in vitro" e misti "vivo-vitro"). Pertanto il tecnezio resta all'interno del pool ematico, e si possono ottenere studi con immagini seriate per parecchie ore, al fine di valutare la funzione. L'acquisizione delle immagini è sincronizzata con il complesso elettrocardiografico (ECG) QRS.

Ogni ciclo cardiaco viene suddiviso temporalmente in numerosi segmenti, e tutti i segmenti corrispondenti, provenienti da tutti i cicli con un certo intervallo RR, vengono aggiunti uno all'altro per un tempo di acquisizione che va da 2 a 10 minuti. Lo studio risultante fornisce immagini composite di tutti i cicli cardiaci in questo periodo di tempo (ciclo cardiaco medio rappresentativo).

L'approccio "all'equilibrio" fornisce valori attendibili di frazione di eiezione ventricolare destra e sinistra ed è un mezzo per la valutazione della cinesi regionale. Può essere applicato sia a riposo che durante stress-test fisico o farmacologico. Inoltre può essere usato per misurare i volumi ventricolari, le modificazioni dei volumi polmonari con lo stress e le frazioni rigurgitanti valvolari.

Fornisce con particolare cura una valutazione dei parametri dinamici della funzione diastolica ventricolare, quali peak filling rate e suo tempo di occorrenza, particolarmente utili in alcune condizioni, quali l'ipertrofia ventricolare e le forme restrittive in generale.

Gli studi all'equilibrio possono essere acquisiti sia con approccio planare (più comunemente) che con tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone.

Imaging di perfusione miocardica

Tallio-201

Una caratteristica peculiare della cardiologia nucleare è la possibilità di rappresentare la distribuzione del flusso ematico miocardico regionale (unica tra le tecniche di imaging). Il tallio-201 viene estratto in modo assai efficiente dalle cellule miocardiche vitali. Dopo somministrazione endovenosa, il tallio si distribuisce in proporzione al flusso ematico regionale.

Le immagini del cuore, subito dopo somministrazione di tallio, mostrano un deficit nelle regioni ove il flusso è relativamente ridotto e nelle zone di miocardio non vitale (ad es. pregresso infarto miocardico). Nel tempo, si osserva in genere la "ridistribuzione" dell'isotopo nelle zone in precedenza ischemiche, cioè i difetti correlati a miocardio ischemico normalizzano o "si riempiono". I difetti correlati a miocardio infartuato o cicatriziale tipicamente non "ridistribuiscono" nel tempo e restano fissi; tuttavia, l'imaging a 24 ore o dopo reiniezione del tallio-201 può mostrare i segmenti vitali ma ipoperfusi che non sono stati identificati mediante uno studio standard di ridistribuzione eseguito 3-4 ore dopo iniezione dell'isotopo.

La valutazione dell'attività del tallio-201 a livello polmonare nella immagine iniziale anteriore fornisce un mezzo per valutare gli aumenti della pressione venosa polmonare indotti dall'esercizio. Gli studi con tallio possono essere eseguiti a riposo, con stress fisico o con dobutamina, o dopo iperemia miocardica indotta da somministrazione endovenosa di dipiridamolo o adenosina.

L'imaging di perfusione miocardica viene utilizzato più spesso in associazione a test da sforzo, ed il tallio-201 viene somministrato per via venosa al picco dello sforzo. Il paziente prosegue quindi l'esercizio per altri 60 secondi, e le immagini vengono in genere acquisite immediatamente dopo ed ancora 3-4 ore dopo la somministrazione di tallio.

Nei pazienti con angina stabile che non sono in grado di svolgere esercizio, è stato usato lo "stress" farmacologico (ad es. dobutamina, adenosina o dipiridamolo) per indurre iperemia miocardica, con conseguente disomogeneità regionale della perfusione correlata a stenosi coronariche. Infine, nei pazienti con angina instabile o infarto miocardico acuto, è possibile eseguire uno studio di perfusione a riposo. Come con l'esercizio, l'imaging seriato può essere effettuato dopo somministrazione di tallio (a riposo o dopo stress farmacologico) e dimostrare la ridistribuzione nelle regioni di ischemia a riposo o nelle zone di miocardio ipoperfuso ma vitale.

Agenti basati sul tecnezio-99m

Sono stati introdotti, per l'imaging di perfusione miocardica, il tecnezio-99m (Tc-99m) sestamibi e il Tc-99m tetrofosmin. Altri agenti basati sul tecnezio, come il furifosmin, potranno essere introdotti in un prossimo futuro ed usati nel medesimo modo.

La più breve emivita del tecnezio-99m (6 ore) nei confronti del tallio-201 (73 ore) consente la somministrazione di una dose maggiore, che permette un miglioramento della statistica di conteggio. Le caratteristiche più favorevoli del tecnezio-99m al fine dell'imaging (maggiore energia di emissione, minore effetto di attenuazione) sono ulteriori benefici dell'uso di questo agente.

Vi è una buona correlazione tra captazione di tallio-201 o sestamibi e flusso ematico miocardico quando quest'ultimo è normale, ridotto o modestamente aumentato (sino al doppio dei valori normali). La captazione sottostima il flusso quando quest'ultimo è oltre le 2.0-2.5 volte rispetto ai valori basali.

Poiché il sestamibi presenta solo una piccola quota di wash-out dopo la captazione miocardica iniziale, la distinzione tra difetti di perfusione transitori, indotti dall'ischemia e difetti fissi di perfusione richiede la somministrazione di due boli separati, uno durante stress ed uno a riposo. Mentre per il Tallio-201 è proponibile sia una tecnica di imaging planare che la tecnica SPECT, per i traccianti di perfusione tecnezati appare altamente raccomandabile la tecnica SPECT, per migliore performance diagnostica. È stata inoltre recentemente introdotta la tecnica "gated-SPECT", che consiste in una acquisizione tomografica sincronizzata con il ciclo cardiaco: tale modalità consente una contemporanea valutazione di funzione (basale) e di perfusione (basale e/o da stress). Una seconda possibilità di valutazione contestuale di perfusione e funzione ventricolare, con i traccianti tecnezati, poggia sull'utilizzo della tecnica di primo passaggio al momento della somministrazione, che può avvenire sia durante test provocativo che a riposo.

Anche se alcuni studi hanno dimostrato che l'aggiunta dello studio di primo passaggio durante stress migliora l'accuratezza nella identificazione dei pazienti con coronaropatia multivasale, il suo valore prognostico incrementale nel definire l'evoluzione dei pazienti non è dimostrato. In generale la valutazione della frazione di eiezione a riposo e la scintigrafia miocardica perfusionale da stress contengono la maggior parte delle informazioni prognostiche necessarie per stratificare il rischio dei pazienti.

La gated SPECT, oltre ad aumentare la specificità della scintigrafia miocardica perfusionale per la diagnosi di coronaropatia, in quanto permette il riconoscimento dei difetti di captazione dovuti ad artefatti, fornisce una serie di parametri di funzione ventricolare a riposo quali la frazione di eiezione del ventricolo, i volumi ventricolari, la cinetica regionale e l'ispessimento sistolico. Con una singola iniezione di tracciante è possibile quindi ottenere informazioni sulla perfusio-

ne, la funzione globale e segmentaria e la vitalità miocardica combinando i dati di perfusione con l'ispessimento sistolico. Con le più moderne gamma camere, specie se multitesta, la gated SPECT non allunga significativamente i tempi di esecuzione ed elaborazione dell'esame, costituendo un innegabile avanzamento tecnologico, che dovrebbe essere diffusamente impiegato nel futuro prossimo.

Nei soggetti obesi e nelle donne con ghiandole mammarie voluminose i traccianti tecnezati possono essere più indicati in quanto, per la loro maggiore energia fotonica, subiscono una minore attenuazione da parte dei tessuti circostanti riducendo il rischio di artefatti. Tuttavia, rispetto al Tl 201 questi presentano una maggiore attività splancnica ed epatica che può sovrapporsi in alcuni pazienti alla parete inferiore del ventricolo sinistro.

Nell'ultimo decennio la tecnica tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone ha gradualmente soppiantato l'imaging planare ed è diventata la metodica preferita per gli studi di perfusione miocardica. Essa ha il vantaggio di evitare la sovrapposizione di regioni miocardiche contigue, fornisce immagini di migliore qualità per un più favorevole rapporto cuore/fondo, consente una migliore definizione dei territori vascolari ipoperfusi, soprattutto quello dell'arteria circonflessa, ed un più accurato riconoscimento della malattia coronarica multivasale.

Le immagini finali ottenute con la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone, contrariamente all'imaging planare, non consentono tuttavia una valutazione diretta del rapporto di captazione polmone/cuore che, se aumentato, è segno di disfunzione ventricolare sinistra e costituisce un marker prognostico sfavorevole. Per questo è importante rivedere sistematicamente le singole immagini planari ottenute durante le fasi di acquisizione, in "cine loop" al fine di riconoscere eventuali movimenti del paziente come possibile causa di artefatti, oppure può essere utile eseguire una acquisizione planare in proiezione anteriore durante la rotazione tomografica.

L'imaging planare mantiene una indiscutibile utilità quando il paziente non può tollerare la posizione supina sul meno confortevole tavolo della tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone oppure in unità di terapia intensiva con gamma camera mobile. Nella tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone per una valutazione d'insieme della distribuzione del tracciante di flusso il metodo più utilizzato è quello delle "mappe polari" o "bull's eye" che rappresentano la distribuzione tridimensionale del tracciante e sono generate sulla base di profili circolari in asse corto delle singole sezioni in cui viene suddiviso il miocardio ventricolare.

I dati ottenuti, rappresentati con codifica di colore, vengono confrontati con i valori ottenuti in soggetti normali. I difetti di perfusione possono essere quantificati sia nella loro estensione come percentuale del ventricolo sinistro, che come gravità e reversibilità, fornendo elementi fondamentali per il giudizio di gravità della malattia e per la stratificazione del

rischio. Recentemente è stato proposto l'utilizzo della tecnica del "doppio isotopo", che consiste nell'uso del Tl 201 per lo studio a riposo e del Tc99m sestamibi per lo studio da sforzo, allo scopo di massimizzare la differenza (comprensiva di ischemia inducibile e/o vitalità) e di contenere i tempi complessivi dell'esame. Tuttavia tale procedura non è ancora entrata nell'uso routinario e richiede estese validazioni cliniche.

Imaging miocardico con traccianti positivi dell'infarto

La somministrazione di Tc-99m pirofosfato o di anticorpi marcati anti-miosina consente l'imaging dell'infarto miocardico.

Questi agenti si localizzano nelle zone di miocardio recentemente colpito da infarto. La visualizzazione maggiore delle regioni infartuate si osserva in genere 48-72 ore dopo l'infarto, con l'uso del Tc-99m pirofosfato, con una finestra temporale utile per l'esame tra le 24 ore e i 7 giorni successivi all'evento acuto; per gli anticorpi antimiosina la somministrazione del radiofarmaco può essere anticipata fino a 6-7 ore dopo l'evento acuto; tuttavia l'imaging è in genere differito di 24 ore rispetto alla somministrazione, allo scopo di ottimizzare il rapporto segnale/rumore nelle immagini.

Tomografia ad emissione di positroni

I traccianti per la tomografia ad emissione di positroni (PET) emettono due fotoni ad alta energia in direzioni opposte. La possibilità di osservare questi due fotoni generati contemporaneamente (mediante osservazione di coincidenza) consente al "PET scanner" di identificare e localizzare eventi veri e di respingere i fotoni singoli (cioè non accoppiati) come fotoni casuali.

Questi fotoni ad alta energia e l'osservazione di coincidenza consentono una migliore risoluzione spaziale nei confronti della tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone. L'osservazione di coincidenza fornisce un mezzo per correggere l'attenuazione del fotone da parte dei tessuti. Questa correzione dell'attenuazione conduce ad una migliore misurazione dell'attività regionale del tracciante rispetto ai metodi SPECT, e consente una vera quantificazione di questa attività; ciò può tradursi in una quantificazione dei processi fisiologici e metabolici.

Tale quantificazione è facilitata ulteriormente dall'elevata risoluzione temporale, non disponibile con la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone.

Traccianti che emettono positroni

Sono stati studiati molti traccianti per gli studi tomografia a emissione di positroni clinici. Essi comprendono ossigeno-15 (emivita 2 minuti), azoto-13 (emivita 10 minuti),

carbonio-11 (emivita 20 minuti) e fluoro-18 (emivita 110 minuti) che possono venire associati ad un certo numero di molecole fisiologicamente attive. Questi traccianti necessitano, per la loro produzione, di un ciclotrone locale o in sede, ad eccezione del fluoro-18, che può essere spedito per l'utilizzo nella stessa giornata. Il rubidio-82 (emivita 75 secondi) non necessita di un ciclotrone e può essere rilasciato direttamente al paziente da un generatore in sede.

Gli agenti che vengono usati più spesso per la valutazione della perfusione miocardica con la tomografia a emissione di positroni sono il rubidio-82, l'azoto-13 (N-13) ammoniaca e l'acqua con ossigeno-15 (O-15). Gli acidi grassi marcati con carbonio-11 (C-11) ed il fluorodesossiglucosio marcato con Fluoro-18 sono comuni traccianti metabolici, e l'acetato C-11 viene usato come agente per valutare il metabolismo ossidativo ed il consumo di ossigeno. Vi sono due applicazioni cliniche specifiche della tomografia a emissione di positroni che sono state proposte per la valutazione dei pazienti con malattia coronarica. La prima è la diagnosi non invasiva della malattia coronarica e la stima della severità della malattia. Questa viene eseguita mediante uso di un agente di perfusione per la tomografia a emissione di positroni a riposo e durante vasodilatazione farmacologica. La breve emivita di questi agenti consente veloci esami sequenziali, come gli studi a riposo e con dipiridamolo, entro un breve periodo di tempo (1-2 ore).

Un'applicazione assai peculiare della tomografia a emissione di positroni è quella del calcolo non invasivo del flusso ematico miocardico regionale assoluto o della riserva di flusso miocardico nell'uomo, utilizzando acqua O-15 oppure ammoniaca N-13. Tuttavia, la maggior parte dei centri si basa sull'interpretazione qualitativa o semiquantitativa delle immagini ottenute con rubidio-82 o ammoniaca N-13 sia per la diagnosi di malattia coronarica che per la stima della sua severità.

La seconda applicazione clinica della tomografia a emissione di positroni è la valutazione della vitalità miocardica nei pazienti con malattia coronarica e disfunzione ventricolare sinistra. L'approccio più comune consiste nel determinare l'eventuale presenza di attività metabolica nelle regioni con ridotta perfusione, usando F-18-fluorodesossiglucosio come marker dell'utilizzazione del glucosio e pertanto di vitalità tissutale.

Infarto miocardico acuto

Diagnosi

L'impiego clinico delle metodiche nucleari per la diagnosi di infarto miocardico acuto si limita ai pochi casi in cui i dati clinici, elettrocardiografici ed ematobiochimici non siano sufficienti per porre una diagnosi di certezza. Nei pazienti che si presentano tardivamente (per esempio fra le 24 ore ed i 7 giorni dall'episodio acuto) in assenza di aspetti elettrocardiografici significativi oppure in pazienti recentemente sottoposti ad intervento di rivascularizzazione, l'uso

di radiocomposti con tropismo per il miocardio infartuato, come il Tc99m-pirofosfato, può consentire la diagnosi con una certa accuratezza⁵.

La localizzazione del tracciante a livello cardiaco è in genere indicativa di necrosi miocardica, anche se calcificazioni intracardiache, valvolari o pericardiche possono determinare l'accumulo del radiocomposto ed indurre ad errate diagnosi di infarto miocardico. Al contrario un impiego troppo precoce (< 24 ore) o tardivo (> 7 giorni) del test espone al rischio di risultati falsamente negativi⁶.

La metodica tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone appare vantaggiosa, permettendo di determinare presenza e sede anche di infarti di limitata estensione, che non sarebbero identificati con le metodiche planari. È stato anche proposto l'impiego di anticorpi monoclonali antimiosina marcati con indio 111, che localizzandosi a livello dei miociti danneggiati permette di determinare presenza e sede di un sospetto infarto miocardico in fase subacuta⁷⁻⁹. Mancano ancora studi di confronto diretto tra pirofosfato e anticorpi marcati. I problemi connessi col reperimento dei radiofarmaci, coi tempi di somministrazione e di imaging e, non da ultimo, con i loro costi, limita tuttavia l'impiego degli indicatori positivi dell'area infartuata.

A questi vengono preferiti traccianti che mettono in evidenza aree di assente perfusione quali il tallio-201 o i composti tecneziati¹⁰. Il Tc99m-sestamibi, in particolare, per la sua cinetica caratterizzata da assenza di significativa redistribuzione, può costituire una valida alternativa per determinare presenza, sede ed estensione di un infarto in fase acuta o cronica¹¹⁻¹².

In pazienti con sospetto coinvolgimento infartuale del ventricolo destro, può trovare un suo ruolo anche l'angiocardioscintigrafia che evidenzia una eventuale dilatazione e alterazioni globali o segmentarie della cinetica ventricolare¹³. Sistemi di tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone ad elevata risoluzione possono documentare presenza o assenza di radiocomposti in questa sede, facilitando la diagnosi e le successive decisioni terapeutiche. L'impatto clinico dei dati scintigrafici immediati o tardivi nell'iter decisionale del paziente con infarto miocardico acuto è tuttavia ancora incerto¹⁴.

Gravità della patologia/valutazione del rischio/prognosi

La severità di un infarto miocardico acuto dal punto di vista clinico dipende fondamentalmente dalla sua estensione. Questa, non tenendo conto di un eventuale intervento di trombolisi, è determinata dal miocardio a rischio nel momento della occlusione coronarica. Studi sperimentali e clinici hanno dimostrato la variabilità dell'estensione dell'area infartuata a parità di calibro del vaso coronarico ostruito, in quanto riflette non solo la carente perfusione dai vasi nativi, ma anche attraverso il circolo coronarico collaterale.

Il Tc99m-sestamibi è particolarmente indicato per la va-

lutazione del miocardio a rischio di infarto in quanto, non presentando una significativa redistribuzione nelle ore successive alla sua somministrazione, consente con un imaging tardivo di visualizzare quale sarebbe stata l'area infartuata in assenza di una efficace trombolisi spontanea o terapeutica. La differenza tra area ipoperfusa visualizzata in fase acuta e quella visualizzata tardivamente rappresenta la quota di miocardio a rischio salvato dagli interventi di riperfusione¹⁵.

L'estensione dell'area infartuata valutata in fase subacuta è in genere più limitata rispetto a quella determinata in fase acuta¹⁶ in quanto, oltre agli effetti della riperfusione, si sovrappongono quelli derivanti dalla presenza di circolo collaterale^{17,18} e dal recupero del danno microvascolare che permette il salvataggio metabolico e la limitazione del rimodellamento ventricolare.

I dati clinici hanno evidenziato l'importanza dell'estensione dell'infarto quale fattore fondamentale nel determinare la prognosi del paziente. Le metodiche cardionucleari sono a questo riguardo estremamente utili: in particolare i valori della frazione di eiezione e del volume telesistolico ventricolare sinistro, valutati mediante ventricolografia radioisotopica costituiscono indici altamente correlati con l'incidenza di eventi ischemici e decessi successivi¹⁹⁻²¹.

In pazienti sottoposti con successo a trombolisi e valutati con angiocardioscintigrafia dopo la ripresa funzionale del miocardio stordito e la risoluzione della ipercinesia compensatoria, è stato dimostrato che il valore della frazione di eiezione a riposo rappresenta un indice prognostico molto potente^{22,23}. Anche le immagini perfusionali ottenute con TI-201 o con composti marcati con Tc99m possono essere impiegate come indici di estensione infartuale e risultano importanti per la prognosi del paziente²⁴⁻²⁶. In particolare è stata dimostrata la correlazione tra area infartuata valutata con Tc99m-sestamibi e quella misurata con metodo enzimatico²⁷ o funzionale²⁸.

Le metodiche nucleari sono utili per la valutazione della presenza e della estensione di ischemia miocardica residua. Questo è stato dimostrato soprattutto in era pre-trombolitica, con rilievo di superiorità rispetto all'elettrocardiogramma da sforzo nell'identificare i pazienti a rischio di eventi ischemici futuri. Esistono tuttavia meno dati sulla stratificazione prognostica dei pazienti sottoposti a terapia trombolitica. Questi pazienti in genere presentano una patologia meno severa²⁹, una minore area infartuale e vengono spesso sottoposti precocemente a procedure diagnostiche angiografiche e ad interventi di rivascularizzazione³⁰. Di conseguenza tale popolazione di pazienti differisce in maniera significativa da quella valutata storicamente con radionuclidi³¹.

L'utilità delle metodiche nucleari è tuttavia accettata anche nei pazienti trombolisati^{32,33}; in particolare l'assenza di ischemia miocardica acuta residua identifica una popolazione a basso rischio di eventi sfavorevoli (1.2% anno). Nel paziente con esiti di recente infarto miocardico l'utilizzo delle metodiche di imaging nucleare va attentamente valutato in una ottica di informazione diagnostica e prognostica incre-

mentale e di rapporto costi/benefici in confronto a metodiche alternative e alle possibili decisioni terapeutiche che conseguono ai risultati^{34,35}.

Miocardio stordito e ibernato

Il recupero funzionale può essere spontaneo, anche se tardivo, come conseguenza della presenza di miocardio stordito, caratterizzato cioè da normale perfusione e ipocontrattilità³⁶. Se il suo rilievo non riveste molta importanza per le decisioni di rivascularizzazione, l'identificazione del miocardio ibernato (cronicamente ipoperfuso e ipocontrattile) può invece rivestire un ruolo fondamentale. È infatti dimostrato che dopo un intervento di rivascularizzazione miocardica fino ad un terzo dei pazienti con disfunzione ventricolare può mostrare un incremento della cinetica segmentaria³⁷. Pertanto in pazienti con esiti di recente infarto miocardico e con FE ridotta è importante ricercare, oltre al tessuto ischemico, anche il miocardio ibernato (o vitale) che è presente nella zona infartuata o perinecrotica. In questo caso la metodica più appropriata si basa sulla iniezione di TI-201 a riposo, con imaging tardivo (2-24 ore). Se invece si vuole ricercare anche la presenza di tessuto ischemico è più opportuno adottare la tecnica della reiniezione, dopo l'esecuzione di uno sforzo fisico³⁸. Metodiche basate sull'impiego di composti tecnezati o iodati sono meno sensibili ed oggetto di ulteriore valutazione.

La tomografia a emissione di positroni, con l'impiego di traccianti di perfusione e metabolici, rimane a tutt'oggi la metodica di riferimento per l'identificazione del miocardio ibernato, anche se la sua disponibilità ed i costi ne limitano alquanto l'uso (per le metodiche si rimanda alle sezioni specifiche).

Ulteriori metodiche di indagine

Nei pazienti che per limitazioni fisiche non possono essere sottoposti a test da sforzo ed in quelli che presentano un blocco di branca sinistra si può ricorrere a stress di tipo farmacologico^{39,40}. Sia il dipiridamolo⁴¹ che l'adenosina⁴² si sono dimostrati utili nella stratificazione prognostica del paziente infartuato. Tali indagini possono essere espletate anche precocemente (48-72 ore) dopo il ricovero, per identificare i pazienti a più elevato rischio^{43,44}.

Una evoluzione aneurismatica post-infartuale, oltre che con l'ecografia, che rimane la metodica d'elezione, può essere valutata anche mediante angiocardioscintigrafia, specialmente quando la finestra acustica sia inadeguata. In questi casi la metodica del "primo passaggio" può anche essere di aiuto nella diagnosi di shunt intracardiaco.

La contemporanea valutazione dei dati funzionali e perfusionali mediante gated-SPECT costituisce una promettente metodica diagnostica e prognostica nell'infarto; tuttavia il suo reale impatto clinico deve essere ancora verificato.

Valutazione della terapia

La valutazione dell'efficacia degli interventi di riperfusione, con trombolisi o angioplastica, è importante in un numero sempre maggiore di pazienti, sia per stabilire il successo dell'intervento, sia per valutare l'entità del miocardio salvato. Immagini tomografiche ripetute a 18 e 48 ore dalla terapia trombolitica possono identificare i pazienti con pervietà del vaso e miocardio salvato, anche se non è possibile distinguere i casi con vaso occluso, da quelli senza segni precoci di riperfusione⁴⁵. La scelta di tempi più appropriati con il Tc99m-sestamibi può aiutare a valutare meglio gli effetti degli interventi.

Le tabelle I e II riassumono le indicazioni cliniche all'impiego dei radiocomposti nell'infarto miocardico acuto.

Angina instabile

Premessa

Vista l'elusiva differenziazione in molti casi e le analogie per substrato fisiopatologico e ricadute terapeutiche, il termine "angina instabile" abbraccia un vasto spettro di sin-

dromi coronariche acute, con l'esclusione dell'infarto miocardico acuto associato a soprasslivellamento del tratto ST. Al fine di impostare la più appropriata gestione terapeutica del paziente con angina instabile, le attuali linee guida nazionali ed internazionali raccomandano una pronta stima della probabilità di una concomitante coronaropatia ed una precoce stratificazione del rischio coronarico sulla base dei parametri clinici ed ECGrafici disponibili: nei soggetti a rischio basso o intermedio, è consigliata l'esecuzione di un test ergometrico a 48-72 ore dalla stabilizzazione clinica ed, eventualmente, una metodica di imaging nucleare^{46, 47}.

La tabella III riassume le indicazioni a fini diagnostici o valutativi, dell'imaging nucleare in pazienti con angina instabile.

Diagnosi

In meno del 50% dei pazienti che si presentano con dolore toracico acuto al Dipartimento di Emergenza, il sintomo è dovuto a patologia cardiovascolare, e in meno del 30% è presente una sindrome coronarica acuta, prevalentemente angina instabile^{49, 50}. Nella gestione di pazienti con dolore toracico acuto ed elettrocardiogramma normale o non diagnostico, lo sforzo di contenere i costi sanitari evitando

TABELLA I - Utilizzo clinico delle indagini nucleari per la diagnosi di infarto miocardico acuto

Indicazione	Indagini	Classe
1. Infarto non diagnosticato con le usuali metodiche - presentazione precoce con riperfusione efficace	Scintigrafia miocardica perfusionale a riposo	II
	Scintigrafia con Tc-99m pirofosfato	II
2. Infarto non diagnosticato con le usuali metodiche - presentazione tardiva	Scintigrafia con Tc-99m pirofosfato	II
	Scintigrafia con anticorpi antimiosina	II
	Scintigrafia miocardica perfusionale a riposo	II
3. Infarto ventricolare destro	Angiocardioscintigrafia	II
	Scintigrafia con Tc-99m pirofosfato	II

Le indicazioni sono state espresse secondo la seguente suddivisione in classi (anche nelle altre tabelle): Classe I, condizioni per le quali esiste solida evidenza che un esame strumentale sia benefico, utile ed efficace; Classe II, condizioni per le quali esiste documentazione a sostegno dell'uso di un esame strumentale, associata per altro a conflitto di evidenza e/o divergenza di opinioni circa la sua utilità.

TABELLA II - Impiego clinico dei radiocomposti per la valutazione del rischio, della prognosi e degli effetti della terapia trombolitica nell'infarto miocardico acuto

Indicazione	Test	Classe
1. Funzione ventricolo destro e ventricolo sinistro a riposo	Angiocardioscintigrafia	I
2. Presenza/estensione dell'ischemia residua	Scintigrafia miocardica perfusionale da sforzo o con test farmacologico	I
	Angiocardioscintigrafia da sforzo	II
3. Valutazione dell'area infartuata	Scintigrafia miocardica di perfusione a riposo	II
4. Valutazione del miocardio "a rischio"	Scintigrafia a riposo con Tc99m-sestamibi	II
5. Valutazione del miocardico "salvato"	Scintigrafie seriate con Tc99m-sestamibi	II

TABELLA III – Utilizzo dell'imaging nucleare nella diagnosi, prognosi e valutazione della terapia nei pazienti con angina instabile

Indicazione	Test	Classe
1. Diagnosi di ischemia miocardica acuta in pazienti con anamnesi o modificazioni elettrocardiogrammi inaffidabili	Scintigrafia miocardica a riposo	II
2. Valutazione della funzione ventricolare	Angiocardioscintigrafia a riposo	I
3. Determinazione del territorio vascolare ischemico per l'identificazione della lesione coronarica "colpevole"	Scintigrafia miocardica da stress	II
	Scintigrafia miocardica durante ischemia spontanea	II
4. Determinazione della vitalità miocardica in pazienti con ischemia subentrante e scompenso clinico o disfunzione ventricolare (regionale o globale)	Imaging di perfusione miocardica a riposo con TI-201	II
5. Valutazione funzionale della coronaropatia e prognosi in pazienti efficacemente stabilizzati con la terapia medica	Scintigrafia miocardica da stress	I

ricoveri non necessari si associa al timore di una sottostima della sindrome coronarica in evoluzione (comportante gravi rischi nel caso di un inappropriato mancato ricovero). L'accuratezza diagnostica dell'elettrocardiogramma nella identificazione dei pazienti con sindrome coronarica acuta non è ottimale, e in una considerevole proporzione di pazienti con angina instabile lo screening sero-enzimatico è negativo. Al fine di discriminare correttamente la minoranza di soggetti coronaropatici potenzialmente a rischio e meritevoli di trattamento più aggressivo, è stato proposto l'utilizzo della scintigrafia miocardica già nel Dipartimento di Emergenza, realizzando un contenimento significativo dei costi⁵⁰⁻⁵². L'imaging della perfusione miocardica con Tc-99 sestamibi durante dolore toracico acuto si è dimostrato più sensibile dell'elettrocardiogramma nella diagnosi di coronaropatia (sensibilità = 96 e 35%, rispettivamente)⁵³. In un recente trial multicentrico in 357 pazienti con dolore toracico acuto ed elettrocardiogramma normale o non diagnostico, l'imaging con Tc-99 tetrafosmine ha dimostrato eccellenti valori di predittività negativa (97%) per eventi coronarici maggiori (infarto evolvente, morte) pur a fronte di una mediocre predittività positiva (22%)⁵⁰. A differenza dell'imaging con TI-201 che richiede l'acquisizione di immagini entro 30 min dalla iniezione del tracciante, l'imaging con i radiofarmaci tecnezati può essere differito per 1-6 ore: ciò consente la valutazione della perfusione miocardica al momento dell'iniezione del tracciante anche a distanza di tempo. Viste le limitazioni logistiche dell'utilizzo dell'imaging nucleare nel Dipartimento di Emergenza, il ricorso alla scintigrafia miocardica per la documentazione di deficit perfusori dovrebbe comunque essere limitato a soggetti con dolore toracico sospetto ed in cui anamnesi ed elettrocardiogramma sono non affidabili o non diagnostici. La sensibilità diagnostica dell'imaging nucleare si riduce nettamente se l'iniezione del radiofarmaco viene effettuata quando il dolore toracico è regredito (sensibilità del 96% in soggetti ancora sintomatici, 64% in soggetti oramai asintomatici)⁵³.

Valutazione funzionale della malattia coronarica

Fase acuta

L'utilizzo dell'imaging nucleare per la valutazione funzionale della gravità della malattia e della prognosi nella fase acuta della sindrome coronarica è da limitare alle circostanze cliniche in cui l'anamnesi e l'elettrocardiogramma non offrono informazioni affidabili. Anche in presenza di un elettrocardiogramma di incerta interpretazione, la prognosi intra-ospedaliera è assai favorevole in soggetti con angina instabile e normali valori di troponina serica o in assenza di alterazioni di cinetica alla valutazione ecocardiografica^{48, 54, 55}. L'imaging di perfusione miocardica consente informazioni circa l'estensione, la sede e gravità dell'ipoperfusione miocardica assai più precise dell'elettrocardiogramma⁵⁶. Tale vantaggio è di notevole ausilio nella precoce identificazione della lesione angiografica "colpevole" in pazienti in cui l'instabilità clinica renda ipotizzabile una rivascolarizzazione miocardica urgente, soprattutto se una procedura di rivascolarizzazione completa non sia tecnicamente praticabile o giudicata troppo a rischio. In questo caso i vantaggi logistici dell'imaging con traccianti tecnezati consigliano l'iniezione di questi radiofarmaci durante l'episodio ischemico acuto.

Asinergie regionali transitorie e disfunzione ventricolare sinistra globale sono assai comuni nella fase acuta della angina instabile, probabilmente a causa di episodi ischemici subentranti ("stunning" miocardico). Difetti perfusori reversibili a riposo sono assai comuni in queste condizioni, anche se l'iniezione del radiofarmaco è effettuata in assenza di dolore toracico, soprattutto in pazienti con coronaropatia severa⁵⁷. In questi soggetti la scintigrafia con TI-201 appare di grande valore per una precoce valutazione della vitalità miocardica residua e per la predizione del recupero di cinetica dopo adeguata rivascolarizzazione, consentendo una più accurata selezione dei soggetti con scompenso per i quali è proponibile una rivascolarizzazione miocardica a carattere di urgenza.

Fase subacuta

Una volta raffreddata la sindrome coronarica acuta dalla terapia medica, l'estensione del miocardio a rischio e la funzione ventricolare sinistra sono i principali parametri prognostici. Nei pazienti con angina instabile efficacemente stabilizzata, le indagini nucleari sono di notevole aiuto nella determinazione del rischio cardiaco successivo^{58,59}. Il numero e l'estensione dei difetti perfusori alla scintigrafia miocardica sono i più accurati predittori non invasivi della gravità della coronaropatia sottostante. Sebbene il test ergometrico convenzionale si sia dimostrato efficace nella stratificazione prognostica dell'angina instabile raffreddata, soprattutto se eseguito assai precocemente⁴⁸⁻⁵⁹, in una discreta percentuale di pazienti il test non può essere effettuato, oppure il suo risultato non è interpretabile o è inadeguato ai fini della stratificazione del rischio. La stima del rischio coronarico residuo è interlocutoria ("intermedia") in una considerevole percentuale di pazienti sottoposti a test ergometrico massimale (54% nella casistica della Duke University)⁶⁰. In questi casi è opportuno un ulteriore approfondimento valutativo utilizzando la scintigrafia miocardica, da sforzo o dopo dipiridamolo: in assenza di difetti perfusori reversibili, la prognosi è eccellente e la necessità di una ulteriore valutazione invasiva in questi pazienti è assai discutibile, giacché il vantaggio derivante da una eventuale procedura di rivascolarizzazione rispetto al solo trattamento medico è assai incerto, indipendentemente dalla estensione della coronaropatia^{58,61,62}. Gli attuali dati disponibili indicano una maggior accuratezza predittiva della scintigrafia miocardica da sforzo rispetto al test ergometrico convenzionale in pazienti con angina instabile e rischio coronarico intermedio⁶¹. Di rilievo, in numerose casistiche retrospettive la presenza e l'estensione del difetto perfusorio reversibile si è dimostrata alla analisi multivariata la variabile prognostica indipendente principale^{58,61,62}. Va tuttavia sottolineata l'esiguità delle varie casistiche disponibili e l'assenza di studi prospettici controllati che abbiano testato il valore prognostico della scintigrafia miocardica nella gestione del paziente con angina instabile raffreddata. Resta inoltre incerto il valore prognostico incrementale dell'informazione scintigrafica rispetto ai dati clinici ergometrici ed angiografici. Il contributo prognostico addizionale della scintigrafia appare modesto in popolazioni a basso rischio dopo episodio ischemico acuto⁶³.

Per quanto concerne la sicurezza dell'esecuzione del test farmacologico dopo un episodio ischemico acuto, si raccomanda l'esecuzione del test con dipiridamolo previa stabilizzazione clinica (> 36 ore dall'ultimo episodio ischemico)⁶⁴; in uno studio retrospettivo relativo a 94 pazienti con angina instabile e ad alto rischio prognostico, la scintigrafia con TI-201 con dipiridamolo effettuata > 24 ore dall'ultimo episodio ischemico e senza sospensione della terapia cardioattiva è risultata esente da eventi maggiori (infarto o morte)⁶⁵.

Valutazione della terapia

L'utilizzazione delle metodiche nucleari in pazienti con angina instabile sottoposti a rivascolarizzazione coronarica è sostanzialmente simile alla loro utilizzazione in pazienti con cardiopatia ischemica cronica per la valutazione del beneficio apportato dalla rivascolarizzazione. L'angiocardioscintigrafia è in grado di determinare l'eventuale miglioramento della funzione ventricolare sinistra regionale e globale; la scintigrafia miocardica perfusoria (abbinata a stress fisico o farmacologico) è inoltre utile per la valutazione della completezza della procedura di rivascolarizzazione e per la determinazione del significato funzionale delle lesioni residue o di quelle non rivascolarizzate (Tab. III).

Cardiopatia ischemica cronica

Premessa

A partire dagli anni 70 l'imaging con radionuclidi ha assunto un ruolo sempre più importante nella diagnosi, nella valutazione di gravità e nella stratificazione del rischio nei pazienti con cardiopatia ischemica sospetta o nota. La sua utilità clinica, documentata da una vasta letteratura scientifica, è consolidata ed è in grado di fornire informazioni di grande utilità nel processo decisionale clinico di tali pazienti opportunamente selezionati. L'esperienza maggiore nell'imaging di perfusione è maturata con il tallio-201. Analoga accuratezza diagnostica è stata dimostrata coi traccianti di perfusione marcati con tecnezio-99m, sestamibi e tetrofosmina⁶⁶⁻⁷⁶. Pertanto, nella maggior parte dei casi, il tallio-201, il Tc-99m sestamibi o il Tc-99m tetrofosmina possono essere utilizzati in modo intercambiabile, con un'accuratezza diagnostica simile nella malattia coronarica.

Diagnosi di coronaropatia.

Analisi Bayesiana nella interpretazione dei risultati di un test

La valutazione della accuratezza diagnostica e della utilità clinica di un test di indagine nucleare deve tener conto, così come per ogni altro test diagnostico, della prevalenza della malattia nella popolazione in esame. In base al teorema di Bayes l'impiego di un test a fini diagnostici deve tenere conto della prevalenza della malattia nella popolazione studiata. Se applicato in soggetti a prevalenza di malattia molto bassa, avrà una scarsa utilità clinica. Infatti mentre un test negativo ridurrà ulteriormente solo di poco la probabilità di malattia coronarica, già bassa in partenza, un risultato positivo sarà gravato da un elevato rischio di essere un falso positivo. Viceversa nei pazienti a probabilità pre-test molto alta di malattia coronarica, un risultato positivo

aunderà solo modestamente la già elevata probabilità di malattia coronarica, mentre un test negativo sarà gravato da un elevato rischio di essere un falso negativo. Tuttavia in questo secondo gruppo di pazienti la scintigrafia miocardica perfusionale può fornire importanti informazioni prognostiche utilizzabili come guida al processo decisionale clinico. Infatti fornisce dati sulla estensione, gravità e reversibilità dei difetti di perfusione nonché indici indiretti di disfunzione ventricolare sinistra su base ischemica, quali l'aumentata captazione polmonare e la dilatazione reversibile della cavità ventricolare sinistra. Una informazione altrettanto importante sul piano prognostico e per il processo decisionale clinico è che una scintigrafia perfusionale da stress negativa comporta un rischio molto basso di eventi cardiaci futuri, anche in pazienti con coronaropatia nota.

Sul piano strettamente diagnostico il contributo incrementale delle indagini nucleari, scintigrafia miocardica perfusionale e angiografia radioisotopica, è massimo nei pazienti a intermedia (30-60%) probabilità pretest di malattia, quali i soggetti con angina dubbia, pazienti asintomatici con ECG da sforzo positivo o non diagnostico o non interpretabile per alterazioni basali dell'elettrocardiogramma e i soggetti asintomatici con multipli fattori di rischio coronarico.

Scintigrafia miocardica perfusionale: accuratezza diagnostica

Scintigrafia planare con tallio-201

Dalla revisione dei numerosi studi effettuati soprattutto fino alla prima metà degli anni '80 risultano valori medi di sensibilità e specificità rispettivamente dell'83 e dell'88% all'analisi visiva⁶⁷⁻⁶⁹. Cause di falsi negativi possono essere una prova da sforzo inadeguata, la contemporanea assunzione di farmaci anti-ischemici, la presenza di circolo collaterale, una incorretta interpretazione della coronarografia. Va infatti ricordato come la coronarografia non costituisca un vero "gold standard" per le limitazioni della analisi visiva dell'entità della stenosi e per la non perfetta corrispondenza tra il grado di stenosi stimato ed il suo significato funzionale di cui la scintigrafia miocardica è più fedele espressione⁷⁰⁻⁷². Cause di falsi positivi possono essere una attenuazione fotonica regionale da parte dei tessuti circostanti, la presenza di disturbi di conduzione come il blocco di branca sinistro, sindrome di Wolff-Parkinson-White e ritmi elettrostimolati. La quota di falsi positivi non è tale da inficiare l'utilità del test soprattutto quando il risultato è negativo. Per il riconoscimento delle singole lesioni coronariche, i valori di sensibilità e specificità sono più alti per l'arteria interventricolare anteriore e la coronaria destra rispetto all'arteria circonflessa⁸³. La presenza di difetti multipli, la dilatazione reversibile della cavità ventricolare sinistra e l'aumentata captazione polmonare consentono alla scintigrafia miocardica

planare con tallio-201 l'identificazione di malattia coronarica multivasale con buoni valori di accuratezza diagnostica^{84, 85}.

In generale, l'accuratezza diagnostica della scintigrafia miocardica perfusionale planare è indubbiamente migliore di quella dell'ECG da sforzo i cui valori medi di sensibilità e specificità derivanti da una meta-analisi di 100 studi sono risultati del 68% (range 23-100%) e del 77% (range 17-100%) rispettivamente⁸⁶.

Per superare i limiti legati alla interpretazione soggettiva sono stati sviluppati metodi di analisi quantitativa della captazione e del washout miocardici regionali del tallio-201 valutati mediante analisi dei profili orizzontali⁸⁷ o circonferenziali⁸⁸⁻⁹⁰. La captazione ed il washout regionali del tallio-201 vengono valutati prendendo come riferimento segmenti normali nella stessa immagine⁸⁷ o confrontandoli con il range di normalità di soggetti normali⁸⁹⁻⁹¹.

I valori medi di sensibilità e specificità della scintigrafia planare quantitativa sono 90 e 80% rispettivamente⁷⁹. Tuttavia, a causa della considerevole variabilità dei dati nei differenti studi non è stata definitivamente dimostrato che l'analisi quantitativa migliori l'accuratezza diagnostica rispetto all'analisi visiva eseguita da esperti. I vantaggi dell'analisi quantitativa consistono in una migliore riproducibilità dell'interpretazione, nella possibilità di quantificare il difetto come percentuale dell'area totale del ventricolo, una migliore localizzazione delle stenosi coronariche soprattutto per la arteria circonflessa e della malattia coronarica multivasale. Va però segnalato che nella pratica clinica l'analisi quantitativa può essere causa di bassa specificità se non validata anche da una analisi visiva in quanto non è esente da limitazioni soprattutto quando si fonda esclusivamente sull'analisi del washout che può risentire del livello di sforzo e della frequenza cardiaca massima raggiunti.

Tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone con tallio-201

Per l'analisi qualitativa della tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone vengono riportati valori medi di sensibilità e specificità rispettivamente dell'89 e 76%⁹²⁻⁹⁴. Evitando la sovrapposizione di aree miocardiche contigue, essa consente una più accurata localizzazione dei territori vascolari ipoperfusi, particolarmente quello dell'arteria circonflessa, ed un migliore riconoscimento della malattia coronarica multivasale⁹²⁻⁹⁴.

La revisione degli studi sulla scintigrafia miocardica da sforzo con tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone quantitativa riporta valori medi di sensibilità del 90% e specificità del 70%⁹⁴, non statisticamente diversa rispetto all'analisi visiva da parte di esperti. L'analisi quantitativa, oltre alla possibilità di quantificare i difetti nella loro estensione e gravità, costituisce un utile supporto e guida alla interpretazione della scintigrafia miocardica che non dovrebbe tuttavia prescindere dalla valutazione delle immagini analogiche.

La specificità, relativamente bassa della tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone, è stata attribuita ad un errore di selezione post-test in base al quale i pazienti con tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone miocardica anormale vengono preferenzialmente inviati alla coronarografia. Questo processo di selezione riduce il numero di veri negativi perché la maggior parte dei soggetti con tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone normale non viene sottoposta a coronarografia.

Nel tentativo di superare questo "errore di selezione post-test" alcuni autori hanno introdotto il concetto di "normalcy rate" ovvero "frequenza di normalità" quale surrogato della specificità. La "frequenza di normalità" è la frazione di studi negativi in un gruppo di soggetti clinicamente normali, cioè di soggetti con una probabilità molto bassa di malattia coronarica, sulla base della anamnesi, dell'esame obiettivo e di un normale elettrocardiogramma da sforzo, non sottoposti a coronarografia. La "frequenza di normalità" per la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone quantitativa con tallio-201 è risultata in media dell'89%⁹⁴. Questo problema è applicabile a tutti i test valutati in confronto alla coronarografia.

Anche se le caratteristiche della popolazione e l'errore di selezione hanno un ruolo importante nel ridurre la specificità della tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone, altri fattori quali l'attenuazione fotonica ed i possibili artefatti creati durante il processo di ricostruzione delle immagini tomografiche vanno tenuti in considerazione. Per questo la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone richiede un più rigoroso controllo di qualità durante l'acquisizione e l'elaborazione delle immagini rispetto all'imaging planare.

Traccianti di perfusione che utilizzano tecnezio-99m

Per il Tc-99m sestamibi esiste una letteratura ormai ampia che riporta un'accuratezza diagnostica per malattia coronarica simile al tallio-201 sia per l'imaging planare che tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone quantitativa^{72,73}. Per le loro migliori caratteristiche fisiche che riducono il problema dell'attenuazione, i traccianti marcati con Tc-99m sono particolarmente adatti nei pazienti obesi e nelle donne con mammelle voluminose e negli studi della tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone. Per quanto riguarda il Tc-99m-tetrofosmin, di più recente introduzione, gli studi disponibili hanno riportato un'accuratezza diagnostica simile al tallio-201 e al sestamibi⁷⁴⁻⁷⁶.

Valore diagnostico incrementale ed indipendente della scintigrafia miocardica perfusionale

Gli esami di cardiologia nucleare hanno dimostrato di fornire informazioni incrementalmente ed indipendenti nei pazienti a probabilità pre-test intermedia di malattia per i quali la

scintigrafia miocardica perfusionale associata all'ECG da sforzo costituisce l'approccio di prima scelta^{95,96}. Per i pazienti a bassa probabilità di malattia e con ECG basale normale il primo approccio deve essere l'ECG da sforzo; la scintigrafia miocardica è indicata e possiede un favorevole rapporto costo-efficacia solo nei pazienti che hanno un ECG da sforzo alterato non associato a sintomatologia.

Costo efficacia della scintigrafia miocardica perfusionale per la diagnosi di coronaropatia

L'analisi costo/efficacia in questo campo è notevolmente complessa ed i suoi fondamenti scientifici sono assai lontani dai modelli operativi abituali per il cardiologo clinico. È usuale per la massima parte dei medici il ritenere che, di fronte al sospetto clinico di arteriopatia coronarica, si debba comunque procedere al meno costoso test da sforzo, per poi eventualmente decidere il passo successivo alla luce della risposta a questo test. Analizzando questa problematica alla luce della scienza economica applicata alla sanità, un tale modello comportamentale si dimostra facilmente inconsistente ed illogico⁹⁷. Ogni metodo possiede capacità diagnostiche e di stratificazione prognostica definibili a priori (se è presente adeguata documentazione scientifica), per cui l'esecuzione di un test in una popolazione a predefinita prevalenza di coronaropatia produrrà effetti successivi a cascata (i c.d. "costi indotti" di un test) che saranno economicamente definibili e che andranno computati alla voce "costi", nel rapporto costo/efficacia di un determinato test. Con questo assunto si vuole stabilire che il semplice test ergometrico, sicuramente meno "costoso", non può essere aprioristicamente considerato più "costo efficace" di altri test o della stessa coronaroangiografia eseguita in prima battuta: se altri test definissero meglio il rischio del paziente, l'indicazione successiva ad esami o interventi potrebbe essere più accurata e quindi l'analisi dei costi indotti potrebbe per esempio definire che un test più costoso, in quella particolare categoria di pazienti, è invece più costo efficace (predefinendo la sostanziale eguaglianza dell'esito clinico). Sono quindi necessari studi che valutino dettagliatamente il rapporto costo/efficacia dei diversi test, facendoli per così dire "partire dalla stessa linea", senza favorire aprioristicamente i test più diffusi, oppure i meno costosi, o ancora i modelli comportamentali abituali.

Così argomentando, va ricordato che i test medico nucleari applicati alla cardiologia posseggono un definito valore incrementale di stratificazione prognostica rispetto al test ergometrico, il che può portare a risparmiare angiografie coronariche ed interventi cardiocirurgici inutili che possono essere invece indotti dal test ergometrico^{98,99}. Questi test posseggono quindi i requisiti che possono renderli costo efficaci; di conseguenza, non stupisce che sia stato chiaramente dimostrato che i test medico-nucleari siano in realtà

i più costo efficaci nei pazienti con probabilità pre-test di arteriopatia coronarica inferiore al 70%, più del test ergometrico stesso; come pure non stupisce che nei soggetti con probabilità pre-test superiore al 70% (ad esempio l'uomo di mezza età con angina tipica da sforzo) il test più costo efficace sia l'angiografia coronarica in prima battuta¹⁰⁰.

Accuratezza della tomografia a emissione di positroni nella diagnosi di cardiopatia ischemica

La diagnosi di malattia coronarica con la tomografia a emissione di positroni si basa sulla valutazione del flusso miocardico regionale impiegando traccianti di perfusione miocardica. La sensibilità, la specificità e l'accuratezza di questa metodica, impiegando sia il rubidio-82 che la N-13 ammoniacca, risultano elevate (sensibilità 83-95%, specificità 80-91%, accuratezza 85-92%) senza utilizzare misure assolute di flusso coronarico. Alla luce delle recenti evidenze acquisite sulla capacità della tomografia a emissione di positroni di misurare accuratamente il flusso miocardico¹⁰¹⁻¹⁰³, è da attendersi che l'accuratezza diagnostica della tomografia a emissione di positroni per coronaropatia possa essere più elevata impiegando criteri quantitativi, piuttosto che semi-quantitativi o qualitativi. La N-13 ammoniacca fornisce misure accurate di flusso miocardico^{104, 105}, ma richiede l'impiego di un ciclotrone, il rubidio-82 non permette misure assolute di flusso; tuttavia, essendo prodotto direttamente da generatore, evita la necessità di un ciclotrone. Lo svantaggio è rappresentato dall'elevato costo del generatore e dal suo decadimento fisico, che richiede periodici approvvigionamenti. Non esistono in Italia centri di tomografia a emissione di positroni che utilizzino il rubidio-82, mentre la N-13 ammoniacca è facilmente prodotta nei centri che dispongono di ciclotrone e, di fatto, usualmente impiegata nella misura del flusso miocardico.

Confronto tra tecnica tomografia a emissione di positroni e tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone

Non sono disponibili al momento sufficienti dati^{106, 107} per definire le differenze diagnostiche ed il rapporto costi/efficacia tra tomografia a emissione di positroni e tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone in una larga popolazione di pazienti. Sono inoltre necessari studi per identificare le varie situazioni cliniche in cui la tomografia a emissione di positroni possa sostituire la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone negli studi di perfusione miocardica in pazienti con sospetta cardiopatia ischemica. La possibilità di quantificare il flusso miocardico e di correggere per l'attenuazione fotonica fa della tomografia a emissione di positroni una tecnica di valore in quei pazienti con risposte equivocate agli studi di perfusione per

la presenza di una diffusa riduzione di flusso (malattia multivascolare) che non consenta di apprezzare evidenti difetti regionali, o in presenza di obesità che si sospetti essere responsabile di artefatti da attenuazione.

Perfusione miocardica da sforzo: condizioni particolari

Uso contemporaneo di farmaci

L'impiego di farmaci anti-ischemici che riducono la domanda di ossigeno, quali i beta-bloccanti e calcio-antagonisti, riduce di conseguenza l'aumento del flusso coronarico durante sforzo. Pertanto, la differenza di flusso tra i vasi normali e quelli stenotici può non essere sufficiente per essere evidenziata dall'imaging di perfusione. È stata dimostrata una ridotta sensibilità per la diagnosi di cardiopatia ischemica in pazienti che assumono tali farmaci¹⁰⁸⁻¹¹². Quando l'esame viene indicato per fini diagnostici i beta-bloccanti ed i calcio-antagonisti a lunga durata d'azione dovrebbero essere sospesi almeno 72 ore prima del test da sforzo, mentre i nitriderivati dovrebbero essere sospesi almeno 24 ore prima. Tuttavia, anche nei pazienti che eseguono un esercizio sottomassimale a causa dell'effetto dei farmaci, l'imaging di perfusione mantiene una sensibilità più elevata rispetto al solo elettrocardiogramma da sforzo¹¹³. L'imaging di perfusione con l'uso del dipiridamolo o adenosina sembra essere meno influenzato dai farmaci antianginosi e pertanto fornisce un'alternativa appropriata al test da sforzo¹¹⁴.

Imaging di perfusione in sottogruppi selezionati di pazienti

Sesso femminile. L'accuratezza dell'elettrocardiogramma da sforzo per la diagnosi di cardiopatia ischemica è inferiore per le donne¹¹⁵. In questa situazione l'imaging di perfusione miocardica potrebbe essere un logico complemento all'ECG da sforzo. Prima della menopausa le donne costituiscono un gruppo a bassa probabilità di malattia ed in questi casi l'impiego della scintigrafia perfusionale deve considerare la frequente possibilità di falsi positivi. La cardiopatia ischemica si manifesta generalmente in età più avanzata e rappresenta un importante problema diagnostico e prognostico. Anche in questo caso tuttavia l'accuratezza diagnostica della scintigrafia miocardica con tallio-201 può essere inferiore nelle donne rispetto agli uomini. Gli artefatti dovuti alla attenuazione mammaria, di solito manifesti a livello della parete anteriore, nel setto interventricolare e parete laterale prossimali devono essere valutati con attenzione nell'interpretazione delle scintigrafie nelle donne. Inoltre le ridotte dimensioni del cuore nelle donne comportano problemi di risoluzione spaziale soprattutto per i difetti di piccole dimensioni. Queste considerazioni valgono soprattutto quando si usa come tracciante il tallio-201. In teoria il Tc-99m se-

stamibi ed il Tc-99m tetrofosmin dovrebbero essere preferiti nelle donne con mammelle voluminose per le più favorevoli caratteristiche energetiche e la migliore qualità delle immagini che consentono una più precisa definizione anatomica. La tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone e la correzione per l'attenuazione sono potenzialmente in grado di migliorare l'accuratezza diagnostica dell'imaging di perfusione. Dai pochi studi che hanno valutato il significato prognostico della scintigrafia miocardica perfusionale nelle donne¹¹⁶ è risultato che l'estensione del difetto di captazione sia alla scintigrafia con tallio-201 che con sestamibi è la variabile prognostica più importante. In un recente studio su un'ampia popolazione¹¹⁶ la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone perfusionale con tallio-201 ha dimostrato un valore prognostico incrementale rispetto ai dati clinici, elettrocardiogramma da sforzo e coronarografia.

Pazienti anziani. Sebbene molti anziani possano eseguire test da sforzo adeguato, parecchi non sono in grado di eseguirlo a causa di impedimenti fisici. In questi pazienti lo stress farmacologico è un'opzione appropriata¹¹⁷.

I **pazienti obesi** hanno spesso immagini di perfusione subottimali, specialmente con tallio-201, in rapporto alla marcata attenuazione fotonica da parte dei tessuti molli. In questi pazienti i traccianti di perfusione marcati con Tc-99m sono più adatti e dovrebbero fornire immagini di migliore qualità. Anche in questi pazienti, come nelle donne, l'impiego della gated SPECT e la correzione per l'attenuazione potrebbero migliorare ulteriormente l'accuratezza dell'esame.

Blocchi di branca. La presenza di blocco di branca sinistro si associa frequentemente a difetti di perfusione miocardica durante sforzo anche in assenza di coronaropatia. Tali difetti possono essere fissi o reversibili. I difetti reversibili si correlano ad una effettiva riduzione di flusso valutata con le microsfere e alla tomografia a emissione di positroni^{118, 119}. Il loro meccanismo di produzione appare secondario alla prolungata compressione dei rami settali durante la diastole a causa dell'asincronismo della contrazione settale. Tali anomalie si manifesterebbero solo a frequenza cardiaca aumentata, quando l'accorciamento della diastole e l'aumentata contrattilità provocano una maggiore compressione sui rami settali. Da alcuni autori è stato segnalato un aumento di specificità di tale reperto quando si associa a difetti apicali e/o della parete anteriore¹²⁰. Contrariamente all'alta prevalenza dei difetti settali durante scintigrafia da sforzo, diversi studi hanno riportato una bassa prevalenza di tali difetti durante stress farmacologico con dipiridamolo e adenosina¹²¹⁻¹²³. Pertanto questi test sono da preferire al test da sforzo in pazienti con blocco di branca sinistro. Il blocco di branca destro e l'emiblocco anteriore sinistro non si associano solitamente a difetti di perfusione falsamente positivi.

Diagnosi in pazienti asintomatici. L'imaging radioisotopico da stress non può essere proposto come test di screening generalizzato per la ricerca di coronaropatia. Esso risulta indicato e con favorevole rapporto costo-efficacia per la dia-

gnosi di coronaropatia nei pazienti con sottoslivellamento asintomatico del tratto ST all'ECG da sforzo e nei pazienti a probabilità intermedia o elevata di malattia con alterazioni basali dell'elettrocardiogramma. In questi casi fornisce informazioni per identificare i pazienti da avviare a coronarografia così come quelli a basso rischio di futuri eventi cardiaci. L'imaging radioisotopico è inoltre indicato nei pazienti con coronaropatia nota per valutare l'estensione e la gravità dell'ischemia inducibile che costituisce un importante indice prognostico sfavorevole, indipendentemente dalla presenza o assenza di angina e per influenzare decisioni terapeutiche¹²⁴⁻¹²⁷.

Imaging di perfusione associato a stress farmacologico

La sensibilità dei test non invasivi associati ad elettrocardiogramma da sforzo per la diagnosi di cardiopatia ischemica è ridotta in caso di sforzo sottomassimale e può sottostimare l'estensione dell'ischemia miocardica. I pazienti che non sono in grado di eseguire uno sforzo o possono compiere solo uno sforzo limitato sono i candidati principali all'esecuzione di un test farmacologico. Vengono utilizzati tre farmaci in alternativa al test da sforzo: il dipiridamolo, l'adenosina e la dobutamina. Mentre per il dipiridamolo e l'adenosina l'aumento del flusso, fino a 3-4 volte i valori basali, avviene per vasodilatazione diretta, per la dobutamina avviene come conseguenza dell'aumentata domanda di ossigeno.

La vasodilatazione farmacologicamente indotta provoca nelle arterie stenotiche un aumento di flusso inferiore rispetto a quelle sane. Si crea così una perfusione miocardica eterogenea che può essere evidenziata con un tracciante di perfusione. Questa maldistribuzione di flusso non significa necessariamente ischemia anche se questa può effettivamente prodursi come conseguenza di meccanismi di furto coronarico. La scintigrafia miocardica perfusionale con dipiridamolo o adenosina possiede valori di sensibilità e specificità simili a quella associata a test da sforzo sia con tecnica planare che con tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone e con accuratezze diagnostiche simili con tallio-201, Tc99m sestamibi e Tc99m tetrofosmin^{124, 128-137}. I beta-bloccanti e i calcio-antagonisti non influenzano significativamente i risultati dei test farmacologici con dipiridamolo e adenosina. L'assunzione di bevande contenenti caffeina e teofillina al contrario deve essere evitata a partire da 12-24 ore prima dell'esame per il loro antagonismo coi recettori dell'adenosina. Sia il dipiridamolo che l'adenosina sono sicuri e ben tollerati nonostante i frequenti effetti collaterali minori che si presentano rispettivamente nel 50¹²⁸ ed 80% dei casi¹³⁸. Effetti collaterali gravi sono rari, ma sia il dipiridamolo che l'adenosina possono provocare broncospasmo severo nei pazienti con asma o malattia polmonare cronica ostruttiva. Pertanto, questi pazienti sono candidati al test con dobutamina. Gli effetti collaterali di dipiridamolo e adenosina vengono antagonizzati dalla aminofil-

TABELLA IV – Indicazioni e cautele al test con dipiridamolo e con adenosina

Indicazioni al test con dipiridamolo e adenosina	Suggeriscono cautela
1) Incapacità ad eseguire uno sforzo adeguato; pazienti con blocco di branca sinistro o in pazienti che assumono farmaci che possono ridurre la sensibilità del test	1) Presenza di broncospasmo
2) Diagnosi e valutazione di cardiopatia coronarica	2) Blocco A-V di II e III grado
3) Stratificazione del rischio particolarmente nella fase precoce post-infarto miocardico (> 48 ore)	3) Ipotensione (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg)
4) Valutazione del beneficio dopo angioplastica o bypass coronarico	4) Recente (< 12 ore) assunzione di dipiridamolo
	5) Malattia del nodo del seno
	6) Bradicardia sinusale marcata (< 40 battiti/min)
	7) Angina instabile
	8) Episodi ischemici cerebrali recenti

lina, sebbene questo farmaco non sia di solito necessario dopo adenosina in considerazione dell'emivita ultrabreve di quest'ultima. Blocchi atrio-ventricolari di vario grado sono relativamente frequenti con adenosina¹³⁸. Quelli di terzo grado avvengono in meno dell'1% dei pazienti. Le indicazioni al test con dipiridamolo e adenosina sono riassunte nella tabella IV¹³⁹.

Le esperienze riportate con l'imaging di perfusione con dobutamina sono relativamente recenti e riportano una sensibilità e specificità globali dello stesso ordine o leggermente inferiori di quelle osservate con lo sforzo, dipiridamolo o adenosina¹⁴⁰⁻¹⁴². Sebbene gli effetti collaterali siano frequenti durante l'infusione di dobutamina, il test sembra essere relativamente sicuro¹⁴⁰⁻¹⁴³. Le indicazioni al test con dobutamina¹³⁹ sono riportate nella tabella V.

Diagnosi di coronaropatia: angiocardioscintigrafia

Lo studio della funzione miocardica durante stress ergonomico mediante angiocardioscintigrafia permette di ottenere informazioni sulla presenza ed estensione dell'ischemia miocardica, evidenziata da un deterioramento della cinetica regionale ed un calo della frazione di eiezione durante esercizio. Queste informazioni hanno importanti implicazioni prognostiche^{144, 145}. L'angiocardioscintigrafia all'equilibrio consente una simultanea visualizzazione delle 2 camere ventricolari e rappresenta, al momento attuale, la tecni-

ca di riferimento per la misura della frazione di eiezione del ventricolo destro. Con questa metodica è possibile identificare in maniera accurata la presenza di una coronaropatia coinvolgente l'arteria coronaria destra. Al momento attuale non esistono tecniche di immagine che forniscano questa informazione durante stress. Pertanto l'angiocardioscintigrafia a riposo e da sforzo si pone come tecnica di elezione nel sospetto di coronaropatia destra¹⁴⁶. La risposta della frazione di eiezione allo sforzo dipende dal livello di sforzo raggiunto, dall'età e sesso ed è influenzata dal trattamento farmacologico. A differenza dell'ecocardiografia, l'angiocardioscintigrafia durante esercizio non permette una precisa identificazione delle differenti pareti del ventricolo sinistro, ma si limita alla esplorazione, nella proiezione "best septal", del setto interventricolare, delle pareti infero-apicali e posterolaterali, comportando una riduzione della sensibilità. Inoltre, la risoluzione temporale nelle acquisizioni all'equilibrio è mediocre (alcuni minuti), non consentendo di apprezzare in tempo reale l'esordio della disfunzione e la sua evoluzione. La scarsa risoluzione spaziale (10-15 mm verso i 2-3 millimetri dell'ecocardiografia) può essere responsabile di degradazione delle immagini durante sforzo per movimenti del torace. La possibilità di ottenere durante esercizio sia immagini di perfusione che di funzione (mediante tecnica di primo passaggio) impiegando traccianti di perfusione marcati con tecnezio-99m (es. sestamibi)¹⁴⁷ offre una più completa valutazione rispetto alla sola angiocardioscintigrafia (Tab. VI).

TABELLA V – Indicazioni e cautele al test con dobutamina

Indicazioni al test con dobutamina	Suggeriscono cautela
1) Come seconda scelta nei pazienti che non possono eseguire uno sforzo e che presentano controindicazioni al dipiridamolo e adenosina	1) Recente infarto miocardico (< 1 settimana)
	2) Angina instabile
	3) Ostruzioni emodinamicamente significative del tratto di efflusso del ventricolo sinistro
	4) Stenosi aortica severa
	5) Tachiaritmie atriali a risposta ventricolare non controllata
	6) Iperensione arteriosa non controllata
	7) Pazienti con dissecazione aortica o ampi aneurismi aortici

TABELLA VI – Uso dei test con radionuclidi nella diagnosi di cardiopatia ischemica cronica

Indicazione	Test	Classe
1. Diagnosi in pazienti sintomatici e in pazienti selezionati con ischemia miocardica silente	Scintigrafia perfusionale miocardica da sforzo o farmacologica, inclusa tomografia a emissione di positroni*	I
	Angiocardioscintigrafia da sforzo	II
2. Valutazione della funzione ventricolare (a riposo o da sforzo)	Angiocardioscintigrafia	I
	Gated-imaging con sestamibi	II
3. Valutazione della vitalità miocardica in pazienti con disfunzione ventricolare nella pianificazione della rivascolarizzazione	Scintigrafia perfusionale con redistribuzione a riposo di Tl-201	I
	Scintigrafia con Tl-201 stress-ridistribuzione-reiniezione	I
	Tomografia a emissione di positroni con fluoro 18 fluorodesossiglucosio*	I
	Angiocardioscintigrafia con dobutamina	II
	Angiocardioscintigrafia da sforzo	II
4. Pianificazione di angioplastica transluminare percutanea-identificazione di lesioni che causano ischemia miocardica, se non altrimenti note	Angiocardioscintigrafia dopo nitroglicerina	II
	Scintigrafia di perfusione miocardica da sforzo o farmacologica	I
5. Stratificazione del rischio prima di interventi chirurgici non cardiaci	Angiocardioscintigrafia da sforzo	II
	Scintigrafia di perfusione da sforzo o farmacologica	I

* = Il costo relativo alla tomografia computerizzata ad emissione di positrone, del tallio-201 o dei traccianti tecnezati e la minore disponibilità della tomografia a emissione di positroni devono essere considerati nella scelta di questa metodica. L'angiocardioscintigrafia a riposo può essere effettuata con imaging di primo passaggio di un'agente di perfusione miocardica marcato con Tc-99m.

Accuratezza diagnostica nella valutazione della vitalità miocardica

La ricerca del miocardio vitale, ibernato o stordito, nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica e disfunzione ventricolare sinistra è diventata una componente importante del processo decisionale clinico. È stato stimato che il 25-40% dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica e disfunzione ventricolare sinistra possono migliorare significativamente la funzione ventricolare dopo rivascolarizzazione¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.

Per mantenersi vitale la cellula deve possedere alcuni requisiti essenziali: una integrità della membrana cellulare per consentire il mantenimento dei gradienti elettrochimici transmembrana; una attività metabolica conservata per generare fosfati altamente energetici; una perfusione adeguata che fornisca substrati metabolici e rimuova i prodotti di degradazione del metabolismo cardiaco. Le tecniche di cardiologia nucleare sono in grado di valutare tutti questi aspetti: con la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone e l'atomografia a emissione di positroni è possibile valutare sia la perfusione miocardica, che l'integrità di membrana, che l'attività metabolica.

Valutazione della integrità di membrana con traccianti di perfusione miocardica

Il razionale per l'uso dei traccianti di perfusione per la

valutazione del miocardio vitale risiede nel fatto che la loro captazione avviene solo da parte di cellule vitali.

Tallio-201

La scintigrafia miocardica con tallio-201 è la metodica radioisotopica di più largo impiego per questo scopo. La captazione del tallio-201 è un processo attivo che richiede l'integrità della membrana cellulare. Nelle immagini iniziali la captazione miocardica è proporzionale al flusso regionale, nelle immagini tardive essa raggiunge un equilibrio dinamico, indipendente dal flusso, tra le cellule vitali. La redistribuzione del tallio in aree asinergiche predice un miglioramento della contrattilità regionale dopo rivascolarizzazione¹⁵¹⁻¹⁵³. Tuttavia, poiché è possibile che difetti fissi di captazione del tallio secondo il protocollo stress-ridistribuzione possano corrispondere a miocardio vitale in percentuali fino al 50%¹⁵⁴⁻¹⁵⁶, per ottimizzare le informazioni sulla vitalità vengono impiegati protocolli diversi rispetto a quello tradizionale quali l'imaging a 24 ore e la reiniezione di tallio¹⁵⁴⁻¹⁵⁶. Inoltre la quantificazione della captazione del tallio nelle immagini tardive convenzionali è un utile approccio per una più corretta valutazione della vitalità miocardica. Vengono considerati vitali segmenti miocardici asinergici con difetti persistenti di captazione quando l'attività del tallio-201 è superiore al 50% del normale¹⁵⁷.

Nello studio dei pazienti nei quali la scintigrafia miocardica con tallio-201 viene indicata per valutare sia l'ischemia inducibile che la vitalità miocardica, la metodica della reiniezione è probabilmente quella di scelta. Quando invece lo scopo dello studio è la sola ricerca del miocardio vitale, come in pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra, la scintigrafia miocardica con tallio-201 a riposo e ridistribuzione eventualmente preceduta dalla somministrazione di nitrati ha dimostrato di essere un metodo accurato per predire il recupero della funzione contrattile dopo rivascolarizzazione coronarica, soprattutto se associato ad analisi quantitativa della captazione del tallio-201¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

Tecnezio-99m sestamibi

Il Tc-99m sestamibi, come il tallio-201, necessita della integrità di funzione della membrana cellulare per la sua ritenzione; esso si accumula all'interno dei mitocondri in virtù di un progressivo gradiente elettrico fra lo spazio extracellulare, il citosol ed i mitocondri¹⁶¹⁻¹⁶². Tuttavia, l'inferiore estrazione miocardica e l'assenza di una significativa ridistribuzione costituiscono svantaggi intrinseci nei confronti del tallio. Questo è stato osservato in passato in diversi studi in pazienti con cardiopatia ischemica cronica e disfunzione ventricolare sinistra, in cui il Tc-99m sestamibi è stato confrontato con il tallio stress-ridistribuzione-reiniezione e con l'imaging metabolico con tomografia a emissione di positroni fluorodesossiglucosio¹⁶³⁻¹⁶⁷. Più recentemente, tuttavia, è stato dimostrato un miglioramento della accuratezza diagnostica del Tc-99m sestamibi per lo studio del miocardio vitale mediante analisi quantitativa dell'attività del tracciante all'interno dei difetti di captazione¹⁶⁸, e mediante la somministrazione di nitrati prima della iniezione a riposo al fine di migliorare il flusso basale e di conseguenza la captazione del tracciante^{169, 170}. La valutazione dell'ispessimento sistolico alla gated SPECT dopo iniezione a riposo, può ulteriormente migliorarne l'accuratezza.

Tc-99m tetrafosmin

Recenti studi sperimentali hanno riportato che la captazione di questo composto sembra avvenire per un meccanismo metabolicamente attivo che consente il mantenimento del gradiente elettrico transmembrana^{171, 172}.

Un recente studio di confronto tra scintigrafia miocardica a riposo con Tc-99m-tetrafosmin con il tallio-201 a riposo e ridistribuzione per la previsione del recupero funzionale dopo rivascolarizzazione miocardica in pazienti con cardiopatia ischemica cronica e disfunzione ventricolare sinistra ha dimostrato una simile accuratezza diagnostica¹⁷³.

Ricerca del miocardio vitale e previsione del recupero funzionale

Ci sono due gruppi principali di pazienti nei quali sono indicati gli studi di vitalità: il primo è rappresentato dai pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, soprattutto se severa, perché sono quelli che possono trarre il massimo vantaggio funzionale e prognostico dalla rivascolarizzazione miocardica¹⁷⁴. Nella decisione di avviare i pazienti alla rivascolarizzazione chirurgica, gravata da un maggior rischio di mortalità, la ricerca del miocardio vitale e la stima del potenziale recupero funzionale rivestono un ruolo essenziale. L'altro importante gruppo è costituito dai pazienti con ampie aree asinergiche, più spesso secondarie a recente infarto miocardico, anche senza grave disfunzione globale del ventricolo sinistro. In questi pazienti, la dimostrazione di ampie aree di miocardio vitale può giustificare la rivascolarizzazione miocardica mediante angioplastica transluminare percutanea del ramo tributario, non solo per eliminare l'ischemia residua ma anche per prevenire il rimodellamento ventricolare e lo scompenso cardiaco.

L'impiego della scintigrafia miocardica con traccianti di perfusione nella previsione del recupero funzionale deve tener conto di diversi aspetti:

- l'estensione del miocardio vitale disfunzionante: per prevedere un miglioramento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro di almeno 5 punti percentuali dopo rivascolarizzazione miocardica è necessaria una significativa estensione del miocardio vitale ipoperfuso¹⁷⁵;

- la captazione del tracciante di vitalità nelle aree asinergiche va valutata quantitativamente in quanto è stata dimostrata una relazione quasi lineare tra la percentuale di captazione del tallio nelle aree asinergiche e la probabilità di migliorare la contrattilità dopo rivascolarizzazione^{176, 177};

- in generale la scintigrafia miocardica con tallio-201 possiede un'elevata sensibilità ma una specificità inferiore. Questo dipende principalmente dal fatto che aree asinergiche che presentano una commistione di tessuto miocardico frammisto a fibrosi perdono la loro caratteristica di sincizio funzionale, e pur presentando significativa captazione del tallio, non sono in grado di migliorare la contrattilità anche se rivascolarizzate¹⁷⁸;

- il tempo di recupero della funzione è variabile e può richiedere anche diversi mesi in quanto nel miocardio ibernato le cellule, anche se vitali, presentano modificazioni ultrastrutturali e dell'apparato contrattile^{179, 180} la cui reversibilità dopo rivascolarizzazione può richiedere anche diversi mesi e superare i tempi medi di valutazione dell'efficacia della rivascolarizzazione utilizzati nella maggior parte degli studi;

- aree miocardiche disfunzionanti ma con normale captazione dei traccianti di integrità di membrana possono corrispondere ad aree di rimodellamento ventricolare pur non iperperfuse. Per questo è importante valutare in modo integrato i dati di vitalità della scintigrafia con l'anatomia coro-

narica relativa. Se non sono presenti stenosi coronariche critiche dei rami tributari di aree asinergiche, la rivascularizzazione non porterà alcun miglioramento funzionale trattandosi con molta probabilità di aree interessate dal rimodellamento ventricolare. Per questo va sottolineata l'importanza del pattern di reversibilità dei difetti di captazione nelle aree asinergiche in quanto espressione di miocardio vitale la cui disfunzione è causata dalla ipoperfusione miocardica;

- ventricoli molto dilatati e coinvolti diffusamente dal rimodellamento ventricolare avranno una scarsa probabilità di migliorare la loro funzione anche dopo rivascularizzazione miocardica.

Tutti questi aspetti, opportunamente integrati fra loro e alla sintomatologia del paziente, dovrebbero essere considerati prima di decidere se un paziente con cardiopatia ischemica cronica e disfunzione ventricolare sinistra severa potrà giovare maggiormente di un intervento di rivascularizzazione miocardica o della terapia medica o di un trapianto cardiaco.

Miocardio vitale e prognosi

Pur in assenza di studi prospettici, il rapporto tra miocardio vitale e prognosi è stato analizzato in recenti studi retrospettivi che hanno dimostrato che nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica e disfunzione ventricolare sinistra la presenza di miocardio vitale si accompagna ad una incidenza di eventi cardiaci aumentata ed una minore sopravvivenza¹⁸¹⁻¹⁸⁷. La presenza di miocardio vitale potrebbe identificare una condizione di instabilità miocardica che può portare con maggior frequenza ad infarto miocardico e aritmie letali. In questo tipo di pazienti la sua identificazione può essere clinicamente importante non solo per predire il recupero della funzione ventricolare dopo rivascularizzazione miocardica ma anche per identificare i pazienti a maggior rischio indipendente di eventi e morte i quali potrebbero beneficiare della rivascularizzazione miocardica. Tale significato prognostico sfavorevole del miocardio vitale non sembra confermato nelle popolazioni a più basso rischio, quali i pazienti con cardiopatia ischemica cronica e funzione ventricolare conservata o solo lievemente ridotta¹⁸⁸.

Immagini cardiache con tomografia a emissione di positroni

Le immagini tomografia a emissione di positroni sono considerate il gold standard per valutare l'attività metabolica nei segmenti miocardici asinergici. Con i protocolli standard di valutazione della vitalità miocardica mediante tomografia a emissione di positroni, il flusso miocardico è valutato con rubidio-82, N-13 ammoniacca o acqua marcata con ossigeno-15, mentre il metabolismo è valutato subito dopo con fluorodesossiglucosio. Il miocardio normale deriva la propria energia principalmente dall'ossidazione di acidi gras-

si e glucosio; quando la disponibilità di ossigeno al miocardio è ridotta per la presenza di lesioni coronariche limitanti il flusso, il metabolismo miocardico si sposta verso una maggiore utilizzazione di glucidi sia attraverso la residua via aerobica che attraverso la glicolisi anaerobica.

Nel miocardio normale ed in quello necrotico, la captazione di fluorodesossiglucosio è normale o assente, rispettivamente. Per contro, nelle aree metabolicamente vitali ma ipoperfuse (miocardio ibernato), o in quelle che hanno subito recentemente un insulto ischemico (miocardio stordito), la captazione del fluorodesossiglucosio è normale o aumentata, mentre la perfusione è ridotta nella prima situazione (FDG/Flusso mismatch) e normale o lievemente ridotta nella seconda.

Studi precedenti hanno mostrato che la captazione del fluorodesossiglucosio permette di identificare quei territori che migliorano la propria funzione dopo rivascularizzazione^{189, 190}; il pattern mismatch ha dimostrato di essere un marker accurato con il quale distinguere il miocardio vitale da quello fibrotico, con accuratezze predittive positive e negative intorno all'85%. Inoltre, è stata osservata una diretta correlazione tra numero di segmenti con il segnale tomografia a emissione di positroni di "mismatch" e il miglioramento della frazione di eiezione dopo rivascularizzazione¹⁸⁹. L'impatto prognostico di questo pattern flusso-metabolico è stato valutato in una serie di studi¹⁸¹⁻¹⁸³ condotti in un totale di 304 pazienti con cardiopatia ischemica e funzione ventricolare sinistra depressa (frazione di eiezione < 40%). Sopravvivenza e ricorrenza di eventi ischemici gravi sono stati valutati con un follow-up di 12-17 mesi. Le decisioni terapeutiche sono state prese sulla base del quadro clinico, indipendentemente dai risultati della tomografia a emissione di positroni. I risultati di questi studi mostrano, in maniera consistente, che nei pazienti con pattern mismatch indicativo di miocardio ibernato, la sopravvivenza senza eventi ad un anno è mediocre per i pazienti in trattamento medico, mentre è significativamente migliorata da una pronta rivascularizzazione coronarica. Nei pazienti senza pattern mismatch, la sopravvivenza senza eventi ad un anno è simile sia con terapia medica che con rivascularizzazione. È tuttavia da sottolineare che gli studi citati sono stati condotti retrospettivamente e senza randomizzazione, implicando un possibile bias di selezione della popolazione valutata in questi lavori.

Sono stati proposti approcci alternativi per caratterizzare il miocardio vitale con la tomografia a emissione di positroni; tra questi: 1) la valutazione del metabolismo ossidativo con C-11 acetato che in uno studio ha dimostrato di essere superiore al fluorodesossiglucosio nel predire il miglioramento funzionale dopo rivascularizzazione¹⁹¹; 2) la stima del miocardio disfunzionante perfuso mediante acqua marcata con ossigeno-15¹⁹²; 3) il comportamento della cinetica di captazione tissutale del rubidio-82¹⁹³ o della N-13 ammoniacca¹⁹⁴ nei segmenti dissinergici. Ciascuno di questi metodi è stato impiegato in un numero limitato di pazienti e richiede conferma in popolazioni più numerose.

Tomografia a emissione di positroni versus immagini con traccianti di integrità di membrana cellulare

I risultati della tomografia a emissione di positroni e quelli ottenuti con tallio-201 o sestamibi devono essere confrontati con cautela in quanto i criteri di vitalità e di selezione dei pazienti, ed i protocolli di studio impiegati sono stati differenti nei lavori pubblicati. Complessivamente, i dati suggeriscono accuratezze comparabili per gli approcci con la tomografia a emissione di positroni e la tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone, con una lieve superiorità della tomografia a emissione di positroni per quanto riguarda la sensibilità. L'incremento di accuratezza ottenuto impiegando i protocolli stress-reiniezione o riposo-redistribuzione del tallio-201, rispetto alle immagini standard di stress-redistribuzione, nella predizione di recupero funzionale dopo rivascolarizzazione è andato di pari passo con un elevato grado di concordanza tra immagini del tallio ed immagini tomografia a emissione di positroni, quando le due tecniche sono state applicate agli stessi pazienti^{157, 160, 195}. Per quanto la captazione del tallio fornisca importanti informazioni sulla vitalità, tutti i protocolli della tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone dividono il limite tecnico dell'attenuazione dei fotoni, per la bassa energia del tracciante, a causa della quale artefatti da attenuazione possono simulare difetti irreversibili, facendo sottostimare l'entità del miocardio vitale. Poiché l'evoluzione clinica nei pazienti con disfunzione miocardica e segni di vitalità è migliore con la rivascolarizzazione che con il trattamento convenzionale, i test per l'identificazione della disfunzione potenzialmente reversibile dovrebbero possedere un'elevata sensibilità. La potenziale riduzione di sensibilità delle immagini tallio-201 della tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone, particolarmente importante in pazienti con severa disfunzione cardiaca, è evitata impiegando la tomografia a emissione di positroni, mediante la quale la correzione per l'attenuazione è una procedura di routine. Composti tecnezati associati a tecnica tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone per la caratterizzazione della vitalità, così come traccianti di flusso marcati con positroni (acqua marcata con ossigeno-15, rubidio-82, N-13 ammoniaca) o il C-11 acetato, sono considerati ancora a livello investigativo. Recentemente, l'accuratezza delle immagini con sestamibi in tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone nella identificazione di vitalità è stata correlata con studi istologici, tomografia a emissione di positroni ed evoluzione funzionale dopo rivascolarizzazione dei segmenti dissinergici¹⁹⁶. Questo studio ha evidenziato buone accuratezze predittive del sestamibi per vitalità miocardica, quando l'uptake a riposo di questo tracciante di perfusione è stato correlato con questi parametri.

Riassumendo, la tomografia a emissione di positroni dovrebbe essere usata dopo che uno studio con tallio-201 o sestamibi non ha fornito un'evidenza definitiva di vitalità o non vitalità, o quando uno studio di tomografia a emissione di positroni con tracciante di flusso e fluorodesossiglucosio possa es-

sere eseguito ad un costo equivalente a quello di uno studio di tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone.

Caratterizzazione del rischio e prognosi nella coronaropatia cronica

Le tecniche radioisotopiche possono essere applicate alla pianificazione e al controllo della terapia medica o di procedure invasive, alla previsione prognostica e all'indicazione sui livelli di attività fisica e lavorativa opportuni in pazienti con coronaropatia documentata.

Angiocardiografia

L'ischemia miocardica induce un deterioramento delle prestazioni del ventricolo sinistro con comparsa di anomalie della cinetica regionale e riduzione degli indici di funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro. La prognosi dei pazienti con angina stabile cronica è correlata con la sede e l'estensione della coronaropatia e con la gravità della disfunzione del ventricolo sinistro¹⁹⁷. La frazione di eiezione ventricolare sinistra a riposo è uno dei maggiori determinanti prognostici a lungo termine in pazienti con coronaropatia cronica stabile^{197, 198}. I tassi di mortalità aumentano progressivamente al decrescere della frazione di eiezione¹⁹⁷. Pazienti con frazione di eiezione a riposo inferiore al 30% hanno una mortalità a 2 anni del 25%, rispetto ad una mortalità del 2% in pazienti con valori più elevati¹⁹⁹. Dopo un infarto miocardico, pazienti con frazione di eiezione a riposo inferiore al 20% hanno una mortalità ad 1 anno del 47%, rispetto ad una mortalità del 2% dei pazienti con valori superiori al 60%²⁰⁰. Conoscere la frazione di eiezione a riposo è utile per impostare terapie mediche appropriate e prendere decisioni su alcune procedure chirurgiche. Anche le raccomandazioni sui livelli di attività fisica e lavorativa e sulla riabilitazione sono influenzati dalla conoscenza del grado di disfunzione ventricolare. Un severo deterioramento durante esercizio è osservato nei pazienti con più esteso coinvolgimento vascolare coronarico. In pazienti moderatamente sintomatici con disfunzione ventricolare sinistra a riposo, sia la mortalità che altri eventi cardiaci sono significativamente correlati al comportamento della frazione di eiezione durante esercizio²⁰¹. Quindi, un'ischemia miocardica inducibile, sufficiente a ridurre la frazione di eiezione durante sforzo, quando sovrapposta a un preesistente danno miocardico, è importante nel determinare la prognosi. L'angiocardiografia è adatta a valutare in tutti i soggetti la funzione del ventricolo sinistro ed appare quindi il metodo di scelta per ottenere informazioni prognostiche in questi pazienti.

Il valore assoluto della frazione di eiezione ventricolare sinistra al picco dello sforzo è correlato strettamente alla sopravvivenza nei successivi 2-5 anni^{202, 203}. Anche pazienti con funzione ventricolare sinistra conservata a riposo, ma con

ischemia inducibile tale da ridurre la frazione di eiezione durante esercizio, sono a maggior rischio di morte¹⁴⁴. Tuttavia, i tassi di eventi in pazienti con normale frazione di eiezione ventricolare sinistra a riposo sono bassi, ed uno studio indica che i dati ricavabili dallo sforzo non forniscono informazioni prognostiche indipendenti in questo sottogruppo²⁰⁴.

Imaging di perfusione miocardica

Valutazione della estensione e gravità della coronaropatia. La capacità della scintigrafia miocardica perfusionale, soprattutto con la tecnica tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone, di correlare la sede, l'estensione e la gravità dei difetti di perfusione alla sede e gravità delle stenosi coronariche, permette una valutazione indiretta della estensione e della gravità della coronaropatia. La presenza di difetti di perfusione in più territori vascolari, l'aumentata captazione polmonare e la dilatazione reversibile della cavità ventricolare sinistra, valutate in modo integrato, permettono l'identificazione di pazienti con quadri coronarici a rischio²⁰⁵⁻²⁰⁷. Un pattern scintigrafico caratteristico di malattia del tronco comune, cioè la presenza di difetti di captazione nel setto, nella parete anteriore e nella parete laterale è piuttosto infrequente. In questi pazienti sono presenti più frequentemente difetti di captazione multipli e variabili scintigrafiche che esprimono una disfunzione ischemica del ventricolo sinistro quali la dilatazione reversibile della cavità ventricolare sinistra e l'aumentata captazione polmonare²⁰⁸⁻²¹².

La scintigrafia miocardica perfusionale è indicata per stabilire il significato funzionale delle stenosi coronariche, soprattutto di grado intermedio, e guidare di conseguenza le decisioni terapeutiche^{80, 82, 213}. Inoltre costituisce un utile strumento per seguire nel tempo il significato funzionale di una stenosi coronarica nota nei pazienti nei quali la variazione del quadro clinico fa sospettare la progressione della coronaropatia, soprattutto quando è possibile un confronto con precedenti scintigrafie.

Stratificazione del rischio e prognosi dei pazienti. Numerosi studi hanno dimostrato che diversi parametri scintigrafici si correlano sfavorevolmente con la prognosi: l'estensione dei difetti di captazione nelle immagini iniziali, reversibili più fissi, la presenza ed il numero dei difetti reversibili²⁰⁴⁻²¹¹, l'aumentata captazione polmonare nelle immagini post-stress^{205, 206, 222}. Tra questi il parametro che è risultato possedere il maggior potere prognostico sfavorevole è l'estensione dei difetti nelle immagini post-stress valutata quantitativamente o semiquantitativamente^{223, 224}. Anche la scintigrafia miocardica con Tc-99m sestamibi ha dimostrato potere prognostico simile a quello del tallio-201²²⁵⁻²²⁸.

Rilevanza prognostica di una scintigrafia miocardica perfusionale normale. Un dato di notevole impatto clinico costantemente confermato da molti studi su diverse migliaia di pazienti è che una scintigrafia miocardica perfusionale nor-

male si accompagna ad una prognosi favorevole con una incidenza di morte ed infarto miocardico < 1% all'anno²²⁹, simile alla popolazione generale di pari età²³⁰. Questo risultato è stato riscontrato in diverse popolazioni di pazienti: con sospetta cardiopatia ischemica²³¹⁻²³⁵, con ECG da sforzo anche marcatamente positivo²³⁷, con coronaropatia angiograficamente documentata²³⁸⁻²³⁹, nelle donne²⁴⁰ e negli anziani²⁴¹.

Tale valore prognostico favorevole è stato inoltre confermato in pazienti con pregresso bypass coronarico, pregressa angioplastica coronarica (> 3 mesi), indipendentemente dalla tecnica di imaging adottata (planare o tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone) e dal tipo di tracciante di perfusione utilizzato (tallio-201 o Tc-99m sestamibi)^{225, 228}. Inoltre, il riscontro di una scintigrafia perfusionale normale da stress sovrasta altri fattori che si correlano con eventi cardiaci quali l'elettrocardiogramma basale e da sforzo²³⁷, i sintomi^{232, 233, 235} ed i risultati della coronarografia^{238, 239}.

La vasta documentazione scientifica prodotta su tale argomento ha spinto l'*American Society of Nuclear Cardiology* ad adottare il seguente *Position Statement*:

"Nella maggior parte delle situazioni cliniche, la coronarografia non è necessaria nei 12 mesi successivi ad una scintigrafia perfusionale da stress normale".

Questo a condizione che le immagini scintigrafiche siano di alta qualità ed acquisite in accordo con le specifiche linee guida pubblicate dall'*American Society of Nuclear Cardiology*²⁴²; che il test da sforzo abbia raggiunto almeno l'85% della frequenza massima teorica per l'età oppure, se si utilizza lo stress farmacologico, che questo venga eseguito in accordo con le linee guida.

Valore prognostico incrementale della scintigrafia miocardica perfusionale. Quello che oggi si deve richiedere ad un test come la scintigrafia miocardica perfusionale da stress, non è solo la dimostrazione del suo valore prognostico ma se esso possiede un valore prognostico incrementale rispetto ai parametri clinici ed altri test meno costosi quale l'ECG da sforzo. Analogamente, si deve valutare se l'applicazione di test più invasivi e costosi come la coronarografia aggiunga informazioni prognostiche significative a quelle già deducibili dalla scintigrafia. Diversi studi hanno dimostrato che la scintigrafia miocardica possiede valore prognostico incrementale rispetto alle variabili cliniche e dell'ECG da sforzo in pazienti con sospetta cardiopatia coronarica²³⁶⁻²⁴³. Il maggiore valore prognostico incrementale della scintigrafia miocardica per la stratificazione prognostica è stato dimostrato nei pazienti classificati a rischio intermedio o alto in base ai parametri ergometrici²³⁶. Anche in quelli definiti ad alto rischio in base ai parametri ergometrici, la scintigrafia miocardica può identificare sottogruppi di pazienti con quadro scintigrafico normale o a basso rischio che possono essere trattati in modo conservativo senza ricorso alla coronarografia²³⁶. Inoltre è stato dimostrato che, rispetto alla scintigrafia miocardica perfusionale, la coronarografia fornisce modesto o nessun valore prognostico incrementale²²³⁻²⁴³.

Nei pazienti con pregresso bypass coronarico la scintigrafia miocardica ha dimostrato un valore prognostico incrementale rispetto ai dati clinici ed elettrocardiogramma da sforzo²⁴⁴. La scintigrafia miocardica ha dimostrato la sua utilità come guida alle scelte terapeutiche anche in pazienti con scintigrafia miocardica positiva. Pazienti con quadri scintigrafici non indicativi di ischemia estesa (distribuzione multivasale dei difetti, distribuzione nel territorio dell'arteria interventricolare anteriore prossimale e aumentata captazione polmonare) trattati con terapia medica hanno avuto una minore incidenza di eventi hard < 1% per anno ad un follow-up di 4 anni. Al contrario quelli rivascularizzati hanno presentato una tendenza ad una maggiore incidenza di eventi hard²⁴⁵.

Questi dati, unitamente al documentato significato prognostico favorevole della scintigrafia normale, fanno emergere il ruolo decisionale della scintigrafia miocardica per successiva coronarografia ed interventi di rivascularizzazione miocardica e come metodica dotata di un favorevole rapporto costo-beneficio nella gestione dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica²⁴⁶.

Imaging radionucleare prima della chirurgia non cardiaca. Studi angiografici su ampie casistiche hanno dimostrato che nei pazienti affetti da arteriopatia periferica candidati ad interventi di chirurgia vascolare è spesso presente contemporaneamente una coronaropatia clinicamente manifesta o silente²⁴⁷. In questi pazienti la morbilità e mortalità perioperatorie sono di solito in rapporto alla sottostante malattia coronarica²⁴⁸. Da questo dipende l'importanza di una accurata stratificazione del rischio perioperatorio. In questi pazienti che spesso non riescono ad eseguire un test da sforzo adeguato proprio a causa della patologia vascolare periferica, la scintigrafia con tallio-201 dipiridamolo è stata utilizzata e validata ampiamente nella valutazione del rischio cardiaco preoperatorio. I pazienti con scintigrafia con tallio-201 dipiridamolo normale o senza difetti reversibili presentano un rischio assai basso di sviluppare eventi cardiaci perioperatori di tipo ischemico. Per contro, quelli con difetti di perfusione reversibili presentano un rischio aumentato di complicanze cardiache²⁴⁹⁻²⁵¹. Tuttavia, a fronte di un elevato valore predittivo negativo, il valore predittivo positivo di una scintigrafia con tallio-201 dipiridamolo anormale è basso²⁵².

Dai dati cumulativi da 12 studi relativi a 2194 pazienti sottoposti a chirurgia vascolare risulta che il 41% dei pa-

zienti presentava una reversibilità più o meno estesa alla scintigrafia con tallio-201 dipiridamolo; tuttavia l'incidenza di eventi fu del 7% con un potere predittivo positivo della ridistribuzione al tallio del 12%²⁵². Questo non giustifica l'uso di routine della scintigrafia miocardica con dipiridamolo nell'eterogeneo gruppo di pazienti candidati alla chirurgia vascolare periferica anche in considerazione della varia complessità dei diversi interventi.

Recentemente sono state pubblicate le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) relative alla valutazione del rischio cardiovascolare perioperatorio dei pazienti candidati alla chirurgia non cardiaca²⁵³. Tali raccomandazioni possono essere così riassunte:

- i pazienti che necessitano di un intervento di emergenza e che sono asintomatici non richiedono ulteriori valutazioni perioperatorie. Nei pazienti candidati a chirurgia elettiva prima di tutto va valutata la complessità dell'intervento programmato come a basso o ad alto rischio. Gli interventi ad alto rischio sono in genere quelli di chirurgia vascolare intra-addominale o toracica e quelli di chirurgia ortopedica maggiore. Successivamente va valutato il profilo clinico del paziente soprattutto in riferimento alla presenza di variabili cliniche di rischio elevato quali un pregresso infarto miocardico, diabete mellito in terapia, angina pectoris, insufficienza cardiaca congestizia, età > 70 anni. Quelli senza variabili cliniche a rischio possono essere sottoposti all'intervento senza altre indagini. Per i pazienti quelli con variabili a maggior rischio che suggeriscono una instabilità cardiaca ischemica è indicato il ricorso diretto alla coronarografia;

- per i pazienti stabili a rischio intermedio di eventi perioperatori in base alle variabili cliniche si deve valutare anamnesticamente la capacità funzionale del paziente. Una buona capacità funzionale consiste nella capacità di eseguire attività fisica corrispondente a 5-8 METS senza significativa dispnea. I pazienti a rischio intermedio e con buona capacità funzionale sono ritenuti a rischio sufficientemente basso da non richiedere ulteriori valutazioni;

- quelli a rischio intermedio che devono subire interventi maggiori e quelli che hanno una ridotta capacità funzionale sono quelli nei quali la scintigrafia miocardica perfusionale fornisce contributo prognostico incrementale. La presenza di deficit reversibili moderati-severi valutati in modo semiquantitativo identifica i pazienti a maggior rischio (Tab. VII).

TABELLA VII - Uso dei test con radionuclidi nella valutazione della gravità, prognosi e stratificazione del rischio della cardiopatia ischemica cronica

Indicazione	Test	Classe
1. Valutazione della funzione ventricolare sinistra	Angiocardioscintigrafia a riposo o da sforzo Gated-Imaging di perfusione con sestamibi	I II
2. Identificazione della estensione e gravità dell'ischemia e localizzazione dell'ischemia	Scintigrafia di perfusione miocardica da sforzo o farmacologica	I

Imaging radioisotopico prima e dopo interventi di rivascolarizzazione

Lo studio della perfusione miocardica prima della rivascolarizzazione coronarica può avere valore aggiunto in quanto correla la sede della stenosi coronarica con la presenza di ischemia indotta. Questa informazione appare critica quando la procedura di rivascolarizzazione sia eseguita mediante angioplastica e mirata ad una singola lesione responsabile dell'evento ischemico e nei casi in cui viene indicata una rivascolarizzazione incompleta. La scintigrafia di perfusione dopo sforzo identifica correttamente la coronaria responsabile dell'ischemia nel 93% dei pazienti con malattia multivasale²⁵⁴. In maniera analoga, poiché la restenosi è frequente problema dopo angioplastica, la valutazione della perfusione durante stress con tecnica tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone prima e dopo rivascolarizzazione può essere utile per riconoscere questa evenienza. Questa valutazione appare meno critica quando sia prevista una completa rivascolarizzazione con procedure cardiocirurgiche. Le tecniche di immagine con radioisotopi hanno mostrato di possedere un valore incrementale indipendente nella valutazione dei risultati funzionali della rivascolarizzazione coronarica.

La riserva coronarica non normalizza subito dopo rivascolarizzazione in una elevata percentuale di pazienti. Questo fenomeno, legato a persistenti anomalie microcircolatorie, può causare abnormi immagini perfusorie anche in assenza di restenosi. Si ritiene che 4-6 settimane rappresentino l'intervallo di tempo necessario per valutare correttamente gli effetti di un'angioplastica^{255, 256}.

Il ruolo della angiocardioscintigrafia nella caratterizzazione del paziente rivascolarizzato appare più dibattuto. Infatti, il miglioramento della frazione di eiezione da sforzo, dopo rivascolarizzazione, è predittivo di efficace procedura solo in presenza di danno contrattile presente basalmente, o di ma-

lattia multivasale. La cinetica regionale al picco dell'esercizio fornisce informazioni più specifiche di efficace rivascolarizzazione, rispetto alla sola valutazione della frazione di eiezione.

L'imaging cardiaco con radioisotopi dopo rivascolarizzazione coronarica appare particolarmente utile nei pazienti con malattia multivasale o pregresso infarto del miocardio, in pazienti incapaci di eseguire la prova da sforzo o con cambiamenti equivoci dell'elettrocardiogramma durante stress. È inoltre utile nei pazienti asintomatici con rischio aumentato di restenosi e nella diagnosi di infarto perioperatorio.

È tuttavia da sottolineare che in assenza di sintomatologia e/o negatività della prova da sforzo all'elettrocardiogramma, dopo rivascolarizzazione coronarica, la valutazione con radioisotopi non è raccomandata, data la mancanza di informazioni che confermino l'utilità di questo approccio nell'iter decisionale di questi pazienti. Nel paziente che ha subito by-pass coronarico, la scintigrafia da perfusione è indicata in caso di ricomparsa di sintomi e in presenza di anomalie del tratto ST-T indotte dallo sforzo per valutare l'evenienza di una rivascolarizzazione incompleta, una patologia dei graft o una progressione della coronaropatia e l'entità del miocardio coinvolto dal processo ischemico (Tab. VIII).

Miocardite, cardiomiopatia dilatativa, cardiotoxicità da doxorubicina

Miocardite

Diagnosi

Le miocarditi possono essere generalmente diagnosticate sulla base di un'accurata anamnesi, di un attento esame obiettivo e di indagini strumentali, quali l'elettrocardiogramma e l'esame radiologico del torace. In pazienti sele-

TABELLA VIII – Uso dei test con radionuclidi nella valutazione degli interventi nella cardiopatia ischemica cronica

Indicazione	Test	Classe
1. Valutazione della terapia farmacologica		
a. funzione ventricolare	Angiocardioscintigrafia a riposo o da sforzo	II
b. perfusione miocardica	Scintigrafia di perfusione da sforzo	I
2. Valutazione di ristrenosi dopo angioplastica transluminare percutanea (sintomatica)	Scintigrafia di perfusione da sforzo o farmacologica	I
	Angiocardioscintigrafia da sforzo	II
3. Valutazione dell'ischemia in pazienti sintomatici dopo bypass coronarico	Scintigrafia di perfusione da sforzo o farmacologica	I
	Angiocardioscintigrafia da sforzo	II
4. Valutazione di particolari pazienti asintomatici dopo angioplastica transluminare percutanea o bypass coronarico (ad es. pazienti con alterata risposta ECG dopo sforzo o con alterazioni ECG a riposo che precludano l'identificazione dell'ischemia sotto sforzo)	Scintigrafia di perfusione da sforzo o farmacologica	I
	Angiocardioscintigrafia da sforzo	II

TABELLA IX - *Imaging con radionuclidi nella miocardite*

Indicazione	Test	Classe
Diagnosi	Scintigrafia con gallio 67	II
Diagnosi	Scintigrafia con anticorpi antimiosina-indio111	II
Valutazione delle dimensioni e della funzione ventricolare sinistra e destra	Angiocardioscintigrafia a riposo	I
Valutazione della terapia	Angiocardioscintigrafia a riposo	I
Valutazione della terapia	Scintigrafia con gallio 67	II
Valutazione della terapia	Scintigrafia con anticorpi antimiosina-indio 111	II

zionati la conferma diagnostica è ottenuta con la biopsia miocardica. Diversi traccianti radioattivi possono essere utilizzati per evidenziare la presenza di infiammazione miocardica (Tab. IX). Recentemente è stato dimostrato che la scintigrafia con anticorpi antimiosina marcati con indio-111 è utile nella valutazione dei pazienti con sospetta miocardite. Infatti, l'elevata sensibilità e l'elevato valore predittivo negativo dell'imaging radionuclidico con anticorpi antimiosina permette di evitare l'utilizzo di procedure diagnostiche invasive, quali la biopsia miocardica, in pazienti con sospetta miocardite e scintigrafia negativa²⁵⁶⁻²⁵⁸. La presenza di infiammazione cardiaca può essere anche evidenziata utilizzando la scintigrafia miocardica con gallio-67 citrato²⁵⁹, tuttavia non è infrequente il riscontro di falsi negativi che riducono la sensibilità del test. L'angiocardioscintigrafia a riposo è appropriata nei pazienti con sospetta miocardite in quanto evidenzia la presenza di disfunzione ventricolare sinistra e destra (Tab. IX). Infatti, nelle miocarditi può essere presente una compromissione della funzione di entrambi i ventricoli, generalmente caratterizzata da ipocinesia diffusa o più raramente da alterazioni regionali della cinesi parietale.

Valutazione della gravità della malattia, stratificazione del rischio e prognosi

Nelle miocarditi esiste una correlazione diretta tra il grado di compromissione funzionale del ventricolo sinistro e la prognosi. Pertanto, l'angiocardioscintigrafia è indicata nella valutazione della gravità della malattia e nella stratificazione del rischio.

Valutazione dell'efficacia della terapia

L'angiocardioscintigrafia è indicata nella valutazione de-

gli effetti della terapia sulla funzione ventricolare (Tab. IX). L'utilità della scintigrafia con gallio-67 citrato nella valutazione dell'efficacia della terapia nei pazienti con miocardite non è stata ancora del tutto definita (Tab. IX). Tuttavia, studi preliminari suggeriscono che il miglioramento clinico osservato dopo trattamento immunosoppressivo è correlato alla riduzione della captazione miocardica del gallio-67. Anche la scintigrafia con anticorpi antimiosina marcati con indio-111 potrebbe essere utile per valutare gli effetti della terapia immunosoppressiva in questa categoria di pazienti, ma questa applicazione richiede ulteriori studi di conferma (Tab. IX).

Cardiomiopatia dilatativa

Diagnosi

La diagnosi di cardiomiopatia dilatativa si basa sull'anamnesi, sull'esame obiettivo, sull'ecocardiografia e sulla radiografia del torace. Nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa l'angiocardioscintigrafia consente la valutazione delle dimensioni e della funzionalità ventricolare sinistra e destra²⁶⁰⁻²⁶² (Tab. X). La scintigrafia miocardica perfusionale da stress con tallio-201 è utile nella diagnosi eziologica di cardiomiopatia dilatativa (Tab. X). Le immagini di perfusione in genere evidenziano dilatazione ventricolare sinistra con captazione del tracciante omogenea o diffusamente disomogenea, anche se occasionalmente sono riscontrabili difetti apicali. La presenza di estesi difetti della captazione del tallio sono di solito indicativi di cardiopatia ischemica.

Stratificazione del rischio e valutazione della terapia

L'angiocardioscintigrafia a riposo fornisce informazioni

TABELLA X - *Imaging con radionuclidi nella cardiomiopatia dilatativa*

Indicazione	Test	Classe
Diagnosi	Scintigrafia con tallio-201	II
Valutazione delle dimensioni e della funzione ventricolare sinistra e destra	Angiocardioscintigrafia a riposo	I
Stratificazione del rischio e valutazione della terapia	Angiocardioscintigrafia a riposo	I

utili per la stratificazione del rischio e la valutazione prognostica dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa (Tab. X). Inoltre, l'angiocardioscintigrafia è indicata per la valutazione degli effetti del trattamento farmacologico nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa (Tab. X).

Cardiotossicità da doxorubicina

Diagnosi

La doxorubicina, chemioterapico della classe delle antracicline, ha un effetto tossico sulle cellule miocardiche e induce una disfunzione ventricolare sinistra che è dose-dipendente. Il danno ventricolare indotto dal trattamento può divenire severo ed irreversibile prima della comparsa della sintomatologia tipica dello scompenso cardiaco congestizio. La disfunzione ventricolare sinistra si aggrava se il trattamento farmacologico viene protratto nonostante l'evidenza obiettiva di ridotta funzione sistolica²⁶³. La determinazione quantitativa della funzione ventricolare sinistra con angiocardioscintigrafia è indicata nella valutazione dei pazienti che sono stati trattati o che continuano ad esser trattati con doxorubicina²⁶²⁻²⁶⁵ (Tab. XI).

Stratificazione del rischio e valutazione della terapia

L'angiocardioscintigrafia è indicata per la *stratificazione del rischio* e per la *valutazione prognostica* nei pazienti in trattamento con doxorubicina (Tab. XI). Importante fattore prognostico in questi pazienti è infatti il grado di compromissione ventricolare sinistra, che può essere determinato sulla base della riduzione della frazione di eiezione²⁶². Inoltre, nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra per condizioni cardiache preesistenti, la valutazione della frazione di eiezione pre-trattamento è fondamentale per determinare se si può somministrare doxorubicina o bisogna utilizzare strategie chemioterapiche alternative. La scintigrafia con anticorpi antimiosina marcati con indio-111 e la scintigrafia con iodio-123 metaiodobenzilguanidina (MIBG), evidenziando rispettivamente il danno cellulare e la riduzione della funzione adrenergica, consentono una selezione precoce dei pazienti a rischio²⁶⁶⁻²⁶⁷. Tuttavia, pur essendo entrambe le metodiche dotate di buona sensibilità, gli alti costi ne limitano l'utilizzo clinico (Tab. XI).

Valutazione della terapia. L'angiocardioscintigrafia in condizioni basali è indicata per il monitoraggio della frazione di eiezione del ventricolo sinistro durante terapia con doxorubicina²⁶² (Tab. XI). Numerosi studi indicano che la terapia con doxorubicina può essere continuata anche in presenza di significative riduzioni della frazione di eiezione rispetto ai valori pre-trattamento purché la frazione di eiezione stessa rimanga al di sopra dei limiti inferiori della norma. Se la terapia viene interrotta quando la frazione di eiezione si riduce, la funzione ventricolare di solito si stabilizza senza la comparsa di insufficienza cardiaca clinicamente manifesta²⁶³⁻²⁶⁵. Al contrario, l'ulteriore somministrazione di doxorubicina comporta il rischio di un rapido peggioramento della funzione ventricolare associato a insufficienza cardiaca grave²⁶³. Il trattamento con doxorubicina può indurre un rapido deterioramento della funzione ventricolare anche dopo una singola somministrazione del farmaco. Tale disfunzione è reversibile nel giro di alcuni giorni. Pertanto, per la possibilità di rapidi cambiamenti della funzione ventricolare, l'angiocardioscintigrafia dovrebbe essere eseguita almeno 10-14 giorni dopo l'ultima dose di doxorubicina per una valutazione degli effetti a lungo termine della terapia.

Cardiomiopatia ipertrofica, cardiomiopatie restrittive, cardiopatie congenite dell'adulto, cardiopatia ipertensiva

Cardiomiopatia ipertrofica

Diagnosi

L'esame clinico, elettrocardiografico ed ecocardiografico sono sufficienti a porre diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica per cui gli studi con radionuclidi appaiono solo indicati in pazienti ben selezionati. Sottoponendo i pazienti con cardiomiopatia ipertrofica allo studio radioisotopico della funzione sistolica ventricolare sinistra, questa risulta frequentemente alterata per l'atteggiamento iperdinamico e per lo sproporzionato ispessimento del setto^{268, 269}. Spesso queste anomalie della fase sistolica si associano al riscontro di alterato riempimento diastolico del ventricolo sinistro²⁶⁹. Nell'ipertrofia asimmetrica del setto l'imaging con tallio può documentare lo sproporzionato aumento di spessore del setto rispetto alla parete libera posteriore del ventricolo sini-

TABELLA XI – *Imaging con radionuclidi nella cardiotossicità da doxorubicina*

Indicazione	Test	Classe
Valutazione della funzione ventricolare	Angiocardioscintigrafia a riposo	I
Stratificazione del rischio e valutazione della terapia	Angiocardioscintigrafia a riposo	I
Stratificazione del rischio e valutazione della terapia	Scintigrafia con anticorpi antimiosina-indio111	II
Stratificazione del rischio e valutazione della terapia	Scintigrafia con iodio-123 metaiodobenzilguanidina	II

stro²⁷⁰. Abitualmente le immagini perfusorie di un miocardio ipertrofico, indipendentemente dal tracciante o dalla tecnica di imaging, dimostrano una cavità ventricolare sinistra di piccole dimensioni che contrasta con una marcata captazione miocardica. In pazienti con cardiomiopatia ipertrofica è relativamente frequente l'osservazione di difetti reversibili di captazione del tallio-201 sulle immagini da sforzo pur in assenza di lesioni coronariche dei vasi epicardici²⁷¹⁻²⁷².

Stratificazione di rischio/prognosi

Anche se dati recenti indicano un maggior rischio di tachicardia ventricolare, morte improvvisa o sincope^{273, 274} in pazienti giovani con cardiomiopatia ipertrofica che documentino difetti di perfusione reversibili alla prova da sforzo con tallio e quantunque una chiara documentazione di disfunzione ventricolare sinistra in questi pazienti identificati in sottogruppo a prognosi sfavorevole, non ci sono ancora al momento attuale dati sufficienti e definitivi che raccomandino le tecniche di imaging con radionuclidi per la stratificazione di rischio nella routine clinica.

Valutazione della terapia

Il monitoraggio della funzione ventricolare e della perfusione miocardica può essere di aiuto in pazienti selezionati che sviluppino una sintomatologia ingravescente nel corso della terapia medica, identificando quelli che durante la storia naturale della loro malattia sono andati incontro a danno miocardico (difetti stabili di perfusione) o disfunzione ventricolare sinistra²⁷¹.

Dati recenti documentano che nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ed ischemia documentata all'elettrocardiogramma dinamico e alla scintigrafia con tallio-201, i difetti tendono a ridursi per numero ed estensione dopo terapia con verapamil²⁷⁴ e l'angiocardioscintigrafia documentata che migliora il riempimento diastolico²⁷⁵.

Cardiomiopatie restrittive

Diagnosi

La diagnosi non è semplice e l'esame clinico deve essere spesso accompagnato da molte indagini anche di tipo invasivo. Le principali caratteristiche osservabili ad uno studio nucleare della funzione ventricolare sono la normalità o riduzione sia del volume telediastolico che della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, con atri prominenti e frequente associazione anche di anomalie della fase diastolica.

Malattie sistemiche come l'amiloidosi, la sarcoidosi, la sclerosi sistemica progressiva ed alcuni tumori cardiaci pos-

sono determinare difetti irreversibili all'imaging con tallio-201^{276, 277} oppure un aumento significativo di captazione miocardica del Tc-99m pirofosfato, del gallio-67 o dell'aprotinina marcata²⁷⁸.

Stratificazione di rischio/prognosi

Non vi sono dati sufficienti per indicare l'impiego delle tecniche di imaging con radionuclidi per questi scopi in questa categoria di pazienti.

Valutazione della terapia

Valutazioni seriate della perfusione miocardica nella sclerosi sistemica progressiva²⁷⁹ e lo studio nucleare seriato della funzione ventricolare sinistra possono essere utili per valutare l'efficacia di terapie specifiche.

Gli usi dei test con radionuclidi nelle cardiomiopatie sono elencati nella tabella XII.

Cardiopatie congenite nell'adulto

Diagnosi

Nei pazienti con cardiopatia congenita nota o sospetta, la metodica diagnostica di prima scelta è l'ecocardiografia, che correttamente applicata identifica con precisione il tipo di alterazioni strutturali e la presenza di shunt intracardiaci. Ciononostante, in pazienti selezionati le tecniche di cardiologia nucleare possono fornire importanti informazioni diagnostiche (Tab. XIII).

Negli shunt sinistro-destri emodinamicamente significativi, il ricircolo precoce di tracciante dimostra all'angiocardioscintigrafia di primo passaggio una elevata persistenza di attività a livello del ventricolo destro e dei polmoni che contrasta con la scarsa visualizzazione delle sezioni cardiache di sinistra e dell'aorta addominale¹⁸⁰. Negli shunt destro-sinistri si può invece verificare una precoce visualizzazione delle sezioni cardiache sinistre e dell'aorta. Utilizzando l'iniezione endovenosa di macroaggregati di albumina, radiofarmaco comunemente impiegato per la scintigrafia di perfusione polmonare, la presenza di shunt destro-sinistro viene testimoniata dalla comparsa di attività del tecnezio nel cervello e nei visceri splanchnici.

Gli shunt sinistro-destri possono essere quantificati con precisione simile a quella del cateterismo cardiaco calcolando il rapporto Qp/Qs tra flusso polmonare e flusso sistemico, utilizzando semplicemente la curva attività-tempo derivata da una regione di interesse descritta sul mantello polmonare destro²⁸¹. Per la precisione e riproducibilità di questa tecnica non invasiva di calcolo degli shunt sinistro-destri è indispensabile la somministrazione del tracciante sotto for-

TABELLA XII - Utilizzo dell'imaging con radionuclidi nelle cardiomiopatie

Indicazione	Test	Classe
Diagnosi differenziale di patologie costrittive o restrittive mediante studio della fase diastolica	Angiocardiografia all'equilibrio	II
Dimostrazione di ischemia miocardica inducibile	Scintigrafia miocardica perfusionale con tallio o tracciante tecnezio	II
Identificazione di coinvolgimento cardiaco nel corso di malattie sistemiche	Scintigrafia miocardica con 67-gallio o Tc-99m pirofosfato	II
Valutazione della performance ventricolare sinistra sistolica e diastolica (a scopo diagnostico nel corso di malattie sistemiche)	Angiocardiografia all'equilibrio	II

ma di bolo compatto ed "unico", scegliendo preferibilmente come via d'accesso venoso la vena giugulare esterna di destra. Il risultato è particolarmente attendibile nell'intervallo di shunt tra il 16 ed il 66% della portata polmonare.

L'angiografia con radionuclidi fornisce utili informazioni circa l'influenza dello shunt sulla performance ventricolare sinistra e destra. L'imaging a riposo e da sforzo con tallio-201 può definire aspetti di perfusione anormali in pazienti con origine anomala delle arterie coronarie o altri tipi di cardiopatia congenita con anomalie regionali del flusso coronarico, come nei rari casi di fistole artero-venose, di ostruzioni dinamiche dovute a ponti muscolari o di origine della coronaria sinistra dall'arteria polmonare²⁸².

Stratificazione di rischio/prognosi

Non vi sono dati sufficienti per documentare un utile impiego della cardiologia nucleare per questi scopi in questa categoria di pazienti.

Valutazione della terapia

Valutazioni quantitative seriate con angiocardiografia di primo passaggio possono confermare al medico la chiusura spontanea o chirurgica dello shunt, oppure la persistenza di uno shunt residuo sinistro-destro. Lo studio quantitativo dei rapporti di captazione polmonare allo studio di perfusione con macroaggregati di albumina, può essere utile nella valutazione di efficacia a distanza da interventi di correzione palliativa di alcune cardiopatie congenite. Infine il calcolo

angiocardiografico della frazione di eiezione ventricolare destra e sinistra può essere utile per valutare il momento ottimale della correzione chirurgica nei casi di sovraccarico di pressione o di volume del ventricolo sinistro o destro.

Gli usi dei test con radionuclidi nelle cardiopatie congenite sono elencati nella Tabella XIII.

Cardiopatia ipertensiva

Diagnosi

L'angiocardiografia a riposo è un metodo accurato per lo studio della funzione sistolica ventricolare sinistra in pazienti con ipertensione (classe I). Una ridotta velocità di riempimento diastolico del ventricolo sinistro^{283, 284} può identificare una disfunzione diastolica anche quando la funzione sistolica è normale in pazienti con episodi di scompenso acuto (classe II).

L'angiocardiografia da sforzo non è indicata per l'identificazione di pazienti complicati da malattia coronarica in quanto una risposta anomala della frazione di eiezione durante sforzo si verifica comunemente in pazienti con ipertensione²⁸⁵ specialmente in quelli con ipertrofia ventricolare sinistra²⁸⁴⁻²⁸⁶. Gli studi di perfusione documentano spesso difetti da stress che indicano alterazioni della microcircolazione coronarica ma che tuttavia non permettono di differenziare queste anomalie da lesioni aterosclerotiche dei vasi epicardici²⁸⁷⁻²⁹⁰. Nei pazienti senza ipertrofia ventricolare sinistra e probabilità intermedia di cardiopatia ischemica associata, l'imaging della perfusione miocardica da stress può dimostrare la presenza di difetti reversibili^{288, 289} (classe I).

TABELLA XIII - Utilizzo dell'imaging con radionuclidi nelle cardiopatie congenite dell'adulto

Indicazione	Test	Classe
Diagnosi e localizzazione dello shunt nel sospetto di shunt sinistro-destro	Angiocardiografia di primo passaggio	I
Diagnosi di shunt destro-sinistro	Scintigrafia polmonare perfusoria	II
Quantificazione e valutazione seriate degli shunt sinistro-destri	Angiocardiografia di primo passaggio	II

Stratificazione di rischio/prognosi

Nei pazienti ipertesi senza ipertrofia ventricolare sinistra, la valutazione nucleare della funzione ventricolare sinistra può aiutare il medico nell'indicare l'attività lavorativa più appropriata (classe II). Un normale studio di perfusione da stress, se ben condotto, non può escludere totalmente l'evenienza di eventi coronarici anche gravi, ma assegna comunque il paziente ad una categoria di basso rischio indipendentemente dai sintomi²⁹⁰.

Valutazione della terapia

Nei pazienti ipertesi caratterizzati da disfunzione ventricolare sinistra l'angiocardioscintigrafia è utile per valutare l'efficacia sulla funzione sistolica del ventricolo sinistro della terapia medica e della riduzione della pressione arteriosa (classe I).

Cardiopatologia del trapiantato, malattie valvolari

Malattia cardiaca dopo trapianto di cuore

Premessa

La disfunzione del cuore trapiantato può essere legata a rigetto acuto cellulare, a rigetto cronico o malattia coronarica del cuore trapiantato e a rigetto umorale in assenza di malattia coronarica e rigetto cellulare significativo. Il rigetto acuto cellulare, come pure il rigetto umorale, può comportare una caduta transitoria della funzione cardiaca che, di solito, migliora con l'incremento del trattamento immunosoppressivo, pur potendo persistere nel tempo una anomalia della funzione diastolica. Al di fuori di questi due eventi la malattia coronarica rimane la causa più frequente e più sfavorevole di disfunzione cardiaca nel postrapianto particolarmente dopo il primo anno dall'intervento^{291, 292}. L'imaging del cuore trapiantato necessita di attenzione particolare per minimizzare gli effetti della rotazione e della attenuazione provocata dalla sovrapposizione delle varie strutture.

Diagnosi e monitoraggio di rigetto acuto

La diagnosi precoce di rigetto acuto è ancora basata sulla biopsia miocardica che viene eseguita a intervalli prefissati. Si tratta peraltro di una metodica invasiva il cui impiego comporta problemi di fattibilità e di costi. I dati ottenibili con metodiche incruente, ecocardiografiche²⁹³, e nucleari²⁹⁴ sono spesso contraddittori dal momento che sebbene alcuni pazienti con rigetto possano presentare una disfunzione ventricolare sinistra grave, la maggior parte dei pazienti con rigetto lieve e alcuni con rigetto moderato hanno funzione ventricolare sini-

stra normale. L'angiografia con radionuclidi è la metodica più utilizzata e può essere impiegata sia nella diagnosi che nel monitoraggio della terapia tenendo conto che per identificare le modificazioni anche piccole che si possono verificare durante rigetto è essenziale una cura meticolosa della tecnica.

Per quanto riguarda le altre tecniche di imaging nucleare è da tenere presente che la captazione di linfociti marcati con Indio 111, in pazienti trattati con ciclosporina, può non essere severa anche in presenza di rigetto grave²⁹⁵ ed inoltre non è specifica per il rigetto e può verificarsi in altre condizioni come l'infezione da citomegalovirus o da toxoplasma. La captazione di anticorpo antimiosina correla con i dati biotipici in una elevata percentuale di casi²⁹⁶ e il persistente elevato rapporto cuore polmone correla con un più alto numero di episodi di rigetto nel primo anno dopo l'intervento²⁹⁷. L'impiego dell'imaging con gallio-67 è risultato deludente nelle prime applicazioni²⁹⁸.

Diagnosi e trattamento del rigetto cronico

I pazienti operati di trapianto cardiaco vanno incontro a una forma peculiare di aterosclerosi coronarica che rappresenta la più importante causa di mortalità a distanza. La sua prevalenza non molto elevata nel primo anno aumenta progressivamente fino ad arrivare ad interessare oltre il 50% dei pazienti a 5 anni dall'intervento²⁹⁹. La malattia è verosimilmente immunomediata: coinvolgimento selettivo dei vasi dell'organo trapiantato, coinvolgimento diffuso e concentrico dell'intera lunghezza del vaso, rapido sviluppo in tutte le fasce di età, inclusa quella pediatrica. Le sue manifestazioni cliniche più comuni sono l'insufficienza cardiaca, l'infarto miocardico e la morte improvvisa. La diagnosi è resa difficoltosa da un lato a causa della denervazione cardiaca che impedisce il manifestarsi del dolore anginoso e dall'altro per la natura diffusa delle lesioni coronariche del core trapiantato. L'angiografia coronarica che misura l'entità delle stenosi avendo come punto di riferimento un tratto di coronaria "normale" può sottostimare le lesioni quando il tratto di riferimento è costituito da un vaso diffusamente malato. È pratica comune eseguire angiografie coronariche a cadenza prestabilita, utilizzando l'angiografia quantitativa con cui si misura il diametro effettivo del lume vasale in punti prefissati e confrontabili avendo come esame basale di riferimento una coronarografia precoce. L'accuratezza diagnostica delle metodiche nucleari non è particolarmente elevata^{300, 301}, ma soffre della inadeguatezza del gold standard di riferimento (Tab. XIV).

Malattie valvolari

Premessa

La chirurgia valvolare in pazienti portatori di valvulopatia severa ha fundamentalmente tre scopi: abolire o ri-

TABELLA XIV - Uso dei radionuclidi dopo trapianto cardiaco

Indicazione	Test	Classe
Valutazione della funzione ventricolare	Angiocardioscintigrafia	I
Diagnosi e monitoraggio rigetto	Angiocardioscintigrafia	II
	Scintigrafia con anticorpi antimiosina	II
Diagnosi di coronaropatia e valutazione della gravità	Scintigrafia miocardica perfusionale da sforzo o da stress farmacologico	II

durre i sintomi, prevenire la disfunzione ventricolare, migliorare la sopravvivenza. Per ottenere questi obiettivi è indispensabile la corretta identificazione del timing ottimale in cui avviare i pazienti alla soluzione chirurgica. Anche se la possibilità di un approccio chirurgico riparativo può portare ad anticipare questa scelta, esiste comunque il rischio di porre indicazione all'intervento troppo precocemente o al contrario di porre indicazione chirurgica quando ormai la funzione ventricolare sinistra è compromessa in modo irreversibile.

Percorsi decisionali

Sono abbastanza diversi nelle diverse patologie valvolari ed ovviamente condizionano le modalità di valutazione e di gestione dei pazienti con valvulopatia di grado severo soprattutto nella insufficienza mitralica e insufficienza aortica in cui l'indicazione chirurgica si pone oltre che sui sintomi, sul rilievo di deterioramento, anche lieve, della funzione contrattile. È da sottolineare infatti che il deficit di pompa

e la disfunzione ventricolare sinistra preoperatori condizionano pesantemente il risultato dell'intervento.

L'angiografia con radionuclidi è sicuramente utile nella valutazione iniziale e nel monitoraggio della funzione ventricolare sinistra prima e dopo l'intervento chirurgico nei pazienti con valvulopatia. La misurazione della frazione d'eiezione destra e sinistra, dei volumi ventricolari e della frazione di rigurgito consente una stima sufficientemente affidabile della entità del vizio valvolare, della sua evolutività nel tempo e delle variazioni indotte dalla terapia medica e dalla correzione chirurgica^{302, 303}. Il significato dell'andamento della frazione d'eiezione durante esercizio in pazienti con sovraccarico di volume rimane controverso^{304, 305}.

Nei pazienti candidati all'intervento chirurgico la coronarografia rimane la modalità più appropriata di diagnosi di coronaropatia, tuttavia lo studio della perfusione durante esercizio può essere utile nei pazienti con probabilità intermedia di malattia o per valutare il significato funzionale di una stenosi coronarica ai limiti della significatività. Una scintigrafia perfusionale negativa è sufficiente per escludere una coronaropatia significativa che necessiti di essere trattata.

TABELLA XV - Impiego dei radionuclidi nelle malattie valvolari

Indicazione	Test	Classe
Valutazioni seriate FE e volumi ventricolo destro e ventricolo sinistro	Angiocardioscintigrafia	I
Quantificazione del rigurgito M e Ao	Angiocardioscintigrafia	II
Diagnosi di coronaropatia e valutazione gravità	Scintigrafia miocardica da sforzo o da stress farmacologico	II

Bibliografia

1. UNDERWOOD SR, GODMAN B, SALYANI S, OGLE JR, ELL PJ: *Economics of myocardial perfusion imaging in Europe. The EMPIRE Study.* Eur Heart J 1998; 20: 157-166.
2. ACC/AHA TASK FORCE REPORT: *Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging.* J Am Coll Cardiol 1995; 25: 521-47.
3. COMITATO PER LA RICERCA CLINICA ANMCO: *Criteri per la produzione di linee-guida cliniche.*

G Ital Cardiol 1995; 25: 795-800.

4. LIBERATI A, DONATI C, PER LA COMMISSIONE FISM: *Raccomandazioni per la produzione, disseminazione ed implementazione di linee-guida di comportamento pratico.* Milano, Ed FISM, 1996.
5. CORBETT JR, LEWIS M, WILLERSON JT, ET AL: *99m-Tc-pyrophosphate imaging in patients with acute myocardial infarction: comparison of planar imaging with single-photon tomography with and without blood pool overlay.* Circulation 1984; 69: 1120-1128.

6. MASSIE BM, BOTVINICK EH, WEMER JA, CHATTERJEE K, PARMLEY WW:
Myocardial scintigraphy with technetium-99m stannous pyrophosphate: an insensitive test for nontransmural myocardial infarction.
Am J Cardiol 1979; 43: 186-192.
7. VOLPINI M, GIUBBINI R, GEI P, ET AL:
Diagnosis of acute myocardial infarction by indium-111 antimyosin antibodies and correlation with the traditional techniques for the evaluation of the extent and localization.
Am J Cardiol 1989; 63: 7-13.
8. TAMAKI N, YAMADA T, MATSUMORI A, ET AL:
Indium-111-antimyosin antibody imaging for detecting different stages of myocardial infarction: comparison with technetium-99m-pyrophosphate imaging.
J Nucl Med 1990; 31: 136-142.
9. JOHNSON LL, SELDIN DW, KELLER AM, ET AL:
Dual isotope thallium and indium antimyosin SPECT imaging to identify acute infarct patients at further ischemic risk.
Circulation 1990; 81: 37-45.
10. CHRISTIAN TF, O'CONNOR MK, HOPFENSPIRGER MR, GIBSON RJ:
Comparison of reinjection thallium 201 and resting technetium 99m sestamibi tomographic images for the quantification of infarct size after acute myocardial infarction.
J Nucl Cardiol 1994; 1: 17-28.
11. MORTELMANS LA, WACKERS FJ, NUYS JL, ET AL:
Tomographic and planar quantitation of perfusion defects on technetium 99m-labeled sestamibi scans: evaluation in patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.
J Nucl Cardiol 1995; 2: 133-143.
12. CHRISTIAN TF:
The use of perfusion imaging in acute myocardial infarction: applications for clinical trials and clinical care.
J Nucl Cardiol 1995; 2: 423-436
13. REDUTO LA, BERGER HJ, COHEN LS, GOTTSCHALK A, ZARET BL:
Sequential radionuclide assessment of left and right ventricular performance after acute transmural myocardial infarction.
Ann Intern Med 1978; 89: 441-447.
14. KJOLLER E, NIELSEN SL, CARLSEN J, ET AL:
Impact of immediate and delayed myocardial scintigraphy on therapeutic decisions in suspected acute myocardial infarction.
Eur Heart J 1995; 16: 909-913.
15. SANTORO GM, BISI G, SCIAGRA R, LEONCINI M, FAZZINI PF, MELDOLESI U:
Single photon emission computed tomography with Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile in acute myocardial infarction before and after thrombolytic treatment: assessment of salvaged myocardium and prediction of late functional recovery.
JACC 1990; 15: 301-314.
16. GALLI M, MARCASSA C, BOLLI R, ET AL:
Spontaneous delayed recovery of perfusion and contraction after the first five weeks following anterior infarction: evidence for the presence of hibernating myocardium in the infarcted area.
Circulation 1994; 90: 1386-1397
17. REIMER KA, JENNINGS RB, COBB FR, ET AL:
Animal models for protecting ischemic myocardium: results of the NHLBI cooperative study. Comparison of unconscious and conscious dog models.
Circ Res 1985; 56: 651-665.
18. FEIRING AJ, JOHNSON MR, KIOSCHOS JM, KIRCHNER PT, MARCUS ML, WHITE CW:
The importance of the determination of the myocardial area at risk in the evaluation of the outcome of acute myocardial infarction in patients.
Circulation 1987; 75: 980-987.
19. THE MULTICENTER POST-INFARCTION RESEARCH GROUP:
Risk stratification and survival after myocardial infarction.
N Engl J Med 1983; 309: 331-336.
20. BONOW R:
Prognostic assessment in coronary artery disease: role of radionuclide angiography.
J Nucl Cardiol 1994; 1: 280-291.
21. MAZZOTTA G, CAMERINI A, SCOPINARO G, VILLAVECCHIA G, LIONETTO R, VECCHIO C:
Predicting severe ischemic events after uncomplicated myocardial infarction by exercise testing and rest and exercise radionuclide ventriculography.
J Nucl Cardiol 1994; 1: 246-253.
22. CHRISTIAN TF, BEHRENBECK T, PELLIKKA PA, HUBER KC, CHESEBRO JH, GIBBONS RJ:
Mismatch of left ventricular function and infarct size demonstrated by technetium-99m isonitrile imaging after reperfusion therapy for acute myocardial infarction: identification of myocardial stunning and hyperkinesia.
J Am Coll Cardiol 1990; 16: 1632-1638.
23. CERQUEIRA MD, MAYNARD C, RITCHIE JL, DAVIS KB, KENNEDY JW:
Long-term survival in 618 patients from the Western Washington Streptokinase in Myocardial Infarction trials.
J Am Coll Cardiol 1992; 20: 1452-1459.
24. CHALLENGE EDITORIAL:
A challenge to the nuclear cardiology laboratory: imaging goals in patients after infarction.
J Nucl Cardiol 1996; 3: 358-362.
25. LYSTASH JC, GIBSON RS, WATSON DD, BELLER G:
Early versus late congestive heart failure after initially uncomplicated anterior wall acute myocardial infarction.
Am J Cardiol 1995; 75: 653-658.
26. OLONA M, CANDELL-RIERA J, PERMANYER-MIRALDA G, ET AL:
Strategies for prognostic assessment of uncomplicated first myocardial infarction: 5-years follow-up study.
JACC 1995; 25: 815-822.
27. BEHRENBECK T, PELLIKKA PA, HUBER KC, BRESNAHAN JF, GERSH BJ, GIBBONS RJ:
Primary angioplasty in myocardial infarction: assessment of improved myocardial perfusion with technetium-99m isonitrile.
J Am Coll Cardiol 1991; 17: 365-372.
28. GIBBONS RJ, VERANI MS, BEHRENBECK T, ET AL:
Feasibility of tomographic Tc-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile imaging for the assessment of myocardial area at risk and the effect of treatment in acute myocardial infarction.
Circulation 1989; 80: 1277-1286.
29. CALIFF RM, TOPOL EJ, GERSH BJ:
From myocardial salvage to patient salvage in acute myocardial infarction: the role of reperfusion therapy.

- J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1382-1388.
30. THE TIMI STUDY GROUP:
The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial.
N Engl J Med 1985; 312: 932-936.
 31. LAUTE CJ, GIBBONS RJ, ZINSMEISTER AR, GERSH BJ:
Interpreting results of exercise studies after acute myocardial infarction altered by thrombolytic therapy, coronary angioplasty or bypass.
Am J Cardiol 1991; 67: 16-20.
 32. BELLER G:
Noninvasive assessment of prognosis after acute myocardial infarction in the thrombolytic era and age of interventional cardiology.
J Nucl Cardiol 1995; 2: 159-162.
 33. GIMPLE LW, BELLER G:
Assessing prognosis after acute myocardial infarction in the thrombolytic era.
J Nucl Cardiol 1994; 1: 198-209.
 34. BATEMAN TM, O'KEEFE JH, WILLIAMS ME:
Incremental value of myocardial perfusion scintigraphy in prognosis and outcome of patients with coronary artery disease.
Curr Opin Cardiol 1996; 11: 613-620
 35. TIMOTHY FC:
The use of perfusion imaging in acute myocardial infarction: applications for clinical trials and clinical care.
J Nucl Cardiol 1995; 2: 423-435.
 36. BRANWALD E, KLONER RA:
The stunned myocardium: prolonged post ischemic ventricular dysfunction.
Circulation 1982; 66: 1146-1149.
 37. RAHINTOOLA SH:
A perspective on the three large multicenter randomized trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina.
Circulation 1985; 72: 123-135.
 38. DILSIZIAN V, BONOW RO:
Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating myocardium.
Circulation 1993; 87: 1-20.
 39. BUMS RJ, GALLIGAN L, WRIGHT LM, LAWAND S, BURKE RJ, GLADSTONE PJ:
Improved specificity of myocardial thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block by dipyridamole.
Am J Cardiol 1991; 68: 504-508.
 40. LARCOS G, GIBBONS RJ, BROWN ML:
Diagnostic accuracy of exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block.
Am J Cardiol 1991; 68: 756-760.
 41. BOSCH X, MAGRINA J, MARCH R, ET AL:
Prediction of in-hospital cardiac events using dipyridamole-thallium scintigraphy performed very early after acute myocardial infarction.
Clin Cardiol 1996; 19: 189-196.
 42. MAHMARIAN JJ, MAHMARIAN AC, MARKS GF, PRATT CM, VERANI MS:
Role of adenosine thallium-201 tomography for defining long-term risk in patients after acute myocardial infarction.
JACC 1995; 25: 1333-1340.
 43. BROWN KA, O'MEARA J, CHAMBERS CE, PIANTE DA:
Ability of dipyridamole-thallium-201 imaging one to four days after acute myocardial infarction to predict in-hospital and late recurrent myocardial ischemic events.
Am J Cardiol 1990; 65: 160-167.
 44. MAHMARIAN JJ, PRATT CM, NISHIMURA S, ABREU A, VERANI MS:
Quantitative adenosine 201TI single-photon emission computed tomography for the early assessment of patients surviving acute myocardial infarction.
Circulation 1993; 87: 1197-1210.
 45. ST GIBSON W, CHRISTIAN TF, PELLIKKA PA, BEHRENBECK T, GIBBONS RJ:
Serial tomographic imaging with technetium-99m-sestamibi for the assessment of infarct-related arterial patency following reperfusion therapy.
J Nucl Med 1992; 33: 2080-2085.
 46. BRAUNWALD E:
Unstable angina: a classification.
Circulation 1989; 80: 410-414.
 47. *Linee Guida cliniche in Cardiologia.*
Padova, Piccini e CEPI Ed., 1998.
 48. *Unstable angina: diagnosis and management. Clinical Practice Guideline Number 10.*
AHPCR publication no. 94-0602. Rockville, MD: AHPCR and the NHLBI, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. May 1994.
 49. GASPOZ JM, LEE TH, COOK EF, WEISBERG F, GOLDMAN L:
Outcome of patients who were admitted to a new short-stay unit to "rule out" myocardial infarction.
Am J Cardiol 1991; 68: 145-149.
 50. WACKERS FJ:
The role of emergency radionuclide imaging in the evaluation of patients with acute chest pain syndromes.
Q J Nucl Med 1997; 41 (Suppl 1): 39-43.
 51. VARETTO T, CANTALUPI D, ALTIERI A, ORLANDI C:
Emergency room Technetium-99m sestamibi imaging to rule out acute myocardial ischemic events in patients with non-diagnostic electrocardiograms.
J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1804-1808.
 52. RADENSKY PW, HILTON TC, FULMER H, MCLAUGHLIN BA, STOWERS SA:
Potential cost-effectiveness of initial perfusion imaging for assessment of emergency department patients with chest pain.
Am J Cardiol 1997; 79: 595-599.
 53. BILODEAU L, THÉROUX P, GRÉGOIRE J, GAGNON D, ARSENAULT A:
Technetium-99m sestamibi tomography in patients with spontaneous chest pain: correlation with clinical, electrocardiographic and angiographic findings.
J Am Coll Cardiol 1991; 1: 1684-1691.
 54. ANTMAN EM, TANASJEVIC MJ, THOMPSON B, ET AL:
Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes.
New Engl J Med 1996; 335: 1342-1349.
 55. SABIA P, ABBOTT RD, AFROKTEH A, ET AL:
Importance of two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function in patients presenting to the emergency-room with cardiac-related symptoms.
Circulation 1991; 84: 1615-1624
 56. PARODI O, UTHURRALT N, SEVERI S, ET AL:

- Transient reduction of regional myocardial perfusion during angina at rest with ST-segment depression or normalization of negative T waves.*
Circulation 1981; 63: 1238-1247.
57. BERGER BC, WATSON DD, BURWELL LR, ET AL:
Redistribution of thallium at rest in patients with stable and unstable angina and the effect of coronary artery bypass surgery.
Circulation 1979; 60: 1114-1125.
58. BROWN KA:
Prognostic value of Thallium-201 myocardial perfusion imaging: a diagnostic tool comes of age.
Circulation 1991; 83: 363-381.
59. GALLI M, MARCASSA C, MILAN E:
Risk stratification in unstable angina: should all patients undergo coronary angiography?
Q J Nucl Med 1997; 41 (Suppl 1): 51-59.
60. MARK DB, HLATKY MA, HARELL FE, CALIFF RM, PRYOR DB:
Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease.
Ann Intern Med 1987; 106: 793-800.
61. STRATMANN H, YOUNIS L, WITTRY M, AMATO M, MILLER D:
Exercise technetium-99 myocardial tomography for the risk stratification of men with medically treated unstable angina.
Am J Cardiol 1995; 76: 236-240.
62. STRATMANN H, TAMESIS B, YOUNIS L, WITTRY M, AMATO M, MILLER D:
Prognostic value of pre-discharge dipyridamole technetium-99 sestamibi myocardial tomography in medically treated patients with unstable angina.
Am Heart J 1995; 130: 734-740.
63. MOSS AJ, GOLDSTEIN RE, HALL WJ, ET AL:
Detection and significance of myocardial ischemia in stable patients after recovery from acute coronary event. Multicenter Myocardial Ischemia Research Group.
JAMA 1993; 269: 2379-2385.
64. RANHOSKY A, KEMPTHOME-RAWSON J, AND THE INTRAVENOUS DIPYRIDAMOLE THALLIUM IMAGING STUDY GROUP:
The safety of intravenous Dipyridamole Thallium myocardial perfusion imaging.
Circulation 1990; 81: 1205-1209.
65. ZHU Y, CHUNG W, BOTVINICK E, ET AL:
Dipyridamole perfusion scintigraphy: the experience with its application in 170 patients with non or suspected unstable angina.
Am Heart J 1991; 121: 33-43.
66. KIAT H, BERMAN DS, MADDAHI J:
Comparison of planar and tomographic exercise thallium-201 imaging methods for the evaluation of coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 1989; 13: 613-616.
67. ISKANDRIAN AS, HEO J, KONG B, LYONS E, MARSCH S:
Use of technetium-99m isonitrile (RP-30A) in assessing left ventricular perfusion and function at rest and during exercise in coronary artery disease, and comparison with coronary arteriography and exercise thallium-201 SPECT imaging.
Am J Cardiol 1989; 64: 270-275.
68. TAILLEFER R, LAFLAMRNE L, DUPRAS G, PICARD M, PHANEUF DC, LEVEILLE J:
Myocardial perfusion imaging with Tc99m-methoxyisobutyl-isonitrile (MIBI): comparison of short and long time intervals between rest and stress injections.
Eur J Nucl Med 1988; 13: 515-522.
69. MADDAHI J, KIAT H, VAN TRAIN KF, ET AL:
Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi SPECT in the evaluation of coronary artery disease.
Am J Cardiol 1990; 66: 55E-62E.
70. KAHN JK, MCGHIE I, AKERS MS, ET AL:
Quantitative rotational tomography with Tl-201 and Tc-99m 2-methoxyisobutyl-isonitrile: a direct comparison in normal individuals and patients with coronary artery disease.
Circulation 1989; 79: 1282-1293.
71. WACKERS FJT, BERMAN DS, MADDAHI J, ET AL:
Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging.
J Nucl Med 1989; 30: 301-311.
72. MADDAHI J, KIAT H, FRIEDRMAN JD, BERMAN DS, VAN TRAIN KK, GARCIA EV:
Technetium-99m-sestamibi myocardial perfusion imaging for evaluation of coronary artery disease.
In: ZARET BL, BELLER GA (eds): *Nuclear cardiology state of the art and future directions.*
St. Louis, Mosby 1993; 191-200.
73. VERANI MS:
Thallium-201 and technetium-99m perfusion agents: where we are in 1992.
In: ZARET BL, BELLER GA (eds): *Nuclear cardiology: state of the art and future directions.*
St. Louis, Mosby 1993; 216-224.
74. ZARET BL, RIGO P, WACKERS FJTH, ET AL:
Myocardial perfusion imaging with Tc99m-Tetrofosmin- Comparison to Tl-201 and coronary angiography in a phase III multicenter trial.
Circulation 1995; 91: 313.
75. SASAKI Y, NISHIMURA T, KUBO A, ET AL:
Evaluation of the clinical usefulness of a new myocardial imaging agent, Tc99m-Tetrofosmin (PPN1011) - A report of a multicenter phase III clinical trial.
Jpn J Nucl Med 1993; 30: 257.
76. HEO J, CAVE V, WASSERLEBEN V, ISKANDRIAN AS:
Planar and tomographic imaging with technetium 99m-labeled tetrofosmin: correlation with thallium-201 and coronary angiography.
J Nucl Cardiol 1994; 1: 317-324.
77. FINTEL DJ, LINKS JM, BRINKER JA, FRANK TL, PARKER M, BECKER LC:
Improved diagnostic performance of exercise thallium-201 single photon emission computed tomography over planar imaging in the diagnosis of coronary artery disease: a receiver operating characteristic analysis.
J Am Coll Cardiol 1989; 13: 600-612.
78. NOHARA R, KAMBARA H, SUZUKI Y, ET AL:
Stress scintigraphy using single-photon emission computed tomography in the evaluation of coronary artery disease.
Am J Cardiol 1984; 53: 1250-1254.
79. DETRANO R, JANOSI A, LYONS KP, MARCONDES G, ABBASSI N, FROELICHER VF:
Factors affecting sensitivity and specificity of a diagnostic test:

- the exercise thallium scintigram.
Am J Med 1988; 84: 699-710.
80. WHITE CW, WNGHT CB, DOTY DB, ET AL:
Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis?
N Engl J Med 1984; 310: 819-824.
 81. DEYCHAK YA, SEGAL J, REINER JS, ET AL:
Doppler guide wire flow-velocity indexes measured distal to coronary stenosis associated with reversible thallium perfusion defects.
Am Heart J 1995; 129: 219-227.
 82. MILLER D, DONOHUE TJ, YOUNIS LT, ET AL:
Correlation of pharmacologic Tc99m-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate coronary artery stenosis.
Circulation 1994; 89: 2150-2160.
 83. RIGO P, BAILEY IK, GRIFFITH LS, ET AL:
Value and limitations of segmental analysis of stress thallium myocardial imaging for localization of coronary artery disease.
Circulation 1980; 61: 973.
 84. ISKANDRIAN AS, HAKKI AH, SEGAL BL, ET AL:
Assessment of the myocardial perfusion pattern in patients with multivessel coronary artery disease.
Am Heart J 1983; 106: 1089.
 85. O'HARA MJ, LAHIRI A, WITTINGTON JR, ET AL:
Detection of high risk coronary artery disease by thallium imaging.
Br Heart J 1985; 53: 616.
 86. GIANROSSI R, DETRANO R, MULVIHILL D, ET AL:
Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis.
Circulation 1989; 80: 87.
 87. WATSON DD, CAMPBELL NP, READ EK, GIBSON RS, TEATES CD, BELLER GA:
Spatial and temporal quantitation of plane thallium myocardial images.
J Nucl Med 1981; 22: 577-584.
 88. BUROW RD, POND M, SCHAFFER AW, BECKER L:
Circumferential profiles: a new method for computer analysis of thallium-201 myocardial perfusion images.
J Nucl Med 1979; 20: 771-777.
 89. GARCIA E, MADDAHI J, BERMAN D, WAXMAN A:
Space/time quantitation of thallium-201 myocardial scintigraphy.
J Nucl Med 1981; 22: 309-317.
 90. WACKERS FJ, FETTERMAN RC, MATTERA JA, CLEMENTS JP:
Quantitative planar thallium-201 stress scintigraphy: a critical evaluation of the method.
Semin Nucl Med 1985; 15: 46-66.
 91. KAUL S, BOUCHER CA, NEWELL JB, ET AL:
Determination of the quantitative thallium imaging variables that optimize detection of coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 1986; 7: 527-537.
 92. ZARET BL, WACKERS FJT, SOUFER R:
Nuclear cardiology.
In: BRAUNWALD E (ed): *Heart disease.*
Philadelphia, WB Saunders, 1992; 276-311.
 93. GERSON MC, THOMAS SR, VAN HEERTUM RL:
Tomographic myocardial perfusion imaging.
In: GERSON MC (ed): *Cardiac nuclear medicine.*
New York, McGraw-Hill Inc, 1991; 25-52.
 94. MAHMARIAN JJ, VERANI MS:
Exercise thallium-201 perfusion scintigraphy in the assessment of coronary artery disease.
Am J Cardiol 1991; 67: 2D-11D.
 95. HACHAMOVITCH R, BERMAN DS, KIAT H, ET AL:
Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification.
Circulation 1996; 93: 905-914.
 96. MELIN J, PIRET L, VANBUTSELE R, ET AL:
Diagnostic value of exercise electrocardiography and thallium myocardial scintigraphy in patients without previous myocardial infarction: a Bayesian approach.
Circulation 1981; 64: 1019-1024.
 97. PATTERSON RE:
Cost-effectiveness analysis in diagnosis of cardiac disease: overview of its rationale and method.
J Nucl Cardiol 1996; 3: 334-341.
 98. HACHAMOVITCH R, BERMAN DS, KIAT H, ET AL:
Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease.
Circulation 1996; 93: 905-914.
 99. ISKANDRIAN A:
Cost-effectiveness analysis for management of patients with ischemic heart disease.
J Nucl Cardiol 1995; 2: 544-546.
 100. PATTERSON RE, EISNER RL, HOROWITZ SF:
Comparison of cost-effectiveness and utility of exercise ECG, single photon emission computed tomography, positron emission computed tomography, and coronary angiography for diagnosis of coronary artery disease.
Circulation 1995; 91: 54-65.
 101. SAMBUCETI GM, PARODI O, MARCASSA E, ET AL:
Alteration in regulation of myocardial blood flow in single vessel coronary artery disease determined by positron emission tomography.
Am J Cardiol 1993; 72: 538.
 102. UREN NG, MARRAVICINI P, GISTRI R, ET AL:
Altered coronary vasodilator reserve and metabolism in myocardium subtended by normal arteries in patients with coronary artery disease elsewhere.
J Am Coll Cardiol 1993; 22: 650
 103. CAMICI PG, GROPLER RJ, JONES T, ET AL:
The impact of myocardial blood flow quantitation with PET on the understanding of cardiac disease.
Eur Heart J 1996; 17: 25-34.
 104. SAMBUCETI G, MARZULLO P, GIORGETTI A, ET AL:
Global alteration in perfusion response to increasing oxygen consumption in patients with single vessel coronary artery disease.
Circulation 1995; 90: 1696.
 105. HUTCHINS GD, SCHWAIGER M, ROSENSPIRE KC, ET AL:
Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging.
J Am Coll Cardiol 1990; 15: 1032.
 106. STEWART RE, SCHWAIGER M, MOLINA E, ET AL:

- Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease.*
Am J Cardiol 1991; 67: 1303.
107. GO RT, MARWICK TH, MACINTYRE WJ, ET AL:
A prospective comparison of rubidium-82 PET and thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease.
J Nucl Med 1990; 31: 1899.
108. ISKANDRIAN AS, HEO J, KONG B, LYONS E:
Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: analysis of 461 patients.
J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1477-1486.
109. STEELE P, SKLAR J, KIRCH D, VOGEL R, RHODES CA:
Thallium-201 myocardial imaging during maximal and submaximal exercise: comparison of submaximal exercise with propranolol.
Am Heart J 1983; 106: 1353-1357.
110. HOCKINGS B, SALTISI S, CROFI DN, WEBB-PEPLOE MM:
Effect of beta adrenergic blockade on thallium-201 myocardial perfusion imaging.
Br Heart J 1983; 49: 83-89.
111. MARTIN GJ, HENKIN RE, SCANLON PI:
Beta-blockers and the sensitivity of the thallium treadmill test.
Chest 1987; 92: 486-487.
112. AOKI M, SAKAI K, KOYANAGI S, TAKESHITA A, NAKAMURA M:
Effect of nitroglycerin on coronary collateral function during exercise evaluated by quantitative analysis of thallium-201 single photon emission computed tomography.
Am Heart J 1991; 121: 1361-1366.
113. ESQUIVEL L, POLLOCK SG, BELLER GA, GIBSON RS, WATSON DD, KAUL S:
Effect of the degree of effort on the sensitivity of the exercise thallium-201 stress test in symptomatic coronary artery disease.
Am J Cardiol 1989; 63: 160-165.
114. NISHIMURA S, MAHMARIAN JJ, BOYCE TM, VERANI MS:
Quantitative thallium-201 single-photon emission computed tomography during maximal pharmacologic coronary vasodilation with adenosine for assessing coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 1991; 18: 736-745.
115. GUIERAS VP, CHAITMAN BR, WATERS DD, ET AL:
Diagnostic accuracy of exercise ECG lead system in clinical subsets of women.
Circulation 1982; 65: 1465-1474.
116. PANCHOLY SB, FATTAH AA, KAMAL AM, GHODS M, HEO J, ISKANDRIAN AS:
Independent and incremental prognostic value of exercise thallium single photon emission computed tomography imaging in women.
J Nucl Cardiol 1995; 2: 110-116.
117. WANG FP, AMMANULLAH AM, KIAT H, FRIEDMAN JD, BERMAN DS:
Diagnostic efficacy of stress technetium 99m-sestamibi myocardial perfusion single photon emission computed tomography in detection of coronary artery disease among patients over age 80.
J Nucl Cardiol 1995; 2: 380-8103.
118. HIRZEL HO, SENN M, NUESCH K, ET AL:
Thallium-201 scintigraphy in complete left bundle branch block.
Am J Cardiol 1984; 53: 764-769.
119. ONO S, MOHARA R, KAMBARA H, ET AL:
Regional myocardial perfusion and glucose metabolism in experimental left bundle branch block.
Circulation 1992; 85: 1125.
120. MATZER L, KIAT H, FRIEDMAN JD, ET AL:
A new approach to the assessment of tomographic thallium-201 scintigraphy in patients with left bundle branch block.
J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1309.
121. BUMS RJ, GALLIGAN L, WRIGHT LM, LAWAND S, BURKE RJ, GLADSTONE PJ:
Improved specificity of myocardial thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block by dipyridamole.
Am J Cardiol 1991; 68: 504-508.
122. ROCKETT JF, WOOD WC, MOINUDDIN M, LOVELESS V, PARRISH B:
Intravenous dipyridamole thallium-201 SPECT imaging in patients with left bundle branch block.
Clin Nucl Med 1990; 15: 401-407.
123. O'KEEFE JH JR, BATEMAN TM, SILVESTRI R, BARNHART C:
Safety and diagnostic accuracy of adenosine thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise and those with left bundle branch block.
Am Heart J 1992; 124: 614-621.
124. HECHT HS, SHAW RE, BRUCE T, MYLER RK:
Silent ischemia: evaluation by exercise and redistribution tomographic thallium-201 myocardial imaging.
J Am Coll Cardiol 1989; 14: 895-900.
125. MAHMARIAN JJ, PRATT CM, COCANOUGH MK, VERANI MS:
Altered myocardial perfusion in patients with angina pectoris or silent ischemia during exercise as assessed by quantitative thallium-201 single-photon emission computed tomography.
Circulation 1990; 82: 1305-1315.
126. HELLER LI, TRESGALLO M, SCIACCA RR, ET AL:
Prognostic significance of silent myocardial ischemia on a thallium stress test.
Am J Cardiol 1990; 65: 718.
127. MARCASSA C, GALLI M, BAROFFIO C, CAMPINI R, GIANNUZZI P:
Ischemic burden in silent and painful myocardial ischemia: a quantitative exercise sestamibi tomographic study.
J Am Coll Cardiol 1997; 29: 948-954.
128. LEPPA JA:
Dipyridamole-thallium imaging: the lazy man's stress test.
J Nucl Med 1989; 30: 281-287.
129. VERANI MS, MAHMARIAN JJ, HIXSON JB, BOYCE TM, STAUDACHER RA:
Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilator with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise.
Circulation 1990; 82: 80-87.
130. NGUYEN T, HEO J, OGILBY JD, ISKANDRIAN AS:
Single photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine-induced coronary hyperemia: correlation with coronary arteriography, exercise thallium imaging and two-dimensional echocardiography.
J Am Coll Cardiol 1990; 16: 1375-1383.

131. COYNE EP, BELVEDERE DA, VANDE STREEK PR, WEILAND FL, EVANS RB, SPACCAVENTO LJ:
Thallium-201 scintigraphy after intravenous infusion of adenosine compared with exercise thallium testing in the diagnosis of coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 1991; 17: 1289-1294.
132. GUPTA NC, ESTERBROOKS DL, HILLEMANN DE, MOHIUDDIN SM:
Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging.
J Am Coll Cardiol 1992; 19: 248-257.
133. NISHIMURA S, MAHMARIAN JJ, BOYCE TM, VERANI MS:
Equivalence between adenosine and exercise thallium-201 myocardial tomography: a multicenter, prospective, crossover trial.
J Am Coll Cardiol 1992; 20: 265-275.
134. BORGES-NETO S, MAHMARIAN JJ, JAIN A, ROBERTS R, VERA DI MS:
Quantitative thallium-201 single photon emission computed tomography after oral dipyridamole for assessing the presence, anatomic location and severity of coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 1988; 11: 962-969.
135. KETTUNEN R, HUIKURI HV, HEIKKILA J, TAKKUNEN JT:
Usefulness of technetium-99m-MIBI and thallium-201 in tomographic imaging combined with high-dose dipyridamole and handgrip exercise for detecting coronary artery disease.
Am J Cardiol 1991; 68: 575-579.
136. PARODI O, MARCASSA C, CASUCCI R, ET AL:
Accuracy and safety of technetium-99m hexakis 2-methoxy-2 isobutyl isonitrile (sestamibi) myocardial scintigraphy with high dose dipyridamole test in patients with effort angina pectoris: a multicenter study.
J Am Coll Cardiol 1991; 18: 1439-1444.
137. CUOCOLO A, NICOLAI E, SORICELLI A, ET AL:
Technetium 99m-labeled tetrofosmin myocardial tomography in patients with coronary artery disease: comparison between adenosine and dynamic exercise stress testing.
J Nucl Cardiol 1996; 3: 194-203.
138. ABREU A, MAHMARIAN JJ, NISHIMURA S, BOYCE TM, VERANI MS:
Tolerance and safety of pharmacologic coronary vasodilation with adenosine in association with thallium-201 scintigraphy in patients with suspected coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 1991; 18: 730-735.
139. AMERICAN SOCIETY OF NUCLEAR CARDIOLOGY:
Imaging Guidelines for Nuclear Cardiology Procedures. Part 1.
J Nucl Cardiol 1996; 3: G3-G46
140. MASON IR, PALAC RT, FREEMAN ML, ET AL:
Thallium scintigraphy during dobutamine infusion: nonexercise-dependent screening test for coronary disease.
Am Heart J 1984; 107: 481-485.
141. PENNELL DL, UNDERWOOD SR, SWANTON RH, WALKER JM, ELL PJ:
Dobutamine thallium myocardial perfusion tomography.
J Am Coll Cardiol 1991; 18: 1471-1479.
142. MARWIC T, WILLEMAN B, D'HONDT AM, ET AL:
Selection of the optimal nonexercise stress for the evaluation of ischemic regional myocardial dysfunction and malperfusion: comparison of dobutamine and adenosine using echocardiography and Tc-99m MIBI single photon emission computed tomography.
Circulation 1982; 87: 345-354.
143. MERETES IT, SAWADA MB, RYAN T, ET AL:
Symptoms, adverse effects and complications associated with dobutamine stress echocardiography: experience in 1118 patients.
Circulation 1993; 88: 15-19.
144. BONOW RO, KENT KM, ROSING DR, ET AL:
Exercise-induced ischemia in mildly symptomatic patients with coronary-artery disease and preserved left ventricular function.
N Engl J Med 1984; 311: 1339-1345.
145. LEE KL, PRYOR DB, PIEPER KS, ET AL:
Prognostic value of radionuclide angiography in medically treated patients with coronary artery disease: a comparison with clinical and catheterization variables.
Circulation 1990; 82: 1705-1717.
146. PARODI O, NEGLIA D, MARCASSA C, MARZULLO P, SAMBUCETI G:
Right coronary artery disease: pathophysiology, clinical relevance, and methods for recognition.
Circulation 1991; 83 (Suppl III): 54-61.
147. BORGES-NETO S, COLEMAN RE, JONES RH:
Perfusion and function at rest and treadmill exercise using technetium-99m-sestamibi: comparison of one- and two-day protocols in normal volunteers.
J Nucl Med 1990; 31: 1128-1132.
148. DILSIZIAN V, BONOW RO, CANNON RO, ET AL:
The effect of coronary artery bypass grafting on left ventricular systolic function: evidence for pre operative subclinical myocardial ischemia.
Am J Cardiol 1988; 61: 1248-1254.
149. ELEFTERIADES JA, TOLIS G JR, LEVI E, MILLS LK, ZARET BL:
Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state.
J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1411-1417.
150. BONOW RO:
The hibernating myocardium: implications for management of congestive heart failure.
Am J Cardiol 1995; 75: 17A-25A.
151. BERGER BC, WATSON DD, BURWELL LR, ET AL:
Redistribution of thallium at rest in patients with stable and unstable angina and the effect of coronary artery bypass surgery.
Circulation 1979; 60: 1114-1125.
152. ISKANDRIAN AS, HAKKI A, KANE SA, ET AL:
Rest and redistribution thallium-201 myocardial scintigraphy to predict improvement in left ventricular function after coronary artery bypass grafting.
Am J Cardiol 1983; 51: 1312-1316.
153. GIBSON RS, WATSON DD, TAYLOR GJ, ET AL:
Prospective assessment of regional myocardial perfusion before and after coronary revascularization surgery by quantitative thallium-201 scintigraphy.
J Am Coll Cardiol 1983; 1: 804-815.
154. KIAT H, BERMAN DS, MADDAHI J, ET AL:
Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects: an accurate marker of myocardial viability.
J Am Coll Cardiol 1988; 12: 1456-1463.
155. BRUNKEN RC, MODY FV, HAWKINS RA, NIENABER C, PHELPS ME,

- SCHELBERT HR:
Positron emission tomography detects metabolic activity in myocardium with persistent 24-hour single photon emission computed tomography Tl-201 defects.
Circulation 1992; 86: 1357-1369.
156. DILSIZIAN V, ROCCO TP, FREEDMAN NMT, LEON MB, BONOW RO:
Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress redistribution imaging.
N Engl J Med 1990; 323: 141-146.
157. BONOW RO, DILSIZIAN V, CUOCOLO A, BACHARACH SL:
Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction: comparison of thallium-201 with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose.
Circulation 1991; 83: 26-37.
158. OHTANI H, TAMAKI N, YONEKURA Y, ET AL:
Value of thallium-201 reinjection after delayed SPECT imaging for predicting reversible ischemia after coronary artery bypass grafting.
Am J Cardiol 1990; 66: 394-399.
159. RAGOSTA M, BELLER GA, WATSON DD, KAUL S, GIMPLE LW:
Quantitative planar rest-redistribution 201Tl imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function.
Circulation 1993; 87: 1630-1641.
160. DILSIZIAN V, PERRONE-FILARDI P, ARRIGHI JA, ET AL:
Concordance and discordance between stress-redistribution-reinjection and rest-redistribution thallium imaging for assessing viable myocardium.
Circulation 1993; 88: 941-952.
161. PIWNICA-WORMS D, KRONAUGE JP, CHIU ML:
Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence.
Circulation 1990; 82: 1326-1338.
162. CRANE P, LALIBERTE R, HEMINWAY S, THOOLEN M, ORLANDI C:
Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium 99m sestamibi myocardial retention.
Eur J Nucl Med 1992; 20: 20-25.
163. CUOCOLO A, PACE L, RICCIARDELLI B, CHIARIELLO M, TRIMARCO B, SALVATORE M:
Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease: comparison of thallium-201 scintigraphy with reinjection and technetium-99m-methoxyisobutyl isonitrile.
J Nucl Med 1992; 33: 505-511.
164. MARZULLO P, SAMBUCETI G, PARODI O:
The role of sestamibi scintigraphy in the radioisotopic assessment of myocardial viability.
J Nucl Med 1992; 33: 1925-1930.
165. SAWADA SG, ALLMAN KC, MUZIK O, ET AL:
Positron emission tomography detects evidence of viability in rest technetium-99m sestamibi defects.
J Am Coll Cardiol 1994; 23: 92-98.
166. DILSIZIAN V, ARRIGHI JA, DIODATI JG, ET AL:
Myocardial viability in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction: comparison of Tc-sestamibi, "thallium, and F-fluorodeoxyglucose.
Circulation 1994; 89: 578-587.
167. ALTEHORFER C, VOM DAHL J, BIEFERMANN M, ET AL:
Significance of defect severity in Tc99m MIBI SPECT at rest to assess myocardial viability: comparison with fluorine-18 FDG PET.
J Nucl Med 1994; 35: 569-574.
168. UDELSON JE, COLEMAN PS, MATHERALL JA, ET AL:
Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction: comparison of resting scintigraphy with thallium-201 and technetium-99m sestamibi.
Circulation 1994; 89: 2552-2561.
169. BISI G, SCIAGRA R, SANTORO GM, FAZZINI PF:
Rest technetium-99m sestamibi in combination with short term administration of nitrates: feasibility and reliability for prediction of post revascularization outcome of asynergic territories.
J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1282-1289.
170. GALLI M, MARCASSA C, IMPARATO A, CAMPINI R, ORREGO P, GIANNUZZI P:
Effect of nitroglycerine by technetium-99m-sestamibi tomoscintigraphy on resting regional myocardial hypoperfusion in stable patients with healed infarction.
Am J Cardiol 1994; 74: 843-848.
171. PLATTS EA, NORTH L, PICKETT RD, KELLY JD:
Mechanism of uptake of technetium tetrofosmin. I: uptake into isolated adult rat ventricular myocytes and subcellular localization.
J Nucl Cardiol 1995; 2: 317-326.
172. YOUNES A, SONGADELE JA, MAUBLANT J, PLATTS E, PICKETT R, VEYRE A:
Mechanism of uptake of technetium-tetrofosmin. II: uptake into isolated adult rat heart mitochondria.
J Nucl Cardiol 1995; 2: 327-333.
173. MATSUNARI I, SUSUMO F, TAKI J, ET AL:
Quantitative rest Tc99m-tetrofosmin imaging in predicting functional recovery after revascularization: comparison with rest-redistribution thallium-201.
J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1226-1233.
174. PIGOLT JD, KOUCHOUKOS NT, OBERMAN A, ET AL:
Late results of surgical and medical therapy in patients with coronary artery disease and depressed left ventricular function.
J Am Coll Cardiol 1985; 5: 1036.
175. RAGOSTA M, BELLER GA, WATSON DD, KAUL S, GIMPLE LW:
Quantitative planar rest redistribution Tl-201 imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function.
Circulation 1993; 87: 1630-1641.
176. PERRONE-FILARDI P, BACHARACH SL, DILSIZIAN V, MAUREA S, FRANK JA, BONOW RO:
Regional left ventricular wall thickening: relation to regional uptake of 18-FDG and thallium-201 in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction.
Circulation 1992; 86: 1125-1137.
177. PANZA JA, DILSIZIAN V, LAURIENZO JM, CURICI RV, KATSIYANNIS PT:
Relation between thallium uptake and contractile response to dobutamine: implications regarding myocardial viability in pa-

- tients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction.
Circulation 1995; 91: 990-998.
178. ARNESE M, CORNEL JH, SALUSTRI A, ET AL:
Prediction of improvement of regional left ventricular function after surgical revascularization: a comparison of low dose dobutamine echocardiography with TI-201 single photon emission computed tomography.
Circulation 1995; 91: 2748-2752.
179. SCHWARTZ ER, SCHAPER J, VOM DAHL J, ET AL:
Myocyte degeneration and cell death in hibernating myocardium.
J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1577-1585.
180. MAES A, FLAMENG W, NUYTS J, ET AL:
Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium: correlation with PET findings.
Circulation 1994; 90: 735-745.
181. EITZMAN D, AL-AOUAR Z, KANTER HL, ET AL:
Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography.
J Am Coll Cardiol 1992; 20: 559-565.
182. DI CARLI MF, DAVIDSON M, LITTLE R, ET AL:
Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction.
Am J Cardiol 1994; 73: 527-533.
183. LEE KS, MARWICK TH, COOK SA, ET AL:
Prognosis of patients with left ventricular dysfunction with and without viable myocardium after myocardial infarction.
Circulation 1994; 90: 2687-2694.
184. TAMAKI N, KAWAMOTO M, TAKAHASAKI N, ET AL:
Prognostic value of an increase in 18-FDG uptake in patients with myocardial infarction: comparison with stress thallium imaging.
J Am Coll Cardiol 1993; 22: 1621-1627.
185. GIOIA G, POWERS J, RUSSEL J, CASSEL D, HEO J, ISKANDRIAN AS:
Prognostic value of rest redistribution SPECT thallium imaging in ischemic cardiomyopathy.
Am J Cardiol 1995; 75: 759-762.
186. GIOIA G, MILAN E, GIUBBINI R, DE PACE N, HEO J, ISKANDRIAN AS:
Prognostic value of tomographic rest-redistribution thallium-201 imaging in medically treated patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction.
J Nucl Cardiol 1996; 3: 150-156.
187. PETRETTA M, CUOCOLO A, BONADUCE D, NICOLAI E, VICARIO ML, SALVATORE M:
Prognostic value of coronary angiography in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and evidence of viable myocardium on thallium reinjection imaging.
J Nucl Cardiol 1997; 4: 387-395.
188. TISSELLI A, PIERI PL, MOSCATELLI G, ET AL:
Prognostic value of persistent thallium-201 defects that become reversible after reinjection in patients with chronic myocardial infarction.
J Nucl Cardiol 1997; 4: 195-201.
189. TILLISCH J, BRUNKEN R, MARSHALL R, ET AL:
Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography.
N Engl J Med 1986; 314: 884-888.
190. NIENABER CA, BRUNKEN RC, SHERMAN CT, ET AL:
Metabolic and functional recovery of ischemic human myocardium after coronary angioplasty.
J Am Coll Cardiol 1991; 18: 966-978.
191. GROPLER RJ, GELTMAN EM, SAMPATHKUMARAN K, ET AL:
Functional recovery after coronary revascularization for chronic coronary artery disease is dependent on maintenance of oxidative metabolism.
J Am Coll Cardiol 1992; 20: 569-577.
192. DE SILVA R, YAMAMOTO Y, RHODES CG, ET AL:
Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography.
Circulation 1992; 86: 1738-1742.
193. GOULD KL, YOSHIDA K, HESS MJ, HAYNIE M, LVLULLANI N, SMALLING RW:
Myocardial metabolism of fluorodeoxyglucose compared to cell membrane integrity for the potassium analogue Rubidium-82 for assessing infarct size in man by PET.
J Nucl Med 1991; 32: 1-9.
194. BEANLANDS SB, DEKEMP R, SCHEFFEL A, ET AL:
Can nitrogen-13 ammonia kinetic modeling define myocardial viability independent of fluorine-18 fluorodeoxyglucose?
JACC 1997; 29: 537-544.
195. TAMAKI N, OHTANI H, YAMASHITA K, ET AL:
Metabolic activity in the areas of new fill-in after thallium-201 reinjection: comparison with positron emission tomography using fluorine-18-deoxyglucose.
J Nucl Med 1991; 32: 673-678.
196. MAES AF, BORGERS M, FLAMENG W, ET AL:
Assessment of myocardial viability in chronic coronary artery disease using technetium-99m sestamibi SPECT. Correlation with histologic and positron emission tomographic studies and functional follow-up.
J Am Coll Cardiol 1997; 29: 62-68.
197. MOCK MB, RINGQVIST I, FISHER LD, ET AL:
Survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry.
Circulation 1982; 66: 562-568.
198. HARRIS PJ, HARRELL FE JR, LEE KL, BEHAR VS, ROSATI RA:
Survival in medically treated coronary artery disease.
Circulation 1979; 60: 1259-1269.
199. WALLIS J, BORER JS, MOSES JW, ET AL:
Radionuclide cineangiography during exercise: prognostic importance in coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 1983; 1: 733-741.
200. MOSS AJ, BIGGER JT, CASE RB, ET AL:
Risk stratification and survival after myocardial infarction.
N Engl J Med 1983; 309: 331-336.
201. MAZZOTTA G, BONOW RO, PACE L, ET AL:
Relation between ischemia and prognosis in mildly symptomatic patients with single or double vessel coronary artery disease and left ventricular dysfunction at rest.
J Am Coll Cardiol 1989; 13: 567-573.
202. PRYOR DB, HARRELL FE JR, LEE KL, ET AL:
Prognostic indicators from radionuclide angiography in medically treated patients with coronary artery disease.
Am J Cardiol 1984; 53: 18-22.

203. LEE KL, PRYOR DB, PIEPER KS, ET AL:
Prognostic value of radionuclide angiography in medically treated patients with coronary artery disease: a comparison with clinical and catheterization variables.
Circulation 1990; 82: 1705-1717.
204. TALIERCIO CP, CLEMENTS IP, ZINSMEISTER AR, GIBBONS RJ:
Prognostic value and limitations of exercise radionuclide angiography in medically treated coronary artery disease.
Mayo Clin Proc 1988; 63: 573-582.
205. BOUCHER CA, ZIR LM, BELLER GA, ET AL:
Increased lung uptake of thallium-201 during exercise myocardial imaging: clinical, hemodynamic and angiographic implications in patients with coronary artery disease.
Am J Cardiol 1980; 46: 189-196.
206. NISHIMURA S, MAHMARIAN JJ, VERANI MS:
Significance of increased lung thallium uptake during adenosine thallium-201 scintigraphy.
J Nucl Med 1992; 33: 1600-1607.
207. WEISS AT, BERMAN DS, LEW AS, ET AL:
Transient ischemic dilation of the left ventricle on stress thallium-201 scintigraphy: a marker of severe and extensive coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 1987; 9: 752-759.
208. MADDABI J, ABDULLA A, GARCIA EV, SWAN HJC, BERMAN DS:
Noninvasive identification of left main and triple vessel coronary artery disease: improved accuracy using quantitative analysis of regional myocardial stress distribution and wash-out of thallium-201.
J Am Coll Cardiol 1986; 7: 53-60.
209. REHN T, GRIFFITH LS, ACHUFF SC, ET AL:
Exercise thallium-201 myocardial imaging in left main coronary artery disease: sensitive but not specific.
Am J Cardiol 1981; 48: 217-223.
210. NYGAARD TW, GIBSON RS, RYAN JN, GASCHO JA, WATSON DD, BELLER GA:
Prevalence of high-risk thallium-201 scintigraphic findings in left main coronary artery stenosis: comparison with patients with multiple and single vessel coronary artery disease.
Am J Cardiol 1984; 53: 462-469.
211. CHRISTIAN TF, MILLER TD, BAILEY KR, GIBBONS RJ:
Noninvasive identification of severe coronary artery disease using exercise tomographic thallium-201 imaging.
Am J Cardiol 1992; 70: 14-20.
212. ISKANDRIAN AS, HEO J, LEMLEK J, OGILBY JD:
Identification of high-risk patients with left main and three-vessel coronary artery disease using stepwise discriminant analysis of clinical, exercise, and tomographic thallium data.
Am Heart J 1993; 125: 221-225.
213. MARCUS ML, SKORTON DJ, JOHNSON MR, COLLINS SM, HARRISON DG, KERBER RE:
Visual estimates of percent diameter coronary stenosis: a battered gold standard.
J Am Coll Cardiol 1988; 11: 882-885.
214. BROWN KA, BOUCHER CA, OKADA RD, ET AL:
Prognostic value of exercise thallium-201 imaging in patients presenting for evaluation of chest pain.
J Am Coll Cardiol 1983; 1: 994-1001
215. LADENHEIM ML, POLLOCK BH, ROZANSKI A, ET AL:
Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 1986; 7: 464-471.
216. HENDEL RC, LAYDEN JJ, LEPPA JA:
Prognostic value of dipyridamole thallium scintigraphy for evaluation of ischemic heart disease.
J Am Coll Cardiol 1990; 15: 109-116.
217. ISKANDRIAN AS, HEO J, DECOSKEY D, ASKENASE A, SEGAL BL:
Use of exercise thallium-201 imaging for risk stratification of elderly patients with coronary disease.
Am J Cardiol 1988; 61: 269-272.
218. KANT S, LILLY DR, GASHO JA, ET AL:
Prognostic utility of the exercise thallium-201 test in ambulatory patients with chest pain: comparison with cardiac catheterization.
Circulation 1988; 77: 745-758.
219. STANILOFF HM, FORRESTER JS, BERMAN DS, SWAN HJC:
Prediction of death, myocardial infarction, and worsening chest pain using thallium scintigraphy and exercise electrocardiography.
J Nucl Med 1986; 27: 1842-1848.
220. YOUNIS LT, BYERS S, SHAW L, BARTH G, GOODGOLD H, CHAITMAN BR:
Prognostic importance of silent myocardial ischemia detected by intravenous dipyridamole thallium myocardial imaging in asymptomatic patients with coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 1989; 14: 1635-1641.
221. KANT S, FINKELSTEIN DM, HOMMA S, LEAVITT M, OKADA RD, BOUCHER CA:
Superiority of quantitative exercise thallium-201 variables in determining long-term prognosis in ambulatory patients with chest pain: a comparison with cardiac catheterization.
J Am Coll Cardiol 1988; 12: 25-34.
222. GILL JB, RUDDY TD, NEWELL JB, FINKELSTEIN DM, STRAUSS HW, BOUCHER CA:
Prognostic importance of thallium uptake by the lungs during exercise in coronary artery disease.
N Engl J Med 1987; 317: 1486-1489.
223. ISKANDRIAN AS, CHAE SC, HEO J, STANBERRY CD, WASSERLEBEN V, CAVE V:
Independent and incremental prognostic value of exercise single-photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 1993; 22: 665-670.
224. MACHENCOURT J, LONGERE P, FAGRET D, ET AL:
Prognostic value of thallium-201 scintigraphy in patients with suspected or known coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1096-1106.
225. STRATMANN HG, WILLIAMS GA, WITRY MD, CHAITMAN BR, MILLER DD:
Exercise Tc99m sestamibi tomography for cardiac risk stratification of patients with stable chest pain.
Circulation 1994; 89: 615-622.
226. STRATMANN HG, TAMESIS BR, YOUNIS LT, WITRY MD, MILLER DD:
Prognostic value of dipyridamole Tc99m sestamibi myocardial tomography in patients with stable chest pain who are unable to exercise.
Am J Cardiol 1994; 73: 647-652.
227. RAIKER K, SINUSAS AJ, WACKERS FJTH, ZARET BL:
One year prognosis of patients with normal planar or SPECT Tc99m sestamibi exercise imaging.

- J Nucl Cardiol 1994; 1: 449-456.
228. BROWN KA, ALTLAND E, ROWEN M:
Prognostic value of normal Tc99m sestamibi cardiac imaging.
J Nucl Med 1994; 35: 554-557.
229. BROWN KA:
Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging: a diagnostic tool comes of age.
Circulation 1991; 83: 363-381.
230. NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS:
Vital Statistics of the United States, 1979, Vol. II: Mortality, Part A. Washington, DC, US Government Printing Office, 1984; US Dept of Health and Human Services publication (PHS) 84-1101.
231. WAHL JM, HAKKI AH, ISKANDRIAN AS:
Prognostic implications of normal exercise thallium-201 images.
Arch Intern Med 1985; 145: 253-256.
232. PAMELIA FX, GIBSON RS, WATSON DD, CRADDOCK GB, SIROWATKA J, BELLER GA:
Prognosis with chest pain and normal thallium-201 exercise scintigrams.
Am J Cardiol 1985; 55: 920-926.
233. WACKERS FJ, RUSSO DJ, RUSSO D, CLEMENTS JP:
Prognostic significance of normal quantitative planar thallium 201 stress scintigraphy in patients with chest pain.
J Am Coll Cardiol 1985; 6: 27-30.
234. HEO J, THOMPSON WO, ISKANDRIAN AS:
Prognostic implications of normal exercise thallium images.
Am J Noninvasive Cardiol 1987; 1: 209-212.
235. BAIREY CN, ROZANSKI A, MADDAHI J, RESSER KJ, BERMAN DS:
Exercise thallium-201 scintigraphy and prognosis in typical angina pectoris and negative exercise electrocardiography.
Am J Cardiol 1989; 64: 282-287.
236. HACHAMOVITCH R, BERMAN DS, KIAT H, ET AL:
Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification.
Circulation 1996; 93: 905-914.
237. SCHALET BD, KEGEL JG, HEO J, SEGAL BL, ISKANDRIAN AS:
Prognostic implications of a normal exercise SPECT thallium images in patients with strongly positive exercise electrocardiogram.
Am J Cardiol 1993; 72: 1201-1203.
238. BROWN KA, ROWEN M:
Prognostic value of a normal exercise myocardial perfusion imaging study in patients with angiographically significant coronary artery disease.
Am J Cardiol 1993; 71: 865-867.
239. FATTAH AA, KAMAL AM, PANCHOLY S, ET AL:
Prognostic implication of normal exercise tomographic thallium images in patients with angiographic evidence of significant coronary artery disease.
Am J Cardiol 1994; 74: 769-771.
240. PANCHOLY SB, FATTAH AA, KAMAL AM, ET AL:
Independent and incremental prognostic value of exercise thallium SPECT imaging in women.
J Nucl Cardiol 1995; 2: 11-116.
241. ISKANDRIAN AS, HEO J, DECOSKEY D, ET AL:
Use of exercise thallium-201 imaging for risk stratification of elderly patients with coronary artery disease.
Am J Cardiol 1988; 61: 269-272.
242. AMERICAN SOCIETY OF NUCLEAR CARDIOLOGY:
Imaging Guidelines for Nuclear Cardiology Procedures. Part 1. Part I. J Nucl Cardiol 1996; 3: G1-G46.
243. POLLOCK SG, ABBOTT RD, BOUCHER CA, BELLER GA, KAUL S:
Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease.
Circulation 1992; 85: 237-248.
244. PALMAS W, BINGHAM S, DIAMOND GA, ET AL:
Incremental prognostic value of exercise thallium-201 myocardial SPECT late after coronary artery bypass surgery.
J Am Coll Cardiol 1995; 25: 413-419.
245. BATEMAN TM, JONES S, LIGON RW, O'KEEFE JH:
Can the results of SPECT scintigraphy safely guide clinical management of patients with active coronary artery disease?
J Am Coll Cardiol 1995; 25: 46 A.
246. SHAW LJ, KESSLER KL, EISENSTEIN EL, ET AL:
A multicenter study of 11,372 patients to estimate cost-effective strategies for diagnosis of coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 1996; 27: 286A.
247. HERTZER NR, BEVEN EG, YOUNG JR, ET AL:
Coronary artery disease in peripheral vascular patients: a classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical treatment.
Ann Surg 1984; 199: 223-233.
248. HERTZER NR:
Fatal myocardial infarction following peripheral vascular operations: a study of 951 patients followed 6 to 11 years post-operatively.
Clev Clin J Med 1982; 49: 1-11.
249. BOUCHER CA, BREWSTER DC, DARLING RC, ET AL:
Determination of the cardiac risk by dipyridamole thallium imaging before peripheral vascular surgery.
N Engl J Med 1985; 312: 389-394.
250. LEPPA J, PLAJA J, GIONET M, ET AL:
Non invasive evaluation of cardiac risk before elective vascular surgery.
J Am Coll Cardiol 1987; 9: 269-276.
251. EAGLE KA, SINGER DE, BREWSTER DC, ET AL:
Dipyridamole thallium scanning in patients undergoing vascular surgery.
JAMA 1987; 257: 2185-2189.
252. LEPPA J:
Preoperative cardiac risk assessment for non cardiac surgery.
J Nucl Cardiol 1995; 2: 461-465.
253. ACC/AHA:
Guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery.
J Am Coll Cardiol 1996; 27: 910-948 and Circulation 1996; 93: 1278-1317.
254. BREISBLATT WM, BARNES JV, WEILAND F, SPACCAVENTO LJ:
Incomplete revascularization is multivessel percutaneous transluminal coronary angioplasty: the role for stress thallium-201 imaging.
J Am Coll Cardiol 1988; 11: 1183-1190.
255. HECHT HS, SHAW RE, CHIN HL, RYAN C, STERZER SH, MYLER RK:
Usefulness of tomographic thallium-201 imaging for detec-

- tion of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty.
Am J Cardiol 1990; 66: 1314-1318.
256. VERANI MS, TADROS S, RAIZNER AE, ET AL:
Quantitative analysis of thallium-201 uptake and washout before and after transluminal coronary angioplasty.
Int J Cardiol 1986; 13: 109-124.
257. DEC GW, PALACIOS I, YASUDA T, ET AL:
Antimyosin antibody cardiac imaging: its role in the diagnosis of myocarditis.
Am J Coll Cardiol 1990; 16: 97-104.
258. NARULA J, KHAW BA, DEC W, ET AL:
Diagnostic accuracy of antimyosin scintigraphy in suspected myocarditis.
J Nucl Cardiol 1996; 3: 371-381.
259. O'CONNELL JB, HENKIN RE, ROBINSON JA, SUBRAMAINAN R, SCANLON PJ, GUNNAR RM:
Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis.
Circulation 1984; 70: 58-62.
260. BULKLEY BH, HUTCHINS GM, BAILEY I, STRAUSS HW, PITT B:
Thallium-201 imaging and gated blood pool scans in patients with ischemic and idiopathic congestive cardiomyopathy: a clinical and pathologic study.
Circulation 1977; 55: 753-760.
261. GREENBERG JM, MURPHY JH, OKADA RD, POHOST GM, STRAUSS WH, BOUCHER CA:
Value and limitations of radionuclide angiography in determining the cause of reduced left ventricular ejection fraction: comparison of idiopathic dilated cardiomyopathy and coronary artery disease.
Am J Cardiol 1985; 55: 541-544.
262. GRUPPO ITALIANO DI CARDIOLOGIA NUCLEARE (ANMCO-AIHM):
Radionuclide angiography: clinical applications.
G Ital Cardiol 1995; 26: 619-626.
263. ALEXANDER J, DAINIAK N, BERGER HG, ET AL:
Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiography.
N Engl J Med 1979; 300: 278-283.
264. PALMETI ST, BONOW RO, MYERS CE, ET AL:
Prospective evaluation of doxorubicin cardiotoxicity by rest and exercise radionuclide angiography.
Am J Cardiol 1985; 58: 607-613.
265. SCHWARTZ RG, MCKENZIE WB, ALEXANDER J, ET AL:
Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy: seven year experience using serial radionuclide angiography.
Am J Med 1987; 82: 1108-1109.
266. JAIN D, ZARET BL:
Antimyosin cardiac imaging: will it play a role in the detection of doxorubicin cardiotoxicity?
J Nucl Med 1990; 31: 1970-1974.
267. CARRIÒ I, ESTORCH M, BERNA L, ET AL:
Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity.
J Nucl Med 1995; 36: 2044-2049.
268. POHOST GM, VIGNOLA PA, MCKUSICK KE, ET AL:
Hypertrophic cardiomyopathy: evaluation by gated cardiac blood pool scanning.
Circulation 1977; 55: 92-99.
269. BONOW RO, ROSING DR, BACHARACH SL, ET AL:
Effects of verapamil and left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy.
Circulation 1981; 64: 787-796.
270. BULKLEY BH, ROULEAU J, STRAUSS HW, PITT B:
Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: detection by thallium 201 myocardial perfusion imaging.
N Engl J Med 1975; 293: 113-116.
271. O'GARA PT, BONOW RO, MARON BJ, ET AL:
Myocardial perfusion abnormalities assessed by thallium-201 emission computed tomography in patients with hypertrophic cardiomyopathy.
Circulation 1987; 76: 1052-1060.
272. CANNON RO, DILSIZIAN V, O'GARA PT, ET AL:
Myocardial metabolic, hemodynamic, and electrocardiographic significance of reversible thallium-201 abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy.
Circulation 1991; 83: 1660-1667.
273. UDELSON JE, BONOW RO, O'GARA PT, ET AL:
Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy.
Circulation 1989; 79: 1052-1060.
274. DILSIZIAN V, BONOW RO, EPSTEIN SE, FANANAPAZIR L:
Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy.
J Am Coll Cardiol 1993; 22: 796-804.
275. BONOW RO, ROSING DR, BACHARACH SL, ET AL:
Effects of verapamil on left ventricular systolic function and diastolic filling in patients with hypertrophic cardiomyopathy.
Circulation 1981; 64: 787-796.
276. FORRMAN MB, SANDLER MP, SACKS GA, KRONENBERG MW, POWERS TA:
Radionuclide imaging in myocardial sarcoidosis: demonstration of myocardial uptake of technetium pyrophosphate-99m and gallium.
Chest 1983; 83: 570-580.
277. FOLLANSBEE WP, CURTIS EJ, MEDSGER TA JR, ET AL:
Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma.
N Engl J Med 1984; 310: 142-148.
278. APRILE C, MARINONE MG, SAPONARO R, ET AL:
Imaging of myocardial amyloid involvement with 99m-Tc-aprotinin.
In: BERGMANN H, KROISS A, SINZINGER H (eds): *Radioactive radioisotopes in clinical medicine and research.*
Basel, Birkhauser Verlag, 1997; 191-196.
279. KAHAN A, DEVAUX JY, AMOR B, ET AL:
Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis.
N Engl J Med 1986; 314: 1397-1402.
280. PARKER JA, TREVES S:
Radionuclide detection, localization, and quantification of intracardiac shunts between the great arteries.
Prog Cardiovasc Dis 1977; 20: 121-150.
281. MALTZ DL, TREVES S:
Quantitative radionuclide angiography; Determination

- of Qp:Qs in children.
Circulation 1973; 47: 1049-1056.
282. ANGUENOT TJ, BERNARD YF, CARDOT JC, BOUMAL D, BASSAND JP, MAURAT JP:
Isotopic finding in anomalous left coronary artery arising from the pulmonary artery: report of an adult case.
J Nucl Med 1991; 32: 1788-1790.
283. INOUE I, MASSIE B, LOGE D, ET AL:
Abnormal left ventricular filling; an early finding in mild to moderate systemic hypertension.
Am J Cardiol 1984; 53: 120-126.
284. CUOCOLO A, SAX FL, BRUSH JE, MARON BJ, BACHARACH SL, BONOW RO:
Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: diastolic mechanisms far systolic dysfunction during exercise.
Circulation 1990; 81: 978-986.
285. WASSERMAN AG, KATZ RJ, VARGHESE PJ, ET AL:
Exercise radionuclide ventriculographic responses in hypertensive patients with chest pain.
N Engl J Med 1984; 31: 1276-1280.
286. CHRISTIAN TF, ZINSMEISTER AR, MILLER TD, CLEMENTS IP, GIBBONS RJ:
Left ventricular systolic response to exercise in patients with systemic hypertension without left ventricular hypertrophy.
Am J Cardiol 1990; 65: 1204-1208.
287. TUBAU JF, SZLACHCIC J, HOLLENBERG M, MASSIE BM:
Usefulness of thallium-201 scintigraphy in predicting the development of angina pectoris in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy.
Am J Cardiol 1989; 64: 45-49.
288. MASSIE BM, SZLACHCIC Y, TUBAU JF, ET AL:
Scintigraphic and electrocardiographic evidence of silent coronary artery disease in asymptomatic hypertension.
J Am Coll Cardiol 1995; 22: 1598-1606.
289. BRUSH JE, CANNON RO, SCHENKE WH, ET AL:
Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy.
N Engl J Med 1988; 319: 1302-1307.
290. WACKERS FJT, RUSSO DJ, RUSSO D, ET AL:
Prognostic implications of normal quantitative planar thallium-201 stress scintigraphy in patients with chest pain.
J Am Coll Cardiol 1985; 6: 27-30.
291. FOLLANSBEE W, KEIMAN J, CURTIS E, ZERBE T, MOCK C, KORMOS R:
Changes in left ventricular systolic function that accompany rejection of the transplanted heart: serial radionuclide assessment of 53 consecutive cases.
Am Heart J 1991; 121: 548-556.
292. URETSKY B, KORMOS, ZERBE G, ET AL:
Cardiac events after transplantation: incidence and predictive value of coronary angiography.
J Heart Lung Transplant 1992; 11: 45-51.
293. CILIBERTO GR, MASCARELLO M, GRONDA E, ET AL:
Acute rejection after heart transplantation: noninvasive echocardiographic evaluation.
J Am Coll Cardiol 1994; 23: 1156-1161.
294. LEE KJ, WALLIS JW, MILLER TR, BOMAN RM:
The clinical utility of radionuclide ventriculography in cardiac transplantation.
J Nucl Med 1990; 31: 1933-1939.
295. ADDONIZIO LJ:
Detection of cardiac allograft rejection using radionuclide techniques.
Prog Cardiovasc Dis 1990; 33: 73-83.
296. FRIST W, YASUDA T, SEGALL G, ET AL:
Noninvasive detection of human cardiac transplant rejection with indium 111 antimyosin (Fab) imaging.
Circulation 1987; 76 (Suppl V): 81-85.
297. BALLESTER M, OBRADOR D, CARRIO I, ET AL:
Indium III monoclonal antimyosin antibody studies after the first year of heart transplantation: identification of risk group for developing rejection during long term follow-up and clinical implications.
Circulation 1990; 82: 2100-2108.
298. MENEGUETTI JC, CAMARGO EE, SOARES J, ET AL:
Gallium 67 imaging in human heart transplantation: correlation with endomyocardial biopsy.
J Heart Transplant 1987; 6: 171-176.
299. GAO SZ, SCHOROEDER JS, ALDERMAN EL, ET AL:
Prevalence of accelerated coronary artery disease in heart transplant survivors: comparison of cyclosporine and azathioprine regimens.
Circulation 1989; 80 (Suppl III): III 100-105.
300. CILIBERTO GR, MANGIAVACCHI M, BANFI F, ET AL:
Coronary artery disease after heart transplantation: non invasive evaluation with exercise thallium scintigraphy.
Eur J Cardiol 1993; 14: 226-229.
301. RODNEY RA, JOHNSON LL, BLOOD DK, BARR ML:
Miocardial perfusion scintigraphy in heart transplant recipients with and without allograft atherosclerosis: a comparison of thallium 201 and technetium 99 sestamibi.
J Heart Lung Transplant 1994; 13: 1730-1738.
302. LEVY WC, ERQUERA MD, MATSUOKA, ET AL:
Four radionuclide methods for left ventricular volume determination: comparison of a manual and an automated technique.
J Nucl Med 1992; 33: 763-770.
303. RIGO P:
Quantification of mitral insufficiency by radionuclide techniques.
Eur Heart J 1991; 12 (Suppl B): 15-18.
304. BONOW RO, LAKATOS E, MARON BJ, EPSTEIN SE:
Serial long term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function.
Circulation 1991; 84: 1625-1635.
305. BONOW RO, DODD JT, MARON BJ, ET AL:
Long term serial changes in left ventricular function and reversal of ventricular dilatation after valve replacement for chronic aortic regurgitation.
Circulation 1988; 78: 1108-1120.