

STUDIO OSSERVAZIONALE

# Valutazione combinata della perfusione e della contrattilità miocardica mediante risonanza magnetica con stress all'adenosina: fattibilità ed accuratezza nella diagnosi di malattia coronarica

Santo Dellegrottaglie<sup>1,2</sup>, Valentina Cospite<sup>3</sup>, Patrizia Pedrotti<sup>1</sup>, Stefano Pedretti<sup>1</sup>, Barbara Lanzarin<sup>1</sup>, Francesco Mauri<sup>1</sup>, Alberto Roghi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unità di Risonanza Magnetica Cardiaca, Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperi", A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano, <sup>2</sup>Z. and M.A. Wiener Cardiovascular Institute and M.J. and H.R. Kravis Center for Cardiovascular Health, Mount Sinai Medical Center, New York, NY, USA, <sup>3</sup>Unità di Cardiologia Interventistica, Divisione di Cardiologia, A.O. Policlinico P. Giaccone, Palermo

**Key words:**  
Adenosine; Ischemia;  
Magnetic resonance  
imaging; Stress.

**Background.** Protocols of cardiac magnetic resonance imaging (CMR) during pharmacological stress with adenosine may include scanning sequences for the evaluation of both myocardial perfusion and contractility. The aim of this study was to define the feasibility and diagnostic accuracy of a stress CMR protocol including the combined evaluation of regional myocardial perfusion and contractility in the identification of patients with significant coronary artery disease.

**Methods.** A total of 184 consecutive patients with known or suspected coronary artery disease underwent stress CMR (adenosine, 140 µg/kg/min). The employed protocol included the application of the following sequences for image acquisition: 1) cine imaging at rest; 2) perfusion imaging (Gd-DTPA, 0.05 mmol/kg) during pharmacological stress; 3) cine imaging during pharmacological stress; 4) perfusion imaging (Gd-DTPA, 0.05 mmol/kg) at rest.

**Results.** Stress CMR was completed in 182 patients (99%). Minor complications were observed in 12 patients (7%) during adenosine infusion, while one patient developed severe bronchospasm and another patient experienced persistent myocardial ischemia. Good/excellent-quality images were obtained in 91% of stress CMR exams. In a subgroup of 37 patients, when compared with the use of perfusion images alone, combination of perfusion and contractility data provided higher levels of sensitivity (74 vs 89%,  $p < 0.05$ ) and of negative predictive value (71 vs 85%,  $p < 0.05$ ) in identifying patients with significant coronary artery disease by invasive angiography.

**Conclusions.** Adenosine stress CMR including the evaluation of both myocardial perfusion and contractility is feasible and improves diagnostic performance in the recognition of patients with significant coronary artery disease.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (2): 101-107)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 14 luglio 2008;  
nuova stesura l'1 ottobre  
2008; accettato il 22  
ottobre 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Santo Dellegrottaglie

Unità di Risonanza  
Magnetica Cardiaca  
Dipartimento  
Cardiologico  
"A. De Gasperi"  
A.O. Niguarda Ca' Granda  
Piazza Ospedale  
Maggiore, 3  
20162 Milano  
E-mail:  
Santo.Dellegrottaglie@  
mssm.edu

## Introduzione

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) rappresenta una metodica solida ed affidabile nella valutazione dei pazienti con cardiopatia ischemica ed offre la possibilità di ottenere immagini ad alta risoluzione per la caratterizzazione della contrattilità, della perfusione e del danno tissutale a livello miocardico<sup>1,2</sup>.

In numerosi studi condotti con RMC durante stress farmacologico (stress RMC) sono stati riportati buoni valori di accuratezza diagnostica nella ricerca di ischemia miocardica inducibile<sup>3</sup>. Sebbene diversi tipi di stimolo farmacologico siano stati presi in considerazione, la valutazione della perfusione miocardica durante stress RMC viene più frequentemente condotta con protocolli basati sull'utilizzo di adenosina, mentre farmaci inotropi positivi

(come la dobutamina) vengono tipicamente impiegati in protocolli che includono l'analisi della contrattilità regionale. Tuttavia, in presenza di stenosi coronariche di grado avanzato, un singolo stimolo farmacologico ischemizzante, se abbastanza intenso, può indurre alterazioni sia a carico della perfusione (più precoci nell'ambito della cascata ischemica) che della contrattilità regionale miocardica (più tardive)<sup>4,5</sup>. Sulla base di tali presupposti fisiopatologici è ipotizzabile l'applicazione di un protocollo di stress RMC basato sull'infusione di adenosina, che preveda l'acquisizione sequenziale sia di immagini di perfusione che di immagini per lo studio della contrattilità miocardica<sup>6</sup>.

Con le varie metodiche di imaging cardiaco attualmente disponibili, l'identificazione dell'ischemia miocardica basata sull'analisi di

perfusione soffre di limitati valori di specificità diagnostica, mentre utilizzando la sola analisi di contrattilità regionale sono stati riportati bassi valori di sensibilità<sup>7</sup>. In teoria, i limiti reciproci dei due approcci potrebbero essere parzialmente attenuati combinando i dati di perfusione e contrattilità ricavabili alla stress RMC.

Lo scopo del presente studio è di determinare la fattibilità e l'accuratezza di un protocollo di stress RMC con infusione di adenosina comprendente la valutazione combinata della perfusione e della contrattilità miocardica regionale nella ricerca di ischemia inducibile.

## Materiali e metodi

### Popolazione dello studio

Un totale di 184 pazienti consecutivi con malattia aterosclerotica coronarica nota o sospetta sono stati sottoposti a stress RMC nel periodo compreso tra l'aprile 2006 ed il marzo 2008. Il test è stato prescritto come modalità diagnostica di prima scelta nel 21% dei pazienti studiati, mentre nei restanti casi la stress RMC è stata richiesta in seguito ad un precedente test da sforzo non conclusivo (58%), per incapacità del paziente a svolgere un esercizio adeguato (11%) o per altri motivi (10%), inclusa la presenza di alterazioni all'ECG di base o la documentazione angiografica di stenosi coronariche di dubbio significato ischemico. Non sono stati ammessi all'esame di stress RMC pazienti con controindicazioni all'esposizione a forti campi magnetici (dispositivi ferromagnetici impiantati), alla somministrazione di mezzi di contrasto contenenti gadolinio (reazioni allergiche in corso di precedenti esposizioni e disfunzione renale con velocità di filtrazione glomerulare <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>); controindicazioni alla somministrazione di adenosina (asma bronchiale, blocco atrioventricolare di grado avanzato, bradicardia sintomatica); diagnosi di infarto miocardico recente (≤1 mese), instabilità emodinamica, scompenso cardiaco avanzato, valvulopatia severa, miocardite acuta; fibrillazione atriale o extrasistolia frequente (>20 battiti extrasistolici/min).

Subito prima dell'esecuzione della stress RMC, ciascun paziente è stato sottoposto ad un'intervista da parte di un medico o di un'infermiera professionale per l'acquisizione degli elementi anamnestici cardiovascolari, comprendente la valutazione dei tradizionali fattori di rischio per malattia aterosclerotica coronarica. Tutti i pazienti sono stati invitati a sospendere l'assunzione di farmaci betabloccanti, calcioantagonisti e nitroderivati nelle 72h precedenti l'esame e ad astenersi dal consumo di bevande contenenti caffeina o teofillina dalla sera precedente. Prima di essere sottoposti alla stress RMC tutti i pazienti hanno fornito un consenso scritto all'esecuzione dell'esame.

### Risonanza magnetica cardiaca durante stress farmacologico

Gli esami di RMC sono stati effettuati impiegando uno scanner da 1.5 Tesla (Magnetom Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germania) ed una bobina di superficie *phased-array* a 4 elementi di ricezione. Tutte le immagini sono state acquisite nel corso di apnee espiratorie ed utilizzando un'acquisizione sincronizzata con l'ECG.

Il protocollo di stress RMC impiegato ha compreso l'esecuzione di diverse sequenze di acquisizione divise in quattro fasi successive: 1) cine imaging a riposo; 2) imaging di perfusione durante stress farmacologico; 3) cine imaging durante stress farmacologico; 4) imaging di perfusione a riposo (Figura 1). Inoltre, per la valutazione dell'*enhancement* miocardico tardivo sono state acquisite immagini a distanza (>10 min) dall'iniezione di mezzo di contrasto (dati non inclusi nel presente studio). Le immagini cine sono state acquisite a livello ventricolare con sequenza *steady-state free-precession* (tempo di ripetizione 3.1 ms; tempo di eco 1.3 ms; *flip angle* 65°; risoluzione temporale tipica 35 ms; dimensioni tipiche del voxel 1.7 × 1.2 × 8 mm) nei tre piani standard asse lungo ed in multipli piani asse corto (gap tra le fette 2 mm). Per lo stress farmacologico, l'adenosina (140 µg/kg/min; tempo totale di infusione 6 min) è stata somministrata attraverso un'agocannula (20-22 G) inserita in una vena antecubitale, impiegando una pompa automatica di infusione (Spectris MR Injector, Me-

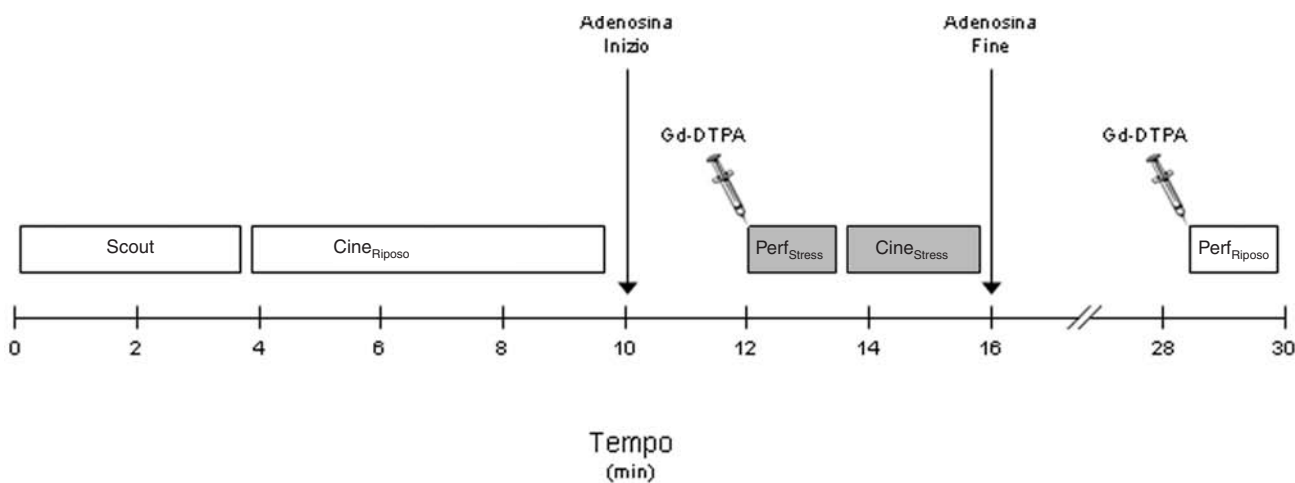


Figura 1. Protocollo di risonanza magnetica cardiaca durante stress farmacologico.

Cine<sub>Riposo</sub> = immagini cine a riposo; Cine<sub>Stress</sub> = immagini cine durante stress farmacologico; Gd-DTPA = gadopentate dimeglumine; Perf<sub>Riposo</sub> = immagini di perfusione a riposo; Perf<sub>Stress</sub> = immagini di perfusione durante stress farmacologico; Scout = immagini di localizzazione.

drad, Indianola, PA, USA). Al termine dei primi 2 min di infusione e durante il passaggio di un bolo di mezzo di contrasto [0.05 mmol/kg; gadopentate dimeglumine (Gd-DTPA), Magnevist, Schering, Berlino, Germania], le immagini di perfusione miocardica sono state ottenute applicando una sequenza turbo-FLASH (numero di fette 3; tempo di ripetizione 2.1 ms; tempo di eco 1.1 ms; flip angle 12°; risoluzione temporale 1 s; dimensioni tipiche del voxel  $2.8 \times 2.4 \times 10$  mm). Le immagini di perfusione sono state ottenute in piani asse corto posizionati rispettivamente a livello basale, medio ed apicale del ventricolo sinistro. Con l'infusione di adenosina ancora in corso, l'acquisizione di immagini cine è stata ripetuta durante stress in piani di acquisizione identici a quelli delle immagini a riposo. A distanza di  $\geq 10$  min dal termine dell'infusione di adenosina, lo studio di perfusione è stato poi ripetuto a riposo con l'infusione di una seconda dose di mezzo di contrasto (0.05 mmol/kg).

### **Fattibilità e sicurezza della risonanza magnetica cardiaca durante stress farmacologico**

Le immagini di stress RMC sono state valutate consensualmente da due operatori esperti. Per ciascun esame, la qualità complessiva delle immagini di stress RMC è stata classificata come eccellente, buona, sufficiente (immagini di qualità ridotta ma ancora interpretabili) o scadente (immagini di qualità significativamente ridotta e non interpretabili).

Pressione arteriosa e frequenza cardiaca sono state misurate ad intervalli regolari nel corso dell'intera durata dell'esame, registrando i valori di pressione arteriosa sistolica, pressione arteriosa diastolica e frequenza cardiaca a riposo (rispettivamente  $PAS_{Rest}$ ,  $PAD_{Rest}$  e  $FC_{Rest}$ ) ed al picco di stress (rispettivamente  $PAS_{Stress}$ ,  $PAD_{Stress}$  e  $FC_{Stress}$ ). Un tracciato elettrocardiografico a 12 derivazioni è stato registrato in ciascun paziente prima dell'esecuzione dell'esame ed è stato ripetuto immediatamente dopo il suo completamento. Nel corso dell'esame è stato mantenuto un costante contatto sonoro e visivo tra gli operatori ed il paziente attraverso un sistema audio-video integrato allo scanner RMC. Nel corso del test farmacologico ed al termine della stress RMC ciascun paziente è stato interrogato sull'eventuale comparsa di sintomi (tipo, intensità, durata) riconducibili agli effetti dell'infusione di adenosina.

### **Analisi delle immagini della risonanza magnetica cardiaca durante stress farmacologico**

L'analisi delle immagini di perfusione miocardica e di cinesi regionale è stata effettuata congiuntamente da parte di due operatori esperti utilizzando un modello a 16 segmenti (con l'esclusione del segmento 17 corrispondente all'apice vero); per l'analisi di perfusione e cinesi le immagini sono state visualizzate utilizzando una stazione di lavoro dedicata all'elaborazione delle immagini di RMC (Syngo, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germania)<sup>8</sup>.

Le immagini di perfusione e di cinesi ottenute durante stress ed a riposo sono state valutate visualizzandole simultaneamente. La presenza di un difetto di perfusione è stato definito sulla base del riscontro di un'area miocardica con ridotta e/o tardiva intensificazione di segnale in confronto al miocardio normale durante il passaggio del bolo di mezzo di contrasto. In base al confronto tra le immagini

di perfusione durante stress e quelle a riposo, ciascun esame è stato giudicato come normale (sicura assenza di aree di ipoperfusione miocardica), dubbio (immagini non conclusive per la sicura presenza o assenza di aree di ipoperfusione miocardica) o patologico (presenza di una o più aree certe di ipoperfusione miocardica durante stress ed assenti a riposo). L'analisi segmentaria della cinesi regionale del ventricolo sinistro è stata eseguita sulle immagini cine utilizzando il sistema di classificazione standard (1 = normocinesi, 2 = ipocinesi, 3 = acinesi, 4 = discinesi). In base al confronto tra le immagini cine durante stress e quelle a riposo, ciascun esame è stato definito come positivo per ischemia inducibile in caso di presenza di un aumento  $\geq 1$  nel punteggio di cinesi regionale in almeno un segmento. Ai fini delle successive analisi, le informazioni di perfusione e cinesi sono state combinate e gli esami di stress RMC sono stati globalmente classificati come negativi (immagini di perfusione negative o dubbie, ma con immagini di cinesi negative) o positivi (immagini di perfusione positive o dubbie, ma con immagini di cinesi positive) per ischemia inducibile.

### **Angiografia coronarica**

Un'angiografia coronarica selettiva in proiezioni multiple è stata eseguita in un sottogruppo di pazienti impiegando la tecnica standard. Gli angiogrammi sono stati interpretati da operatori esperti ignari dei risultati della stress RMC. Le aree di riduzione del lume coronarico sono state valutate visivamente a livello dei vasi coronarici maggiori. La malattia coronarica significativa è stata definita dalla presenza di almeno un'area con riduzione  $\geq 70\%$  del diametro del lume coronarico nel caso di un ramo epicardico maggiore ( $\geq 50\%$  nel caso del tronco comune).

### **Analisi statistica**

Le variabili continue sono state espresse come media  $\pm$  1 DS ed il confronto tra gruppi è stato eseguito mediante test *t* di Student per dati non appaiati. Le variabili categoriali sono state espresse come proporzioni ed un test  $\chi^2$  è stato impiegato per il confronto tra gruppi. Sensibilità, specificità, accuratezza e valori predittivi (positivo e negativo) sono stati calcolati in accordo alle definizioni standard ed il confronto tra gruppi è stato ottenuto utilizzando un test di McNemar. Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato significativo. Tutte le analisi sui dati riferiti al presente studio sono state ottenute impiegando SPSS 12.0 per Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## **Risultati**

La Tabella 1 riporta le caratteristiche cliniche generali della popolazione di pazienti studiati. L'esame di stress RMC è stato completato in 182 pazienti (99%) ed è stato interrotto prematuramente soltanto in 2 casi per la comparsa, rispettivamente, di un'intensa reazione claustrofobica nel corso del test farmacologico e di broncospasmo severo al primo minuto di infusione di adenosina. Gli effetti emodinamici dell'infusione endovenosa del farmaco nell'intera popolazione studiata, rappresentati da un aumento significativo dei valori medi di frequenza cardiaca e di pressione arteriosa, sono sintetizzati in Figura 2.

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche generali della popolazione studiata.

N. pazienti	182
Età (anni)	60.6 ± 10.6 (range 30-83)
Sesso maschile	167 (92%)
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> )	26.3 ± 3.4 (range 17-36)
Fattori di rischio cardiovascolare	
Diabete mellito	31 (17%)
Iperensione arteriosa	79 (43%)
Fumo di sigaretta	24 (13%)
Ipercolesterolemia	102 (56%)
Familiarità per cardiopatia ischemica	65 (36%)
Terapia in atto	
Statine	87 (48%)
Betabloccanti	100 (55%)
Aspirina	111 (61%)
ACE-inibitori	78 (42%)
Anamnesi cardiovascolare	
Infarto miocardico con sopraslivellamento ST	63 (35%)
Altre sindromi coronariche acute	9 (5%)
Ricovero per scompenso cardiaco	13 (7%)
Angioplastica coronarica	71 (39%)
Bypass aortocoronarico	19 (10%)

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina.

Complicanze minori sono state osservate in 12 pazienti (7%): 3 pazienti hanno sviluppato un blocco atrioventricolare transitorio ed asintomatico; 7 pazienti hanno riferito la comparsa di lieve dolore precordiale e/o dispnea; 2 pazienti hanno presentato nausea. Tutte le complicanze minori sono andate incontro a risoluzione spontanea pochi minuti dopo la sospensione dell'infusione di adenosina e non hanno condizionato la precoce interruzione del test.

Complicanze di maggiore rilevanza clinica sono state riportate in 2 pazienti. Un caso è rappresentato dal già citato paziente con comparsa di broncospasmo severo, regredito soltanto con l'interruzione del test e la somministrazione endovenosa di betametasona ed aminofillina. In un altro caso lo sviluppo di un intenso dolore precordiale tipico accompagnato da modifiche di tipo ischemico all'ECG (persistenti dopo la sospensione del test) ha richiesto

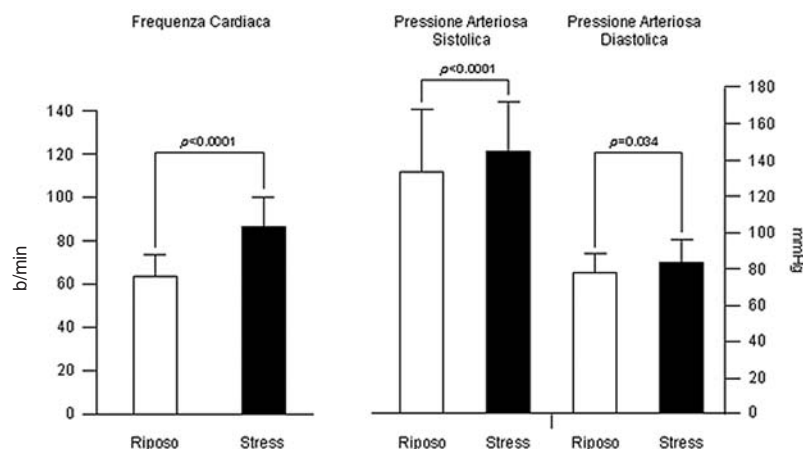
l'esecuzione di un esame coronarografico urgente; sulla base della documentazione angiografica di spiccata vasoreattività coronarica (spasmo persistente successivo all'iniezione del contrasto, in assenza di lesioni coronariche emodinamicamente significative), è stata posta diagnosi di angina di Prinzmetal.

Alla valutazione delle immagini di stress RMC, 165 (91%) esami sono stati giudicati di qualità buona/eccellente, 15 (8%) di qualità sufficiente e soltanto 2 (1%) di qualità scarsa e quindi non interpretabili. I dati riportati in Tabella 2 sono riferiti alle caratteristiche demografiche ed ai parametri emodinamici registrati durante stress RMC nei pazienti con immagini di qualità buona/eccellente ed in quelli di qualità sufficiente/scarsa. Nonostante una tendenza ad un'età media ed a valori di FC<sub>stress</sub> più elevati nel gruppo di pazienti con esame di qualità sufficiente/scarsa, nessuna delle variabili esplorate ha mostrato differenze significative tra i due gruppi di pazienti.

Un sottogruppo di 37 pazienti (27 di sesso maschile; età media, 56.8 ± 9.2 anni) è stato sottoposto ad angiografia coronarica entro un periodo di tempo ≤3 mesi dalla stress RMC (intervallo medio 3 giorni; Figura 3). Rispetto all'utilizzo delle sole immagini di perfusione, la combinazione dei dati di perfusione e contrattilità ha consentito di ottenere livelli migliori di sensibilità (74 vs 89%, p <0.05) e di valore predittivo negativo (71 vs 85%, p <0.05) nell'identificazione di pazienti con malattia aterosclerotica coronarica significativa (Figura 4).

## Discussione

Il presente studio dimostra che: 1) un protocollo fattibile e sicuro di stress RMC può essere impiegato per la valutazione sia della perfusione che della contrattilità miocardica regionale durante test all'adenosina; 2) rispetto ai dati di perfusione considerati singolarmente, l'utilizzo combinato delle informazioni di perfusione e di contrattilità miocardica fornite dalla stress RMC consente di predire la presenza di malattia aterosclerotica coronarica significativa con livelli più elevati di sensibilità e di valore predittivo negativo, ma con livelli di specificità e valore predittivo positivo sostanzialmente sovrapponibili.

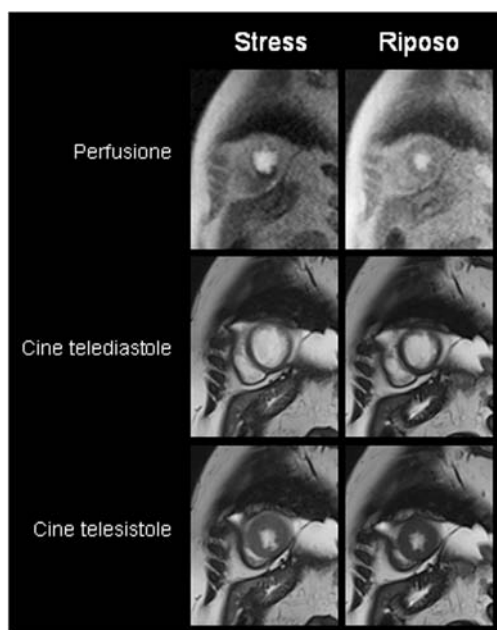


**Figura 2.** Effetti emodinamici indotti dall'infusione di adenosina in corso di risonanza magnetica cardiaca durante stress farmacologico.

**Tabella 2.** Caratteristiche dei pazienti classificati in base alla qualità delle immagini di risonanza magnetica cardiaca durante stress farmacologico.

Variabile	Qualità delle immagini		p
	Eccellente/buona (n=165)	Sufficiente/scadente (n=17)	
Età (anni)	60.3 ± 10.7	63.5 ± 9.3	0.21
Sesso maschile	152 (92%)	15 (88%)	0.39
Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> )	26.9 ± 9.0	25.1 ± 3.2	0.47
FC <sub>Rest</sub> (b/min)	63.7 ± 10.2	63.2 ± 14.3	0.89
FC <sub>Stress</sub> (b/min)	84.2 ± 14.5	89.3 ± 22.6	0.35
PAS <sub>Rest</sub> (mmHg)	137.4 ± 19.3	140.5 ± 20.5	0.54
PAS <sub>Stress</sub> (mmHg)	143.9 ± 22.5	142.7 ± 19.9	0.81
PAD <sub>Rest</sub> (mmHg)	80.0 ± 11.3	81.8 ± 14.5	0.60
PAD <sub>Stress</sub> (mmHg)	81.2 ± 11.6	86.1 ± 13.2	0.14

FC<sub>Rest</sub> = frequenza cardiaca a riposo; FC<sub>Stress</sub> = frequenza cardiaca durante stress; PAD<sub>Rest</sub> = pressione arteriosa diastolica a riposo; PAD<sub>Stress</sub> = pressione arteriosa diastolica durante stress; PAS<sub>Rest</sub> = pressione arteriosa sistolica a riposo; PAS<sub>Stress</sub> = pressione arteriosa sistolica durante stress.



**Figura 3.** Esame di risonanza magnetica cardiaca ottenuto in una paziente di 64 anni, ipertesa, fumatrice, sintomatica per dolore precordiale da sforzo, ma impossibilitata a svolgere un esercizio fisico adeguato per problemi di natura ortopedica. Durante stress le immagini di perfusione mostrano un'area di ipoperfusione in sede infero-settale, reversibile nelle immagini ottenute a riposo. Rispetto alle immagini cine acquisite a riposo, le corrispondenti immagini cine durante stress con adenosina evidenziano la comparsa di un'area di disfunzione contrattile regionale in sede infero-settale. L'angiografia coronarica eseguita dopo 4 giorni ha dimostrato la presenza di una stenosi ostiale serrata dell'arteria discendente posteriore.

#### **Fattibilità e sicurezza della risonanza magnetica cardiaca durante stress farmacologico**

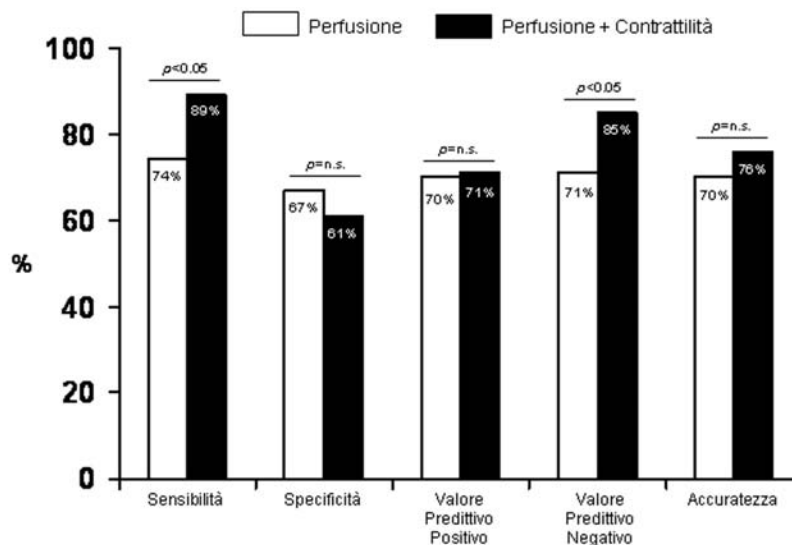
L'adenosina è un potente vasodilatatore con azione prevalente a livello arteriolare il cui impiego diffuso nell'esecuzione di test provocativi con tecniche scintigrafiche e di RMC è stato favorito dal buon profilo di sicurezza, principalmente legato alla breve emivita plasmatica (2-10 s); effetti indesiderati lievi (ad es. cefalea, rossore cutaneo, nausea, vomito) sono relativamente frequenti, ma transitori e

solitamente ben tollerati<sup>9</sup>. Di particolare rilevanza nell'ambito dello specifico protocollo impiegato nel presente studio, la tachipnea, che frequentemente si associa all'infusione di adenosina alle dosi impiegate nei test ischemizzanti e conseguente ad un effetto non selettivo a livello dei chemocettori carotidei, non pare presentare un impatto significativo sulla possibilità da parte dei pazienti studiati di sostenere i brevi periodi di apnea espiratoria necessari all'acquisizione delle immagini acquisite nel corso del protocollo di stress RMC.

La scarsa incidenza di complicanze di rilevanza clinica moderato-severa registrata nel presente studio conferma l'ottimo profilo di sicurezza dei protocolli di infusione di adenosina già riportato in precedenti studi scintigrafici e di stress RMC<sup>10,11</sup>. Episodi di broncospasmo severo indotto dall'infusione di adenosina nel corso di protocolli di imaging cardiologico sono rari e sono stati descritti soprattutto, sebbene non esclusivamente, in pazienti con anamnesi positiva per bronchite asmatica o condizioni di accentuata broncoreattività<sup>12</sup>. Inoltre, sono stati documentati soltanto rarissimi episodi di vasospasmo coronarico indotti dall'infusione di adenosina impiegata nella valutazione della riserva di perfusione miocardica con tecniche di medicina nucleare<sup>13,14</sup>. Nel presente studio viene riportato il primo caso di vasospasmo coronarico osservato nell'ambito di un esame di stress RMC con infusione di adenosina.

#### **Risonanza magnetica cardiaca durante stress farmacologico nella diagnosi di malattia aterosclerotica coronarica**

Tra le metodiche di imaging classicamente impiegate nell'identificazione di pazienti con ischemia miocardica inducibile, le tecniche di medicina nucleare sono gravate dalla necessità di esporre il paziente a radiazioni ionizzanti (tra gli 8 ed i 20 mSv a seconda del radioisotopo impiegato)<sup>15</sup>, mentre la presenza di una finestra acustica inadeguata può limitare l'applicabilità dell'ecocardiografia da stress in una percentuale non trascurabile di pazienti<sup>16,17</sup>. Rispetto a queste metodiche, la stress RMC possiede molteplici vantaggi potenziali nella valutazione non invasiva dell'ischemia miocardica, incluso il mancato utilizzo di radiazioni ionizzanti, gli elevati valori di risoluzione spaziale (2-3 mm)



**Figura 4.** Performance diagnostica della risonanza magnetica cardiaca nell'identificazione di pazienti con malattia aterosclerotica coronarica significativa impiegando i soli dati di perfusione o combinando i dati di perfusione e quelli di contrattilità miocardica.

con la possibilità di identificare anche difetti subendocardici di perfusione; la capacità di acquisire immagini delle strutture cardiache secondo l'orientamento spaziale desiderato, senza particolari limitazioni anatomiche.

Molti studi hanno dimostrato che la valutazione della perfusione miocardica mediante stress RMC con adenosina consente di riconoscere pazienti con malattia aterosclerotica coronarica significativa con buoni valori di accuratezza diagnostica complessiva<sup>3</sup>. In aggiunta, studi recenti sul valore prognostico della stress RMC con adenosina mostrano che un esame di stress RMC negativo per la presenza di aree di ipoperfusione inducibile identifica una popolazione di pazienti a rischio molto basso per futuri eventi cardiaci avversi<sup>6,18</sup>.

Paetsch et al.<sup>7</sup> hanno per primi riportato la possibilità di valutare nel corso dello stesso protocollo di stress RMC sia le modifiche di perfusione che di contrattilità indotte durante infusione di adenosina. In questo studio, gli autori riportano la superiore accuratezza diagnostica dell'analisi di contrattilità durante infusione di dobutamina (86%) e dell'analisi di perfusione durante infusione di adenosina (81%) rispetto all'analisi di contrattilità durante infusione di adenosina (58%) quando considerati separatamente, nell'identificazione di pazienti con stenosi coronariche angiograficamente significative. Inoltre, Paetsch et al. hanno dimostrato che durante infusione di adenosina le alterazioni della contrattilità di tipo ischemico riguardano esclusivamente segmenti con difetti di perfusione di grado severo (>75% dello spessore transmurale). Nel presente studio, l'utilizzo dei soli dati di perfusione ha prodotto livelli di sensibilità diagnostica inferiori rispetto a quelli ottenuti con approccio simile nello studio di Paetsch et al. (rispettivamente 74 vs 91%); ciò può essere giustificato sia dall'impiego di una soglia più elevata per la definizione angiografica di malattia coronarica significativa (rispettivamente  $\geq 70$  vs  $> 50\%$  di riduzione del lume coronarico) che da una minore prevalenza di pazienti con malattia coronarica multivasale (53 vs 83%), con conseguente tendenza ad una maggiore presenza di risultati falsi negativi. Nella specifica

popolazione di pazienti inclusa nel presente studio, soltanto l'utilizzo combinato delle informazioni di perfusione e contrattilità fornite dalla stress RMC (in cui i dati sulla contrattilità sono stati essenzialmente impiegati per risolvere i casi con immagini di perfusione dubbia) ha consentito di ottenere valori soddisfacenti di sensibilità diagnostica (89%).

#### Limitazioni dello studio

Nel corso di un esame di stress RMC, le interferenze con i campi magnetici e gli impulsi di radiofrequenza precludono la possibilità di registrare una traccia elettrocardiografica completa per il riconoscimento di eventuali alterazioni con significato di tipo ischemico indotte dallo stimolo farmacologico. L'accuratezza del confronto tra immagini ottenute in tempi diversi nel corso di uno stesso protocollo di imaging (un esame completo di stress RMC ha una durata media di 45 min) può essere in parte limitata da possibili cambi di posizione da parte del paziente; inoltre, l'impiego di parametri di acquisizione differenti per le diverse sequenze applicate (in particolare in termini di spessore di fetta) può avere in parte compromesso la corrispondenza tra le immagini ricavate nei vari livelli del ventricolo sinistro. Il confronto tra i dati della stress RMC e l'angiografia coronarica è stato effettuato soltanto in un sottogruppo di pazienti. In ciascun paziente la decisione di eseguire un'angiografia coronarica è stata presa da parte del medico curante sulla base dei dati clinici e strumentali disponibili.

#### Conclusioni

Il presente studio riporta i buoni risultati ottenuti in termini di fattibilità e sicurezza applicando un protocollo di stress RMC per la valutazione sia della perfusione che della contrattilità miocardica regionale durante test all'adenosina. Il ricorso alla valutazione combinata dei dati di perfusione e contrattilità trova giustificazione nei migliori livelli di sensibilità e di valore predittivo negativo ottenuti nell'identificazione di pazienti con malattia aterosclerotica.

ca significativa all'angiografia coronarica rispetto alla performance diagnostica prodotta dall'impiego delle sole informazioni di perfusione.

## Riassunto

**Razionale.** Un protocollo di risonanza magnetica cardiaca durante stress con adenosina (stress RMC) può comprendere l'acquisizione sequenziale di immagini per la valutazione della perfusione e per lo studio della contrattilità miocardica. L'obiettivo dello studio è stato di determinare la fattibilità e l'accuratezza diagnostica di un protocollo di stress RMC con la valutazione combinata della perfusione e della contrattilità miocardica regionale nell'identificazione di pazienti con malattia aterosclerotica coronarica significativa.

**Materiali e metodi.** La stress RMC (adenosina, 140 µg/kg/min) è stata eseguita in 184 pazienti consecutivi con malattia aterosclerotica coronarica nota o sospetta. Il protocollo impiegato ha compreso l'esecuzione delle seguenti sequenze di acquisizione: 1) cine imaging a riposo; 2) imaging di perfusione (Gd-DTPA, 0.05 mmol/kg) durante stress farmacologico; 3) cine imaging durante stress farmacologico; 4) imaging di perfusione (Gd-DTPA, 0.05 mmol/kg) a riposo.

**Risultati.** La stress RMC è stata completata in 182 pazienti (99%). Complicanze minori sono state osservate in 12 pazienti (7%) durante l'infusione di adenosina, mentre un paziente ha sviluppato broncospasmo severo ed un altro paziente ha presentato ischemia miocardica persistente. Nel 91% degli esami di stress RMC sono state ottenute immagini di qualità buona/eccellente. In un sottogruppo di 37 pazienti sottoposti a coronarografia, la combinazione dei dati di perfusione e contrattilità ha consentito di ottenere livelli migliori di sensibilità (74 vs 89%,  $p < 0.05$ ) e di valore predittivo negativo (71 vs 85%,  $p < 0.05$ ) rispetto all'utilizzo delle sole immagini di perfusione nell'identificazione di malattia aterosclerotica coronarica significativa.

**Conclusioni.** Un protocollo di stress RMC che preveda la valutazione sia della perfusione che della funzione contrattile durante infusione di adenosina può essere applicato nell'identificazione di pazienti con malattia aterosclerotica coronarica con buoni valori di fattibilità e performance diagnostica.

**Parole chiave:** Adenosina; Ischemia; Risonanza magnetica; Stress.

## Bibliografia

1. Sakuma H. Magnetic resonance imaging for ischemic heart disease. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 3-13.
2. Dellegrottaglie S, Fayad ZA. Does the combination of stress perfusion and delayed-enhancement MRI improve the detection of CAD? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 472-3.
3. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur SR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1343-53.
4. Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance and the role of adenosine pharmacologic stress. *Am J Cardiol* 2004; 94: 26D-32D.

5. Kaandorp TA, Lamb HJ, Bax JJ, van der Wall EE, de Roos A. Magnetic resonance imaging of coronary arteries, the ischemic cascade, and myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 149: 200-8.
6. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007; 115: 1769-76.
7. Paetsch I, Jahnke C, Wahl A, et al. Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation* 2004; 110: 835-42.
8. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al, for the American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105: 539-42.
9. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008; 29: 480-9.
10. Mohiuddin SM, Esterbrooks DJ, Gupta NC, Hilleman DE. Safety of different dosages of intravenous adenosine used in conjunction with diagnostic myocardial imaging techniques. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 476-80.
11. Wolff SD, Schwitter J, Coulten R, et al. Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: a multicenter dose-ranging study. *Circulation* 2004; 110: 732-7.
12. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 384-9.
13. Golzar J, Mustafa SJ, Movahed A. Chest pain and ST-segment elevation 3 minutes after completion of adenosine pharmacologic stress testing. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 744-6.
14. Weissman G, Scandrett RM, Howes CJ, Russell RR 3rd. Coronary vasospasm during an adenosine stress test. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 747-50.
15. Garancini S, Bianchi L, Conte L, Monciardini M, Roncari G. Effective radiation dose to the patient and to the general population from nuclear medicine procedures: variations in the last twenty-year period. *Q J Nucl Med* 1995; 39: 99-104.
16. Cortigiani L, Picano E, Coletta C, et al, for the Echo Persantine International Cooperative (EPIC) Study Group, Echo Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Group. Safety, feasibility, and prognostic implications of pharmacologic stress echocardiography in 1482 patients evaluated in an ambulatory setting. *Am Heart J* 2001; 141: 621-9.
17. Moir S, Haluska BA, Jenkins C, Fathi R, Marwick TH. Incremental benefit of myocardial contrast to combined dipyridamole-exercise stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease. *Circulation* 2004; 110: 1108-13.
18. Pilz G, Jeske A, Klos M, Ali E, Hoefling B, Scheck R, Bernhardt P. Prognostic value of normal adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1408-12.