



**Organo Ufficiale
dell'ANCE**

**Periodico
Anno 2, Numero 2
Aprile-Giugno 2013**

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica

on-line

Italian Journal of Practice Cardiology

on-line

EDITORIALE

Carlo Fernandez

Il medico ed il mondo della rete web

Pag. 6

Pierpaolo Peruzzi, Debora Torneo, Giovanni Cioffi

**Lo screening dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS)
nell'ambulatorio del medico di cure primarie e del
cardiologo ambulatoriale mediante l'uso di un software
di interpretazione multiparametrico
dell'elettrocardiogramma. Analisi dei risultati
di un'esperienza applicativa**

Pag. 9

Alberto Dolara

**Medicine alternative e complementari nella terapia
delle malattie cardiovascolari**

Pag. 22

Sirio Semplicio, Riccardo Guglielmi, Stefano Castaldo,
Gian Paolo Ciocchia, Elisa Arena, Massimo Piccioni

**Rischi e benefici nell'indirizzo alle cure termali
per il paziente cardiopatico**

Pag. 29

Vincenzo Sucato, Salvatore Evola, Giuseppina Novo,
Giuseppe Riccardo Tona, Rosaria Linda Trovato,
Giuliana Pace, Angelo Quagliana, Giuseppe Inga,
Serena Magro, Pasquale Assennato, Salvatore Novo

**Alterazioni del Microcircolo coronarico in pazienti diabetici
con dolore toracico e coronarie indenni**

Pag. 35

Riccardo Guglielmi, Rita Leonarda Musci, Sirio Semplicio,
Carlo De Collibus, Massimo Piccioni

**Ruolo dell'ablazione con radiofrequenza nel
trattamento della fibrillazione atriale e della
tachicardia ventricolare in soggetti con cardiomiopatia
ipertrofica. Inquadramento clinico, risultati
ed aspetti medico legali.**

Pag. 41

Renzo Tormellini, Uta Faure, Oliver Panzer,

Nanomedicina - Nanotecnologia per la salute

Pag. 53

OPINIONE

Lorenzo Ghiadoni, Agostino Viridis

**La misurazione della pressione arteriosa:
giù la maschera!**

Pag. 62

Domenico Maria Carretta, Riccardo Guglielmi

**La scossa elettrica che allunga la vita ora anche
in prevenzione primaria**

Pag. 65

RICERCA E CONTROVERSIE

Aldo d'Alessandro, Riccardo Guglielmi, Ottavio Di Cillo,
Alessandro d'Alessandro

**Epidemiologia della CCSVI nella SM utilizzando
ECD-TCCS e Flebografia**

Pag. 70

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica on-line

Italian Journal of Practice Cardiology on-line

Periodico

Anno 2, Numero 2
Aprile-Giugno 2013

Direttore Responsabile:
Carlo Fernandez

Organo Ufficiale
dell'ANCE

Sede Nazionale:
Via Dora, 2
00198 Roma
Tel. 06 844691
Fax 06 84469243
segreteria@ancecardio.it

SITO WEB:
www.sicex.it

Editore e pubblicità:
Editorial offices
Sicex s.r.l.
Via Arno, 76
00198 Roma
E-mail: segreteria.direzione
@ancecardio.it
Presidente
Prof. V. Romano

Grafica ed Impaginazione:
Litho Gar srl
80040 Cercola (Na)
Tel. 081.7748985
Fax 081.7738694
e-mail: info@lithogar.it

Inviare
la corrispondenza
e i lavori a:
Giornale Italiano di
Cardiologia Pratica On Line
Via Dora, 2
00198 Roma
Tel. 06.94354924
Fax 06 94354928
E-mail: segreteria.direzione
@ancecardio.it

Impaginato il
14 06 2013

Editor-in-Chief

Carlo Fernandez

Scientific Editors

Pasquale Perrone Filardi,
Antonio Rebuzzi

Co-Editors

Giuseppe Calcaterra, Ottavio Di Cillo, Giuseppe Nicotra

Associate Editors

S. Castaldo, C. de Gregorio, F. Enia, A. Finzi, R. Guglielmi, F.M. Massari,
M. Piccioni, P. Predotti, M. Romano, F. Sarullo

Deputy Editors

C. Fabris, V. Panno, P.V. Santoro, P. Teoni, P. Vivona

Consulting Editors

A. Cristiano, A. Gombacci, L. Greco, P. Martini

Scientific Board

E. Agabiti Rosei	L. Dei Cas	M. Marzilli	F. Rovelli
G. Ambrosio	P. Di Pasquale	A. Maseri	S. Scardi
G. Andreozzi	M. Disertori	G. Mercurio	M. Scherillo
E. Arbustini	M. Fedele	M. G. Modena	G. Schillaci
D. Ardissino	R. Ferrari	R. Nami	P. J. Schwartz
F. Arrigo	M. Fini	G. G. Neri Serneri	G. Sesti
G. Bellieni	F. Gaita	A. Notarbartolo	G. Sinagra
A. Boccanelli	G. Galanti	S. Novo	F. Sonntag
C. Borghi	A.R. Galassi	G. Oreto	Pl. Stefano
F. Camerini	G.F. Gensini	L. Pagliaro	L. Tavazzi
S. Carery	E. Geraci	R. Paoletti	G. Thiene
A. Castello	G. Giuffrida	S. Pede	G. Tognoni
A.L. Catapano	M. Guazzi	M. Penco	B. Trimarco
G. Cerasola	E. Hoffman	G. P. Perna	P. Verdecchia
L. Chiariello	S. Iliceto	A. C. Pessina	F. Violi
M. Chierchia	A. L'Abbate	A. Pezzano	O. Visioli
V. Cirrincione	R. Lauro	E. Piccolo	M. Volpe
S. Coccheri	B. Lefèvre	A. Poli	A. Zanchetti
V. Costa	G. Licata	C. Poli	P. Zardini
F. Crea	F. Lombardi	P. Puddu	C. Zoccali
S. Dalla Volta	B. Magnani	P. Recalcati	A. Zuccalà
G. Davì	G. Mancina	G. Reforzo	A. Zuppiroli
R. De Caterina	M. Mancini	M. Rocchi	
G. de Gaetano	M. Mariani	V. Romano	

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica Italian Journal of Practice Cardiology

Il **Giornale Italiano di Cardiologia Pratica** è l'Organo Ufficiale dell'**ANCE - Cardiologia Italiana del Territorio**, con Sede Nazionale: Via Dora, 2 - 00198 Roma - Tel. 06 94354924 – Fax 0694354928.

Direttore Responsabile
Carlo Fernandez

Editorial office
Via Dora, 2 - 00198 ROMA

Chief of Secretary
Laura Vecchi

On-line

Gli abstract ed i lavori in extenso pubblicati sul *Giornale Italiano di Cardiologia Pratica* sono disponibili sul sito www.ancecardio.it

COPYRIGHT

Copyright©2005 byANCE. All rights reserved. No part of the published material can be reproduced in any form without prior written permission from the Publisher. The Publisher does not hold himself responsible for opinions, data and the contents in general of the articles published in the *Italian Journal of Practical Cardiology* which express only the views of the authors.

Photocopying. Single photocopies of single articles may be made for noncommercial use without obtaining permission. Permission of the Publisher and payment of a fee are required for all other use, including multiple or systematic copying, copying for advertising or promotional purposes, resale, and all forms of document delivery.

NORME REDAZIONALI PER GLI AUTORI

I lavori dovranno essere originali e mai pubblicati e dovranno essere accompagnati in allegato dalla seguente dichiarazione firmata da tutti gli autori:

"I sottoscritti autori... cedono tutti i diritti dell'articolo..., qualora questo venga pubblicato, alla ANCE".

Senza il permesso scritto dell'editore, nessuna parte del lavoro pubblicato potrà essere riprodotto altrove. L'Autore potrà indicare i nomi di possibili Revisori.

Norme di citazione bibliografica: 1. Le voci bibliografiche devono essere indicate nel testo con numeri arabi ed elencate in una sezione separata, usando la doppia spaziatura, in numero progressivo secondo l'ordine di comparsa nel testo; 2. Citare tutti gli autori se sono 6 o meno di 6, altrimenti citare solo i primi 3 ed aggiungere et al.; 3. Comunicazioni personali, dati o osservazioni non pubblicati, siti internet e articoli inviati per la possibile pubblicazione non possono essere inclusi nella lista delle voci bibliografiche, ma devono essere citati solo nel testo; 4. le abbreviazioni delle riviste devono essere conformi a quelle usate da *Index Medicus*, National Library of Medicine. Per lo stile e la punteggiatura delle voci bibliografiche seguire gli esempi riportati.

Articoli da riviste: Cosin J, Gimeno V, Alegre S, Breto M, Perez-Gomez F. Reflex cardiovascular response to acute myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res* 1984; 18:555-60

Capitoli di libro: Lown B. Cardiovascular collapse and sudden death. In: Braunwald E, ed. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1980: 778-817.

Libri: Pujadas G. Coronary angiography. New York, NY: McGraw-Hill, 1980:10.

Abstracts: Ferrari R, Nayler WG. The protective effect of nifedipine on ischaemic and reperfused heart muscle. (abstr) In: Abstracts of the International Congress of Pharmacology. Tokyo, 1981: 265.

Testi: i manoscritti dovranno corrispondere a criteri di sinteticità e dovranno essere redatti a interlinea 2 e con 3 cm di margine, in cartelle (massimo 7) da 2000 battute, eventualmente corredati da iconografia.

Dopo il titolo dovranno essere indicate da una a cinque parole chiave.

Dovrà essere indicato l'indirizzo completo del primo autore, da pubblicare a piè di pagina.

I testi completi di eventuale iconografia devono essere inviati in due copie cartacee a:

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica: Segreteria ANCE, Via Dora, 2 - 00198 ROMA

Insieme al manoscritto dovrà essere inviato il relativo floppy o CD Rom composto in Word.

Unità standard di misura e simboli chimici saranno abbreviati secondo le norme indicate dall'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal Editors, elaborate dall'International Committee of Medical Journal Editors, pubblicate da *ANN Intern Med* 1982; 96: 766-71 e *BMJ* 1982; 284: 1766-70.

Pagina del testo: la pagina del titolo deve comprendere: titolo, nome per esteso e cognome degli Autori, nome della Istituzione presso la quale il lavoro è stato eseguito, indirizzo postale completo, numero di telefono, di fax e indirizzo e-mail dell'Autore cui va indirizzata la corrispondenza.

Abstract: ogni lavoro dovrà essere accompagnato da un breve abstract di non più di 200 parole in italiano e in inglese.

Figure: le figure, anch'esse in duplice copia, dovranno essere spedite in originale, non superando il formato 22 x 28 cm.

Ogni figura in originale recherà sul retro il numero progressivo e il nome del primo Autore.

Se l'invio delle immagini originali dovesse essere impossibile, si può inviare un file separato dal testo, formato TIFF, corredato da una bozza a colori. La risoluzione di fotografie e immagini digitali (foto originali, scansioni, riproduzione etc.) deve essere di almeno 300 dpi.

Non sono utilizzabili immagini salvate anche ad alta risoluzione ma all'interno di un documento Word.

Per la pubblicazione di figure già utilizzate occorre allegare l'autorizzazione da parte dell'autore e della Casa Editrice.

Tabelle: per la pubblicazione di tabelle già utilizzate occorre allegare l'autorizzazione da parte dell'autore e della Casa Editrice.

Indice

EDITORIALE

Il medico ed il mondo della rete web

Carlo Fernandez

Pag. 6

Lo screening dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) nell'ambulatorio del medico di cure primarie e del cardiologo ambulatoriale mediante l'uso di un software di interpretazione multiparametrico dell'elettrocardiogramma. Analisi dei risultati di un'esperienza applicativa.

Pierpaolo Peruzzi, Debora Torneo, Giovanni Cioffi

Pag. 9

Medicine alternative e complementari nella terapia delle malattie cardiovascolari

Alberto Dolara

Pag. 22

Rischi e benefici nell'indirizzo alle cure termali per il paziente cardiopatico

Sirio Semplicio, Riccardo Guglielmi, Stefano Castaldo, Gian Paolo Cioccia, Elisa Arena, Massimo Piccioni

Pag. 29

Alterazioni del Microcircolo coronarico in pazienti diabetici con dolore toracico e coronarie indenni

Vincenzo Sucato, Salvatore Evola, Giuseppina Novo, Giuseppe Riccardo Tona, Rosaria Linda Trovato, Giuliana Pace, Angelo Quagliana, Giuseppe Inga, Serena Magro, Pasquale Assennato, Salvatore Novo

Pag. 35

Ruolo dell'ablazione con radiofrequenza nel trattamento della fibrillazione atriale e della tachicardia ventricolare in soggetti con cardiomiopatia ipertrofica. Inquadramento clinico, risultati ed aspetti medico legali.

Riccardo Guglielmi, Rita Leonarda Musci, Sirio Semplicio, Carlo De Collibus, Massimo Piccioni

Pag. 41

Nanomedicina - Nanotecnologia per la salute

Renzo Tormellini, Uta Faure, Oliver Panzer,

Pag. 53

OPINIONE

La misurazione della pressione arteriosa: giù la maschera!

Lorenzo Ghiadoni, Agostino Viridis

Pag. 62

La scossa elettrica che allunga la vita ora anche in prevenzione primaria

Domenico Maria Carretta, Riccardo Guglielmi

Pag. 65

RICERCA E CONTROVERSIE

Epidemiologia della CCSVI nella SM utilizzando ECD-TCCS e Flebografia

Aldo d'Alessandro, Riccardo Guglielmi, Ottavio Di Cillo, Alessandro D'Alessandro

Pag. 70

Il medico ed il mondo della rete web

Carlo Fernandez
Editor in Chief

In uno dei lavori pubblicati in questo numero del Giornale Italiano di Cardiologia Pratica - Italian Journal of Practice Cardiology, si fa ampio riferimento all'uso del mezzo informatico per migliorare i criteri diagnostici del paziente affetto da ipertrofia del ventricolo sinistro.

Questa patologia costituisce uno dei maggiori fattori di rischio indipendente e lo screening su larga scala è possibile che sia effettuato solo da chi opera nell'ambulatorio del medico delle cure primarie (MMG) o da parte del cardiologo del Territorio. Questa possibilità è stata valutata con l'uso di un software di interpretazione dell'ECG, denominato "Regolo IVS" in grado di fornire contemporaneamente la positività o la negatività dei principali indici per la diagnosi di ipertrofia ventricolare sinistra. La trasmissione, per via informatica, di questi dati, che oggi avviene da medico a medico, dal Territorio all'Ospedale e domani avverrà dall'abitazione del paziente al medico e viceversa, rappresenta un gradino di applicazione reale di quel processo innovativo che genericamente continuiamo a chiamare di "comunicazione informatica".

E' degli anni '60 l'opera di maggior successo di Marshall McLuhan: "Gli strumenti del comunicare" ove l'autore definisce lo scenario mondiale del mondo contemporaneo e tecnologico, quale "villaggio globale". Con l'evoluzione e l'applicazione sempre più estesa di queste nuove tecnologie, si è resa possibile la comunicazione in tempo reale, ovunque, anche a grandi distanze, facendo sembrare il mondo, per tutti, molto piccolo. Ciò che va meditato è che gli effetti della tecnologia non si verificano a livello delle opinioni, come scriveva McLuhan, ma "alterano" piuttosto, costantemente a qualunque livello e senza incontrare resistenza, le reazioni sensoriali e le forme di percezione del singolo.

Il contesto socio - culturale dell'Occidente ha sempre dato un maggior peso alle intelligenze linguistico-verbali e logico- matematiche, trascurando tutte le altre che hanno goduto e godono invece di ampia considerazione in culture diverse dalla nostra. Questo contesto è entrato in crisi con l'avvento dell'era postindustriale ed informatica contemporanea, nella quale sono ampiamente diffusi settori lavorativi come l'ingegneria informatica e la programmazione di software ed hardware dove i risultati migliori vengono ottenuti proprio grazie all'uso dell'intelligenza spaziale alla quale si affianca quella logica; inoltre, le capacità di collaborare in gruppo e di risolvere in un breve lasso di tempo problemi inaspettati ed improvvisi richiedono ai lavoratori un buon uso di competenze interpersonali e del pensiero divergente, tipico delle menti creative.

Occorre fare una prima precisazione pedagogica: per camminare a passo con i propri tempi, la scuola attuale deve puntare alla formazione di giovani che abbiano teste "versatili", ossia cervelli in grado di imparare sempre cose nuove ed in grado di attivare diversità di competenze in passato non richieste. Le vecchie generazioni imparavano un mestiere e quello si tenevano per tutta la vita, potendosi adagiare all'uso esclusivo di un tipo di intelligenza che la mansione, da

loro assunta, aveva fin dall'inizio imposto e che l'addestramento ripetitivo di anni di lavoro aveva rafforzato, impedendo però la sperimentazione di altre intelligenze.

A tutt'oggi la scuola italiana mantiene ancora in piedi un modello anacronistico di pedagogia, incentrato sullo sviluppo e la valorizzazione esclusiva dell'intelligenza logico-matematica e linguistica, con il risultato di avere forse due effetti negativi, uno sul piano educativo, consistente nell'esaltare e motivare gli alunni più dotati sul piano logico-matematico e linguistico, demotivando così la parte restante degli studenti, l'altro sul piano sociale, poiché ciò mantiene le distanze con la realtà circostante.

Tutto questo non può essere ignorato sia da chi, come noi, cerca di diffondere la cultura del cardiologo, specie di quello che opera sul Territorio, senza dimenticare, anzi potenziando, giorno, dopo giorno, gli strumenti più attuali a partire dal Giornale online, che può essere letto contemporaneamente da un numero illimitato di persone, in ogni parte del mondo, le quali, con lo stesso mezzo informatico possono esternare le loro perplessità su ciò che leggono e su ciò che noi proponiamo loro.

Quanto qui accennato è potenziato dal fatto che oggi è molto difficile esternare un modello diagnostico polivalente. L'aumento del tempo medio di vita è determinato, insieme alla maggiore capacità di contrastare la malattia sia dai farmaci che dalle applicazioni chirurgiche. Il soggetto che compare nel nostro ambulatorio è quasi sempre un paziente non più soltanto cardiopatico, ma un paziente complesso, all'interno del quale coesistono mille componenti patologiche, l'una diversa dall'altra ma tutte capaci di interferire vicendevolmente, sia in termini di "danno maggiore" sia in grado di aumentare la difficoltà diagnostica impedendoci di scegliere il sentiero terapeutico più semplice da preferire. In altre parole il nostro "malato" è oggi molto più difficile di quello di ieri e il ricorso alle mille informazioni che possiamo attingere dalla rete informatica universale, possono aiutarci a far luce su questo iperteso, diabetico, ipercolesterolemico, obeso, con segni iniziali di deficit ventricolare sinistro, anche con atrofia muscolosclerotica, ipertrofia prostatica, con modeste turbe vascolari cerebrali, con diffusa componente artropatica etc. etc.

In questi ultimi dieci anni il quadro patologico, soprattutto dell'anziano è totalmente mutato ed il nostro compito di specialista cardiologo diverrà sempre più difficile perché è sempre più complesso e non si può ignorare la polipatologia che si ha di fronte e sulla quale si possono avere alcuni dubbi. Il poter ricorrere ad informazioni telematiche può aiutarci a trovare le risposte che ci mancano ed alle quali non eravamo preparati a rispondere; certamente può aiutarci il dialogare, in tempi irrisori, col medico curante, con l'Ospedale dove è stato ricoverato il paziente o dove, pensiamo di avviarlo, per chiedere aiuto allo specialista di altri distretti anatomofunzionali, e così via.

Tutto questo può accadere senza che le persone interessate ne abbiano consapevolezza e, soprattutto attribuendo al sistema telematico anche la capacità di prendere decisioni automatizzate.

La crescita esponenziale delle informazioni disponibili, determina un cambiamento di scala non soltanto quantitativo, ma qualitativo. Aumentano le possibilità combinatorie, già socialmente assai rilevanti. Quando non vi sia una diretta implicazione delle persone, possono divenire dirompenti per il sistema dei diritti: l'identità personale è sfidata, l'autonoma capacità di decisione risulta impoverita, l'invocazione della privacy può divenire ancora più vana, in definitiva si percepisce una perdita di controllo sul se che può indurre alla rassegnata conclusione della inutilità di ogni resistenza.

Il medico non può non tenere conto delle nuove possibilità tecniche che gli

apre il mondo del web le cui varianti sono così veloci da essere difficilmente percettibili, sia nell'uso che nella critica. Può non servirsene? La risposta a questa domanda è, in atto, impossibile, così lo è la valutazione dei fattori positivi e negativi a ciò connessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Marshall McLuan. Gli strumenti del comunicare. Il saggiaiore - Milano 1967
2. Paolo Rossi. Forum di Bioetica Newsletter N.102 – Marzo 2013
3. Stefano Rodotà. Il diritto di avere diritti. Ed. Laterza Roma 2012

Ritorniamo a chiederci ...

Ritorniamo a chiederci: che cosa è un Giornale Online?

E' un messaggio che può pervenire a migliaia di persone in modo estremamente semplice, attraverso lo schermo di un Computer o di un Tablet o di un iPhone, ovvero sia di un telefonino, ad ampio schermo, di ultima generazione.

Lo puoi leggere mentre ti trasferisci con un mezzo pubblico da un punto all'altro della tua città e lo puoi riaccendere tutte le volte che ne hai voglia e tempo.

E' naturale che, specie all'inizio, il Direttore, gli Scientific Editors e i Co-Editors, abbiamo cercato di mantenere lo schema tipografico già utilizzato per il Giornale cartaceo, ma col passare del tempo, ci si accorge che il modello può rinnovarsi e cambiare. L'articolo può essere più breve o più lungo, i titoli possono avere un nuovo aspetto e così via, purchè quanto si trasmette a chi lo leggerà sia utile e corretto e lo aiuti a far meglio la propria professione; nel nostro caso, quella di "cardiologo del Territorio", che diviene ogni giorno più difficile e complessa.

La rapidità dell'evoluzione della malattia è tale da farti chiedere se esiste ancora il "cardiopatico" o sarebbe più corretto dire oggi: il malato!

Lo screening dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) nell'ambulatorio del medico di cure primarie e del cardiologo ambulatoriale mediante l'uso di un software di interpretazione multiparametrico dell'elettrocardiogramma. Analisi dei risultati di un'esperienza applicativa.

The left ventricular hypertrophy (LVH) screening in the physician's primary care and cardiologist outpatient using a software interpretation of the electrocardiogram. Results of application experience.

Pierpaolo Peruzzi * , Debora Torneo **, Giovanni Cioffi ***

* Tutor scuola di medicina generale di Vicenza, specialista cardiologo

**Medico in formazione specifica in medicina generale

*** Specialista cardiologo Casa di Cura Villa Bianca (Trento)

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa in Italia è del 31% mentre un altro 17% risulta avere valori borderline. L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) è presente nei pazienti con ipertensione arteriosa con una percentuale che varia dal 15% al 55% a seconda del tipo di popolazione esaminata. L'IVS costituisce un'importante fattore di rischio cardiovascolare indipendente. Lo screening su larga scala dell'IVS è possibile solo da parte dei medici di cure primarie e dei cardiologi ambulatoriali distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale. In questo studio si è valutato l'uso di un software di interpretazione dell'ECG (denominato "Regolo IVS") in grado di fornire contemporaneamente la positività o negatività dei principali indici per la diagnosi di IVS, con l'obiettivo di dimostrare come tale strumento, a fronte di una maggiore praticità, fornisca risultati di diagnosi di IVS analoghi a quelli ottenuti dalla refertazione manuale dei tracciati ECG a cui vengano applicati i principali criteri disponibili in letteratura. Allo scopo sono stati confrontati i dati ecg con i rispettivi dati ecocardiografici di 198 pazienti eseguiti tutti dallo stesso operatore ed applicando a tutti gli stessi criteri di diagnosi di IVS. Dall'analisi dei risultati emerge come vi sia un generale allineamento tra i dati di specificità provenienti dalla letteratura e quelli ottenuti analizzando una popolazione eterogenea composta sia di soggetti sani che di pazienti con patologie cardiovascolari. L'elevata specificità di diagnosi di IVS dell'ECG viene quindi confermata anche dall'utilizzo del regolo informatico che si è dimostrato essere un pratico strumento in grado di identificare con precisione i soggetti sani. Questo permette di seguire con facilità la strategia diagnostica consigliata dalle ultime linee guida nella gestione dell'ipertensione arteriosa adottando criteri di appropriatezza prescrittiva degli esami di secondo livello come l'ecocardiogramma. L'applicazione contemporanea ai tracciati di tutti i principali criteri di diagnosi di IVS non ha permesso di ricavare una migliore sensibilità rispetto ai singoli criteri ma l'analisi dei dati raccolti ha permesso di identificare l'altezza dell'onda S in V5/V6 come marker di IVS ottenendo un cut-off per diagnosi di IVS di $S > 3$ in corrispondenza del quale si registra una sensibilità dell'81% e una specificità del 52%.

The prevalence of hypertension in Italy is 31% while another 17% had borderline values. Left ventricular hypertrophy (LVH) is present in patients with arterial hypertension with a percentage ranging from 15% to 55% depending on the type of population examined. The LVH is an important indepen-

Key words:
Ipertensione arteriosa,
Ipertrofia ventricolare
sinistra, software di
analisi, appropriatezza
delle indagini

@ 2013 ANCE
Ricevuto il 25/3/2013
accettato il 30/4/2013

Corresponding author:

PIERPAOLO PERUZZI
VIA MARCO POLO 109 –
36010 MONTICELLO CONTE
OTTO (VI)
E-MAIL
PERUZZI57@GMAIL.COM
TEL. 0444.945378
CELL. 3334532404

dent cardiovascular risk factor. The large scale screening LVH is possible only by primary care physicians and cardiologists outpatient evenly distributed throughout the country. In this study, we evaluated the use of ECG interpretation software (called "Regulus LVH") capable of providing simultaneously the positivity or negativity of the main indices for the diagnosis of LVH with the aim to demonstrate how this instrument provides a more practical diagnosis results of LVH similar to those obtained by the manual reporting of ECG tracings to which are applied the main criteria available in the literature. For this objective ecg data were compared with the corresponding echocardiographic data of 198 patients performed all by the same doctor and applying to all the same diagnostic criteria of LVH. Analysis of the results shows that there is a general alignment between the data of specificity that resulted from the literature and those obtained by analyzing a heterogeneous population composed of both healthy subjects and patients with cardiovascular disease. The high specificity of the ECG diagnosis of LVH is then confirmed by the use of the "Regulus LVH" which has proved to be a practical instrument capable of accurately identifying healthy subjects. This allows you to easily follow the diagnostic strategy recommended by the latest guidelines for hypertension adopting criteria of appropriateness of prescribing second-level tests such as echocardiography. Applying simultaneously the electrocardiograms with all the main criteria for diagnosis of LVH has not allowed to obtain better sensitivity than individual criteria but the analysis of collected data allowed us to identify the height of S wave in V5/V6 as a marker of LVH obtaining a cut-off for diagnosis of LVH of $S > 3$ in correspondence of which there is a sensitivity of 81% and a specificity of 52%..

(It J. Practice Cardiol. 2/2013) - <http://www.ancecardio.it>

IMPORTANZA EPIDEMIOLOGICA E CLINICA DELL'IVS

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa in Italia secondo l'osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare, studio di collaborazione tra Istituto Superiore di Sanità (ISS) e (ANMCO) Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, tra persone di età compresa fra 35 e 74 anni è del 31% mentre un altro 17% risulta avere valori borderline. (dati del 2002) (1) L'IVS è presente nei pazienti con ipertensione arteriosa con una percentuale che varia dal 15% al 55% a seconda del tipo di popolazione esaminata (2) ma rimane bassa (8,18%) nei pazienti ipertesi non diabetici o cardiopatici con elettrocardiogramma nella norma.(3).

Da ciò ne deriva che da un lato è fondamentale escludere l'IVS applicando i vari criteri elettrocardiografici noti, dall'altro è essenziale saper identi-

ficare i pazienti che potranno beneficiare di indagini cliniche di secondo livello e di terapie adeguate. L'IVS rientra nello stadio B dell'insufficienza cardiaca secondo la classificazione delle società American College of Cardiology e American Heart Association, in quello stadio cioè in cui non sono ancora comparsi i sintomi dell'insufficienza cardiaca, ma si possono già evidenziare danni d'organo che, se non adeguatamente trattati, porteranno agli stadi sintomatici.

La presenza di cardiopatia ipertensiva predispone pertanto allo sviluppo di scompenso cardiaco (SC) sintomatico nella popolazione generale. Lo studio Framingham, evidenzia come, in un periodo di osservazione di più di 20 anni, la presenza di ipertensione arteriosa risulti predittiva di SC nel 76,4% dei maschi e nel 79,1% delle femmine (4) La presenza di IVS ha inoltre un valore predittivo per fibrillazione atriale più elevato rispetto al fumo di sigaretta, al diabete mellito e alla diagnosi stessa di ipertensione arteriosa. Inoltre i pazienti con cardiopatia ipertensiva presentano una maggiore prevalenza di extrasistoli ventricolari, di aritmie ventricolari complesse e sono esposti ad un maggior rischio di morte improvvisa.(5) L'ECG è sicuramente meno sensibile dell'ecocardiogramma nella diagnosi di IVS d'altro canto le informazioni che fornisce in termini di criteri positivi per IVS sono in parte complementari e indipendenti rispetto a una metodica di imaging come l'ecocardiografia. Per esempio, le alterazioni della ripolarizzazione ventricolare, che significativamente sono incluse in tutti i criteri risultati predittori indipendenti di morbilità e mortalità cardiovascolare, potrebbe-

STADI ACC/AHA
A – alto rischio per sviluppare IC (presenti solo fattori di rischio)
B – IC asintomatica (danno miocardico presente)
C – IC sintomatica (presenza di danno miocardico e sintomi)
D – "End-Stage" (sintomi marcati malgrado la terapia medica massima)

Figura 1: Stadi dell'insufficienza cardiaca

ro esprimere in taluni casi una condizione subclinica di ischemia miocardica, che potrebbe contribuire a determinarne il significato prognostico al di là del valore strettamente legato alla massa ventricolare sinistra.(6)

SCOPO

Le linee guida ESH/ESC 2007 suggeriscono l'esecuzione di routine dell'esame elettrocardiografico misurando, per identificare la presenza di IVS, la positività dell'indice di Sokolow-Lyon (SV1+RV5-6 >38 mm) o dell'indice di Cornell ("Cornell volta-

ge-duration product") modificato (>2440 mm*ms), almeno nei pazienti di età >55 anni.

Nell'ambito dello studio LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension), (7) sia il criterio "Cornell voltage-duration product" sia il criterio Perugia si sono dimostrati superiori al criterio di Sokolow-Lyon per la diagnosi di IVS in pazienti ipertesi sovrappeso o francamente obesi.

Nello studio Framingham sono stati utilizzati e convalidati accanto all'indice Sokolow-Lyon anche il prodotto di Cornell ed il voltaggio corretto di Cornell (14). Il prodotto Cornell si deduce dalla somma in millimetri dell'onda R nella derivazione aVL e dell'onda S in V3, moltiplicate per la durata

1. sovraccarico tipico: strain

Definito come la presenza, in almeno 1 delle seguenti derivazioni: DI, D II, a VL, V4, V5, V6 di 2 criteri, e cioè:

- andamento orizzontale o discendente del tratto ST, sottoslivellato di almeno 0.05 mV (0.5 mm) 80 msec dopo il punto J
- onda T invertita, profonda almeno 1 mm (o bifasica) con voltaggio della componente positiva terminale non superiore al voltaggio della componente negativa), con branche asimmetriche

2. punteggio di Romhilt-Estes

Parametro	Punti
qualsiasi onda R od S nelle periferiche 2.0 mV, oppure onda S in V1/V2 3.0 mV, oppure onda R in V5/V6 3.0 mV	3
componente negativa dell'onda P in V1 40 msec per 0.1 mV (1x1 quadretti)	3
strain tipico	3 solo 1 punto se terapia digitalica in atto
asse QRS -30°	2
durata del QRS 90 msec	1
deflessione intrinsecoide in V5 o V6 50 msec	1
totale	13

3. Cornell modificato

Somma dell'ampiezza di S in V3 + R in aVL: > 24 mm nei maschi, > 20 mm nelle donne

Mentre la variante Perugia 2 prevede solo la presenza del sovraccarico tipico (strain) e/o della positività del Cornell modificato con percentuali di sensibilità e specificità abbastanza simili. Come conseguenza dell'aumentata sensibilità, il criterio di Perugia identifica l'IVS nel 17-18% dei pazienti, contro il 3-11% con i criteri tradizionali e mostra un miglior valore predittivo sugli eventi cardiovascolari totali e fatali rispetto ad altri criteri elettrocardiografici di ipertrofia (18) (19)

in millisecondi del complesso QRS con un cut-off per IVS >2440 mm*msec. Mentre il voltaggio di Cornell rappresenta un indice corretto sulla base del Body Mass Index (BMI) che il "Regolo IVS" calcola secondo la modifica applicata dalla scuola di Perugia : " $RaVL + [(SV3/2*BMI)]$ " con un cut-off per IVS > 420. Studi comparativi con l'ecocardiografia e la risonanza magnetica mostrano per il prodotto Cornell (supponendo un valore limite impostato a 2000 mm-msec) una sensibilità del 50% ed una specificità dell'83% e, per il voltaggio corretto di Cornell, una sensibilità del 40% ed una specificità del 92% (15), (16), (17) .

Più complessa appare l'applicazione del criterio multifattoriale di Perugia che presenta una sensibilità del 34% ed una specificità del 93% e viene soddisfatto dalla presenza di almeno uno dei seguenti 3 punti:

E' nota l'elevata specificità dell'ecg nei riguardi dell'IVS a fronte di una bassa sensibilità, questo in altre parole significa che l'ecg è un importante strumento per identificare i soggetti esenti da IVS qualora non si riscontrino positività degli indici di IVS mentre rimane da verificare la reale presenza di IVS in caso di positività di uno o più criteri. Con

lo scopo di realizzare uno strumento informatico in grado fornire in modo semplice e rapido la positività o negatività di tutti i principali criteri di IVS esistenti in letteratura è stato realizzato un software denominato "Regolo IVS" con il quale sono stati poi analizzati i tracciati ecg di 198 pazienti e confrontati i dati con i rispettivi ecocardiogrammi.

L'obiettivo principale della ricerca era dimostrare come tale strumento, a fronte di una maggiore praticità e senza richiedere una approfondita conoscenza dell'interpretazione dell'ecg fornisca risultati di diagnosi di IVS analoghi a quelli ottenuti dall'interpretazione specialistica dei tracciati applicando i singoli criteri e in linea con i dati della letteratura.

Come obiettivo secondario valutare se l'applicazione contemporanea di tutti i criteri potesse migliorare la sensibilità dell'ecg nella diagnosi.

MATERIALI E METODI

Sono stati presi in considerazione i tracciati ecg di 198 pazienti afferenti all'ambulatorio di cardio-

CARATTERISTICHE	TOTALE PAZIENTI (n. 198)
Età (anni)	67 (valore centrale) ± 14
Sesso Maschi Femmine	55% 45%
Indice di massa corporea (Kg / altezza 2)	28.4 (valore centrale) ± 5.7
Obesità	35%
Circonferenza addominale (cm)	101 (valore centrale) ± 14
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	134 (valore centrale) ± 18
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	80 (valore centrale) ± 10
Frequenza cardiaca (bpm)	68 (valore centrale) ± 10
Fibrillazione atriale	8%
Familiarità per malattia cardiovascolare	32%
Storia di ipertensione arteriosa	70%
Dislipidemia	32%
Fumo di sigaretta	17%
Diabete mellito	41%

Tabella 1: Principali caratteristiche cliniche della popolazione di studio

CARATTERISTICHE	TOTALE PAZIENTI (n. 198)
Emoglobina (g / dl)	13.9 (valore centrale) \pm 2.1
Glicemia (mg / dl)	137 (valore centrale) \pm 39
Creatininemia (mg / dl)	1.17 (valore centrale) \pm 0.37
Velocità di filtrato glomerulare (ml / min / mq)	65 (valore centrale) \pm 20
Proteinuria	21%
Colesterolemia (mg / dl)	196 (valore centrale) \pm 48
HDL (mg / dl)	57 (valore centrale) \pm 20
LDL (mg/dl)	107 (valore centrale) \pm 38
Trigliceridemia (mg/dl)	158 (valore centrale) \pm 98

Tabella 2: Principali caratteristiche cliniche della popolazione di studio

logia della clinica "Villa Bianca" di Trento le cui caratteristiche sono riassunte nella tabella n. 1.

Ogni tracciato è stato analizzato con il software "Regolo IVS"

SOFTWARE DI INTERPRETAZIONE MULTIPARAMETRICO: IL "REGOLO IVS"

Il "Regolo IVS" (registrazione SIAE n°8215 del 15/11/2011, ideato e realizzato dal Dr. Pierpaolo

Figura 2: Schermata di inserimento dati del regolo IVS

Regolo computerizzato per la valutazione dell'ipertrofia ventricolare sinistra all'elettrocardiogramma ...

REGOLO I V S Regolo computerizzato per la valutazione dell'ipertrofia ventricolare sinistra all'elettrocardiogramma [v. 1.0.0.0]

Salva Salva e chiudi Annulla Nuovo regolo Elimina regolo Help

Anagrafica paziente

Nome: Data di nascita:

Cognome: Codice fiscale: Sesso:

Visita del:

INSERIMENTO VALORI RISULTATI

COMPATIBILE CON RITARDO DI BRANCA DESTRA O SINISTRA

Parametro	Risultato	Sensibilità %	Specificità %
Indice di Gubner	NEGATIVO	10,5	97
Indice di Lewis	POSITIVO	33 (28-39)	86 (83-89)
Criterio di Perugia per Maschi	POSITIVO	34 (29-39)	97
Criterio di Perugia per Femmine	POSITIVO	34 (29-39)	93 (91-95)
Criterio di Perugia 2 per Maschi	NEGATIVO	34	93
Criterio di Perugia 2 per Femmine	NEGATIVO	34	93
Criterio di Framingham	NEGATIVO	9 (6-12)	100 (99-100)
Voltaggio di Sokolow-Lyon	POSITIVO	21 (16-26)	89 (86-91)
Punteggio di Romhilt-Estes	POSITIVO	15 (12-20)	100 (99-100)
Indice di Cornell modificato	NEGATIVO	16 (12-20)	97 (96-98)
Rapporto RV6/RV5 > 1	NEGATIVO	23 (19-28)	82 (79-85)

Realizzazione: BYTEWISE s.r.l.   In collaborazione con: MSD Italia

Figura 3: Risultato dell'elaborazione del software

Peruzzi, sviluppato per sistema operativo Windows con linguaggio VB.Net da Bytewise s.r.l. con il supporto di MSD Italia) è un software di interpretazione multiparametrico per la diagnosi computerizzata dell'IVS. Tale software costruito considerando i principali criteri elettrocardiografici per IVS noti in letteratura sia singoli che multiparametrici è in grado di analizzare sia gli ECG con normali complessi QRS (QRS "stretto"), che quelli con di alterata conduzione intraventricolare (QRS "largo").(8)(9)

Il regolo IVS permette di rendere immediatamente disponibili i tradizionali criteri elettrocardiografici di IVS alcuni dei quali, per la loro complessità, mal si prestano all'interpretazione veloce dell'ECG. Una delle caratteristiche di tale software è infatti la semplicità di applicazione. Il software non richiede particolari conoscenze di elettrocardiografia ma solamente la conoscenza della denominazione delle onde elettriche e delle derivazioni

e, al fine di calcolare il BMI in modo da ottenere valori indipendenti da condizioni di obesità o magrezza, l'inserimento del peso e dell'altezza del paziente.

Le immagini seguenti si riferiscono alle due vedute principali del software

I criteri elettrocardiografici di diagnosi di IVS, nel QRS "normale", presi in considerazione dal "Regolo IVS" sono illustrati nella tabella n. 3.

I criteri elettrocardiografici di diagnosi di IVS, nel QRS "largo", presi in considerazione dal "Regolo IVS" sono illustrati nella tabella n. 4 (9) (10).

ECOCARDIOGRAMMA

Sono stati analizzati gli ecocardiogrammi eseguiti nello stesso periodo di tempo degli ecg di tutti i pazienti in esame. Tutti gli ecocardiogrammi sono stati eseguiti dallo stesso operatore esper-

CRITERIO	DEFINIZIONE
Lewis	$RI + SIII - SI - RIII \pm 1.7 \text{ mV}$
Gubner	$RI + SIII \pm 2.5 \text{ mV}$
Sokolow-Lyon	$SVI + RV5 \text{ o } V6 \pm 3.5 \text{ mV}$
punteggio di Romhilt-Estes	± 5 (diagnosi di IVS); ± 4 (probabile IVS)
Voltaggio Cornell	$SV3 + RaVL > 2.8 \text{ mV}$ (maschi); $> 2.0 \text{ mV}$ (femmine)
Cornell index modificato	$(RaVL + [(SV3/2 \times BMI)] > 420$
Prodotto di Cornell	Voltaggio Cornell x durata QRS $> 2440 \text{ mm} \cdot \text{msec}$
RV6 / RV5	$RV6 / RV5 > 1$
Framingham	$RaVL > 1.1 \text{ mV}$, $RI + SIII \pm 2.5 \text{ mV}$, $SV1 \text{ o } V2 + RV5 \text{ o } V6 \pm 3.5 \text{ mV}$, $SV1 \text{ o } V2 \pm 2.5 \text{ mV}$, $RV5 \text{ o } V6 \pm 2.5 \text{ mV}$
Perugia	$SV3 + RaVL > 2.4 \text{ mV}$ (maschi); $> 2.0 \text{ mV}$ (femmine) e/o sovraccarico VS e/o Romhilt-Estes ± 5 punti
Perugia 2	$SV3 + RaVL > 2.4 \text{ mV}$ (maschi); $> 2.0 \text{ mV}$ (femmine) e/o sovraccarico VS

Tabella 3: criteri elettrocardiografici di diagnosi di IVS

CRITERIO	DEFINIZIONE
Klein et al.12, 1984 (1)	$SV2+RV6 >3.5 \text{ mV}$
Klein et al.12, 1984 (2)	$SV2+RV6 >4.5 \text{ mV}$
R in aVL	$R \text{ in aVL} \pm 11 \text{ mm}$,
Âsse QRS	ÂQRS deviato a sinistra a -40° o piÙ
$SV1 + (R+S)$	$SV1 + (R+S) \text{ in } V5/V6 \pm 25 \text{ mm}$,
$SV2 >30 \text{ mm}$	$SV2 >30 \text{ mm}$
$SV2 + SV3$	$SV2 >30 \text{ mm} + SV3 >25 \text{ mm}$.
alterazioni dell'onda P	alterazioni di P suggestive di ingrandimento atriale sinistro
aumento di durata del QRS	$QRS >155 \text{ ms}$

Tabella 4: criteri elettrocardiografici di diagnosi di IVS a QRS "largo"

to in ecocardiografia. Per la diagnosi di IVS all'ecocardiogramma è stato adottato il criterio massa VS [g] / altezza [m] 2.7 ± 51.0 in entrambi i sessi (11)(12)

preferito rispetto al piÙ tradizionale "massa VS [g] / indice di massa corporea (o superficie corporea) [m²] ± 125.0 in entrambi i sessi" in quanto piÙ sensibile.

CARATTERISTICHE	TOTALE PAZIENTI (n. 198)
Diametro telediastolico VS (cm / mq)	2.6 (valore centrale) \pm 0.3
Diametro telesistolico VS (cm / mq)	1.6 (valore centrale) \pm 0.4
Spessore setto interventricolare (cm)	1.04 (valore centrale) \pm 0.21
Spessore parete posteriore (cm)	1.04 (valore centrale) \pm 0.15
Spessore relativo di parete (cm)	0.41 (valore centrale) \pm 0.07
Massa VS (g)	189 (valore centrale) \pm 54
Massa VS (g) / altezza 2.7	46 (valore centrale) \pm 12
Ipertrofia VS	38%
Geometria concentrica VS	35%
Volume telediastolico VS (ml / mq)	54 (valore centrale) \pm 16
Volume telesistolico VS (ml / mq)	22 (valore centrale) \pm 12
Frazione d'ieiezione VS	60% (valore centrale) \pm 8%

Tabella 5: Principali caratteristiche ecocardiografiche della popolazione di studio

CRITERIO ECG	SENSIBILITA' (%)		SPECIFICITA' (%)	
	LETTERATURA	CASISTICA PERSONALE	LETTERATURA	CASISTICA PERSONALE
Gubner	12	3	97	97
Sokolow-Lyon	21	9	89	97
Punteggio di Romhilt-Estes	15	4	100	95
Voltaggio Cornell	16	33	97	75
Cornell modificato	22	0	95	100
Prodotto di Cornell	37	5	97	99
RV6 / RV5	23	0	82	100
Framingham	9	3	100	100
Perugia	34	8	93	93
Perugia 2	28	3	91	100

Tabella 6: Confronto tra i dati di sensibilità e specificità provenienti dalla letteratura e quelli emersi dalla casistica personale (NOTA : nella tabella non compare l'indice di Lewis in quanto i dati sono stati falsati a causa di un errore del software scoperto dopo l'elaborazione)

ANALISI DEI DATI

E' stato compilato un database riportando su ogni riga le variabili in ingresso del regolo IVS ri-

cavate dalla lettura manuale dei tracciati ECG dei singoli pazienti. Successivamente, attraverso l'elaborazione prodotta dal software, sono stati ricavati i valori di positività (1) e di negatività (0) degli

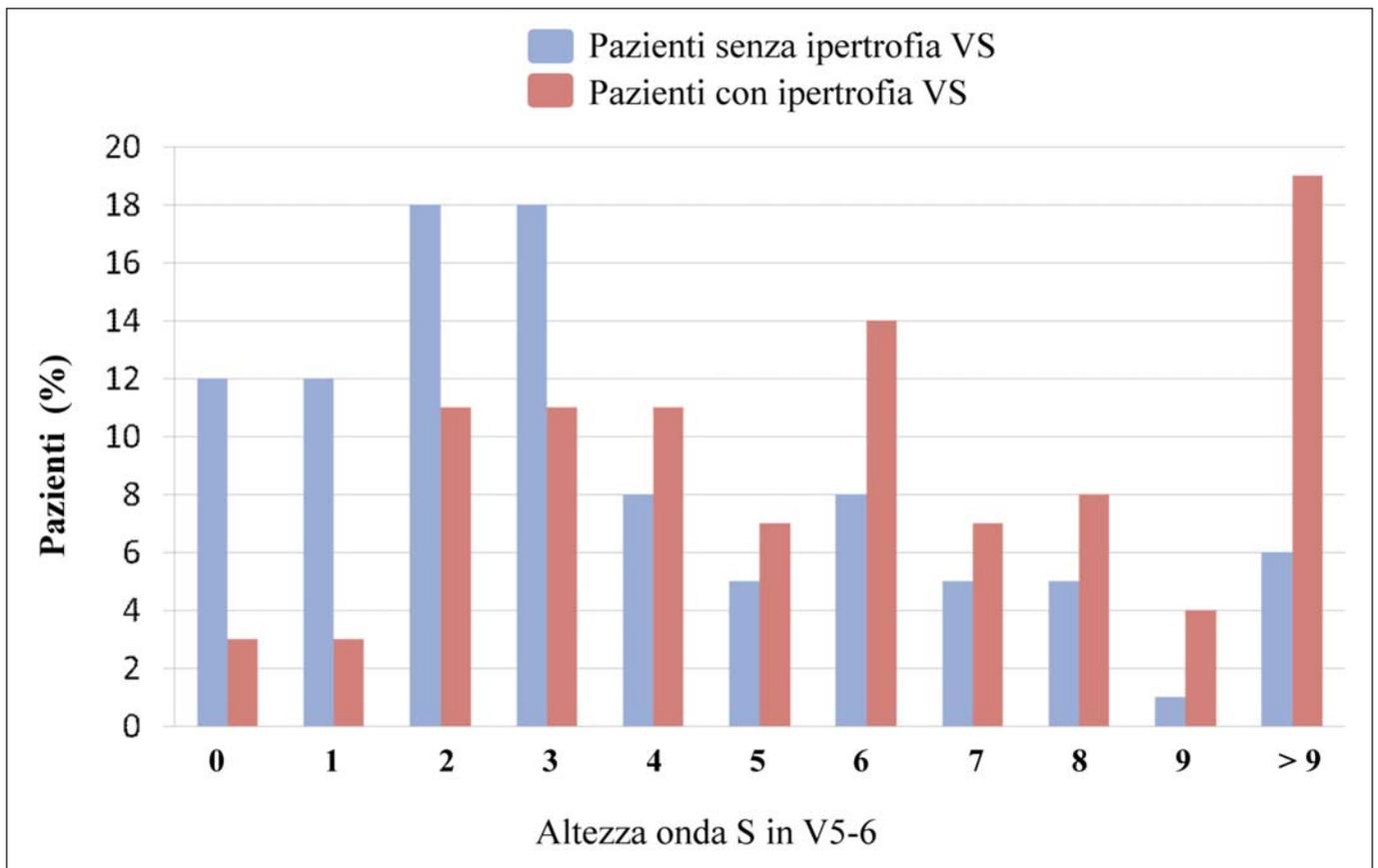


Figura 4: – Istogramma pazienti positivi/negativi all'IVS in funzione del parametro "altezza onda S in V5/V6)

indici di diagnosi di IVS all'ECG. L'ultima colonna riportava in termini di positività (1) o di negatività (0) la diagnosi di IVS rilevata all'ecocardiogramma secondo il criterio " massa VS [g] / altezza [m] 2.7 ± 51.0 in entrambi i sessi " già descritto.

Sono poi stati confrontati (tabella 6) i valori di sensibilità e specificità dei principali criteri elettrocardiografici di diagnosi di IVS disponibili in letteratura con quelli emersi dalla nostra esperienza.

Dall'analisi dei risultati emerge come vi sia un generale allineamento tra i dati di specificità provenienti dalla letteratura e quelli emersi dalla casistica personale, ottenuti analizzando una popolazione eterogenea composta sia di soggetti sani che di pazienti con patologie cardiovascolari. Come evidenzia la tabella ed in accordo con quanto già noto dalla letteratura, i criteri elettrocardiografici di IVS sono caratterizzati da una bassa sensibilità ma da una specificità generalmente elevata. In particolare si sottolinea come l'indice di Sokolow-Lyon, che rappresenta attualmente uno dei criteri più utilizzati, si caratterizza in realtà per una sensibilità piuttosto bassa (21%), che risulta ulteriormente ridotta nei soggetti obesi e nei fumatori e per una specificità insufficiente (89%). I criteri

multifattoriali (come ad esempio il criterio Perugia ed il criterio di Cornell modificato) sono stati sviluppati allo scopo di migliorare la sensibilità dell'ECG. Nell'ambito dello studio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension), sia il criterio di Perugia sia il criterio di Cornell modificato si sono dimostrati superiori al criterio di Sokolow-Lyon per la diagnosi di IVS in pazienti ipertesi sovrappeso o francamente obesi. L'elevata specificità di diagnosi di IVS dell'ECG viene quindi confermata anche dalla nostra esperienza legata all'utilizzo del regolo IVS.

"ONDA S IN V5/V6" TESTATO COME MARKER DI IVS

Si è voluto infine condurre un'ulteriore analisi i sui dati raccolti finalizzata alla ricerca del parametro, tra i vari disponibili, che meglio si correla con la diagnosi di IVS all'ecocardiogramma.

Si riporta di seguito un grafico ad istogrammi rappresentativo della percentuale di pazienti positivi e negativi alla diagnosi di IVS all'ecocardiogramma ordinati in base al valore di altezza del-

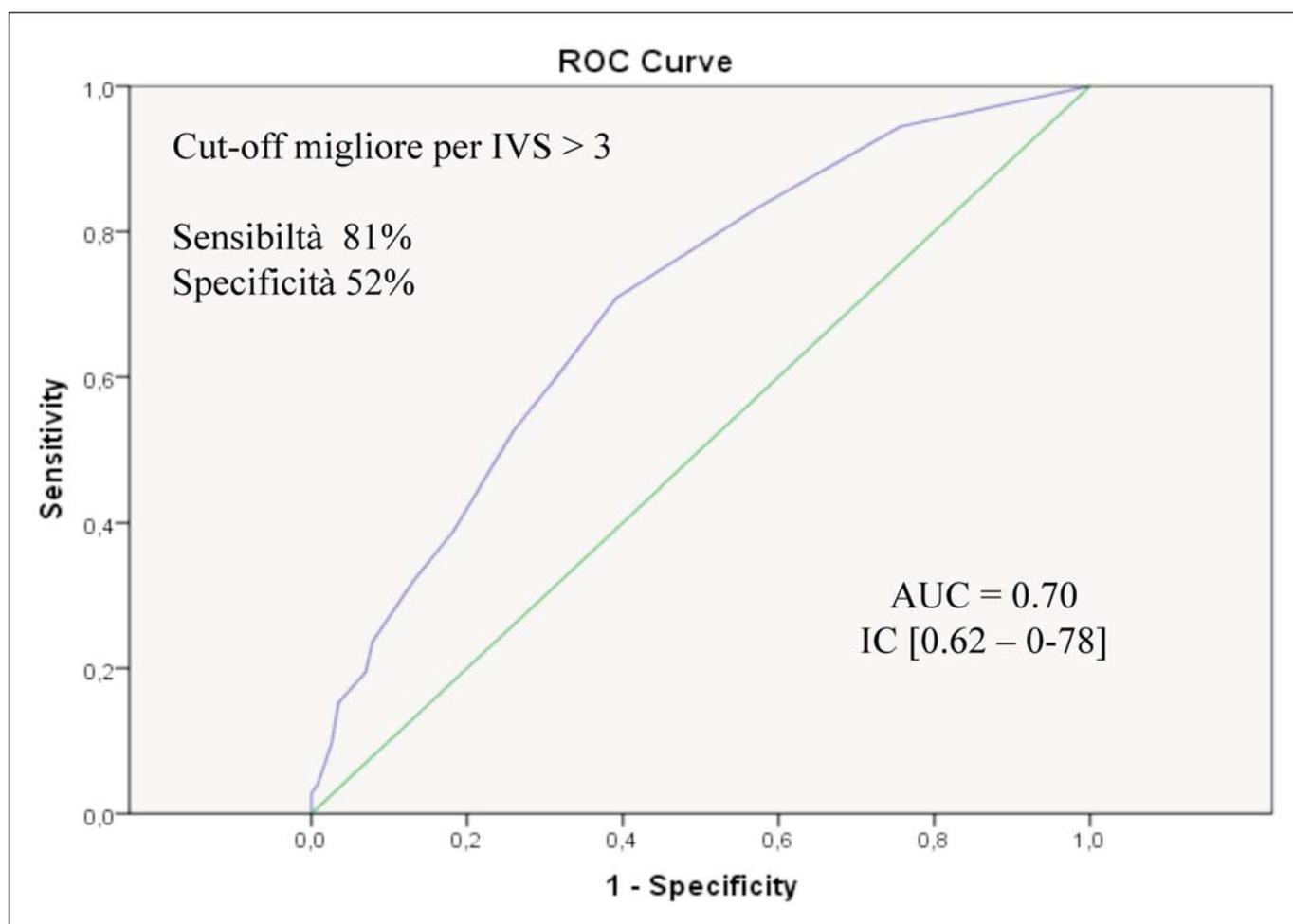


Figura 5: Curva ROC relativa al parametro "altezza onda S in V5/V6" testato come marker di IVS

l'onda S registrata nelle derivazioni V5/V6. Tale parametro era stato acquisito in sede di lettura dei tracciati ECG dei singoli pazienti.

Il grafico evidenzia come per valori di altezza dell'onda S ≤ 3 la percentuale di pazienti senza IVS risulti superiore a quella dei pazienti con IVS; al contrario per valori > 3 si nota una inversione di tale tendenza. Questa circostanza ha suggerito l'ipotesi di testare la capacità discriminatoria del parametro "Onda S in V5/V6" nei riguardi della diagnosi di IVS ottenendo la seguente curva ROC.

Il parametro S in V5/V6 diventa, nella nostra esperienza, quello che ha la migliore accuratezza predittiva di IVS con cut-off per diagnosi di IVS di $S > 3$ in corrispondenza del quale si registra una sensibilità dell'81% e una specificità del 52%. La spiegazione potrebbe essere dovuta al fatto che nella nostra casistica sono state incluse cause diverse di IVS (ipertensione arteriosa, diabete, stenosi aortica, ipertrofia idiopatica, ecc.) e pertanto un parametro "generico" che valuta aspecificamente la parete antero-laterale del ventricolo sini-

stro, risulta maggiormente discriminante rispetto ad altri parametri più specifici. L'applicazione pratica potrebbe essere che, qualora uno o più criteri di IVS risultassero positivi, la contemporanea presenza di onda S in V5 o V6 maggiore di 3 mm ne aumenterebbe la sensibilità. Uno studio ad hoc su più ampia popolazione potrebbe dare la conferma di questa affermazione.

CONCLUSIONI

L'elettrocardiografia (ECG) è un'indagine di primo livello eseguibile nello studio dell'MMG oltre che in quello del cardiologo. È un test diagnostico poco costoso, accurato, facilmente replicabile e riproducibile. La specificità dell'esame è molto elevata (fino al 100%) e pertanto la capacità di discriminare i pazienti esenti da IVS qualora tutti i parametri risultassero negativi. La sensibilità è invece bassa: l'IVS è identificabile all'ECG con i criteri standard solo nel 10% dei pazienti ipertesi. Tale

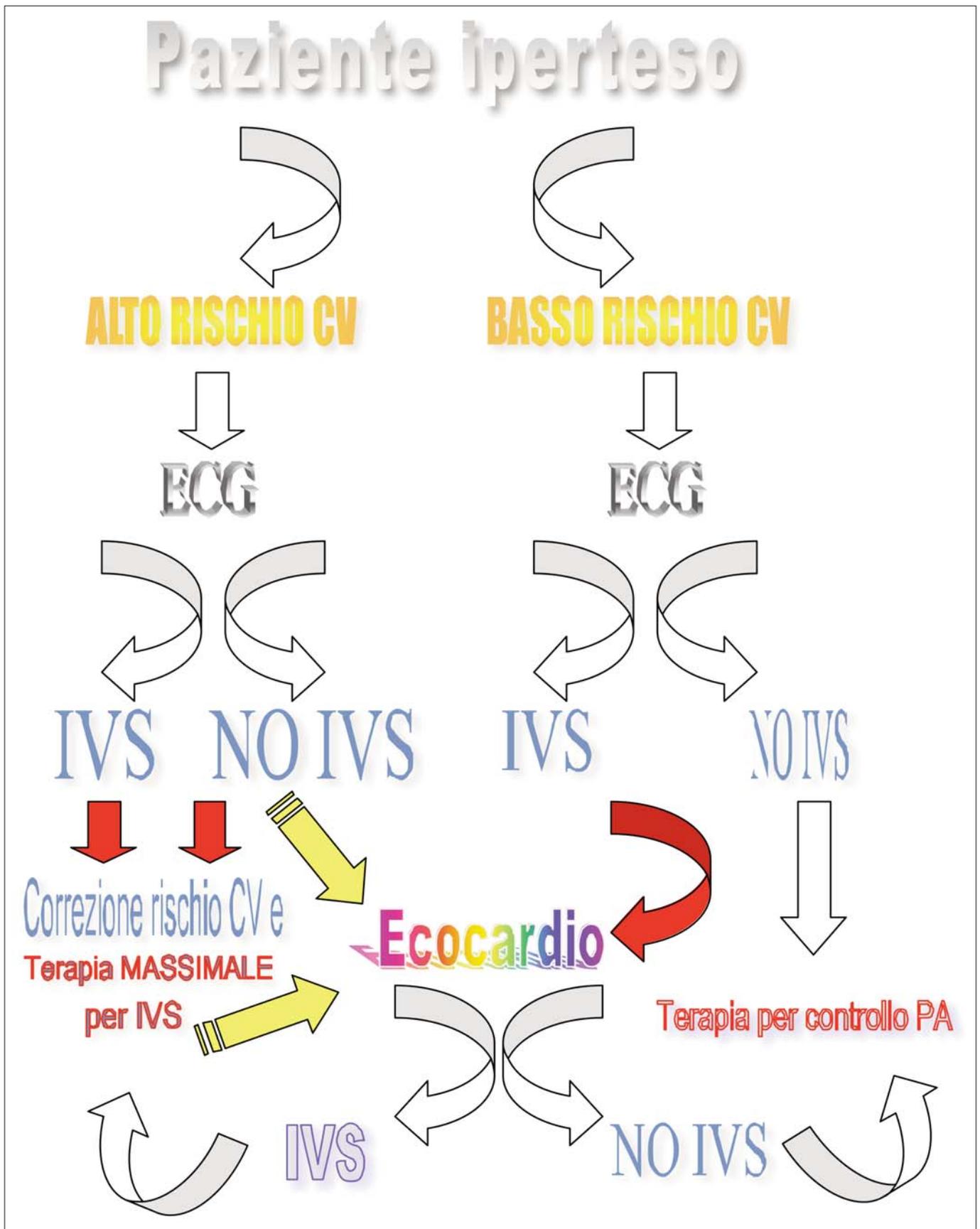


Figura 6: Strategia per selezionare i pazienti ipertesi afferenti che necessitano di indagine ecocardiografica: le frecce in rosso indicano azioni fortemente consigliate, le frecce tratteggiate in giallo indicano azioni facoltative in base al caso clinico

Modificato da Ipertensione arteriosa e patologia cardiaca: linee guida diagnostico-terapeutiche Commissione congiunta Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa Società Italiana di Cardiologia Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri Enrico Agabiti Rosei Giovanni de Simone Gian Francesco Mureddu Bruno Trimarco Paolo Verdecchia Massimo Volpe Maria Lorenza Muiesan G Ital Cardiol 2008; 9 (6): 427-454

aspetto è però migliorabile utilizzando criteri multifattoriali. Grazie alla maggiore sensibilità del criterio di Perugia, ottenuta cumulando tre criteri scarsamente sensibili, la prevalenza di IVS all'ECG in pazienti ipertesi non selezionati aumenta al 18% contro il 3-11% dei criteri tradizionali. Dalla nostra esperienza, sia pur limitata, qualora uno o più criteri di IVS risultassero positivi, la contemporanea presenza di onda S in V5 o V6 maggiore di 3 mm ne aumenterebbe la sensibilità. Sulla base delle osservazioni fatte in precedenza e alla luce della maggiore sensibilità dei più recenti criteri elettrocardiografici, è importante rivalutare l'impiego dell'ECG per la diagnosi di IVS nell'ipertensione arteriosa. Il regolo IVS, per la sua facilità d'impiego, permette di rendere immediatamente disponibili sia i criteri elettrocardiografici tradizionali di IVS che i più moderni criteri multifattoriali.

Questo software di utilità, semplificando la diagnosi elettrocardiografica, permette uno screening dei pazienti ipertesi esenti da IVS in modo da inviare agli esami di secondo livello solo pazienti selezionati. Un ulteriore vantaggio potrebbe derivare dall'impiego più razionale dei farmaci antiipertensivi in fase precoce a seconda dell'esclusione o meno di IVS.

L'importanza di tale aspetto è sottolineata dai risultati di diversi studi che dimostrano come la regressione in tempi rapidi (mediamente entro i primi 6 mesi) dell'IVS con un'adeguata terapia farmacologica consenta di ridurre mediamente di oltre il 50% il rischio di eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti che mantengono o addirittura aumentano il grado di IVS (13). Da considerare inoltre che nel paziente iperteso con diagnosi di IVS l'obiettivo terapeutico non è più solamente quello di ridurre in modo efficace la pressione arteriosa bensì quello di bloccare o, far regredire il rimodellamento cardiaco a causa del quale si ha la progressiva evoluzione della cardiopatia ipertensiva verso lo stato di scompenso cardiaco. Infine l'elevata capacità del regolo IVS di identificare i soggetti sani permette una facile adozione della seguente flow chart diagnostica ricavata dalle ultime linee guida (figura 5),.

Secondo questo schema, al fine di impostare l'orientamento clinico-terapeutico più adeguato, l'ecocardiogramma deve essere obbligatoriamente eseguito solo nei pazienti ipertesi a basso rischio cardiovascolare positivi a diagnosi di IVS all'ECG.

La frecce tratteggiate in giallo indicano come l'esecuzione dell'ecocardiogramma non rappresenti una fase obbligatoria per impostare un corretto iter terapeutico, ma rappresentino viceversa un esame indubbiamente utile per definire e monitorare l'entità del danno d'organo in tale cate-

goria di pazienti. L'importanza di questa flow-chart nel proporre una nuova linea guida di appropriatezza di prescrizione dell'ecocardiogramma emerge in modo particolarmente evidente nella categoria di pazienti ipertesi a basso rischio cardiovascolare. Per questi, infatti, la diagnosi di negatività all'IVS evidenziata all'ecg consente al medico di impostare un corretto iter clinico/terapeutico basato su un periodico controllo della PA e sul monitoraggio elettrocardiografico rimandando l'esecuzione dell'ecocardiogramma nel caso in cui emergesse una positività per diagnosi di ipertrofia ventricolare.

BIBLIOGRAFIA

- 1) S.Giampaoli et al. Prevalenza dell'ipertensione arteriosa nella popolazione italiana. BEN - Notiziario ISS Vol. 15 - n.9 settembre 2002
- 2) WHO EXPERT COMMITTEE: Hypertension Control. WHO Technical Report Series 862. World Health Organization, Geneva, 1997.
- 3) Europ. J. Preventive Cardiology 2012 doi:10.1177/2047487312447845
- 4) Kannel e Belanger, Am Heart J. 1991;121:951-7
- 5) Ipertensione arteriosa e patologia cardiaca: linee guida diagnostico-terapeutiche Commissione congiunta Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, Società Italiana di Cardiologia, Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri Enrico Agabiti Rosei, Giovanni de Simone, Gian Francesco Mureddu, Bruno Trimarco, Paolo Verdecchia, Massimo Volpe, Maria Lorenza Muiesan (Coordinatrice dei Revisori) G Ital Cardiol 2008; 9 (6): 427-454
- 6) Giuseppe Schillaci "Percorso diagnostico dei pazienti ipertesi. Elettrocardiogramma" (Ital Heart J 2000; 1 (Suppl 5): 39-41)
- 7) Dahlor B, Devereux R et al. The Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) in Hypertension study: rationale, design, and method. The LIFE Study Group. Am. J Hypertens, 1997 Jul; 10 (7 Pt 1):705-13
- 8) Nuovi criteri elettrocardiografici per la diagnosi di ipertrofia Ventricolare sinistra applicabili alla pratica clinica C.Bianchini, M.Elia, P.Chiti G. Italiano di Cardiologia Pratica 2009, anno 8, n°3/4: 30-33.
- 9) È possibile riconoscere all'elettrocardiogramma l'ipertrofia ventricolare sinistra in presenza di disturbi di conduzione intraventricolare? Giuseppe Oreto, Francesco Saporito, Francesco Messina, Sebastiano Lanteri, Francesco Luzzo G Ital Cardiol Vol 8 Marzo 2007; 161-7
- 10) Klein RC, Vera Z, DeMaria AN, Mason DT. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy in the presence of left bundle branch block. Am Heart J 1984; 108: 502-6
- 11) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986; 57:450-458.
- 12) De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 1995; 25:1056-

- 1062.
- 13) Devereux RB, Agabiti-Rosei E, Dahlöf B, et al. Regression of left ventricular hypertrophy as a surrogate endpoint for morbid events in hypertension treatment trials. *J Hypertension Suppl.* 1996;14(2):S95-S101.
 - 14) Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988;108:7-13.
 - 15) Levy D, Labib SB, Anderson KM. Determinants of sensitivity and specificity of electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1990;81:815-20.
 - 16) Norman JE, Levy D, Campbell G, Bailey JJ. Improved detection of echocardiographic left ventricular hypertrophy using a new electrocardiographic algorithm. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1680-6.
 - 17) Heule K, Gamma R, Müller M, Schaffner T, Hess OM. ECG criteria for detection of left ventricular hypertrophy - revisited. *Circulation* 1999;1-149 (abstract).
 - 18) Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 383-90.
 - 19) Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G, et al. Improved cardiovascular risk stratification by a simple ECG index in hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 646-52.

COMMENTO

L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) è la più comune alterazione cardiaca riscontrabile in corso di ipertensione arteriosa. Sotto un certo punto di vista la presenza di IVS nei pazienti ipertesi può apparire paradossale. Infatti, se da un lato l'IVS attenua l'effetto sfavorevole del sovraccarico pressorio sulla parete ventricolare e aumenta la funzione di pompa, dall'altro la sua presenza implica un sostanziale aumento del rischio cardiovascolare. La presenza di IVS precede e promuove lo sviluppo di disfunzione sistolica e/o diastolica e, a lungo termine, l'insorgenza di scompenso cardiaco congestizio. Inoltre l'IVS costituisce uno dei principali fattori di rischio indipendenti per morbidità e mortalità cardiovascolare nella popolazione generale e, ancor più, nel singolo paziente iperteso, nel quale comporta un rischio da due a quattro volte maggiore di eventi di tipo aritmico o ischemico.

La diagnosi precoce della presenza di IVS nella gestione del paziente iperteso è fondamentale. Essa, infatti, non soltanto consente di precisare il rischio globale del paziente e di individualizzare gli obiettivi terapeutici, ma può servire da endpoint surrogato per verificare l'efficacia della terapia antipertensiva. Il software usato da Peruzzi et al permette così la stratificazione del rischio cardiovascolare per una più efficace strategia terapeutica.

Medicine alternative e complementari nella terapia delle malattie cardiovascolari

Use of alternative and complementary medicine in patients with cardiovascular disease

Alberto Dolara

Direttore dell'Unità Cardiovascolare di S.Luca. Ospedale di Careggi, Firenze dal 1969 al 2002

Le medicine alternative e complementari, CAM secondo l'acronimo inglese (Complementary Alternative Medicine) sono ampiamente diffuse in tutto il mondo e vi ricorre circa un terzo della popolazione. Molte CAM hanno un impatto anche sulle malattie cardiovascolari. Per alcune è minimo o assente, altre possono avere un certo effetto benefico, altre ancora, ed in particolare la fitoterapia, possono interagire con le medicine convenzionali usate nei pazienti cardiopatici, con risultati talora sfavorevoli. E' pertanto essenziale per il cardiologo ed il clinico avere una conoscenza di base delle CAM anche perché molti pazienti assumono questi prodotti senza il consiglio medico.

Complementary and alternative medicine (CAM) are widely diffused all over the world. Approximately one third of people use some form of CAM which may have relevance or connection to cardiovascular disease. Many CAM are worthless, others have some benefit, but a wide range of them, particularly herbal therapies, may interact with conventional medications assumed by cardiac patients, many times unfavourably. Physicians and cardiologists should have a basic knowledge of CAM since at least a few of their patients take these medications regardless of medical advice.

(It J. Practice Cardiol. 2/2013) - <http://www.ancecardio.it>

Introduzione

Il termine inclusivo "medicine alternative e complementari" viene indicato nella letteratura scientifica inglese con l'acronimo CAM (Complementary, Alternative Medicine) (1,2). Nel presente articolo verrà usato sia questo acronimo che il termine "metodi terapeutici non convenzionali" per indicare i vari metodi terapeutici quali l'omeopatia, l'agopuntura, la fitoterapia, la medicina antroposofica, l'osteopatia, la chiropratica, e discipline come lo yoga, il tai chi, lo shiatsu, la meditazione. Verranno prese in considerazione quelli applicabili all'intero spettro delle malattie e quindi anche alle malattie cardiovascolari, i risultati positivi e le possibili interferenze con le procedure terapeutiche convenzionali (3,4).

Dimensioni del problema

Secondo Fisher, Ward (5) nei Paesi nei quali era possibile avere dati statistici le CAM venivano usate nel 1994 dal 20-50 %

della popolazione con prevalenza della terapia omeopatica in Olanda, Francia e Germania, della fitoterapia, agopuntura e shiatsu in Giappone, e della fitoterapia negli Stati Uniti ed in Russia (6). L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha calcolato che il mercato di estratti d'erbe o di animali senza sintesi chimica, di farmaci biologici ed omeopatici valeva, nel 2010, 60 miliardi di dollari, circa il 30 % dell'intero consumo mondiale di medicine. Nel 1997 negli Stati Uniti più di 15 milioni di americani assumevano fitoterapici o vitamine in dosi elevate ed il numero di visite effettuate da "prescrittori" di CAM era superiore a quello delle visite effettuate dai medici. Il costo complessivo, non rimborsabile, veniva stimato in 34 miliardi di dollari all'anno (7). Nel nostro Paese secondo un'indagine ISTAT del 1994 l'8 % della popolazione aveva sperimentato nel periodo 1991-1994 una delle tre terapie non convenzionali prese in esame (omeopatia, fitoterapia, agopuntura) (10). Da una seconda indagine ISTAT riferita al periodo 1990-2000 è emerso che 9

Key words:
Complementary,
Alternative Medicine,
Cardiovascular disease,
Drugs,
Herbs

@ 2013 ANCE
Ricevuto il 4/3/2013
accettato il 23/5/2013

Corresponding author:

DOLARA ALBERTO
VIA STEFANO TURR, 7
50137 FIRENZE
TEL. 055/588806
E-MAIL: ELISA.DOLARA@TIN.IT

milioni di italiani (15,6% della popolazione) aveva fatto ricorso a CAM nel triennio 1997-99 (11).

Per quanto riguarda le malattie cardiovascolari un'indagine effettuata nel 2002 sempre negli Stati Uniti su oltre 10mila pazienti aveva mostrato che nei sei mesi precedenti l'inchiesta il 32 % dei pazienti era ricorso a medicine alternative e complementari prevalentemente fitoterapia o terapie mente-corpo. La maggioranza dei pazienti aveva fatto uso di tali terapie per malattie concomitanti la cardiopatia, come l'ansia, la perdita di peso, l'artrite etc, mentre solo il 10 % dichiarava di usarle in modo specifico per la situazione cardiovascolare (il 5% per l'ipertensione, il 2% per la malattia coronarica, <1% per lo scompenso cardiaco e l'ictus) (8,9).

Effetti delle CAM nelle malattie cardiovascolari

Prevenzione primaria e secondaria

I trials clinici con dosi massive di antiossidanti, come vitamina E, vitamina A ed betacarotene non hanno mostrato benefici clinici per quanto riguarda l'apparato cardiovascolare (12-14).

Riduzione dei livelli di colesterolo, effetti antiaterosclerotici ed antiipertensivi sono stati riportati con l'assunzione di *allium* (aglio) (15,16), ma studi recenti non hanno mostrato effetti significativi sull'assetto lipidico in adulti con modesta ipercolesterolemia (17,18).

Nel 1995 Anderson et al (19) in una meta-analisi degli studi sugli effetti del consumo di soia sull'assetto lipidico concludevano per una diminuzione significativa del colesterolo totale, dell'HDL e dei trigliceridi, ma successivamente questi effetti non venivano confermati da Sawes et al et al nel 2006 (20). Questi Autori non raccomandavano l'uso di supplementi degli isoflavonoidi presenti nella soia sia nei cibi che in compresse.

Cardiopatia coronarica e mortalità

Schneider et al (21) applicando a pazienti ipertesi un programma di meditazione trascendentale riferiscono una riduzione della mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari rispetto ai pazienti trattati con terapia convenzionale. Con le stesse tecniche Paul Labrador et al (22) in uno studio randomizzato su pazienti con cardiopatia coronarica stabile e sindrome metabolica hanno anch'essi riscontrato un miglioramento dei valori pressori, della resistenza all'insulina e della variabilità della frequenza cardiaca.. Uno studio isolato del 1991 riferisce una riduzione della sintomatologia anginosa ribelle mediante agopuntura (23).

Scompenso cardiaco congestizio

Schroder et al (24) hanno pubblicato nel 2003 i risultati di uno studio osservazionale in cui era stata confrontata l'efficacia di una preparazione omeopatica di biancospino (*Crataegus monogyna*) con la terapia convenzionale per l'insufficienza cardiaca lieve (pazienti in classe II NYHA). La conclusione che la terapia omeopatica poteva essere un'alternativa a quella con aceinibitori e diuretici è stata fortemente criticata sulla base di considerazioni statistiche (25). Nel 2008 Zick et al (26) hanno affermato che la somministrazione di biancospino non solo non riduceva la progressione dello scompenso cardiaco nei pazienti con scompenso lieve o moderato, ma sembrava addirittura aumentare il rischio della progressione. A conclusioni diverse, anche se contraddittorie, sono pervenuti Tassel et al (27) che in una recente review hanno asserito: "la revisione dei trials clinici (sul biancospino) si è rivelata inconsistente in termini di criteri usati (campionamento, preparazioni, dosi, etc), ma largamente consistente riguardo agli esiti positivi."

Dall'esame di 6 trials randomizzati, di cui uno confrontato col placebo, sul trattamento con Shengmai (medicina con erba tradizionale cinese, costituita da *Panax ginseng*, *Ophiopahgon japonics* e *Schisandra cinese*) nei pazienti in scompenso congestizio Zheng et al (28) hanno concluso nel 2011 che i trials erano di scarsa qualità e il numero dei pazienti insufficiente ed il beneficio riscontrato di debole entità.

Miglioramenti della capacità funzionale, della qualità della vita e riduzione dei livelli ematici di noradrenalina sono stati riportati in piccoli gruppi di pazienti in scompenso cardiaco sottoposti a tecniche di meditazione trascendentale in aggiunta alla terapia convenzionale ottimale (29,30).

Iperensione arteriosa

Nel 2006 è stato interrotto un ampio programma di ricerca degli effetti dell'agopuntura sulla ipertensione arteriosa con la conclusione che la metodica non aveva alcun valore nel trattamento dell'ipertensione (31), e che proseguire negli studi per verificare l'efficacia della procedura avrebbe avuto come risultato solo una inutile spesa (32). Alle stesse conclusioni sono pervenuti Lee et al nel 2009 (33) dopo un'ampia revisione della letteratura.

I programmi di meditazione trascendentale sono stati oggetto di numerosi studi nei soggetti con ipertensione arteriosa. Sulla base dell'esame di 6 trials randomizzati pubblicati in precedenza. Canter e Ernst (34) avevano affermato nel 2004 che questi programmi non avevano un effetto cumulativo positivo sulla pressione arteriosa, ma studi e meta-analisi successive hanno condotto a conclusioni diverse:

i programmi di meditazione trascendentale avrebbero un effetto positivo controllando i distress psicologici e riducendo la pressione arteriosa anche se la riduzione globale è di entità modesta, di alcuni mmHg (35-37). Non avendo controindicazioni, né effetti avversi vengono attualmente suggeriti come un trattamento antiipertensivo complementare ad altri interventi farmacologici e/o non farmacologici (38). Dopo sedute con esercizi Tai Yeh et al (39) hanno osservato effetti positivi consistenti in riduzione della pressione arteriosa e della capacità funzionale, senza nessun effetto avverso.

Silagy e Neil (40) in una meta-analisi effettuata nel 1994 hanno riscontrato che la somministrazione di *allium* induceva effetti ipotensivi, ma da una revisione successiva della letteratura non risultava una evidenza ancora sufficiente per raccomandarne l'uso nella pratica clinica (41). Inoltre la terapia con *allium* può avere effetti indesiderati (vedi oltre)

Procedure chirurgiche

Cornu et al (42) non hanno rilevato alcun effetto positivo sui processi infiammatori, sanguinamento ed ischemia dopo interventi cardiocirurgici sulla valvola aortica col trattamento omeopatico mediante una combinazione di *Arnica montana* e *Bryonia alba* ritenute avere capacità antinfiammatoria. La preparazione con agopuntura con stimolazione elettrica avrebbe avuto invece alcuni effetti cardioprotettivi nei pazienti successivamente sottoposti a chirurgia sostitutiva valvolare (43).

Effetti collaterali ed interazioni con la terapia convenzionale

Gli effetti collaterali e quelli avversi delle CAM non vengono spesso presi in considerazione come risulta da una recente rassegna di oltre 200 trials randomizzati e controllati: nei 15 differenti interventi terapeutici non convenzionali esaminati da Turner et al nel 2010 (44) la valutazione della sicurezza risultava largamente inadeguata in termini di definizione, frequenza e gravità degli eventi avversi. E' pertanto utile esaminarli in riferimento alle malattie cardiovascolari

Omeopatia

La terapia omeopatica, di cui è ancora controversa l'equiparazione al placebo secondo le metanalisi dei trials riportate in letteratura (45,46) non risulta interferire con le procedure terapeutiche convenzionali per le malattie cardiovascolari, anche se non può essere presa in considerazione come sostitutiva di quest'ultime.

Integratori e vitamine

L'assunzione di integratori alimentari e megadosi di vitamine che possono interagire negativamente con medicinali come digossina, warfarin, sotalolo ed amiodarone è stata riportata in percentuali molto elevate dal 30 al 60% dei pazienti con malattie cardiovascolari(47), o in scompenso congestizio(48). Per es. il succo di *Citrus paradisi* (pompelmo), assunto a scopo dimagrante o per migliorare la salute dell'apparato cardiovascolare potenzia l'azione di diversi medicinali tra cui i Ca antagonisti e le statine attraverso l'inibizione dell'enzima CYP3A4 aumentando la biodisponibilità; ne può risultare ipotensione, miopatia o tossicità epatica (49-51).

Fitoterapia

L'argomento è particolarmente importante anche riguardo alle interazioni con medicinali che hanno indici terapeutici ristretti come warfarin o digitale e per i potenziali effetti tossici che ne possono derivare. Una valutazione definitiva è tuttavia difficile poiché le interazioni sono praticamente basate su dati in vitro, studi su animali o report di casi isolati (52-54). I prodotti fitoterapici da evitare nei pazienti con malattie cardiovascolari sono comunque numerosi: *Alfalfa* (erba medica), *Aloe Vera*, *Angelica*, *Bilberry* (mirtillo), *Capsicum* (peperoncino), *Fenugreek* (Trigonella f), *Zingiber officinale* (zenzero), *Gossypium* (cotone), *the verde*, *Chondrus Crispus* (alga rossa), *Laminariales-alga* (Kelp), *Amni Visnaga* (Khella), *Convallaria mayalis* (mughetto); *Ma-Huang* (Ephedra, efedrina). L'*allium* (aglio) può aumentare il rischio emorragico nei pazienti che assumono aspirina o anticoagulanti (55,56) L'*Hypericum perforatum* (St. John's wort, Erba di San Giovanni), uno dei prodotti più usati negli Stati Uniti, ritenuto efficace contro la depressione, determina interazioni multiple con i farmaci, incluso quelli cardiovascolari, attraverso induzione dell'enzima citocromo P450 l'enzima CYP3A e CYP2C9 (65-67). Nella Tabella 1 sono riportate le interazioni di prodotti fitoterapici con medicinali convenzionali usati nelle malattie cardiovascolari.

Agopuntura

Effetti avversi gravi vengono stimati in percentuali molto basse, in 0.05 eventi per 10mila trattamenti e 0.55 per 10mila pazienti sottoposti al trattamento (80). Tra questi sono riportati 191 casi di pneumotorace e 18 di emopericardio con tamponamento cardiaco (81).

Da Lau et al(82) è stato riportato il caso di un paziente portatore di ICD che aveva avuto due shocks inappropriati (il paziente in quel momento era in ritmo sinusale) dovuti all'inserimento di aghi di ago-

Tabella 1: Interazioni tra fitoterapia e medicinali convenzionali usati per le malattie cardiovascolari (Da Tachjian et al 2010 modificato)(54)

Sostanze fitoterapiche	Medicamenti convenzionali	Interazioni	Aumento	Riduzione
<i>Allium sativum</i> (Aglio-Garlic) (55,56)	- aspirina, clopidogrel, warfarin	sanguinamento	+	
<i>Crataegus</i> (Biancospino-Hawthorn) (57)	- digossina, - Ca antagonisti, - nitrati	effetti " "	+ + +	
<i>Echinaceae</i> (54)	- amiodarone, isobutilide -statine, fibrati, niacina	intervallo QT effetti epatossici	+ +	
<i>Ephedra</i> (Efedrina) (54)	- antiaritmici classe Ia e III - betabloccanti	intervallo QT azione terapeutica	+ 	-
<i>Ginkgo biloba</i> (58-62)	- aspirina, warfarin (inibizione aggregazione piastrinica)	sanguinamento	+	
<i>Glycyrrhiza Glabra</i> (Liquirizia-Licorice) (63,64)	- antiipertensivi, anticoagulanti - antiipertensivi - spironolattone, - digossina	rischio emorragico effetti " "	+ + + +	
<i>Hypericum perforatum</i> (Erba di S. Giovanni - St John's wort) (65-67)	- digossina - clopidogrel, warfarin, - sinvastatina - antiaritmici classe IA e III	concentrazione serica attività efficacia " " "	+ 	- - - -
<i>Latte di soia</i> (Soy milk) (53)	- warfarin	efficacia		-
<i>Leonurus cardiaca</i> (Cardiaca comune- Motherwort) (68)	- antitrombotici, anticoagulanti	rischio emorragico	+	
<i>Panax</i> (Ginseng) (69-73)	- warfarin - digossina	efficacia (livelli ematici falsamente elevati)		-
<i>Salvia miltiorrhiza</i> (Danshen) (74,75)	- anticoagulanti, agenti antiipertensivi digossina	sanguinamento effetti collaterali	+ +	
<i>Serenoa ripens</i> (Palmetta seghettata Saw palmetto) (76)	- anticoagulanti, antiipertensivi	sanguinamento	+	
<i>Tanacetum Parthenium</i> (Erba amara-Feverfew) (77,78)	- antiaggreganti piastrinici	rischio emorragico	+	
<i>Yohimbe</i> (Yohimbina-Yohimbine) (79)	- ACE-inibitori - betabloccanti	efficacia efficacia		- -

In corsivo il nome botanico; in parentesi il nome italiano ed il corrispondente nella letteratura anglosassone

puntura con elettrostimolazione nella parete anteriore del torace.

Conclusioni

Dall'esame della letteratura emerge un ruolo "ancillare" delle terapie alternative e complementari per le malattie cardiovascolari rispetto alle procedure terapeutiche convenzionali ormai di dimostrata efficacia ed anche rispetto all'importanza della modifica degli stili di vita per quanto riguarda la prevenzione. Gli effetti positivi sono spesso controversi e variano comunque nei vari tipi di terapia non convenzionale, mentre devono essere tenuti in considerazione i potenziali effetti negativi dovuti in particolare alle interazioni tra medicinali convenzionali e prodotti fitoterapici. E' opportuno i medici richiedano sempre ai pazienti cardiopatici se praticano terapie non convenzionali segnalando gli effetti avversi

BIBLIOGRAFIA

- 1) Pietroni PC. Beyond the boundaries: relationship between general practice and complementary medicine. *BMJ* 1992;305:564-6
- 2) Debas HT, Laxminarayan R, Straus SE. Complementary and alternative medicine. In : Jamison DT et al, editors. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd edition. Washington (DC): World Bank, 2006. Chapter 69
- 3) Lin MC, Nahin R, Gershwin ME, Longhurst JC, Wu KK. State of complementary and alternative medicine in cardiovascular, lung and blood research. Executive summary of a workshop. *Circulation* 2001; 103:2038-41
- 4) Whayne TF Jr. What should medical practitioners know about the role of alternative medicines in cardiovascular disease management ? *Cardiovascular Therapeutics* 2010;28:106-123
- 5) Fisher P, Ward A Complementary medicine in Europe. *BMJ* 1994;309:107-11
- 6) Complementary medicine is booming worldwide . *Brit Med J* 1996;313:131-3
- 7) Eisemberg DM, Davis RB, Ettner SL et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997. Results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998; 280:569-75
- 8) Barnes PM, Powell-Griner E, McFann K, Nahin RL, Editors. *Complementary and alternative Medicine use among adults, United States, 2002*. Hyattsville, M:D:: U:S: Department of Health and Human Services, Centers for disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, 2004.
- 9) Ye GY , Davis RB, Phillips RS. Use of complementary therapies in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006;96:673-80
- 10) Indagine ISTAT . Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari. 1994
- 11) Indagine ISTAT . Condizioni di salute e ricorso ai servizi sanitari.1999-2000
- 12) Rapola JM, Virtam J, Ripatti S et al. Randomized trial of alfa-tocopherol and beta-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997;349:1715-20
- 13) Omenn GS, Goodman GE, Thorquist MD et al.Effect of a combination of betacarotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5
- 14) Yan TM, Weisel RD, Mickle DAG et al. Vitamin E for coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:302-10
- 15) Morris CA, Avorn J. Internet marketing of herbal product. *JAMA* 2003;290:1505-9
- 16) Apitz-Castro R, Cabrera S, Cruz MR, Ledezma E, Jain MK. Effects of garlic extract and of three pure components isolated from it on human platelet aggregation, arachinodate metabolism, release reaction and platelet ultrastructure. *Thromb Res* 1983; 32:155-69
- 17) Charlson M, McFeren M. Garlic: what we know and what we don't know. *Arch Int Med* 2007;167:325-6
- 18) Gardner CD, Lawson LD, Block E et al. Effect of raw garlic vs commercial garlic supplements on plasma lipid concentrations in adults with moderate hypercholesterolemia: a randomized clinical trial. *Arch Int Med* 2007;167:346-53
- 19) Anderson JW, Johnstone PM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein on serum lipids. *N Engl J Med* 1995;333:276-82
- 20) Sawes FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Wiston M. Soy protein, isoflavons and cardiovascular health. *Circulation* 2006;113:1034-44
- 21) Schneider RH, Alexander CN, Staggers F, et al .Long-term effects of stress reduction on mortality in persons > or = 55 years of age with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2005;95:1060-4
- 22) Paul-Labrador M , Polk D, Dwyer JH, et al., Effects of a randomized controlled trial of transcendental meditation on components of the metabolic syndrome in subjects with coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2006 Jun 12;166:1218-24
- 23) Richter A, Herlitz J, Hjalmarson A. Effect of acupuncture in patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1991;12:175-8
- 24) Schroeder D, Weiser M, Klein P. Efficacy of a homeopathic *Crataegus* preparation compared with usual therapy for mild (NYHA II) cardiac insufficiency: results of an observational cohort study. *Eur J Heart F* 2003;5:319-26
- 25) Zanolli L. Letter to the Editor. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:509
- 26) Zick SM, Gillispie B, Aaronson KD. The effect of *Crataegus oxycantha* special extract WS 1442 on clinical progression in patients with moderate symptoms of heart failure. *Eur J Heart F* 2008;10:587-93
- 27) Tassel MC, Kingston R, Gilroy D, Lehane M, Furey A. Hawthorn (*Crataegus spp*) in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacognosy Review* 2010;4:32-41
- 28) Zheng H, Chen Y, Kwong J, Xiong W. *Shengmai*(a traditional Chinese herbal medicine) for heart failure(Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. N° CD005052
- 29) Curiati JA, Bocchi E, Freire JO,et al. Meditation reduces sympathetic activation and improves the quality of life in elderly patients with optimally treated heart failure: a prospective randomized study. *J Altern Complement Med*.2005;11(3):465-72.
- 30) Jayadevappa R, Johnson JC, Bloom BS, et al.. Effectiveness of transcendental meditation on functional capacity and quality of life of African Americans with conges-

- tive heart failure: a randomized control study. *Ethn Dis* 2007;17:72-7
- 31) Mcklin EA, Wayne PM, Kalish LA et al. Stop hypertension with the Acupuncture Research Program (SHARP): results of a randomized controlled clinical trial. *Hypertension* 2006;48:838-45
 - 32) Kaplan NM. Acupuncture for hypertension: can 2500 years come to an end ? *Hypertension* 2006;48:815
 - 33) Lee M, Kim S-Y, Park J, Kim Y-ju, Lee H, Park H-j. Acupuncture for lowering blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypert* 2009;22:122-8
 - 34) Canter PH, Ernst E. Insufficient evidence to conclude weather or not Transcendental Meditation decreases blood pressure : results of a systematic review of randomized clinical trials. *J Hypertens* 2004;22:2049-54
 - 35) Rainforth MV, Schneider RH, Nidich SI, Gaylord-King C, Salerno JW, Anderson JW. Stress reduction programs in patients with elevated blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertension Rep* 2007;9:520-8
 - 36) Anderson JW, Liu C, Kryscio RJ. Blood pressure response to transcendental meditation: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008;21:310-6
 - 37) Nidich S, Rainforth MV, Haaga DA, et al. A randomized controlled trial on effects of the Transcendental Meditation program on blood pressure, psychological distress, and coping in young adults. *Am J Hypertens* 2009;22:1326-31
 - 38) Unger T, Paulis L, Sica DA. Therapeutic perspectives in hypertension: a novel means for renin-angiotensin-aldosterone system modulation and emerging device-based approaches. *Eur Heart J* 2011;32:2739-47
 - 39) Yeh GY, Wang C, Wayne PM, Phillips R. Tai Chi exercise for patients with cardiovascular conditions and risk factors: a systematic review. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2009;29:152-60
 - 40) Silagy CA, Neil AW. A meta-analysis of the effect of garlic on blood pressure. *J Hypertens* 1994;12:463-8
 - 41) Miller LG. Herbal medicinals. Selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Int Med* 1998;158:2200-11
 - 42) Cornu C, Joseph P, Gaillard S, et al. No effect of a homeopathic combination of *Arnica montana* and *Bryonia alba* on bleeding, inflammation and ischemia after aortic valve surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69:136-42
 - 43) Yang L , Yang J, Wang Q, et al. Cardioprotective effects of electroacupuncture pretreatment on patients undergoing heart valve replacement: a randomized trial. *Ann Thor Surgery* 2010;89:781-6
 - 44) Turner LA, Singh K, Garrity C, et al. An evaluation of the completeness of safety reporting in reports of complementary and alternative medicine trials. *Complementary and Alternative Medicine* 2011;11:67
 - 45) Linde K, Clausius N, Ramirez G, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects ? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 1997;350:834-43
 - 46) Shang A, Huwiler-Muntener K, Narty L, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects ? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet* 2005;366:726-32
 - 47) Wood MJ, Stewart RL, Merry H, Johnstone DE, Cox JL. Use of complementary and alternative medical therapies in patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2003;145:806-12
 - 48) Zick SM, Blume A, Aaronson KD. The prevalence and pattern of complementary and alternative supplement use in individuals with chronic heart failure. *J Card Fail* 2005;11:586-9
 - 49) Bailey DG, Kreeft JH, Munoz C, Freman DJ, Bend JR. Grape-fruit juice-felodipine interaction: effect of naringin and 6',7'-dihydroxypergamottin in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:248-56
 - 50) Bailey DG, Malcom J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998;16:101-10
 - 51) Gross AS, Goh YD, Addison RS, Shenfield YM. Influence of grapefruit juice on cisapride pharmacokinetic. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:395-401
 - 52) Mashour NH, Lin GI, Frishman WH. Herbal medicine for the treatment of cardiovascular disease: clinical considerations. *Arch Int Med* 1998;158:2225-34
 - 53) Valli G, Giardina EG. Benefits, adverse effects and drug interaction of herbal therapies with cardiovascular effects. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1083-95
 - 54) Tachjian A, Maria V, Jahnagir A. Use of Herbal products and potential interactions in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:15-25
 - 55) German K, Kumar U, Blackford HN. Garlic and the risk of TURP bleeding. *Brit J Urol* 1995;76:518
 - 56) Rose KD, Croissant PD, Parliament CF, Levin MB. Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: a case report. *Neurosurgery* 1990;26:880-2
 - 57) Vibes J, Lasserre B, Gleye J, Declume C. Inhibition of thromboxane A2biosynthesis in vitro by the main components of *Crataegus oxyacantha*(Hawthorn) flower heads. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994; 50:173-5
 - 58) Chung KF, Dent G, McCusker M, Page GP, Barnes PJ. Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonism skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet* 1987;1:248-51
 - 59) Matthews MK Jr. Association of *Ginkgo biloba* with intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1998;50:1933-4
 - 60) Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic *Ginkgo biloba* ingestion have also occurred . *Neurology* 1996;66:1775-6
 - 61) Benjamin J, Muir J, Briggs K, Pentland B. A case of cerebral haemorrhage- can *Ginkgo biloba* be implicated ? *Post grad Med J* 2001;79:112-3
 - 62) Franzen HP, Pelgrom SMGJ, Stewart-Knox B, de Kaste D, Verhagen H. Assessment of health claims, content and safety of herbal supplements containing *Ginkgo biloba*. *Food Nutrition Research* 2010.54:5221
 - 63) Bryer-Ash M, Zechner J, Angelchik P, Maisel A. Torsade de pointes precipitated by a Chinese herbal remedy. *Am J Cardiol* 1987;60:1186-7
 - 64) Erikson JW, Carlberg B, Hilarn(?) V. Life threatening ventricular tachycardia due to liquorice-induced hypokaliemia. *J Int Med* 1999; 245:307-10
 - 65) Ye QY, Bergquist C, Gerden B. Safety of St.John's wort (*Hypericum perforatum*). *Lancet* 2000;355:576-7
 - 66) Sugimoto K, Ohmori M, Tsuruoka S. et al. Different effects of St.John's wort ofn the pharmacokinets of sinvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2001 70:518-24.
 - 67) John A, Brockmoller J, Bauer S, Maurer S, Langheinrich M, Roots I. Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St.John's wort (*Hypericum perforatum*). *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:338-45
 - 68) Zou QZ, Bi RG, Li JM et al. Effect of motherwort on blood hyperviscosity. *Am J Chin Med* 1989;17:65-70

- 69) Yuan CS, Wei G, Dey L et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:23-7
- 70) Janetzky K, Morreale AP. Probable interactions between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54:692-3
- 71) Kuo SC, Teng CM, Lec JG, Ko FN, Chen SC, W TS. Antiplatelet components in Panax Ginseng. *Planta Med* 1990;56:164-7
- 72) Becker BN, Greene J, Evanson J, Chidsey G, Stone WJ. Ginseng-induced diuretic resistance. *JAMA* 1996;276:606-7
- 73) Radad K, Gille G, Liu L, Rausch WD. Use of Ginseng in medicine with emphasis on neurodegenerative disorders. *J Pharmacol Sci* 2006;100:175-86
- 74) Chan TY. Interaction between warfarin and danshen (*Salvia miltiorrhiza*). *Ann Pharmacotherapy* 2001;35:501-4
- 75) Izzat MB, Yim AP, El-Zufari MH. A taste of Chinese medicine ! *Ann Thorac Surg* 1998;66:941-2
- 76) Bressler R. Herb-drug interactions. Interactions between saw palmetto and prescription medications. *Geriatrics* 2005;60:32-4)
- 77) Pareek A, Suthar M, Rathor GS, Bensal V. Feverfew (*Tanacetum parthemium L.*): a systematic review. *Pharmacogn Rev* 2011;5:103-10
- 78) Losche W, Mazurov AV, Heptinstall S, Gorennewegen WA, Repin VS, Till U. An extract of feverfew inhibits interactions of human platelets with collagen substrates. *Thromb Res* 1887;48:511:18
- 79) Tam SW, Wocerl M, Wyllie M. Yohimbine: a clinical review. *Pharmacol Ther* 2001;91:215-43
- 80) White A. A cumulative review of the range and incidence of significant adverse events associated with acupuncture. *Acupunct Med* 2004;22:122-33
- 81) Kim JH, Kim SH, Lec YJ, Hong JS, Ahm R, Hong ES. Hemopericardium following acupuncture. *Yonsey Med J* 2011;52:207-9
- 82) Lau EW, Birnic DM, Lemery R, Tang ASL, Gree MS. Acupuncture triggering inappropriate ICD shocks. *Europace* 2005; 7:85:6

COMMENTO

E' molto utile la breve revisione su medicina complementare ed alternativa in ambito cardiovascolare perché affronta argomenti poco conosciuti e spesso sottovalutati dal cardiologo clinico.

Rilevante è la segnalazione che presidi fitoterapici molto diffusi come i preparati a base di aglio possono interferire in modo pesante con terapie cardiovascolari altrettanto diffuse ed importanti (vedi anticoagulanti). Il paziente non accenna solitamente all'utilizzo abituale di prodotti alternativi e non è prassi normale per il medico indagare in tal senso. Una maggiore attenzione al problema sarebbe quanto mai auspicabile. La ricca bibliografia raccolta dall'autore consente un opportuno approfondimento.

Due considerazioni nascono spontanee. La fitoterapia ha tradizioni millenarie e vanta effetti farmacologici reali. In alcuni casi l'uso combinato di farmaci e di presidi fitoterapici potrebbe tornare utile per migliorare l'efficacia delle cure ed in qualche caso ridurre possibili effetti collaterali ed indesiderati del farmaco.

E' difficile ragionare in termini di medicina basata sulle evidenze quando si parla di terapie talvolta molto individualizzate. Per una stessa patologia, in pazienti diversi, i rimedi possono essere completamente differenti con un ruolo non secondario svolto dal colloquio motivazionale e dalle tecniche di rilassamento. Probabilmente l'effetto placebo gioca un ruolo non secondario ma se il paziente ne trae beneficio e non ne deriva danno per il suo stato di salute od ostacolo alla guarigione, sembra proficuo adottare un atteggiamento non preclusivo e possibilista.

Rischi e benefici nell'indirizzo alle cure termali per il paziente cardiopatico

Risks and benefits into thermal treatment for cardiopatic patients

Sirio Simplicio*, Riccardo Guglielmi**, Stefano Castaldo***,
Gian Paolo Cioccia****, Elisa Arena*****, Massimo Piccioni*****

* Medico Legale – Dottorato in cardiologia, Bari

** Responsabile Attività Cardiologiche Ambulatoriali, U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Bari

*** Coordinatore Regionale Medico-legale, INPS Campania

**** Dirigente medico I livello – Coordinamento Generale Medico-legale, INPS

***** Specializzanda in Medicina Legale - Facoltà di medicina e chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore Roma

***** Coordinatore Generale Medico-Legale INPS

Tra le prestazioni temporanee, non pensionistiche erogate dall'INPS (nonché dalle ASL) si colloca la concessione delle cure termali finalizzate alla riabilitazione del lavoratore con patologie reumatiche o broncopolmonari. Dinnanzi alla decisione sulle loro erogazione, però, il sanitario ha l'obbligo di valutare gli eventuali rischi e benefici legati al termalismo; particolare rilievo, in tale ottica, riveste la gamma di affezioni cardiocircolatorie che vengono pertanto analizzate nel presente lavoro.

Among temporary INPS's treatment, there are thermal therapy admission. The aim is to rehabilitate workers with rheumatic or bronchus-polmonary disease. Medical personnel must value risks and benefits of spa treatment. In this point of view, very relevant are cardiac disease; so, Authors analyse cardiological aspects of thermalism.

(It J. Practice Cardiol. 2/2013) - <http://www.ancecardio.it>

Introduzione

Le cure termali sono una riconosciuta ed efficace forma terapeutica e rappresentano un valido presidio per prevenire, ritardare o curare forme morbose particolari. Esse costituiscono una prestazione temporanea e non pensionistica che l'Istituto Nazionale di Previdenza Sociale può facoltativamente erogare nell'ottica della prevenzione o rimozione dell'invalidità dei propri assicurati. Ai sensi del R.D.L. 1827/35 (successivamente richiamato dalla L.638/83, istitutiva del termalismo INPS), esse possono essere concesse infatti nei casi in cui sia possibile evitare o ritardare l'evoluzione di una patologia che condurrà presumibilmente il lavoratore a divenire invalido, nonché nei casi in cui possa essere eliminata o attenuata una invalidità già conclamata (1).

Queste cure sono divenute a carico delle ASL con la legge 883/78 di riforma del SSN ed entrate di diritto nei L.E.A. (livelli essen-

ziali di assistenza, istituiti con DPDM 29/11/2001); l'INPS, invece, dopo visita medico legale, ha il potere di sgravare il lavoratore accollandosi l'onere delle spese di soggiorno (vitto e alloggio presso gli stabilimenti convenzionati).

La medicina termale

La crenoterapia (sinonimo di terapia termale; crenè=sorgente) è una disciplina che utilizza i mezzi di cura naturali (acque termali, fanghi, grotte) a scopo terapeutico, preventivo o riabilitativo. Alcuni dei metodi che si possono utilizzare in una stazione termale sono rappresentati da fanghi, immersioni in acque minerali, inalazioni di gas naturali e sono indicati per una vasta gamma di patologie: cardiocircolatorie, respiratorie, ecc (v. oltre). Queste terapie possono essere prescritte e somministrate, rigorosamente sotto controllo medico, in

Key words:
cardiopatie, pressione arteriosa, cure termali, cardiologia forense

@ 2013 ANCE
Ricevuto il 16/2/2013
accettato il 18/5/2013

Corresponding author:

RICCARDO GUGLIELMI
VIA PEUCETIA 96-
70126 BARI.
TEL 380963003
R.GUGLIELMI@TIN.IT

qualsiasi stagione dell'anno (anche se i migliori risultati sono stati osservati tra maggio e settembre); le stazioni termali, inoltre, devono possedere requisiti, regolamenti ed essere gestite con personale equiparabile ad altri centri sanitari (2).

Si riconoscono due modalità di crenoterapia: interna ed esterna. Al primo gruppo appartengono,

- Idropinoterapia: somministrazione di acqua minerale da bere
- Irrigazioni: vaginali, nasali, orali, intestinali o retali
- Inalatoria: aerosol con acque caldo-umide, minerali, sulfuree
- Insufflazioni: ad esempio timpaniche
- Politzer crenoterapico solfureo: deglutizioni a narici chiuse, con acqua sulfurea
- Cateterismo tubarico endotimpanico

Il secondo gruppo (esterna), invece, comprende

- Balneoterapia: immersioni in acqua, idromassaggio, docce, ginnastica vascolare, iniezioni di acqua minerale
- Antroterapia (o grottoterapia): nelle grotte
- Peloidoterapia: utilizzo dei fanghi
- Talassoterapia: che sfrutta l'azione complementare di fattori ambientali e climatici (in particolare del clima marino), l'elioterapia ed altri fattori crenoterapici (come le sabbie o la balneoterapia con acqua di mare).

In particolare, poi, il termine idroterapia qualifica le cure che sfruttano le proprietà fisiche dell'acqua (di fonte o minerale). Esistono poi la fisioterapia termale e la crenofisioterapia: la prima indica tutte le terapie riabilitative termali associate alla crenoterapia (ad esempio il massaggio dopo i fanghi), la seconda comprende tutte le metodiche fisiche svolte in ambiente termale (ad esempio la chinesiterapia effettuata in acqua minerale).

Modalità operative per i sanitari: indicazioni e controindicazioni

Nel ribadire che la finalità è quella di prevenzione e di conseguenza – in via indiretta – quella di riduzione dell'elargizione di prestazioni pensionistiche, occorre specificare che si tratta di una prestazione non obbligatoria, che l'INPS ha facoltà di fornire in via strumentale rispetto ai propri fini istituzionali ed a proprio vantaggio; questa circostanza fa sì che, a fronte di un diniego, non esiste possibilità di un ricorso dinanzi ad un Giudice del Lavoro (essendo ammessi, piuttosto, riesami presso la Dir. Gen. del-

l'Istituto) (3).

Su queste basi, i medici dell'Ente sono chiamati a valutare con discrezionalità le indicazioni cliniche, le eventuali controindicazioni e le indicazioni medicolegali. Sotto il profilo amministrativo, invece, i parametri sono i medesimi di parecchie altre situazioni previdenziali dell'Istituto: lavoratori con almeno 5 anni di assicurazione presso l'INPS (di cui almeno 3 nell'ultimo quinquennio); la prestazione, poi, potrà essere concessa, salvo casi eccezionali, per un massimo di 5 anni.

Il Decreto Ministeriale 15 dicembre 1994 – e ss. proroghe – ha indicato una lista di patologie per le quali il S.S.N. assicura la concessione di cure termali (4).

- **malattie reumatiche:**
 - osteoartrosi ed altre forme degenerative;
 - reumatismi extra articolari.
- **malattie delle vie respiratorie:**
 - sindromi rinosinusitiche-bronchiali croniche;
 - bronchiti croniche semplici o accompagnate a componente ostruttiva (con esclusione dell'asma e dell'enfisema avanzato, complicato da insufficienza respiratoria grave o da cuore polmonare cronico).
- **malattie dermatologiche:**
 - psoriasi (esclusa la forma pustolosa, eritrodermica);
 - eczema e dermatite atopica (escluse le forme acute vescicolari ed essudative);
 - dermatite seborroica ricorrente.
- **malattie ginecologiche:**
 - sclerosi dolorosa del connettivo pelvico di natura cicatriziale e involutiva;
 - leucorrea persistente da vaginiti croniche aspecifiche o distrofiche.
- **malattie o.r.l.:**
 - rinopatia vasomotoria;
 - faringolaringiti croniche;
 - sinusiti croniche;
 - stenosi tubariche;
 - otiti catarrali croniche;
 - otiti croniche purulente non colesteatomatose.
- **malattie dell'apparato urinario:**
 - calcolosi delle vie urinarie e sue recidive.
- **malattie vascolari:**
 - postumi di flebopatie di tipo cronico (o insufficienze venose, ndr).
- **malattie dell'apparato gastroenterico:**
 - dispepsia di origine gastroenterica e biliare;
 - sindrome dell'intestino irritabile nella varietà con stipsi.

Accanto a questo profilo clinico, è doveroso richia-

mare che, in un'ottica più prettamente medico legale, non tutte le patologie sopraelencate possono trovare coinvolgimento nelle cause di invalidità pensio-nabile INPS, ancor più laddove poste in relazione alle specifiche attitudini del lavoratore. Ne consegue che l'Ente ha ritenuto di dare accesso alle prestazioni solo agli assicurati con affezioni reumatiche e broncopolmonari croniche non specifiche, con potenzialità invalidanti, e solo nel momento in cui sia ipotizzabile un ruolo preventivo o riabilitante (quand'anche parziale) dei trattamenti balneo-termali. Più nel dettaglio, il medico chiamato al giudizio sull'idoneità all'accesso al termalismo, dovrà necessariamente percorrere i seguenti step clinici e valutativi (5). In sintesi:

- 1) impegno funzionale della patologia di base
- 2) possibilità di beneficio con la balneo-fango-terapia
- 3) esclusione delle forme croniche/stabilizzate
- 4) individuazione di forme in cui l'artrosi non rappresenti la forma principale
- 5) estensione della patologia all'attività lavorativa ed alla specifica mansione
- 6) individuazione della terapia termale più idonea
- 7) valutazione di concessione nei confronti di soggetti già titolari di assegno di invalidità
- 8) esclusione o differimento in presenza di controindicazioni cliniche, rispettivamente permanenti o temporanee (v. oltre)
- 9) priorità per soggetti giovani (maggiormente responsivi) e situazioni cliniche più facilmente aggredibili col termalismo
- 10) idonea documentazione clinico/strumentale delle patologie riscontrate
- 11) eventuale osservazione di un esame ECG recente, la cui produzione è obbligatoria per gli ultracinquantenni

Come è stato possibile notare in precedenza, lo stesso D.M. 15.12.94 ha presentato alcune controindicazioni all'esecuzione delle cure (v. vie respiratorie e dermatologia). L'INPS è poi voluta entrare ancor più nello specifico (4) chiarendo quali situazioni cliniche sono ritenute dalla comunità scientifica controindicate all'esposizione ai trattamenti termali. In tale ottica, largo spazio hanno trovato le patologie cardiovascolari, oggetto del presente lavoro scientifico.

Le **fango – balneo e grotto terapie** trovano controindicazione di fronte a tutte le patologie avanzate che portino a scadimento delle condizioni generali del soggetto; in particolare, in caso di:

- cardiopatie
o miocardiopatie medio-gravi

o cardiopatie in fase di scompenso cardiocircolatorio
o cardiopatie ischemiche
o infarto miocardico acuto

- **tromboflebiti in fase acuta**
- **neoplasie in fase di trattamento**
- **malattie infettive e contagiose**
- **insufficienza respiratoria grave**
- **tubercolosi in atto e fino a 2 mesi dopo la guarigione clinica**
- **insufficienza renale medio-grave**
- **diabete mellito non compensato**
- **nefropatie acute**
- **manifestazioni emorragiche in atto o recenti**
- **gravidanza o allattamento**
- **ulcera gastroduodenale in fase attiva**
- **malattie cutanee ripugnanti**

Per le seguenti patologie, invece, l'idoneità al termalismo va valutata caso per caso:

- **esiti di infarto miocardico acuto**
- **nefropatie croniche**
- **disturbi mentali e epilessia**

È palese, infine, che alcune situazioni cliniche possono trovare una controindicazione sono temporanea all'esecuzione delle cure, che dovrà essere pertanto differita nel tempo (ad es. sindrome di Tako-Tzubo, disfunzione ventricolare transitoria) (6,7). Non vi è una controindicazione assoluta per soggetti con ipertensione arteriosa senza danno d'organo, difetti valvolari o ipotensione arteriosa; unica raccomandazione in questi casi (preferibilmente da esplicitare nella prescrizione) potrà essere quella di misurazioni frequenti della P.A., idratazione frequente e non esposizione a temperature estreme.

Aspetti di fisiologia cardiaca

L'esposizione a condizioni disagiate (quali temperature elevate o esercizi intensi) è sovente responsabile di importanti variazioni funzionali a livello cardiovascolare. La ragione di tali fenomeni può individuarsi nell'aumento della temperatura del nucleo corporeo, che porta a dispersione termica periferica, accompagnata da abbondante sudorazione.

In particolare, tale aumento di temperatura determina una significativa differenza tra nucleo e livello cutaneo. Questo comporta una maggiore richiesta di lavoro cardiaco volto all'ottenimento di una rapida dispersione termica cutanea, che può risultare eccessivo per un cuore malato richiedendo, peraltro, un notevole ritorno venoso non sempre supportabile 8.

All'aumentare del flusso cutaneo, il letto vascolare della pelle si riempie di un grande volume di sangue, riducendo sia il volume ematico presente a livello centrale che il riempimento cardiaco: la gettata sistolica diventa più piccola e, per mantenere la gettata cardiaca, viene richiesto un incremento della frequenza; il tutto aggravato dalla possibile riduzione del volume plasmatico qualora le grandi quantità di liquido e di sali non vengano rimpiazzate.

Poiché con il sudore si perde soprattutto Na⁺, una quota sproporzionata dell'acqua emessa viene sottratta al liquido extracellulare, e quindi anche al plasma.

Durante l'esposizione al caldo diverse risposte riflesse contribuiscono a mantenere il riempimento cardiaco, la gettata cardiaca e la pressione arteriosa. Le vene cutanee si costringono e – poiché la maggior parte del volume ematico è contenuta nelle vene – la loro costrizione rende il letto cutaneo meno distensibile e riduce il ristagno del sangue in periferia.

I flussi splancnico e renale si riducono in proporzione all'entità dello stress termico; ciò comporta da un lato la deviazione di una maggiore frazione della gettata cardiaca alla cute e ai muscoli e, dall'altro, una riduzione dell'intrappolamento del sangue in quest'area dovuta alla estrema distensibilità dei vasi dell'area splancnica, contribuendo in tal modo a compensare la riduzione del volume centrale dovuto alla perdita di liquido e all'accumulo nella circolazione cutanea. Dato il ruolo essenziale del flusso cutaneo nella termoregolazione durante lo stress termico, il controllo del circolo favorisce la compromissione dei flussi renale e splancnico, per ottenere l'omeostasi. Per livelli esagerati di stimolazione cardiovascolare ovvero di fronte a pazienti in condizioni fisiologiche insufficienti, però, anche il flusso cutaneo risulta pregiudicato (8).

In tema di esagerata dispersione di Na⁺ con il sudore, infine, occorre sottolineare il ruolo svolto dall'aldosterone, la cui secrezione aumenta in risposta alla deplezione dello ione e come effetto diretto dell'esposizione al caldo.

Effetti fisiopatologici e rischi cardiovascolari delle cure termali

I pazienti di età avanzata, con scarsa abitudine all'esercizio fisico ed all'esposizione a temperature elevate, hanno una minor capacità fisiologica di risposta termoregolatoria per l'adattamento al caldo (in termini di controllo della sudorazione e di risposta cardiovascolare). Ad esempio, in un soggetto di 65 anni la sensibilità alla sudorazione è ridotta della metà rispetto ad un giovane di 25 anni.

Inoltre, molti farmaci inibiscono la sudorazione: anticolinergici come atropina e la scopolamina, glu-

tetimide (sonnifero), antidepressivi triciclici, fenotiazine, (tranquillante e antipsicotico) e antistaminici. L'uso di queste sostanze è associato a colpo di calore; soggetti in trattamento con tali principi attivi saranno, quindi, a rischio di eventi avversi durante l'esecuzione del termalismo. L'insufficienza cardiaca congestizia, nonché alcune malattie della pelle (ittiosi, displasia ectodermica anidrotica), compromettono la sudorazione, per cui, in questi pazienti, l'esposizione al caldo può far salire la temperatura corporea a livelli di allarme. La termoregolazione può essere compromessa in corso di patologie nervose che interessano le strutture presenti a livello troncoencefalico (frequentemente associate a perdita dei ritmi circadiani) (14).

Soggetti defedati, neonati, donne in gravidanza, stadi terminali, anziani sono chiaramente meno in grado di controllare la temperatura corporea.

Gli effetti dannosi dello stress da calore si manifestano attraverso il sovraccarico cardiovascolare, la perdita di liquidi ed elettroliti e (in particolare nel colpo di calore) danni ai tessuti. Basta elencare, in questa sede: la sincope da calore (insufficienza circolatoria dovuta al ristagno del sangue nelle vene periferiche, con riduzione del ritorno venoso e del riempimento diastolico del cuore, quindi una caduta della gittata cardiaca e della pressione arteriosa); perdita di acqua e sali per esposizione al caldo; colpo di calore (ipertermia e gravi disturbi nervosi, con perdita di coscienza e spesso convulsioni); iperpiressia o ipertermia maligna.

I benefici cardiovascolari delle cure termali

Accanto ai benefici illustrati nei paragrafi iniziali, ve ne sono altri di particolare interesse cardiologico: l'aumento del flusso sanguigno e la riduzione della pressione arteriosa. Peraltro, trattamenti indicati per il benessere psico-fisico possono avere risvolti indiretti sulle patologie cardiovascolari.

Nel dettaglio, l'idromassaggio con acqua termale è indicato per combattere l'insufficienza venosa e linfatica delle gambe e disturbi della circolazione, varici, eczemi da stasi, postumi di flebopatie di tipo cronico. Grazie alla pressione idrostatica del getto d'acqua termale ed alla temperatura mantenuta costante sui 34° - 36°C si è riscontrato un effetto locale di stimolazione della microcircolazione, un generale rilassamento della muscolatura ed un calo della pressione arteriosa. Le acque impiegate per l'apparato cardiovascolare sono le carboniche. A seguito di immersione in acque carboniche si osserva, infatti, l'apertura dei circoli arteriosi collaterali nonché un'attivazione dei capillari di vasocostrizione venosa. Grazie a questi benefici si determina un abbassamento della pressione arteriosa e un aumento di ritorno

venoso verso il cuore, oltre ad un aumento di afflusso e deflusso di sangue nel circolo periferico.

I benefici terapeutici della fangoterapia, invece, così come quelli della balneoterapia e dell'antroterapia, riconoscono un comune denominatore terapeutico nel calore. Tali forme di termoterapia esogena determinano nell'organismo trattati azioni miorilassanti e decontratturanti che, associate ad attivazione ipofisaria con liberazione di ormoni e di peptidi oppioidi, provocano immediato beneficio analgesico, modificazione di condizioni muscolari anormali e mobilitazione articolare, vasodilatazione arteriolo-capillare indotta dall'applicazione del mezzo termale e spinta al miglioramento del trofismo tessutale, con conseguente azione di ostacolo al progredire del processo degenerativo (10,11). Accanto ai fenomeni di vasodilatazione cutanea vanno valutate le modificazioni della pressione arteriosa, che in genere si manifestano nella quasi totalità dei soggetti sottoposti alla cura, specie se ipertesi; studi sull'antroterapia e lutoterapia hanno evidenziato una caduta della pressione arteriosa, sia diastolica che sistolica, risultata molto evidente nei soggetti affetti da ipertensione arteriosa (12,13).

Le variazioni funzionali cardiocircolatorie indotte dalla fangobalneoterapia possono ricondursi essenzialmente a tre fattori: calore, pressione idrostatica e componenti chimico-fisiche delle acque oligominerali e dei fanghi. I primi due sono considerati fattori aspecifici e comuni ai vari tipi di fangobalneoterapia, mentre il terzo è un fattore specifico di ciascun tipo di acqua o fango termale (13). L'azione del calore si svolge attraverso meccanismi locali biochimici (soprattutto con liberazione di sostanze vasoattive) e neuro-umorali della termoregolazione (15). I principali effetti a beneficio dell'apparato cardiocircolatorio sono dati da incremento della frequenza cardiaca, aumento della velocità di circolo, vasodilatazione periferica pluridistrettuale con diminuzione delle resistenze vascolari periferiche ed abbassamento della pressione arteriosa. A questi vanno aggiunte le variazioni del ricambio idro-elettrolitico (dipendenti dall'incremento diaforetico) e la riduzione della viscosità ematica, che vanno ad influenzare direttamente o indirettamente la circolazione locale e generale. La pressione idrostatica provoca un aumento della vis a tergo con conseguente aumento del ritorno venoso al cuore (pre-carico) e quindi della gittata sistolica in caso di bagni parziali limitati alle regioni inferiori del corpo.

Nei bagni totali, invece, con immersione pertanto anche del torace, a tali fenomeni si oppone una diminuzione della vis a fronte a causa della ridotta mobilità toraco-diaframmatica con decremento del pre-carico e gittata sistolica.

Infine, gli effetti cardiocircolatori legati alle caratteristiche chimico-fisiche delle acque e dei fanghi di-

pendono dalle specifiche azioni effettuate dai vari elementi che caratterizzano la struttura chimica dei mezzi termali; in letteratura (10,11,16) è riferito che la radioattività naturale delle acque e dei fanghi costituisce un fattore capace di apportare o potenziare le proprietà vasoattive della crenoterapia, in virtù della sua azione equilibratrice sul sistema nervoso vegetativo e della capacità correttiva degli stati di ipersimpaticotomia. Un'influenza diretta sul sistema nervoso sembra, inoltre, avvalorata dalla facile solubilità del radon nei lipidi cerebrali, potendosi realizzare un fenomeno simile a quello comune ai farmaci ipnotici. Un recente studio (9) ha confermato che le acque oligominerali radioattive presentano caratteristiche chimiche, chimico-fisiche e fisiche che conferiscono la capacità di esplicare effetti antiinfiammatori utili in varie malattie artroreumatiche, nonché un effetto ipotensivo e sedativo ben evidente in soggetti ipertesi (un'azione moderatrice della fangobalneoterapia radioattiva sul simpatico vasale con effetto vasodilatatore ed ipotensivo).

La pressione – sia sistolica che diastolica – subisce, dopo il trattamento fango-balneoterapico, una sistematica riduzione statisticamente significativa nei soggetti ipertesi in terapia farmacologica, mentre negli ipertesi non in terapia farmacologica tale riduzione risulta significativa solo nei primi giorni di terapia termale. Si evidenzia, pertanto, un probabile effetto sinergico tra la terapia termale e quella farmacologica, quando associate. Infine, come riportato in letteratura, nei soggetti normotesi le variazioni pressorie risultano modeste e quasi mai significative, così come negli ipotesi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) A. Loizzi; prevenzione e cura dell'invalidità pensionabile, in Elementi di Medicina Sociale e Assicurativa nei settori di interesse dell'INPS; Roma, 1974.
- 2) Messina b, Turri G; Medicina termale e termalismo; in Caleidoscopio n°132, Genova, 1999.
- 3) C. Catalano, G. Vitiello; la consulenza tecnica medico-legale nelle prestazioni erogate dall'INPS, Giuffrè Ed, Milano, 2004; pp175, 291-296.
- 4) D.M. 15 dicembre 1994; Elenco delle patologie che possono trovare reale beneficio dalle cure termali; con successive proroghe: D.M. Sanità 22 marzo 2001, D.M. Salute 14 dicembre 2006.
- 5) Coordinamento Generale Medico legale INPS; Msg n°23 del 11 aprile 2003; Cure balneo termali in regime di Assicurazione Generale Obbligatoria: disposizioni integrative e chiarimenti. Attività termale 2003.
- 6) Simplicio S, Guglielmi R; Aspetti previdenziali della sindrome di Tako-Tsubo". Italian Journal of Practice Cardiology; Anno10, n°1, gennaio-marzo 2011; pagg.62-67.
- 7) Cioccia GP, Guglielmi R, Simplicio S, Valutazione medico-legale dell'incapacità lavorativa temporanea nel paziente con cardiopatia ischemica"; Italian Journal of Practice Cardiology; Anno 7, n°2, giugno-settembre 2008; pagg. 35-38.

- 8) R. Rhoades e Turner; Fisiologia medica, Edises, 1996, pp606 e ss
- 9) M. Costantino, G. Nappi, F. Rossi, E. Lampa, F. Rossi; Attività antiinfiammatoria e modificazioni della pressione arteriosa indotte dalla fango-balneoterapia con acque oligominerali radioattive delle terme di Lurisia: studio clinico-sperimentale; Med. Clin. Term. 42: 33, 1998.
- 10) Nappi G.: Medicina e Clinica Termale. Ed. Tip. La Commerciale, 1996.
- 11) Messina B., Grossi F.: Elementi di Idrologia Medica. Ed. SEU, Roma 1984.
- 12) Zancan L.: Risposte dell'organismo umano al calore durante il trattamento terapeutico con fanghi, grotte umide. Clin. Term. 28: 158, 1980.
- 13) Canzi P., Arcangeli P.: Modificazioni della pressione arteriosa, frequenza cardiaca e frequenza respiratoria nel paziente termale sottoposto a lutobalneoterapia. Med. Clin. Term. 16/17: 133-141, 1991.
- 14) Rossi F.: Le basi biologiche della terapia termale. Clin. Term. 45: 227-230, 1992.
- 15) De Gregorio G.: Fangoterapia ed apparato cardiocircolatorio. Clin. Term. 35: 83-98, 1982.
- 16) Perroni G.L.: L'idroterapia radioattiva nell'ipertensione arteriosa. Friuli Medico 14: 3-9, 1959.

COMMENTO

Gli Autori presentano un articolo originale, inerente una tematica di non troppo frequente riscontro in cardiologia, ma che dovrebbe far riflettere il cardiologo del territorio per i numerosi aspetti cardiocircolatori che si possono nascondere dietro l'indirizzo di un paziente avviato alle cure termali. È degno di nota, infatti, che il presente articolo abbia sottolineato la interdisciplinarietà che si presenta nel momento in cui accede al termalismo un soggetto affetto da patologie apparentemente molto distanti dalla nostra pratica clinica.

Diagnosi di compromissione del flusso arterioso coronarico in pazienti diabetici affetti da angina in assenza di ostruzione coronarica.

Diagnosis of coronary artery flow impairment in diabetic patients with angina in the absence of coronary artery disease.

Vincenzo Sucato, Salvatore Evola, Giuseppina Novo, Giuseppe Riccardo Tona, Rosaria Linda Trovato, Giuliana Pace, Angelo Quagliana, Giuseppe Inga, Serena Magro, Pasquale Assennato, Salvatore Novo

Istituzione: Centro per la Diagnosi Precoce di Aterosclerosi Preclinica e Pluridistrettuale e per la Prevenzione Secondaria, UOC di Cardiologia, AOU Policlinico "P. Giaccone", Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica (DIMIS), Università di Palermo

Introduzione: Lo studio è finalizzato a valutare, in pazienti con dolore toracico, ma con arterie coronariche indenni, l'impatto del diabete mellito sul microcircolo coronarico. Vogliamo inoltre valutare se esista una correlazione tra i dati ottenuti alla scintigrafia miocardica e gli indici coronarografici utilizzati.

Materiali e metodi: Sono stati introdotti nel nostro studio 316 pazienti con dolore toracico e coronarie indenni, mediante un'analisi retrospettiva. Nell'ambito dei pazienti con dolore toracico abbiamo valutato due popolazioni: i pazienti diabetici (72 pazienti - 34,6%) ed i pazienti non diabetici (136 pazienti - 65,4%). Sulle immagini angiografiche dei pazienti sono stati valutati, sulle tre arterie epicardiche, gli indici di Gibson (TFC, MBG), l'indice di Yusuf (TMBS) e il Total Timi Frame Count (TTFC) introdotto da noi.

Risultati: I pazienti con scintigrafia miocardica positiva avevano un TMBS più basso e correlando il TMBS ed il TTFC si assisteva ad una correlazione inversamente proporzionale tra questi due indici. Analizzando i pazienti con dolore toracico e diabete si è visto che hanno TFC e TTFC aumentato mentre il MBG e TMBS è diminuito sulle tre arterie epicardiche.

Conclusioni: L'analisi dei dati di TFC e MBG dei pazienti diabetici e non diabetici che con dolore toracico ci consente di affermare che i diabetici presentano un'alterazione maggiore del microcircolo. Inoltre lo studio del microcircolo effettuato paragonando scintigrafia miocardica e coronarografia mostra una buona correlazione tra le due metodiche.

Aims: The study aims at the evaluation, in patients with chest pain and uninjured coronary arteries, the impact of diabetes mellitus on coronary microcirculation. Moreover we want to verify whether a correlation between myocardial scintigraphy results and coronary angiography or not.

Methods: We introduced 316 patients with chest pain and uninjured coronary arteries in our study with a retrospective analysis. We compared scintigraphy results with the angiographic indexes in the population with chest pain and uninjured coronary arteries. Then we evaluated two populations in patients with chest pain: diabetic patients (72 patients - 34.6%) and non-diabetic (137 patients - 65.4%). On angiographic images of patients we evaluated, on the three epicardial arteries, the Gibson's indexes (TFC, MBG) the Yusuf index (TMBS) and a new index: Total Timi Frame Count (TTFC).

Results: The patients with a positive myocardial scintigraphy had a lowest TMBS and correlating TMBS and TTFC observed an inversely proportional correlation between these two indices. We analyze diabetic patients with chest and we showed that TFC and TTFC have increased while MBG and TMBS decreased in the three epicardial arteries.

Conclusions: The use of coronary angiography indices like TFC and TTFC, introduced by us, may be a useful parameter to evaluate coronary microvascular alterations. Myocardial Blush Grade and Total Myocar-

Key words:
Diabetes – Chest pain – Microcirculation – Coronary angiography

@ 2013 ANCE
Ricevuto il 4/3/2013
accettato il 23/5/2013

Corresponding author:

VINCENZO SUCATO
VIA GIUSEPPE LONGO N. 38,
90036 - MISILMERI,
TEL.3334605281,
E MAIL: ODISSEOS86@ALICE.IT

dial Blush Score has proved a reliable marker of microvascular dysfunction correlated well with the TFC and scintigraphy findings. These studies, therefore, can be used as a source predictive of future coronary artery disease.

(*It J. Practice Cardiol. 2/2013*) - <http://www.ancecardio.it>

Introduzione

L'importanza del diabete nelle alterazioni delle coronarie è stata ampiamente dimostrata soprattutto nella patologia aterosclerotica che causa come evento patogenetico l'occlusione coronarica causando come manifestazione clinica eclatante la comparsa del dolore anginoso.

Il diabete determina alterazioni anche a carico dei piccoli vasi in diversi distretti dell'organismo (retina, reni, nervi), per cui è ragionevole ipotizzare che anche il microcircolo coronarico possa essere bersaglio degli effetti sfavorevoli dell'iperglicemia cronica e delle altre alterazioni metaboliche associate alla malattia diabetica. Diversi studi hanno dimostrato una ridotta capacità di vasodilatazione del microcircolo coronarico in pazienti con diabete sia tipo 1 sia tipo 2, pur in assenza di lesioni dei grossi rami epicardici.

Non sempre dunque i pazienti diabetici con dolore toracico, sottoposti a coronarografia, presentano un albero coronarico con stenosi significativa o occlusioni, ma presentano un albero coronarico indenne da stenosi (1).

Lo scopo di questo studio è di valutare, in pazienti con dolore toracico sottoposti a coronarografia che ha mostrato coronarie indenni da stenosi, l'impatto del diabete sulla funzione del microcircolo coronarico tramite gli indici di Gibson (TIMI Frame Count e Myocardial Blush Grade), l'indice di Yusuf (Total Myocardial Blush Score) e un nuovo indice che abbiamo immaginato, sulla base dell'esperienza di Yusuf: il Total TIMI Frame Count (TTFC) ottenuto dalla somma dei TFC sulle tre arterie coronariche principali; questo indice rappresenta un nuovo metodo per studiare il microcircolo coronarico. A questo punto abbiamo valutato il ruolo del microcircolo coronarico, utilizzando l'imaging nucleare (scintigrafia miocardica) e confrontato i risultati ottenuti con la valutazione del flusso coronarico ottenuto utilizzando gli indici coronarografici sopracitati.

Metodi di studio

La popolazione esaminata comprende 316 pazienti (173 maschi, 143 femmine) che tra il Gennaio 2004 e il Maggio 2011 sono stati ricoverati presso la nostra U.O.C. di Cardiologia e presso l'U.O.C. del Policlinico Paolo Giaccone, Palermo. La popolazione

è stata sottoposta a studio coronarografico che ha rilevato coronarie indenni da stenosi; su questa popolazione sono stati presi in considerazione i fattori di rischio cardiovascolare e le terapie effettuate ed è stata effettuata, su un gruppo di pazienti, la scintigrafia miocardica.

All'interno di questa popolazione hanno dolore toracico 208 pazienti (65,8 %) mentre 108 pazienti (34,2%) non hanno dolore toracico e si sottopongono a coronarografia come valutazione preoperatoria. Nell'ambito dei pazienti con dolore toracico abbiamo valutato due popolazioni: pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 che risultano essere 72 (34,6%) ed i pazienti che non hanno il diabete che risultano essere 136 (65,4 %). Sulle immagini angiografiche di ciascun paziente sono stati calcolati il TIMI Frame Count e il Myocardial Blush Grade. Il TIMI Frame Count è stato calcolato sui tre rami coronarici principali (IVA, RCA, CX), utilizzando il protocollo descritto da Gibson e coll. (2)

Il Myocardial Blush Grade è stato anche calcolato sui tre rami coronarici principali (IVA, RCA, CX), seguendo scrupolosamente il protocollo descritto da Gibson e coll. e in particolare nella distinzione tra MBG 3 e MBG 2. Inoltre abbiamo utilizzato un nuovo indice proposto da Yusuf Atmaca e coll. il Total Myocardial Blush Score (TMBS), che non è altro che la somma del myocardial blush grade di ciascun territorio coronarico (3). Sulla scorta dell'esperienza di Yusuf e coll. abbiamo immaginato di poter valutare un altro indice il Total Timi Frame Count (TTFC) risultante dalla somma dei timi frame count delle tre coronarie.

Analisi statistica

Per determinare la significatività statistica delle differenze tra variabili continue nei sottogruppi analizzati è stato utilizzato il t-test di Student; per le variabili dicotomiche test chi quadro o test esatto di Fisher quando appropriato; un valore di $p < 0,05$ è stato considerato significativo.

Risultati

Il nostro studio è partito dall'analisi delle scintigrafie miocardiche nei pazienti che hanno dolore toracico (208 pazienti). I pazienti che hanno eseguito la

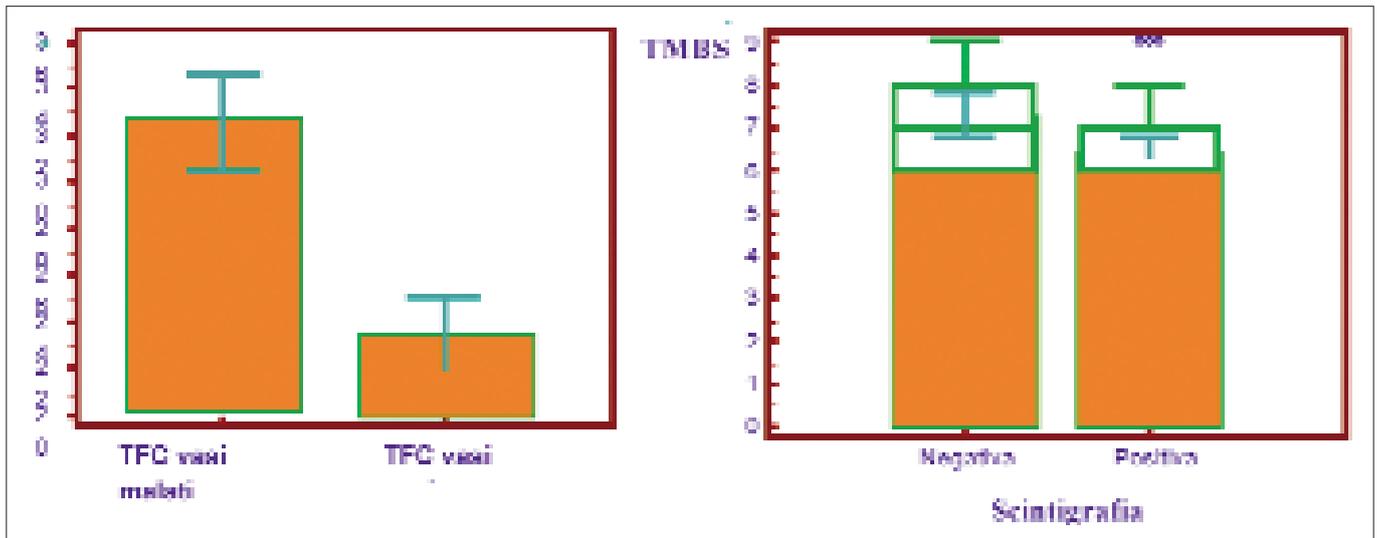


Grafico n. 2: Confronto tra i TFC dei vasi sani ed i TFC dei vasi malati

Grafico n. 1: Confronto tra il TMBS nei pazienti con scintigrafia positiva e negativa

scintigrafia miocardica sono 66 (32 % dei pazienti). Di questo gruppo hanno scintigrafia positiva 46 pazienti (69,7 %) e 20 pazienti (29,3 %) scintigrafia negativa.

In questo gruppo di pazienti abbiamo studiato la correlazione tra Total Myocardial Blush Score (TMBS), indice predittivo di alterazione del microcircolo, e la positività scintigrafica, rilevando che i pazienti con scintigrafia positiva sottoposti a studio coronarografico, hanno un TMBS mediamente peggiore rispetto ai pazienti con scintigrafia negativa, con una alta significatività statistica ($p = 0,003$) (Grafico 1).

Abbiamo proseguito con l'analisi della concordanza tra difetto alla scintigrafia e difetto angiografico mettendo a confronto, all'interno della popolazione con dolore toracico che era stata sottoposta a scintigrafia, il TFC dell'arteria sede del danno alla scintigrafia e la media dei TFC nei rimanenti vasi sani in un determinato paziente. Dall'analisi è stata individuata una significatività statistica elevata con un p value = 0,0001 (Grafico 2).

A questo punto abbiamo analizzato la correlazione tra TMBS e il Total TIMI Frame Count rilevando una significativa relazione inversa tra questi due indici: all'aumentare del TMBS, indice di una migliore perfusione del microcircolo, si assiste ad una diminuzione del TFC, indice di una migliore velocità del flusso. I risultati della scintigrafia (positiva nel 69,7% dei pazienti) sembrano avallare l'ipotesi che esiste una forte correlazione tra lo studio del microcircolo effettuato tramite la scintigrafia miocardica, che mostra alterazioni della perfusione miocardica, e l'analisi coronarografica effettuata utilizzando come indici il TFC e il MBG: la presenza di difetti di perfusione in

assenza di macroangiopatia coronarica è da attribuire verosimilmente ad anomalie microvascolari e d'altra parte la metodica si offre per individuare le alterazioni microcircolatorie presenti in una tappa molto precoce della cascata ischemica quale la redistribuzione del flusso ematico coronarico.

Abbiamo confrontato in primis due gruppi di pazienti: coloro che avevano avuto come sintomo rivelatore di patologia cardiaca, il dolore toracico atipico e coloro che invece non lamentavano nessun dolore toracico.

In entrambi i gruppi sono stati valutati i parametri da noi utilizzati per lo studio del microcircolo: la prova da sforzo, la scintigrafia, il Timi Frame Count ed il Myocardial Blush Grade per osservare le eventuali differenze.

Analizzando i due gruppi di pazienti con dolore toracico e senza dolore toracico abbiamo notato che coloro che avevano avuto dolore presentavano una scintigrafia e una prova da sforzo positiva in un numero maggiore di casi, rispetto a coloro che non lamentavano all'ingresso un dolore toracico.

Analizzando l'MBG si vede che risulta essere mediamente più elevato nei soggetti senza dolore rispetto ai pazienti con dolore, anche se questa differenza non è statisticamente significativa essendo il p -value non inferiore a 0,05, tranne per l'arteria circonflessa dove esiste una differenza significativa, così come si vede nel TFC dell'arteria circonflessa.

Partendo dalla popolazione di pazienti con dolore toracico (208) abbiamo cominciato a soffermare l'attenzione sui pazienti diabetici. All'interno della popolazione che lamenta dolore toracico atipico (208 pazienti) abbiamo creato due sottogruppi: pazienti

	DOLORE+/DM+ (72 Pazienti)	DOLORE+/DM – (136 Pazienti)	p-value
cTFC IVA	45,7 (+/- 12,5)	41 (+/- 11,6)	NS
TFC RCA	25,6 (+/- 6,5)	25,1 (+/- 6,3)	NS
TFC CX	24 (+/- 5,4)	21 (+/- 4,7)	0,0

Tabella n. 1: Valutazione del TFC sulle tre arterie coronariche in pazienti con dolore diabetici e non diabetici

affetti da diabete mellito di tipo 2 (72 pazienti) e non affetti (136 pazienti). In queste due popolazioni sono stati valutati i fattori di rischio cardiovascolare. I fattori di rischio classici sono omogeneamente distribuiti nelle due popolazioni. In questa parte del lavoro abbiamo voluto correlare, come già fatto per le due popolazioni di pazienti che avevano e non avevano dolore, i dati provenienti dalla scintigrafia con altri due parametri: il TFC e il MBG. Lo studio del microcircolo mostra delle differenze tra i soggetti diabetici ed i soggetti non diabetici maggiori rispetto ai due gruppi che si differenziavano solo per la presenza o assenza del dolore.

Abbiamo preso in considerazione due diversi indici che, come abbiamo visto, ci permettono di studiare il microcircolo: il Total Myocardial Blush Score ed il Total TIMI Frame Count.

Analizzando i TFC dei tre vasi nei soggetti diabetici e confrontandoli con i non diabetici (Tabella 1) si vede come esiste una situazione peggiore di perfusione nei pazienti con dolore dove i tre vasi coronarici presentano un TFC maggiore rispetto alla popolazione dei non diabetici.

Analoga analisi si può dedurre analizzando l'altro indice da noi utilizzato nello studio, il MBG, nei tre vasi coronarici dei pazienti con diabete mellito rispetto ai pazienti senza diabete mellito (Tabella 2) ed anche qui si rileva una situazione peggiore del microcir-

colo nei pazienti diabetici con valori di MBG inferiori rispetto ai pazienti non diabetici.

Infine abbiamo confrontato gli indici che riassumono i valori nelle singole arterie sia per quanto riguarda il TFC che per il MBG. In questo grafico (Grafico 3) si vede come il TMBS risulta essere più elevato nei soggetti non diabetici, rispetto ai diabetici con una significatività statistica elevata dato che il P-value è uguale a 0,02. Anche analizzando il TTFC, nel grafico 4, si nota come anche questo parametro propende per un alterazione maggiore del microcircolo nei soggetti diabetici avendo, il TTFC, un valore maggiore nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici.

Discussione

Nella prima parte del nostro lavoro il nostro obiettivo è stato quello di confrontare la scintigrafia miocardica con gli indici coronarografici di Gibson e Yusuf per analizzare se vi erano analogie: i pazienti con scintigrafia positiva (49 pazienti pari al 69 %) avevano un TMBS inferiore rispetto ai pazienti con scintigrafia positiva (p uguale a p = 0,003); anche la concordanza tra difetto alla scintigrafia e difetto angiografico messo in evidenza dal confronto tra i TFC dell'arteria sede del danno alla scintigrafia e la media dei TFC nei rimanenti vasi sani in un determinato pazien-

	DOLORE+/DM+ (72 Pazienti)	DOLORE+/DM – (136 Pazienti)	p-value
MBG IVA	2,2 (+/- 0,4)	2,4 (+/- 0,5)	0,03
MBG RCA	2,2 (+/- 0,4)	2,3 (+/- 0,47)	NS
MBG CX	2,1 (+/- 0,36)	2,3 (+/- 0,4)	0,04
TMBS	6,6 (+/- 1,06)	7 (+/- 1,16)	0,02

Tabella n. 2: Valutazione del MBG e del TMBS sulle tre arterie coronariche in pazienti con dolore diabetici e non diabetici

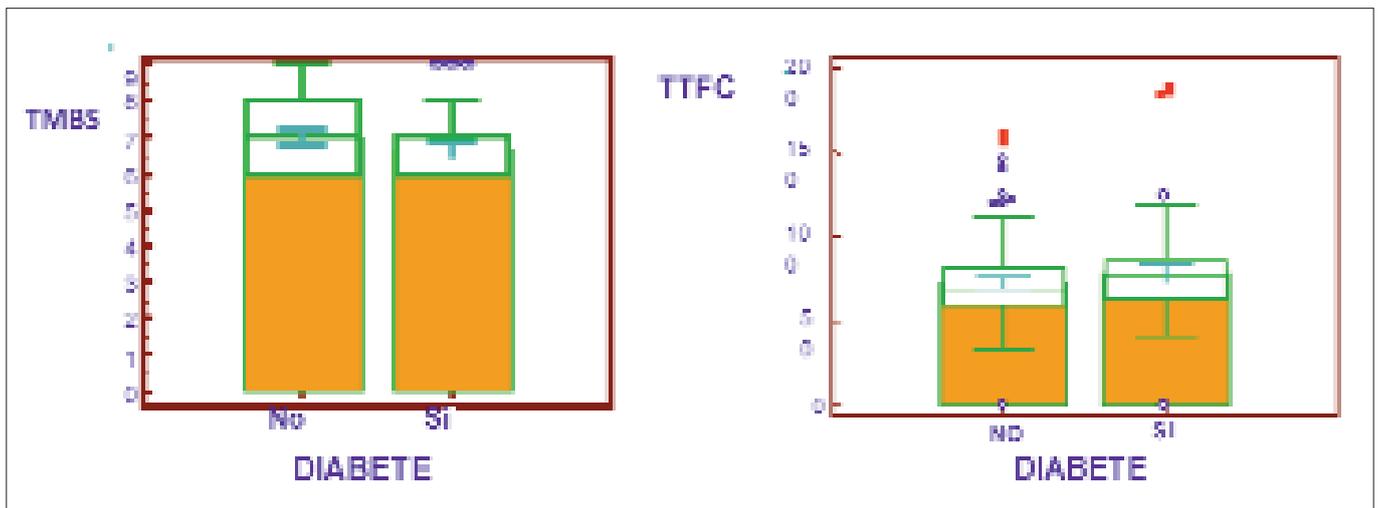


Grafico n. 3: TMBS in pazienti diabetici e non diabetici

Grafico n. 4: TTFC in pazienti diabetici e non diabetici

te hanno rilevato una significatività statistica. Queste due metodiche dunque mostrano una buona correlazione nel rilevare precocemente le alterazioni del microcircolo, il problema è quale popolazione sottoporre ad un'indagine meno invasiva rispetto alla coronarografia.

La nostra attenzione si è spostata quindi nell'analizzare i pazienti con diabete mellito di tipo 2 che hanno il maggior rischio di sviluppare aterosclerosi. La nostra popolazione diabetica è costituita da 72 pazienti che abbiamo confrontato con una popolazione di 136 pazienti che avevano dolore toracico con coronarie indenni, ma non diabete mellito. Abbiamo valutato la velocità di perfusione con gli indici coronarici di Gibson e abbiamo visto che i pazienti con diabete mellito e dolore al petto aveva un maggiore TFC sulle tre arterie coronariche, rispetto ai non diabetici, che indica un flusso lento nel microcircolo coronarico diabetico. A questo punto abbiamo studiato la perfusione del microcircolo coronarico attraverso l'indice di Yusuf: abbiamo trovato un più basso MBG sulle tre arterie coronariche ed un TMBS (valore $p = 0,02$) nei pazienti diabetici con dolore toracico rispetto ai non diabetici, con una buona significatività statistica; ciò mostra come una disfunzione del microcircolo nei pazienti diabetici con arterie coronariche indenni potrebbe essere un predittore di malattia coronarica. Infine, l'indice suggerito da noi, il TTFC, ha mostrato un valore maggiore in soggetti diabetici rispetto ai non diabetici, come mostrato nel grafico 4, pur non raggiungendo la significatività statistica, probabilmente perché la nostra popolazione dovrà essere aumentata in studi futuri. Pensiamo che questo nuovo indice può fornire ulteriori informazioni sul tasso globale di perfusione del microcircolo e

può aiutare il medico a prendere, con una maggiore sicurezza, una terapia adeguata per combattere la compromissione del microcircolo.

I pazienti diabetici quindi andrebbero seguiti con un attento follow-up per valutare l'eventuale peggioramento della situazione coronarica, facendo maggiore attenzione a quelli che sono i fattori di rischio cardiovascolare, in particolar modo all'ipertensione che spesso è presente nei pazienti diabetici (4); da qui la necessità di mantenere il livelli pressori più bassi rispetto ai non diabetici e costantemente monitorati, come d'altronde le linee guida affermano (5). A tutt'oggi non vi sono ancora studi prospettici sulla prognosi di tali pazienti; un follow-up a lungo termine di tali soggetti dovrebbe meritare più attenzione (6). Per quanto riguarda le strategie terapeutiche, molti studi clinici hanno messo in evidenza che dopo un prolungato trattamento, nei pazienti diabetici come negli ipertesi, la riserva coronarica può presentare un incremento.(7) Alcuni studi hanno dimostrato che il miglioramento clinico di questi pazienti è da attribuire al ruolo che ha la terapia su processi miocardici che sono responsabili dei difetti di perfusione (8) come le alterazioni dei meccanismi di riparazione di un microcircolo che risultava essere danneggiato sia a livello strutturale che fisiologico (9). L'aver trovato questo stato di malattia del microcircolo nei pazienti diabetici con dolore toracico e coronarie indenni ci permette di affermare l'assoluta necessità di focalizzare l'attenzione su questa popolazione (iniziando precocemente una terapia adeguata e seguendo un follow up duraturo) che anche senza una malattia evidente presenta una compromissione del microcircolo che potrebbe portare ad un'alterazione della qualità di vita in futuro (10).

Conclusioni

Dal nostro lavoro abbiamo dedotto che lo studio del microcircolo effettuato tramite scintigrafia miocardica e tramite coronarografia mostra una buona correlazione tra le due metodiche. Questo ci permette di utilizzare nel follow up di questi pazienti una tecnica meno invasiva e riproducibile come la scintigrafia miocardica che risulta essere appropriata nel rilevare le alterazioni precoci del microcircolo.

Inoltre l'utilizzo di indici coronarografici come il TFC ed il Total TFC, introdotto da noi, potrebbero essere un utile parametro per valutare le alterazioni microvascolari coronariche. Anche il MBG (così anche il Total Myocardial Blush Score introdotto da Yusuf) si è dimostrato un affidabile marker di disfunzione del microcircolo ben correlato con il reperto TFC e scintigrafico.

Questi studi, quindi, possono essere utilizzati come fonte predittiva di una futura malattia coronarica.

Infine l'analisi del microcircolo effettuata tramite gli indici di Gibson (TFC e MBG), l'indice di Yusuf (TMBS) e l'indice introdotto da noi (TTFC) ed eseguita nelle due popolazioni di pazienti con dolore toracico e coronarie indenni con e senza diabete, ci consente di affermare che i pazienti diabetici presentano un'alterazione maggiore del microcircolo rispetto ai pazienti non diabetici.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Parsyan A, Pilote L. Cardiac syndrome X: mystery continues. *Can J Cardiol.* 2012 Mar-Apr;28(2 Suppl):S3-6.
- 2) Gibson M et al. TIMI frame count: a quantitative method for assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996; 93: 879-888
- 3) Yusuf Atmaca et al. Angiographic evaluation of myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Am j Cardiol.* 2005 sep 15 ;96(6) :803-5
- 4) Ong P, Sivanathan R, Borgulya G, et al . Obesity, inflammation and brachial artery flow-mediated dilatation: therapeutic targets in patients with microvascular angina (cardiac syndrome x). *Cardiovasc Drugs Ther.* 2012 Jun;26(3):239-44
- 5) Vesely MR, Dilsizian V. Microvascular angina: assessment of coronary blood flow, flow reserve, and metabolism. *Curr Cardiol Rep.* 2011 Apr;13(2):151-8
- 6) Cannon RO, Epstein SE. Microvascular angina as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-43.
- 7) Feng QZ, Cheng LQ, Li YF. Progressive deterioration of left ventricular function in a patient with a normal coronary angiogram. *World J Cardiol.* 2012 Apr 26;4(4):130-4.
- 8) Cannon RO. Microvascular angina: cardiovascular investigations regarding pathophysiology and management. *Med Clin North Am* 1991; 75: 1097- 11
- 9) Novo G, Novo S. et al. In hospital stay of patient with acute coronary syndrome with or without diabetes mellitus. *Minerva Cardioangiol.* 2009 Apr;57 (2):159.64.
- 10) Milio G, Novo G, Novo S, et al. Changes of arterial hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Int Angiol* 2006; 25: 73

Ruolo dell'ablazione con radiofrequenza nel trattamento della fibrillazione atriale e della tachicardia ventricolare in soggetti con cardiomiopatia ipertrofica. Inquadramento clinico, risultati ed aspetti medico legali.

Role of radio frequency ablation in the treatment of atrial fibrillation and ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Overview, results and legal aspects.

Riccardo Guglielmi*, Rita Leonarda Musci**, Sirio Simplicio***, Carlo De Collibus****, Massimo Piccioni*****

* Responsabile Attività cardiologiche ambulatoriali Unità Operativa Cardiologia I, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Bari

** Medico Abilitando Unità Operativa Cardiologia I, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Bari

*** Medico Legale – Bari

**** Coordinamento Generale Medico-legale, INPS

***** Coordinatore Generale Medico-Legale INPS

Gli autori propongono i risultati di uno studio finalizzato alla valutazione dell'efficacia dell'ablazione transcatetere mediante radiofrequenza, condotto su 12 pazienti con cardiomiopatia ipertrofica. Dopo aver analizzato gli aspetti significativi delle cardiomiopatie, è stato possibile affermare che l'ablazione di FA parossistica-persistente trovi in questa categoria di pazienti un rapporto rischio-beneficio più favorevole che in qualunque altra cardiopatia. Sono state al termine analizzate le implicazioni medico-legali che conseguono sia sotto il profilo della responsabilità professionale diagnostica o terapeutica, sia del management sanitario, sia della valutazione della capacità lavorativa.

The authors present the results of a study aimed at evaluating the effectiveness of catheter ablation using radiofrequency, conducted on 19 patients with hypertrophic cardiomyopathy. After analyzing the significant aspects of cardiomyopathies, it was possible to say that the ablation of F.A. paroxysmal-persistent has in this category of patients a more favorable risk-benefit ratio than any other heart disease. Were analyzed at the end of the medico-legal implications that follow both in terms of professional liability diagnostic or therapeutic, and health management, and evaluation of working capacity.

(It J. Practice Cardiol. 2/2013) - <http://www.ancecardio.it>

1. INTRODUZIONE

Le cardiomiopatie costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie la cui caratteristica comune è il diretto coinvolgimento del muscolo cardiaco nel processo patologico. Secondo la più recente classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità le cardiomiopatie sono distinte in:

- Cardiomiopatia dilatativa
- Cardiomiopatia ipertrofica
- Cardiomiopatia restrittiva
- Displasia (o Cardiomiopatia) aritmogena del ventricolo destro
- Cardiomiopatie non classificabili (fibroelastosi, miocardio non compatto, miopatie mitocondriali)
- Cardiomiopatie specifiche (infiamma-

Key words:
cardiomyopathy, hypertrophic cardiomyopathy, ablation with radio-catheter, forensic cardiology, legal medicine

@ 2013 ANCE
Ricevuto il 18/2/2013
accettato il 23/5/2013

Corresponding author:

RICCARDO GUGLIELMO
VIA PEUCETIA 96
70126 BARI
R.GUGLIELMI@TIN.IT

torie, metaboliche, malattie sistemiche, distrofie muscolari, disordini neuromuscolari, ischemiche, valvolari, ipertensive, secondarie a reazioni tossiche/ipersensibilità, peripartum)

1.1 DEFINIZIONE

La cardiomiopatia ipertrofica (HCM) è una malattia genetica del muscolo cardiaco a trasmissione autosomica dominante, a penetranza incompleta ed espressività variabile, caratterizzata da una cavità ventricolare sinistra di dimensioni normali o ridotte e da una marcata ipertrofia del miocardio, solitamente asimmetrica, con disarrangiamento strutturale delle miofibrille. Può coesistere o meno una ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro (1).

1.2 CARATTERISTICHE GENERALI

La cardiomiopatia ipertrofica è un disordine genetico complesso e relativamente comune, con una prevalenza di 1:500 – 1:1000 abitanti nella popolazione adulta generale. Colpisce in eguale misura sia soggetti di sesso maschile che femminile ed ha una distribuzione geografica pressoché ubiquitaria. Tuttavia è possibile che la prevalenza della malattia sia maggiore di quella stimata, a causa della presentazione incompleta, variabile e tempo-dipendente.

La cardiomiopatia ipertrofica rappresenta una causa relativamente comune di morte cardiaca improvvisa in giovani atleti e può causare morte e disabilità in pazienti di tutte le età, sebbene sia spesso compatibile con una normale aspettativa di vita (1).

1.3 GENETICA

La cardiomiopatia ipertrofica (HCM) è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, a penetranza incompleta ed espressività variabile. Rarissime le forme sporadiche.

La HCM è considerata una malattia del sarcomero, le cui alterazioni nella struttura o nella funzione determinano la fisiopatologia negli individui affetti.

La HCM è determinata da mutazioni a carico di geni che codificano per proteine del sarcomero. Attualmente sono state identificate oltre 250 mutazioni, la maggior parte di tipo "missense", in almeno 10 geni.

I geni colpiti codificano per: catene pesanti della β -miosina, proteina C legante la miosina, Troponine T e I, α -Tropomiosina, Actina, Titina e catene leggere della miosina (2, 3).

La storia naturale dei pazienti affetti da questa patologia è estremamente variabile ed in parte dipendente dal tipo di mutazione che la provoca.

I peptidi mutati, essendo incorporati all'interno del sarcomero, determinano un'attività anomala dell'unità contrattile. Questo porta ad un incremento dello stress di parete, con conseguente attivazione di una cascata di eventi che provocano un'ipertrofia

compensatoria, il disarrangiamento miofibrillare e la fibrosi (13, 14).

1.4 ANATOMIA PATOLOGICA

Da un punto di vista macroscopico i cuori affetti da HCM presentano solitamente una ipertrofia ventricolare sinistra che può essere simmetrica o asimmetrica, con una cavità ventricolare di dimensioni normali o ridotte. Il quadro e l'estensione dell'ipertrofia ventricolare mostrano grandi variazioni individuali.

La forma classica della HCM è rappresentata dalla cosiddetta "ipertrofia settale asimmetrica", che coinvolge unicamente la porzione anteriore del setto interventricolare, ma in altri casi può essere coinvolto tutto il setto o anche la parete antero-laterale (18).

Una variante inusuale della HCM è caratterizzata dal coinvolgimento della parete posteriore; i pazienti affetti da tale forma sono solitamente giovani e severamente sintomatici.

Altra variante poco frequente è la cosiddetta forma "apicale", molto diffusa in Giappone, che fa assumere al ventricolo la classica configurazione a cuore da carta da gioco durante l'Angiografia.

È possibile, inoltre, riscontrare talvolta una dislocazione dei muscoli papillari ipertrofici, un allungamento delle corde tendinee ed una ridondanza dei lembi mitralici, che possono favorire la presenza di un rigurgito mitralico.

1.5 FISIOPATOLOGIA

La fisiopatologia della HCM è piuttosto complessa; essa rappresenta la risultante di una serie di anomalie strutturali interconnesse tra loro:

- Disfunzione diastolica;
- Ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro;
- Ischemia miocardica;
- Insufficienza mitralica.

Disfunzione Diastolica:

I cuori affetti da HCM presentano un notevole incremento della rigidità di camera, determinato sia da alterazioni del rilasciamento attivo (come da anomalo re-uptake del calcio), sia da anomalie della distensibilità miocardica (dovute a fibrosi, ischemia, ipertrofia).

La disfunzione diastolica provoca a sua volta un incremento delle pressioni di riempimento, sia a livello ventricolare che a livello atriale; questo talvolta porta a congestione polmonare, malgrado una funzione sistolica ventricolare sinistra conservata (FEVS solitamente \pm 60%).

Gradiente di pressione intraventricolare sinistro:

Il gradiente di pressione intraventricolare sinistro è presente in circa il 25% dei pazienti affetti da HCM; esso provoca un aumento della pressione sistolica nella parte apicale del ventricolo sinistro, che contri-

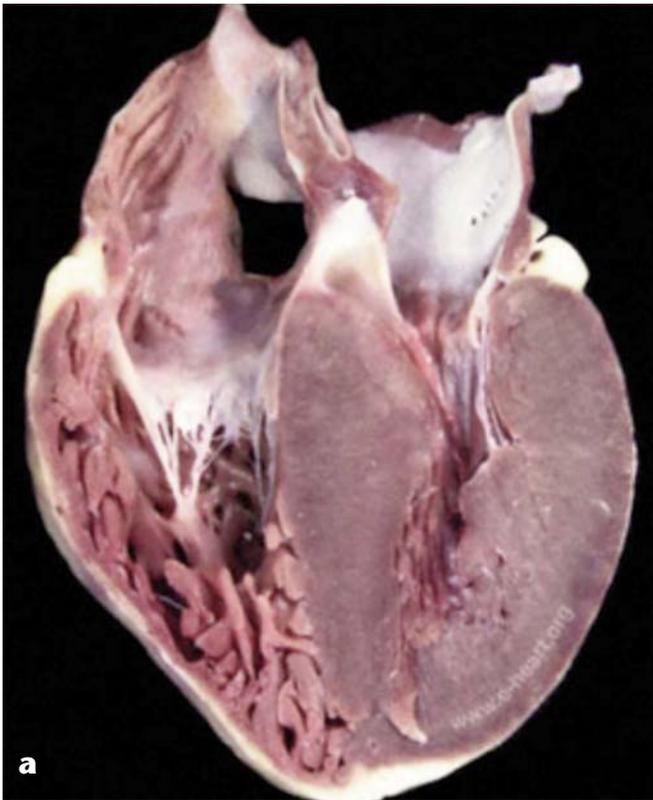
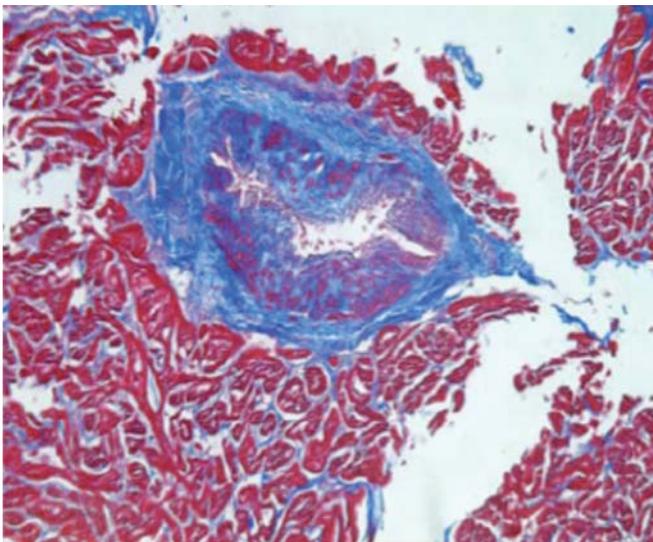


Figura 1: Immagini relative a decessi causati da cardiomiopatia ipertrofica.

(a) Ipertrofia ventricolare sinistra in presenza di una cavità ventricolare di dimensioni ridotte.



(b) Fibrosi e disallineamento delle fibre miocardiche. Ispessimento medio intimale e fibrosi parietale con riduzione del lume.

buisce alla disfunzione diastolica e, contrariamente a ciò che si riteneva in passato, rappresenta un predittore indipendente della progressione della patologia, che può portare ad una severa sintomatologia e allo scompenso cardiaco (1).

L'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro è tipi-

camente di tipo dinamico, potendo variare con le condizioni di carico del ventricolo e di contrattilità miocardica (25). Quindi, alcuni pazienti che non presentano gradiente all'efflusso in condizioni di riposo possono presentarlo durante esercizio fisico o test provocativi (manovra di Valsalva, inalazione di nitrito di amile, ecc). Un aumento della contrattilità miocardica, una riduzione del volume ventricolare sinistro o del post-carico, possono aumentare il gradiente (25).

Dal punto di vista clinico, prognostico e terapeutico è utile distinguere tra forme ostruttive e non ostruttive, basandosi sulla presenza o assenza di gradiente a riposo o durante sforzo, nella zona di efflusso ventricolare sinistro.

Si possono dividere quindi le varie forme di HCM in sottogruppi emodinamici, basati sul picco del gradiente intraventricolare sinistro misurato mediante Eco-color doppler.

Distinguiamo:

- *Forma ostruttiva*, in caso di gradiente intraventricolare ≥ 30 mmHg a riposo;
- *Forma ostruttiva latente*, in caso di gradiente inferiore a 30 mmHg a riposo, ma che diventa maggiore di 30 mmHg in seguito a test provocativi;
- *Forma non ostruttiva*, in caso di gradiente inferiore a 30 mmHg sia in condizioni di riposo che in seguito a test provocativi.

Ischemia miocardica:

Nei pazienti affetti da HCM si può verificare una grave ischemia miocardica, generalmente non correlata con aterosclerosi delle coronarie epicardiche. I pazienti con HCM presentano un flusso coronarico ridotto a causa delle coronarie intramurali ispessite e parzialmente obliterate (20). Inoltre si può verificare una ischemia da discrepanza, dovuta alla spiccata ipertrofia ventricolare sinistra e all'aumento della tensione di parete (che porta sia ad una aumentata richiesta di O₂, che ad uno schiacciamento delle coronarie subendocardiche).

Insufficienza mitralica:

L'insufficienza mitralica si riscontra frequentemente nei pazienti con HCM ed è spesso responsabile della sintomatologia tipica della patologia. Può essere unicamente secondaria al movimento sistolico anteriore del lembo anteriore mitralico (SAM), oppure essere favorita anche da malformazioni o distorsione dell'apparato valvolare mitralico.

1.6 CLINICA

La HCM è caratterizzata da un'ampia variabilità nella presentazione clinica; la maggior parte dei pazienti rimane a lungo asintomatica, con diagnosi occasionale in seguito ad un ecocardiogramma di routine o per riscontro di un ECG anomalo. Solitamente

la sintomatologia si manifesta dopo i 30 anni di età ed è caratterizzata da:

- *Dispnea*. È il sintomo più frequente; si riscontra in circa il 90% dei pazienti sintomatici.
- *Angina pectoris*. Si presenta in circa il 70% dei pazienti sintomatici. Solitamente è determinata da un mismatch tra domanda ed apporto di O₂, a causa dell'ipertrofia e della ridotta riserva coronarica.
- *Sincope o Lipotimia*. Si manifesta in circa il 20% dei pazienti con HCM. Può essere attribuita sia ad un evento aritmico che ad uno squilibrio emodinamico; in quest'ultimo caso la sincope avviene durante o subito dopo uno sforzo fisico.
- *Cardiopalmò*. Nel 20-30% dei pazienti, soprattutto anziani, si può verificare in concomitanza con l'insorgenza di fibrillazione atriale; ciò contribuisce ad un ulteriore deterioramento emodinamico e, saltuariamente, può provocare eventi embolici sistemici.

1.7 ESAME OBIETTIVO

I classici reperti obiettivi della HCM si riscontrano in pazienti che presentano un gradiente nel tratto di efflusso ventricolare sinistro.

- *Polso carotideo*: Rapido e bifido, con aspetto a "spike and dome", caratterizzato da un'ascesa rapida seguita da caduta mesosistolica, successivamente seguita da un'onda secondaria.
- *Polso venoso giugulare*: Può essere normale oppure si può riscontrare un'onda "a" prominente, che indica una diminuzione della compliance ventricolare sinistra.
- *Itto*: Solitamente iperdinamico. Spesso si presenta un impulso bifido, dovuto ad una vigorosa contrazione atriale.
- *Toni cardiaci e soffi*: Il I e II tono sono normali. Solitamente è presente un IV tono, a causa dell'elevata rigidità di camera. Nelle forme ostruttive è presente un soffio mesosistolico, aspro, in crescendo-decrescendo, localizzato sulla margino-sternale sinistra, che termina prima del II tono, irradiato all'apice ed alla base, ma non alle carotidi.

1.8 DIAGNOSI

La cardiomiopatia ipertrofica è una malattia eterogenea, nella quale la diagnosi si basa sulla dimostrazione di una altrimenti inspiegabile ipertrofia ventricolare, che può presentare diversi pattern di distribuzione ed un ampio range di variabilità dell'ispessimento parietale. L'ipertrofia è solitamente segmentale e confinata in regioni relativamente localizzate (27).

La porzione anteriore del setto interventricolare è l'area più comunemente interessata dal processo patologico; tuttavia possono essere coinvolte anche al-

tre sedi come il setto posteriore, l'apice, la parete antero-laterale e, più raramente, la parete posteriore (27, 28, 29, 30).

L'ecocardiogramma bidimensionale è attualmente considerato il gold standard per la diagnosi della cardiomiopatia ipertrofica. È importante considerare che modesti ispessimenti parietali (13 – 14 mm) che potrebbero anche essere dovuti ad HCM, vanno distinti dall'ipertrofia caratterizzante il cosiddetto "cuore d'atleta", reversibile dopo un periodo di condizionamento fisico.

Il recente avvento della RMN cardiaca potrebbe consentire di ovviare alle limitazioni dell'ecocardiogramma; infatti tale tecnica fornisce immagini tomografiche ad elevata risoluzione, con perfetta definizione dei bordi, in qualunque regione del ventricolo sinistro, in particolar modo in presenza di localizzazioni inusuali dell'ipertrofia (32, 33, 34, 35).

Attualmente l'utilizzo della RMN è riservato solo in caso di ecocardiogrammi tecnicamente insoddisfacenti o in caso di localizzazioni inusuali dell'ipertrofia.

Altre indagini strumentali utili sono:

ECG. Nel 70-80% dei casi sono presenti segni di ipertrofia ventricolare sinistra, con sovraccarico sistolico. Spesso si rilevano onde Q patologiche, onde T negative giganti. Possono anche essere presenti disturbi di conduzione atrio-ventricolare dell'impulso; nel 20-30% dei casi è presente fibrillazione atriale, soprattutto in pazienti anziani. Si possono inoltre riscontrare extrasistoli ventricolari e, più raramente, T.V.N.S. o T.V.S.

RX TORACE. Si può evidenziare un lieve allargamento della silhouette cardiaca, con apice arrotondato, indicativo di ipertrofia concentrica ed un atrio sinistro dilatato.

TEST DA SFORZO. Può essere utile nella stratificazione prognostica dei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica. Costituiscono fattori prognostici negativi una riduzione della P.A. durante o subito dopo lo sforzo oppure la comparsa di aritmie ventricolari (37, 38).

1.9 STORIA NATURALE

La storia naturale dei pazienti con HCM è anch'essa estremamente variabile.

Il 25% circa dei pazienti affetti da HCM presentano una sopravvivenza media perfettamente paragonabile a quella dei gruppi controllo. Purtroppo spesso questi pazienti vanno incontro ad eventi avversi come morte cardiaca improvvisa, stroke embolico o scompenso cardiaco congestizio.

In pazienti giovani, in particolare in soggetti oligosintomatici o asintomatici, la mortalità è prevalentemente determinata da morte cardiaca improvvisa, mentre in pazienti più anziani l'exitus è più comunemente dovuto ad uno scompenso cardiaco progressivo, associato spesso a fibrillazione atriale.

Un discreto numero di pazienti muore durante o subito dopo uno sforzo fisico. Infatti la HCM rappresenta la prima causa di morte improvvisa in giovani atleti.

Solitamente la morte improvvisa è determinata da tachicardia o fibrillazione ventricolare, ma potrebbero essere chiamati in causa anche altri meccanismi, come la fibrillazione atriale ad alta risposta ventricolare, l'asistolia o la dissociazione elettromeccanica.

Esistono diversi parametri associati ad un aumentato rischio di morte improvvisa, che ci permettono di identificare un sottogruppo di pazienti al quale prestare particolare attenzione.

Fattori di rischio maggiori:

- Precedente arresto cardiaco resuscitato (FV o TVS con compromissione emodinamica);
- Familiarità per morte improvvisa giovanile dovuta ad HCM;
- TVNS frequenti al monitoraggio Holter;
- Sincope inspiegata;
- Estrema ipertrofia ventricolare sinistra (Spessore del setto o della parete antero-laterale \geq 30 mm);
- Risposta ipotensiva al test da sforzo.

Inoltre nell'Expert Consensus Document ACC/ESC sulla HCM sono stati considerati altri fattori la cui presenza probabilmente contribuisce ad un incremento del rischio aritmico in tale patologia. Questi sono:

- Fibrillazione atriale;
- Mutazioni geniche ad alto rischio per morte cardiaca improvvisa;
- Ischemia miocardica;
- Ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro;
- Esercizio fisico intenso/attività sportiva agonistica.

1.11 TERAPIA

Alcuni principi terapeutici generali possono essere applicati a tutti i pazienti con HCM. Ad esempio l'attività fisica agonistica è sempre controindicata, diversamente da una moderata attività aerobica.

Terapia Medica:

La terapia medica costituisce il primo approccio per alleviare i sintomi dei pazienti con HCM, sia in presenza che in assenza di ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro.

β -Bloccanti: Costituiscono la prima scelta in pazienti sintomatici con HCM. Gli studi clinici sui β -Bloc-

canti hanno dimostrato che essi provocano un miglioramento soggettivo dei sintomi, migliorano la tolleranza allo sforzo e riducono la frequenza degli episodi anginosi e sincopali (47, 48, 49). In nessuno studio è stata però dimostrata alcuna riduzione nell'incidenza di morte cardiaca improvvisa.

Calcio-antagonisti: Anch'essi sono risultati utili nel trattamento della HCM; infatti riducendo l'ingresso di calcio nelle cellule producono un miglioramento nel rilasciamento diastolico.

Il Verapamil in particolare (il più usato) sembra ridurre il gradiente all'efflusso ventricolare sinistro sia a riposo che sotto sforzo e provoca un netto miglioramento sintomatologico

Sia in caso di utilizzo di β -Bloccanti che di calcio-antagonisti, spesso si rendono necessari dosaggi elevati per ottenere gli effetti sopradescritti.

Disopiramide: Alcuni gruppi di autori come Matsubara H et al., e Sherrid M et al., hanno proposto l'utilizzo nella HCM della Disopiramide, un antiaritmico di classe I-A, che possiede uno spiccato effetto inotropo negativo (52, 53).

Trattamento non farmacologico dell'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro:

Il trattamento non farmacologico della HCM è finalizzato a risolvere la sintomatologia clinica che consegue all'ostruzione ventricolare sinistra e che sia refrattaria ad un trattamento farmacologico massimale.

Le procedure non farmacologiche comprendono:

- Intervento chirurgico di miectomia settale;
- Alcolizzazione settale;
- Impianto di pacemaker bicamerale.

L'abolizione dell'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro e dell'insufficienza mitralica correlata può determinare una riduzione della pressione sistole-diastolica intracavitaria, un miglioramento della perfusione miocardica di base e sotto sforzo, una riduzione della pressione a livello di circolo polmonare.

2. RUOLO DEL CARDIOVERTITORE-DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE NELLA HCM

Sin dalla prima descrizione della HCM fatta da Teare nel 1958, la morte cardiaca improvvisa (S.C.D.) ha rappresentato la più temibile ed imprevedibile complicanza di questa malattia.

La S.C.D. si verifica solitamente durante esercizio fisico vigoroso (54), ma talvolta può manifestarsi anche a riposo. La HCM rappresenta la prima causa di morte improvvisa in giovani atleti durante competizioni sportive.

I dati disponibili suggeriscono che il meccanismo

principalmente chiamato in causa per spiegare la S.C.D. è rappresentato da tachiaritmie ventricolari che si scatenano su un substrato di miocardio elettricamente instabile, a causa delle zone di ipertrofia e fibrosi alternate a zone sane.

Nel Consensus Document dell'American College of Cardiology and European Society of Cardiology stilato nel 2003, i fattori di rischio conosciuti per SCD sono stati classificati in "maggiori" e "possibili" a seconda dalla predittività di ciascuno di essi per eventi aritmici ventricolari potenzialmente letali.

Fattori di rischio maggiori:

- Precedente arresto cardiaco resuscitato (FV o TVS spontanea con compromissione emodinamica);
- Storia familiare positiva per S.C.D. in giovane età, in particolare se riguarda più di un familiare (73);
- TVNS frequenti al monitoraggio Holter;
- Sincope da causa indeterminata, una volta escluse cause extracardiache, soprattutto in soggetti di giovane età e se ricorrente;
- Estrema ipertrofia ventricolare sinistra con spessore parietale \geq 30 mm, in particolare in soggetti giovani o adolescenti (79);
- Risposta ipotensiva al test da sforzo, indicativa di instabilità emodinamica (80).

Fattori di rischio possibili:

- Fibrillazione atriale;
- Mutazioni geniche associate ad elevato rischio per morte cardiaca improvvisa;
- Ischemia miocardica;
- Ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro;
- Esercizio fisico intenso/attività sportiva agonistica.

L'impianto di ICD si è quindi dimostrato efficace nella prevenzione di SCD nei pazienti con HCM giudicati ad alto rischio di aritmie ventricolari maligne e sembra aver modificato la storia naturale della malattia, consentendo di seguirne l'evoluzione sino allo stadio terminale, caratterizzato da una disfunzione contrattile del miocardio.

Anche le più recenti linee guida dell'ACC/AHA/ESC confermano la necessità dell'impianto del cardiovertitore-defibrillatore in prevenzione secondaria, in pazienti che hanno già sperimentato un arresto cardiaco resuscitato per FV o TVS associata a compromissione emodinamica (indicazione di Classe I).

La novità consiste nel fatto che le ultime linee guida sembrano sottolineare l'utilità dell'impianto del

defibrillatore anche in prevenzione primaria, in presenza anche di un solo fattore di rischio maggiore per SCD (indicazione di Classe IIa).

3. SCOPO DELLO STUDIO

I dati ricavati dalla letteratura scientifica ed anche da uno studio effettuato su 12 pazienti affetti da HCM, reclutati nell'Istituto di Cardiologia Ospedaliera del Policlinico Consorziale di Bari, hanno consentito di valutare l'efficacia dell'ablazione transcateretere mediante radiofrequenza della fibrillazione atriale e delle aritmie ventricolari nella cardiomiopatia ipertrofica.

4. MATERIALI E METODI

4.1 PAZIENTI

Dei 12 pazienti arruolati, 7 sono stati inseriti nel gruppo Fibrillazione atriale e 5 nel gruppo tachicardia ventricolare.

L'età media dei pazienti nel gruppo FA è di 54 ± 11 aa. La frazione di eiezione del Ventricolo sinistro è di $40 \pm 10\%$, il diametro anteroposteriore dell'atrio sinistro 45 ± 7 . Tutti i pazienti sono portatori di ICD bicamerale.

L'età media dei pazienti nel gruppo TV è di 55 ± 6 aa. La frazione di eiezione del Ventricolo sinistro è di $35 \pm 10\%$. Tutti i pazienti sono portatori di ICD Bicamerale.

Disegno per gruppo Fibrillazione Atriale (FA)

Criteri di inclusione: Pazienti affetti da HCM ed FA parossistica non responsivi alla terapia con amiodarone o che non potevano assumere amiodarone (allergie, distiroidismo, fibrosi polmonate etc) con episodi di FA condizionanti compromissione emodinamica (ipotensione, lipotimia, sincope).

Criteri di esclusione: frazione di eiezione $< 30\%$, Classe NYHA:IV, Età > 70 aa, Distiroidismo, Diametro AP atrio sx > 55 mm, trombosi in atrio-auricola sinistra. Eco contrasto spontaneo di III grado. Trombosi venosa in atto.

Insufficienza renale cronica RC di III e IV grado. Obesità marcata (Bode index mass $>$ di 36).

Endpoint primario: Efficacia ablazione ad un anno nel controllo del ritmo sinusale.

Endpoint secondari: Riduzione burden sintomatici di FA, miglioramento classe NYHA, miglioramento FE.

Disegno per gruppo Tachiaritmie ventricolari

Criteri di inclusione: Pz affetti da HCM (anche end Stage ad evoluzione aneurismatica apicale) e tachicardie ventricolari sostenute e non sostenute.

Criteri di esclusione: FE $< 20\%$. Gradiente di efflusso

ventricolare sinistro >50 mmHg. Distiroidismo. Trombosi atriale e/o ventricolare.

Endpoint primario: Marcata riduzione extrasistolia, assenza di tachicardia ventricolare ad 1 aa.

Endpoint secondario: Riduzione di shock ICD. Aumento Frazione di eiezione.

Follow-up

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita cardiologica, valutazione della storia clinica, ecocardiogramma bidimensionale color-doppler, monitoraggio ECG delle 24h secondo Holter, interrogazioni telemetriche periodiche del cardiovertitore-defibrillatore (nei 12 pazienti portatori di ICD), mediante sistema computerizzato portatile per il controllo e la programmazione della terapia erogata dai dispositivi impiantabili, con cadenza trimestrale.

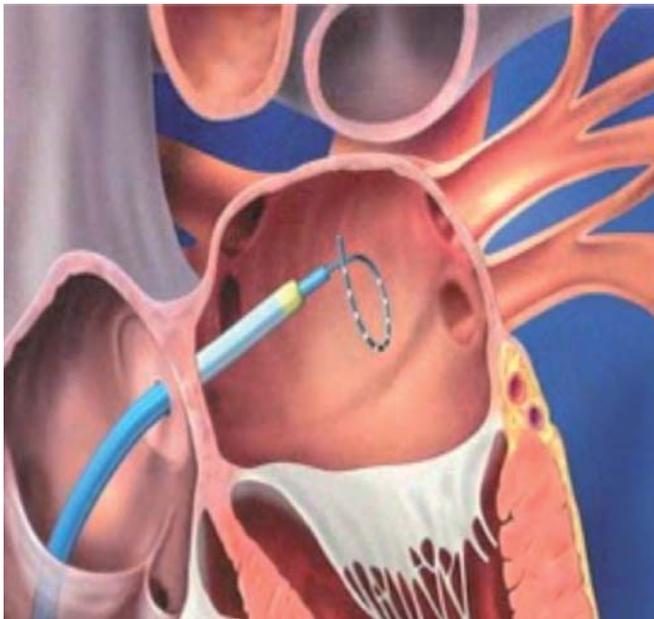


Figura 2: Catetere da mappaggio circolare di diametro variabile (15-25mm) posizionato all'ostio delle vene polmonari sul versante atriale. Si effettuano una serie di lesioni nei siti identificati come sedi di conduzione atrio-venosa fino all'ottenimento dell'isolamento della vena (scomparsa dei potenziali venosi dal catetere mappante circolare).

Il trattamento delle aritmie tramite l'ablazione transcateretere è un'importante e recente conquista della cardiologia interventistica. L'obiettivo dell'ablazione consiste nell'eliminazione dell'attività elettrica di una porzione di tessuto cardiaco, senza compromettere l'integrità meccanica del cuore e dei vasi circostanti. La procedura di ablazione transcateretere risulta assolutamente poco cruenta, è eseguita in anestesia loca-

le e vengono utilizzati come accessi vascolari la vena femorale e, se necessario, l'arteria succlavia o l'arteria femorale. Per eseguire questa procedura è necessario disporre di un poligrafo multifocale, di un apparecchio radiologico ad arco rotante, di un generatore di RF, di elettrocateri specifici e di un computer dedicato.

Protocollo FA:

Nel caso di FA si è proceduto ad isolamento elettrico delle vene polmonari.

In caso di FA persistente od inducibile con burst a 250msec, mappaggio dei potenziali frammentati (CAFEs) e successivo abbattimento degli stessi con polsi di radiofrequenza con potenza compresa tra 20 e 30 W.

Protocollo Tachicardie ventricolare/Extrasistolia ventricolare

Per le procedure di ablazione di tachicardia ventricolare si è proceduto a mappaggio elettroanatomico del ventricolo sinistro con sistema di mappaggio tridimensionale CARTO 3 (Biosense) e catetere per mappaggio-ablazione irrigato 4 mm (Navistar Biosense Webster orange curve).

Le mappe bipolari sono state effettuate utilizzando i correnti criteri per definire tessuto normale e scar:

- Scar, elettrogrammi locali bipolari <- 0,5 mV;
- Tessuto normale elettrogrammi locali >- 1,5 mV;
- Miocardio anormale con voltaggio locale compreso tra 1,5 e 0,5 mV.

Il sito di ablazione è stato identificato utilizzando i seguenti criteri: attività presistolica o mesodiastolica in corso di tachicardia ventricolare, presenza di potenziali frammentati o tardivi in ritmo spontaneo o elettroindotto.

L'end-point della procedura è stato la non inducibilità di tachicardie ventricolari sostenute testata con stimolazione ventricolare programmata sino al triplice extrastimolo effettuata da multiple sedi del ventricolo destro e del ventricolo sinistro, o l'abolizione dell'extrasistolia ventricolare spontanea, anche dopo infusione di Isoprenalina 4gamma/min .

5. RISULTATI

GRUPPO FIBRILLAZIONE ATRIALE

Durante il follow-up, a 11±6 mesi dal momento dell'ablazione, si sono osservati solo 3 episodi di FA in 2 pazienti. Tutte le recidive sono state asintomatiche. L'incidenza media di episodi di FA ricavata dall'interrogazione dell'ICD nell'anno precedente ATC era di 10±2 episodi/anno/pz, di cui il 51±11% condizionante interventi inappropriati dell'ICD. Al controllo dell'ICD post-ablazione non sono stati osservati eventi aritmici che hanno richiesto l'intervento del

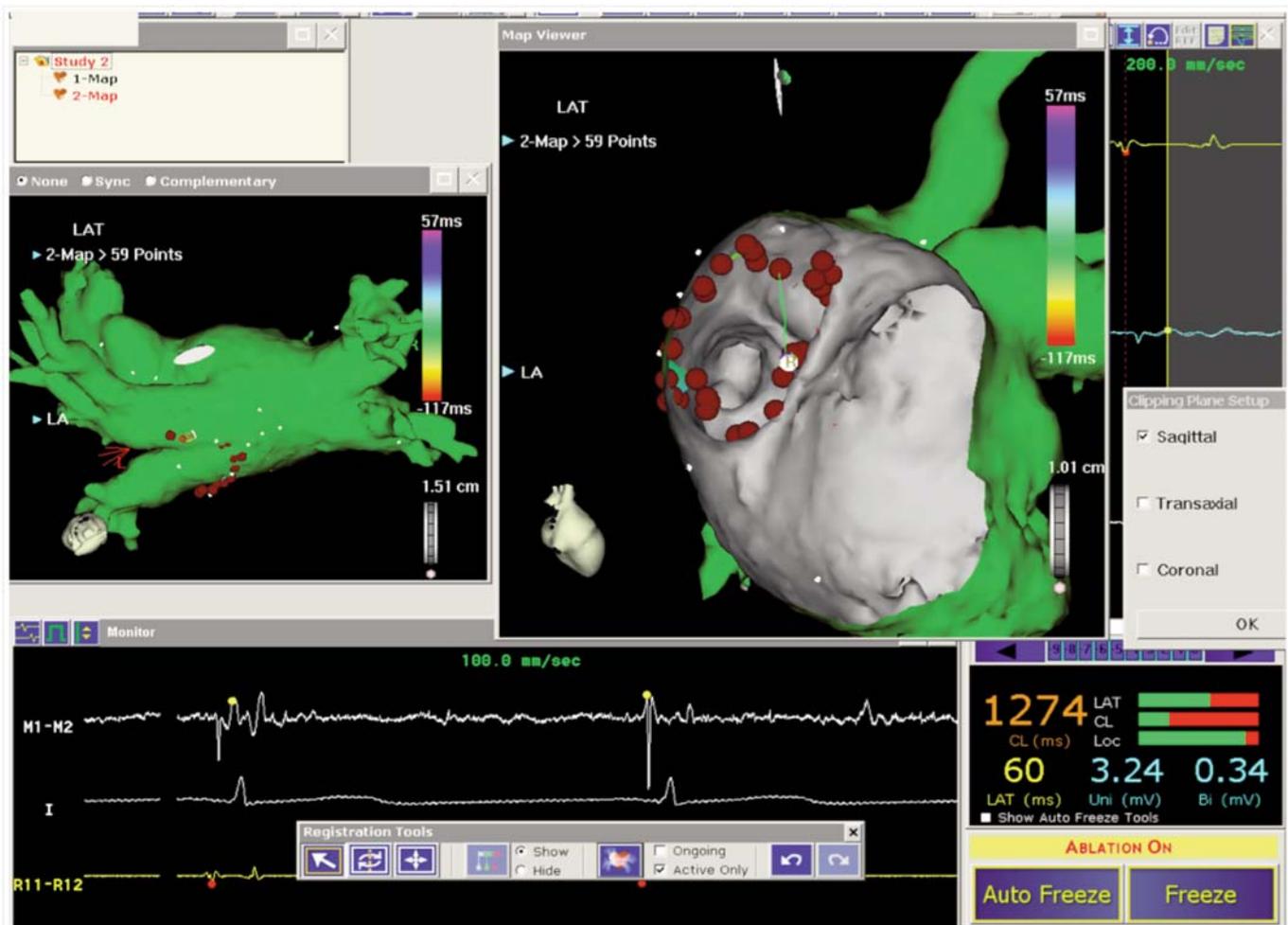


Figura 3: Sistema CARTO-MERGE: navigazione in tempo reale su immagini tridimensionali del cuore ed identificazione dei foci ectopici da abblare.

defibrillatore o interventi inappropriati in nessuno dei pazienti.

GRUPPO TACHICARDIA VENTRICOLARE

Al termine della procedura risultavano non inducibili con triplo extrastimolo 3 dei 5 pazienti. Durante il follow-up, a 10 ± 6 mesi dal momento dell'ablazione, si sono osservati solo 5 episodi di TV in 2 pazienti (3+2) che, in quattro casi, hanno richiesto l'intervento del defibrillatore, in 2 casi ATP ed in 2 casi shock. Entrambi i pazienti risultavano inducibili al termine della procedura. La percentuale dei battiti extrasistolici ventricolari risulta in tutti i pazienti ridotta (pre ATC $15 \pm 7\%$ post ATC $3 \pm 2\%$). L'incidenza media di episodi di TV ricavata dall'interrogazione dell'ICD nell'anno precedente ATC era di 7 episodi/anno/pz. Il valore medio di FE risulta migliorato, senza, tuttavia, raggiungere significatività statistica, la classe NYHA rimane immodificata.

6. CONCLUSIONI

Dai dati raccolti sembra di poter affermare che l'ablazione di FA parossistica-persistente in questa categoria di pazienti trovi un rapporto rischio-beneficio più favorevole che in qualunque altra cardiopatia. Inoltre le recidive di FA sono state tutte asintomatiche per compromissione emodinamica (ipotensione, lipotimia, sincope). Ciò, verosimilmente, poiché l'intervallo medio RR in FA è stato più lungo e la variabilità RR più bassa. Questo sembra spiegarsi con la modificazione del bilancio del sistema simpatico-parasimpatico ottenuto con l'ablazione.

Non si sono registrate complicanze degne di nota. L'unico riscontro è stato una maggiore comparsa di versamenti pericardici di lieve entità, di tipo irritativo, a 12-24 ore dalla procedura, tutti con risoluzione spontanea, rispetto a quanto accade per la ablazione di FA in altre categorie di pazienti (27,5% VS 8%). Probabilmente ciò si spiega con la maggiore energia

erogata per l'isolamento delle vene polmonari rispetto alla media di ablazione di FA.

Nel gruppo TV/ExVE si è riscontrata una prevalenza di TV cliniche ed inducibili a morfologia BBD asse superiore o inferiore. Tali morfologie si sono rivelate ad insorgenza dal setto o zone limitrofe. La seconda morfologia spontanea e/o indotta è stata quella con aspetto QS nelle precordiali con insorgenza dall'apice. I pazienti con tali morfologie sono quelli che sono risultati non inducibili alla stimolazione ventricolare programmata post ablazione. Le altre morfologie sono state associate alla inducibilità residua post ablazione ed alla recidiva nei controlli. In due casi è avvenuto riscontro di acidosi intraprocedurale e subedema polmonare al termine della procedura. Non si sono riscontrate altre complicanze intra e periprocedura.

7. ASPETTI MEDICO LEGALI

Con questo studio, effettuato su soggetti con cardiomiopatia ipertrofica, è stato possibile introdurre alcuni aspetti di medicina legale che appaiono sempre più rilevanti nella attuale pratica sanitaria.

Il primo riferimento va alla responsabilità professionale per il cardiologo che si trova ad operare di fronte a soggetti con cardiomiopatia. Le ipotesi meritevoli di attenzione, in questo caso, sono due e riguardano la fase diagnostica e la scelta terapeutica. Chiaro è che attraverso i risultati dello studio fin qui proposto, al cardiologo chiamato a seguire un paziente con cardiomiopatia e FA parossistica-persistente si prospetta un evidente sillogismo, che depone per l'utilità della metodica di ablazione con catetere a radio-frequenza. Ciò posto, condotta una puntuale fase di inquadramento diagnostico, andrà certamente valutata l'ipotesi di ricorrere a tale tecnica. In seconda battuta, l'analisi di tale metodica interventistica ha evidenziato l'assenza di una particolare difficoltà esecutiva, con particolare riferimento alla possibilità di insorgenza di complicanze, piuttosto che alla eventualità di inefficacia o scarsa efficacia del procedimento terapeutico.

Il successivo momento di estrema rilevanza riguarda gli aspetti di management sanitario. Appare subito chiaro che questa metodica diviene vincente in termini di contenimento della spesa sanitaria, laddove rapportata ai costi dell'alternativa farmacologica. Altrettanto potrà dirsi in merito alla durata della degenza per un paziente con cardiomiopatia e F.A. sia in riferimento ai ricoveri preoperatori, sia alla durata dell'atto operatorio, sia a quella del decorso post-operatorio. Non è da sottovalutare, infine, il conseguente ricorso a controlli più che altro di tipo ambulatoriale. In tema di risorse ospedaliere umane e strumentali basta, poi, ricordare che le sale operatorie

sono le medesime da tempo impiegate per le restanti procedure cardiologiche (prime tra tutte la coronarografia).

Merita un ultimo richiamo la valutazione della capacità lavorativa (modo più corretto di intendere l'invalidità). Anche in questo caso, appare evidente che una procedura rapida e snella come l'ablazione transcateretere, soprattutto se eseguita nel più breve tempo possibile, avrà come logiche conseguenze un ritardo dell'uscita dal mondo del lavoro per il paziente, ovvero un auspicabile recupero funzionale con reinserimento lavorativo. Ancora rilevante, questa volta in termini di temporanea inabilità lavorativa per malattia, è quanto già detto a proposito dei tempi più brevi di ricovero pre e post procedura con rapido ritorno allo svolgimento delle proprie mansioni.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy : A systematic review. *JAMA* 2002; 287 (10) : 1308-1320.
- 2) Richard P, Charron P, Carrier R, Ledeuil C et al. Hypertrophic cardiomyopathy : distribution of disease genes, spectrum of mutation, and implication for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; 107: 2227-2232.
- 3) Seidman J G, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001; 104: 557-567.
- 4) Arad M, Penas-Lado M, Monserrat L, Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE et al. : gene mutations in apical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005 ; 112 : 2805-2811.
- 5) Watkins H, Rosenzweig A, Hwang D-S, et al : Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1108-1114.
- 6) Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, et al: The role of cardiac troponin T and α -Tropomyosin mutations in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1058-1064.
- 7) Watkins H, Conner D, Thierfelder L et al: Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995; 11: 434-437.
- 8) Nimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, et al: Mutations in the gene for cardiac myosin binding protein-C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1248-1257.
- 9) Kimura A, Harada H, Park J-E, et al: Mutations in the cardiac Troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1997; 16: 379-382.
- 10) Kokado H, Shimizu M, Hirouki Y, et al: Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by a Lys183 deletion mutation in the cardiac Troponin I gene. *Circulation* 2000; 102: 663-669.
- 11) Mogensen J, Klausen IC, Pedersen AK, et al: α -Cardiac Actin is a novel gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999; 103: 39R-43R.
- 12) Satoh M, Takahashi M, Sakamoto T, et al: Structural analysis of the Titin gene in hypertrophic cardiomyopathy: identification of a novel disease gene.

- Biochem Biophys Res Commun 1999; 262: 411-417.
- 13) Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, et al. Alpha-Tropomyosin and cardiac Troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994; 77: 701-712.
 - 14) Redwood CS, Moolman-Smook JC, Watkins H. Properties of mutant contractile proteins that cause hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 20-36.
 - 15) Solomon SD, Wolff S, Watkins H, et al. Left ventricular hypertrophy and morphology in familial hypertrophic cardiomyopathy associated with mutations of beta-myosin heavy chain gene. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 22: 498-505.
 - 16) Ko Y, Tang TK, Chen JJ, Hsieh YY, Wu CW, Lien WP. Idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in identical twins. Morphological heterogeneity of the left ventricle. *Chest* 1992; 102: 783-785.
 - 17) Marian AJ, Yu Q, Workman R, Greve G, Roberts R. Angiotensin-converting enzyme polymorphism is associated with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet* 1993; 342: 1085-1086.
 - 18) Huges SE. The pathology of hypertrophic cardiomyopathy. *Histopathology* 2004; 44: 412-427.
 - 19) Maron BJ, Amant TJ, Roberts WC. Quantitative analysis of the distribution of cardiac muscle cell disorganization in the left ventricular wall of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981; 63: 882-894.
 - 20) Maron BJ et al. Intramural coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 545-557.
 - 21) Ho CY, Sweitzer NK, McDonough B, Maron BJ, Casey SA, Seidman GJ, Seidman CE, Solomon SD. Assessment of diastolic function with Doppler Tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 2992-2997.
 - 22) Pollick C, Rakowski H, Wingle ED. Muscular subaortic stenosis: the quantitative relationship between systolic anterior motion and the pressure gradient. *Circulation* 1984; 69: 43-49.
 - 23) Spirito P, Maron BJ. Patterns of systolic anterior motion of the mitral valve in hypertrophic cardiomyopathy: assessment by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1039-1046.
 - 24) Cape EG, Simons D, Jimoh A, Weyman AE, Yoganathan AP, Levine RA. Chordal geometry determines the shape and extent of systolic anterior mitral motion: in vitro studies. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1438-1448.
 - 25) Kizilbash AM, Heinle SK, Grayburn PA. Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97: 461-466.
 - 26) Shah PM, Taylor RD, Wong M. Abnormal mitral valve coaptation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: proposed role in systolic anterior motion of mitral valve. *Am J Cardiol* 1981; 48: 258-262.
 - 27) Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: morphologic observations and significance as assessed by two-dimensional echocardiography in 600 patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1699-1708.
 - 28) Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Seidman CE, Spirito P, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines Committee to develop an Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1687-1713.
 - 29) Maron BJ, Gottdiener JS, Bonow RO, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy with unusual locations of left ventricular hypertrophy undetectable by M-mode echocardiography: identification by wide-angle two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981; 63: 409-418.
 - 30) Maron BJ, Gottdiener JS, Epstein SE. Patterns and significance of the distribution of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy: a wide-angle, two-dimensional echocardiographic study of 125 patients. *Am J Cardiol* 1981; 48: 418-428.
 - 31) Maron BJ, Moller JH, Seidman CE et al. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular disease: Hypertrophic cardiomyopathy, long QT syndrome and Marfan syndrome. *Circulation* 1998; 98: 1460-1471.
 - 32) Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1561-1567.
 - 33) Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002; 90: 29-34.
 - 34) Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999; 99: 763-770.
 - 35) Swingen C, Seethamaraju RT, Jerosch-Herold M. An approach to the three-dimensional display of left ventricular function and viability using MRI. *Int J Cardiovasc Imaging* 2003; 19: 325-336.
 - 36) Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart* 2004; 90: 645-649.
 - 37) Frenneaux MP, et al. Abnormal blood pressure response during exercise in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 82: 1995-2002.
 - 38) Frenneaux MP, et al. Determinants of exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1521-1526.
 - 39) Spirito P et al. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1997; 336: 775-785.
 - 40) Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1997; 350: 127-133.
 - 41) Spirito P et al. Occurrence and significance of progressive left ventricular wall thinning and relative cavity dilatation in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 60: 123-129.
 - 42) Maron BJ, Olivetto I, Bellone P, et al. Clinical profile of stroke in 900 patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 301-307.
 - 43) Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical

- corse of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 2517-2524.
- 44) Boriani G, Rapezzi C, Biffi M, Branzi A, Spirito P. Atrial fibrillation precipitating sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13: 954.
 - 45) Favale S, Pappone C, Nacci F, Fino F, Resta F, Dicandia CD. Sudden death due to atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy. *Pace* 2003; 26: 637-639.
 - 46) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-1923.
 - 47) Wigle ED, Rakowsky H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment. *Circulation* 1995; 92: 1680-1692.
 - 48) Sherrid MV, Pearle G, Gunsburg DZ. Mechanism of benefit of negative inotropes in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97: 41-47.
 - 49) Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1813-1822.
 - 50) Bonow RO, et al. Verapamil-induced improvement in left ventricular diastolic filling and increased exercise tolerance in patients with hypertrophic cardiomyopathy: short and long-term effects. *Circulation* 1985; 72: 853-864.
 - 51) Gistri R, Cecchi F, Choudhury L, et al. Effect of verapamil on absolute myocardial blood flow in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 363-368.
 - 52) Matsubara H, Nakatani S, Nagata S, et al. Salutary effect of Disopyramide on left ventricular diastolic function in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 768-775.
 - 53) Sherrid M, Delia E, Dwyer E. Oral disopyramide therapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1085-1088.
 - 54) Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276: 199-204.
 - 55) Robbins RC, Stinson EB. Long-term results of left ventricular myotomy and myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 586-594.
 - 56) La Canna G, Montorfano M, Ficarra E, Michev I, Caspriti E, Grimaldi A, De Cobelli F, Verzini A, Colombo A, Alfieri O. Trattamento non farmacologico ecoguidato nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva. *G Ital Cardiol* 2006; 7 (3): 192-205.
 - 57) Faber L, Meissner A, Ziemssen P, Seggewiss H. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: long term follow up of the first series of 25 patients. *Heart* 2000; 83: 326-331.
 - 58) Faber L, Seggewiss H, Gleichmann U. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: results with respect to intraoperative myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 1998; 98: 2415-2421.
 - 59) Flores-Ramirez R, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Spencer WH 3rd, Nagueh SF. Echocardiographic insights into the mechanisms of relief of left ventricular outflow tract obstruction after non-surgical septal reduction therapy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 208-214.
 - 60) Faber L, et al. Percutaneous transluminal septal myocardial ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: long term follow-up of the first series of 25 patients. *Heart* 2000; 83 (3): 326-331.
 - 61) Shamim W, et al. Nonsurgical reduction of the inter-ventricular septum in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2002; 347 (17): 1326-1333.
 - 62) Gietzen FH, Leuner CJ, Obergassel L, Strunk-Mueller C, Kuhn H. Transcoronary ablation of septal hypertrophy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy: feasibility, clinical benefit, and short-term results in elderly patients. *Heart* 2004; 90: 638-644.
 - 63) Nagueh SF, Ommen SR, Lakkis NM, et al. Comparison of ethanol septal reduction therapy with surgical myectomy for the treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1701-1706.
 - 64) Spirito P, Rubartelli P. Alcohol septal ablation in the management of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Ital Heart J* 2000; 1 (11): 721-725.
 - 65) Fananapazir L, Epstein ND, Curiel NV, Panza JA, Tripodi D, McAreavey D. Long term results of dual chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 2731-2742.
 - 66) Pasma JL, Blanksma PK, Van Der Wall EE, Vaalburg W, Crijns HJ, Lie KI. Effects of permanent dual chamber pacing on myocardial perfusion in symptomatic hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1996; 76: 358-362.
 - 67) Rishi F, Hulse JE, Auld DO, et al. Effects of dual chamber pacing for pediatric patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 734-740.
 - 68) Nishimura RA, et al. Effect of dual chamber pacing on systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Acute Doppler echocardiographic and catheterization hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(2): 421-430.
 - 69) Betocchi S, et al. Effect of dual chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular outflow tract obstruction and on diastolic function. *Am J Cardiol* 1996; 77: 498-502.
 - 70) Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. A randomised, double blind, crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999; 99: 2927-2933.
 - 71) Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, et al. Dual chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomised, double blind, cross-over trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 435-441.
 - 72) Ommen SR, Nishimura RA, Squires RW, Schaff HV, Danielson GK, Tajik AJ. Comparison of dual chamber pacing versus septal myectomy for the treatment of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy.

- thy: a comparison of objective hemodynamic and exercise end points. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 191-196.
- 73) Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 2212-2218.
- 74) Maki S, Ikeda H, Muro A, et al. Predictors of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1998; 82: 774-778.
- 75) Maron BJ, Shen W-K, Link MS, Favale S, Spirito P, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2000; 342: 365-373.
- 76) Qin JX, Shiota T, Lever HM, et al. Outcome of patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy after percutaneous transluminal septal myocardial ablation and septal myectomy surgery. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1994-2000.
- 77) Elliott PM, Gimeno B Jr, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 2001; 357: 420-424.
- 78) Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2001; 22: 1374-1450.
- 79) Spirito P, Bellone P, Harris KM, Bernabo P, Bruzzi P, Maron BJ. Magnitude of left ventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med 2000; 342: 1778-1785.
- 80) Ciampi Q, Betocchi S, Lombardi R, et al. Hemodynamic determinant of exercise-induced abnormal blood pressure response in hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 278-284.
- 81) Maron BJ, Estes NAM III, Maron MS, Almquist AK, Link MS, Udelson JE. Primary prevention of sudden death as a novel treatment strategy in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2003; 107: 2872-2875.

COMMENTO

Il filone della Cardiologia Forense prosegue affiancando un rilevante studio condotto sulla ablazione mediante catetere a radiofrequenza in pazienti con FA in cardiopatia ipertrofica. Dopo aver fatto un punto su tale entità nosologica, vengono riportati i risultati di tale indagine. Al termine, sono stati presi in analisi gli aspetti sempre più scottanti relativi alla responsabilità professionale, che aimè sempre più di frequente interessa l'attività di noi medici. Il management sanitario, in questi tempi di crisi economica e continui tagli alle spese, finisce con l'influenzare troppo spesso le scelte e le possibilità operative di noi medici. Al cardiologo del territorio non deve sfuggire che il recupero della funzionalità di un cuore compromesso significa anche potenziale recupero di quel paziente in ambito lavorativo e sociale.

Nanomedicina Nanotecnologia per la salute

Nanomedicine Nanotechnology for Health

Renzo Tormellini, Uta Faure, Oliver Panzer,

European Tecnology Platform Nanomedicine for Health- Luxembourg

L'applicazione delle nanotecnologie nel settore sanitario, offre numerose possibilità molto promettenti per migliorare in modo significativo la diagnosi medica e la terapia, con maggiore qualità della vita per tutti.

Allo stesso tempo, la nanomedicina è una questione strategica per la competitività sostenibile dell'Europa.

Al fine di evitare che questa disciplina, la cui nascita è molto veloce possa soffrire di frammentazione e di mancanza di coordinamento, l'industria e il mondo accademico, insieme con la Commissione Europea, hanno individuato la necessità di un'iniziativa europea per i diversi filoni della nanomedicina con una strategia di avanzamento.

La "piattaforma tecnologica europea sulla nano medicina" risultante è un consorzio industriale che riunisce i principali attori europei del settore, che ha conseguito una visione comune di questo settore tecnologicamente e strutturalmente multiforme e che definisce gli obiettivi più importanti in questo campo.

La SRA si rivolge agli Stati membri dell'Unione europea, ed ai paesi associati ai programmi quadro dell'UE per la ricerca e lo sviluppo tecnologico, così come la stessa Commissione europea. Il suo scopo principale è quello di presentare una solida base per i processi decisionali per i responsabili politici e le agenzie di finanziamento, fornendo una panoramica delle esigenze e sfide, con le tecnologie esistenti e le future opportunità in nanomedicina.

La SRA prende anche in considerazione l'istruzione e la formazione, i requisiti etici, i rischi, i benefici, l'accettazione pubblica, il quadro normativo e le questioni di proprietà intellettuale, rappresentando così un possibile documento di riferimento agli organismi di regolamentazione.

La malattia delle priorità proposta dalla SRA è basata su diversi parametri, quali il tasso di mortalità, il livello di sofferenza che la malattia impone su un paziente, il peso che ha sulla società, la prevalenza della malattia e l'impatto che la nanotecnologia potrebbe avere per diagnosticare e superare certe malattie.

Nanomedicine, the application of nanotechnology in healthcare, offers numerous very promising possibilities to significantly improve medical diagnosis and therapy, leading to an affordable higher quality of life for everyone. At the same time nanomedicine is a strategic issue for the sustainable competitiveness of Europe.

In order to avoid that this young and very fast growing discipline suffers from fragmentation and a lack of coordination, industry and academia – together with the European Commission – have identified the need for a European initiative to intermesh the several strands of nanomedicine into a firm strategy for advancement.

The resulting "European Technology Platform on NanoMedicine" is an industry-led consortium, bringing together the key European stakeholders in the sector. In September 2005 it delivered a common vision of this technologically and structurally multi-faceted area ¹, and defines the most important objectives in this Strategic Research Agenda (SRA).

The SRA addresses the Member States of the European Union, its Candidate Countries and Associated States to the EU Framework Programmes for research and technological development, as well as the European Commission itself. Its main aim is to put forward a sound basis for decision making processes for policy makers and funding agencies, providing an overview of needs and challenges,

existing technologies and future opportunities in nanomedicine. The SRA also takes into consideration education and training, ethical requirements, benefit/risk assessment, public acceptance, regulatory framework and intellectual property issues, thus representing a possible reference document for regulatory bodies.

The proposed disease oriented priority setting of this SRA is based on several parameters such as mortality rate, the level of suffering that an illness imposes on a patient, the burden put on society, the prevalence of the disease and the impact that nanotechnology might have to diagnose and overcome certain illnesses.

The scientific and technical approach is horizontal and exploits the benefits of interdisciplinarity and convergence of relevant technologies via breakthrough developments in the areas of diagnosis, targeted delivery systems, and regenerative medicine.

The effective implementation of the SRA is expected to provide a major step forward in patient oriented affordable healthcare.

(*It J. Practice Cardiol.* 2/2013) - <http://www.ancecardio.it>

INTRODUCTION

Nanomedicine: Answering Clinical Needs

Over the coming decades, the populations of many countries around the world will age due to a declining birth rate and an increasing life expectancy. At the same time life-styles in developed countries have become increasingly sedentary. These developments will dramatically impact the healthcare system: certain diseases related to life-style will become more prevalent earlier in life, and the older generation wants to spend their additional years with a higher quality of life. Nevertheless, healthcare costs should be kept affordable. Nanomedicine, the application of nanotechnology to healthcare, will be an essential tool to address many unmet clinical needs of today and in the future.

This document describes the potential of nanomedicine to address clinical needs in significant diseases. It identifies those diseases that cause the most suffering for patients and the highest burden on society, and for which nanomedicine is expected to have a major impact. It describes where in the care-process and by which technology nanomedicine could have an impact. Finally it develops a Strategic Research Agenda, prioritising the most important technologies, which Europe has to develop in the near future, to realise the potential of nanomedicine for health care.

Nanomedical research should be initiated and supported in those areas of the care process, where the benefit for the patient is highest and should focus on diseases that have the highest socio-economical impact. The major diseases that impose the highest burden on society should be addressed first such as: cardiovascular diseases, cancer, musculoskeletal and

inflammatory conditions, neurodegenerative and psychiatric diseases, diabetes, and infectious diseases. Cardiovascular disease remains the most frequent cause of death in the European Union, myocardial infarction and stroke accounting for about half of all deaths in Europe. Cancer is currently the number two cause of death behind cardiovascular diseases in the western world. Due to an aging population and improvements in the therapy of cardiovascular diseases, cancer will become the number one cause of death in the coming decades. Musculoskeletal and inflammatory diseases such as arthritis have a devastating impact on the quality of life and require constant medication. Neurodegenerative diseases such as Alzheimer's or Parkinson's are other age related diseases, reducing the quality of life and furthermore put a tremendous burden on society. Diabetes is another example of a disease that requires constant monitoring and medication, and is expected to increase in occurrence dramatically. Globally, bacterial and viral infections claim many lives with inadequate therapeutic options in some cases.

As soon as the onset of a disease is suspected, the patient enters into a care process comprising diagnosis, therapy, and follow-up monitoring. In the future, healthcare will start before the onset of symptoms. New sensitive diagnostics devices will permit very early personal risk assessment by monitoring disease indicative biomarkers. Due to its much larger analytical capacity, nanomedicine will allow an earlier and more personalised treatment for many diseases, exploiting the in-depth understanding of diseases at a molecular level. Nanomedicine holds the promise to greatly improve the efficacy of pharmaceutical therapy, reduce side-effects and make drug-administration more convenient. Nano-assisted regenerative medicine has the potential to create a

paradigm shift in the healthcare systems of tomorrow, aiming to trigger endogenous self-repair mechanisms rather than just managing or palliating the symptoms.

Therefore, nanomedicine has the potential, by enabling earlier diagnosis, better therapy and improved follow-up care, to make the care process more effective in terms of clinical outcome for the patient, and more affordable for society.

Nanomedicine

Definition: Nanomedicine, for the purpose of this document is defined as the application of nanotechnology to achieve breakthroughs in healthcare. It exploits the improved and often novel physical, chemical and biological properties of materials at the nanometer scale. Nanomedicine has the potential to enable early detection and prevention, and to essentially improve diagnosis, treatment and follow-up of diseases.

THE IMPACT OF NANOMEDICINE ON THE CARE PROCESS

Nanotechnology allows the manufacturing and manipulation of matter at basically any scale, ranging from single atoms and molecules to micrometer-sized objects. This already enables the miniaturisation of many current devices, resulting in faster operation or the integration of several operations. Furthermore, at this scale, manmade structures match typical sizes of natural functional units in living organisms. This allows them to interact with the biology of living organisms. Finally, nanometer sized materials and devices often show novel properties. These three aspects hold the promise to provide breakthroughs in nanomedicine, leading to clinical solutions within preventive medicine, diagnosis, therapy and follow-up care.

Preventive Medicine

New diagnostic tests making use of nanotechnology to quantify disease-related biomarkers could offer an earlier and more personalised risk assessment before symptoms show up. In general, these analyses must be cost-effective, sensitive, and reliable. The test itself should inflict only minimal discomfort on the patient. Supported by such an analysis and bioinformatics, health professionals could advise patients with an increased risk to take up a personalised prevention program. People with an increased risk for a certain disease could benefit from regular personalised check-ups to monitor changes in the pattern

of their biomarkers.

Nanotechnology could improve in vitro diagnostic tests by providing more sensitive detection technologies or by providing better nano-labels that can be detected with high sensitivity once they bind to disease-specific molecules present in the sample. Nanotechnology could also improve the ease-of-use of in vitro diagnostic tests done by untrained users or even by patients at home. For example a relatively painless minimally invasive sampling technique would greatly improve patient comfort. Diseases with no secretion of biomarkers into blood or urine will require imaging procedures of high specificity for their early detection. One well-known example used already is x-ray mammography for the early detection of breast cancer. Novel targeted imaging agents, precisely homing in on diseased cells, promise a much higher sensitivity than today's imaging procedures making possible the detecting of cancer at an even earlier stage.

Biomarkers

A biomarker is an indicator of a biological process or state, for example a disease, or the response to a therapeutic intervention. Biomarkers are diverse in nature, ranging from an altered gene, to a change in protein-production, to a change in a regulated metabolic pathway, or even physical features of cells. Biomarkers can be analysed using in vitro diagnostics of samples, or they can be visualised and quantified in vivo.

Diagnosis

If a medical check-up had found an indication or a hint of symptoms for a disease, it is important that "false positives" are excluded by applying more specific diagnostic procedures. These can be more laborious and expensive as they are applied to a smaller number of patients. In this case, molecular imaging, which makes use of specific targeted agents, plays a crucial role for localisation and staging of a disease, or – equally important – for ascertaining the health of a patient. Here, nanotechnology could help to design a plethora of very specific imaging agents over the next ten years. Miniaturised imaging systems will make it possible to perform image-based diagnostics everywhere and not only in research centres. Automatic methods will give diagnostic results without an on site expert. Conceptually novel methods, combining biochemical techniques with advanced imaging and spectroscopy provide insight to the behaviour of single diseased cells and their microenvironment for the individual patient. This could lead to

personalised treatment and medication tailored to the specific needs of a patient.

Therapy

The main advantage of nanomedicine on quality of life and on costs for healthcare is earlier detection of a disease, leading to less severe and costly therapeutic demands, and an improved clinical result. However, once a disease is diagnosed, therapeutic action is required. A decision needs to be taken as to which cure offers the best therapeutic ratio (risk/benefit) for the patient. Here, diagnostic imaging procedures provide crucial input for clinical decision taking and therapy planning.

In many cases, therapy will not be restricted to medication only but requires more severe therapeutic action such as surgery or radiation treatment. Planning of therapeutic interventions will be based on imaging, or may be performed under image guidance. Here, nanotechnology will lead to a miniaturisation of devices that enable minimally invasive procedures and new ways of treatment. The possibilities range from minimally invasive catheterbased interventions to implantable devices. Targeted delivery systems and nanotechnology-assisted regenerative medicine will play the central role in future therapy. Targeted delivery agents will allow a localised therapy which targets only the diseased cells, thereby increasing efficacy while reducing unwanted side effects. Thanks to nanotechnology, pluripotent stem cells and bioactive signalling factors will be essential components of smart, multi-functional implants which can react to the surrounding micro-environment and facilitate site-specific, endogenous tissue regeneration (making lifelong immune-suppressing medication obsolete). Imaging and biochemical assay techniques will be used to monitor drug release or to follow the therapy progress. This therapeutic logic will lead to the development of novel, disease modifying treatments that will not only significantly increase quality of life of European citizens but also dramatically reduce societal and economic costs related to the management of permanent disabilities.

Follow-Up Monitoring

Medical reasons may call for an ongoing monitoring of the patient after completing the acute therapy. This might be a regular check for reoccurrence, or, in the case of chronic diseases, a frequent assessment of the actual disease status and medication planning. Continuous medication could be made more convenient by implants, which release drugs in a controlled way over an extended length of time. In vitro diagnostic techniques and molecular imaging play an important role in this part of the care-process, as well. Biomarkers could be systematically monitored to pick up early signs of reoccurrence,

complemented by molecular imaging where necessary. Oncology is one of the areas where these techniques are already being evaluated today. Some types of tumours can be controlled by continuous medication extending life expectancy. However, in the case of drug resistance, signs of disease progression can be immediately picked up and alternative treatments can be prescribed.

SELECTED DISEASE AREAS

Nanomedicine should focus on the patient; it should aim for meaningful improvements in areas that contain the most severe challenges in future healthcare appropriate to the technology. Therefore, six disease areas were selected based on the following criteria: all chosen diseases strongly reduce the patient's quality of life and have a very high prevalence, they impose a high socio-economical burden on society, and nanotechnology is expected to have a high impact on the care process for these diseases.

Cardiovascular Diseases

Cardiovascular diseases remain the most frequent cause of death in the European Union and in the world, according to the World Health Organisation, with myocardial infarction and stroke accounting for about half of all deaths in Europe. The underlying cause of cardiovascular disease is in most cases the formation of a plaque in the blood vessels. The formation of plaque can lead to a stenosis of the blood vessels, accompanied by a decreased tissue perfusion and a lack of oxygen. In acute cases, such as an infarct or a stroke, the plaque becomes unstable and ruptured leading to an acute clogging of the blood vessel with death or disability as the consequence. Many aspects of cardiovascular diseases at present, for example the biochemistry of unstable plaques, are not completely understood. Cardiovascular diseases are often associated with risk factors such as little exercise, high cholesterol that are typical for western life-style; however, recent research also indicates inherited causes.

Nanomedicine is anticipated to aim for improvements in early diagnosis, acute intervention and follow-up-therapy. For early diagnosis, nanotechnology could be used to realise new in vitro diagnostic tests for atherosclerosis or even for the presence of highly unstable plaque. While today's imaging procedures only indicate the presence of a stenosis, research should try to develop imaging methods that visualise plaques that are at the brink of rupturing.

Targeted agents could deliver a therapeutic payload, for example a drug that stabilises the plaque and prevents rupturing. Already, nanometer-sized agents are being preclinically tested that render an

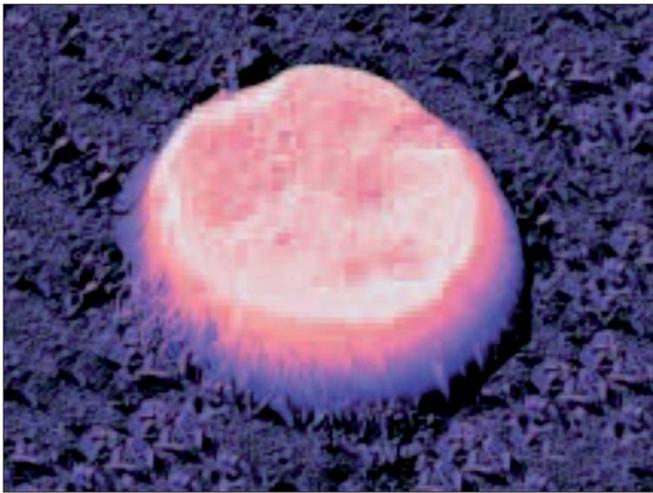


Fig. 1: Scanning Force Micrograph of a red blood cell © nanoAnalytics GmbH, Germany

unstable plaque visible in magnetic resonance imaging and at the same time release a drug to stabilise the plaque. In the case of an acute stenosis and aneurysms in the vascular system, ballooning and drug eluting stents are interventional, minimally invasive therapeutic options that are used today. They should be further optimised using intravascular micro-navigation and image guided technologies as well as smart materials.

In case of an infarct of the heart muscle itself, some of the heart tissue usually gets seriously damaged. The regeneration potential of the heart and its ability for tissue repair after ischemic injury has been considered limited or nonexistent. However, recent scientific results in regenerative medicine have radically changed this view and thus opened the possibility of cell therapy as well as new pharmacological concepts for the treatment of cardiac insufficiency. New treatments will include intelligent nanobiomaterials with the ability to attract local adult stem cells or cultured cells to the site of injury, providing cell therapy that should improve heart function and decrease mortality for patients with severe heart insufficiency. Early treatment in myocardial infarction with cells/stem cell modifying drugs could improve early rescue of injured myocardium and thus reduce the number of patients with severe cardiac insufficiency.

Cancer

Cancer is currently the second leading cause of death in Europe, while it shows probably the highest clinical complexity. Nanomedicine bears the potential to provide an effective answer to the complexity of the disease as it offers more therapeutic options compared to present conventional therapy.

Especially in cancer, early diagnosis is of utmost importance. Late-stage metastatic cancer is difficult to

cure and treatment leaves severe side-effects, suffering for the patient, and high costs. Diagnostic tests that allow measurement of a biomarker panel are necessary to catch the disease at on-set. Nanotechnology could enable the parallel in vitro measurements of many biomarkers at the same time, while keeping the test itself simple, sensitive, reliable, and inexpensive. In addition nanotechnology provides the tools to discover novel biomarkers, enhancing reliability and accuracy of diagnosis.

In over 50 % of all cancer cases, radiation therapy is the standard form of therapy. Today, dose planning for radiation therapy is based on computer tomography, and prescribes a constant dose within the tumour outline. This ignores the tumour's inner structure consisting of sections being more or less sensitive to radiation. Molecular imaging procedures, using dedicated agents together with imaging systems and software, may soon be able to reveal these inner sections. The imaging procedure will serve as an input to a better radiotherapy planning that puts higher doses on the radiation-resistant sections and lower doses on the radiation-sensitive sections, thereby reducing damage in the healthy neighbourhood. Chemotherapy is today the other standard form of therapy. Chemotherapy is usually applied systemically which leads to damage of healthy tissue causing severe side effects for the patients. Targeted delivery schemes can be used to accumulate the therapeutic agent specifically on the diseased cells. An example, already in clinical use, is an antibody that is either labelled with a radioactive isotope for single photon emission computed tomography imaging or with a beta-radiation emitting isotope, which efficiently kills metastases throughout the body. Targeted nano-carriers, both loaded with pharmaceutical and acting as imaging agent, are promising concepts under development. The drug release can be purely passive over time or can be induced actively from outside, i.e. by highly focused ultrasound pulses or heating with radio frequency waves. The combination of imaging with drug release allows a higher control over dosing and an improved quantification of the treatment. Today, shrinking of the tumour is monitored by computer tomography, which occurs usually weeks after the treatment. Molecular imaging would allow faster assessment of the response of a patient to a therapy; making possible an earlier modification of the oncological treatment regime, reducing stress and pain for the patient.

Regenerative medicine offers unique therapeutic options to deal with side effects of standard chemotherapy like secondary immunodeficiency. Regenerative medicine may be applied to create a new lymphocyte factory that re-establishes a normal immune response in a patient. One option is to make

haemopoietic stem cells that proliferate without differentiating, in order to correct the bone marrow condition and to have a large number of haemopoietic cells available in immunodeficient patients. Secondly, the thymic structure and function has to be reproduced so as to stimulate haemopoietic stem cells to differentiate and become lymphocytes. The critical issue and challenge is to construct an environment able to trigger proliferation and differentiation. Possible avenues for development include the use of microporous scaffolds, paved with stromal cells, which may be coupled with attached/eluted signalling molecules and growth factors.

Musculoskeletal Disorders

Musculoskeletal disorders are the most common causes of severe long-term pain and physical disability, affecting hundreds of millions of people across the world and having a negative influence on the quality of life and industrial output, inflicting an enormous cost on health systems. The extent of the problem and its burden on patients and society can be illustrated by considering that joint diseases account for half of all chronic conditions in persons aged 65 and over. Back pain is the second leading cause of sick leave, and fractures related to osteoporosis have almost doubled in number in the last decade. It is estimated that 40% of all women over 50 years in age will suffer from an osteoporotic fracture. The clinical symptoms are pain and functional impairment that induce joint stiffness and dysfunction with subsequent impaired performances in daily living and at work. About 25% of patients cannot cope with daily activities, often resulting in depression and social isolation. In the European Union and the USA combined, over one million joint replacements are performed each year.

A focus area here is osteoarthritis. The main risk factors for osteoarthritis are age, obesity and joint traumata where the limited repair capacity of articular cartilage is a confounding factor. The diagnosis of osteoarthritis in the late stage by symptoms is obvious but the challenge for the future is to provide early, pre-symptomatic diagnosis by the use of biomarkers or by novel imaging techniques. Molecular imaging should focus on methods to visualise disease allow an earlier recognition of patients, who don't respond to a certain medication. Getting more information about the patient's individual response by imaging in connection with genomic and proteomic analysis, opens the long-term opportunity to a treatment tuned to the individual patient's needs. Furthermore, the very same methods could clarify the underlying specific defect mechanisms of several neurodegenerative and psychiatric conditions, which manifest with the same symptoms.

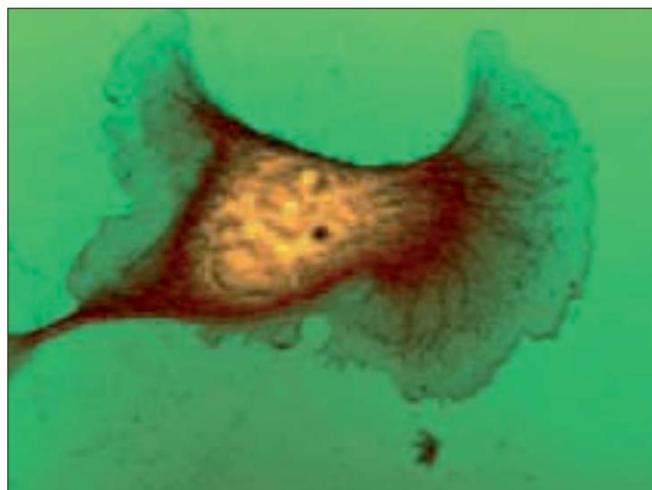


Fig. 2: Confocal Fluorescence Microscopy: multistained human cancer cells. The red marker consists of a fluorescent nanoparticle which provides improved stability and better signal compared to conventional markers © G.M. J. Segers-Nolten, V: Subramaniam, University of Twente

The blood brain barrier usually prohibits brain uptake of larger molecules, which excludes many potential drugs for neurodegenerative or psychiatric conditions. Nanocarriers with special surface properties may offer new and efficient options to carry a therapeutic payload through the blood brain barrier. For severe cases, brain implantable devices are conceivable which release the drug over extended periods of time, or stimulate specific regions of the brain electrically. Here, miniaturisation and biocompatibility of the device are crucial challenges that may be effectively addressed by nanotechnology.

Regenerative medicine has enormous potential for neuro-degenerative conditions, an area where there is no therapy available that reverses or cures the disease.

Treating the symptoms and slowing down further degeneration is often all that can be achieved today. Recent findings have shown that adult stem cells can be retrieved from many kinds of human tissue and in various differentiation stages, and that they can be controlled in vitro to de-differentiate or differentiate into many types of cells, including neuronal cells, precursor cells, and sensory cells. There are several disorders related to the central nervous system, which would benefit tremendously from safe and affordable therapeutic strategies to regenerate tissue. Some major disorders of the central nervous system are characterised by the malfunctioning of specific types of cells, and subsequent reduction of inter alia the level of neurotransmitters being secreted. A therapy for advanced stages of these diseases would consist of regenerating cells secreting certain proteins or metabolites in order to keep surrounding tissue func-

tional. In addition, it would require inhibition of those factors that had killed the cells prior to treatment – factors, which today are unknown in most cases – or protective measures for the regenerated cells, including absorbing matrices, or matrices, including enzymes to degrade those factors, or modified cells expressing protective factors. The ultimate goal would be to carry out the integration of the cells inside the human body to ensure that full integration, even in nerve tissue, takes place. However, earlier development steps would probably require partial expansion *in vitro*.

Diabetes

Diabetes presents an increasingly severe problem, with 48 million patients in Europe, with often serious side effects which require costly long-term medical care. It is the major cause of blindness in adults aged 20-74 years, and of renal dysfunction, where diabetes type 2 induces renal inflammation. Diabetes can result in heart infarcts and stroke, doubling the risk of myocardial infarction in men, and raising the risk fourfold in women. It is the leading cause of non-traumatic lower-extremity amputation (with more than 85% of diabetic foot amputations preceded by a chronic wound). Type 2 diabetes, from which approximately 90% of all diabetics suffer, is expected to increase in prevalence by 46% during 2000-2010, following the approximately five-fold increase since 1960. It is becoming increasingly common, partly because people are living longer, but the current epidemic of obesity and the prevalence of sedentary life-styles are driving a rapid increase in both children and adolescents worldwide. In early disease stages, many patients are asymptomatic. Therefore, diagnosis often occurs late or by chance. The typical patient had diabetes type 2 for at least 4-7 years before diagnosis. The pathophysiological processes leading to complications are already active in 50% of all patients who are not yet diagnosed.

Early diagnosis of pre-diabetes type 2 offers both individual health and economic benefits, because many people with inadequate glucose tolerance can reduce their relative risk of progressing to diabetes by 58% by lifestyle changes, if diagnosed early enough. The disease has a polygenetic background, obesity promoting its occurrence in those genetically disposed. Nanomedicine has significant contributions to make here, providing rapid and effective *in vitro* diagnostic tests capable of detecting genes associated with diabetes type 2, and of assaying peptides, permitting differential diagnoses between various diabetes types. Since some genes responsible for type 2 diabetes can be detected already, using commercially available assays, progress here could be quite rapid.

The need for daily injections and blood measure-

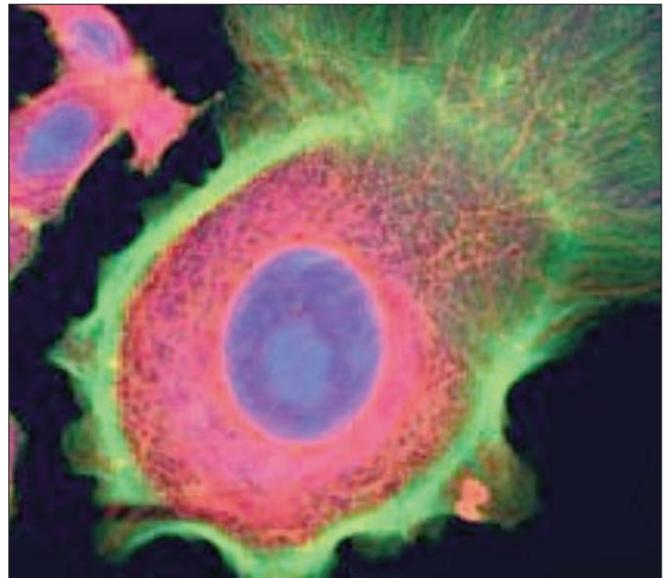


Fig. 3: 3-Dimensional scanning force micrograph of epithelial cells during mitosis (Madin-Darby Canine Kidney). © T. Altenkammer, H. Schillers. Institute of Physiology II, University of Muenster

ments worsens compliance in millions of patients, promoting earlier appearance of the devastating and costly complications. The development of a glucose sensor that allows non-invasive monitoring of the blood glucose level is one of the important clinical needs to improve patient compliance. The development and clinical introduction of better application forms, both for insulin and also for the newly-developed incretin agents, is therefore urgent. Non-parenteral formulations of nanoparticles containing insulin, designed to cross physiological barriers and to release the insulin in the bloodstream are becoming possible, and should be extended to the newly available therapeutic agents as soon as possible. Nanotechnology should also improve on this by developing non-injectable forms of drug-bearing nanoparticles capable of feedback-modulated release of therapeutic agents to control glucose homeostasis according to the current physiological needs of the patient.

Regenerative medicine will be crucial in achieving the ultimate goal in diabetes treatment, i.e. to free diabetic patients from the need to inject insulin. While conventional medication serves purely a disease management, regenerative medicine may actually allow restoring endogenous insulin production by providing stem-cell based therapeutic modalities capable of conserving and rebuilding pancreatic islets. A breakthrough in this technology may finally provide curative therapies for both type 1 and type 2 diabetes. In addition, regenerative medicine therapeutic strategies could also play a significant role in the management of the most serious and complex com-

plication of diabetes by providing therapies with intelligent nanostructured biomaterials releasing bioactive molecules with the purpose of efficient healing of diabetic foot ulcers.

Bacterial and Viral Infectious Diseases

Worldwide, various bacterial and viral infections add up to being one of the most common causes of death. In general, infectious diseases are more prevalent in the poor and less developed countries. The most threatening diseases are HIV, tuberculosis, malaria and influenza. In 2001, HIV, tuberculosis and malaria claimed together 5.7 million lives, with 90% and more in less developed countries. The recent threat of the avian influenza virus to become a highly infectious human disease demonstrated that infectious diseases still impose a severe global health risk. In western countries, the extensive use of antibiotics has generated a problem as many bacteria develop resistance. Not diagnosed or treated with alternative antibiotics in time, the patient can enter into septic shock. Currently, an increasing number of deaths due to infection by antibiotic resistant bacteria-strains can be observed in many western countries.

Nanotechnology research should focus on new diagnostic tools that allow a rapid identification of the underlying cause of infection. These diagnostic tests need to be affordable for third world countries and should be easy to use. One example here is a rapid and reliable sputum smear test to diagnose tuberculosis. Another example is the need for a rapid diagnosis of the bacterial strain responsible for an infection. Subsequently, dedicated antibiotics can be prescribed for a more effective treatment.

Nanotechnology may in the first instance not come up with novel, more effective drugs; however, it may certainly help to administer vaccines or current drugs in a more effective way.

OUTLOOK

Nanomedicine will be important to improve healthcare in all phases of the care process. New in vitro diagnostic tests will shift diagnosis to an earlier stage, hopefully before symptoms really develop and allow pre-emptive therapeutic measures. In vivo diagnosis will become more sensitive and precise thanks to new imaging techniques and nano-sized targeted agents.

Therapy as well could be greatly improved in efficacy by new systems that allow targeted delivery of therapeutic agents to the diseased site, ideally avoiding conventional parenteral delivery. Regenerative medicine may provide a therapeutic solution to revitalise tissue or organs, which may make life-long medication unnecessary.

Seamlessly connecting Diagnostics, Targeted Delivery and Regenerative Medicine

Diagnostics, targeted delivery and regenerative medicine constitute the core disciplines of nanomedicine. The European Technology Platform on NanoMedicine acknowledges and wishes to actively support research at the interface between its three science areas. It is committed to supporting such activities as theranostics, where nanotechnology will enable diagnostic devices and therapeutics to be combined for a real benefit to patients.

While the diseases vary in their pathways, and often demand very different levels of maturity from the proposed technologies, they also share some common clinical needs. Those activities which could be applied broadly should have top priority. For example, in all diseases new in vitro diagnostic tests are generally required that allow rapid, sensitive and reliable detection of a broad set of disease indicative biomarkers.

The discovery of disease-specific biomarkers itself is beyond the scope of nanomedicine and should be the focus of medical research. Following the same line of thought, research on multi-tasking agents for in vivo use and aspects of regenerative medicine that could offer broad applications in different diseases should be supported. Additionally, research is needed on clinical needs, which are specific to one disease. For example, the clinical need for non-invasive measurement of blood glucose levels or the need for agents that cross the blood brain barrier are unique aspects to diabetes and neurodegenerative diseases respectively

KEY REFERENCES

- Cheng, M. M.-C., Cuda, G. et al. (2006) "Nanotechnologies for biomolecular detection and medical diagnostics" *Current Opinion in Chemical Biology* 10 (1), 11-19
- Yager, P., Edwards, T. et al. (2006) "Microfluidic diagnostic technologies for global public health" *Nature* 442 (7101), 412-418
- Brentani, R. R., Carraro, D. M. et al. (2005) "Gene expression arrays in cancer research: methods and applications" *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 54, 95-105
- Petricoin, E., Wulfkuhle, J. et al. (2004) "Clinical Proteomics: Revolutionizing Disease Detection and Patient Tailoring Therapy" *Journal of Proteome Research* 3 (2), 209-217
- Weston, A. D., Hood, L. (2004) "Systems Biology, Proteomics, and the Future of Health Care: Toward Predictive, Preventative, and Personalized Medicine" *Journal*

- of Proteome Research 3 (2), 179 -196
- Weissleder, R. (2006) "Molecular imaging in cancer" Science 312 (5777), 1168-1171
- Lang, P., Yeow, K. et al. (2006) "Cellular imaging in drug discovery". Nature Reviews Drug Discovery 5 (4), 343-356
- Ntziachristos, V., Ripoll, J. et al. (2005) "Looking and listening to light: The evolution of whole-body photonic imaging" Nature Biotechnology 23, 313-320
- Duncan, R. (2003) "The Dawning Era of Polymer therapeutics". Nature Reviews Drug Discovery 2, 347-360
- Vasir, J.K. et al. (2005) "Nanosystems in Drug Targeting: Opportunities and Challenges" Current Nanoscience 1, 47-64
- Brigger, I. et al. (2002) "Nanoparticles in Cancer Therapy and Diagnosis". Advanced Drug Discovery Reviews 1, 631-651
- Duncan, R. (2006) "Polymer conjugates as anticancer Nanomedicines". Nature Reviews – Cancer, Advance Online Publication
- Nasser, B.A., Ogawa, K., Vacanti, J.P. (2001) "Tissue-Engineering: An Evolving 21st-Century Science to provide Biologic Replacement for Reconstruction and Transplantation". Surgery 130, 781-784
- Caplan, A.I. (2000) "Tissue Engineering Designs for the Future: New Logics, Old Molecules" Tissue Engineering 6, 17-33
- Hench, L.L., Polak, J.M. (2002) "Third-Generation Biomedical Materials". Science 295, 917-1180
- Korbling, M., Estrov, Z. (2003) "Adult Stem Cells for Tissue Repair – a New Therapeutic Concept?" New England Journal of Medicine 349, 570-582
- Leach, J.K., Mooney, D.J. (2004) "Bone engineering by controlled delivery of osteoinductive molecules and cells". Expert Opinion Biol. Ther. 4 (7), 1015-1027
- European Research Council (2005) "ESF Forward Look on Nanomedicine" An ESF - European Medical Research Councils (EMRC) Forward Look report
- Ach, J., Siep, L. (eds.) (2006) "Nano-Bio-Ethics, Ethical dimensions of Nanobiotechnology". LIT Verlag, Berlin
- Bruce, D. (2006) "Ethical and Social Issues in Nanobiotechnologies". EMBO Reports 7 (8), 754 - 758

COMMENTO

Dopo parecchie incertezze e perplessità la redazione del Giornale Italiano di Cardiologia Pratica - Italian Journal of Practice Cardiology ha ritenuto opportuno pubblicare un articolo sulla Nanotecnologia e su i riflessi che queste ricerche possono avere nel campo medico.

Cosa è la nano medicina?

Con "nano medicina" ci si riferisce all'applicazione di nanotecnologie in ambito medico, attraverso lo sviluppo di strutture, dispositivi e sistemi di scala nanometrica per la precisione tra 0,2 e 100 nanometri, ossia un milione di volte più piccolo del millimetro.

L'obiettivo della Nanomedicina è lo sviluppo di prodotti innovativi da utilizzare per diagnosi, prevenzione e cura.

In particolare, le nanotecnologie si sono dimostrate promettenti per l'avanzamento della ricerca medica in ambiti quali lo sviluppo di strumenti diagnostici più efficaci, la somministrazione mirata dei farmaci, la biocompatibilità dei trapianti, l'ingegneria dei tessuti e la produzione di materiali bio-mimetici.

L'articolo è originale e proviene dalla Piattaforma Europea di Tecnologia che ha sede in Lussemburgo

Lo abbiamo riprodotto in originale, in lingua inglese anche perché riteniamo indispensabile che il nostro lettore, ma in genere il medico ed in particolare lo specialista cardiologo, si abitui a leggere, e perché no, a pensare, in questa lingua che è fondamentale per la conoscenza, attraverso la lettura di quanto si scrive e si legge nel nostro campo.

Le acquisizioni qui riportate non sono definitive, ma riteniamo potranno divenirlo nel tempo, attraverso i successi conoscitivi dei due campi oggi fondamentali che sono e saranno più utilizzati per combattere le malattie: la genetica e la nanotecnologia.

La prima ha fatto di già grandi progressi, la seconda è agli inizi, ma qualcosa ci fa pensare che vi sia l'interfaccia fra l'una e l'altra e che le due competenze potranno sempre di più aiutarci a comprendere meglio cosa vi è all'origine della perdita del benessere dell'organismo umano, dell'avvento del male e di tutto ciò che modifica la qualità della vita. Siamo orgogliosi di aprire tra i primi, questo spiraglio di conoscenze.

La misurazione della pressione arteriosa: giù la maschera!

Lorenzo Ghiadoni, Agostino Viridis

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

La misurazione della pressione arteriosa (PA) da parte del medico, denominata PA clinica, rappresenta tutt'oggi la metodica più utilizzata per la diagnosi e la gestione dell'ipertensione arteriosa. Tuttavia essa presenta alcune importanti limitazioni, in ragione del fatto che la singola o le poche misurazioni eseguibili con tale metodica non tengono conto della variabilità pressoria nell'arco delle 24 ore e anche del tempo di durata di azione dei farmaci antiipertensivi (1). Inoltre è stato descritto da molti anni il fenomeno di reazione d'allarme che il paziente può subire durante la visita medica, denominato "effetto camice bianco", caratterizzato da un rialzo dei valori pressori e di frequenza cardiaca indotto nel paziente dalla presenza del medico (2).

L'automisurazione domiciliare della PA è una tecnica semplice che può sopperire a queste limitazioni, offrendo la possibilità di ottenere una misurazione quanto più precisa e fedele dei veri valori pressori. Il suo utilizzo è stato pertanto raccomandato sia per la diagnosi di ipertensione arteriosa che per la valutazione dell'efficacia della terapia antiipertensiva, dalle Linee Guida ESH (1) e divulgata tra le raccomandazioni della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (www.sii.it).

Per l'automisurazione della PA è fondamentale addestrare il paziente o un familiare, fornendo semplici e chiare istruzioni scritte. E' utile dare un chiaro riferimento sull'arto nel quale seguire le misurazioni e sulle dimensioni del bracciale che devono essere

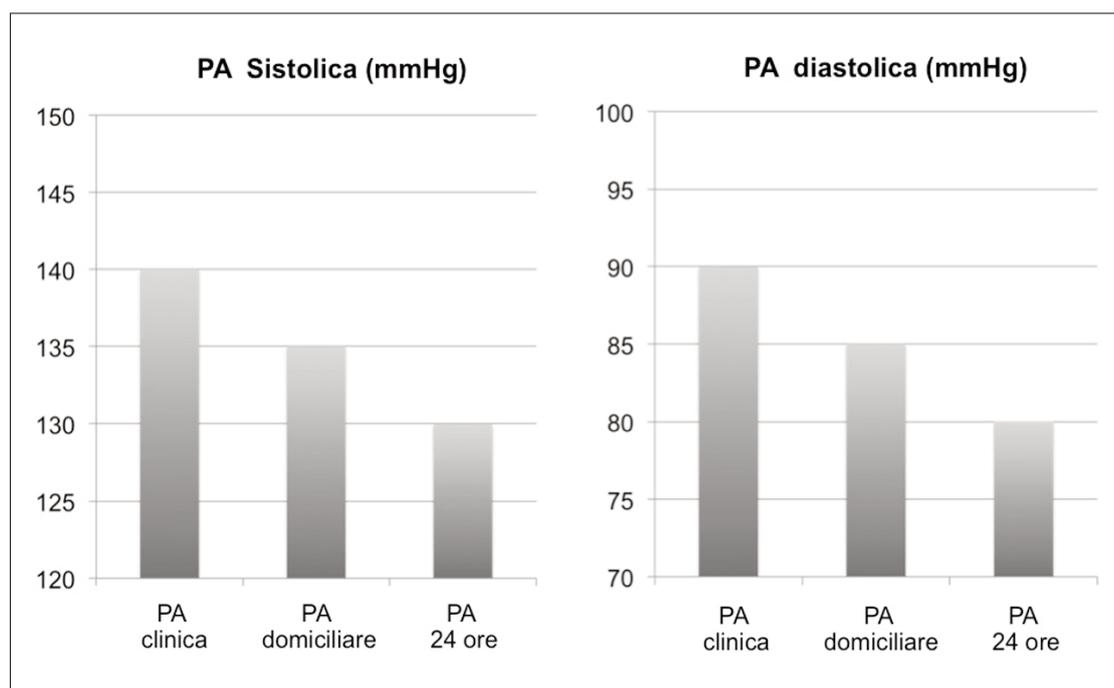


Figura 1: Valori di riferimento per la pressione arteriosa (PA) sistolica e diastolica clinica, domiciliare e delle 24 ore. Modificata da voce 1.

Corresponding author:

DOTT. LORENZO GHIADONI,
DIPARTIMENTO DI MEDICINA
CLINICA E SPERIMENTALE,
UNIVERSITÀ DI PISA
VIA ROMA, 67
56126 PISA
LORENZO.GHIADONI
@MED.UNIPI.IT

adeguate alla circonferenza del braccio (es. utilizzare un bracciale grande per circonferenze superiori ai 35 cm). Queste semplici istruzioni consentono di evitare errori come la sovrastima della PA quando si utilizza un bracciale standard in un paziente obeso. Inoltre è utile fornire indicazioni sugli apparecchi da utilizzare. Gli apparecchi di prima scelta raccomandati sono quelli automatici oscillometrici da braccio, riconosciuti come accurati da studi di validazione effettuati secondo protocolli internazionali, il cui elenco aggiornato è disponibile sui siti delle società scientifiche (es. www.ipertensionearteriosa.net). L'uso degli apparecchi di misurazione da polso va scoraggiato in quanto possono essere influenzati sia dalle caratteristiche anatomiche del polso che dal grado di estensione o flessione del polso al momento della misura. A domicilio la PA deve esse-

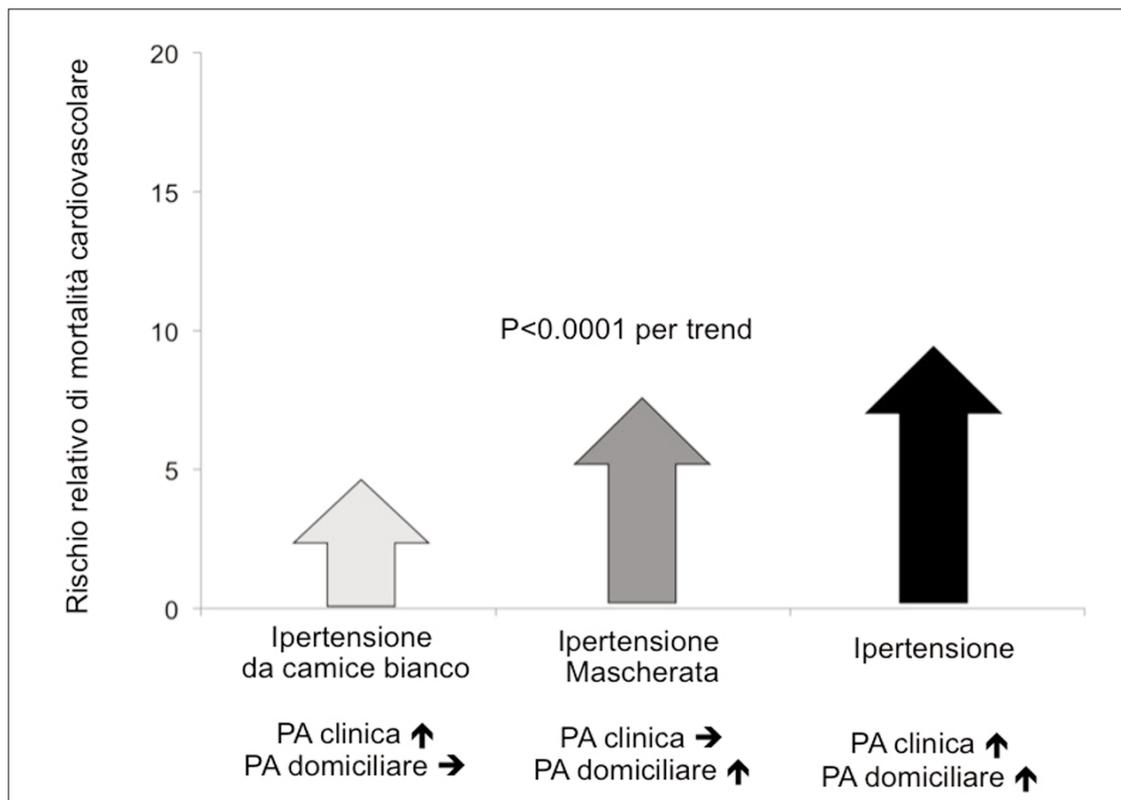


Figura 2: Rischio relativo per mortalità cardiovascolare nei soggetti con ipertensione da camice bianco, mascherata ed ipertesi rispetto ai normotesi (valori di pressione arteriosa, PA, clinica e domiciliare normali, è); valori aumentati, è. Modificata da voce 2

re misurata al mattino, al risveglio, prima di assumere la terapia farmacologica antiipertensiva, una volta alla settimana, avendo cura di riportare i valori su un diario, da mostrare al medico responsabile del paziente, che rimane l'unico interprete dei valori pressori del paziente. Tale sorveglianza medica consente infatti di evitare inconvenienti, quali l'utilizzo di uno strumento inaffidabile, o l'autonoma interpretazione da parte del paziente dei valori ottenuti.

I valori soglia di normalità per la PA domiciliare corrispondono a 135/85 mmHg, inferiori ai valori stabiliti per la PA clinica (140/90 mmHg) (figura 1). I valori forniti dall'automisurazione da parte del paziente costituiscono un prezioso aiuto per il medico. Infatti, valori domiciliari nei limiti della norma, ma accompagnati da PA clinica elevata consentono di slentizzare un paziente con ipertensione clinica isolata (o da camice bianco), mentre valori domiciliari elevati ma con PA clinica nella norma evidenziano un

paziente con ipertensione mascherata. Poiché è noto che l'ipertensione clinica isolata ed ancor più l'ipertensione mascherata aumentano il rischio cardiovascolare del paziente, come evidenziato da alcuni importanti studi clinici (2, 3), questi dati sottolineano l'importanza dei valori pressori ottenuti con l'automisurazione, i quali implementando i dati della PA clinica, contribuiscono in maniera sostanziale a stratificare meglio il profilo di rischio cardiovascolare del paziente.

Ad esempio, nello studio PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni) che ha misurato la PA clinica, domiciliare e delle 24 ore in una popolazione di 2051 pazienti è stato dimostrato un aumento significativo del rischio cardiovascolare passando dai pazienti normotesi a quelli con ipertensione da camice bianco, ipertensione mascherata ed ipertesi (Figura 2). Questi risultati sono stati confermati da una successiva metanalisi dei 7 studi disponibili, che ha evidenziato per l'ipertensione mascherata, un rischio di incidenza di eventi cardiovascolari all'incirca doppio rispetto ai normotesi e simile a quello dei pazienti ipertesi (4). Per quanto riguarda i meccanismi con i quali l'aumento del carico pressorio, svelato attraverso l'automisurazione domiciliare, aumenta il rischio cardiovascolare nell'ipertensione mascherata, gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti con ipertensione mascherata presentano più frequentemente ipertrofia ventricolare sinistra (6-8) ed aumento dello spessore medio intimale carotideo (9-10). Il fenomeno dell'ipertensione mascherata è più comune di quanto si possa pensare, essendo rilevabile fino al 10% dei soggetti nella popolazione generale (3-6), che pertanto sono a rischio senza esserne consapevoli.

L'insieme di queste considerazioni pone l'accento sull'importanza di considerare sempre più nella pratica clinica i valori pressori ottenuti con l'automisurazione, che non sostituiscono, bensì integrano le informazioni ottenute con la rilevazione PA clinica, migliorando la caratterizzazione del profilo di rischio del paziente, come quello con ipertensione da camice bianco o con ipertensione mascherata.

Inoltre l'automisurazione rappresenta una metodica semplice, economica e gradita dal paziente, che ne migliora l'aderenza al trattamento e stratifica i livelli pressori su diversi giorni della vita quotidiana. Per tale motivo, è auspicabile che i Medici di Medicina Generale ed anche gli Specialisti incoraggino sempre più tale pratica, in modo che l'automisurazione non sia frutto di una libera iniziativa da parte del paziente, ma al contrario possa essere eseguita ed interpretata sotto la supervisione medica.

Bibliografia

1. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension Guidelines for blood pressure monitoring at home: A summary report of the second international consensus conference on home blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2008;26:1505-152
2. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, et al. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet.* 1983;2(8352):695-8.
3. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension.* 2006;47:846-853
4. Stergiou GS, Baibas NM, Kalogeropoulos PG. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: The didima study. *J Hypertens.* 2007;25:1590-1596
5. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: A meta-analysis. *J Hypertens.* 2007;25:2193-2198.
6. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001; 104:1385-1392.
7. Hänninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Mattila AK, Jula AM. Determinants of masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J Hypertens* 2011; 29:1880-1888.
8. Hänninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Comparison of home and ambulatory blood pressure measurement in the diagnosis of masked hypertension. *J Hypertens* 2010; 28:709-714.
9. Hara A, Ohkubo T, Kikuya M, Shintani Y, Obara T, Metoki H, et al. Detection of carotid atherosclerosis in individuals with masked hypertension and white-coat hypertension by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *J Hypertens* 2007; 25:321- 327.
10. Kotsis V, Stabouli S, Toumanidis S, et al. Target organ damage in 'white coat hypertension' and 'masked hypertension'. *Am J Hypertens* 2008; 21:393-399.

La scossa elettrica che allunga la vita ora anche in prevenzione primaria

OPINIONE

Domenico Maria Carretta*, Riccardo Guglielmi**

* Responsabile Laboratorio di elettrofisiologia. Cardiologia Ospedaliera Policlinico Bari. Presidente AIAC Regione Puglia

** Responsabile Attività Cardiologiche Ambulatoriali Azienda Policlinico Bari

L'elettricità del fulmine, che i nostri antenati ritenevano scagliato da Giove o da Zeus a seconda della latitudine, folgora l'essere che ne è colpito generando, nel cuore di questi, un'aritmia incompatibile con la vita. L'uomo, da buon osservatore, ha invertito la dinamica del processo. E' riuscito a inventare un dispositivo, dapprima esterno e in seguito interno, che genera una scossa elettrica capace di ripristinare il ritmo regolare dopo un arresto cardiaco secondario alla fibrillazione, al flutter o alla tachicardia ventricolare.

Il defibrillatore impiantabile assolve appieno questa funzione, tanto da poterlo consigliare in prevenzione primaria.

L'ipertensione arteriosa, le aritmie e lo scompenso cardiaco cronico sono, infatti, patologie la cui incidenza e prevalenza sono crescenti grazie, soprattutto, all'invecchiamento della popolazione.

Nonostante i continui miglioramenti nella terapia farmacologica e non, però, molti pazienti non sono a target con conseguente aumento dei ricoveri ospedalieri e della mortalità.

Una migliore gestione extraospedaliera è perciò fondamentale per migliorare la qualità di vita, la prognosi, e anche per ridurre la spesa sanitaria. Ed è proprio da territorio che aumentano le osservazioni e proposte d'impianto di dispositivi salva vite.

Dopo un infarto del miocardio, le problematiche, strettamente cardiologiche, da affrontare sono l'ischemia residua e le alterazioni strutturali e funzionali (Frazione di eiezione: FE) che il cuore subisce a seguito dell'infarto. Entrambe predispongono all'insorgenza di aritmie minacciose per la vita del paziente infartuato. Mentre l'ischemia è affrontata con procedure di rivascolarizzazione miocardica di più difficile soluzione è il miglioramento della funzione cardiaca. A questo scopo vari Trials hanno dimostrato l'importanza di un'adeguata terapia medica (con ACE inibitori, Sartani, B bloccanti, Statine, Antiaggreganti ecc..) ma spesso, nonostante un'accurata prescrizione terapeutica, il cuore continua a essere debole (bassa FE). Sono questi i pazienti che andranno protetti con il defibrillatore impiantabile (ICD o AICD).

L'idea dell'ICD nasce nel 1970 da Michel Mirowski, un medico che lavorava in Unità Coronarica al Sinai Hospital di Baltimora, e il primo studio clinico è stato eseguito nel 1980 nella Johns Hopkins di Baltimora con l'approvazione della FDA degli Stati Uniti. I primi dispositivi servivano solo per il riconoscimento delle aritmie più gravi (FV e TV) e la loro indicazione era esclusivamente prevenzione secondaria (cioè solo per i pazienti che già avevano sperimentato un'aritmia mortale). Adesso grazie a vari studi (AVID, MADIT II ecc..) gli impianti di questi dispositivi salvavita sono effettuati in prevenzione primaria (cioè prima che il paziente possa sperimentare l'aritmia). Il parametro che è in questo periodo utilizzato per la selezione dei pazienti da sottoporre all'impianto è la frazione di eiezione (FE).

Con tutti i suoi limiti, infatti, la FE è il parametro che meglio correla con la probabilità di sperimentare un'aritmia mortale e quindi a tutti i pazienti con FE < a 30% è prescritto l'impianto di un ICD. Dal 1980 ai nostri giorni il numero degli impianti di ICD è andato progressivamente aumentando. [Fig.1]

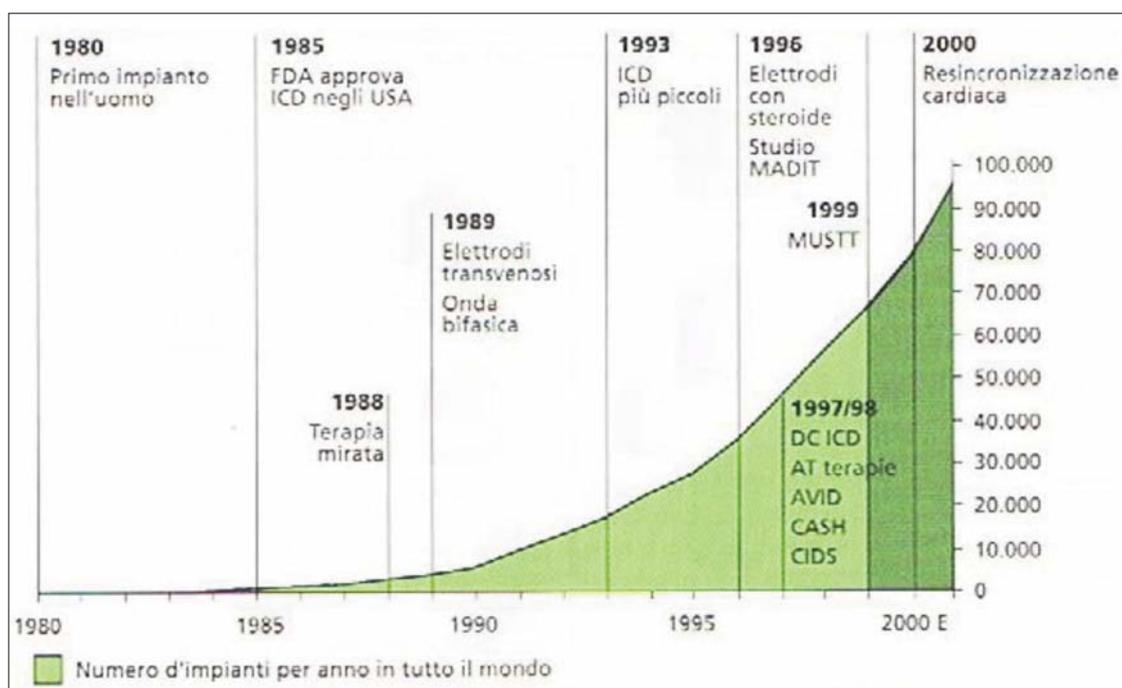


Figura 1: Aumento progressivo degli impianti nel mondo

Il defibrillatore impiantabile (AICD o ICD), come un pacemaker, è costituito da due parti distinte: il dispositivo e i cateteri. Il dispositivo (o device) è formato da una scatola esterna, o cassa, al cui interno sono ordinatamente disposte le batterie e tutti i circuiti necessari a un adeguato funzionamento. [Fig.2]

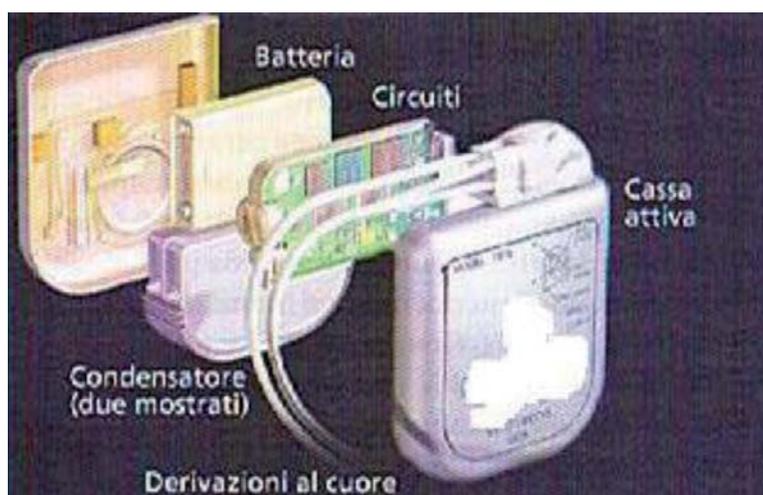


Figura 2: La scatola esterna dell'ICD

La connessione fra il device e il cuore è garantita dai cateteri. Questi sono costituiti da un'anima di fili metallici rivestiti da una guaina. La guaina è formata da materiale

plastico che ha sia funzione di contenitore dell'anima metallica sia di isolante; in questo modo i fili metallici non possono danneggiare le strutture anatomiche in cui sono collocate e sono protetti dall'aggressione del sistema di difesa dell'organismo, cioè dal sistema immunitario. I cateteri così formati sono molto morbidi e resistenti e possono scorrere dalle vene al cuore senza creare problemi all'organismo anche dopo molti anni. [Fig.3]

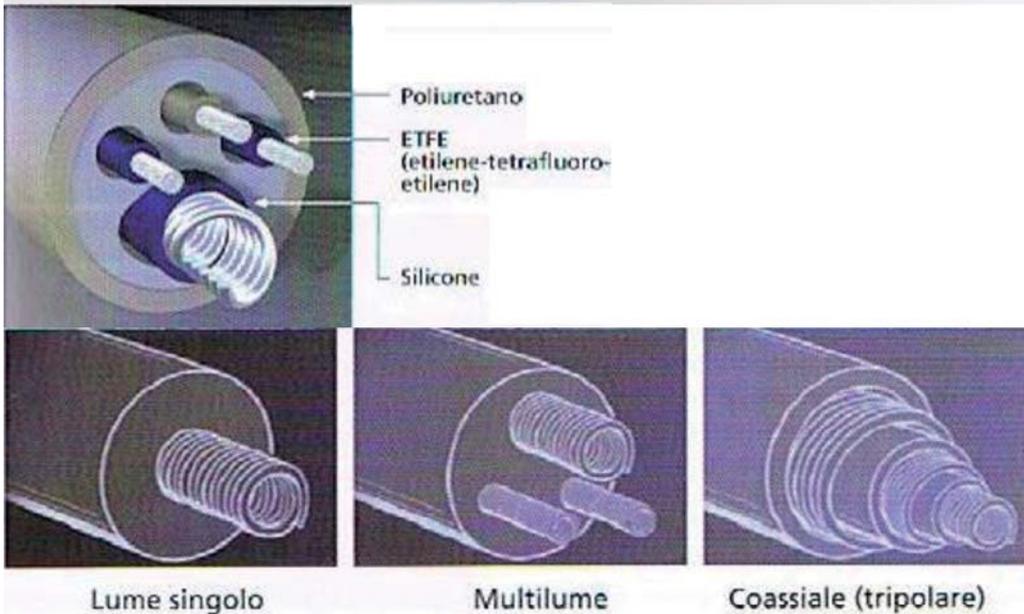
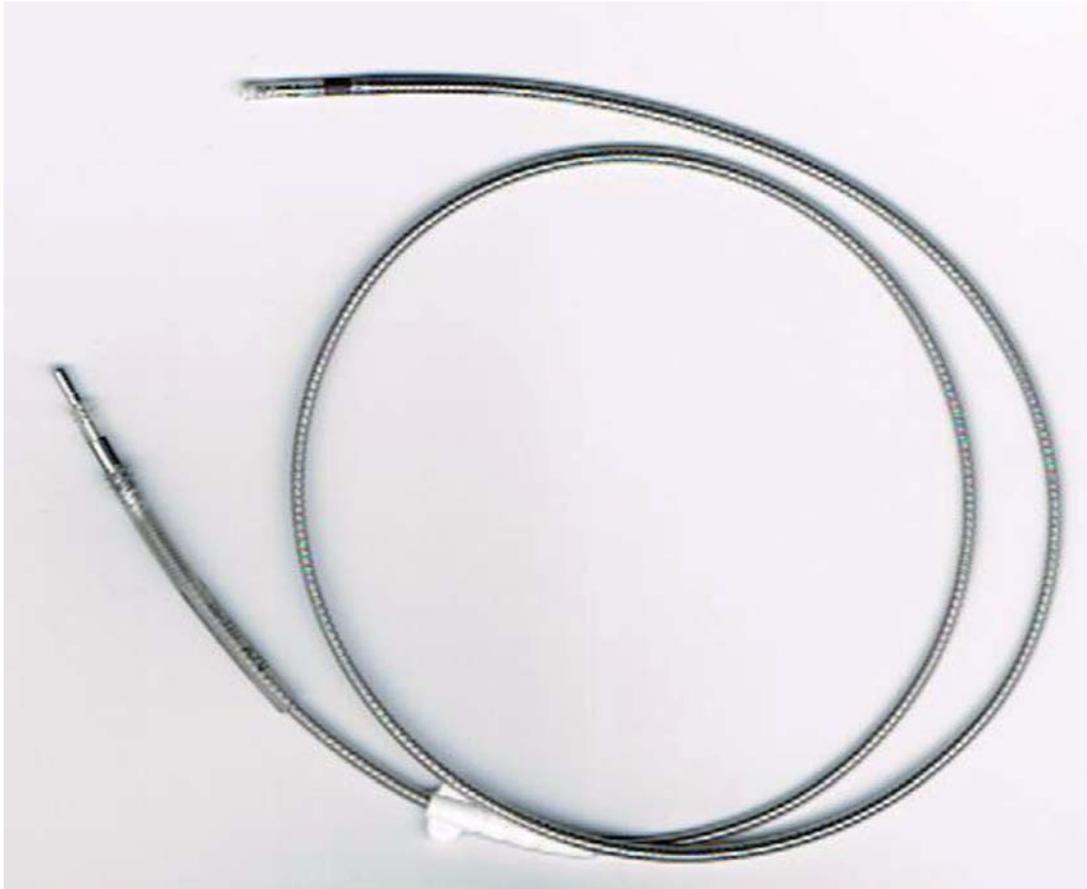


Figura 3: I cateteri

Grazie all'evoluzione tecnologica dei materiali e alla miniaturizzazione della sua componentistica il defibrillatore impiantabile (AICD o ICD), nato come dispositivo salvavita solo per interrompere aritmie mortali, ha avuto una rapida e continua evoluzione nel tempo. L'evoluzione tecnologica dei materiali ha consentito di utilizzare metalli anallergici come il titanio, per la costruzione della cassa dell'ICD, e le miscele di silicone o poliuretano o altre gomme per la costruzione dei cateteri.

La miniaturizzazione dei componenti, batterie e circuiti, ha permesso di ridurre il peso e le dimensioni dei dispositivi passando dai 281 gr e 209 cc del 1989 ai 68 gr e 37 cc dei giorni nostri.

Questa riduzione di peso e dimensioni non è avvenuta a svantaggio di parametri importanti come durata o funzioni anzi la durata nel tempo si è allungata (circa 5- 8 anni) e le funzioni sono sempre più elaborate al fine di garantire un ottimale funzionamento del dispositivo. I miglioramenti apportati sono talmente importanti e sicuri che le indicazioni all'impianto dell'ICD nel tempo sono progressivamente aumentate fino ad essere consigliato anche in prevenzione primaria, vedi per esempio pazienti indagati per patologie ereditabili a rischio di morte cardiaca improvvisa o pazienti in attesa di trapianto cardiaco.

Esiste anche una terza possibilità che la scarica elettrica allunghi la vita. Sebbene poco nota nel 2002 la F.D.A. approvò la commercializzazione di un LifVest, prodotto dall'ing Zoll. Il corsetto, indossabile a contatto della pelle, sotto la camicia, è composto da una cintura e due bretelle collegate a un piccolo defibrillatore esterno, facilmente ricaricabile, pronto a produrre lo shock elettrico in caso di arresto cardiaco.



Figura 1: Il LifeVest indossabile

Il defibrillatore indossabile trova indicazione in casi particolari, per esempio, grave allergia ai metalli, espianto o rimozione di device infetti, condizioni transitorie di bassa E.F. in caso di miocarditi, attesa prima dell'impianto o fin quando sussiste un rischio aritmico. Ed è proprio la categoria di questi pazienti in cui si sospetta un disturbo aritmico ereditabile e che sono in attesa dei risultati di conferma dei test o sono sopravvissuti ad un arresto cardiaco di origine incerta o potenzialmente trattabile o reversibile,

che potrebbero giovare di questo LifeVest. Un'altra prova che la cintura, non solo quando si è alla guida, allunga la vita.

Bibliografia

- Eugene Braunwald, Malattie del cuore (7^a edizione), Milano, Elsevier Masson, 2007. ISBN 978-88-214-2987-3
- Arnon Adler, Amir Halkin and Sami Viskin Wearable Cardioverter-Defibrillators Circulation. 2013;127:854-860

Il "giubbotto salvacuore"

E' in tutto simile a un giubbotto antiproiettile, come quelli che indossano le forze dell'ordine, e lo scopo è lo stesso: proteggere il cuore, ma non dai colpi d'arma da fuoco bensì da aritmie, fibrillazioni ventricolari o arresti cardiaci, tutte disfunzioni cardiache gravi che possono essere letali.

E' un sistema di defibrillazione esterna che il paziente può indossare 24 ore su 24, con alcune caratteristiche sovrapponibili ai defibrillatori impiantabili per via sottocutanea, e che consente una protezione costante in caso di insorgenza delle patologie di cui sopra.

Il giubbotto viene utilizzato in tutte quelle situazioni transitorie in cui non è possibile o non è definitivamente raccomandato, per motivi clinici, impiantare un dispositivo definitivo sottocutaneo; è il caso, ad esempio, di pazienti che hanno subito un evento cardiaco acuto, come un infarto, in cui è indicato un monitoraggio di circa 2 mesi della funzione cardiaca in attesa di un eventuale impianto di un defibrillatore definitivo.

Un'ulteriore indicazione riguarda quei pazienti che hanno subito una rimozione dei devices precedentemente impiantati, per motivi infettivi – in questo caso non si può reimpiantarne un altro subito, se non utilizzando un accesso venoso dal lato opposto rispetto al precedente.

L'adozione del giubbotto salvacuore si inserisce in un processo virtuoso di aggiornamento tecnologico e di attenzione alle innovazioni biomediche che costituisce per i pazienti una premessa di prevenzione di morte improvvisa e miglioramento della qualità di vita.

L'unico handicap forse sta nel costo: 50mila euro a giubbotto!!!

Epidemiologia della CCSVI nella SM utilizzando ECD-TCCS e Flebografia

Epidemiology of CCSVI in MS using ECD-TCCS and venography.

Aldo d'Alessandro*, Riccardo Guglielmi**, Ottavio Di Cillo***, Alessandro d'Alessandro****

* Responsabile Angiologia ASL Provincia di Foggia – Ospedale “T.Masselli” San Severo (FG) Segretario Provinciale ANCE

** Responsabile Attività Cardiologiche Ambulatoriali - Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Bari

*** Dirigente Medico Cardiologia d'urgenza - Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Bari

**** Facoltà di Medicina Università Cattolica Nostra Signora del Buon Consiglio Tirana (AL)

(It. J. Practice cardiol. 2/2013) – <http://www.ancecardio.it>

INTRODUZIONE

Il sangue lascia il cervello utilizzando la propulsione di ritorno della pressione arteriosa residua (vis a tergo), integrato da meccanismi anterogradi posturali e respiratori (vis a fronte) (Fig. 1).

Questi ultimi consistono in un aumentato flusso venoso durante l'inspirazione, grazie ad un'aumentata pressione toracica negativa che determina l'aspirazione del sangue venoso cerebrale attraverso le vene giugulari interne (IJV); al contrario, in posizione ortostatica, il sangue viene ridiretto attraverso le vene vertebrali (VV), e la vena azygos (AZY), che diventano le principali vie di deflusso in questa posizione (Fig. 2).

Le vene cerebro-spinali extracraniali formano un complesso sistema vascolare deficitario di valvole con l'eccezione dell'IJV. Sebbene la presenza di valvole nella posizione distale dell'IJV sia stata ampiamente descritta da anatomisti e patologi, la loro esistenza viene sottolineata nella letteratura medica. Nel 93% di studi post-mortem furono riscontrate valvole nella porzione distale delle vene giugulari interne.

L'ultrasonografia ha facilmente dimostrato tracce di valvole nell'87% di soggetti, tutti osservati nella porzione distale dell'IJV.

L'insufficienza venosa cerebrospinale cronica (CCSVI) è un quadro vascolare recentemente esaminato e caratterizzato da stenosi multiple delle principali vie del drenaggio venoso extracraniale, specialmente nell'IJV e nell'AZY. Ne deriva l'apertura di circoli collaterali, chiaramente dimostrati per mezzo di flebografia selettiva.

Studi flebografici dei sistemi IJV e AZY hanno dimostrato che le stenosi venose erano malformazioni di tipo tronculare.

È stato riscontrato che la CCSVI è fortemente collegata alla sclerosi multipla (MS), una malattia neurodegenerativa considerata sino a poco tempo di origine autoimmune.

La S.M. viene classificata sulla base di tre principali clinici della malattia:



Figura 1: Pompa toracica

Key words:
Chronic
cerebro-spinal venous
insufficiency, CCSVI,
duplex Doppler, multiple
sclérosis, Zamboni

Corresponding author:

ALDO D'ALESSANDRO
RESPONSABILE ANGIOLOGIA
ASL PROVINCIA DI FOGGIA
OSPEDALE "T. MASSELLI" –
SAN SEVERO (FG)
SEGRETARIO PROV. ANCE
TEL. 0882-200431
ALDOALESSANDRO@TISCALI.IT
WWW.VENAVARICOSA.IT

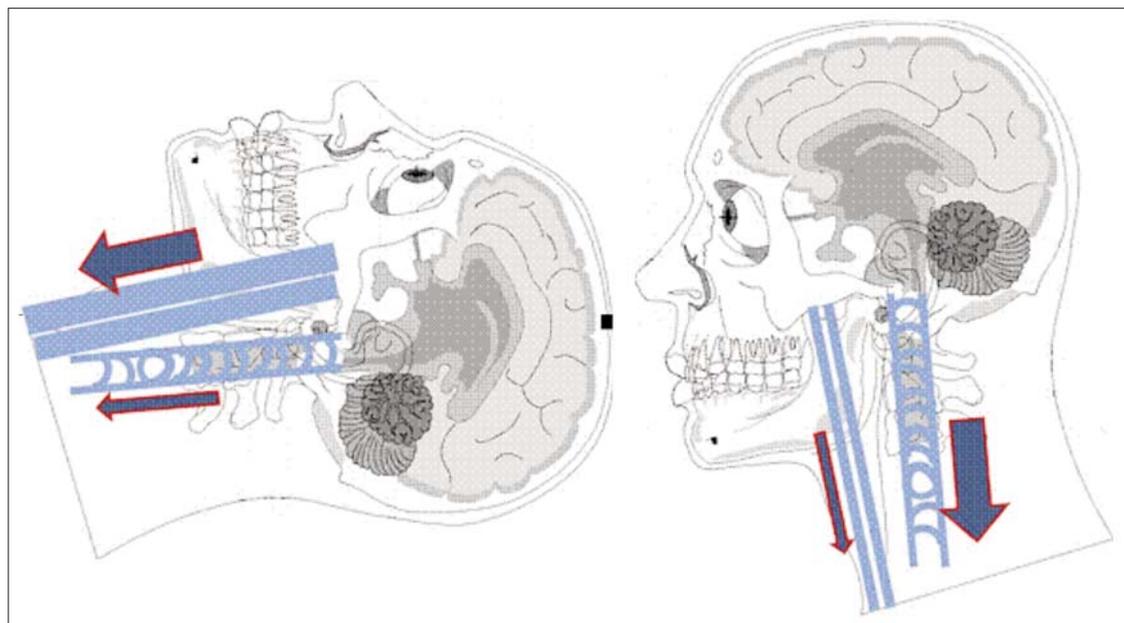


Figura 2: Circolazione venosa in ortostatismo e clinostatismo.

1. Forma Recidivante Remittente (RR), con cui spesso esordisce la malattia stessa ed è caratterizzata da acute esacerbazioni seguite da recupero completo inizialmente e poi solo parziale nel tempo.
2. Forma Secondaria Progressiva (SP) caratterizzata da un progressivo deterioramento delle funzioni neurologiche, generalmente insorge dopo diversi anni dalla diagnosi di S.M., ed è preceduta dalla forma RR.
3. Forma Primaria Progressiva (PP) caratterizzata dall'assenza di attacchi acuti, ma da decorso clinico progressivo a partire dall'esordio.

Nella CCSVI vengono attivati circoli collaterali; essi by-passano le vene ostruite e quindi riducono la resistenza al drenaggio, evitando l'ipertensione intracranica. Tuttavia, il tempo del flusso venoso è maggiore rispetto al normale, provocando un insufficiente drenaggio venoso, come confermato dagli studi di perfusione con RM.

METODOLOGIA DI STUDIO

Fase A. Una prima fase di screening in cui i cinque parametri fisiologici che caratterizzano il ritorno venoso cerebrale misurabile in maniera non invasiva con ECD-TCCS sono stati rilevati su pazienti affetti da S.M.

Fase B. Una seconda fase in cui i pazienti che presentassero almeno due parametri ECD-TCCS anomali si sottoponevano a completamento d'indagine diagnostica invasiva rappresentata dalla flebografia selettiva dei sistemi giugulare interna ed azygos.

Fase A: screening non invasivo

Popolazione dello studio: pazienti

Sono stati studiati 137 pazienti affetti da Sclerosi Multipla Clinicamente Definita (CDMS) diagnosticata in base ai criteri di McDonald revisionati con età media 43,03 (età compresa tra 20 e 73 aa). Questo gruppo composto da 90 femmine (65,69%) e 47 maschi (34,30%) include 80 pazienti (58,39%) con decorso clinico a riacutizzazioni–remissioni (RR), 38 pazienti (27,73%) con una forma secondaria progressiva (SP), e 8 pazienti (5,83%) con una forma primaria-progressiva (PP).

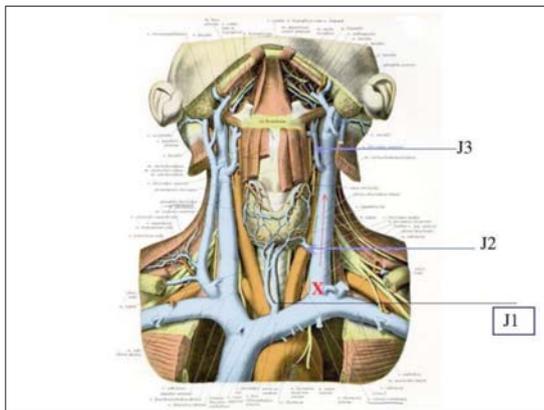


Figura 5: Anatomia delle IJV



Figura 6: Esplorazione della IJV in posizione J2

Criteria di esclusione

Sono stati esclusi, 1 paziente affetto da malattia di Bechet, soggetti affetti da vasculiti, malformazioni cerebrali vascolari e malformazioni vascolari congenite (Sindrome di Klippel-Trenaunay, di Parkes-Weber, di Servelle-Martorell, di Budd-Chiari).

PROTOCOLLO DI INDAGINE ECO COLOR DOPPLER COMBINATO TRANS ED EXTRA-CRANICO, PER LA DIAGNOSI DI INSUFFICIENZA VENOSA CRONICA CEREBRO-SPINALE (CCSVI).

Studio del drenaggio venoso cerebrospinale

Il ritorno venoso cerebrospinale è stato valutato con i pazienti posizionati su lettino elettromeccanico, in modo tale da combinare la metodica ECD extracranica volta ad indagare le vene Giugulari Interne (IJVs) e le vene vertebrali (VVs), con quella TCCS utilizzata invece per lo studio delle vene cerebrali profonde (DCVs).

Equipaggiamento

Lo studio del sistema venoso cerebro-spinale viene condotto utilizzando una macchina eco-color-Doppler (Esaote MyLab Vinco) equipaggiata di un software già programmato per rilevare i 5 parametri emodinamici, la cui alterazione permette di fare diagnosi di CCSVI.

Il protocollo prevede l'utilizzo di 2 sonde: una lineare 3.5-10 MHz utilizzata per la scansione delle vene del collo (vene Giugulari Interne e vene vertebrali) ed una transcranica 2.0-3.3 MHz phase array per l'individuazione di strutture intracraniche quali III° ventricolo cerebrale, ventricoli laterali, mesencefalo, oltre alle vene cerebrali profonde (vena di Galeno, vena di Rosenthal e vena cerebrale interna). È stata anche utilizzata routinariamente una sonda microconvex 5.0-8.0 MHz che permette data la forma ergonomica di effettuare una valutazione più accurata della parte inferiore dei vasi del collo (ostio giugulo-succlavio e vene intrarachidiane).

Posizionamento ed istruzione del paziente

Il paziente viene posizionato su una poltrona a movimentazione elettromeccanica, che permette di effettuare le misurazioni con il capo posizionato a 90° ed a 0° rispettivamente, in condizioni di riposo e setting climatico confortevole.

L'esame inizierà convenzionalmente in posizione seduta (ortostatismo) con la schiena ed il capo ben appoggiata allo schienale della poltrona, al paziente viene chiesto inoltre di mantenere lo sguardo dritto per tutta la durata dell'esame. Prima dell'inizio dell'esame l'operatore deve insegnare al paziente i movimenti che verranno successivamente richiesti per verificarne la corretta esecuzione:

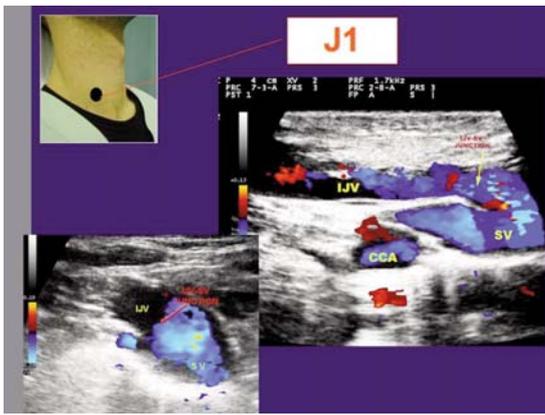


Figura 7: Esplorazione della IJV in posizione J1



Figura 8: Calcolo del Delta in posizione J2 della IJV in espirazione

- Respirazione tranquilla: è richiesto di inspirare ed espirare con il naso a bocca chiusa senza muovere le spalle, allo scopo di attivare la pompa respiratoria e verificare se vi è un'induzione del drenaggio cerebro-spinale.
- Respirazione profonda: consiste in un'inspirazione ed un'espirazione forzata anche attraverso la bocca con lo scopo di indurre al massimo il flusso nei vasi da esaminare (particolarmente utilizzato per la valutazione dei vasi intracranici) e di valutare la corretta funzionalità degli apparati valvolare ovvero apertura durante l'inspirazione e chiusura in espirazione.
- Manovra di Valsalva: in questo caso ha lo scopo di individuare correttamente le vene giugulari interne che collabite su se stesse non vengono individuate all'ecografia, oltre che a valutare la continenza degli apparati valvolare. Al paziente viene chiesto quindi di effettuare una spinta con l'addome mantenendo bocca e naso chiusi.

Per convenzione l'esame viene iniziato in posizione eretta (capo a 90°) analizzando prima la parte destra e poi la parte sinistra ed infine si passerà all'esame transcranico, si procederà a posizionare il paziente in ortostatismo o posizione supina (capo 0°) seguendo il medesimo protocollo. Nel passaggio dalla posizione ortostatica alla posizione clinostatica dovranno trascorrere almeno 2 minuti per l'inizio del nuovo esame nell'arco dei quali il paziente effettuerà delle profonde respirazioni.

Studio delle vene giugulari interne (IJVs)(Fig. 5)

Posizione 1 : capo 0° vena giugulare interna dx

La scansione inizia a livello del punto J2 posizionando il trasduttore lineare in scansione trasversale, esercitando sulla cute la minima pressione possibile (Fig. 6).

Viene effettuata una valutazione in B-mode con lo scopo di reperire la presenza di anomalie intraluminali che provocano disturbi di flusso se non addirittura l'ostruzione. Si procede scannerizzando l'intero vaso senza mai staccare la sonda dal collo del paziente (in modo da averne una completa valutazione) fino a portarsi sul punto J1 nel quale è possibile effettuare una scansione longitudinale o facilitare la valutazione del piano valvolare con la sonda microconvex (criterio 3) (Fig. 7).

NB: fisiologicamente è prevista la presenza di una valvola tra la vena giugulare interna ed il tronco brachiocefalico o succlavia. La differenza fra valvola fisiologica funzionante, senza impatto sull'emodinamica cerebrale va valutata facendo effettuare respirazioni profonde, si dovrà notare se i lembi valvolare si accollano alle pareti del vaso durante l'inspirazione e rimangono in posizione di semichiusura durante l'espirazione.

Si segnala inoltre di fare attenzione alla presenza del nervo vago che decorre posteriormente alla vena giugulare interna nel tratto prossimale esaminato ed alla presenza dello sbocco del dotto toracico. Talora queste due strutture se non identificate possono portare



Figura 9: Blocco di flusso alla IJV in J2



Figura 10: Reflusso in J2 IJV.

erroneamente a diagnosticare un'anomalia anatomica venosa.

Su immagine congelata, solamente nel punto J2, sempre in modalità B-mode, verrà misurata l'area di sezione dell'IJV (CSA) utilizzando la forma di calcolo dell'area di un'ellisse rilevando diametro maggiore e diametro minore.

La misura viene effettuata con il paziente spontaneo (alla fine della fase espiratoria). Si calcolerà un Delta area Δ CSA ricavata dalla sottrazione dell'area misurata con il capo a 90° all'area misurata con il capo a 0° (criterio 5) (Fig. 8).

Si attiverà il modulo colore così da valutare la presenza di eventuale blocco di flusso (criterio 4) (Fig. 9); in caso di presenza di flusso la direzione nella IJV si valuta utilizzando come campione la direzione CCA.

Si invita il soggetto ad effettuare alcune respirazioni tranquille in modo da valutare un eventuale inversione o blocco di flusso durante l'attivazione della pompa respiratoria che verrà segnata ugualmente come reflusso o blocco (criterio 1: presenza di reflusso costantemente presente per la durata di almeno 2 secondi) (Fig. 10 - Reflusso in J2 IJV.).

Una seconda valutazione della direzione di flusso va eseguita con il Doppler pulsato in scansione longitudinale posizionando il volume campione all'interno del vaso sempre confrontato con la direzione del flusso in CCA, non effettuando la correzione d'angolo.

Si procede scannerizzando senza staccare il trasduttore la IJV verso l'alto da J2 a J3, punto in cui verrà di nuovo valutata la presenza o l'assenza di flusso e la direzione, può essere richiesto un adeguamento della funzione (PRF) che si abbasserà anche 0.7-1.0 kHz, per evitare errori diagnostici legati alle basse velocità di flusso (Fig. 11).

Infine si scannerizza la IJV verso il basso fino a J1, invitando il soggetto ad effettuare una respirazione tranquilla si valuta nuovamente la presenza o l'assenza di flusso e la direzione di flusso che deve essere verso il torace nonché opposta a quella dell'arteria. In caso di difficile esplorazione dell'ostio a causa della clavicola è possibile avvalersi della sonda microconvex.

La rilevazione di reflusso o blocco in uno dei 3 punti (J1, J2 e J3) determina positività del parametro rilevato.

Posizione 2: Capo 0° vena vertebrale (VV) destra

Le vene vertebrali (VV) vengono valutate in scansione longitudinale. Dopo aver visualizzato la vena (le vene) e l'arteria vertebrale (in V2, in corrispondenza della CCA con visualizzazione della vertebrale nel tratto intertrasversario) (Fig. 12).

Viene valutata la direzione di flusso e si registra l'eventuale reflusso (criterio 1) o blocco di flusso (criterio 4) sia in modalità color che Doppler, facendo riferimento alla direzione del flusso nell'arteria satellite (Fig. 13).

Rilevazione di un flusso diretto dai plessi vertebrali extrarachidiani a quelli intrarachidia-

ni. Questo parametro va comunque considerato come reflusso vertebrale, soprattutto se la presenza di circoli intrarachidiani non scompare posizionando il soggetto dalla posizione ortostatica a quella clinostatica.

La rilevazione o meno di reflusso o blocco delle vene del plesso vertebrale e la presenza di un flusso con direzione extra verso intra rachidiana, ci fornisce un dato indiretto sulla pervietà della vena Azygos che non è raggiungibile con l'esame eco-color-Doppler (Fig. 14).

Questo protocollo va ripetuto con il capo a 0° per la parte sinistra e con il capo 90° per entrambi i lati.

Studio delle vene cerebrali interne e seni della dura madre

L'esame verrà eseguito soltanto in posizione supina e bilateralmente, in scansione assiale; sia dalla classica finestra trans-temporale, la quale permette di isonare perfettamente e nella maggior parte dei soggetti la vena basale di Rosenthal che da una nuova finestra trans-condilare mediante la quale è possibile isonare molto più facilmente e direttamente il seno cavernoso ed i seni petrosi superiore ed inferiore.

Finestra trans-temporale:

Dopo una valutazione preliminare delle arterie base cranica, utile per determinare la qualità della finestra acustica, la PRF viene ridotta al più basso valore accettabile ed il gain del color o del power viene modificato fino ad ottenere il migliore rapporto segnale/rumore (Fig. 15). Profondità 13-15 cm.

Viene reperita la Vena basale di Rosenthal nel tratto postpeduncolare, situata in vicinanza dell'arteria cerebrale posteriore (tratto P2 e P3), con flusso in allontanamento dal trasduttore (sia per l'arteria cerebrale posteriore che per la vena di Rosenthal). Viene valutata l'inversione del flusso nella vena di Rosenthal durante respiro spontaneo, in qualunque momento del ciclo respiratorio (criterio 2: inversione di flusso nelle DCVs; anche in questo caso diventa necessaria la documentazione Doppler con spettro di flusso).

Finestra Sopracondilare

Da questo accesso, posizionando la sonda a livello del condilo mandibolare ed inclinandola caudalmente in modo da realizzare un angolo fra i 45° e 60°, è possibile ad una profondità di circa 6-7 cm individuare il seno cavernoso e/o il seno petroso inferiore e/o superiore omolaterali.

Vanno aggiustate la PRF ed il gain del core in modo da avere il miglior rapporto possibile segnale/rumore. Il flusso in questi seni viene attivato mediante inspirazioni profonde e la direzione viene valutata con il Doppler pulsato oppure avvalendosi di una particolare tecnologia QDP (Quality Doppler Profile). Il QDP consente l'acquisizione di più segnali con-

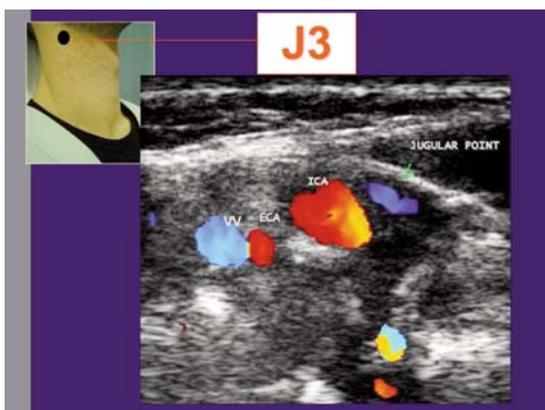


Figura 11: Posizione J3 della IJV

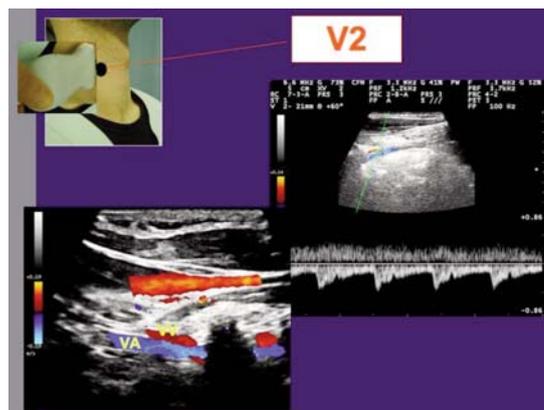


Figura 12: Posizione V2 per esplorazione delle VV

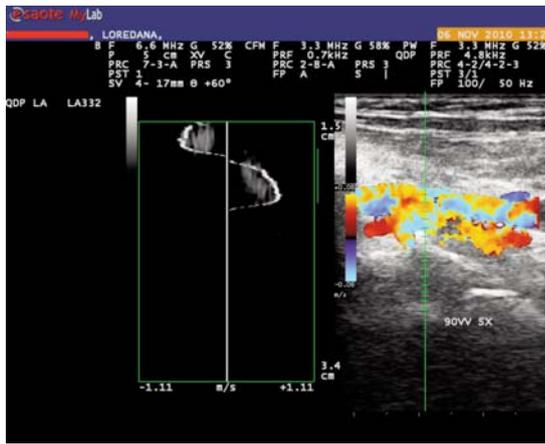


Figura 13: Reflusso della vena vertebrale con QDP

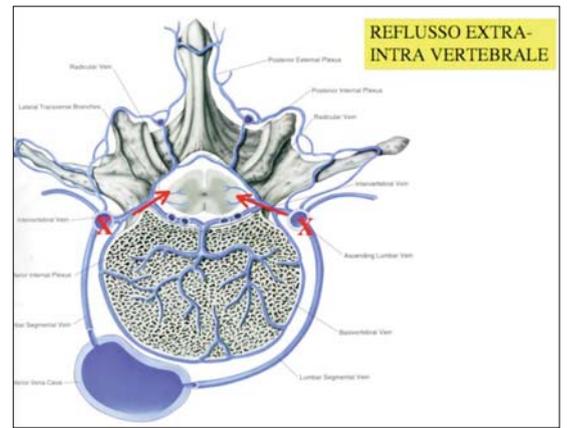


Figura 14: Reflusso extra-intra vertebrale.

temporaneamente utilizzando un maggior numero di volumi campioni (circa 256) posizionati su vasi diversi, che facilita la rilevazione delle direzioni di flusso oltre a campionare contemporaneamente più vasi (3 vasi) (Fig. 16). Le vene intracraniche hanno fisiologicamente un'unica direzione, sia durante l'inspirazione che durante l'espirazione (Fig. 17).

Deve essere considerato reflusso e quindi criterio 2 positivo ogni flusso bidirezionale, ovvero avente una direzione in inspirazione e quella contraria in espirazione (Fig. 18).

Parametri rilevati

- Alterazioni della direzione di flusso valutata mediante attivazione della pompa toracica, si ha reflusso quando vi sono due direzioni opposte in inspirazione ed espirazione.

Fase B: flebografia selettiva

Popolazione dello studio: pazienti

Dei 200 pazienti che sono stati sottoposti a ECD-TCCS sono risultati positivi ad almeno 2 parametri 184 pazienti (92%) e negativi 16 pazienti (8%).

Abbiamo deciso quindi, insieme ai pazienti a cui è stato somministrato il consenso informato, di sottoporre ad ulteriore indagine diagnostica invasiva flebografica 41 pazienti per verificare la correttezza della diagnosi ultrasonografica.

Risultati:

Nei 41 pazienti positivi all'esame ECD-TCCS e studiati con flebografia selettiva tutti presentavano anomalie venose alle vene giugulari interne ed inoltre 20 dei 41 pazienti (50% circa) presentavano contemporaneamente anomalie venose alla vena azygos.

DISCUSSIONE

Le considerazioni che possiamo fare in questo lavoro sono:

- 1) l'esame ECD-TCCS è uno strumento indispensabile per la diagnosi di CCSVI in pazienti con S.M.
Infatti l'esame ECD-TCCS, sebbene abbia bisogno di un nuovo approccio culturale e che ha quindi necessità di un lungo periodo di apprendimento. Non meraviglia pertanto che vi siano studi così discordanti tra loro nella percentuale di positività.
- 2) l'esame ECD-TCCS è sovrapponibile alla flebografia selettiva (100% dei pazienti) per ciò che riguarda la diagnosi di CCSVI mentre presenta margini di errori, anche significativi, non nella diagnosi di CCSVI ma nella individuazione dei vasi interessati. Infatti

ti si è rilevato un margine d'errore di circa il 50%.

All'esame ECD-TCCS pertanto deve essere affidata la diagnosi di CCSVI senza precisare ulteriormente la natura delle anomalie venose ed i vasi interessati.

D'altra parte una percentuale del 100% tra esame ECD-TCCS e flebografia selettiva nella diagnosi di CCSVI indica come l'esame ultrasonografico sia estremamente affidabile nella diagnosi della CCSVI.

- 3) Inoltre una percentuale del 92% di positività della diagnosi di CCSVI nei pazienti con SM dimostra che la CCSVI è il più importante fattore di rischio o concausa della S.M.

INTRODUCTION

Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency (CCSVI) are a recently described vascular clinical findings, characterized by multiple stenoses of the major extracranial venous drainage pathways, particularly in the internal jugular veins (IJV) and in the azigos vein (AZY), which cause intracranial hypertension.

The activation of collateral circulation, clearly identified by selective venography, attempts to compensate for the reduced venous return, however, the time of venous return is increased compared with control subjects.

The hemodynamic changes described in CCSVI, appear to be significantly correlated with multiple sclerosis (MS).

In this research we report our experience on the subject.

METHODS

Non-invasive screening: was performed by ECD-TCCS examination according to the protocol described by Zamboni, considering the presence/absence of five hemodynamic-ultrasonographic criteria required for the diagnosis of CCSVI: in order for a CCSVI diagnosis to occur, according to the protocol Zamboni, the patient should present at least 2 of the following 5 parameters:

1. *Reflux of internal jugular veins and/ or vertebral veins while in supine and sitting position;*
2. *Reflux of DCVS (internal cerebral vein, basal vein of Rosenthal, and the great cerebral vein of Galen)*
3. *Presence of stenosis in the internal jugular vein after high-resolution B-mode examination;*
4. *Flow in the internal jugular veins and/or vertebral veins undetectable with Doppler examination;*
5. *Inverse postural control of the main cerebral venous outflow pathways.*



Figura 15: Finestra Trans-temporale e reflusso vene cerebrali



Figura 16: Finestra trans-condilare

Phlebographic diagnosis: 38 patients with CCSVI ultrasound diagnosis, underwent selective venography executed in a blinded fashion by two different teams. The former of interventional radiologists and the latter of vascular surgeons of IJV and AZY preoperative systems.

POPULATION

Between January 2011 and August 2012, 200 patients were studied consecutively with US (136 females, 68%, and 64 males, 32%), aged between 20 and 73, all related to various neurological centers with clinically definite multiple sclerosis (CDMS), diagnosed according to the revised McDonald criteria.

Clinically, 128 patients (64%) had a clinical course with exacerbations-remitting (RR), 62 patients (31%) had a secondary progressive form (SP), and 10 patients (5%) a primary progressive form (PP).

RESULTS AND CONCLUSION

Of 200 patients with MS, 184 (92%) were diagnosed with CCSVI while 16 patients (8%) did not respond to at least 2 Zamboni criteria, resulting in a negative diagnosis of CCSVI.

Among 38 patients studied with selective preoperative venography and positive to CCSVI, all had venous anomalies of the internal jugular veins and 19 patients (50%) had venous anomalies of the azygos vein.

After our research we can outline the following conclusions:

1) the ECD-TCCS examination is an indispensable tool for the diagnosis of CCSVI for patients with S.M.

However, the ECD-TCCS examination needs a new type of cultural approach and requires an extended period for learning. Therefore it is of no surprise how the results of similar studies can present significant differences.

2) the ECD-TCCS examination is similar to selective phlebography (100% of patients) in terms of diagnosis of CCSVI, while presenting significant margins of error when detecting concerned vessels.

ECD-TCCS examination should therefore be entrusted with the diagnosis of CCSVI without further specifying the nature of venous anomalies and the vessels concerned.

On the other hand, a 100% sensitivity of the ECD-TCCS examination with respect to selective phlebography in the diagnosis of CCSVI indicates how the ultrasound examination is extremely reliable when diagnosing CCSVI.

3) In addition, a proportion of about 92% of positively diagnosed CCSVI patients with SM shows that CCSVI is the most important risk factor or contributor of SM.

BIBLIOGRAFIA

- Agid R, Shelef I, Scott J. N, Farb, R.I. Imaging of the Intracranial Venous System. Neurologist: January 2008 - Volume 14 - Issue 1 - pp 12-22 doi: 10.1097/NRL.0b013 e318157f79.
- Alexander JS, Zivadinov R, Maghazi AH, Ganta VC, Harris MK, Minagar A. Multiple sclerosis and cerebral endothelial dysfunction: Mechanisms. Pathophysiology 2011 Feb;18(1)3-12.
- Al-Omari MH, Rousan LA. Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis. Int Angiol Apr 2010; 29(2):115-20.
- Arenson K. Freedom to be altruistic: allowing for risk/knowledge ratios in decisions concerning multiple sclerosis research. Open Medicine, Vol 5, No 1 (2011).
- Avruscio G. Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency and Susceptibility to Multiple Sclerosis. Letter to the editor Ann Neurol. 14 Jun 2011 DOI: 10.1002/ana.22451.
- Awad AM, Marder E, Milo R, Stuve O. Multiple sclerosis and chronic cerebrospinal venous insufficiency: a critical review. Ther Adv Neurol Disord May 2011. DOI:10.1177/1756285611405565.
- Baiocchi A, Toscano R, von Lorch W, Del Nonno F. Anatomical stenosis of the internal jugular veins : supportive evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency ? E-Letter <http://jnnp.bmj.com/con>

tent/82/4/355/ reply#jnnp_el_7244.

- Bartolomei I, Salvi F, Galeotti R, Salviato E, Alcanterini M, Menegatti E, Mascalchi M, Zamboni P. Hemodynamic patterns of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. Correlation with symptoms at onset and clinical course. *Int Angiol Apr* 2010; 29(2):183-8.
- Calleja Puerta S, Vega Villar J. La ultrasonografía del sistema venoso y sus perspectivas de futuro. N° 8 Revista GEECVSEN settembre 2010.
- Cillis S. A Patient's Story: Dhianna. V-AWARE Vol 2 Issue 3 November 2010: CCSVI and Multiple Sclerosis.
- Chung CP, Hu HH, Jugular Venous Reflux. *Journal of Medical Ultrasound* 2008;16(3):210-22.
- Dake M. Endovascular treatments for CCSVI. V-AWARE Vol 2 Issue 3 November 2010: CCSVI and Multiple Sclerosis.
- De Keyser J, Steen C, Mostert JP, Koch MW. Hypoperfusion of the cerebral white matter in multiple sclerosis: possible mechanisms and pathophysiological significance. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008 Oct;28(10):1645-51. Epub 2008 Jul 02. Type: Review.
- Denislic M, Milosevic Z, Zorc M, Mendiz O, Leskosek M, Ravnik D. Extracranial venous vessel pathology in MS. 1st Meeting of the European Neurological Society Lisbon, Portugal 28-31 2011.
- del Pilar Cortes Nino M, Tampieri D, Melancon D. Endovascular venous procedures for multiple sclerosis? *Mult Scler* July 2010 16: 771-772.
- Doepf F, Valdueza JM, Schreiber SJ. Incompetence of internal jugular valve in patients with primary exertional headache: a risk factor? *Cephalalgia* ? Volume 28, Issue 2, pages 182–185, February 2008DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01484.x.
- Embry AF. Integrating CCSVI and CNS autoimmunity in a disease model for MS. *Int Angiol Apr* 2010; 29(2):93-4.
- Ferlini A, Bovolenta M, Neri M, Gualandi F, Balboni A, Yuryev A, Salvi F, Gemmati D, Liboni A, Zamboni P. Custom CGH array profiling of copy number variations (CNVs) on chromosome 6p21.32 (HLA locus) in patients with venous malformations associated with multiple sclerosis. *BMC Med Genet* 2010; 11:64.
- Gabriela A.S. Iron in neuronal function and dysfunction. *BioFactors* Volume 36, Issue 2, pages 103–110, March/April 2010. DOI: 10.1002/biof.80.
- Ge Y, Zaharabian VM, Osa EO, Xu J, Jaggi H, Herbert J, Haacke EM, Grossman RI. Diminished visibility of cerebral venous vasculature in multiple sclerosis by susceptibility-weighted imaging at 3.0 Tesla. *J Magn reson Imaging* 2009 May;29(5):1190-4.
- Ge Y, Zaharabian VM, Grossman RI. Seven-Tesla magnetic resonance imaging: new vision of microvascular abnormalities in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008 Jun;65(6):812-6. Type: Case Reports.
- Gourraud P-A, McElroy J, Caillier S.J, Johnson B.A, Santaniello A, Hauser S.L, Oksenberg J.R. Aggregation of multiple sclerosis genetic risk variants in multiple and single case families. *Ann Neurol* 2011;69:65-74.
- Haacke EM, Garbern J, Miao Y, Habib C, Liu M. Iron stores and cerebral veins in MS studied by susceptibility weighted imaging. *Int Angiol* 2010 Apr; 29(2):149-57.
- Haacke EM, Makki M, Ge Y, Maheshwari M, sehgal V, Hu J, Selvan M, Wu Z, Latif Z, Xuan Y, Jhan O, Garbern J, Grossman RI. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesion using susceptibility weighted imaging. *J magn Reson Imaging.* 2009 Mar; 29(3):537-44.
- Haacke EM. Investigating venous abnormality in Multiple Sclerosis. V-AWARE Vol 2 Issue 3 November 2010: CCSVI and Multiple Sclerosis.
- Habib CA, Zheng W, Haacke EM, Webb S, Nichol H. Visualizing Iron Deposition in Multiple sclerosis Cadaver Brains. In. Siu KKW, publisher. 6TH International Conference on Medical Applications of Synchrotron Radiation. Melbourne (Australia):AIP;2010 p.78-83.
- Hall M, Fischbach T, Duprat G. Ultrasound and venographic correlation and the clinical response to balloon angioplasty in CCSVI. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* March 2011 Vol. 22, Issue 3, Supplement, Page S50. doi:10.1016/j.jvir.2011.01.125.
- Haskal Z, Quish A. Feasibility evaluation of catheter-directed interventions in multiple sclerosis CCSVI patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* Vol. 22, Issue 3, Supplement, Page S155 March 2011.
- Hill D, Metha M. The value of randomized controlled trials. V-AWARE Vol 2 Issue 3 November 2010: CCSVI and Multiple Sclerosis.
- Hojnacki D, Zamboni P, Lopez-Soriano A, Galleotti R, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Magnano C, Malagoni AM, Kennedy C, Bartolomei I, Salvi F, Zivadinov R. Use of neck magnetic resonance venography, Doppler sonography and selective venography for diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency: a pilot study in multiple sclerosis patients and healthy controls. *Int Angiol Apr* 2010; 29(2):127-39.
- Jeffrey S. Guidance on Neurologic After-Care for CCSVI Procedures. <http://www.medscape.com/viewarticle/739340>.

- Kantarci F, Albayram S, Mihmanli I, Silva A. Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis. *Int Angiol* 2010 Oct;29(5):471;author reply 472. PubMed PMID:20924351.
- Kaye J. Multiple sclerosis: liberation procedure. *CMAJ* 2010 Sep 21;182(13):1449;author reply 1449. PubMed PMID:20855490;PubMed Central PMCID:PMC2942923.
- Khan O. Cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: investigating the truth. *Mult Scler* May 2011; 17(5):511-2.
- Khan O, Tselis A. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: science or science fiction? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:355 doi:10.1136/jnnp.2010.228098.
- Laupacis A, Lillie E, Dueck A, Straus Sharon, Perrier L, Burton J.M, Aviv R, Thorpe K, Feasby T, Spears J. Association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: a meta-analysis. *CMAJ* 2011.DOI:10.1503/cmaj.111074.
- Laupacis A, Slutsky A.S. Endovascular treatment for multiple sclerosis: The intersection of science, policy and the public. *Open Medicine*, Vol 4, No 4 (2010).
- Lee AB, Laredo J, Neville R. Embryological background of truncular venous malformation in the extracranial venous pathways as the cause of chronic cerebro spinal venous insufficiency. *Int Angiol* Apr 2010; 29(2):95-108.
- Leng Tan I, van Schijndel R.A, Pouwels P.J.W, van Walderveen M.A.A, Manoliu R.A, Barkhof F. MR Venography of Multiple Sclerosis. *American Journal of Neuroradiology* 2000;21:1039-1042.
- Lenihan M. Understanding Multiple Sclerosis: Diagnosis and Treatment. V-AWARE Vol 2 Issue 3 November 2010: CCSVI and Multiple Sclerosis.
- Ludyga T, Kazibudzki M, Latacz P, Swierad M, Piegzda J, Hartel M, Kluczevska E, Simka M. Early results of a prospective open-label study on endovascular treatments for chronic cerebrospinal venous insufficiency in the patients with multiple sclerosis. *Przegląd Flebologiczny* 2011;19(1):9-14.
- Ludyga T, Kazibudzki M, Simka M, Hartel M, Swierad M, Piegza J, Latacz P, Sedlak L, Tochowicz M. Endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency: is the procedure safe?. *Phlebology* Dec 2010; 25(6):286-95.
- Lutz K, Radbruch A, Bendszus M. Comment on: Use of MR Venography for Characterization of the Extracranial Venous System in Patients with Multiple Sclerosis and Healthy Control Subjects. *Clin Neuroradiol* (2011) 21:41-42.
- Malagoni AM, Galeotti R, Menegatti E, Manfredini F, Basaglia N, Salvi F, Zamboni P. Is chronic fatigue the symptom of venous insufficiency associated with multiple sclerosis? A longitudinal pilot study. *Int Angiol* Apr 2010; 29(2):176-82.
- Mandato K, Hegener P, Siskin G, Englander M, Garla S, Herr Hide A. Safety of outpatient endovascular treatment of the internal jugular and azygos veins for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) in multiple sclerosis: A retrospective analysis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* Vol. 22, Issue 3, Supplement, Page S4 March 2011.
- Mandato K, Johnson J F, Siskin G, Englander M, Vera C, Herr Hide A. The incidence of May-Thurner syndrome in patients with multiple sclerosis (MS) undergoing endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI). *Journal of Vascular and Interventional Radiology* Vol. 22, Issue 3, Supplement, Page S18 March 2011.
- Marrie, R.A, Rudick R, Horwitz R, Cutter G, Tyry T, Campagnolo D, Vollmer T. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis. *Neurol* May 2010 doi:10.1212/WNL.0b013e3181d6b125.
- Mehta M. Connecting the dots: CCSVI and Multiple Sclerosis. V-AWARE Vol 2 Issue 3 November 2010:CCSVI and Multiple Sclerosis.
- Menegatti E, Genova V, Tessari M, Malagoni AM, Bartolomei I, Zuolo M, Galeotti R, Salvi F, Zamboni P. The reproducibility of colour Doppler in chronic cerebrospinal venous insufficiency associated with multiple sclerosis. *Int Angiol* Apr 2010; 29(2):121-6.
- Menegatti E, Zamboni P. Doppler Haemodynamics of cerebral venous return. *Current Neurovascular Research*, 2008,5:260-5.
- Menegatti E, Galeotti R, Giancesini S, Bartolomei I, Salvi F, Zamboni P. Echo-color-Doppler criteria for diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *UIP 2009 Abstracts GE* 2.6-18.
- Miravalle A, J.R.Corboy. Therapeutic options in multiple sclerosis: Five new things. *Neurology* November 2, 2010 75:S22-S27.
- Monti L, Menci E, Ulivelli M, Cerase A, Bartalini S, Piu P, Marotti N, Leonini S, Galluzzi P, Romano D.G, Casasco A.E, Venturi C. Quantitative ColourDopplerSonography Evaluation of Cerebral venous Outflow: a Comparative Study between Patients with Multiple Sclerosis and Controls. *PLoS ONE* Sept. 2011; vol.6 Issue 9 e25012.
- Nedelmann M, Kaps M, Mueller-Forell W. Venous obstruction and jugular valve insufficiency in idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol* Jun 2009; 256(6):964-9.

- Petrov I, Grozdinski L, Kaninski G, Nikolai I, Iloska M, Radev A. Safety Profile of Endovascular Treatment for Chronic cerebrospinal Venous Insufficiency in Patients With Multiple Sclerosis. *J Endovasc Ther* 2011;18:314-323.
- Plasmati R, Pastorelli F, Fini N, Salvi F, Galeotti R, Zamboni P. Chronic cerebro-spinal venous insufficiency: report of transcranial magnetic stimulation follow-up study in a patient with multiple sclerosis. *Int Angiol Apr* 2010; 29(2):189-92.
- Polman C.H, reingold S.C, Banwell B, Clanet M, Cohen J.A, Filippi M, Fujihara K, Havrova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin F.D, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson A.J, Waubant E, Weinschenker B, Wolinsky J.S. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 revision to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302.
- Qui W, Raven S, Wu JS, Carroll WM, Mastaglia FL, Kermod AG. Wedge-shaped medullary lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2010 Mar 15;290(1-2):190-3.
- Radak D, Kolar J, Tanaskovic S, Sagis D, Antonic Z, Mistrasinovic A, Babic S, Nenezic D, Ilijevki N. Morphological and haemodynamic abnormalities in the jugular veins of patients with multiple sclerosis. *Phlebology* Sept.(2011):1-5;doi.10.1258/phleb.2011.011004.
- Reekers J A, Lee M J, Belli A M, Barkhof F. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe Commentary on the Treatment of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency. *CardioVascular and Interventional Radiology* 2011 Volume 34, Number 1, 1-2, DOI: 10.1007/s00270-010-0050-5.
- Rynor B. Canadian trials to examine "liberation procedure" for multiple sclerosis. *CMAJ* • June 15, 2010; 182 (9). First published May 3, 2010; doi:10.1503/cmaj.109-3251.
- Sclafani S.J.A.(Commentary by Dake and Katzen). Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency. July 2010 *Endovascular today*, 41-46.
- Sreiber S J, Doepp F, Klingebiel R, J M Valdueza. Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:509-513 doi:10.1136/jnnp.2004. 043844.
- Shaw, Gina. Two New Papers Question MS-CCSVI Theory. *Neurology Today*: 7 October 2010 - Volume 10 - Issue 19 - pp 40-41 doi: 10.1097/01.NT.0000390228.16602.16
- Simka M, KostECKI J, Zaniewski M et al. Extracranial Doppler sonographic criteria of chronic cerebrospinal venous insufficiency in the patients with multiple sclerosis. *Int. Angio Apr* 2010;29:109-114.
- Simka M, Rybak Z. Hypothetical molecular mechanism by which local iron overload facilitates the development of venous leg ulcers and multiple sclerosis lesions. *Med Hypotheses* Aug 2008; 71(2):293-7.
- Simka M, Kazibudzki M. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: A commentary. *Ann Neurol* Oct 2010; 68(4):562-3; author reply 563-4.
- Simka M, Zaniewski M. Reinterpreting the magnetic resonance signs of hemodynamic impairment in the brains of multiple sclerosis patients from the perspective of a recent discovery of outflow block in the extracranial veins. *J Neurosci Res* Jul 2010; 88(9):1841-5.
- Simka M. Blood brain barrier compromise with endothelial inflammation may lead to autoimmune loss of myelin during multiple sclerosis. *Curr Neurovasc Res* May 2009; 6(2):132-9
- Simka M, KostECKI J, Zaniewski M, Majewski E, Szewczyk-Urgacz D. Preliminary report on pathologic flow patterns in the internal jugular and vertebral veins of patients with multiple sclerosis. *Phlebological Review* 2009; 17(2):61-64.
- Singh AV, Zamboni P. Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab* Dec 2009; 29(12):1867-78.
- Siskin G., Garla S., Ginsburg L., Mandato K., Englander M, Herr Hide A. The impact of internet-based social networking on the evolution of endovascular treatment for multiple sclerosis (MS) patients with chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI). *Journal of Vascular and Interventional Radiology* Vol. 22, Issue 3, Supplement, Page S110 March 2011.
- Siskin G.P, Haskal Z.J, McLennan G, Dake M.D, Haacke E.M, McDonald S, Royal III W, Vedantham S, Hubbard D, Sclafani S.J, Andrews R.T, Sauder H. Development of a Research Agenda for Evolution of Interventional Therapies for Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency: Proceedings from a Multidisciplinary Research Consensus Panel. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:587-593.
- Stolz E, Kaps M, Kern A, Babacan S S, Dorndorf W. Transcranial Color-Coded Duplex Sonography of Intracranial Veins and Sinuses in Adults. *Stroke.* 1999;30:1070-1075.
- Sundstrom P, Wahlin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis; a case-control study. *Ann Neurol.* 2010 Aug;68(2):255-9.
- Talbert DG. Raised venous pressure as a factor in multiple sclerosis. *Med Hypotheses* 2008;70(6):1112-7.
- Tallantyre EC, Morgan PS, Dixon JE, Al-Radaideh A, Brookes MJ, Evangelu N, Morris PG. A comparison of 3T and 7T in the detection of small parenchymal veins within MS lesions. *Invest Radiol* 2009 Sep;44(9):491-4.
- Tucker T.W. A physics link between venous stenosis and multiple sclerosis. *Med Hypotheses* (2011), doi:10.1016/j.mehy.2011.09.006.

- Vedantham S, Benenati J.F, Kundu S, Black C.M, MD, Murphy K.J, Cardella J.F. Interventional Endovascular Management of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency in Patients with Multiple Sclerosis: A Position Statement by the Society of Interventional Radiology, Endorsed by the Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:1335-1337.
- Walter U, Wagner S, Horowski S, Benecke R, Zetti UK. Transcranial brain sonography findings predict disease progression in multiple sclerosis. *Neurology* 2009 Sep;73(13):1010-7. Epub 2009 Aug 5. Type: Controlled Clinical Trial.
- Weir B. Multiple sclerosis – a vascular etiology? *Can J Neurol Sci.* 210 Nov;37(6):745-57. Tipe: Review.
- Werner J, Mandato K, Siskin G, Englander M, Johnson J F, Herr Hide A. A pictorial exhibit of the venous anatomy of the neck for physicians performing venography and angioplasty to treat chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* Vol. 22, Issue 3, Supplement, Page S142 March 2011.
- Wu IH, Sheng WY, Hu HH, Chung CP. Jugular venous reflux could influence cerebral blood flow: a transcranial Doppler study. *Acta Neurol Taiwan* 2011 Mar;20(1):15-21.
- Weiss E.S. Reflux, revolution, and the role of forgotten research in medical paradigms. *UWOMJ*/79:2/Fall 2010.
- Yamout B, Herlopian A, Issa Z, Habib R.H, Fawaz A, Salame J, Wadih A, Awdeh H, Muallem N, Raad R, Al-Kutoubi A. Extracranial venous stenosis is an unlikely cause of multiple sclerosis. *Mult Scler* November 1, 2010 vol. 16 no. 11 1341-1348.
- Zahn B. Life goes on: Facing Multiple Sclerosis. *V-AWARE Vol 2 Issue 3 November 2010: CCSVI and Multiple Sclerosis.*
- Zamboni P. The Big Idea: Iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J R Soc Med.* 2006 November; 99(11): 589-593.
- Zamboni P, Carinci F. Face, brain, and veins: a new perspective for multiple sclerosis onset. *J Craniofac Surg.* 2011 Jan;22(1):376.
- Zamboni P, Galetti R, Menegatti E, Malagoni A.M, Tacconi G, Dall'Ara S, Bartolomei I, Salvi F. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol. Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:392-399.
- Zamboni P, Galeotti R. The chronic cerebrospinal venous insufficiency syndrome. *Phlebology* Dec 2010; 25(6):269-79.
- Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox JL, Malagoni AM, Hojnacki D, Kennedy C, Carl E, Dwyer MG, Bergsland N, Galeotti R, Hussein S, Bartolomei I, Salvi F, Ramanathan M, Zivadinov R. CSF dynamics and brain volume in multiple sclerosis are associated with extracranial venous flow anomalies: a pilot study. *Int Angiol* Apr 2010; 29(2):140-8.
- Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox JL, Malagoni AM, Hojanacki D, Kennedy C, Carl E, Dwyer MG, Bergsland N, Galeotti R, Hussein S, Bartolomei I, Salvi F, Zivadinov R. The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics. *Funct Neurol*; 24(3):133-8.
- Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Giancesini S, Bartolomei I, Mascoli F, Salvi F. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. *J Vasc Surg* Dec 2009; 50(6):1348-58.e1-3.
- Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Mascoli F, Dall'Ara S, Bartolomei I, Salvi F. Rationale and preliminary results of endovascular treatment of multiple sclerosis, the liberation procedure. 2009, in 1978-2009-31 years-Vascular and Endovascular Controversies Update 31st International Symposium – CX Charing Cross, pp. 71-79.
- Zamboni P, Menegatti E, Bartolomei I, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Salvi F. Intracranial venous haemodynamics in multiple sclerosis. *Curr. Neurovasc Res* 2007;4: 252-258.
- Zamboni P, Consorti G, Galeotti R, Giancesini S, Menegatti E, Tacconi G, Carinci F. Venous collateral circulation of the extracranial cerebrospinal outflow routes. *Curr Neurovasc Res* Aug 2009; 6(3):204-12.
- Zamboni P. Regarding “No Cerebrocervical Venous Congestion in Patients with Multiple Sclerosis. Intraluminal Jugular Septation. *Ann Neurol* November 2010.
- Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, Bartolomei I, Salvi F. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Apr 2009; 80(4):392-9.
- Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Dwyer M.G, Shirda C.V, Malagoni A.M, Hojnacki D, Kennedy C, Carl E, Bergsland N, Magnano C, Bartolomei I, Salvi F, Zivadinov R. Hypoperfusion of brain parenchyma is associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: a cross-sectional preliminary report. *BMC Medicine* 2011, 9-22.
- Zamboni P, Galeotti R, Weinstock-Guttman B, Kennedy C, Salvi F, Zivadinov R. Venous Angioplasty Patients with Multiple Sclerosis: Results of Pilot Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2011) doi:10.1016/j.ejvs.2011.03.035.
- Zivadinov R, Galeotti R, Hojnacki D, Menegatti E, Dwyer M.G, Schirda C, Malagoni A.M, Marr K, Kennedy

- C, Bartolomei I, Magnano C, Salvi F, Winstock-Guttman B, Zamboni P. Value of MR Venography for Detection of Internal Jugular Vein Anomalies in Multiple Sclerosis: A Pilot Longitudinal Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011 May;32(5):938-46; doi 10.3174/ajnr.A2386.
- Zivadinov R, Marr K, Cutter G, Ramanathan M, Benedict RH, Kennedy C, Elfadil M, Yeh AE, Reuther J, Brooks C, Hunt K, Andrews M, Carl E, Dwyer MG, Hojnacki D, Weinstock-Guttman B. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. *Neurology* Apr 2011;
- Zivadinov R, Galeotti R, Hojnacki D, Menegatti E, Dwyer MG, Schirda C, Malagoni AM, Marr K, Kennedy C, Bartolomei I, Magnano C, Salvi F, Weinstock-Guttman B, Zamboni P. Value of MR Venography for Detection of Internal Jugular Vein Anomalies in Multiple Sclerosis: A Pilot Longitudinal Study. *AJNR Am J Neuroradiol* May 2011; 32(5):938-46.
- Zivadinov R, Schirda C, Dwyer MG, Haacke ME, Weinstock-Guttman B, Menegatti E, Heininen-Brown M, Magnano C, Malagoni AM, Wack DS, Hojnacki D, Kennedy C, Carl E, Bergsland N, Hussein S, Poloni G, Bartolomei I, Salvi F, Zamboni P. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study. *Int Angiol* Apr 2010; 29(2):158-75.
- Zivadinov R, Marr K, Ramanathan M. Combined Transcranial and Extracranial Venous Doppler Evaluation (CTEVD Study). Description of the design and interim results of an epidemiological ... *Neurology*, 2010.
- Zivadinov R, Lopez-Soriano A, Weinstock-Guttman B, Schirda C.V, Magnano C.R, Dolic K, Kennedy C.L, Brooks C.L, Reuther J.A, Hunt K, Andrews M, Dwyer M.G, Hojnacki D.W. Use of MR Venography for Characterization of the Extracranial Venous System in Patients with Multiple Sclerosis and Healthy Control Subjects. *Radiology* Feb 2011; 258(2):562-70.
- Università degli Studi di Ferrara MASTER DI II° LIVELLO IN " Emodinamica e Chirurgia Venosa Avanzata " PERCORSO DI STUDIO IN Chirurgia del Sistema Venoso Cerebrospinale Extracranico COORDINATORE: Prof. Paolo Zamboni