

La Radiologia Medica - Radiol Med 106: 245-255, 2003
Edizioni Minerva Medica - Torino

Valore prognostico incrementale dei parametri di funzione ventricolare ottenuti mediante Gated-SPECT e ^{99m}Tc -tetrofosmina in pazienti coronaropatici con dilatazione cardiaca

Alberto BESTETTI - Antonio TRIULZI - Claudio DI LEO
Luca TAGLIABUE - Aldo STRINCHINI
Cecilia DEL VECCHIO

Scopo. Valutare se i parametri ottenuti dopo stress ed a riposo mediante la Gated-SPECT hanno valore prognostico incrementale rispetto ai parametri di perfusione nel predire eventi cardiaci, in una popolazione di soggetti ischemici con dilatazione del ventricolo sinistro.

Materiale e metodi. Seicentotrenta pazienti consecutivi (età media: 62 aa; range: 29-86 anni) sono stati indagati mediante tomoscintigrafia miocardica di perfusione con metodica gated con protocollo di due giorni dopo iniezione di ^{99m}Tc -Tetrofosmina (55% con test ergometrico, 45% farmacologico). 605 pazienti avevano una coronaropatia nota o presunta, mentre 65 a bassa probabilità pre-test di coronaropatia (<10%) e senza ipertensione erano risultati negativi all'esame scintigrafico. 53% dei pazienti coronaropatici avevano una storia di IMA. La perfusione è stata valutata sulle immagini non sincronizzate mediante l'analisi di 20 segmenti ed uno score a 5 punti, mentre l'ispessimento sistolico sulle immagini telesistoliche dopo stress ed a riposo usando uno score di 4 punti. La frazione di eiezione ed i volumi sono stati ricavati mediante l'algoritmo automatico di Germano. È stato valutato infine il rapporto stress/rest dei volumi telediastolico e telesistolico e la variazione post stress della FE secondo la formula: (stress FE-rest FE)/rest FE*100.

Risultati. La soglia di normalità, ottenuta sommando 2 deviazioni standard alle medie dei volumi a riposo dei soggetti a bassa probabilità, è risultata per il volume telediastolico di 126 ml, per il telesistolico: 68 ml. In base a questi valori sono stati selezionati 129/605 (21%) pazienti dilatati di cui 111 (86%) seguiti per un periodo di 147 mesi. 83 dei 111 (75%) pazienti avevano una storia di IMA e 43(39%) erano stati sottoposti ad intervento di rivascularizzazione.

Durante il follow-up, si sono verificati 21 eventi: 5 morti cardiache, 3 infarti non fatali, 13 rivascularizzazioni tardive. Tutti i parametri di perfusione e funzione ottenuti dopo stress sono risultati più compromessi nei pazienti con eventi in confronto a quelli senza eventi, ma solo i volumi telediastolico e telesistolico a riposo, il volume telesistolico dopo stress e lo score globale di ispessimento sistolico dopo stress sono risultati statisticamente significativi (201 ml vs 176 ml; p=0,035; 137 ml vs 113 ml; p=0,047; 143 ml vs 117 ml; p=0,034, 19 vs 15; p=0,048, rispettivamente). L'analisi multivariata ha dimostrato che il volume telesistolico post-stress ha un valore prognostico incrementale rispetto all'ispessimento sistolico regionale nel predire eventi cardiaci (p=0,046).

Conclusioni. Il volume telesistolico post-stress aggiunge informazione prognostica all'ispessimento sistolico nei pazienti con dilatazione ventricolare sinistra.

PAROLE CHIAVE: Gated SPECT - ^{99m}Tc -tetrofosmina - Dilatazione ventricolare - Ridotta frazione di eiezione.

Enhanced prognostic stratification of cad patients with dilated left ventricle by stress and rest functional parameters and ^{99m}Tc -tetrofosmin Gated-SPECT

Purpose. To evaluate whether the post-stress and rest functional parameters, measured by Gated-SPECT, have incremental prognostic value compared with perfusion parameters in predicting cardiac events (CE), in a population of CAD patients with dilated LV.

Materials and methods. A total of 670 consecutive patients (mean age: 62; range 29-86 yrs.) underwent conventional diagnostic 2-day gated-SPECT with ^{99m}Tc -tetrofosmin (55% exercise stress test, 45% dip stress): 605 patients (mean age: 62 yrs., range: 34-86 yrs.) had known or suspected CAD, whereas 65 (mean age: 60 yrs, range: 29-80 yrs) had low pre-test likelihood of CAD (<10%), a normal post-stress perfusion scan and no hypertension. Fifty-three percent of CAD patients had a history of MI. Perfusion was analyzed on ungated images using 20 segments scored on a 5-point scale (0=normal, 4=no uptake), while wall thickening was assessed visually on stress/rest end-systolic images using a 4-point score (0=normal, 3=absence of WT). LVEF and volumes were calculated using an automatic algorithm. Post-stress and rest ratio were determined for both end-diastolic and end-systolic volume, while the post-stress LVEF change (d-LVEF) was calculated according to the following formula: (Stress LVEF-rest LVEF)/rest LVEF*100.

Results. By using a cutoff value of 126 ml for rest-EDV, and of 68 ml for rest-ESV we found a LV dilation in 129/605 patients (21%). These thresholds were the mean values plus two standard deviations obtained in the control group. 111/129 (86%) were followed up for a mean period of 147.0 months. 83 of 111 (75%) patients had a history of MI and forty three (39%) had undergone surgical revascularizations. During the follow-up, 21 events (5 cardiac deaths, 3 nonfatal MI, 13 late revascularizations) occurred. All post-stress perfusion and functional parameters were more compromised in patients with CE compared with patients without events, but only rest EDV, rest ESV, post-stress ESV and WT-SSS reached statistical significance (201 ml vs 176 ml; p=0.035; 137 ml vs 113 ml; p=0.047; 143 ml vs 117 ml; p=0.034, 19 vs 15; p=0.048, respectively). Multivariate Cox proportional analysis demonstrated that stress ESV added significantly prognostic information over WT-SSS in predicting CE (p=0.046).

Conclusions. Stress ESV has incremental prognostic value compared with wall thickening in predicting CE, in CAD patients with dilated cardiomyopathy. Perfusion parameters failed to show prognostic information in these patients.

KEY WORDS: Gated SPECT - ^{99m}Tc -tetrofosmin - Dilated ventricle - Low ejection fraction.

Cattedra di Medicina Nucleare - Università degli Studi di Milano - Ospedale S. Paolo - Milano.

Pervenuto alla Redazione il 31.12.2002; revisionato il 14.3.2003; restituito corretto il 7.5.2003; accettato per la pubblicazione il 18.5.2003.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. A. Bestetti - Servizio di Medicina Nucleare - Ospedale S. Paolo - Via Di Rudini, 8 - 20142 Milano MI - Tel. 02/8184235 - Fax 02/89123916 - E-mail: alberto.bestetti@unimi.it

Introduzione

Diversi studi hanno evidenziato l'esistenza di una correlazione lineare tra l'incremento dei conteggi durante il ciclo cardiaco e l'ispessimento di parete regionale. Tale fenomeno è dovuto all'effetto di volume parziale, che si verifica negli studi di perfusione miocardica acquisiti tramite tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT) [1-6].

Le immagini SPECT sincronizzate con il tracciato elettrocardiografico (Gated-SPECT), acquisite dopo iniezione di ^{99m}Tc-tetrofosmina, sono in grado di fornire, tramite un singolo studio, una valutazione accurata sia della perfusione, sia della funzione miocardica regionale [7].

Recenti lavori hanno dimostrato l'impatto e il ruolo clinico della scintigrafia miocardica di perfusione nella diagnosi, prognosi e stratificazione del rischio nei pazienti con sospetta o nota malattia coronarica.

L'aggiunta ai dati di perfusione di informazioni di tipo funzionale, quali i volumi ventricolari e la frazione di eiezione, ha consentito di diagnosticare con maggiore accuratezza la patologia multivasale.

Recenti studi hanno anche dimostrato il valore prognostico della Gated-SPECT nel predire eventi cardiaci gravi [8, 9].

Il valore diagnostico e prognostico di queste metodiche dipende dalla popolazione di pazienti studiata ed in particolar modo dal sesso e dal tipo di stress utilizzato.

Un'ulteriore applicazione dei dati di perfusione, associati ai parametri funzionali, riguarda lo studio della vitalità miocardica. Quest'ultima è infatti valutabile tramite test da sforzo farmacologico associato all'analisi dell'ispessimento sistolico e della motilità di parete, mediante immagini di perfusione sincronizzate con l'elettrocardiogramma (Gated).

Il recupero della funzionalità regionale dopo rivascolarizzazione viene comunemente considerato il gold standard nella valutazione della vitalità miocardica, anche se il quadro clinico dopo rivascolarizzazione o terapia medica potrebbe essere un riferimento più valido.

La specificità e il valore predittivo positivo delle metodiche di imaging dovrebbero essere valutate in base alla capacità di predire gli eventi cardiaci gravi a breve ed a lunga distanza, come la mortalità da cause cardiovascolari e la recidiva di infarto miocardico [8].

Cuocolo [10] e i suoi colleghi hanno recentemente osservato che, nei pazienti con disfunzione ischemica cronica del ventricolo sinistro, la quantità di miocardio disfunzionante, con captazione del Tallio conservata, forniva una informazione prognostica indipendente, rispetto a quella ottenuta dai dati clinici ed angiografici.

Lo scopo di questo studio è verificare se i parametri di funzionalità post-stress e a riposo possano avere un valore prognostico aggiuntivo, rispetto a quelli di perfusione, nel predire eventi cardiaci, in una popolazione di pazienti coronaropatici con disfunzione del ventricolo sinistro. A tal fine abbiamo studiato 129 pazienti con dilatazione del ventricolo sinistro e ridotta frazione di eiezione, selezionati tramite scintigrafia miocardica Gated-SPECT. Tutti i pazienti sono stati seguiti mediante un follow-up di 147.0 mesi.

Introduction

Several studies have shown a linear relationship between count density increments during cardiac cycle and regional wall thickening, as a result of the partial volume effect of single-photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging [1-6].

Gated SPECT images acquired after injection of ^{99m}Tc-tetrofosmin should provide accurate assessments of both regional myocardial perfusion and function with a single evaluation [7].

Recent data have demonstrated the impact and clinical role of these studies in the diagnosis, prognosis and risk stratification of patients with suspected or known coronary artery disease.

Addition of functional information such as ventricular volumes and ejection fraction to perfusion data has been shown to improve the detection of multivessel disease.

Most recent data have also shown the ability of these combined measurements to improve the prediction of hard events [8, 9].

It appears that the role of each of these may differ, depending on the patient population, particularly in relation to gender and type of stress test performed. A further potential application of this combined technique would be in the assessment of myocardial viability using pharmacological stress test in combination with wall motion and wall thickening analysis by gated images of the perfused myocardium. Despite the fact that recovery of regional function after revascularization is considered the gold standard in the detection of myocardial viability, clinical outcome after revascularization or medical therapy is a better and more valuable endpoint.

In particular, the specificity and positive predictive value of all the different techniques should be the prediction of short- and long-term outcomes, such as cardiovascular mortality and recurrent myocardial infarction [8].

Cuocolo [10] et al. have recently observed that the amount of dysfunctional myocardium with preserved thallium uptake provided independent prognostic information incremental to that obtained from clinical and angiographic data in patients with chronic ischemic LV dysfunction.

The present study was designed to investigate whether the post-stress and rest functional parameters might have incremental prognostic value compared with perfusion parameters in predicting cardiac events (CE), in a population of CAD patients and left ventricular dysfunction. For this purpose, we studied 129 patients with left ventricular dilation and low ejection fraction, selected according to the results of post-stress and rest gated SPECT myocardial scan. They were followed up for a mean period of 147.0 months to obtain relative risk estimates for hard events.

Materials and methods

Patient population

Between May 1997 and February 2001, 605 consecutive patients (mean age: 62 yrs, range: 34-86 yrs) underwent

Materiale e metodi

Popolazione studiata

Seicentocinque pazienti consecutivi (età media: 62 anni, range: 34-86 anni) sono stati sottoposti a scintigrafia miocardica di perfusione tramite metodica Gated SPECT da sforzo e a riposo, con ^{99m}Tc -Tetrofosmina, con protocollo in doppia giornata, da Maggio 1997 a Febbraio 2001, per sospetta o nota patologia coronarica.

Sessantacinque pazienti a bassa probabilità pre-test di patologia coronarica (<10%) sono stati selezionati al fine di definire i limiti di normalità della frazione di eiezione post-stress e a riposo, del volume telediastolico e telesistolico e, infine, del rapporto tra i volumi post-stress e a riposo. La probabilità pre-test di patologia coronarica è stato calcolata utilizzando l'analisi Bayesiana basata su età, sesso, sintomi e risultato dell'elettrocardiogramma da sforzo. In tutti i pazienti del gruppo controllo, che non presentavano anamnesi positiva per ipertensione, la scintigrafia miocardica di perfusione è risultata normale.

Usando il valore soglia di 126 ml per il volume telediastolico e di 68 ml per il volume telesistolico a riposo, è stata riscontrata una dilatazione del ventricolo sinistro in 129/605 pazienti (21%). Queste soglie sono state ricavate dai pazienti del gruppo di controllo, aggiungendo due deviazioni standard ai valori medi ottenuti.

Dei 129 pazienti esaminati, 96 (74%) presentavano riscontri anamnestici o evidenza elettrocardiografica di pregresso infarto miocardico ed erano giunti alla nostra osservazione per dolore precordiale. I rimanenti 33 pazienti sono stati studiati per scopi diagnostici.

Quarantatre su 129 (33%) pazienti avevano subito interventi chirurgici di rivascularizzazione (angioplastica: 22 pazienti; by-pass: 24 pazienti); 70/129 pazienti (54%) sono stati sottoposti a test da sforzo con cicloergometro, mentre 59/129 (46%) a test farmacologico tramite infusione di dosi standard di dipiridamolo (0.56 mg/kg/4 min.) + basso carico ergometrico (25 watt per due minuti, seguiti da 50 watt per altri 2 minuti).

In tutti i pazienti è stata sospesa l'assunzione di farmaci coronaroadattivi almeno 48 ore prima dello studio scintigrafico.

La coronarografia è stata effettuata entro tre mesi dallo studio di perfusione da stress in 73/129 pazienti (56%).

Il follow-up dei pazienti è stato eseguito mediante colloquio telefonico in cieco.

Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico locale.

Da tutti i pazienti è stato ottenuto il consenso informato.

Protocollo di studio

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a studi di perfusione Gated-SPECT da sforzo e a riposo, in doppia giornata, effettuati da 30 a 45 minuti dopo l'iniezione rispettivamente di 25 mCi e 30 mCi di ^{99m}Tc -Tetrofosmina.

Entrambe le acquisizioni sono state ottenute usando una gamma camera a doppia testa, con geometria a 90 gradi (Vertex Adac, Milpitas, CA, USA) equipaggiata con collimatori ad alta risoluzione (VXHR). Le immagini Gated-SPECT da sforzo e a riposo sono state acquisite con i pazienti in posizione supina, per un totale di 64 proiezioni, ognuna della durata di 40 secondi, a intervalli di 3°, lungo un'orbita ellittica di 180°. Sono stati impiegati una matrice di

two-day stress/rest Tetrofosmin-gated SPECT study for suspected or known coronary artery disease.

In order to define normal limits for post-stress and rest left ventricular ejection fraction, end-diastolic volume, end-systolic volume and the ratios between post stress and rest volumes, 65 patients at low risk for CAD (<10%) were selected. CAD risk status was estimated on the basis of sequential Bayesian analysis of age, gender, symptom classification and results of exercise electrocardiography. All these patients, without an history of hypertension, showed normal perfusion scan.

By using cutoff values of 126 ml for rest-EDV and of 68 ml for rest-ESV we found a LV dilation in 129/605 patients (21%). These thresholds were obtained in the controls, by adding two standard deviations to the mean values.

Ninety-six of 129 (74%) patients with left ventricle dilation who had a history or ECG evidence of previous myocardial infarction were referred for imaging because of chest pain. The remaining 33 patients were referred for diagnostic purposes.

Forty-three of the 129 (33%) patients had undergone surgical revascularization procedure (coronary angioplasty, 22; by pass surgery, 24).

Bicycle exercise tests were performed on 70/129 patients (54%), 59/129 (46%) patients underwent dipyridamole standard dose infusion (0.56 mg/kg/4 min) and low-load bicycle stress at the end of the infusion (25 watts for two minutes followed by 50 watts for two minutes). In all patients anti-anginal medications and beta-blockers were discontinued at least 48 hours before radionuclide studies.

Coronary angiography was performed within 3 months of the stress perfusion study in 73 of 129 (56%) patients without an intervening cardiac event.

Patient follow-up consisted of scripted and blinded telephone interviews.

Events were defined as nonfatal MI as evidenced by hospital records, indicating the appropriate combination of symptoms, electrocardiography, and creatine phosphokinase myocardial band (CPK-MB) levels.

The study protocol was approved by the local Ethics Committee.

All patients gave informed consent to participate in the study.

Study protocol

All patients underwent two-day stress and rest ^{99m}Tc -tetrofosmin gated SPECT perfusion studies, 30 to 45 minutes after injection of 25 mCi and 30 mCi of ^{99m}Tc -tetrofosmin respectively.

Both acquisitions were performed using a dual-head digital camera at 90 degrees geometry (Vertex Adac, Milpitas CA) equipped with high-resolution (VXHR) collimators. Stress/rest gated SPECT images were acquired with the patients in the supine position for a total of 64 projections, 3 degrees interval, every 40 seconds, over a 180° elliptical orbit. A matrix size of 64×64×16 byte and a 38-cm roving detector mask were employed. At each projection a total of

64×64×16 byte e uno zoom di 1,46. Sono stati acquisiti, per ogni proiezione, un totale di otto frames per ciclo cardiaco sincronizzati con l'elettrocardiogramma (Time mode).

Dopo correzione per la sensibilità del collimatore e per il centro di rotazione, sono state utilizzate, per la ricostruzione delle immagini, le proiezioni da stress e a riposo di ciascuno degli otto frames del ciclo cardiaco, prefiltrate con un filtro passa-basso. Abbiamo quindi ottenuto fette transassiali da stress e a riposo di 6 mm di spessore, applicando un filtro di retroproiezione Butterworth, con frequenza di cut-off di 0,40 Nyquist e un order di 10. Le fette transassiali sono state poi riorientate lungo i piani cardiaci.

La frazione di eiezione e i volumi del ventricolo sinistro sono stati calcolati avvalendosi di un algoritmo completamente automatico, precedentemente descritto e convalidato [11-14].

Abbiamo usato i volumi telediastolico e telesistolico per calcolare il rapporto tra il volume telediastolico da sforzo e a riposo (S-VTD/R-VTD) e tra il volume telesistolico da sforzo e a riposo (S-VTS/R-VTS). Tali rapporti sono stati utilizzati al fine di identificare una eventuale dilatazione ischemica transitoria. L'incremento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro post-stress è stato calcolato usando la seguente formula (post stress FEVS – rest FEVS)/ rest FEVS *100 (Diff FEVS).

Analisi delle immagini

Le immagini sincronizzate con l'elettrocardiogramma sono state tutte normalizzate rispetto alla regione di maggior attività delle immagini telesistoliche. La perfusione miocardica regionale è stata valutata sulle immagini non sincronizzate (sommate).

Gli studi scintigrafici sono stati interpretati da due distinti osservatori, all'oscuro dei dati clinici e angiografici e del risultato del test da sforzo. Alle immagini è stato attribuito un punteggio usando uno schema di suddivisione del ventricolo sinistro in 20 segmenti ed applicando una suddivisione a 5 punti (0 = normale; 4 = assenza di captazione) su quattro fette rappresentative. Abbiamo considerato significativo un difetto di perfusione con un punteggio 2 e reversibile un segmento il cui punteggio migliorava tra stress e riposo di almeno un punto.

Anche all'ispessimento sistolico di parete è stato attribuito un punteggio, applicando una suddivisione a 4 punti (0 = normale; 1 = lievemente ridotto; 2 = moderatamente ridotto; 3 = severamente ridotto o assente), basato sulla valutazione visiva dell'incremento di intensità di captazione della parete miocardica dalla diastole alla sistole, negli stessi 20 segmenti precedentemente menzionati.

Sommando i valori dei punteggi di perfusione e di ispessimento sistolico attribuiti ai 20 segmenti, abbiamo calcolato per ogni paziente i seguenti parametri quantitativi:

- la somma del punteggio della perfusione da sforzo (SSS);
- la somma del punteggio della perfusione a riposo (SRS);
- la somma del punteggio dell'ispessimento sistolico post-stress (WT-SSS);
- la somma del punteggio dell'ispessimento sistolico a riposo (WT-SRS);
- la differenza tra la somma del punteggio della perfusione da sforzo e di quella a riposo (SDS);

eight ECG-gated frames per cardiac cycle were acquired (Time mode).

After correction for collimator sensitivity and center of rotation the stress and rest low-pass prefiltered projections of each of the eight frames of the cardiac cycle were used for reconstruction.

Transaxial stress and rest slices of 6 mm thickness were reconstructed with a Butterworth back-projection filter, with a critical frequency of 0.40 and order of 10. The transaxial slices were then reoriented along cardiac planes.

*Left ventricular ejection fraction (LVEF) and volumes were calculated using a completely automated algorithm, previously described and validated [11-14]. The algorithm operates in the three-dimensional space and uses the gated short axis image sets. It segments the left ventricle; estimates and displays the endocardial surface, the epicardial surface and the valve plane for every gating interval; calculates from them the endocardial volumes; isolates the intervals corresponding to end-diastole and end-systole; and derives the related LVEF. We used endocardial end-diastolic volume (EDV) and endocardial end-systolic volume (ESV) to calculate the ratio between stress and rest EDV (S-EDV/R-EDV) and the ratio between stress and rest ESV (S-ESV/R-ESV), as indexes of transient ischemic dilation. Post stress LVEF increment was calculated using the following formula: (post stress LVEF – rest LVEF)/ rest LVEF *100 (Diff LVEF).*

Image analysis

Gated images were all normalized to the region of highest activity on the end systolic image set.

Regional myocardial perfusion was assessed on the summed images. Two readers who were blinded to the clinical, stress, and angiographic data reviewed the images. The studies were scored using a 20-segment model scored on a 5-point scale (0=normal, 4=no uptake), using four representative slices. A perfusion defect with a score 2 was considered significant, and a segment whose score improved by at least one grade was considered reversible.

Wall thickening was also scored on a four-point scale (0=normal, 1 = mildly impaired, 2= moderately impaired, 3= severely impaired to absent thickening) based on the visual assessment of myocardial wall brightening from diastole to systole in the same 20 segments:

- *the summed perfusion stress score (SSS);*
- *the summed perfusion rest score (SRS);*
- *the stress and rest summed wall thickening scores (WT-SSS, WT-SRS);*
- *the difference between summed stress and rest perfusion score (SDS)*
- *the difference between summed stress-rest wall thickening score (WT-SDS) were calculated in each patient by adding the 20 individual perfusion and thickening scores.*

We defined summed stress score categories as normal (<4), mildly abnormal (4 to 8), moderately abnormal (9 to

— la differenza tra la somma del punteggio dell'ispessimento sistolico post-stress e a riposo (WT-SDS).

La somma del punteggio della perfusione da sforzo (SSS) ci ha consentito di suddividere i pazienti in quattro categorie: normali (<4), lievemente patologici (da 4 a 8), moderatamente patologici (da 9 a 13) e gravemente patologici (>13), in accordo con precedenti lavori (14).

Angiografia coronarica

La coronarografia è stata eseguita mediante tecnica di Judkin nei tre mesi precedenti o successivi allo studio scintigrafico. Due osservatori esperti indipendenti hanno valutato i risultati. È stata considerata significativa una stenosi del lume 70% delle principali arterie epicardiche.

Analisi statistica

Abbiamo effettuato confronti tra i gruppi di pazienti usando il metodo statistico ANOVA a una coda per le variabili continue e il test del chi quadrato per le variabili categoriche. Le variabili continue sono state valutate come media \pm 1 deviazione standard. Abbiamo considerato statisticamente significativa una di probabilità ($p < 0,05$).

È stata applicata l'analisi univariata mediante regressione di Cox per determinare i fattori indipendenti, in grado di predire tutti gli eventi cardiaci (morte per cause cardiache, infarto miocardico o rivascolarizzazione tardiva).

I parametri risultati significativi all'analisi univariata sono stati inclusi nell'analisi multivariata.

L'analisi della regressione multivariata è stata effettuata per step, introducendo i parametri di perfusione e funzionali. Ad ogni step, venivano tolte le variabili non significative, finché le rimanenti non risultavano significativamente indipendenti.

Risultati

Analisi dei pazienti

Sono stati esclusi dall'analisi i pazienti affetti da cardiomiopatia non ischemica, da importante patologia valvolare e quelli sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione coronarica nei 60 giorni successivi all'indagine scintigrafica.

Dei 129 pazienti con dilatazione ventricolare sinistra, 18 (14%) sono stati persi durante il follow-up ed esclusi dallo studio, mentre 111 sono stati seguiti per un periodo medio di 147 mesi. Ventuno su 111 pazienti sono stati colpiti da eventi cardiaci severi: 5 morti per cause cardiache, 3 infarti miocardici non fatali, 13 rivascolarizzazioni tardive (>60 giorni dopo l'esame scintigrafico) (gruppo 1), mentre i restanti 90 non sono stati affetti da eventi cardiaci (gruppo 2).

Per le variabili cliniche e del test da sforzo di questi due gruppi si veda la Tabella I.

L'età media è risultata di 62 ± 11 anni per il gruppo 1 e di 61 ± 10 anni per il gruppo 2 ($p = \text{NS}$).

Come mostrato in tabella I, la percentuale di pazienti che avevano una storia di pregresso infarto miocardico è risultata significativamente più elevata nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1 (80% vs 52%, $p < 0,01$).

Al contrario, i pazienti con eventi coronarici severi presentavano una percentuale significativamente più alta di angina da sforzo ed alterazioni ischemiche all'elettrocardio-

13) and severely abnormal (>13), according to previous reports (14).

Coronary angiography

Coronary angiography was performed by Judkin's technique during the 3 months preceding or following the SPECT study. Two independent experienced observers reported results. A luminal stenosis 70% of any one of the epicardial arteries was considered significant.

Statistical analysis

Comparisons between patient groups were performed using 1-way ANOVA for continuous variables and the chi-square test for categorical variables. Continuous variables were described by mean \pm 1 SD. A probability (p) value of $< 0,05$ was considered to be statistically significant.

Cox proportional hazard regression analysis was applied to determine the independent predictors of overall cardiac events (cardiac death, MI, or late revascularization). A value of $p < 0,05$ in univariate analysis was required for inclusion in the multivariate analysis.

Multivariate regression analysis was performed in a stepwise fashion, evaluating clinical, perfusion and function data. At each step, variables were removed from the model, until all remaining variables were significantly independent.

Results

Patient analysis

Patients with non-ischemic cardiomyopathy or significant valvular disease were excluded and patients who underwent revascularization within 60 days after the nuclear testing were censored from the prognostic portion of the analysis.

Out of 129 patients with left ventricle dilation, 18 (14%) were lost to follow-up and therefore were excluded from the study, while 111 were followed up for a mean period of 147 months. 21/111 patients were affected by a hard cardiac event (5 cardiac deaths, 3 non-fatal MI, 13 late revascularizations (at least 60 days after the nuclear test) (group 1), whereas the remaining 90 were free from cardiac events (group 2).

The clinical and test variables of these two groups are reported in Table I.

Mean age was 62 ± 11 years for group 1, and 61 ± 10 years for group 2 ($p = \text{NS}$).

As shown in Table I, the percentage of patients who had a history of previous MI was significantly higher in group 2 compared with group 1 (80% vs 52%, $p < 0,01$).

Furthermore, compared with patients with no cardiac events, patients experiencing coronary events had a significantly higher percentage of exercise chest pain and ischemic ECG response (40% vs 14%, 50% vs 23%, respectively; $p < 0,05$). The remaining parameters, concerning the stress test, were not significantly different between the two groups.

TABELLA I. — Caratteristiche demografiche e dati del test da sforzo relativi ai 111 pazienti con dilatazione ventricolare sinistra, con o senza eventi cardiaci.

	Gruppo 1 (n. casi 21) con eventi cardiaci	Gruppo 2 (n. casi 90) senza eventi cardiaci
Sesso (M) Età (anni)	20 (95%) 62±11	80 (89%) 61±10
Fattori di rischio		
Nessuno	3 (14%)	9 (10%)
Diabete	1 (4%)	13 (14%)
Ipertensione	14 (67%)	63 (70%)
Fumo	15 (71%)	64 (71%)
Multipli	16 (76%)	64 (71%)
Pregresso IMA	11 (52%)	72 (80%)*
Test ergometrico		
Numero di pazienti	10 (48%)	56 (62%)
Esercizio massimale (≥ 85%)	5 (50%)	39 (70%)
Doppio prodotto	32 437	41 796
Precordialgia durante il test	4 (40%)	8 (14%)*
Segni di ischemia durante il test	5 (50%)	13 (23%)*
Test al dipiridamolo	11 (52%)	34 (38%)*
Angiografia coronarica		
Numero di pazienti	9/21 (43%)	54/90 (60%)
Malattia monovascolare	3/9 (33%)	15/54 (30%)
Malattia multivascolare	5/9 (55%)	35/54 (63%)
Normale	1/9 (11%)	4/54 (7%)

*) p<0,01.

TABLE I.—Demographic characteristics and exercise data of the 111 patients with left ventricle dilatation, with or without cardiac events.

	Group 1 (n. cases 21) with cardiac events	Group 2 (n. cases 90) without cardiac events
Sex (males) Age (years)	20 (95%) 62±11	80 (89%) 61±10
Risk factors		
No risk factors	3 (14%)	9 (10%)
Diabetes	1 (4%)	13 (14%)
Hypertension	14 (67%)	63 (70%)
Smoke	15 (71%)	64 (71%)
Multiple	16 (76%)	64 (71%)
Previous IMA	11 (52%)	72 (80%)*
Physical stressor		
Number of pts	10 (48%)	56 (62%)
Maximal exercise (≥ 85%)	5 (50%)	39 (70%)
Maximum HR × systolic BP	32 437	41 796
Exercise chest pain	4 (40%)	8 (14%)*
Ischemic ECG response	5 (50%)	13 (23%)*
Dipyridamole test	11 (52%)	34 (38%)*
Coronary angiography		
Number of pts	9/21 (43%)	54/90 (60%)
Single-vessel disease	3/9 (33%)	15/54 (30%)
Multiple-vessel disease	5/9 (55%)	35/54 (63%)
Normal	1/9 (11%)	4/54 (7%)

*) p<0,01.

gramma rispetto a quelli non colpiti da eventi (rispettivamente 40% vs 14% e 50% vs 23%; p<0,05). I restanti parametri riguardanti il test da sforzo non sono risultati significativamente differenti tra i due gruppi.

Tutti i 111 pazienti erano coronaropatici sulla base della presenza di pregresso infarto miocardico, interventi di rivascularizzazione coronarica, coronarografia positiva, difetti di perfusione riscontrati all'indagine scintigrafica.

Angiografia coronarica

Otto su 9 pazienti del gruppo 1 sottoposti a coronarografia presentavano una stenosi 70% in almeno uno dei vasi coronarici principali. Tre pazienti (37%) risultavano affetti da una patologia monovascolare, 3 (37%) bivascolare, 2 (26%) trivascolare. Sono state identificate 7 stenosi significative nel territorio della arteria interventricolare anteriore, 4 nel territorio della coronaria destra e 4 nel territorio della circonflessa.

Cinquanta su 54 (92%) pazienti del gruppo 2 che erano stati sottoposti a coronarografia presentavano stenosi coronariche significative. Quindici pazienti (30%) erano affetti da una patologia monovascolare, 16 (32%) bivascolare e 19 (38%) trivascolare. Trentanove stenosi sono state identificate nel territorio della arteria interventricolare anteriore, 31 nel territorio della coronaria destra e 34 nel territorio della circonflessa. La percentuale di pazienti sottoposti a coronarografia è risultata più elevata, ma non significativamente, nel gruppo senza eventi (60% vs 43%), e la percentuale di pazienti con grave patologia coronarica (multivascolare) simile tra i due gruppi (55% vs 63%; p=NS).

All 111 patients had a documented history of coronary artery disease (previous MI, revascularization, documented angiographic CAD, or pathological perfusion defects at nuclear scan).

Coronary angiography

Eight out of 9 patients in group 1 subjected to coronary angiography had 70% luminal diameter stenosis in at least one major coronary vessel. Three patients (37%) had single vessel disease, 3 (37%) two-vessel disease, 2 (26%) three-vessel disease. Seven significant stenosis were found in the LAD vessel territory, 4 stenosis in the RCA vessel territory, and 4 stenosis in the LCA territory.

Fifty of 54 (92%) patients in group 2 who underwent coronary angiography showed significant coronary stenosis. Fifteen patients (30%) had single vessel disease, 16 (32%) had two-vessel disease and 19 (38%) had three-vessel disease. Thirty nine stenoses were found in the LAD vessel territory, 31 stenosis in the RCA vessel territory, and 34 stenosis in the LCA territory. The percentage of patients who underwent coronary angiography was not significantly higher in the no-event group (60% vs. 43%, p=NS), but the percentage of patients with severe coronary artery disease (multiple-vessel disease) was similar (55% vs 63%; p=NS).

Global function parameters

The data are summarized in Table II. All poststress perfusion and functional parameters were more compromised

TABELLA II. — Parametri di perfusione e funzionalità globali e regionali dei pazienti con o senza eventi cardiaci e del gruppo di controllo.

	Gruppo 1 (21 pazienti) con eventi cardiaci	Gruppo 2 (90 pazienti) senza eventi cardiaci	1 vs 2	Gruppo 3 (65 pazienti) controlli
SSS	25,04±13,8	21,22±9,6	0,13	—
SRS	22,6±14,4	19,5±10,3	0,25	—
SDS	2,86±5,04	1,81±3,9	0,3	—
WT-SSS	18,8±10,2	14,8±7,7	0,048	—
WT-SRS	17±10,6	13,9±8,0	0,14	—
WT-SDS	1,8±3,26	0,90±2,36	0,14	—
S-FE (%)	32,3±10,7	35,8±8,96	0,13	65±18
R-FE (%)	35,1±10,6	37±8,9	0,39	63±20
Δ-FE (%)	-7,86±12,3	-2,63±13,7	0,11	—
S-VTD (ml)	203±73,6	178,4±46,5	0,05	74±29
S-VTS (ml)	143,4±71,7	117,1±44,3	0,034	28±22
R-VTD (ml)	201,3±67,4	175,7±44,5	0,035	73±27
R-VTS (ml)	136,9±66,6	113,3±43,5	0,047	29±20
S-VTD/R-VTD	1,02±0,13	1,02±0,1	0,7	1,03±0,3
S-VTS/R-VTS	1,05±0,16	1,04±0,13	0,8	0,98±0,33

SSS: somma del punteggio di perfusione da stress. SRS: somma del punteggio di perfusione a riposo. SDS: differenza della somma dei punteggi di perfusione da stress e a riposo. WT: ispessimento sistolico. S: stress. R: riposo. FE: frazione di eiezione del ventricolo sinistro. VTD: volume telediastolico. VTS: volume telesistolico. Δ-FE (%): (R-FE - S-FE). S-VTD/R-VTD: rapporto tra il volume telediastolico post-stress e a riposo.

TABLE II.—Global and regional perfusion/function parameters of patient with or without cardiac events and controls.

	Group 1 (21 patients) with cardiac events	Group 2 (90 patients) without cardiac events	1 vs 2	Group 3 (65 patients) controls
SSS	25.04±13.8	21.22±9.6	0.13	—
SRS	22.6±14.4	19.5±10.3	0.25	—
SDS	2.86±5.04	1.81±3.9	0.3	—
WT-SSS	18.8±10.2	14.8±7.7	0.048	—
WT-SRS	17±10.6	13.9±8.0	0.14	—
WT-SDS	1.8±3.26	0.90±2.36	0.14	—
S-EF (%)	32.3±10.7	35.8±8.96	0.13	65±18
R-EF (%)	35.1±10.6	37±8.9	0.39	63±20
Δ-EF (%)	-7.86±12.3	-2.63±13.7	0.11	—
S-EDV (ml)	203±73.6	178.4±46.5	0.05	74±29
S-ESV (ml)	143.4±71.7	117.1±44.3	0.034	28±22
R-EDV (ml)	201.3±67.4	175.7±44.5	0.035	73±27
R-ESV (ml)	136.9±66.6	113.3±43.5	0.047	29±20
S-EDV/R-EDV	1.02±0.13	1.02±0.1	0.7	1.03±0.3
S-ESV/R-ESV	1.05±0.16	1.04±0.13	0.8	0.98±0.33

SSS: summed stress perfusion score. SRS: summed rest perfusion score. SDS: summed perfusion stress-rest difference score. WT: wall thickening. S: stress. R: rest. EF: left ventricular ejection fraction. EDV: End-Diastolic volume. ESV: end-systolic volume. Δ-FE (%): (R-FE - S-FE). S-EDV/R-EDV: ratio between the stress EDV and the rest EDV.

Parametri di funzionalità globale

I dati sono riassunti in tabella II. Tutti i parametri di perfusione e funzionalità post-stress sono risultati più compromessi nei pazienti con eventi cardiaci rispetto a quelli privi di eventi, ma solo i volumi ventricolari telediastolico e telesistolico post-stress e a riposo (S-VTD, S-VTS, R-VTD, R-VTS) hanno raggiunto la significatività statistica ($p < 0,05$). Un'analisi separata dei pazienti sottoposti a stress ergometrico rispetto a coloro che avevano eseguito uno stress farmacologico con dipiridamolo, ha mostrato valori simili di volume telesistolico post stress ($121,6 \pm 54,4$ contro $122,8 \pm 46,8$; $p = NS$).

Perfusione segmentaria e analisi funzionale

Negli 111 pazienti dilatati sottoposti a follow-up, sono stati esaminati, mediante analisi visiva, un totale di 2220 segmenti miocardici. Ad ogni segmento è stato attribuito un punteggio di perfusione e di ispessimento di parete, sia per le immagini post-stress che per quelle a riposo. Considerando patologico un punteggio di perfusione e di ispessimento di parete > 1 , il confronto tra la perfusione e l'ispessimento post-stress ha evidenziato una concordanza segmentale pari al 95%.

Come mostrato in Tabella II, solo la somma del punteggio dell'ispessimento di parete post-stress è risultata signifi-

in patients with cardiac events compared with patients without events, but only post-stress and rest left ventricular volumes (EDVs and ESVs) reached statistical significance ($P < 0.05$).

A separate analysis of patients with CE who underwent exercise stress and of those subjected to pharmacological test showed similar values of post stress ESV (121.6 ± 54.4 vs 122.8 ± 46.8 ; $P = NS$).

Segmental perfusion and functional analysis

In the 111 dilated patients available for follow-up a total of 2220 myocardial segments were visually analyzed. For each segment, perfusion and wall thickening score was assessed in post-stress and rest condition.

Considering as pathological a perfusion and wall thickening score > 1 , the comparison between post stress perfusion and wall thickening yielded a segmental agreement of 95%.

As shown in Table II, only stress Summed Wall Thickening Score was significantly higher in the group experiencing cardiac events in comparison to the patients without events (18.8 vs 14.8 ; $p = 0.048$). Only eight of 21 (38%) patients in

TABELLA III. — Pazienti con dilatazione ventricolare sinistra: analisi univariata delle variabili (parametri di perfusione e funzionalità) usando gli eventi cardiaci come la variabile indipendente.

Variabili	Gruppo 1 (21 pazienti) (con eventi cardiaci)	
	Punteggio (χ^2)	P
Età	1,044	0,307
Sesso	2,334	0,127
Ipertensione	0,007	0,934
Diabete	0,242	0,623
Fumo	0,333	0,564
Test ergometrico	0,936	0,326
Angina	2,851	0,091
SSS	2,695	0,38
SRS	1,697	0,31
SDS	0,732	0,71
WT-SSS	3,985	0,046
WT-SRS	2,569	0,14
WT-SDS	0,949	0,47
S-EF (%)	3,06	0,08
R-EF (%)	1,142	0,26
Δ -EF (%)	2,475	0,41
S-VTD (ml)	4,182	0,04
S-VTS (ml)	5,589	0,018
R-VTD (ml)	4,768	0,03
R-VTS (ml)	4,332	0,037
S-VTD/R-VTD	0,238	0,44
S-VTS/R-VTS	0,039	0,66

SSS: somma del punteggio di perfusione da stress. SRS: somma del punteggio di perfusione a riposo. SDS: differenza della somma dei punteggi di perfusione da stress e a riposo. WT: ispessimento sistolico. S: stress. R: riposo. FE: frazione di eiezione del ventricolo sinistro. VTD: volume telediastolico. VTS: volume telesistolico. S-VTD/R-VTD: rapporto tra il volume telediastolico post-stress e a riposo.

TABLE III.—Patients with left ventricle dilation: univariate analysis of scans variables using the cardiac events as the independent variable.

Scan variable	Group 1 (21 patients) with cardiac events	
	Score (χ^2)	P
Age	1,044	0,307
Sex	2,334	0,127
Hypertension	0,007	0,934
Diabetes	0,242	0,623
Smoke	0,333	0,564
Stressor	0,936	0,326
Angina	2,851	0,091
SSS	2,695	0,38
SRS	1,697	0,31
SDS	0,732	0,71
WT-SSS	3,985	0,046
WT-SRS	2,569	0,14
WT-SDS	0,949	0,47
S-EF (%)	3,06	0,08
R-EF (%)	1,142	0,26
Δ -EF (%)	2,475	0,41
S-EDV (ml)	4,182	0,04
S-ESV (ml)	5,589	0,018
R-EDV (ml)	4,768	0,03
R-ESV (ml)	4,332	0,037
S-EDV/R-EDV	0,238	0,44
S-ESV/R-ESV	0,039	0,66

SSS: summed stress perfusion score. SRS: summed rest perfusion score. SDS: summed perfusion stress-rest difference score. WT: wall thickening. S: stress. R: rest. EF: left ventricular ejection fraction. EDV: End-Diastolic volume. ESV: end-systolic volume. S-EDV/R-EDV: ratio between the stress EDV and the rest EDV.

cativamente più elevata nel gruppo con eventi cardiaci rispetto ai pazienti privi di eventi (18,8 vs 14,8; $p=0,048$). Solo 8 dei 21 (38%) pazienti del gruppo 1 e 27 dei 90 (30%) pazienti dilatati del gruppo 2 mostravano difetti di perfusione reversibili ($p=NS$). Infatti, la differenza tra la somma dei punteggi della perfusione da sforzo e di quella a riposo (SDS) era bassa in entrambi i gruppi, indicando una ischemia di grado lieve (2.86 nel gruppo 1 vs 1.81 nel gruppo 2; $p=NS$).

Previsione di eventi cardiaci

L'analisi univariata mediante regressione di Cox dei dati clinici, di perfusione e funzionali ha dimostrato che il parametro più significativo nel predire eventi cardiaci quali la morte, l'infarto miocardico e la rivascularizzazione tardiva è risultato il volume telesistolico da sforzo ($p=0,018$), seguito dal volume telediastolico a riposo ($p=0,03$), dal volume telesistolico a riposo ($p=0,037$), dal volume telediastolico da stress ($p=0,04$) e dalla somma dei punteggi dell'ispessimento sistolico da sforzo ($p=0,046$) (Tabella III).

L'analisi multivariata ha dimostrato che il volume telesistolico dopo sforzo ha un valore prognostico aggiuntivo al punteggio dell'ispessimento sistolico da sforzo, nel predire gli eventi cardiaci ($p=0,046$; Wald=4,0) (fig. 1).

Le variabili cliniche (età, sesso, fattori di rischio), il risultato della prova da sforzo (ergometrico o farmacologico, angina) e le variabili di perfusione (SSS, SRS, SDS) sono risultate invece deboli nel predire eventi cardiaci.

group 1 and twenty-seven of 90 (30%) dilated patients in group 2 showed reversible perfusion defects ($p=NS$). In fact, the mean summed difference score was low in both groups, indicating a small amount of ischemia (2.86 in group 1 vs 1.81 in group 2; $p=NS$).

Prediction of cardiac events

Univariate Cox proportional hazards regression analysis of clinical, perfusion and functional data showed that the best predictor of cardiac death, myocardial infarction and late revascularization was stress-ESV ($p=0.018$) followed by rest-EDV ($P=0.03$), rest-ESV ($p=0.037$), stress-EDV ($p=0.04$) and WT-SSS ($p=0.046$) (Table III). Multivariate Cox proportional analysis demonstrated that stress ESV added significantly prognostic information over WT-SSS in predicting CE ($p=0.046$; Wald = 4.0) (Fig. 1).

Clinical (age, sex, risk factors), stress testing (type of stressor, angina) and perfusion variables (SSS, SRS, SDS) were insignificant predictors of CE.

Discussion

The combination of myocardial perfusion and function parameters provides incremental prognostic information. Sharir *et al*. [15] have recently demonstrated that after adjust-

Discussione

L'associazione dei parametri di perfusione e funzionalità miocardica consente di ottenere un incremento dell'informazione prognostica.

Sharir *et al.* (15) hanno recentemente dimostrato che, in aggiunta ai dati clinici ed elettrocardiografici da stress, il miglior indice predittivo di morte cardiaca risultava essere la frazione di eiezione post-stress, mentre il miglior indice predittivo di infarto miocardico era rappresentato dalla quota di miocardio ischemico, identificata dalla differenza tra la somma dei punteggi della perfusione da sforzo e di quella a riposo (SDS).

L'integrazione delle informazioni sulla entità di miocardio ischemico e sulla frazione di eiezione post-stress consente di migliorare la stratificazione del rischio in pazienti con frazione di eiezione $\geq 30\%$.

Nel nostro studio abbiamo ricavato da un gruppo di pazienti a bassa probabilità di coronaropatia i valori di normalità dei parametri funzionali. I limiti di normalità della frazione di eiezione e dei volumi del ventricolo sinistro a riposo sono risultati simili a quelli riportati da Rozanski *et al.* [16].

La mancata normalizzazione dei volumi del ventricolo sinistro per la superficie corporea, non dovrebbe avere influenzato i risultati, vista la normale corporatura dei nostri pazienti.

Questi dati ci hanno consentito di selezionare un sottogruppo di 129 pazienti con dilatazione ventricolare sinistra, i cui volumi telediastolico e telesistolico a riposo risultavano più elevati rispetto ai valori medi del gruppo di controllo aumentati di due deviazioni standard.

Questi pazienti sono stati selezionati tra 605 pazienti consecutivi, sottoposti a scintigrafia miocardica di perfusione tramite metodica Gated-SPECT, con protocollo in duplice giornata, per sospetta o nota coronaropatia. Centoundici pazienti sono stati sottoposti a follow-up e 21/111 (19%) hanno avuto almeno un evento cardiaco grave. La maggioranza di questi pazienti presentava una anamnesi positiva per pregresso infarto miocardico (83/111:75%) e disfunzione ventricolare sinistra (FE a riposo: $36,6 \pm 9,2\%$, range: 17%-54%). Quaranta su 63 (62%) pazienti sottoposti a coronarografia sono risultati affetti da grave ed estesa coronaropatia (patologia multivascolare). La percentuale di pazienti con angina e alterazioni ECG di tipo ischemico durante il test da sforzo era significativamente più alta nel sottogruppo con eventi cardiaci rispetto a quello privo di eventi.

Inoltre la frazione di eiezione post-stress ed a riposo è risultata simile nei due sottogruppi.

La frazione di eiezione del ventricolo sinistro ed il rimodellamento ventricolare post-infartuale costituiscono i fattori determinanti la prognosi del paziente ischemico [17].

Lee *et al.* [18] hanno evidenziato come il volume del ventricolo sinistro sia un fattore predittivo indipendente di eventi cardiaci in pazienti con severo deficit di pompa, mentre Kjoller-Hansen [19] ha recentemente dimostrato che l'aumento del volume telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro è in grado di predire eventi cardiaci, anche in pazienti clinicamente asintomatici.

Un'accurata misura non solo della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, ma anche dei volumi è utile nella gestione dei pazienti ischemici. Dal momento che la Gated SPECT consente di valutare simultaneamente entrambi i parametri,

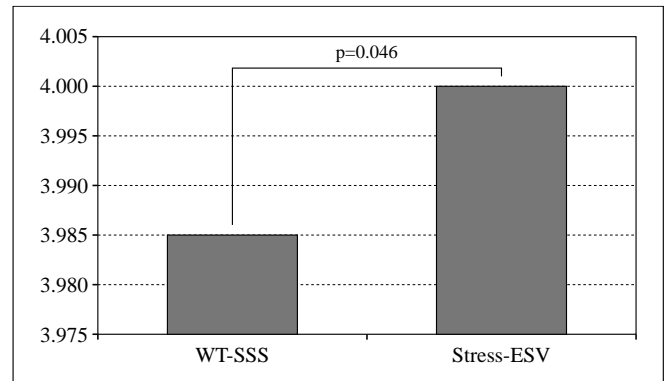


Fig. 1. — Analisi multivariata di Cox.
Multivariate Cox regression analysis for prediction of CE.

ing for prescan data, the most powerful predictor of cardiac death was post stress ejection fraction, whereas the best predictor of MI was the amount of ischemia (summed difference score). The integration of amount of ischemia and post-stress EF data provided incremental values in risk stratification of patients with an EF $\geq 30\%$.

In the present study, we used software-derived normal values for functional parameters in patients with a low likelihood of CAD. The normal limits of rest LVEF and left ventricular volumes are similar to those reported by Rozanski *et al.* [16].

The lack of normalization of left ventricular volumes for body surface area should not have influenced the results due to the standard body size of our patients.

These data allowed us to select a subgroup of 129 patients with dilated left ventricle, whose rest end-diastolic and end-systolic volumes were higher than the mean values plus two standard deviations.

These patients were chosen among 605 consecutive patients who underwent dual-day myocardial perfusion gated SPECT for suspected or known coronary artery disease. One hundred and eleven patients were followed-up, and 21/111 (19%) were affected by cardiac events. The majority of these patients had previous myocardial infarction (83/111:75%) and left ventricular dysfunction (rest EF: $36,6 \pm 9,2\%$, range: 17%-54%). 40/63 (62%) of patients who underwent coronary angiography showed a severe, extensive coronary artery disease (multiple vessel disease). The percentage of patients with exercise angina and ischemic ECG response was significantly higher in the subgroup with cardiac events compared to that without events.

Furthermore, in the subgroups with and without cardiac events the post stress and rest EF were superimposable. There is no doubt that LVEF is an important variable in the management of patients with ischemic heart disease. However, LV remodeling also has a huge impact on the prognosis of patients with ischemic heart disease [17].

Lee *et al.* [18] reported that LV volume was an independent predictor of cardiac events in patients with severe con-

il rimodellamento del ventricolo sinistro dopo infarto miocardico potrebbe essere predetto in modo più accurato.

Queste osservazioni sono in accordo con i nostri dati. L'analisi univariata dei dati clinici, di perfusione e funzionalità ha dimostrato che il miglior indice predittivo di morte, infarto miocardico e rivascolarizzazione tardiva è rappresentato dal volume telesistolico da stress ($p=0,018$), seguito dai volumi a riposo, dal volume telediastolico da stress e dalla somma dei punteggi dell'ispessimento sistolico da sforzo.

L'analisi multivariata ha confermato che il volume telesistolico dopo sforzo ha un valore prognostico aggiuntivo rispetto al punteggio dell'ispessimento sistolico da sforzo, nel predire gli eventi cardiaci ($p=0,046$; Wald = 4,0).

Le variabili cliniche (età, sesso, fattori di rischio), il risultato della prova da sforzo (ergometrico o farmacologico, angina) e le variabili di perfusione (SSS, SRS, SDS) sono invece meno significative nel predire eventi cardiaci.

Sharir *et al.* [20] hanno recentemente dimostrato il valore diagnostico aggiunto delle alterazioni di cinesi regionale post stress sulle informazioni di perfusione nell'identificare gravi ed estese coronaropatie in pazienti che presentino un quadro di normalità di perfusione a riposo.

La maggiore sensibilità delle alterazioni della cinetica parietale in confronto alla gravità dei difetti di perfusione potrebbe essere spiegata dalla stretta relazione esistente tra motilità di parete e flusso sanguigno sub-endocardico [21].

Studi sperimentali hanno dimostrato che una riduzione di circa il 10-20% del flusso sub-endocardico è sufficiente a provocare un significativo deterioramento della funzione contrattile, ma non abbastanza da determinare un difetto di perfusione osservabile alla SPECT, che non è in grado di distinguere il flusso sanguigno transmurale da quello sub-endocardico [22].

Inoltre Bestetti *et al.*, in precedenti studi [23, 24], hanno suggerito che la riduzione della frazione d'eiezione post stress in pazienti con difetti reversibili di perfusione di grado moderato, conseguente ad un aumento del volume telesistolico, potrebbe essere causata da uno stordimento sub-endocardico post-ischemico.

Nella nostra popolazione di pazienti la quota di miocardio ischemico, quantificata mediante la differenza tra la somma dei punteggi della perfusione da sforzo e a riposo, era di entità moderata, lievemente più alta nel sottogruppo di pazienti con eventi cardiaci, ma non così significativa da rappresentare un fattore prognostico all'analisi univariata.

Una spiegazione potrebbe essere il limitato numero degli eventi cardiaci, parzialmente dovuto all'esclusione dallo studio del 14% dei pazienti, persi durante il follow-up.

Inoltre, la maggior parte degli eventi è rappresentata da interventi di rivascolarizzazione tardiva, essendo esiguo il numero delle morti cardiache e degli infarti miocardici. Ciò potrebbe anche spiegare la più elevata frequenza di pregressi infarti miocardici nel sottogruppo di pazienti senza eventi rispetto a quello con eventi cardiaci.

Conclusioni

Il volume telesistolico post stress aggiunge informazione prognostica all'ispessimento di parete nel predire gli eventi cardiaci, in pazienti coronaropatici con cardiomiopatia dilatativa.

Negli stessi pazienti i parametri di perfusione non dimostrano valore prognostico aggiuntivo.

gestive heart failure. Kjoller-Hansen [19] have recently shown that increases in LVEDV index and LVES index predicted an increasing risk of a future adverse cardiac outcome, even in patients without clinical heart failure. Accurate measurement of not only LVEF but also LV volumes is beneficial in the management of patients with ischemic heart disease. Because gated-SPECT simultaneously evaluates both parameters, LV remodeling after myocardial infarction might be predicted more precisely. These figures are consistent with our findings.

Univariate analysis of clinical, perfusion and functional data showed that the best predictor of cardiac death, myocardial infarction and late revascularization was stress ESV ($p=0.018$), followed by rest volumes, stress-EDV and WT-SSS.

Multivariate Cox proportional analysis demonstrated that stress ESV added significantly prognostic information over wall thickening summed stress score in predicting CE ($P=0.046$; Wald = 4.0). Clinical (age, sex, risk factors), stress testing (type of stressor, angina) and perfusion variables (SSS, SRS, SDS) were insignificant predictors of CE.

Sharir et al. [20] have recently demonstrated the incremental diagnostic value of post-exercise regional wall motion abnormality over perfusion data in identifying severe and extensive CAD in patients with normal resting perfusion.

Higher sensitivity of wall motion abnormality compared with perfusion defect severity may be explained by the close relation between regional wall motion and subendocardial myocardial blood flow [21].

Experimental studies demonstrated that a decrease of only 10%-20% in subendocardial flow is sufficient for inducing severe impairment of myocardial function, but would be insufficient to produce an observable perfusion defect by SPECT, which cannot distinguish between subendocardial and transmural blood flow [22].

Moreover Bestetti et al., in previous studies [23, 24], suggested that post-stress reduction of LVEF, in patients with mild reversible perfusion defects, seems to be due to an increase of ESV caused by endocardial post-ischemic stunning.

In our patient population the amount of ischemia, represented by summed difference score, was mild, slightly higher in patients who experienced CE, but failed to show a prognostic value by univariate analysis.

A possible explanation could be the limited number of cardiac events, partially due to a drop-out rate of 14%.

Furthermore most of the events were late revascularizations and the number of cardiac deaths and myocardial infarction (hard events) was very small. This limitation might also explain the higher frequency of MI in patients without cardiac events compared to those with CE.

Conclusions

Post stress ESV has incremental prognostic value compared with wall thickening in predicting all cardiac events, in CAD patients with dilated cardiomyopathy.

Perfusion parameters failed to show prognostic information in these patients.

Bibliografia/References

- 1) Manning F, Morgan-Manning M: Gated SPECT with Technetium-99m-SestaMIBI for assessment of myocardial perfusion abnormalities. *J Nucl Med* 34: 601-608, 1993.
- 2) Eisner R, Schmarkey L, Martin S *et al.*: Defects on SPECT "perfusion" images can occur due to abnormal segmental contraction. *J Nucl Med* 35: 638-643, 1994.
- 3) Chua T, Kiat H, Germano G *et al.*: Gated technetium-99m-SestaMIBI for simultaneous assessment of stress myocardial perfusion, post-exercise regional ventricular function and myocardial viability. Correlation with echocardiography and rest thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 23: 1107-1114, 1994.
- 4) Williams K, Taillon L: Reversible ischemia in severe stress technetium 99m-labelled Sesta-MIBI perfusion defects assessed from gated single-photon emission tomographic polar map Fourier analysis. *J Nucl Cardiol* 2: 199-206, 1995.
- 5) Christian T, O'Connor M, Glynn R *et al.*: The influence of gating on measurements of myocardium at risk and infarct size during acute myocardial infarction by tomographic technetium 99m-labeled Sesta-MIBI imaging. *J Nucl Cardiol* 2: 207-16, 1995.
- 6) De Puey E, Rozanski A: Using gated Technetium-99m-SestaMIBI SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med* 36: 952-955, 1995.
- 7) Borges Neto S, Shaw LK: The added value of simultaneous myocardial perfusion and left ventricular function. *Curr Opin Cardiol* 14: 460-463, 1999.
- 8) Beller GA, Ragosta M: Extent of myocardial viability in regions of left ventricular dysfunction by rest-redistribution thallium-201 imaging. A powerful predictor of outcome. *J Nucl. Cardiol* 5: 445-448, 1998.
- 9) Sharir T, Germano G *et al.*: Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated-SPECT. *Circulation* 100 (September 7): 1035-1042, 1999.
- 10) Cuocolo A, Petretta M, Nicolai E *et al.*: Successful coronary revascularization improves prognosis in patients with previous myocardial infarction and evidence of viable myocardium at thallium-201 imaging. *Eur J Nucl Med* 25: 60-68, 1998.
- 11) Williams KA, Taillon LA: Left ventricular function in patients with coronary artery disease assessed by gated tomographic myocardial perfusion images: comparison with assessment by contrast ventriculography and first-pass radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol* 27: 173-81, 1996.
- 12) Germano G, Kiat H, Kavanagh PB *et al.*: Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 36: 2138-2147, 1995.
- 13) Germano G, Jacob E, Kiat H *et al.*: Quantitative LVEF and qualitative regional function from gated thallium 201 perfusion SPECT. *J Nucl Med* 38: 749-754, 1997.
- 14) Mazzanti M, Germano G, Kiat H *et al.*: Fast technetium 99m-labelled Sesta MIBI gated single-photon emission computed tomography for evaluation of myocardial function. *J Nucl Cardiol* 3: 143-9, 1996.
- 15) Sharir T, Germano G, Kang X *et al.*: Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: Risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the post stress Ejection Fraction. *J Nucl Med* 42: 831-837, 2001.
- 16) Rozansky A, Yao S, Malholtra S *et al.*: Development and application of normal limits for ventricular ejection fraction and volume measurements from Tc99m-Sestamibi Myocardial Perfusion gated SPECT. *J Nucl Med* 41: 1445-1449, 2000.
- 17) Nanasato M, Ando A, Isobe S *et al.*: Evaluation of left ventricular function using electrocardiographically gated myocardial SPECT with 123I-labeled fatty acid analog. *J Nucl Med* 42: 1747-1756, 2001.
- 18) Lee TH, Hamilton MA, Stevenson LW *et al.*: Impact of left ventricular cavity size on survival in advance heart failure. *Am J Cardiol* 72: 672-676, 1993.
- 19) Kjoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P: Beneficial effects of ramipril on left ventricular end-diastolic and end-systolic volume indexes after uncomplicated invasive revascularization are associated with a reduction in cardiac events in patients with moderately impaired left ventricular function and no clinical heart failure. *J Am Coll Cardiol* 37: 1214-1220, 2001.
- 20) Sharir T, Bacher-Stier C, Dhar S *et al.*: Identification of severe and extensive coronary artery disease by post-exercise regional wall motion abnormalities in Tc-99m Sestamibi Single-Photon emission computed tomography. *Am J Cardiol* 86: 1171-1175, 2000.
- 21) Rahimtoola SH: Hibernating myocardium has reduced blood flow at rest that increases with low-dose dobutamine. *Circulation* 94: 3055-3061, 1996.
- 22) Gallagher KP, Matsuzaki M, Koziol JA *et al.*: Regional myocardial perfusion and wall thickening during ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 247: H727-H738, 1984.
- 23) Bestetti A, Triulzi A, Di Leo C *et al.*: Myocardial scintigraphy by the Gated SPECT method in coronary artery disease patients with post-ischemic stunning. *G It Cardiol* 29: 143-148, 1999.
- 24) Bestetti A, Di Leo C, Alessi A *et al.*: Post-stress end-systolic left ventricular dilation: a marker of endocardial post-ischemic stunning. *Nucl Medicine Communications* 22: 685-693, 2001.

*Dott. A. Bestetti
Servizio di Medicina Nucleare
Ospedale S. Paolo
Via Di Rudini, 8
20142 Milano MI
Tel. 02/8184235
Fax 02/89123916
E-mail: alberto.bestetti@uni.mi.it*