
MINERVA

CARDIOANGIOLOGICA

V O L . 6 0 · S U P P L . 3 · N . 2 · A P R I L E 2 0 1 2

**7th AVUS MEETING AND POST-GRADUATE COURSE
IN ULTRASOUND TECHNIQUES**

Montecatini Terme, 23-25 Settembre 2010

**ATTI DEL CONVEGNO SIAPAV
SEZIONE TOSCO - UMBRA**

Firenze, 11-12 Novembre 2011



E D I Z I O N I · M I N E R V A · M E D I C A

PUBBLICAZIONE PERIODICA BIMESTRALE - POSTE ITALIANE S.P.A. - SPED. IN A.P.D.L. 353/2003 (CONV. IN L. 27/02/2004 N° 46) ART. 1, COMMA 1, DCB/CN - ISSN 0026-4725 TAXE PERÇUE

Thanks to the financial support of:



ENTE
CASSA DI RISPARMIO
DI FIRENZE



CONTENTS

7TH AVUS MEETING AND POST-GRADUATE COURSE IN ULTRASOUND TECHNIQUES

Montecatini Terme, September 23-25, 2010

BOOK OF ABSTRACTS

1

Endothelial dysfunction: US evaluation and clinical utility

Poredoš P., Ježovnik M. K.

5

Too many new risk factors in CV risk stratification?

Bignamini A. A.

9

What news in the physical training for claudicant patients

Andreozzi G. M.

13

The medical treatment of chronic lower limb arterial disease

Melillo E.

17

What is new in antiplatelet treatment?

Prisco D., Cenci C., Silvestri E., Emmi G., Barnini T., Marcucci R.

21

Carotid plaque neovascularization: why do we need to study it?

Castellani S., Battaglia F., Lucente E. A. M., Tanini I., Baldelli G.

27

Endovascular treatment in acute ischemic stroke

Mangiafico S., Consoli A.

33

Interventional vascular procedures in cerebral arteriovenous vascular malformations

Ciceri E., Caldiera V., Nappini S., Faragò G.

37

Urgent carotid endarterectomy in patients with unstable neurological symptoms

Dorigo W., Pulli R., Pratesi C.

45

US diagnostic criteria of abdominal aortic aneurism diagnosis and follow-up

Michelagnoli S., Chisci E., Ercolini L., Barbanti E., Frosini P.

49

Haemodynamic Doppler evaluation

Deane C.

55

Basic arterial ultrasound examination

Accorsi F.

59

Carotid and vertebral dissection

Accorsi F.

63

US investigation of the ophthalmic artery and intracranial collateral pathways: how, when and why?

Inchingolo V.

69

TCCD in stroke patients

Malferrari G., Zedde M., Marcello N.

73

Brain parenchyma TCCD applications

Zedde M., Malferrari G., Marcello N.

77

Ultrasound contrast agents in cerebrovascular diseases: from diagnostic to therapeutic applications

Sztajzel R.

83

Ultrasound in haemodialysis access

Deane C.

87

Erectile dysfunction: ultra sound evaluation and cardiovascular risk assessment

Pavlica P., Valentino M., Bertolotto M.

93

Ultrasound scrotum evaluation

Bertolotto M., Valentino M., Cacciato F., Pavlica P.

99

Ultrasound techniques and normal anatomical findings of abdominal aorta and mesenteric vessels

Napoli N., Napoli V.

103

US diagnostic criteria and virtual showcase reports of abdominal aorta and splanchnic vessels atherosclerotic diseases

Napoli N., Napoli V.

ATTI DEL CONVEGNO SIAPAV SEZIONE TOSCO-UMBRA

Firenze, 11-12 Novembre 2011

COMUNICAZIONI LIBERE

Sessione I Fisiopatologia - Ricerca

109

Polimorfismi del gene LRP5 (low density lipoprotein receptor-related protein 5) e suscettibilità genetica per aneurisma aortico addominale

Galora S., Saracini C., Pratesi G., Pulli R., Pratesi C., Gensini G. F., Abbate R., Giusti B.

113

L'attivazione del sistema renina-angiotensina linfocitario nel paziente iperteso e obeso con Low-grade inflammation

Fallai L., Maestripieri V., Berni A., Tozzetti C., Naldi L., Abbate R., Poggesi L., Boddi M.

117

Aumento precoce dell'indice di resistività renale in pazienti ipertesi con diabete mellito e normale rigidità arteriosa

Maestripieri V., Fallai L., Zaffarana N., Tassinari I., Cavallini M. C., Berni A., Bernetti M., Ciani E., Abbate R., Poggesi L., Boddi M.

121

La misurazione della pressione arteriosa nell'anziano con decadimento cognitivo: utilità e applicabilità del monitoraggio pressorio nelle 24 ore

Pieraccioni M. C., Nesti N., Bulgaresi M., Sgrilli F., Belladonna M., Mossello E., Caleri V., Tonon E., Cantini C., Marchionni N., Biagini C. A., Ungar A.

Sessione II

Arteriopatie periferiche - Ischemia critica - Patologia venosa - Ictus

127

Rivascolarizzazione percutanea "below the knee" in pazienti con piede diabetico ischemico

De Bellis A., Becherini R., Giomi A., Lavarini L., Viti S., Bernini A., Butelli L., Bruschi T., Gioffredi M., Gori R., Picciafuochi R., Comeglio M., Anichini R.

129

Terapia farmacologica con iloprost nel morbo di buerger: osservazioni cliniche e strumentali a medio e lungo termine

Melillo E., Grigoratos C., De Sanctis F., Spontoni P., Lucaccini E., Dell'Omodarme M., Balbarini A.

135

Percorso ischemia critica degli arti inferiori in Valdinievole

Napoli N., Viti S., Becherini R., Comeglio M., Panigada G.

139

Trattamento dell'ischemia critica degli arti inferiori in pazienti complessi. Un caso clinico

Cappellone R., Bogazzi I. C., Puddu C., Pieragalli D.

143

Trattamento endovascolare dell'ischemia critica degli arti inferiori: risultati a due anni

Micheli R., Ferilli F., Ottavi P., Delis J., Ferilli D.

147

La trombosi venosa plantare: una possibile diagnosi differenziale del dolore del piede

Ciuti G., Gatti M., Santini M., Marcelli F., Carnemolla A., Pieri A., Mori F.

153

Ictus lacunare progressivo: fattori di rischio

Nannoni S., Piccardi B., Palumbo V., Del Bene A., Lamassa M., Pracucci G., Inzitari D.

Sessione III**Chirurgia Vascolare -
Chirurgia Interventistica -
Chirurgia Arteriosa - Miscellanea**

159

Aneurisma asintomatico dell'arteria mesenterica superiore: una bomba ad orologeria

Spontoni P., Grigoratos C., De Sanctis F., Nuti M., Melillo E., Venturini M., Coppi G., Faggioni L., Chiesa R., Balbarini A.

163

Confronto fra trattamento open ed endovascolare degli aneurismi dell'arteria poplitea

Paperetti L., Calistri M., Sanna V., Lasagni C., Aletto I., Dorigo W., Pulli R., Pratesi C.

167

Sorveglianza eco-color-Doppler delle rivascolarizzazioni aorto-iliache. Confronto tra chirurgia open ed endovascolare

Spina I., Di Mare M., Sangrigoli F., Giacomelli E., Matticari S., Azas L., Dorigo W., Pulli R., Pratesi C.

171

Gestione perioperatoria del paziente internistico in doppia terapia antiaggregante per recente impianto di stent medicato: un caso clinico

Degl'Innocenti G., Marcucci R., Cammelli D., Prisco D.

175

Compressione e ostruzione dell'arteria iliaca esterna nel ciclista. Nuove acquisizioni su patogenesi, diagnosi, evoluzione. Guida operativa per il trattamento

Raugei P., Gori A., Zipoli M., Biagioni P. A., Corsetti R., Checchi L., Becheroni L.

187

Valutazione tc della vascolarizzazione midollare in pazienti con aneurisma dell'aorta toracica e toraco-addominale da sottoporre ad intervento chirurgico

Pradella S., Acquafresca M., Brandani M., Colagrande S., Menchi I.

RELAZIONI

195

Piede diabetico e arteriopatia obliterante arti inferiori

Monami M., Zannoni S., Marchionni N., Baldereschi G. J.

199

Nefropatia diabetica e rischio cardiovascolare

Dicembrini I.

201

Ischemia critica degli arti inferiori. Prospettive organizzative e terapeutiche: cellule staminali. Risultati preliminari del trial SCELTA: "Stem Cell Emergency Life Threatening Arterio-pathy"

Castellani S., Boddi M., Lucente E. AM, Tanini I., Conforti M. L. A., Matucci-Cerinic M., Fassio F., Campolo M., Graziani G., Dorigo W., Pratesi C., Mannucci E., Annunziato F., Liotta F., Cosmi L., Giglioli C., Saccardi R., Acquafresca M., Bartolozzi B., Castellini G., Alterini B., Gensini G., Romagnani S., Maggi E. e "TASK FORCE" del Trial Scelta

205

Riabilitazione vascolare nei pazienti con ictus

Carlucci G.

223

Dopo 20 anni di EVAR quali sono le indicazioni attuali?

Bellandi G., Maioli F., Turini F., Ventoruzzo G., Croce S.

209

Exercise rehabilitation post-revascularization of lower limbs

Chiti E., Pratesi C.

229

Analisi dei costi del trattamento endovascolare

Michelagnoli S., Chisci E., Romano E., Molisso A., Ercolini L.

213

Il linfedema in oncologia

Muraca M. G.

233

Standard infermieristici nel trattamento del paziente con ulcere cutanee

Guasti B.

215

La valutazione del rischio chirurgico: le problematiche anestesilogiche

Romagnoli S., Dimizio F., Casini A.

237

Rete territoriale per il trattamento delle ulcere croniche

Falciani F.

7th Avus Meeting and Post-Graduate Course in Ultrasound Techniques

Montecatini Terme, September 23-25, 2010

BOOK OF ABSTRACTS

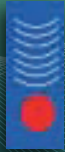
Guest Editor

SERGIO CASTELLANI

*UF Angiologia Clinica e Sperimentale,
Department of Medical and Surgical Critical Care
AOU-Careggi, University of Florence, Florence Italy*



EDIZIONI MINERVA MEDICA
TORINO 2012



ADRIATIC VASCULAR
ULTRASOUND SOCIETY



Università degli Studi di Firenze

7th AVUS MEETING AND POST-GRADUATE COURSE IN ULTRASOUND TECHNIQUES



September 23-25, 2010
Montecatini Terme

*Meeting President
Sergio Castellani*

The course has been accredited as **EUROSON SCHOOL** event

Endothelial dysfunction: US evaluation and clinical utility

P. POREDOŠ, M. K. JEŽOVNIK

Introduction

A healthy endothelium plays a central role in cardiovascular control. Therefore, endothelial dysfunction (ED), which is characterized by an imbalance between relaxing and contracting factors, procoagulant and anticoagulant substances, and between pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators, may play a particularly significant role in the pathogenesis of different cardiovascular diseases including atherosclerosis. ED is closely related to different risk factors of atherosclerosis, to their intensity and their duration. The involvement of risk factors in ED is also supported by results of intervention studies that showed regression of ED with treatment of risk factors.¹ The common denominator whereby different risk factors cause ED is most probably increased oxidative stress and/or inflammation. ED promotes atherosclerosis and probably plays an important role in the development of thrombotic complications in the late stages of the disease. As ED is a key underlying factor in the atherosclerotic process, markers of endothelial abnormalities have been sought. Detection of ED is based on tests of endothelium-dependent vasomotion (dilation capability of peripheral and coronary arteries) and on circulating markers of en-

*Department of Vascular Disease
University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia*

dothelial function (endothelin-1, von Willibrand factor, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor, adhesion molecules). Using these tests it is possible to follow the dose-response of harmful effects or risk factors, and the effects of preventive procedures on vessel wall function.^{2, 3}

Assessment of endothelial function and its clinical importance

Assessment of the pathophysiology of the endothelium and its ability to act as a potential therapeutic target is a growing area of research. Over the past two decades, its role in the initiation, progression, and clinical sequelae of atherosclerosis has been both increasingly studied and recognised. Further, it was accepted as therapeutic target.

Concomitantly, disturbances in vascular biology provide a pathophysiological basis for identifying individuals at increased risk of future acute cardiovascular events. Together, these findings might lead to widespread prevention of atherosclerosis - in its preclinical stage, which would have a major global health impact.

Nevertheless, endothelial function has,

Corresponding author: P. Poredoš, Department of Vascular Disease, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia

for the time being, been demonstrated to be a marker for risk of cardiovascular events in high risk groups only. Additionally, there is considerable debate regarding what is the most appropriate method for assessing endothelial function. Whether in coronary or peripheral arteries, response to pharmacological agents and/or to hemodynamic provocation tests is assessed as a measure of endothelial function.¹ There are invasive and non-invasive techniques exploring various aspects of pathobiology:⁵

1) *Circulating markers of endothelial dysfunction.*

In addition to vascular imaging techniques and measures of blood flow, biochemical testing may provide information regarding endothelial health. Different circulation markers of endothelial dysfunction were identified:

— **Cellular adhesion molecules** play an important role in vascular function and are expressed on the surface of damaged endothelial cells. They are released into the circulation, and increased levels have been linked to cardiovascular risk and atherosclerosis.⁶ Studies also suggested that cell adhesion molecules (vascular cell adhesion molecule-1 – VCAM-1, endothelial leukocyte adhesion molecule-1 E-selectin, intercellular adhesion molecule-1-ICAM-1) may serve as possible markers of the efficacy of lipid lowering therapy, and to follow the effect of other preventive measures.

— The **von Willebrand factor**, which has an important role in haemostasis, is elevated in patients with risk factors of atherosclerosis, particularly in hypercholesterolemia and in various atherosclerotic diseases. Studies have shown that elevated levels of the von Willebrand factor indicate endothelial damage and may be a predictor of recurrent cardiovascular events in patients with known cardiovascular disease.⁷

— **Endothelin-1**, an endothelium derived peptide that has powerful vasoconstrictor properties, was shown to be increased in conditions associated with endothelial dysfunction, such as hypercholes-

terolemia, smoking and atherosclerosis. It has been suggested that the level of circulating endothelin in plasma may be the earliest measurable functional deterioration of the vessel wall in atherogenesis.⁸

— **Endothelial progenitor** cells derived from bone marrow have a role in ongoing endothelial repair and may represent surrogate biologic markers for vascular function and cardiovascular risk.

2) *Assessment of endothelial dysfunction with measurement of dilatory response of arteries (FMD)*

Invasive testing of FMD

The invasive technique involves delivery of vasoactive agents via intra-arterial infusion. Response is measured either with high resolution ultrasound or strain gauge plethysmography. Intra-arterial examination can be combined with intravascular examination through intravascular infusion of vasoactive stimulus. Response is then measured through intravascular ultrasound.

Acetyl-choline is the vasodilatory agent that is usually used. It activates endothelial cells and stimulates nitric oxide release. Physiologically, in patients with a normal endothelial response, acetyl-choline will cause released access to the vasodilators, and result in dilation of blood vessels and hyperaemia. In patients with endothelial dysfunction, this process is disturbed and results in decreased vasodilation, thus demonstrating the dysfunction. However, in certain patients, a paradoxical vasoconstriction event ensues⁹ such that this technique actually carries a risk of coronary ischemia. Moreover, this technique is invasive and costly, therefore, wide spread use and clinical utility is limited.

Non-invasive testing of FMD using ultrasound

Atherosclerosis and endothelial dysfunction are diffuse disease processes affecting

coronary and peripheral arteries, hence, the physiological basis in assessing endothelium-dependent vasomotion in peripheral vessels. Peripheral vessels are accessible for non-invasive testing and may be considered a "window to the circulatory system". Numerous methods for evaluating the peripheral arterial system have emerged as alternatives to coronary endothelial function testing.

Flow mediated dilatory capability of brachial artery (FMD)

Exploration of the brachial artery's flow mediated dilatory capability using ultrasound is the most commonly used technique. High-resolution vascular ultra-sound investigation of the brachial artery before and during reactive hyperaemia⁴ shows vasodilatation from the release of nitric oxide as a response to stress induced during increased blood flow.

Investigation of vascular function is based on the technique described by Celermajer *et al.*¹⁰ To test endothelium and smooth-muscle-dependent dilation capability, the brachial artery diameter proximal to the antecubital fossa is measured at rest and during reactive hyperaemia. Measurements should be at the end of diastole, which is determined by simultaneous monitoring of the electrocardiogram. Reactive hyperaemia is achieved by rapid release of a pneumatic pressure cuff placed around the forearm and inflated to a suprasystolic pressure for 5 min. The capability of endothelium-dependent (flow-mediated) vasodilation (used as a measure of endothelial dysfunction) is expressed as the change in the final diastolic diameter of the brachial artery during reactive hyperaemia 60 s after forearm cuff deflation compared with its baseline value.

A lack of vasodilation would suggest decreased release of endogenous vasodilators and therefore, endothelial dysfunction, thus indicating future cardiovascular risk: increased risk for future cardiovascular events and a potential need for revascularisation.¹¹

Impaired peripheral endothelial function

has also independently predicted adverse outcomes in specific patient cohorts, such as heart failure cohorts.² Further studies indicated that FMD can reveal the effects of treatment of cardiovascular diseases, and an association between improvement of brachial artery FMD with reduction of cardiovascular event was shown.³

Flow mediated dilatory capability of brachial artery is widely used, however there are technical and interpretational limitations to this method. Further studies are needed to determine whether this methodology is sufficiently reproducible and whether biological variability is low enough to make of assessment of FMD a clinically useful measure of cardiovascular risk.

3) Clinical implications

Knowledge regarding the health of endothelium in a given patient would be useful to identify individual subjects at risk for cardiovascular events according to the estimated risk they have for atherosclerosis and even irrespective of these risks. It would then be possible to know in which cases to administer intensive medical therapy and elimination of risk factors very early on.

References

1. Poredos P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32(5-6):274-277.
2. Heitzer T, Baldus S, von Kodolitsch Y, Rudolph V, Meinertz T. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(6):1174-1179.
3. Suessenbacher A, Frick M, Alber HF, Barbieri V, Pachinger O, Weidinger F. Association of improvement of brachial artery flow-mediated vasodilation with cardiovascular events. *Vasc Med* 2006; 11(4):239-244.
4. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2):257-265.
5. Agewall S, Doughty RN, Bagg W, Whalley GA, Braatvedt G, Sharpe N. Comparison of ultrasound assessment of flow-mediated dilatation in the radial and brachial artery with upper and forearm cuff positions. *Clin Physiol* 2001; 21(1):9-14.
6. Parker Iii C, Vita JA, Freedman JE. Soluble adhesion molecules and unstable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001; 156(2):417-424.

7. Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* 1991; 66(5):351-355.
8. Lerman A, Edwards BS, Hallett JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC, Jr. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325(14):997-1001.
9. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW *et al.*. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315(17):1046-1051.
10. Štalc M, Poredoš P, Peternel P, Tomšič M, Šebeštjen M, Kveder T. Endothelial function is impaired in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2006; 118: 455-61.
11. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wolf G, Kostner K, Maurer G *et al.*. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86(2):207-210.

Too many new risk factors in CV risk stratification?

A. A. BIGNAMINI

Definitions

Risk factor: a variable with a statistically significant association with a clinical outcome.

Independent risk factor: a risk factor that retains its statistical association with the outcome when other established risk factors for the outcome are included in a statistical model. (Also referred to as an independent predictor).

Non-independent risk factor: a risk factor that loses its statistical association with the outcome when other established risk factors for the outcome are included in a statistical model.

Causal factor: a risk factor that has a causal relationship with a clinical outcome. There are 2 types: **Direct causal factor:** a causal factor that directly impacts the outcome (or the likelihood of the outcome); and **Indirect causal factor:** a causal factor that impacts the outcome (or affects its likelihood of occurrence) by changing a direct causal factor. If the direct causal factor is prevented from changing, then changes in the outcome will not be produced.

Causal factors are not defined statistically but are defined experimentally in that they are known to affect the outcome.

*School of Specialization in Hospital Pharmacy,
Department of Pharmaceutical Sciences
"Piero Pratesi", University of Milan, Italy*

Non-causal risk factor: a variable that is associated with a causal factor but has no causal relationship with the outcome. However, by virtue of its association with a causal factor, a non-causal risk factor is indirectly associated with (and predictive for) the outcome.

Introduction

In 2009, 572 papers had "cardiovascular independent risk factor" in Title/Abstract, compared with 2 papers in 1975.¹ Risk factors are conditions that, based on post-hoc assessments, are potentially associated to the occurrence of an event. Consequently, the absence or reversal of that very condition should be associated to the non-occurrence of the event. This, however, is frequently impossible to determine.

Furthermore, the identification of risk factors is based upon observational studies, where each potential risk factor is associated with other conditions, which may by themselves be true risk factors (i.e., conditions that make more likely the occurrence of the event when present), or modifiers of other true risk factors (i.e., conditions

Corresponding author: A. A. Bignamini, School of Specialization in Hospital Pharmacy, Department of Pharmaceutical Sciences, "Piero Pratesi", University of Milan, Italy..

that make more likely the occurrence of the event only when another condition is present), or simple concomitants.

Statistics may help isolating the contribution of each condition to the probability of the occurrence of the event. However, which event to consider for the model is almost always arbitrary, but the very model selected determines which factor comes out as “significantly” associated with the event. The same applies to the automated model selection. The mathematical algorithms are so designed, as to “converge” to a meaningful model, eliminating at each step the least significant (or introducing the most significant) contributor to the model, regardless of whether it is biologically meaningful. Furthermore, most “factors” are in themselves continuous or at least graded, but to build the models only a yes/no condition is tested.

Finally, very few models take into account the inescapable reality, that several so-called risk factors do coexist in the individual, and therefore the meaning of their combination, that is, the modification in the probability of the occurrence of the event when several conditions coexist, is lost.

Considerations

These simple observations explain why new “risk factors” continue being introduced into the “model” to estimate the risk for, and the prevention of, cardiovascular disease. With the availability of more data on more people, and the ability to repeatedly analyse large amounts of data, it is always possible to identify a “new” risk factor; it is also possible to design the models so that a new factor, suitable for a new publication, comes out from the analysis. This sometimes results in opposite conclusions, depending on the model selected.^{2,3} In turn, different models result in different classifications of the same subject as to the extent of predictable cardiovascular risk, with the attending organisational, economic and ethical problems.⁴

What is missing from this continuously

accelerated quest for risk factors, currently several dozen,¹ is the true impact they may have for clinical practice. Indeed, in most cases the validation of risk factors in independent populations is missing. Furthermore, the attributable impact (i.e., the fraction of the total cardiovascular risk of a specific person, which is due to that risk factor) is also missing or, when estimated, definitely negligible. Finally, the variation of total risk in presence of other risks is also frequently not reported.

Discussion

To date, the most extensively used and validated algorithm to estimate cardiovascular and cerebrovascular risk is the Framingham risk score, more or less modified.^{5,6} Such algorithms are based on essential, well-known, “heavy” (i.e., with large OR and lower bound of the 95 percent CI substantially above 1) factors; had been validated in independent cohorts; and predict quite well - at the population level - the extent of the risk. The “new” risk factors do not appear to share these properties, according to the criteria for evaluating the clinical value of a new risk factor as recently summarised:⁷

- a. it should be easily and reliably measured, with accepted population reference values, yielding a relatively high prevalence of abnormal values and a substantial proportion of normal values among intermediate-risk persons;
- b. it should be an independent predictor of major CV events in intermediate-risk persons who have no history of target disease and no equivalents;
- c. when assessed in intermediate-risk persons, it should reclassify a substantial proportion (>20%) of them as high-risk;
- d. reclassified individuals should be managed differently than they would have otherwise been, and new or additional treatment they receive should reduce their risk for the target CV event.

Among the most frequently reported “new independent risk factors” for CHD,

some (C-reactive protein (CRP; the most rigorously studied), coronary artery calcium score by electron-beam CT, lipoprotein(a) level, homocysteine level, leukocyte count, fasting blood glucose, periodontal disease, ankle-brachial index, carotid intima-media thickness.) have been submitted to a strict meta-analysis based on the mentioned criteria. It was found that the availability and validity of the evidence varied considerably across the risk factors in terms of aggregate quality, consistency of findings, and applicability to intermediate-risk persons in the general population. For most risk factors, no study assessed their usefulness for reclassifying intermediate-risk persons. It should, nevertheless, be noted that a major report on carotid intima-media thickness⁸ was published after the mentioned meta-analysis.

Should therefore “new” or “emerging” risk factors for cardiovascular disease be dismissed? Certainly not. However, before a new potential risk factor is considered for modifying the clinical practice, some conditions must be met. In first instance, it should be confirmed by validation in independent populations; then the attributable risk should be estimated with its confidence interval, possibly in presence of other common factors; finally, all efforts should be made to determine whether reversing the factor is associated to lower risk (as it was done with hypertension). Under these circumstances, a risk can be considered for modifying the clinical practice, but then the risk estimates have to be performed anew, using the components from the new model, if available.

Conclusions

To date, the available evidence suggests not to extend to the general use the new

cardiovascular risk factors for risk classification. However, in individual cases the knowledge that some clinical condition is found in a specific population to be a risk factor may help defining the specific risk level, but this is a difficult exercise. The introduction of a new risk factor into the risk estimation model requires indeed a proper procedure for estimating the new risk level starting from the model with which the effect of the new risk factor was estimated and fitting the patient's values into the equation. In addition, one must estimate whether the possible interventions on the risk factors (rather, the interventions that the patient is ready to accept), do effectively decrease the patient's overall risk, otherwise it all turns to be a useless, purely academic exercise.

References

1. Brotman DJ, Walker E, Lauer MS, O'Brien RG. In search of fewer independent risk factors. *Arch Intern Med* 2005; 165: 138-145.
2. Djoussé L, Gaziano JM. Egg consumption in relation to cardiovascular disease and mortality: the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 964-969.
3. Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Rosner BA, Spiegelman D, Speizer FE, Sacks FM, Hennekens CH, Willett WC. A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. *JAMA* 1999; 281: 1387-1394.
4. Bignamini AA. Il rischio calcolato e la relazione con l'assistito: aspetto ambivalente della medicina. *Medicina e Morale* 2003 (6): 1175-1202.
5. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
6. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312-318.
7. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, Fu R, Rogers K, Fleming C, Humphrey LL. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151: 496-507.
8. Prati P, Tosetto A, Casaroli M, Bignamini A, Canciani L, Bornstein N, Prati G, Touboul PJ. Carotid plaque morphology improves stroke risk prediction: usefulness of a new ultrasonographic score. *Cerebrovasc Dis* 2011; 31: 300-304.

What news in the physical training for claudicant patients

G. M. ANDREOZZI

*Angiology Care Unit
University Hospital, Padua, Italy*

The main goals of the treatment for peripheral arterial disease (PAD) are the reduction of the risk of fatal and non-fatal cardiovascular events; the prevention of progression of the systemic and local disease's progression; the improvement of walking ability and quality of life.

The first two are realized by the correction of risk factors (diabetes, hyperlipemia [statins] hypertension [ACE-inhibitors and anti-AT receptors] and by the use of antiplatelet therapy.¹

To improve the walking ability the better and accredited tool is the supervised physical training.

The largest meta-analysis published on this field shown a great variability of results, with an increase of the absolute claudication distance (ACD) between 74%² and 230%.³ This great variability is probably sustained by the difference of adopted protocols.

What type of exercise and how work load?

Established that the best results are obtained with the endurance exercises,⁴⁻⁶ the current most important problem concerns the workload of each single training sessions. The question is: when we must stop

the walking exercise? The literature shows many answers and opinions, summarized in two sentences: 1) stop exercise before the claudication pain, improving the muscle performance and the oxygen utilization; 2) reach and overpass the threshold of ischemic pain, because the hypoxia is the major vasodilating stimulus.

The majority of the papers suggests to use protocols "near maximal pain", and the same sentence is reported and underscored by guidelines.^{7,8} TASC II, also indicates the exercise "near maximal pain" as predictor for good results on the claudicants rehabilitation, but it does not explain what means "near maximal pain).

However, we must consider that the pathophysiology of skeletal muscle shows an important reduction of fast fibres 2B,⁹ and therefore stimulate the muscle as a sports training can be a contradiction. Also we must do not forget that recent paper shave shown an existing exercise-induced inflammation.^{10,11}

Subsequently, it was shown that the maximal exercise induces a significant increase of ICAM and VCAM,¹² and of oxidized LDL in claudicants than in controls.¹³ This inflammatory activation may facilitate the ev-

Corresponding author: G. M. Andreozzi, Angiology Care Unit, University Hospital, Padua, Italy

olution of atherosclerotic lesions not only in the lower limbs but also in other branches of the arterial tree.^{14, 15}

In 2007 our group has shown that the maximal exercise induces a significant increase in inflammatory cytokines, which is proportional to the severity of claudication, and worsening of endothelial function.^{16, 17}

Short-course supervised training program

In 2005 Gardner did not find any differences between the results obtained with low and high intensity training program,¹⁸ suggest in low intensity exercises and training for a limited period.

For this reason, in 2008 we have tested a training protocol with moderate effort, which has proved effective as improving initial and absolute claudication distances,¹⁹ even in a time smaller than the 3-6 months proposed in the literature.^{20, 21}

In the same year this protocol has been adopted by the Central European Vascular Forum adopted.¹

The protocol consists of walking for 1-2km a day, in individual single sessions with a work load equivalent to 70% walking capacity measured by a sub maximal walking test. Between two consecutive training sessions the patients rest by a period equal to their recovery time measured during the maximal treadmill test. The training is performed three times a week for six weeks (eighteen days in total). After 18 days of training, the walking ability is significantly increased, while the recovery time is reduced significantly.

Our results show that ACD increase from 159 to 278 m in moderate claudication, and from 71 to 152 m in severe claudication. Obviously the delta is higher in moderate claudication, but the delta% (more relevant as clinical feature) is higher in severe claudication (119 than 75%).

These results are in the range of the meta-analysis data, and we think that our proposed protocol should clarify the uncertainty of the generic indication "near

maximal pain", and generate more homogeneous protocols and results, avoiding also the inflammatory activation and a probable plaque complications.

Accompanying effects on mortality and morbidity

Finally, it must be remembered that the improvement of walking ability is associated with a significant improvement in endothelial function.^{17, 22} And that does suggest a beneficial effect even on hard outcomes of PAD with better survival in trained claudicants than in untrained ones, as reported by Gardner in 2008.²³

In four years follow-up (not yet published) we have had only two acute myocardial infarction with no death.

Contraindications

The contraindications are the neurological disabilities, orthopedic and pulmonary diseases, heart failure in NYHA class 3-4, uncontrolled angina, and the exertional angina with pain threshold not allowing an adequate workload. In these cases, similar results can be obtained with cycles of levopionyl-carnitine.²⁴

References

1. Andreozzi GM, Arosio E, Martini R, Verlatto F, Visonà A. Consensus Document on Intermittent Claudication from the Central European Vascular Forum. *Int Angiol* 2008; 27:93-113.
2. Girolami B, Bernardi E, Prins MH, et al. Treatment of intermittent claudication with physical training, smoking cessation, pentoxifylline, or nafronyl: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999; 159:337-345.
3. Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication (Cochrane review). In: *Cochrane library*, 3, 2002. Oxford: Update Software.
4. Andreozzi GM, Signorelli S. La pratica riabilitativa nell'insufficienza arteriosa periferica. *Min Angiol* (1985) 10, 4:263-74.
5. Andreozzi G.M., Signorelli S., Tornetta D. The Rehabilitation in angiology. *Advances in vascular pathology*, Strano & Novo ed., Elsevier Publishers (1990) pag. 591-97.
6. Hiatt WR, Wolfel EE, Meier RH, Regensteiner JG. Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease.

- Implications for the mechanism of the training response. *Circulation* 1994 90(4):1866-74.
7. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR. ACC/AHA Guidelines for the management of PAD. *JACC* 2006; 20 (10): 1-75.
 8. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG on behalf of the TASC II Working Group: Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;1:1-75.
 9. Regensteiner JG, Wolfel EE, Brass EP, Carry MR *et al.* Chronic changes in skeletal muscle histology and function in peripheral arterial disease. *Circulation*. 1993;87(2):413-21.
 10. Hickman P, McCollum PT, Belch JJ: Neutrophils may contribute to the morbidity and mortality of claudicants. *Br J Surg* 1994 Jun;81(6):790-8.
 11. Tisi PV, Shearman CP: The evidence for exercise-induced inflammation in intermittent claudication: should we encourage patients to stop walking? *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1998; 15(1):7-17
 12. Brevetti G, Martone VD, de Cristofaro T, Corrado S, Silvestro A, Di Donato AM, Bucur R, Scopacasa F. High levels of adhesion molecules are associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with peripheral arterial disease. *Thromb-Haemost.* 2001 85(1):63-6.
 13. Signorelli SS, Mazzarino MC, Di Pino L, Malaponte G, Porto C, Pennisi G, Marchese G, Costa MP, Digrandi D, Celotta G, Virgilio V. High circulating levels of cytokines (IL-6 and TNFalpha), adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and selectins in patients with peripheral arterial disease at rest and after a treadmill test. *Vasc Med.* 2003; 8(1):15-9.
 14. Andreozzi GM, Martini R: The fate of the claudicant limb. *EHJ* 2002; 4 (Suppl B): B41-B45
 15. Cordova R, Martini R, D'Eri A, Salimistraro G, Mussap M, Plebani M, Andreozzi GM. Flogistic arterial activity or own inflammatory attitude: what acts on PAD evolution? *Int Angiol* 2003 22 s1 21-22
 16. Andreozzi GM, Martini R, Cordova R, D'Eri A, Salimistraro G, Mussap M *et al.* Circulating levels of cytokines (IL-6 and IL-1beta), in patients with intermittent claudication, at rest, after maximal exercise treadmill test and during rest or ephase. Could they be progression markers of the disease? *Int Angiol* 2007;26:245-52.
 17. Andreozzi GM, Leone A, Laudani R, Deinite G, Martini R. Acute impairment of the endothelial function by maximal treadmill exercise in patients with intermittent claudication, and its improvement after supervised physical training. *Int Angiol* 2007;26(1):12-17.
 18. Gardner AW, Montgomery PS, Flinn WR, Katzell LI. The effect of exercise intensity on the response to exercise rehabilitation in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2005;42(4):702-9.
 19. Andreozzi GM, Leone A, Martini R, Laudani R, Salimistraro G, Deinite G. Effectiveness and costs of a short-course supervised training program in claudicants: proposal for a shared protocol with aerobic working load. *Int Angiol* 2008;27(5):401-7.
 20. Gardner AW, Katzell LI, Sorkin JD, Goldberg AP. Effects of long-term exercise rehabilitation on claudication distances in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *J Cardiopulm-Rehabil.* 2002; 22:192-8.
 21. Menard JR, Smith HE, Riebe D, Braun CM, Blissmer B, Patterson RB. Long-term results of peripheral arterial disease rehabilitation. *J Vasc Surg.* 2004; 39:1186-92.
 22. Arosio E, De Marchi S, Rigoni A, Prior M, Delva P, Lechi A. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis. *J Hypertens.* 2007;25(6):1273-8.
 23. Gardner AW, Montgomery PS, Parker DE. Physical activity is a predictor of all-cause mortality in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg.* 2008; 47(1):117-22.
 24. Andreozzi GM, Leone A, Laudani R, Martini R, Deinite G, Cataldi M. Levo-Propionyl-Carnitine improves the effectiveness of supervised physical training on the absolute claudication distance in patients with intermittent claudication. *Angiology* 2008;59:84-89.

The medical treatment of chronic lower limb arterial disease

E. MELILLO

The REACH study documents a typical overlap of atherosclerotic different districts of the brain, heart and peripheral limbs.¹

As a consequence of coexisting coronary and cerebrovascular disease, there is an increased risk of myocardial infarction (MI), stroke and cardiovascular deaths in patients with peripheral arterial disease (PAD).²

Indeed, the survival of PAD patients after 5 years of follow-up was around 70% in claudicants and 40% in subjects with critical limb ischemia.³

Early recognition of PAD is important because the benefits on the morbidity and mortality increase with early detection and treatment of these patients.⁴

Management of PAD

Therefore, the management of PAD requires intensive care treatment involving both the systemic therapy (by the change of lifestyle, smoking cessation and the correction of other vascular acquired risk factors) and the local therapy, by improvement of symptoms, according to the stage of Fontaine's classification of subjects (asymptomatic patients or with claudication or with critical lower limb ischemia).²⁻⁴

Corresponding author: E. Melillo, Angiology Unit Cardio-Thoracic and Vascular Department, Hospital And University of Pisa, Italy.

*Angiology Unit
Cardio-Thoracic and Vascular Department
Hospital and University of Pisa, Italy*

Systemic medical therapy

Modification of acquired risk factors

The main risk factors to facilitate the development or aggravate PAD consisting of smoking, diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolemia, hyperhomocysteinemia.²⁻⁴

Modification of risk factors is obtained by 1) smoking cessation 2) a decrease of LDL cholesterol under 100 milligrams percent in all PAD patients and below 70 milligrams percent in subjects at high risk. Such as patients with coronary disease 3) glycated hemoglobin less than 7% in diabetics 4) a decrease of blood pressure parameters in hypertensives under 140/90 millimeters of mercury or under 130/80 mmhg, if they also have diabetes or renal disease.²⁻⁴

Antiplatelet therapy

In addition antiplatelet therapy must necessarily be associated because reduces the risk of cardiovascular events, such as MI, stroke, vascular death.²⁻⁴

Aspirin is recommended as safe and ef-

fective antiplatelet therapy in doses from 75 to 325 mg/daily, while clopidogrel at a daily dose of 75 mg is recommended as an effective alternative therapy to aspirin to reduce the risk of cardiovascular events.²⁻⁴

The correction of risk factors associated with antiplatelet therapy is recommended in all PAD patients, because, as reflected, for example, in the Limburg study concerning 3650 subjects with PAD, the asymptomatic PAD patients showed not a benign prognosis and their risk profile is comparable to patients with symptomatic PAD.⁵

Local medical therapy

The treatment goals of claudication are to relieve symptoms, improve exercise performance and daily functional abilities.

In patients with claudication and impairment of quality of life and ability to exercise, medical therapy is indicated through the use of claudication exercise rehabilitation and/or drug therapy.²⁻⁴

The initial approach to treatment of claudication should focus on structured exercise and, in selected patients, pharmacotherapy.

The supervised exercise must be of sufficient intensity and conducted three times a week for 3-6 months through the sessions of thirty to sixty minutes.²⁻⁴

Drug therapy is indicated in patients with contraindications to physical exercise (musculo-skeletal limitations, neurological impairment, severe heart disease) or in diabetics with coexistence of severe distal diabetic neuropathy or in patients unavailable for supervised rehabilitation program.²⁻⁴

However, we must underline that the current pharmacological treatments do not provide the same degree of benefit as does a supervised exercise program.²⁻⁴

There are currently three categories of drugs: 1) drugs with insufficient evidence of clinical utility in claudication 2) drugs with supporting evidence of clinical utility in claudication 3) drugs with evidence of clinical utility in claudication.³

In the first category of drugs (insufficient evidence of clinical utility) the most impor-

tant is pentoxifylline that may be considered as second-line alternative therapy to cilostazol, but its clinical effectiveness is marginal.^{2,3}

In the second category of drugs (supporting evidence of clinical utility) we find l-carnitine and statins.³

In claudication there are reduced blood flow and also alterations in the skeletal muscle metabolism: propionyl-l-carnitine interact with skeletal muscle oxidative metabolism and is associated with an improved treadmill performance. In European Multicenter Study on 485 patients propionyl-l-carnitine showed a significant increase in initial and absolute walking distance, particularly in the subgroup of claudicants with inferior at two hundred and fifty meters distance running.⁶

However, additional trials will be necessary to establish the overall efficacy and clinical benefit of carnitine and propionyl-l-carnitine.^{2,3}

In the same category there are statins, lipid lowering drugs which provided excellent results on exercise performance and in preventing the progression of atherosclerotic vascular disease.

In fact, in the randomized study, regarding 354 claudicants treated for 12 months with placebo or atorvastatin (at a dose of 10 mg per day or 80 mg per day, respectively), Molher *et al.* observed a statistically significant increase of initial pain-free walking time and an increase, although not significant, of maximal walking time in the 10- and 80-mg subgroups of patients.⁷

In the Heart Protection Study including 6748 adults with PAD, the patients were randomly allocated to receive 40 mg simvastatin daily or placebo and analyzed for a period of 5 years and the effects of statins were assessed on major vascular events (defined as coronary events, stroke, or revascularization) and also on the new peripheral vascular events (defined retrospectively as the first occurrence of non-coronary revascularization, aneurysm repair, major amputations or death PAD).⁸

The PAD patients, treated with simvastatin, showed a significant decrease on major vas-

cular events, by about one quarter, and also, a significant reduction, in about one-sixth, in the incidence of first peripheral vascular events, regardless of their presenting cholesterol levels and other presenting diseases.⁸

Consequently the conclusions of the Heart Protection Study were that the therapy with statins should be considered routinely for all patients with PAD.⁸

Cilostazol is the only drug strongly recommended in the category of drugs with evidence of clinical utility in claudication.²⁻⁴

Cilostazol is a phosphodiesterase III inhibitor which inhibits platelet aggregation and trombus formation, induces vasodilation, increases HDL-cholesterol, decreases triglycerides and also has a anti-proliferative effect *in vitro* on smooth muscle cells.

Meta-analysis of eight randomized trials, including 2702 subjects with PAD, estimated the effects of prolonged treatment (for 12-24 weeks) with cilostazol or other drugs on claudication.⁹

Only cilostazol at a dose of 50 or 100 mg/twice a day, in contrast to placebo and pentoxifylline, showed a significant improvement of percent mean changes in maximal and pain-free walking distances, respectively, by 50 and 67 percent.⁹

These initial favourable results were successively confirmed in a Cochrane review, in which the pharmacological therapy with cilostazol, at a dose of 100 mg twice daily, showed a significant improvement both in initial and in absolute claudication distance.¹⁰

Another important study showed that the greatest increase in distance running with the use of cilostazol was obtained especially in the first 6 months of treatment.¹¹

The castle study evaluated the mortality rates in long-term follow-up of the PAD patients randomized to receive cilostazol (at a dose of 100 mg twice daily) or placebo.¹²

In this study no significant mortality rates were found during a 3 years follow-up between the two subgroups of patients, but cilostazol showed a significant reduction in the occurrence of major vascular events, such as stroke, carotid stenosis, femoral artery occlusion, cardiac arrest.¹²

Furthermore, in a post-hoc analysis of the CASTLE study, the subgroup treated with cilostazol showed a significant halving of the incidence of cerebrovascular events when compared with placebo.¹³

Moreover, even in patients who underwent femoro-popliteal angioplasty, cilostazol used in combination with aspirin showed a greater protection in the incidence of restenosis of femoro-popliteal arteries, if compared with the association aspirin-ticlopidine.¹⁴

Cilostazol is therefore strongly recommended, at a dose of 100 mg twice daily, as first-line pharmacotherapy for the relief of symptoms in patients with claudication, without any particular contraindications, except for severe heart failure.^{2, 3}

The ACCP guidelines, however, suggest the use of cilostazol in patients with moderate to severe claudication unresponsive to exercise rehabilitation and not subject to revascularization, while the use of pentoxifylline is proposed to patients with less severe claudication.²

Conclusions

The recent guidelines consider the patients with peripheral arterial disease, regardless of symptom status, as a high-risk category, which should receive a reduction of risk factors and a specific medical treatment comparable to that of patients with established coronary artery disease.

The management of peripheral arterial disease requires intensive care treatment involving change of lifestyle, smoking cessation, correction of acquired risk factors (tight control of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia) associated with antiplatelet therapy in an attempt to reduce the risk of ischemic adverse events in both asymptomatic and symptomatic patients

Exercise rehabilitation through rigidly structured programs is recommended in first place in the medical treatment of claudication, because the exercise increases the ability to walk of patients and has positive

impact on their cardiovascular outcome.

Cilostazol is therefore strongly recommended, at a dose of 100 mg twice daily, as first-line pharmacotherapy for the relief of symptoms in patients with claudication, without any particular contraindications, except for severe heart failure, because this drug has demonstrated in the claudicants an increased walking distance as well as an improved quality of life.

Nevertheless, the treatment with cilostazol is recommended in patients with moderate-to-severe claudication who do not respond to exercise therapy and are not candidates for surgical or endovascular revascularization.

Surgical or endovascular procedures are recommended only in the claudicants with a lifestyle-limiting disability in which there has been an inadequate response to rehabilitation exercise or pharmacological therapy and there is a very favourable risk-benefit ratio.

References

1. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas JL, Goto S, Liao CS, Rother J, Wilson PW; REACH Registry Investigators: International Prevalence, Recognition and Treatment of Cardiovascular Risk Factors in Outpatients with AtheroThrombosis. *JAMA* 2006; 11; 295: 180-9.
2. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR et al: ACC/AHA Guidelines for the management of Peripheral Arterial Disease *JACC* 2006; 47 (6), 21: 1239-312.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Neheler MS, Harris KA, Fowkes FG, TASC II Working Group: Inter-society Consensus for the management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg*, 2007, 45, Suppl S: S5-67.
4. Rice TW, Lumsden AB: Optimal Medical Management of Peripheral Arterial Disease. *Vasc Endovasc Surg* 2006; 40 (4): 312-27.
5. Hooi JD, Stoffers HD, Kester HD, Rinkens PE, Kaiser V, van Ree JW, Knottnerus JA: Risk factors and cardiovascular diseases associated with asymptomatic peripheral arterial occlusive disease. The Limburg PAOD Study. *Peripheral Arterial Occlusive Disease. Scand J Prime Health Care* 1998;16:177-82.
6. Brevetti G, Diehm C, Lambert D: European multicenter study on Propionyl-L-carnitine in intermittens claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1618-24.
7. Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA for Study Investigators: Cholesterol Reduction With Atorvastatin Improves Walking Distance in Patients With Peripheral Arterial Disease.
8. Heart Protection Study Collaborative Group: Randomized trial of the effects of cholesterol lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20536 people with Peripheral Arterial Disease and other high risk conditions. *J Vasc Surg* 2007; 45: 645-54.
9. Thompson PD, Zimet R, Forbes WP, Zhang P. Meta-Analysis of results from eight randomized, placebo-controlled trials on the effect of cilostazol on patients with Intermittent Claudication. *Am J Cardiol* 2002; vol 90,1:1314-9.
10. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP: Cilostazol for Peripheral Arterial Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD003748.
11. Dawson DL, DeMaiores CA, Hagino RT, Light JT, Bradley DV, Britt KE, Charles BE: The effect of withdrawal of drugs treating Intermittent Claudication. *Am J Surg* 1999; 178 (2): 141-6.
12. Hiatt WR, Money SR, Brass EP: Long-term safety of Cilostazol in patients with Peripheral Arterial Disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects). *J Vasc Surg* 2008; 47: 330-6.
13. Stone WT, Dermaerschalk BM, Fowl RJ, Money SR: Type 3 Phosphodiesterase Inhibitors may be protective against cerebrovascular events in patients with claudication. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17(3): 129-33.
14. Iida O, Nanto S, Uematsu M, Morozumi T, Kitakaze M, Nagata S: Cilostazol reduces restenosis after endovascular therapy in patients with femoropopliteal lesions. *J Vasc Surg* 2008; 48(1): 144-9.

What is new in antiplatelet treatment?

D. PRISCO, C. CENCI, E. SILVESTRI, G. EMMI, T. BARNINI, R. MARCUCCI

In recent years, the evidence appeared in the literature on the prognostic role of persistent on-treatment platelet reactivity¹ have led to the identification of this marker of vascular risk, the adenosine diphosphate (ADP)-induced platelet hyperreactivity, in an international consensus document.² The platelet function can be measured by the aggregation induced by different agonists, first of all ADP, the target of thienopyridines, and arachidonic acid, which is most influenced by acetylsalicylic acid assumption. The 'gold standard' method for studying platelet function is represented by platelet-rich plasma aggregation; there are also many systems, so-called 'point of care', which allow the measurement of whole-blood platelet aggregation.³ The majority of evidence in this field refers to a very specific clinical setting: the acute phase of patients with acute coronary syndrome (ACS) undergoing percutaneous coronary angioplasty (PCA) with stent implantation. A considerable number of studies have shown that, in this clinical context, the presence of an ADP-induced platelet hyperreactivity is associated with a significantly increased risk of ischemic events, in particular of stent thrombosis, cardiac death and myocardial infarction.⁴⁻⁷ This finding was demonstrated

*Department of Medical and
Surgical Critical Care
SOD Medical Pathology AOU Careggi
University of Florence, Florence, Italy*

by our research group, in RECLOSE trial,⁴ in 804 patients who underwent drug-eluting stent (DES) implantation and were followed for a mean follow-up of 6 months. A confirmation has been obtained in a particular high risk population such as that of patients undergoing revascularization for unprotected left main disease (ULMD),⁵ in which an ADP-induced platelet hyperreactivity is associated with an increased risk of ischemic events during a follow up of three years.

Clopidogrel is a prodrug: only 15% of the administered drug is converted into active metabolites by cytochrome P450 enzymes. The different polymorphisms of genes encoding these enzymes were studied and different research groups have shown, almost simultaneously, the role of CYP2C19*2 polymorphism in increasing the risk of platelet hyperreactivity and, above all, of clinical events.⁸⁻¹⁰

Carriers of this polymorphism, in heterozygous or homozygous form, have an enzyme that works worse and, therefore, a higher risk of maintaining a persistent platelet reactivity despite treatment and of developing ischemic adverse events, from stent thrombosis to cardiovascular death, more frequently.¹¹

Corresponding author: D. Prisco, Department of Medical and Surgical Critical Care SOD Medical Pathology AOU Careggi, University of Florence, Florence, Italy.

The genotype, however, does not fully explain the association between platelet hyperreactivity and adverse events: even within a population which is not carrying the CYP2C19 * 2 polymorphism, and which is therefore able to metabolize properly Clopidogrel, the extent of ADP-induced inhibition of platelet function remains a marker of risk of adverse events. This findings could be explained by the existence of other genetic determinants, even unknown, or by the presence of other 'non-genetic' determinants of platelet hyperreactivity: some studies have clearly demonstrated that advanced age, female gender, diabetes and reduced ventricular function are related with an increased platelet reactivity.¹² In addition, it is well known that there is a potential role of the interaction with drugs metabolized by cytochrome P450, as the debate on the possible interference between Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors¹³ evidenced.

A particularly important aspect of the possible existence of acquired determinants of platelet hyperreactivity is the role of 'acute phasis': it was shown how inflammation and increased platelet turn-over that characterize the acute phase of ACS is associated with an increased platelet reactivity and with a higher risk of platelet hyperreactivity during treatment. Conversely, rechecking the patients away from the acute phase after 1 and 6 months from the event, the percentage of subjects with platelet hyperreactivity decreases significantly, suggesting that, when the inflammation related to the acute phase is estinguished, also the degree of platelet reactivity, and therefore the percentage of patients with an inadequate inhibition, are significantly reduced. An indirect confirmation of this finding derives from the outcome of CURRENT-OASIS 7 study¹⁴ where, in the population of patients undergoing PCA, subjects randomized to receive a higher dose of Clopidogrel in the first week of treatment experienced a significant lower number of ischemic events.

What therapy should be used in patients with platelet hyperreactivity? The first attempt was to intensify Clopidogrel therapy by doubling the dose: in the GRAVITAS tri-

al, patients with platelet hyperactivity, proven by VerifyNow methodology, who undergo DES implantation were randomized to receive Clopidogrel standard treatment versus double dose (150 mg/day).¹⁵ After 6 months, no statistically significant difference was demonstrated between the two treatment groups for ischemic end points; however, the analysis of the data shows that the patients enrolled were for the most stable(60%), only 0.5% with STEMI. Furthermore, the measurement of platelet function performed at 1 and 6 months shows how, also in double dose group, as much as 40% of patients had a persistent platelet reactivity.

The availability of new antiplatelet agents - Prasugrel and Ticagrelor - will make possible the use of different therapeutic strategies in this clinical setting. The demonstration of efficacy, in terms of reduction of the risk of ischemia, of these two molecules was obtained in the two randomized trials TRITON TIMI 38 (16) and PLATO.¹⁷

In TRITON-TIMI 38¹⁶ (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel) study, the effectiveness of Prasugrel, a thienopyridinic P2Y₁₂ platelet receptor antagonist, was compared with that of Clopidogrel in 13608 patients with moderate-to-high-risk ACS with scheduled percutaneous coronary intervention. The primary efficacy endpoint was death from vascular causes, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke during the follow-up period; in addition, the occurrence of stent thrombosis and the need for rehospitalization for cardiac ischemic events were compared in both treatment arms. To evaluate the safety of the drug, the incidence of major bleeding, not related to coronary-artery bypass grafting (CABG), was recorded in two subgroups of patients. The results demonstrate that the primary end point was reached in 12.1% of patients treated with Clopidogrel and 9.9% of patients treated with Prasugrel (p <0.001), showing a superior efficacy of the latter. It has been also detected a significant reduction in the incidence of myocardial infarction and stent thrombosis in

the Prasugrel arm in which, however, it has been reported a higher incidence of major bleeding, even fatal, non CABG-related, than in the Clopidogrel arm. In particular, it was shown that patients with: - a history of previous stroke or transient ischemic attack (TIA), age ≥ 75 years, and - a body weight of less than 60 kg, have a higher risk of bleeding and, therefore, do not derive a net clinical benefit from therapy with Prasugrel.

The PLATO (17) (Platelet Inhibition and Patient Outcome) study was conducted in order to determine if Ticagrelor, an oral, reversible, direct-acting inhibitor of the ADP receptor P2Y₁₂, was superior to Clopidogrel in secondary prevention in a large population of patients (n = 18624) with ACS, with or without ST-segment elevation. The primary efficacy end point was death from vascular causes (cardiovascular or cerebrovascular); in addition, the authors compared the incidence of stent thrombosis in the two treatment arms and assessed the impact of the two drugs on the risk of major bleeding. The results of the study, 12 months from the enrollment of patients, showed the superiority of Ticagrelor compared to Clopidogrel in the primary endpoint: 9.8% incidence of vascular death, myocardial infarction or stroke among patients taking Ticagrelor compared to 11.7% among those treated with Clopidogrel (p < 0.001). In addition, the rate of death from any cause was reduced with Ticagrelor (4.5% vs. 5.9% with Clopidogrel, p < 0.001), while, as regards the major bleeding, no difference was found between the two arms of treatment (11.6% and 11.2%). However, patients treated with Ticagrelor showed a higher incidence of spontaneous major bleeding non CABG-related, including some fatal intracranial bleeding, compared to patients treated with Clopidogrel.

Another area of research is investigating the possible role of platelet hyperreactivity induced by agonists other than ADP, such as arachidonic acid and collagen. Data from our research group have shown in different case studies, but in more than 1000 patients, that the overall platelet hyperreactivity, induced by ADP, arachidonic acid and col-

lagen, is the true marker of risk of adverse events,¹⁸ identifying the real 'aggressive' platelet and the real 'vulnerable' patient, who requires tailored antiplatelet therapy.

Due to the current possibility to choose between multiple antiplatelet strategies, the future prospect is to include, in addition to clinical data and classical risk factors, the definition of platelet function during treatment in order to stratify our patients with ACS undergoing revascularization and stent implantation and set, thus, a tailored therapy.

References

1. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, Giusti B, Abbate R, Gensini GF. Clopidogrel non-responsiveness and risk of cardiovascular morbidity. An updated meta-analysis. *Thromb Haemost* 2010; 2:103-110.
2. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, Bhatt DL, Cattaneo M, Collet JP, Cuisset T, Gachet C, Montalescot G, Jennings LK, Kereiakes D, Sibbing D, Trenk D, Van Werkum JW, Paganelli F, Price MJ, Waksman R, Gurbel PA; Working Group on High On-Treatment Platelet Reactivity. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:919-933.
3. Paniccia R, Antonucci E, Maggini N, Miranda M, Gori AM, Marcucci R, Giusti B, Balzi D, Prisco D, Abbate R. Comparison of methods for monitoring residual platelet reactivity after clopidogrel by point-of-care tests on whole blood in high-risk patients. *Thromb Haemost*. 2010;104:287-292.
4. Buonamici PG, Marcucci R, Migliorini A, Gensini GF, Santini A, Paniccia R, Moschi G, Gori AM, Abbate R, Antonucci D. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 24:2312-2317.
5. Migliorini A, Valenti R, Marcucci R, Parodi G, Giuliani G, Buonamici P, Cerisano G, Carrabba N, Gensini GF, Abbate R, Antonucci D. High residual platelet reactivity after clopidogrel loading and long-term clinical outcome after drug-eluting stenting for unprotected left main coronary disease. *Circulation* 2009;120:2214-2221.
5. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, Buonamici PG, Antonucci D, Abbate R, Gensini GF. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care assay. A 12-month follow-up. *Circulation* 2009;119:237-242.
6. Sibbing D, Braun S, Jawansky S, Vogt W, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A, von Beckerath N. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost*. 2008; 99:121-126.
7. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Sestini I, Paniccia R, Buonamici P, Antonucci D, Abbate R,

- Gensini GF. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 103: 806-811.
8. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-362.
 9. Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CC, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, ontalescot G, Neumann FJ, shen L, Sbbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI. *JAMA* 2010;304:1821-1830.
 10. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Sestini I, Panizza R, Valente S, Antonucci D, Abbate R, Gensini GF. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism, but not CYP3A4 IVS10 + 12G/A and P2Y12 T744C polymorphisms, is associated with response variability to dual antiplatelet treatment in high-risk vascular patients. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17: 1057-1064.
 11. Marcucci R, Gori AM, Panizza R, Giglioli C, Buonamici P, Antonucci D, Gensini GF, Abbate R. Residual platelet reactivity is associated with clinical and laboratory characteristics in patients with ischemic heart disease undergoing PCI on dual antiplatelet therapy. *Atherosclerosis*. 2007; 195:217-223.
 12. Simon T, Steg PG, Gilard M, Blanchard D, Bonello L, Hanssen M, Lardoux H, Coste P, Lefèvre T, Drouet E, Mulak G, Bataille V, Ferrières J, Verstuyft C, Danchin N. Clinical events as a function of proton pump inhibitor use, clopidogrel use, and cytochrome P450 2C19 genotype in a large nationwide cohort of acute myocardial infarction: results from the French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) registry. *Circulation*. 2011;123:474-482.
 13. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S;CURRENT-OASIS 7 trial investigators. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233-1243.
 14. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillabower ME, Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ; GRAVITAS Investigators. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-1105.
 15. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001-2015.
 16. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.
 17. Marcucci R, Gori AM, Panizza R, Giusti B, Valente S, Giglioli C, Buonamici P, Antonucci D, Abbate R, Gensini GF. High on-treatment platelet reactivity by more than one agonist predicts 12-month follow-up cardiovascular death and non-fatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting. *Thromb Haemost*. 2010;104:279-286.

Carotid plaque neovascularization: why do we need to study it?

S. CASTELLANI, F. BATTAGLIA, E. A. M. LUCENTE, I. TANINI, G. BALDELLI

In the cerebrovascular compartment an active carotid plaque is by definition the one associated with neurological symptoms, such as transient ischemic attacks or stroke. Despite a large number of imaging and biomarker studies, 'presenting symptoms' remain the most clearly identified risk predictor of ischaemic stroke in patients with carotid stenosis. From an epidemiological point of view, at present, no imaging modality or plasma biomarker has clearly identified a high risk sub-group of asymptomatic carotid stenoses for which the benefit of carotid intervention is comparable to that of symptomatic atherosclerosis.¹ The results of the European Carotid Surgery Trial (ECST)² and the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)³ indicate the existence of a close link between the degree of carotid stenosis and the risk of stroke. Other more recent studies have demonstrated that in patients who have suffered a transient ischaemic attack (TIA) and who have "congruent" carotid disease, the number of strokes prevented by expedite carotid endarterectomy (CEA) or carotid artery stenting (CAS) (within 14 days of onset of symptoms) is significantly greater in patients who have 70-99% stenoses compared with patients who have 50-69% stenoses.^{4, 5}

*UF Angiologia Clinica e Sperimentale,
Department of Medical
and Surgical Critical Care AOU-Careggi
University of Florence, Florence, Italy*

In patients with carotid obstruction caused by atherosclerotic disease the stenosis severity is the single objective parameter more strongly related with clinical symptoms; therefore the greater is the stenosis severity, the greater is the risk of stroke (Table I).¹

From a pathophysiological point of view, the atherosclerotic plaque becomes clinically evident only when it causes a total obstruction of the arterial lumen or when a leak of its fibrous lining sets in motion a chain of events that can eventually lead to the release of thromboembolic material in the blood stream. Although tighter stenosis are more commonly associated with symptoms, the tendency of a plaque to disrupt and to determine embolic events does not entirely depend from its size but is more probably more closely related to its shape and composition.⁶ Retrospective and pathological investigations indicate that plaque morphology and direct evidence of embolic activity can anticipate the tendency of a plaque to undergo rupture and to cause symptoms. A large body of evidences has been collected by pathological investigations relating the morphology of a plaque with its vulnerability. The main structural

Corresponding author: S. Castellani, UF Angiologia Clinica e Sperimentale, Department of Medical, and Surgical Critical Care AOU-Careggi, University of Florence, Florence, Italy.

TABLE I.—Relationship between symptoms, stenosis severity and stroke risk on medical therapy.

NASCET				ECST				ACAS				ACST			
Stenosis	n	time	stroke	stenosis	n	time	stroke	stenosis	n	time	stroke	stenosis	n	time	stroke
<50%	690	60	19%												
50–69%	428	60	22%	60–69%	137	36	11%	60–69%	131	36	6%	60–79%	642	60	10%
70–79%	43	24	21%	70–79%	170	36	9%	70–79%	94	36	5%	80–99%	918	60	10%
80–89%	33	24	27%	80–89%	159	36	21%								
90–99%	24	24	35%	90–99%	60	36	32%								
80–99%	57	24	31%	80–99%	219	36	24%	80–99%	88	36	3%				

NASCET = North American symptomatic carotid endarterectomy trial,⁴ ECST = European carotid surgery trial,⁵ ACAS = Asymptomatic carotid atherosclerosis study,² ACST = Asymptomatic carotid surgery trial.³ Stenosis severity was measured differently in each trial. ACAS and ACST used ultrasound based criteria.^{2,3} NASCET and ECST used angiographic criteria but different measurements methods.^{4,5}

Eur J Vasc Endovasc Surg Vol 35, January 2008



Figure 1.—2D examination of the plaque surface shows it can be very irregular with scallops; finding of an excavation ≥ 2 mm is considered consistent with an ulcerated plaque.



Figure 2.—2D examination of a plaque with an hypo-echoic central core.

components affecting plaque vulnerability are knowingly the consistency of the lipid-rich atheromatous score,^{7,8} ongoing inflammation⁹ and repair processes within the fibrous cap, the thickness of the fibrous envelope surrounding the core¹⁰ and plaque neovascularity.¹¹⁻¹⁷

Different studies relating pathological findings with clinical events have shown that ulcerated plaques and plaques with lower tissue density are the ones more frequently associated with clinical events. Plaque sur-

face irregularity and low plaque echodensity can be effectively demonstrated by ultrasound techniques (Figure 1). Therefore many attempts have been made to define plaque activity based on their echographic appearance.

Morphological plaque characterization can be performed subjectively, but the accuracy and reproducibility is very operator dependent. In addition, some studies have found poor correlation or no correlation at all between sonographical and

TABLE I.—Carotid plaque classification according to Gray-Weale and the relative grade of risk.

CAROTID PLAQUE TYPES	RISK OF SYMPTOMS
Type 1: Uniformly hypo-echogenic (echolucent)	High
Type 2: Predominantly hypo-echogenic (echolucent) (>50% of plaque structure)	High
Type 3: predominantly echogenic (>50% of plaque structure)	Lower
Type 4: Uniformly echogenic	Lowest
Type 5: Unclassified due to calcification or poor visualization	Unknown

histological findings.¹⁸⁻²¹ However, it has been reported²² that the association of ultrasound plaque features with symptoms, when assessed retrospectively, is generally more reliable than the association between histology and ultrasound findings. Excellent results have been obtained with visual plaque assessment with adequate attention to imaging details.²³ The “eye-ball” morphological characterisation by ultrasound techniques allows one to distinguish between different plaques according to echogenicity, structure homogeneity (homogeneous *versus* heterogeneous), surface (regular, irregular or ulcerated plaques). Adhering to these criteria, five different classes of atherosclerotic plaques have been proposed by Gray-Weale *et al.*²⁴ and by Geroulakos *et al.*²⁵ Ta-

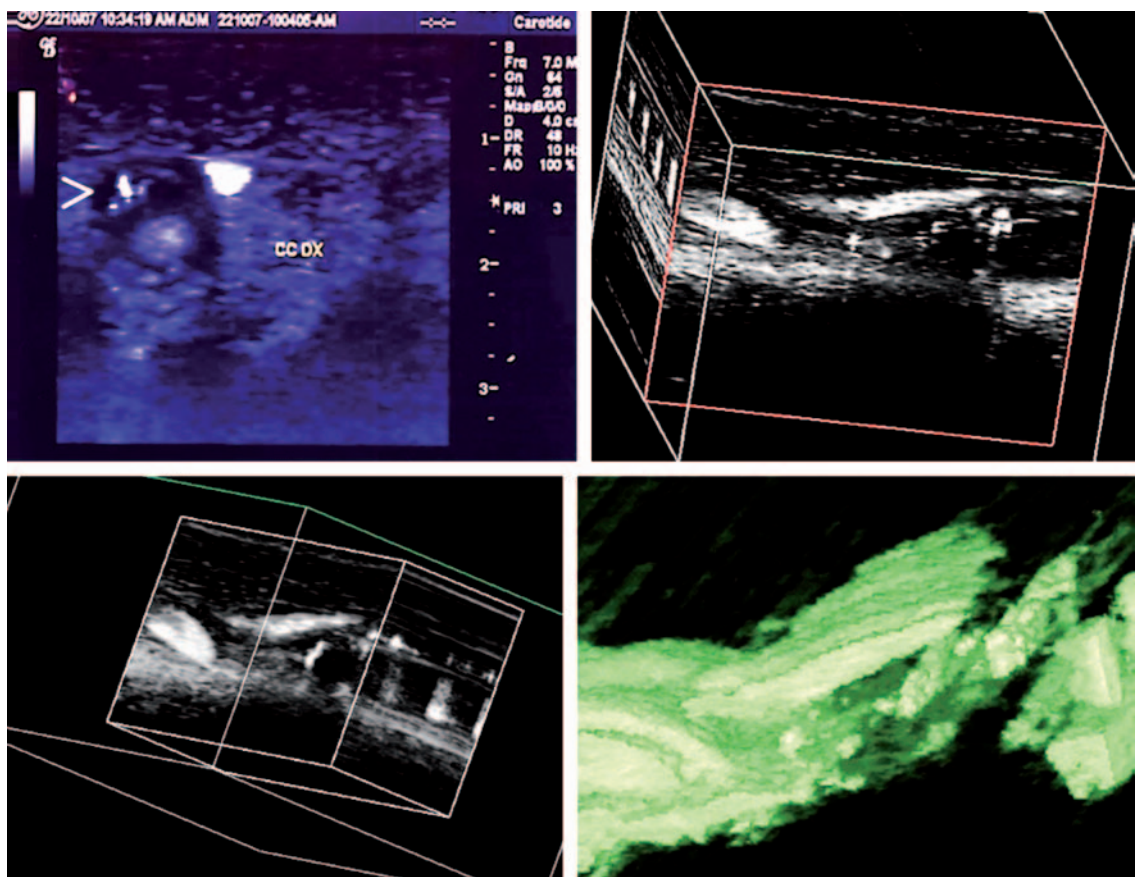


Figure 3.—B-flow technique can detect atherosclerotic plaque vasculature: multiple vessels are visible in the transverse view (top left); the 3D longitudinal views (top right and low left and right pictures) provide a better characterization of their distribution.

ble II shows the risk level associated with each plaque category.

Some more reproducible techniques have been recently introduced i.e. videodensitometry and radiofrequency analysis.²⁶ In the ICAROS study, for example, a grey scale median analysis of plaques measured by computer-assisted techniques has proved to be effective in the diagnosis of echo-lucent vulnerable plaques in patients undergoing carotid stenting.²⁷ Computerised texture analysis of ultrasound images by intravascular ultrasound techniques of symptomatic carotid plaques can identify those that are associated with brain infarction.²⁸ Unfortunately these methods are not widely available within ultrasound instruments in the majority of the vascular laboratories.

Additional parameters of plaque instability have been described, particularly atherosclerotic plaque neovascularization. It has been demonstrated that the plaque neovessels can be effectively detected using ultrasound techniques (CFI and power angio). Preliminary reports in small study groups have found a positive correlation between sonographic and histological findings.¹¹ In addition, the presence and number of neovessels were correlated with embolic activity, and the histological findings suggested inflammation.¹² Neovascularisation is considered to be a reliable index of plaque activity, therefore, subsequent studies have been designed to detect and quantify neoangiogenesis. Significant progress in this field was made after the introduction of "B-flow" techniques (Figure 3) and above all by the adoption of echo-contrast agents.¹⁴

A recent retrospective study on 147 stroke patients who underwent contrast-enhanced carotid ultrasound has reported that the presence and degree of adventitial vasa vasorum and plaque neovascularization were directly associated with cardiovascular deaths and cardiovascular events.³ These results seem very promising and may provide a non-invasive adjunctive "window" to identify vulnerable plaques, but the method still needs to be standardised and the data need to be confirmed by further investigations.

In conclusion vasa vasorum hyperplasia and ectopic intraplaque neovascularization are a marker of symptomatic pan-arterial atherosclerosis.²⁹ Their detection is presently feasible by non-invasive ultrasound techniques. Recent advances in ultrasound techniques (3D echo, B-flow, contrast enhanced ultrasound, perfusion techniques) will enable both detection and quantification of plaque neovascularity as a marker of inflammation and plaque instability, thus providing a potential tool to estimate plaque vulnerability and the related risk of clinical events. The apparent involvement of neovascularity in plaque development and progression and the benefits obtained in animal studies through its inhibition^{30, 31} suggests that neovascularization can represent an important therapeutic target.

References

1. Golledge J, Siew DA. Identifying the carotid 'high risk' plaque: is it still a riddle wrapped up in an enigma? *J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35(1):2-8
2. European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. *Lancet* 1995; 345:209-212
3. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high grade stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325:445-453
4. Naylor AR. The importance of initiating "best medical therapy" and intervening as soon as possible in patients with symptomatic carotid artery disease: time for a radical rethink of practice. *J Cardiovasc Surg* 2009; 50:773-782.
5. Naylor AR. Time is brain! *The surgeon* 2007; 5:23-30
6. Grønholdt ML, Dalager-Pedersen S, Falk E. Coronary atherosclerosis: determinants of plaque rupture. *Eur Heart J*. 19, Suppl C: 1998, C24-9.
7. Klein LW. Clinical implications and mechanisms of plaque rupture in the acute coronary syndromes. *Am Heart Hosp J* 2005; 3(4):249-55.
8. Huang H, Virmani R, Younis H, Burke AP, Kamm RD, Lee RT. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques. *Circulation* 2001; 27; 103(8):1051-6.
9. ten Kate GL, Sijbrands EJ, Valkema R, ten Cate FJ, Feinstein SB, van der Steen AF, Daemen MJ, Schinkel AF. Molecular imaging of inflammation and intraplaque vasa vasorum: a step forward to identification of vulnerable plaques? *J Nucl Cardiol*. 2010; 17(5):897-912.
10. Bobryshev YV, Killingsworth MC, Lord RS, Grabs AJ. Matrix vesicles in the fibrous cap of atherosclerotic plaque: possible contribution to plaque rupture. *J Cell Mol Med*. 2008; 12(5B):2073-82 Epub.
11. Castellani S, Corsoni V, Zeloni C, Pratesi C, Gensini GF. Echographic evidence of carotid atherosclerotic plaque's neovascularization. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9 (S2): 29.

12. Castellani S, Gori F, Battaglia F, Barbanti E, Gensini GF, Pratesi C. Echographic evidence of atheromatous neovascularization is consistent with histological findings and is associated with intraplaque inflammatory cells. *Cerebrovasc Dis* 2011; 11 (S4):50.
13. Carlier S, Kakadiaris IA, Dib N, Vavuranakis M, O'Malley SM, GulK, Hartley CJ, Metcalfe, Mehran R, Stefanadis C, Falk E, Stone G, Leon M, Naghavi M. Vasa vasorum imaging: a new window to the clinical detection of vulnerable atherosclerotic plaques. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7(2):164-9.
14. Staub D, Schinkel AF, Coll B, Coli S, van der Steen AF, Reed JD, Krueger C, Thomenius KE, Adam D, Sijbrands EJ, ten Cate FJ, Feinstein SB. Contrast-enhanced ultrasound imaging of the vasa vasorum: from early atherosclerosis to the identification of unstable plaques. *JACC Cardiovasc Imaging Review* 2010; 3(7):761-71.
15. Hoogi A, Adam D, Hoffman A, Kerner H, Reisner S, Gaitini D. Carotid plaque vulnerability: quantification of neovascularization on contrast-enhanced ultrasound with histopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196(2):431-6.
16. De Michele M, Ascione L, Guarini P, Perrotta S, Tuccillo B. Instability determinants of the carotid plaque: from histology to ultrasound. *Ital Heart J Suppl Review* 2001; 2(6):606-13.
17. ten Kate GL, Sijbrands EJ, Staub D, Coll B, ten Cate FJ, Feinstein SB, Schinkel AF. Noninvasive imaging of the vulnerable atherosclerotic plaque. *Curr Probl Cardiol*. 2010; 35(11):556-91.
18. Ratliff DA, Gallagher PJ, Hames TK, Humphries KN, Webster JH, Chant AD: Characterization of carotid artery disease: comparison of duplex scanning with histology. *Ultrasound Med Biol* 1985; 11:835-840
19. Droste DW, Karl M, Bohle RM, Kaps M: Comparison of ultrasonic and histopathological features of carotid artery stenosis. *Neurol Res* 1997; 19:380-384
20. Hatsukami TS, Ferguson MS, Beach KW, Gordon D, Detmer P, Burns D, Alpers C, Strandness DE Jr: Carotid plaque morphology and clinical events. *Stroke* 1997; 28:95-100.
21. Wolverson MK, Bashiti HM, Peterson GJ: Ultrasonic tissue characterization of atheromatous plaques using a high resolution real time scanner. *Ultrasound Med Biol* 1983; 9(6):599-609.
22. Zwiebel WJ: Ultrasound Assessment of carotid plaque. In "Introduction to Vascular Ultrasonography, Fifth Edition. Elsevier Saunders, printed in China; Zwiebel WJ, Pellerito JS, Edts 2005; 155-159.
23. DeBray JM, Baud JM, Dauzat M: On behalf of the Consensus Conference Consensus concerning the morphology and the risk of carotid plaques. *Cerebrovasc Dis* 1997; 7:289-296.
24. Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ: Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-Mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg* 1988; 29: 676-681.
25. Geroulakos G, Ramaswami G, Nicolaides A, James K, Labropoulos N, Belcaro G, Holloway M: Characterization of symptomatic and asymptomatic carotid plaques using high resolution real time ultrasonography. *Br J Surg* 1993; 80: 1274-1277.
26. Mayor I, Momjian S, Lalive P, Sztajzel R: Carotid plaque: comparison between visual and grey-scale median analysis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29:961-966.
27. Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Deleo G, Galimberti S, Mingazzini P, Nicolaides AN, Griffin M, Raitheil D, Reid DB, Valsecchi MG: Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation* 2004; 110(6): 756-762.
28. Kakkos SK, Stevens JM, Nicolaides AN, Kyriacou E, Pattichis CS, Geroulakos G, Thomas D: Texture analysis of ultrasonic images of symptomatic carotid plaques can identify those plaques associated with ipsilateral embolic brain infarction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33(4):422-429.
29. Mulligan-Kehoe MJ. The vasa vasorum in diseased and non diseased arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol Review* 2010; 298(2):H295-305.
30. Doyle B, Caplice N, Plaque neovascularization and antiangiogenic therapy for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(21):2073-80.
31. Moulton KS, Vakili K, Zurakowski D, Soliman M, Butterfield C, Sylvain E, Lo KM, Gillies S, Javaherian K, Folkman J. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 15:100(8).

Endovascular treatment in acute ischemic stroke

S. MANGIAFICO, A. CONSOLI

Intravenous administration of tissue plasminogen activator

*Interventional Neuroradiology
Ospedale Careggi, Florence, Italy*

Represents, currently, the gold standard of treatment of acute ischemic stroke, as demonstrated in a wide range of patients (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, the rT-PA stroke study)¹. However, the data coming from the study of NINDS show that there is a significant percentage of patients with serious stroke which, despite aggressiveness of therapy go through severe disability or death. Therefore is figuring the need to develop new strategies for treatment, possibly more specifically calibrated depending on the characteristics of individual cases.

The local (IA) thrombolysis

Provides the initial implementation of digital angiography with the aim of identifying the site of obstruction and the development of the collateral circulation. A microcatheter is advanced within the thrombus occluding an intracranial artery and locally is infused the drug (fibrinolytic: TPA or UK) to obtain the clot disruption. The more relevant results about effectiveness of this approach

derived from PROACT II study², a controlled, randomized trial, which has shown the clinical efficacy of arterial infusion of pro-recombinant urokinase (pro-UK), within 6 hours of onset of stroke, in patients with cerebral artery occlusion. In this study were enrolled 180 patients randomised to receive the thrombolytic or placebo. The average value to the National Institute of Health Stroke Stairs was 17 in both groups. The rate of recanalization obtained was significantly higher in treatment group compared to the group of control. Moreover, despite a higher incidence of symptomatic bleeding (10%), the patients receiving thrombolytic therapy had a favourable outcome (mRS2 to 90 days) more frequently than the placebo group (40 vs³25%). (Table I). In subsequent years several studies concerning the application of loco regional thrombolysis in clinical practice were published, which have confirmed these results³. With respect to the systemic thrombolysis the loco regional therapy presents some important advantages: thrombolytic agent shall be issued directly inside the clot, increasing the effect of pharmacological action with a minimum dose, modulated during the procedure on the basis of the angiographic result.

Corresponding author: S. Mangiafico, Neuroradiologia Interventistica, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Largo Brambilla 3, 50134 Firenze. E-mail: mangiax@libero.it.

TABLE I.—*Clinical outcome, complication, recanalization in PROACT II study.*

	rpro-UK (n=121)	Controllo (n=59)	P
NIHSS basal	17	17	
TIMI 2-3	66%	18%	<0,01
mRS 0-2 at 90 days	40%	25%	0,04
Bleeding within 10 days	68%	57%	0,23
Symptomatic Intracranial Hemorrhage (SICH) within 24h	10%	2%	0,06
90 days Mortality	25%	27%	0,80

TABLE II.—*EMS Bridging trial: clinical results*

	ev./i.a. (n=17)	Placebo/ i.a. (n=18)	P
NIHSS basal	16	11	0,13
TIMI 3	54%	10%	0,03
MRS 0-1 90 days	35%	50%	0,20
SICH within 24h	0%	5,5%	0,10
Symptomatic emorrhage 72h	11,8%	5,5%	0,51
90 days mortality	29%	5,5%	0,06

With IA fibrinolysis is allowed the access to therapy to patients ineligible for the systemic thrombolysis. During the intervention, manoeuvres of mechanical destruction of clot may be carried out increasing the rate of arterial reopening. There are risks related to the procedure itself (e.g. the vase dissection; the increased frequency of bleeding symptomatic)

Bridging thrombolysis

Intravenous and arterial combined thrombolytic therapy was initially tested to associate the advantages in terms of speed and higher rates of recanalization.

The Emergency Management of Stroke (EMS) bridging trial⁴ is a pilot promoting, multi-centric, randomized and controlled study, designed to test the feasibility and the safety of therapy with r-TPA intravenous (within 3 hours of onset of symptoms) combined with the intra-arterial rt-PA. 17 patients received i.v.r-TPA at a dose of 0.6

mg/kg (up to a maximum of 60 mg), and 18 received placebo, then in both groups an angiographic exam would be performed and, in case of localisation of a thrombus compatible with the symptoms, a further dose of r-TPA was given. Despite the combination therapy had obtained a higher recanalization rate it was not possible to correlate a better clinical outcome in Group IV/IA.

Within 72 hours occurred 2 symptomatic bleeding in patients in which combination therapy IV/ IA was administered and 1 was described in the placebo group (Table II). Successively, other two prospective not controlled trials have further investigated the combined thrombolytic approach^{5,6}, which may be indicated as the first intervention in patients encountered within 3 hours from onset of severe neurological symptoms⁵, but also as an intervention to rescue in case of failure of systemic thrombolysis⁶. The results of these studies are encouraging although further studies are required.

Intra arterial thrombolysis in association with IV inhibitors glycoprotein IIb/IIIa

Another interesting experimentation was conducted on association between IA thrombolysis and IV administration of inhibitors of the platelet glycoprotein IIb/IIlareceptor. It has been shown that the use of recombinant tissue plasminogen activator (rT-PA), in addition to achieve the desired lytic effect on thrombus, also marked an activation of systemic coagulation⁷. The possible explanations could be sought in the release of Factor Xa and of thrombin incorporated in clot or in platelet activation directly generated by rT-PA. Furthermore, experiments on animals have shown that in the microcirculation of the ischemic territory that is located downstream of the occlusion, the flow reduction, due to main arterial occlusion and collateral circulation, induce the aggregation of segmented fibrin and platelets degranulation in situ, that

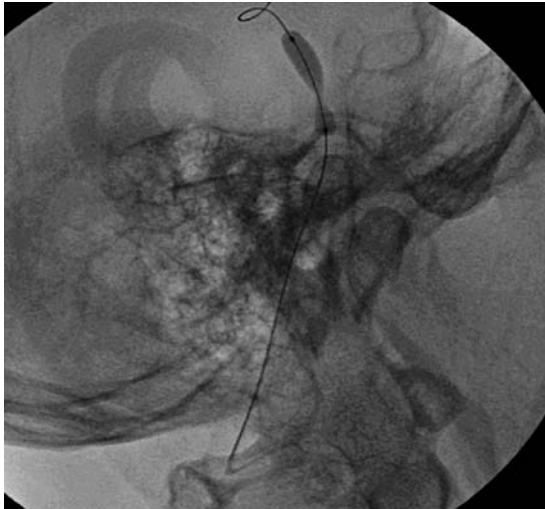


Figure 1.—Percutaneous angioplasty balloon used during acute ischemic stroke.

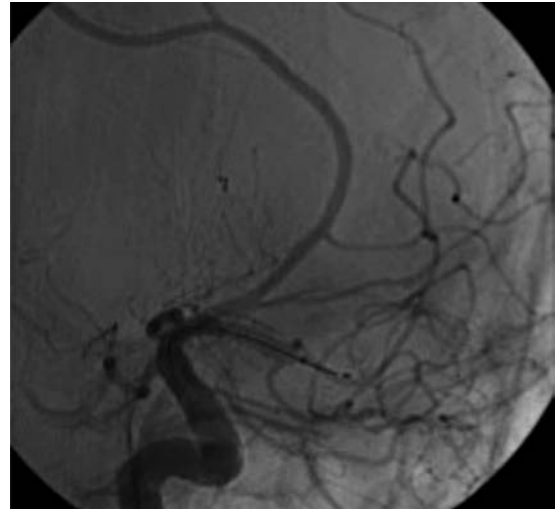


Figure 2.—Release of a Solitaire stent.

would determine an obstruction of micro-circulation in the ischemic area.

The final step of the process of platelet aggregation is constituted by interaction between the glycoprotein IIb/IIIa exposed on the membrane of platelets and fibrinogen. The irreversible and specific inhibition of this link can be obtained by administering antagonists of this receptor, as Abciximab or Tirofiban. Inhibitors of glycoprotein IIb/IIIa were initially tested in combination with low dose of rT-PA in the treatment of acute myocardial infarction. Subsequently, the platelet inhibitors were studied as systemic (IV) therapy or in association with loco regional therapy of acute ischaemic stroke^{8,9}.

Mechanical thrombolysis (thrombectomy)

Concerning the IA treatment, there are many possibilities to use devices to induce the thrombus fragmentation¹⁰ to speed up the clot lysis (IVtPA or IA tPA or UK).

Percutaneous angioplasty balloon (Figure 1) has been successfully used in emergency treatment of stroke but it is related to an increasing risk of intracranial dissection and

bleeding. Between the mechanical last generation devices, capable of linking and removal of the clot the Catch (Balt), the Trevo (Concentric) and Merci (Concentric) should be mentioned.

Currently, the most used device that has been proven to have a greater effectiveness is the stent Solitaire (ev3) that may be used as clot retriever or as a temporary or permanent by-pass of the occluded vessel such as primary stenting through the clot (Figure 2).

Other systems of thrombectomy are based on thrombus aspiration-fragmentation (Penumbra). During the last months another stent-trieter, the Revive (Codman), was launched, obtaining good recanalization rates and satisfying clinical outcomes thanks to the distal part of this device, that is closed as a basket, and reduces the risk of distal migration of fragments of the thrombus (Figure 3).

All of these devices have shown a great efficacy in re-opening of the occluded vessel achieving high rate of recanalization (more than 80% if combined with intra-arterial rT-PA, *Rescue Therapy*).

Pure mechanical approach (only thrombectomy without rT-PA) allows to treat anterior circulation ischemic stroke within a therapeutic window of 8 hours.

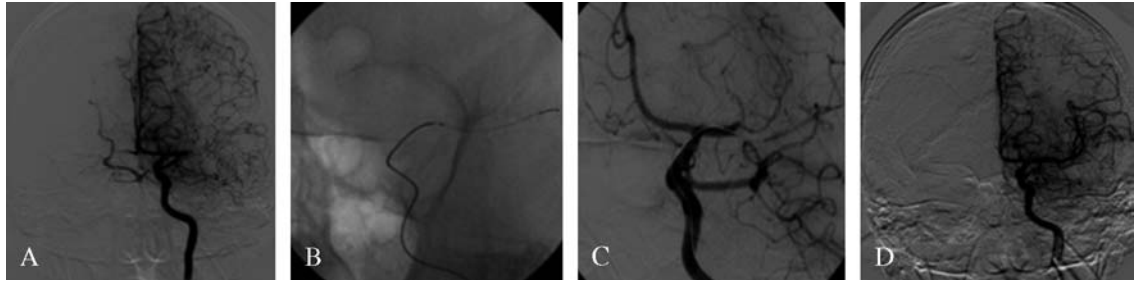


Figure 3.—Revivent-triever. Pre-treatment Digital Subtraction Angiography (a), positioning of Revive in left Middle Cerebral Artery (b), control after deployment (c), final evaluation (d).

Effectiveness of endovascular intervention, regardless of the technique, remains however linked to precocity of therapy (best window within 4 hours from onset) and accurate selection of the patients to treat.

Conclusion

The intrarterial treatment has the best theoretical rationale for the treatment of ischemic stroke due to obstruction of a main brain artery: 50% of patients with internal carotid artery and 80% of those with basilar obstruction die or present serious residual disability. In these two types of obstruction, the systemic thrombolysis is apparently less effective. The endovascular approach allows, in these cases, a high rate of recanalization and probably to that is due to the best clinical outcome when the procedure is completed successfully. This type of treatment requires an organization and expertise much more advanced, it is more expensive and certainly not without risks. However, it allows to overcome some contraindications to systemic thrombolysis, as a pre-existing oral anticoagulant therapy or other situations that increase bleeding risk. In these cases could be used only mechanical manoeuvres, with or without platelet inhibitors. The flexibility of intra-arterial approach, which modulates the use of drugs and mechanical manoeuvring is another of the interesting aspects of this type of treatment. The big limit is that the experimental evidence is very limited and the variability

of therapeutic approach, certainly operator employee, preclude the carrying out of controlled trials in which the treatment groups are well balanced.

References

1. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
2. Furlan AJ, Higashida RT, Wachsler L, Gent M, Rowley A, Kase C, Pessin MS, Ahuja A, Callahan F, Clark WM, Silver F, Rivera F, for the PROACT Investigators. Intra-arterial Prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:2003-2011.
3. Lisboa RC, Jovanovic BD, Alberts MJ. Analysis of the Safety and Efficacy of Intra-arterial Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke* 2002;33:2866-2871.
4. Lewandowski CA, Frankel M, Tomsick TA, Broderick J, Frey J, Clark W, Starkman S, Grotta J, Spilker J, Khoury J, Brott T, and the EMS Bridging trial Investigators. Combined intravenous and intra-arterial rt-PA versus intra-arterial therapy of acute ischemic stroke. Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging trial. *Stroke* 1999;30:2598-2605.
5. The IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the interventional management of stroke study. *Stroke* 2004; 35:904-912.
6. Hill MD, Barber PA, Demchuk AM, Newcommon NJ, Cole-Haskayne A, Rickbordt K, Sopher L, Button A, HU W, Hudon ME, Morish W, Frayne R, Sevick RJ, Buchan AM. Acute intravenous-intra-arterial revascularization therapy for severe ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:279-282.
7. Fassbender K, Dempfle CE, Mielke D, Schwartz A, Daffertshofer M, Eschenfelder C, Dollman M, Hennerici M. Changes in coagulation and fibrinolysis markers in acute ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke* 1999;308:2101-2104.
8. Eckert B, Koch C, Thomalla G, Roether J, Zeumer H. Acute basilar artery occlusion treated with combined intravenous Abxiximab and intra-arterial tissue plasminogen activator: report of 3 cases. *Stroke* 2002;33:1424-1427.

9. Lee DH, Jo KD, Kim HG, Choi SJ, Jung SM, Ryu DS, Park MS. Local intra-arterial urokinase thrombolysis of acute ischemic stroke with or without intravenous abciximab: a pilot study. *J VascIntervRadiol* 2002;13:769-774.
10. Leary MC, Saver JL, Gobin YP, Jahan R, Duckwiler GR, Vinuela F, Kidwell CS, Frazee J, Starkman S. Beyond tissueplasminogenactivator: mechanicalintervention in acute stroke. *AnnEmergMed* 2003;41:838-846.
11. CPT42 Ciccone A. A randomized comparison of intrarterial with intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: the SYNTHESIS Trial. 29th International Stroke Conference. Sessions-february 5-7, 2004. San Diego, California.

Interventional vascular procedures in cerebral arteriovenous vascular malformations

E. CICERI, V. CALDIERA, S. NAPPINI, G. FARAGÒ

Introduction

Intracranial arteriovenous malformations (AVMs) are vascular lesions with an abnormal communication between arteries and veins without an interposed capillary bed. The nidus is represented by a plexiform vascular nest. The aim of the treatment of AVM is to eliminate the risk of bleeding. The effect of the treatment on clinical symptoms represents an additional benefit. The treatment of AVMs includes surgery, endovascular therapy and/or radiotherapy. A combined treatment can often represent a good option; advantages and side effects must be evaluated.

Epidemiology and symptoms

Risk of intracranial bleeding per year is 2-3%; with a mortality rate of 10%, 13% after the second bleeding, and 20% for every new additional bleeding; risk of additional neurological deficit is 50% for every new bleeding.¹

Epilepsy is usually the second most common clinical presentation of brain AVMs, the first being hemorrhage. The incidence of patients with AVMs presenting with sei-

*Department of Interventional Neuroradiology
Fondazione Istituto Neurologico
"C.Besta", Milan, Italy*

zures, without clinical evidence of hemorrhage, varies between 17% and 40%.²

Pregnancy does not seem to be a factor predisposing to hemorrhage. From the anatomical point of view, factors predisposing to bleeding are:

1) peri-intraventricular and basal ganglia location, 2) intranidal aneurysms, 3) arterial feeding from the perforating vessels or posterior circulation vessels, 4) deep venous system drainage, 5) single vein drainage, 6) stenosis of the draining veins.

Diagnosis

Neuroradiological imaging is important for pre-operative evaluation and for planning a safe and complete eradication of the AVM. Cerebral MRI demonstrates the "signal void" images consistent with the high flow vessels of the AVM nidus, the location of the AVM, the size of the nidus, the peri-nidal gliosis and the relationship with the surrounding brain structures. The involvement of eloquent areas can be evaluated utilizing functional sequences (BOLD fMRI), showing the modifications of signal intensity during cortical activity.³

Corresponding author: E. Ciceri, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "C.Besta", via Celoria 11, 20133 Milan, Italy. E-mail: ciceri.e@istituto-besta.it

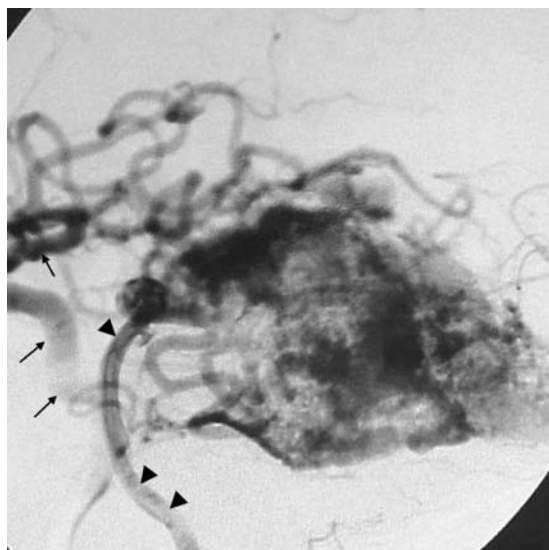


Figure 1.

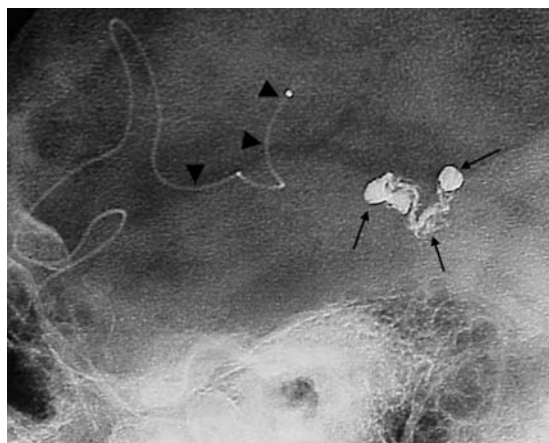


Figure 2.

Digital subtraction angiography (DSA) is able to precisely demonstrate all the compartments of the malformation, showing the arterial feeders and the draining pattern of the AVM, including any anatomical vascular factors that can predispose to bleeding.

Endovascular treatment

In selected cases, preoperative embolization for AVM represents a good option and may result in complete obliteration. Selection of the candidates for such treatment is

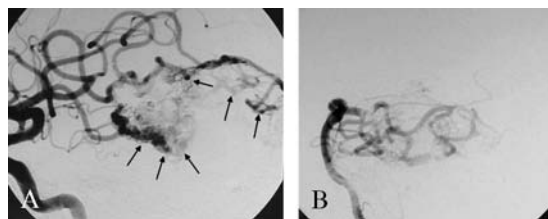


Figure 3.



Figure 4.

mainly based on the microvasculature and the anatomical location of the AVM. Choice of the material to utilize (particles, histoacryl glue, or liquid polymer Onyx) and the timing of embolization (when and how many sessions) are crucial in order to obtain the best results. In the literature, complete endovascular obliteration is achieved in 11-50% of the cases, with a morbidity-mortality per treatment approximately 4-7%. Morbidity-mortality rates increase if there is a single vein drainage and if the nidus is located in an eloquent area.^{4,6}

Illustrative case 1

Histoacryl glue embolization

A 61-year-old man with history of seizures. Right vertebral (arrowheads) and internal carotid arteries

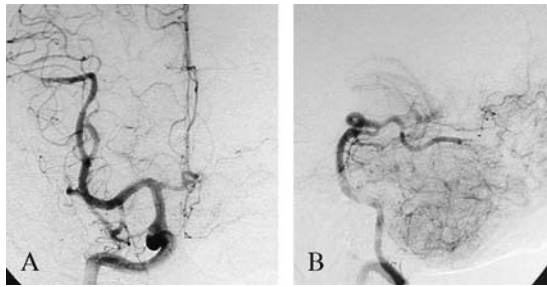


Figure 5.

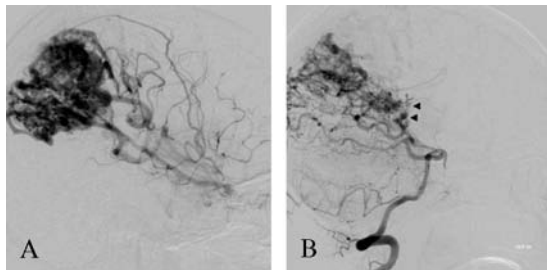


Figure 6.

(arrows) DSA (lateral view) showed a right fronto-temporal AVM, supplied by the ipsilateral middle cerebral and posterior cerebral arteries (Figure 1).

A combined approach, endovascular and surgical, was planned. The unsubtracted lateral view during the embolization treatment (Figure 2) demonstrates the cast of the first histoacryl glue procedure injected in the posterior cerebral artery compartment (arrows); in addition, a micro-catheter is visible into the middle cerebral artery, ready for an additional embolization procedure (arrowheads).

The extensive devascularization of the AVM nidus is recognizable in the final post-treatment right internal carotid (Figure 3A) and vertebral arteries (Figure 3B) DSA (lateral views, compare with Figure 1).

The arrows in Figure 3A point to the residual arteriovenous shunts.

In Figure 4, post-embolization CT scan demonstrates the hyperdense glue cast within the AVM nidus without any hemorrhagic complication. The patient woke-up from general anesthesia without any neurological deficits and after one week underwent surgical removal of the residual nidus.

The post-operative DSA of the right internal carotid (Figure 5A, antero-posterior view) and of the vertebral arteries (Figure 5B, lateral view) performed before hospital discharge demonstrate absence of any residual arteriovenous shunt.

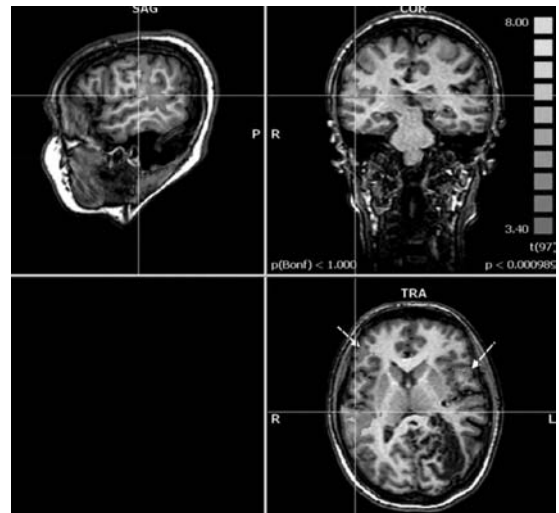


Figure 7.

Illustrative case 2

liquid polymer (Onyx) embolization

A 32-year-old woman with history of headache and recent onset of visual disturbances and seizures underwent brain MRI that demonstrated a large (> 5cm nidus) left parieto-occipital AVM. Functional MRI and 4 vessels DSA were performed before planning any intervention. The arterial feeders were distal branches of the left middle cerebral (Figure 6A, lateral view) and of the posterior cerebral (Figure 6B, lateral view) arteries including some perforating arteries (arrowheads).

The fMRI (BOLD), sensitive task (Figure 7, multiplanar views), showed normal activation on both cortical parietal areas. On the left, the signal activation was anteriorly displaced and less evident compared to the contralateral hemisphere, due to the presence of the AVM. The small "activated" areas in both frontal lobes were artifacts (arrows). Staged embolization was decided and was performed utilizing liquid embolic agent.

The treatment was successfully performed in 6 separate sessions, with superselective injection of a total amount of 9ml of Onyx.

The post-treatment unsubtracted DSA lateral image (Figure 8A) demonstrated the radio-opaque cast of Onyx filling the nidus. However, a small residual AV shunt was still recognizable in the DSA by vertebral injection (Figure 8B, arrowheads)

Due to the deep location of the nidus remnant, fed by small perforating arteries, the patient was addressed to radiosurgery to complete the treatment.

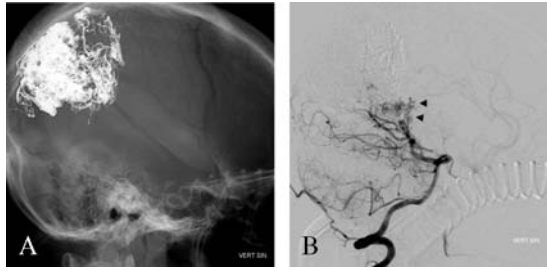


Figure 8.

Conclusions

In selected cases, embolization is a good option. A combined approach represents a low-risk modality of treatment which is increasingly applied. However, there are uncertainties regarding, in case of pre-operative embolization, the timing between embolization and surgery (early or delayed), and the role of partial embolization in giant or non-surgical AVM, otherwise untreatable. Team work and coordination between the surgeon and the interventional neuroradi-

ologist is a key point in order to achieve the best clinical results.

References

1. Koenigsberg RA, Maiorano T et al: arteriovenous malformations. *Brain*; apr 2007.
2. Turjman F, Massoud T F, Sayre J W, Vinuela F, Guglielmi G, and Duckwiler G. Epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations: a multivariate analysis of angioarchitectural characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995 16: 345-50
3. Hatem A, Spyros SK et al: Plasticity of the human motor cortex in patients with arteriovenous malformations: a functional MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000, 21: 1423-1433
4. Sabareesh K. Natarajan: Multimodality treatment of brain arteriovenous malformations with microsurgery after embolization with Onyx: single center experience and technical nuances. *Neurosurg.* 2008, 62:1213-1226
5. Werner Weber et al. Preoperative embolization of intracranial arteriovenous malformations with Onyx. *Neurosurg.* 2007, 61:244-254
6. Yuki I, Kim RH, Duckwiler G, Jahan R, Tatshima S, Gonzalez N, Gorgulho A, Diaz JL, De Salles AA, Viñuela F. Treatment of brain arteriovenous malformations with high-flow arteriovenous fistulas: risk and complications associated with endovascular embolization in multimodality treatment. *Clinical article. J Neurosurg.* 2010 Oct;113(4):715-22.

Urgent carotid endarterectomy in patients with unstable neurological symptoms

W. DORIGO, R. PULLI, C. PRATESI

Introduction

While carotid endarterectomy (CEA) is a well-accepted method for stroke prevention both in stable symptomatic and in asymptomatic patients with moderate to severe carotid stenosis,¹⁻³ there is no evidence from randomized trials to support the use of emergent or urgent CEA in patients presenting with unstable neurological status.

Recent systematic reviews have demonstrated increased perioperative risk with the use of early CEA in patients with recent/crescendo transient ischemic attacks (TIAs) and, to a greater extent, in patients with stroke in evolution or acute fixed stroke.^{4, 5}

A previous study from our group⁶ on early CEA in patients with recent/crescendo TIA reported that the outcome in this urgent subgroup of patients was slightly worse than in symptomatic patients with a stable neurological status.

The aim of this study was to retrospectively update our results in this subgroup of patients, including in the analysis also patients with stroke in evolution and recent major non disabling stroke.

*Department of Vascular Surgery
University of Florence, Florence, Italy*

Materials and methods

From January 2000 to December 2008, 3335 consecutive CEAs in 2797 patients were performed at the University of Florence. Data concerning these interventions were prospectively collected in a dedicated database containing 150 fields, including anatomical, clinical, diagnostic and technical variables. This database also contains perioperative (<30 days) results in terms of mortality and neurological morbidity and all relevant clinical and diagnostic data collected during follow-up. A post-hoc analysis of this database was performed and 75 urgent interventions carried out in 75 patients with severe internal carotid artery stenosis and acute neurological event were identified: in 51 cases the intervention was performed for recent/crescendo TIA (TIA group), while in the remaining patients the intervention was performed in patients with stroke in evolution or recent major non disabling or minor stroke (stroke group).

Recent TIA was defined as a single episode of TIA which occurred within 24 hrs., while crescendo TIAs were defined as two or more episodes in 24 hours, with complete recovery after each episode. Stroke

Corresponding author: W. Dorigo, Dept. of Vascular Surgery, University of Florence, Viale Morgagni 85, 50134, Florence, Italy.
E-mail: dorigow@unifi.it

in evolution was defined the progression of a neurological deficit that had occurred over at least 24 hours period and recent stroke was defined as a fixed neurological deficit occurred within the past five days. Minor stroke was defined as any neurological event lasting more than 24 hours with recovery in several days without residual functional impairment. Major non disabling stroke was defined as any neurological event lasting more than 24 hours with minimal residual neurologic deficit.

All the patients underwent preoperative duplex-scanning of extracranial vessels and angio-computed tomography (CT) scan for the evaluation of cerebral parenchyma and supra-aortic vessels. Degree of stenosis was determined by means of the NASCET method¹. All the patients were preoperatively evaluated by a consultant neurologist with the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score assessment. In patients with neurological deficit, the presence of impaired consciousness, of fluctuating symptoms without complete recovery between different episodes, of severe neurological impairment (major disabling stroke), of middle cerebral artery occlusion, of ischemic lesions larger than 1 cm at CT scan and of a NIHSS score higher than 15 were considered as contraindication for surgical intervention. Patients not selected for surgery were admitted to a Stroke Unit and then medically managed.

Patients characteristics were analyzed in terms of demographic data, common risk factors for atherosclerosis and comorbidities. Intraoperative data included type of anaesthesia, cerebral monitoring and protection, and technique of carotid reconstruction. The choice of anesthetic method was at the discretion of the operating surgeon and anaesthesiologist. Patients undergoing CEA under general anaesthesia had cerebral monitoring with somatosensory evoked potentials (SEPs) and selective shunt insertion on the basis of SEPs abnormalities.⁷ With local anaesthesia or our previously described Cooperative Patient General Anesthesia (CoPaGeA)⁸ technique, a carotid shunt was inserted on the basis of clinical neurologic

monitoring during carotid clamping. At the end of the intervention routine completion angiography was performed. Neurological status was assessed daily in the immediate postoperative period.

Any postoperative death was recorded; also postoperative acute myocardial infarction (MI) rate was assessed. After discharge, a one-month follow-up neurological evaluation was performed and new neurological events were assessed and defined, and NIHSS values were calculated.

Perioperative results were evaluated in terms of mortality and 30-day stroke and death rate in the TIA group and of mortality and NIHSS values modifications in the stroke group; pre and postoperative NIHSS values in stroke group were compared with t-test for paired variables.

Univariate analysis for 30-day stroke and death rate in TIA group was performed. Multivariate analysis (stepwise logistic regression analysis) for the same outcome with the inclusion of the factors noted to be significant at univariate analysis was performed. In the stroke group, univariate analysis for the improvement in NIHSS values at 30 days was performed. Multivariate analysis (stepwise logistic regression analysis) for the same outcome with the inclusion of the factors noted to be significant at univariate analysis was performed. Statistical significance was defined as a p value less than 0.05.

Follow-up was performed at 1, 6, 12 months, and yearly thereafter by clinical exam and duplex scan. Patients who did not complete follow-up examinations had phone interview. Additional data regarding long term survival and major cardiovascular events were obtained from the Regional Health Care database.

Follow-up data were analyzed by life-table analysis (Kaplan-Meier test) in terms of death, ipsilateral stroke in TIA patients and recurrence of stroke in stroke patients. Stroke-free survival rates in TIA group and recurrence-free survival rates in stroke group were assessed.

Statistical analysis was performed by means of SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, U.S.A.).

TABLE I.—*Patients' demographic data, risk factors and comorbidities.*

	TIA group (pts. 51)	Stroke group (pts. 24)	p
Female sex	9 (17.5%)	9 (37.5%)	0.06
Median age (years)	73.5	71.3	0.4
Age >79 yrs.	10 (25%)	—	0.01
Hypercholesterolemia	11 (21.5%)	6 (25%)	0.7
Hypertriglyceridemia	7 (13.5%)	4 (17%)	0.7
Diabetes mellitus	8 (15.5%)	7 (29%)	0.7
Arterial hypertension	26 (51%)	16 (66%)	0.2
Coronary artery disease	7 (13.5%)	3 (12.5%)	0.8
Peripheral artery disease	7 (13.5%)	6 (25%)	0.2
Smoker or past smoker	29 (57%)	19 (79%)	0.07

Results

Demographic data, risk factors, comorbidities, anatomical status

There were not significant differences between the two groups of patients in terms of demographic data, risk factors, and comorbidities, except for a higher percentage of octogenarians in the TIA group (Table I). There were no differences in terms of degree of carotid stenosis at the operated side, of status of the contralateral internal carotid artery and of type of intervention (primary or secondary, Table II).

Clinical details

Among patients presenting with TIA, 28 had crescendo TIAs and 23 had a recent TIA. Mean time interval between the onset of symptoms and the intervention was 22.6 hrs. (SD 13.7).

In stroke group, two patients had a stroke in evolution, eight patients had a recent major non disabling stroke and 14 patients had a recent minor stroke. Mean preoperative NIHSS score was 4.7 (SD 3.2). Mean time interval between the onset of symptoms and the intervention was 52.5 hrs. (SD 28.7).

Intraoperative details

Local anaesthesia or CoPaGeA with clinical monitoring were used in 13 interventions in the TIA group (25%) and in 7 cases in the stroke group (29%; $p=0.7$). Shunt in-

TABLE II.—*Anatomical features.*

	TIA group (Pts. 51)	Stroke group (Pts. 24)	p
Degree of stenosis			
— 60-80%	10 (19.5%)	6 (25%)	0.3
— >80%	37 (72.5%)	12 (50%)	0.07
— Near-occlusion	3 (6%)	2 (8%)	0.5
— Thrombosis	1 (2%)	4 (16.5%)	0.07
Contralateral occlusion	3 (6%)	-	0.2

sertion rates were similar between the two groups (33% TIA group and 41% stroke group, $p=0.4$), with no differences in the type of anaesthesia. For arterial reconstruction, a wide use of patch closure was noted in both groups (84% TIA group and 83% stroke group, $p=0.3$); the remaining patients had primary closure.

Early results

Two perioperative deaths occurred, both in the stroke group, in one case in a patient operated on for minor stroke who died in first postoperative day for an acute respiratory failure, the other case due to a fatal stroke (preoperative NIHSS score 9, postoperative 17) in patient operated on for a tight carotid stenosis with intraoperative finding of fresh thrombosis at the carotid bifurcation.

The cumulative 30-day mortality rate was 2.7%, significantly higher in the stroke group (8.3%) than in the TIA group (no death, $p=0.03$). No postoperative cerebral haemorrhage or MI occurred.

TABLE III.—*Univariate analysis for NIHSS score improvement at 30 day in stroke group.*

Risk factor	NIHSS improvement	P
Female gender	5/9 (55%)	0.8
Male gender	9/15 (60%)	
CAD	2/3 (66%)	0.7
No CAD	12/21 (57%)	
PAD	5/6 (83%)	0.1
No PAD	9/18 (50%)	
Arterial hypertension	10/16 (62%)	0.5
No arterial hypertension	4/8 (50%)	
Diabetes	6/7(85%)	0.08
No diabetes	8/17 (47%)	
Preop. NIHSS <5	7/15 (46%)	0.1
Preop. NIHSS >5	7/9 (77%)	
Symptoms' onset <48 hrs.	6/10 (60%)	0.8
Symptoms' onset >48 hrs	8/14 (53%)	
Stroke in evolution	2/2 (100%)	0.07
Minor stroke	9/14 (65%)	
Major stroke	3/8 (39%)	
Local or CoPaGeA anesthesia	4/7 (57%)	0.9
General anaesthesia	10/17 (58%)	
Shunt insertion	4/10 (40%)	
No shunt insertion	10/14 (71%)	0.1
Patch closure	13/22 (59%)	
Primary closure	1/2 (50%)	0.8

In the TIA group, one perioperative major stroke occurred in a patient with crescendo TIAs operated on for left internal carotid artery near-occlusion. The intervention was performed under local anaesthesia with shunt insertion due to the occurrence of a neurological deficit after 11 min. of carotid clamping and complete recovery after shunting. Patch closure was performed and intraoperative completion angiography demonstrated patency of the operated internal carotid artery and intracranial vessels. On first postoperative day the patient developed severe aphasia (NIHSS 4) despite the patency of extra and intracranial internal carotid artery assessed by angio-CT scan. At discharge on the 10th postoperative day, the patient's clinical status was unchanged and a new CT scan showed the presence of limited left cortical brain infarction.

Cumulative 30-day stroke and death rate in TIA group was 1.9%.

At univariate analysis for 30-day stroke and death rate in TIA group, none of the

examined factors were found to be significant.

In the stroke group, the mean postoperative NIHSS score was 3.9 (SD 3.7), significantly reduced in comparison with preoperative values ($p < 0.001$; 95% CI 0.1-1.7). In surviving patients in the stroke group NIHSS value improved in 13 cases, with a mean improvement of 2 points (SD 0.9); in 8 cases the value remained unchanged, while in the remaining case it declined from 2 to 4.

At univariate analysis for factors affecting NIHSS score improvement at 30 days, none of the examined factors were found to significantly affect this outcome (Table III).

Follow-up results

Mean duration of follow-up was 34 months (standard deviation 28.1); 71 patients (94.5%) had their follow-up completed. During follow-up five deaths occurred, three in the stroke group and two in the TIA group. The causes of deaths in the stroke group were recurrence of stroke in one case and acute myocardial infarction in two cases; in the TIA group one patient died for a bladder cancer and the other patient from a fatal cerebral haemorrhage.

In the TIA group neither ipsilateral nor contralateral stroke was recorded. One patient had a new ipsilateral TIA at 9 months and significant restenosis of the operated internal carotid artery was found and re-intervention was planned, but the patient suffered from a fatal cerebral haemorrhage prior to the scheduled procedure. Another patient had a TIA from a mild-to-moderate stenosis of contralateral internal carotid artery at 20 months and underwent elective contralateral CEA.

In the stroke group, as previously noted, one patient suffered from a fatal recurrent ipsilateral stroke at one month.

Cumulative estimated stroke-free survival rate at 48 months was 89.7%; the corresponding figures in the TIA and stroke groups were 95.1% (SE 0.03) and 79.2% (SE 0.08), respectively ($p = 0.02$; log rank 5.1; Figure 1)

Discussion

The first experiences in the treatment of “acute” carotid artery stenosis were described in early ‘60s and were characterized by poor results, mainly due to postoperative intracranial haemorrhage. 9-11 As a consequence, in the following 20 years the avoidance of urgent CEA was commonly accepted worldwide and the intervention was generally delayed up to six weeks after the clinical event.¹²

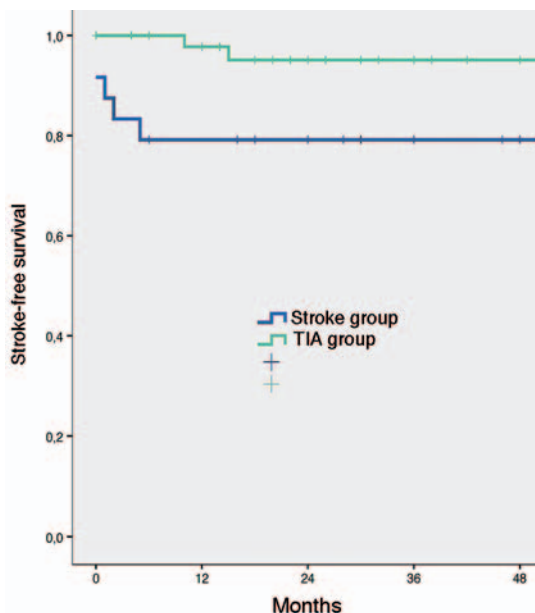
In recent years, however, significant improvements in medical, surgical and anesthesiological techniques and the creation of territorial care networks for the treatment of acute stroke has raised interest in the surgical treatment of patients with unstable neurological symptoms.

In this study we have analyzed our experience in the treatment of “acute” carotid artery stenosis, both in patients with recent/crescendo TIAs and in patients with acute stroke.

In the presence of recent or crescendo TIA, the role of surgical intervention has already been described by several studies. TIA represents a significant warning sign for further, severe neurological events, with a risk of stroke of 5% in the first 48 hours and 10% within three months.¹³ In patients with severe or moderate carotid stenosis on the affected hemisphere, the risk increases to 6% in the first 48 hours and to 20% within three months¹⁴ and becomes even higher in the presence of crescendo TIAs.

On the basis of these data, the indication for urgent CEA in patients with recent/crescendo TIAs seems compelling considering that in most patients the ischemic episode is caused by a high grade unstable stenosis, with morphologic features of high-risk for intracranial embolization. These were our criteria of the feasibility for surgical intervention, similar to those adopted in many clinical studies¹⁵⁻¹⁷, which report good results in this selected subgroup of patients at high-risk for early recurrent neurological events.

Our results in the TIA group were good, with a satisfactory 30-day stroke and death



Months	0	12	24	36	48
TIA group (n. at risk)	23	17	14	9	7
with SE (%)	5%	8%	8%	8%	8%
Stroke group (n. at risk)	43	42	29	18	12
with SE	2%	2%	3%	3%	3%

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5,157	TI 1	,023

Test of equality of survival distributions for the different levels of TIA

Figure 1.—Estimated stroke-free survival rate at 48 months in TIA group and stroke group with number patients at risk.

rate of 1.9% and only one postoperative stroke that occurred in a patient operated on for internal carotid artery near occlusion.¹⁸ In our experience, we usually operate on patients with near occlusion only in the presence of neurological symptoms.

As expected, our results in stroke patients were poorer than those obtained in TIA patients, with a mortality rate of 8.3%, confirming the increased perioperative risk in this subgroup of patients already described in other studies and reviews.^{4,5} However we found a significant and encouraging improvement in postoperative NIHSS score in more than 50% of our surviving population

and only in one case there was a slight impairment. The risk of CEA in patients with stroke in evolution in contemporary series has been reported to be significant, with a threefold higher operative risk in comparison with patients operated on for recent stable stroke⁵; however, in our series, the two patients with stroke in evolution had a favourable outcome, significantly improving their NIHSS score values in postoperative period.

There were no postoperative intracranial haemorrhage, possibly explained by the careful preoperative diagnostic assessment of patients and particularly by the evaluation of the status of cerebral parenchyma, with the exclusion from surgery of patients with large (>1 cm) new ischemic areas.^{19,20}

During follow-up we found a significant difference between the TIA and stroke groups in terms of long-term survival, both related to the higher perioperative mortality in the stroke group suggesting these patients to have a more severe systemic disease. Follow-up results in terms of neurological outcomes were satisfactory, with low rates of new events in both groups, confirming the long-term effectiveness of CEA also in these subgroups of patients.

A crucial point in the management of unstable neurological patients is the strict collaboration with the neurologist who should be, in our opinion, the team leader in the decision making process. This was also our strategy and it was supported by an effective network between the local healthcare system and our hospital. This is further demonstrated by the reduced delay between symptom onset and surgical intervention, ranging from 22 hours in the TIA group to 52 hours in the stroke group, different from what is reported in contemporary series, where unacceptable delays in diagnosis and intervention are described in most patients.²¹

Conclusions

Urgent CEA in patients with recent/crescendo TIA provided in our experience

excellent results, with low rates of perioperative and late stroke. In selected patients with acute stroke early surgery seems to provide acceptable results.

References

1. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Fox AJ, Taylor DW, Mayberg MR, Warlow CP, Barnett HJ for the Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361: 107-16.
2. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittlemore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ, Caplan RL, Kresowik TF, Matchar DB, Toole JF, Easton JD, Adams HP, Brass LM, Hobson RW, Brott TG, Sternau L. Guidelines for Carotid Endarterectomy: A Statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1998; 29: 554-62.
3. Halliday A, Mansfield A, Marro J, et al, for MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 363: 1491-502.
4. Karkos CD, Hernandez-Lahoz I, Naylor AR. Urgent carotid surgery in patients with crescendo transient ischaemic attacks and stroke-in-evolution: a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37: 279-288.
5. Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke* 2009;40:e564-e572;
6. Dorigo W, Pulli R, Barbanti E, Azas L, Troisi N, Pratesi G, Alessi Innocenti A, Pratesi C. Carotid endarterectomy in patients with acute neurological symptoms: a case-control study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2007 Jun;6(3):369-73.
7. Amantini A, Bartelli M, de Scisciolo G, Lombardi M, Macucci M, Rossi R et al. Monitoring of somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy. *J Neurol* 1992; 239: 241-47.
8. Bevilacqua S, Romagnoli S, Ciappi F, Lazzeri C, Gelsomino S, Pratesi C, et al. Anesthesia for carotid endarterectomy: the third option. Patient cooperation during general anesthesia. *Anesth Analg* 2009; 108: 1929-36.
9. Wylie EJ, Hein MF, Adams JE. Intracranial haemorrhage following surgical revascularization for treatment of acute strokes. *J Neurosurg* 1964; 21: 212-18.
10. Rob CG. Operation for acute completed stroke due to thrombosis of the internal carotid artery. *Surgery* 1969; 65: 862-65.
11. Blaisdell WF, Clauss RH, Gailbraith JG, Imparato AM, Wylie EJ. Joint study of extracranial arterial occlusion. *JAMA* 1969; 209: 1889-95.
12. Beebe HG. Surgery for acute stroke. *Semin Vasc Surg* 1995; 8: 55-62.
13. Johnston SG, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284: 2901-6.
14. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, Buchan AM, Barnett HJ. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ* 2004; 170: 1105-9.

15. Schneider C, Johansen K, Koningstein R, Meitzner C, Oettinger W. Emergency carotid thrombendarterectomy: safe and effective. *World J Surg* 1999; 23: 1163-67
16. Peiper C, Nowack J, Ktenidis K, Hopstein S, Keresztury G, Horsch S. Prophylactic urgent revascularization of the internal carotid artery in the symptomatic patients. *VASA* 2001; 30: 247-51
17. Huber R, Muller BT, Seitz RJ, Siebler M, Modder U, Sandmann W. Carotid surgery in acute symptomatic patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003; 25: 60-67
18. Morgenstern LB, Fox AJ, Sharpe BL, Eliasziw M, Barnett HJ, Grotta JC. The risks and benefits of carotid endarterectomy in patients with near occlusion of the carotid artery. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Neurology* 1997; 48: 911-15
19. Fiorani P, Sbarigia E, Speziale F, Zaccaria A, Gianoni MF. Indicazioni al trattamento chirurgico nell'ischemia cerebrale acuta. In Pratesi C, Pulli R Eds. *Le carotidopatie extracraniche*. Edizioni Minerva Medica, Torino 2002; 42-45
20. Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, del Zoppo GJ, Furlan A, Goldstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski TG, Marler JR, Hademenos GJ; Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for early management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-83
21. Gladstone DJ, Oh J, Fang J, Lindsay P, Tu JV, Silver FL, Kapral MK. Urgency of carotid endarterectomy for secondary stroke prevention: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. *Stroke* 2009;40;2776-2782.

US diagnostic criteria of abdominal aortic aneurism diagnosis and follow-up

S. MICHELAGNOLI, E. CHISCI, L. ERCOLINI, E. BARBANTI, P. FROSINI

An abdominal aortic aneurysm (AAA) is described as a focal dilatation of the abdominal aorta when the diameter is more than 3 cm. It could be fusiform or saccular in shape and etiopathogenesis is various.

It has been demonstrated that the risk of rupture for an AAA of 3.0 cm is less than 4% over 5 years; this risk, however, substantially increases for AAA's with larger diameters. The major complication of AAA is rupture. Depending on the geographical location of the population screened, the AAA prevalence is between 1-5% of general population.¹

Diagnosis¹

Color Duplex Ultrasound (CDU) for the detection of AAA has been shown to be sensitive (almost 100%), specific (almost 100%), and relatively simple to perform. An appropriated trained physician can identify AAA accurately and quickly at the bedside. CDU is the best option for detecting and measuring aneurysm size and it is safe, non-invasive and relatively inexpensive. A disadvantage of CDU is that the aorta cannot be visualized properly due to obesity

*Department of Surgery
Vascular and Endovascular Surgery Unit
"San Giovanni di Dio Hospital", Florence, Italy*

or bowel gas in a minority of patients and there is certain variability in the reproducibility of CDU among different operators, laboratories and devices used. A 3.5 MHz transducer is adequate for most abdominal scanning, including imaging of the aorta. A lower frequency may be needed in large patients, and a higher frequency will give more detail in thin ones. The aorta and iliac arteries are measured from outer wall to outer wall including thrombus. The AAA diagnosis performed by CDU should describe dimension, shape and particular characteristics, which can be associated with the risk of rupture such in case when dishomogeneous thrombus, blebs, blister and a rapid growing AAA between two different control (5 mm in 6 months) are present. CDU can give important information regarding AAA neck configuration, iliac access, renal arteries and internal iliac arteries which could be helpful (even if not always) to direct the selection of the type of treatment: an endovascular aortic repair (EVAR) or an open repair (OR). Anyway, CDU alone, is not suitable for the pre-operative work-up of an AAA patient and other imaging modalities will therefore have to be used.

Corresponding author: S. Michelagnoli, Department of Surgery, Vascular and Endovascular Surgery Unit "San Giovanni di Dio Hospital", Florence, Italy.

Follow-up

Follow-up of an AAA could be differentiated in follow-up in operated patients or those non-operated.

In case of non-operated patients with a AAA, the guidelines recommend:

— AAA's 3.0-4.0 cm in size require yearly ultrasound surveillance, with half-yearly follow-up if enlargement is noted to be greater than 10% per year;

— AAA's 4.0-5.5 cm in size require 3-6 monthly abdominal ultrasound, with discussion of the possible future necessity for surgery with the patient and family;

— Development of any new symptoms requires urgent referral to a vascular surgeon.

CDU has been used in the screening programme and in fact the UK Small Aneurysm Study² has recently demonstrated that asymptomatic AAA less than 5.5 cm are best treated conservatively when followed-up by CDU. CDU screening is recommended in men over 65 years or in an older male/female with family history of AAA. Further research is needed to better understand the risk of rupture of each AAA since it has been shown that simple association of aneurysm diameter with the probability of rupture is not sufficient, and other parameters may also play a role in causing or predisposing to AAA rupture. In fact small aneurysms (<2 ruptures per 100 person-years if AAA between 3-5.5 cm) are known that sometimes are subject to rupture.

In case of an operated AAA it has been reported that the durability of an OR of AAAs, established with long-term follow-up studies, is excellent, so good that there is little requirement for long-term surveillance, in contrast with EVAR.

Anyway CDU for the follow-up of patients following OR is recommended to evaluate if a local complication is occurred such as para-anastomotic aneurysms (true and false), graft infection or limb stenosis/occlusion.

On the contrary follow-up for patients

received EVAR is mandatory and completely different. Lifelong follow-up is recommended for all patients following EVAR, the primary goal being prevention of aneurysmal sac rupture. The standard surveillance program following EVAR includes assessment of device placement, sizing of the residual aneurysm sac, graft stenosis/occlusion, and identification and characterization of endoleak. With long-term follow-up, surveillance also includes assessment for device migration or aneurysm development in adjacent segments of the aorta over time. Classification of endoleak is particularly important, as approach to management varies by endoleak type. Type II endoleaks do not routinely require treatment with a secondary intervention unless there is expansion of the AAA sac, while Type I and III endoleaks generally require re-intervention. CDU provides unique hemodynamic data that can be used to classify some endoleaks especially those with low flow, a stenosis/kink in the limb and access site-related problems.

While contrast-enhanced computed tomography (CTA) has long been considered the gold standard following EVAR, there is an emerging role for vascular laboratory in follow-up after EVAR. CDU is gaining a growing foothold in the post-EVAR surveillance field. Identification of reliable and accurate alternatives to CTA for surveillance after EVAR is particularly important given the potentially nephrotoxic contrast dye load and radiation exposure required for CTA surveillance.

Conclusions

CDU is the technique of choice for detecting and screening AAA. Follow-up of the majority of patients with a AAA <5.5 should be performed by CDU except for selected cases where other diagnostic tools could be required.

Follow-up of patients operated on AAA is mandatory either in case of OR or EVAR. Surveillance regimen should be based on

CDU and supported by a post-operative Dyna-CT or CTA when a complication or a diagnostic doubt occurs³.

References

1. Moll FL, Powell JT, Fraedrich G, et al; European Society for Vascular Surgery. Management of abdominal aortic aneurysms clinical practice guidelines of the European society for vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Jan;41 Suppl 1:S1-S58.
2. UK Small Aneurysm Trial Management Committee. Facts and not fiction: the small aneurysm trials do not justify early surgical intervention. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004 Aug;28(2):227.
3. Nordon IM, Karthikesalingam A, Hinchliffe RJ, et al. Secondary interventions following endovascular aneurysm repair (EVAR) and the enduring value of graft surveillance. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2010;39:547-54.

Haemodynamic Doppler evaluation

C. DEANE

Introduction

In order to understand and use Doppler ultrasound images, the radiologist, sonographer or technician should be aware of the way in which blood flow phenomena contribute to the images.

Doppler measurements of the circulation are usually made from the sonogram, which shows the distribution of velocities in the sample volume and the change in velocities over time - the flow waveform. Combined with measurements of vessel cross-section, velocity measurements can give a measure of volume flow although this needs care and is fraught with possible errors.

Flow waveforms

The action of the heart causes pulsatile flow in large arteries. Flow in some veins is pulsatile caused by the changing pressure in the right heart opposing flow. The **flow waveform** describes the time changing nature of flow. Arterial flow usually shows high systolic velocities with lower flow in diastole. There may be no flow or reverse flow in diastole if peripheral resistance is high (Figure 1). The shape of the flow waveform is dependent on upstream, local

and downstream factors, but in specific vascular beds may be predominantly dependent on, for example, distal resistance.

King's College Hospital, London, UK

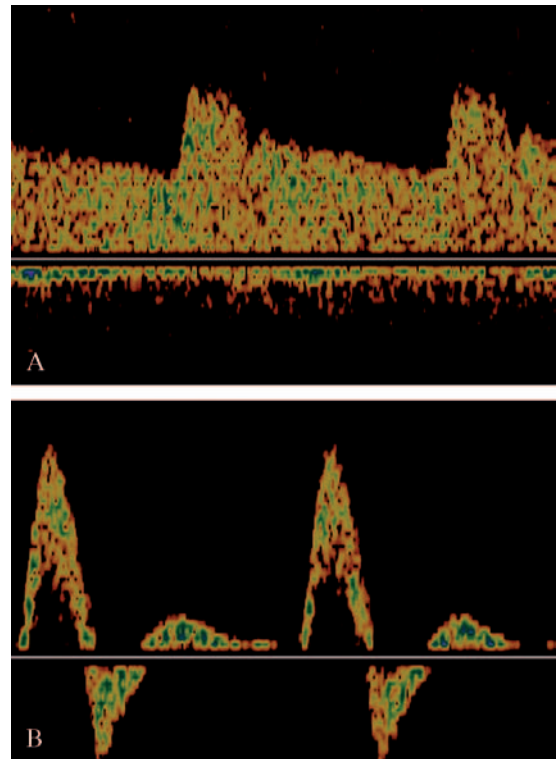


Figure 1.—Flow waveform of: A) Internal carotid artery. B) Common femoral artery.

Corresponding author: C. Deane, King's College Hospital, London, UK.

TABLE I.—Some common flow waveform descriptive indices

Index	Definition	Index derived from figure 2
Resistive Index (RI)	Peak systolic velocity - minimum diastolic velocity Peak systolic velocity	$\frac{S-D}{S}$
Pulsatility Index (PI)	Peak systolic velocity - minimum diastolic velocity Time averaged maximum velocity	$\frac{S-D}{M}$
S/D ratio	Peak systolic velocity End diastolic velocity	$\frac{S}{D}$

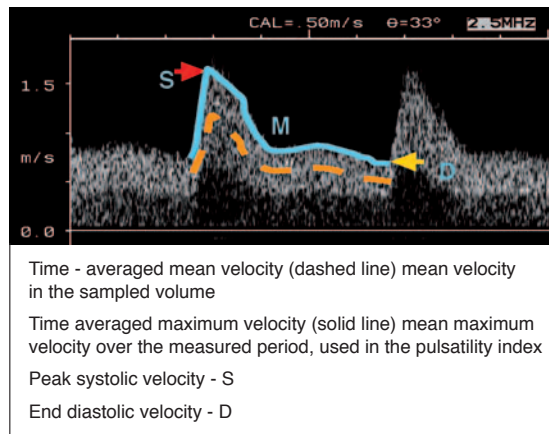


Figure 2.

Flow waveform analysis

The shape of the spectral display flow waveform can be characterized by one of several indices of which the most common are Pulsatility Index, Resistive Index and S/D ratio defined in Table I. These are all based on the outline shape of the waveform, the maximum frequency/envelope, and are, at best, fairly crude measures of flow waveform shape. They do serve to put numerical values on the flow waveform in order to categorize gross changes in flow. They have the advantage that they are non-dimensional, and so are not affected by errors in measuring absolute velocities. Other descriptive measurements of the flow waveform shape include the acceleration of the systolic upstroke, and noting of a feature, for instance of a post-systolic 'notch' in the waveform (Figure 2).

Measurement of volume flow

Conventional Doppler volume flow measurements require mean velocity and vessel area (or diameter if the vessel is circular in cross-section). Errors in mean velocity can occur if:

- if the vessel is not sampled uniformly across its area,
- if a high wall filter is used (low velocities will be removed and the mean artificially raised)
- if adjacent vessels are included in the sample volume

Errors in diameter can arise from the limited spatial resolution, errors in placing the cursors and errors if the true diameter isn't imaged. For example, an error of 0.5mm in measuring a vessel of diameter 3mm leads to errors of over 30%. In combination with velocity measurement errors, volume flow errors of 50% or more are possible.

If volume flow measurements are being attempted it is prudent to be aware of possible errors and to conduct tests to ensure results are reproducible.

Flow within bifurcations, curvature, arteriovenous fistulas, aneurysms and stenoses

Bifurcations

The flow at bifurcations is often complex with the presence of a time varying region of flow separation and strong secondary flows. Velocities are usually highest at the dividing wall with flow separation likely at the opposite wall. The extent and duration of the region of separation is dependent on

several factors, including the angle of bifurcation. These factors can make it difficult to measure velocity components accurately within the bifurcation region. The waveform becomes more ordered (due to the gradual damping of secondary flow) distally.

Curvature

Curvature can cause skewing of the velocity profiles and, if severe enough to cause kinking, can give rise to narrowing. In severe cases, accurate interpretation of the color image may be difficult and can produce errors in the measurement of flow velocity vectors.

Aneurysms and pseudoaneurysms

Flow in aneurysms is typified by large secondary flows due to the sudden increase in cross-sectional area and increase in local static pressure. Swirling, multi-directional flow is often seen in the color image. The Doppler spectrum may show disordered flow depending on the position of the sample volume. Pseudoaneurysms also often show evidence of a swirling flow pattern which may be cyclic. The artery feeding the pseudoaneurysm demonstrates forward flow in systole and complete reversal of flow in diastole (Figure 3).

Arteriovenous fistulas

Whether created intentionally or not, arteriovenous fistulas present a path of low resistance between an artery and vein. Doppler findings usually show a high velocity low pulsatility flow waveform in the artery leading to the fistula (Figure 4) with disturbed flow at the artery-vein junction. Flow here is usually turbulent, with a large pressure drop as high velocity flow is turned through 180° into the vein. Further along the vein, flow becomes ordered and may show arterial like pulsations.

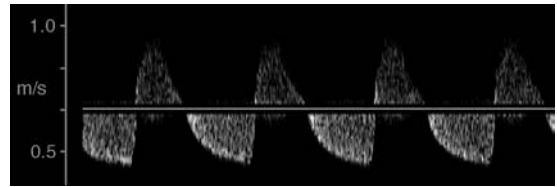


Figure 3.—Flow waveform of pseudoaneurysm tract

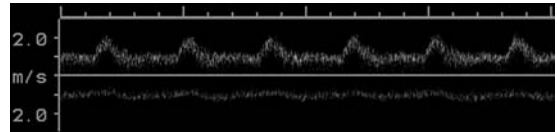


Figure 4.—Flow waveform in an artery leading to a fistula. The venous flow from the fistula is seen below the baseline.

Stenoses

Many practical and theoretical studies have been made of the flow through stenoses and the ability of Doppler ultrasound to detect the presence and severity of the stenosis. Velocity changes through stenoses can lead to flow disturbances which, if severe enough, result in a distal pressure loss and inadequate blood supply to distal tissue. In the carotid arteries, it is thought that turbulent flow arising from stenoses may be a contributing factor in the formation of emboli. In the peripheral arteries, the pressure drop across the stenosis limits the supply of blood to distal tissue. In the renal arteries, the pressure drop can lead to renal hypertension.

The effects of a stenosis can be measured by Doppler ultrasound either directly by examining velocity changes at the stenosis site or indirectly by measuring flow waveform changes downstream.

A stenosis may be identified by the presence of a stenotic jet in which velocities are increased and in which there is little spectral broadening due to the plug-like flow profile. Distally, there is an area of disturbed flow of turbulence as the jet dissipates into the post-stenotic lumen. In stenoses up to 50% diameter, however, flow disturbances are not generally a reliable guide because the Doppler characteristics associated

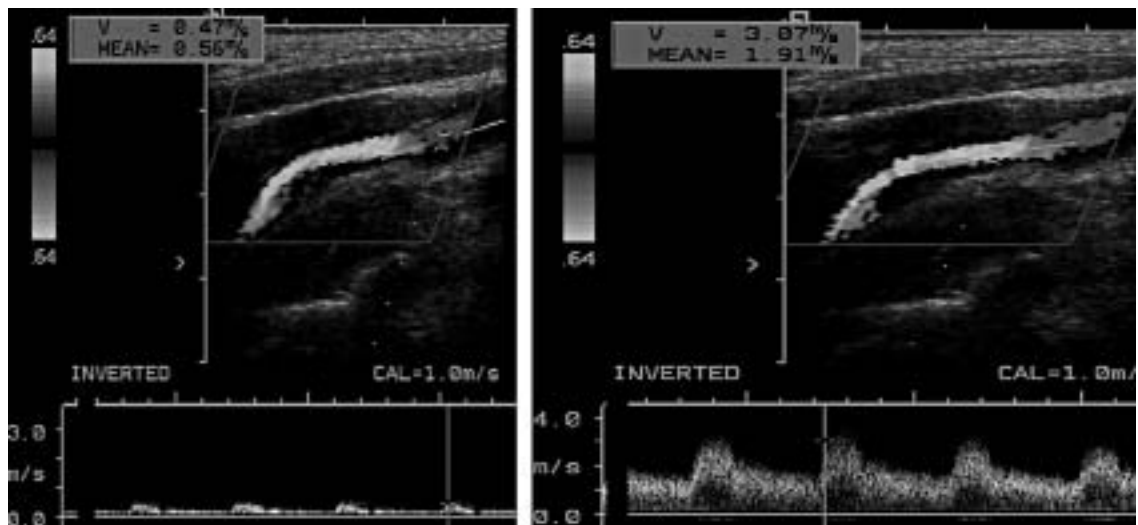


Figure 5.—Velocity increase through an internal carotid artery stenosis.

with low level of turbulence (some spectral broadening and chaotic color flow image arising from multi-vector flow) can be artificially created by the user. Criteria for velocity increases have been obtained empirically and have shown to be reliable in, for example, disease of the internal carotid artery (Figure 5). It may be that the only evidence obtained in some abdominal sites is a high velocity; in such extreme cases, there is no need to try to image the pre or post-stenotic flow.

If the narrowing is severe enough, the pressure loss through the stenosis causes damped flow distally. The pressure drop can be exacerbated by increasing blood flow through the stenosis. The distal flow waveform may be affected by many factors, however, of which the stenosis is only one.

Venous flow

Compared with arterial flow, venous flow is characterized by lower velocities, pulsatility which depends on downstream pressure changes, and by low pressure vessels which are often readily compressed.

Because of the lower velocities, scanner settings for Doppler investigation of veins may have to be changed from those used

for arterial flow. Typically a lower pulse repetition frequency and more persistence is used to enhance the venous signals. The amount of pulsatility varies considerably depending on the site being measured. Veins in the upper abdomen exhibit fluctuations due to back pressure changes from the right atrium. These may be further modulated by changes in intra-thoracic pressure caused by breathing. Further away from the heart (in the iliac veins for instance) the breathing changes dominate. In the extremities (the tibial veins for instance), there may be little natural variation in velocity. Changes can be induced by asking the patient to cough or, in the exceptionally talented patient, getting them to perform a Valsalva manoeuvre. Flow may be augmented by squeezing a limb.

The presence of naturally occurring changes in phase with breathing or the right heart is an indication that there is no major occlusion or thrombosis between the superior vena cava and the site of measurement. Bilateral differences (for instance a right femoral vein with fluctuations, a left femoral vein with constant velocity) give cause for suspicion that one side has thrombus present.

Venous reflux in legs is readily demonstrated by Doppler ultrasound. With the patient standing, a squeeze of the subject's

calf sends blood up towards the heart. If the venous valves are functioning adequately, release of the calf causes a slight backflow (as blood descends under gravity) which is quickly checked by closure of the valves. In cases of incompetent valves, blood is flows back down the leg.

In patients with high venous pressure, the velocity fluctuations caused by the action of the right heart are transmitted better through the veins, with less damping. The

sudden changes in venous velocity may give the impression of arterial flow in cases where the anatomy is unclear. Careful study of the spectral display can usually clarify flow events.

References

1. Oates CP, Cardiovascular Haemodynamics and Doppler Waveforms Explained. Greenwich Medical 2001

Basic arterial ultrasound examination

F. ACCORSI

*Centro di Ricerca e Formazione
in Ecografia Internistica Interventistica
e Vascolare
Ospedale Maggiore, Bologna*

Ultrasonography is a reliable tool for the detection of arterial lesions in peripheral arterial disease (PAD) and could be used routinely in the evaluation of patients with lower limb arterial disease. Ultrasound (US) technique uses painless sound waves (with frequencies higher than the human ear can detect) that bounce off of blood vessels.

The US examinations aimed at assessing the status of a patient's PAD are: 1) ankle/brachial index (ABI) and 2) color duplex ultrasonography (CDU).^{1, 2}

The resting ABI compares the blood pressure obtained with the handheld Doppler in the dorsalis pedis or posterior tibial artery with the blood pressure in the brachial artery. This test has only 2 requirements: 1) a handheld continuous-wave Doppler ultrasonic probe; 2) a sphygmomanometer.

The ABI should be used to establish the diagnosis and the severity of extremity arterial stenoses: an ABI ≥ 0.90 is considered normal, >0.40 to <0.90 reflects mild to moderate PAD, and ≤ 0.40 suggests severe arterial occlusive disease. This test has some benefits (it is a quick and cost-effective way to establish or rule out the lower extremity PAD diagnosis) and some limitations (it may not be accurate when systolic blood pressure cannot be abolished by inflation of

an air-filled blood pressure cuff as it occurs in elderly or diabetic patients: in this case the ankle arteries may have calcification and the Doppler signal does not disappear at high pressure).³

CDU combines pulsed Doppler flow information and conventional imaging information. Pulsed Doppler measures how sound waves bounce off moving objects and allows the assessment of velocity waveforms. Gray-scale and color coded images show the structure of blood vessels, indicate the presence of plaques and help in defining the hemodynamic significance of the lesion.^{4, 5} So CDU can establish the lower extremity PAD diagnosis as well as the anatomic localization and the severity of the stenosis.

Peripheral arterial sonography should be performed with a real-time scanner with a linear array (at a frequency of 7.5-10 MHz) or curved array transducer (at a frequency of 3.5-5 MHz) equipped with pulsed Doppler and color Doppler capability.

Normal peripheral arteries have flow waveforms that are triphasic, a feature that corresponds to: 1) a forward flow during

Corresponding author: F. Accorsi, Centro di Ricerca e Formazione in Ecografia Internistica Interventistica e Vascolare, Ospedale Maggiore, Bologna.

systole resulting in peak systolic velocity (typically less than 125 cm/sec); 2) reversed flow in early diastole; 3) forward flow again before a subsequent heartbeat that reflects elastic recoil of vessel walls.

Waveform has a typical high resistance shape. The amount of flow during diastole is determined by the degree of dilation in the distal arterioles.⁶⁻⁸

Arterial segments to be studied are: iliac, femoral, popliteal, tibioperoneal and dorsalis pedis arteries.^{9, 10}

a) external iliac arteries: the entire length of these arteries should be examined with the recording of flow velocity.

b) femoro-popliteal arteries: the entire length of the common femoral, superficial femoral and popliteal arteries should be examined with the recording of the velocity waveforms. The origin of the profunda femoral artery should also be examined.

c) tibio-peroneal arteries: an attempt should be made to assess the entire length of these vessels.

Duplex ultrasound of lower extremities can be used to diagnose the location and degree of stenosis: a high velocity jet and a high-frequency signal during systole and diastole directly over the stenotic segment are revealed, because the stenosis increases the velocity of flow.

The criterion commonly used to diagnose a stenosis greater than 50% diameter is: peak systolic velocity (PSV) ratio within or beyond the stenosis compared with the adjacent upstream segment greater than 2. The PSV ratio within the stenosis compared with the adjacent segment classifies peripheral arterial stenoses better than absolute PSV measure. For example, PSV ratios of 2 and 7 correspond to stenoses greater than 50% and greater than 90%, respectively.

Waveforms recorded just distal to the stenosis are monophasic in the absence of reversed component.

So the characteristic duplex US features of the arterial stenosis include: color disturbance, elevated velocities, spectral broadening and poststenotic waveforms.

The criteria used to diagnose an arterial occlusion are: absence of flow with no

spectral Doppler waveform and monophasic waveforms recorded distal to the occlusion, in the absence of reversed component.

The sensitivity and specificity for the diagnosis of stenoses greater than 50% diameter from the iliac arteries to the popliteal arteries are approximately 90% to 95%.

CDU has some limitations: the sensitivity of CDU is diminished for detecting stenoses downstream from a proximal stenosis and extensive calcification can also obscure flow and produce incomplete examinations.

Accuracy is diminished in examinations of the iliac arteries (due to bowel gas and tortuosity of the iliac vessels) and distal vessels.¹¹⁻¹³ Contrast-enhanced duplex scanning improves the US scan investigation of crural arteries so the number of arterial segments that are not seen, in routine duplex scanning, is significantly reduced.¹⁴

References

1. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic) Journal of the American College of Cardiology 2006; 6: 1239-312.
2. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). J Vasc Surg 2007; 45 Suppl S: S5-67.
3. Premalatha G, Ravikumar R, Sanjay R et al. Comparison of color duplex ultrasound and ankle-brachial pressure index measurements in peripheral vascular disease in type 2 diabetic patients with foot infections. J Assoc Physicians India 2002; 50:1240-4.
4. Kohler TR, Nance DR, Cramer MM, et al. Duplex scanning for diagnosis of aortoiliac and femoropopliteal disease: a prospective study. Circulation 1987; 76:1074-1080.
5. Pellerito JS. Current approach to peripheral arterial sonography. Radiol Clin North Am. 2001; 39:553-567.
6. Polak JF. Arterial sonography: efficacy for the diagnosis of arterial disease of the lower extremity. AJR. 1993; 161:235-243.
7. Polak JF, Karmel MI, Mannick JA, et al. Determination of the extent of lower-extremity peripheral arterial disease with color-assisted duplex sonography: comparison with angiography. AJR 1990; 155:1085-1089.
8. Ranke C, Creutzig A, Alexander K. Duplex scanning of peripheral arteries: correlation of the peak velocity ratio with angiographic diameter reduction. Ultrasound Med Biol 1992; 18:433-440.
9. Alexander JQ, Leos SM, Katz S. Is duplex ultrasonography an effective single modality for the preoperative evaluation of peripheral vascular disease? J Am Surg 2002; 68(12):1107-10.
10. Hofmann WJ, Walter J, Ugurluoglu A, Czerny M,

- Forstner R, Magometschnigg H. Preoperative high-frequency duplex scanning of potential pedal target vessels. *J Vasc Surg* 2004; 39 (1):169-75.
11. Moneta GL, Yeager RA, Antonovic R, Hall LD, Caster JD, Cummings CA, Porter JM. Accuracy of lower extremity arterial duplex mapping. *J Vasc Surg* 1992; 15 (2):275-83.
 12. Koelemay M J, Denhartog D, Prins M H et al. Diagnosis of arterial disease of the lower extremities with duplex ultrasonography. *British Journal of Surgery* 1996; 83:404-409.
 13. Larch E, Minar E, Ahmadi R, Schnürer G, Schneider B, Stümpflen A, Ehringer H. Value of color duplex sonography for evaluation of tibioperoneal arteries in patients with femoropopliteal obstruction: a prospective comparison with anterograde intraarterial digital subtraction angiography. *J Vasc Surg* 1997 *J Vasc Surg*; 25(4):629-36.
 14. Coffi SB, Ubbink DT, Zwiers I, van Gorp JA, Hanson D, Legemate DA. Contrast-enhanced duplex scanning of crural arteries by means of continuous infusion of Levovist. *J Vasc Surg* 2004; 39 (3): 517-22.

Carotid and vertebral dissection

F. ACCORSI

Cervical-artery dissection (CAD), a major cause of cerebral ischemia in young adults, is defined as the splitting of the arterial wall of the carotid or vertebral artery.

CAD can lead to various clinical symptoms, some of which are benign (headache, neck pain, Horner's syndrome, and cranial-nerve palsy) but most patients have a stroke or transient ischemic attack.¹

CAD dissection is associated with hematoma in the wall of carotid or vertebral artery, secondary either to an intimal tear or to direct bleeding within the arterial wall caused by ruptured vasa vasorum. The intramural hematoma can expand towards the intima or the adventitia, resulting in a stenosis or in an aneurismal dilation of the artery.¹

CAD is a dynamic process, so the US/radiographic and clinical findings may change within days or hours: most hematomas and occlusions eventually resolve spontaneously and about one third of resulting aneurysms decreases in size.

The most common location for a spontaneous internal carotid artery (ICA) dissection is the cervical segment 3-4 cm. distal to the carotid bulb, while the vertebral artery (VA) dissections are most common in the V2-V3 segment of the artery.^{2, 3}

The typical clinical manifestation of dis-

*Centro di Ricerca e Formazione
in Ecografia Internistica
Interventistica e Vascolare
Ospedale Maggiore - Bologna*

section of the ICA is pain on one side of the head, face or neck accompanied by a partial Horner's syndrome and followed hours or days later by cerebral or retinal ischemia, while the typical clinical manifestation of dissection of the VA is pain in the back of the neck or head followed by ischemia of the posterior circulation.¹

The diagnosis of CAD is based on direct visualization of the intramural hematoma and narrowing or occlusion of the arterial lumen.

The imaging diagnosis of dissection includes digital subtraction angiography, magnetic resonance imaging and angiography (MRA), computed tomography angiography (CTA) and ultrasound (US).

Double lumen and intimal flap on angiography are pathognomonic findings of CAD, but they are only seen in less than 10% of cases. Tapered narrowing, a flameshaped occlusion, and aneurysms are considered to be diagnostic.

Although conventional angiography has been a standard modality to diagnose CAD, MRA and CTA have provided alternatives that are less invasive.

Corresponding author: F. Accorsi, Centro di Ricerca e Formazione in Ecografia Internistica Interventistica e Vascolare, Ospedale Maggiore, Bologna.

Color duplex US is commonly used as another noninvasive diagnostic method. The main US findings are:⁴⁻⁸

- a) an arterial luminal flap or false lumen (the most specific sign);
- b) bulb and/or proximal ICA hematoma or low-reflective occlusive thrombus with or without true lumen narrowing;
- c) bulb and origin of ICA with high resistance flow pattern to a stenotic hematoma in the cervical ICA segment not explored directly with the US ("indirect" sign): non-specific feature also occurring in high-grade stenosis and occlusions.

This non-specific feature is the most frequent sign and is also present in atherosclerotic or cardioembolic occlusion of the distal ICA segment. It should indicate the possibility of a dissection in an appropriate clinical setting (young patient with unilateral headache or partial Horner's syndrome and followed by cerebral or retinal ischemia).

In spontaneous ICA dissection causing ischemia the sensitivity and negative predictive value is high: sensitivity = 96% and negative predictive value = 97%. In spontaneous ICA dissection with no carotid territory ischemia (but headache, neck pain, Horner's syndrome, or palsy of the cranial nerves on the side of dissection) nearly one third of patients has normal US findings.^{9, 10}

Ultrasonographic signs specific to VA dissection (segmental dilation of the vessel, eccentric channel) are detectable in only 20% of patients while nonspecific signs (low-reflective thrombus, high-resistance spectral waveform, or absence of flow with no spectral Doppler waveform) are detectable in 92% of patients.^{11, 12}

Transcranial color Doppler cannot give specific images but may provide important information in detecting: 1) intracranial stenosis/occlusion; 2) microembolic signals that may be the harbingers of a stroke.¹³

US technique, in the follow up of CAD, is the diagnostic investigation of choice for control of progressive morphological and hemodynamic changes of extra and intracranial vessels^{14, 15} (Figure 4).

So non invasive US technique:

1. is useful in the initial assessment of patients who are thought to have a CAD (unilateral headache without focal neurology): although the site of dissection is generally not seen (the commonest location is the cervical ICA segment not explored directly with the US), an abnormal pattern of flow is identified in more than 90% of patients. A combination of extra/intracranial color Doppler provides the most useful information in the detection of ICA/VA dissections.

2. in the follow-up of CAD (a dynamic process with a rapid change of the clinical, radiological and US findings) the combination of extra/intracranial color Doppler is the diagnostic investigation of choice.

In summary, we must take into consideration the diagnosis of CAD in any ischemic stroke or transient ischemic attack in a young or middle-aged adult with no other confirmed cause. Color duplex US is very useful in the initial assessment of patients with a suspected dissection: however US diagnosis must be confirmed by a radiologic technique because the US often cannot directly explore the arterial segments affected by the dissection.

References

1. Schievink W. Spontaneous dissection of the carotid and vertebral arteries. *N Engl J Med* 2001; 12:898-906.
2. Leys D, Lucas C, Gobert M, Deklunder G, Pruvo JP. Cervical artery dissections. *Eur Neurol* 1997; 37: 3-12.
3. Marcel Arnold, MD; Marie Germaine Bousser; Gregor Fahrni, MS; Urs Fischer, MD; Dimitrios Georgiadis, MD; Joubin Gandjour, MD; David Benninger, MD; Matthias Sturzenegger, MD; Heinrich P. Mattle, MD; Ralf W. Baumgartner, MD. Vertebral Artery Dissection. Presenting Findings and Predictors of Outcome. *Stroke* 2006, 37:2499-2503.
4. Sturzenegger M. Ultrasound findings in spontaneous carotid artery dissection. The value of duplex sonography. *Arch Neurol* 1991; 48, 1057-1063.
5. Sturzenegger M, Mattle H, Rivoir A, Baumgartner R. Ultrasound findings in carotid artery dissection: analysis of 43 patients. *Neurology* 1995; 45:691-8.
6. Sidhu PS, Jonker ND, Khaw KT, Patel N et al. Spontaneous dissections of the internal carotid artery: appearances on colour Doppler ultrasound. *The British Journal of Radiology* 1997; 70: 50-57.
7. Manu S. Goyal and Colin P. Derdeyn. The diagnosis and management of supraaortic arterial dissections. *Current Opinion in Neurology* 2009, 22:80-89.
8. Mathieu H. Rodallec, Véronique Marteau, Sophie Gerber, Loïc Desmottes, Marc Zins. Craniocervical Arterial

- Dissection: Spectrum of Imaging Findings and Differential Diagnosis. *RadioGraphics* 2008; 28:1711-1728.
8. Dittrich R, Dziewas R, Ritter M, et al. Negative ultrasound findings in patients with cervical artery dissection. Negative ultrasound in CAD. *J Neurol* 2006; 253: 424-433.
 9. Benninger D, Georgiadis D, Gandjour J, Baumgartner R. Accuracy of color duplex ultrasound diagnosis of spontaneous carotid dissection causing ischemia. *Stroke* 2006; 37: 377-381.
 10. Bartels E, Flugel KA. Evaluation of extracranial vertebral artery dissection with duplex color-flow imaging. *Stroke* 1996; 27:290.
 11. Tiemo Wessels, MD, Maria Mosso, MD, Timo Krings, MD, Christof Klotzsch, MD, Judith U. Harrer, MD. Extracranial and Intracranial Vertebral Artery Dissection: Long-term Clinical and Duplex Sonographic Follow-up. *J Clin Ultrasound* 2008 *J Clin Ultrasound*. 2008 Oct;36 (8):472-9.
 12. Srinivasan J, Newell DW, Sturzenegger M, Mayberg MR, Winn HR. Transcranial Doppler in the evaluation of internal carotid artery dissection. *Stroke* 1996; 27:1226-30.
 13. Steinke W, Rautemberg W, Schwartz A, Hennerici M. Non invasive monitoring of internal carotid artery dissection. *Stroke* 1994; 25: 998-1005.
 14. Leyes D, Moulin TH, Stojkovic T, Begey S, Chavot D. Follow up of patients with history of cervical artery dissections. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5:43-9.

Us investigation of the ophthalmic artery and intracranial collateral pathways: how, when and why?

V. INCHINGOLO

Introduction

Cerebral circulation have many specific features compared to other vascular territories. One of the most important is its compensative capacity that can mitigate the effect of an arterial obstruction. We can distinguish almost two main mechanism of compel: 1) anatomical and hemodynamic, 2) functional (autoregulation). This article focuses on the first mechanism and in particular the role of Doppler in the study of cerebral collateral pathways.

General considerations

Collateral vessels formed during the prenatal period, although pathophysiological conditions may cause secondary changes. The process of collateral recruitment depends on the caliber and patency of primary pathways that may rapidly compensate for decreased blood flow and the adequacy of secondary collateral routes. Primary collateral diversion of blood flow is driven largely by haemodynamic factors. Secondary collateral recruitment derive from vascular remodeling associated with

*Department of Neurology
"Casa Sollievo della Sofferenza" Hospital
San Giovanni Rotondo, Italy*

the upregulation and local increase of angiogenic factors. The effects of arterial occlusion in the brain depends on three factors: time, extension of collaterals and site of obstruction. Sudden vascular events, such as embolic occlusion, may impose dramatic demands for collateral circulation via established pathways. On the other hand progressive or chronic obstruction of arterial flow may allow for more extensive development of auxiliary routes. Regardless of the speed of occlusion, a good outcome is possible only in the presence of good collaterals (congenital variable). Proximal arterial occlusion may threaten extensive brain regions, but well developed collaterals network may compensate rapidly as a result of the considerable network of collaterals inherent in human arterial anatomy. At distal site of the arterial tree, in terminal arteries or perforators of the basal ganglia or cortical surface, the potential for collateral compensation may be negligible.

Collateral circulation for brain perfusion is a complex network that can be divided in five main levels (Table I); from proximal to distal:

Corresponding author: V. Inchignolo, Department of Neurology "Casa Sollievo della Sofferenza" Hospital San Giovanni Rotondo, Italy.

TABLE I.—Levels of collateral circulation for brain perfusion.

Levels of Collateral Circulation for brain perfusion	
1) Extracranial to extracranial collateral pathways	- Deep cervical, vertebral, and anterior cervical arteries
2) Extracranial to intracranial collateral pathways	- Ophthalmic artery (connections with the facial, internal maxillary, and superficial temporal systems) - Ethmoidal and Anterior Deep Temporal - Inferolateral Trunk - Meningohypophysial trunk
3) Circle of Willis:	ACoA PCoA
4) Collaterals distal to the circle of Willis:	MCA - PCA convexity collaterals ACA - MCA convexity collaterals PCA - ACA convexity and pericallosal collaterals
5) Interconnected vessels of capillary network	

TABLE II.—Under normal conditions the perfusion pressure in the territory of the OA is higher than in the ipsilateral ECA territory. The direction of flow is toward the ECA territory and, therefore, the Doppler signal of the OA is positive.

Ophthalmic doppler	ECA territory	ICA territory
Positive flow (towards the probe)		

- 1) Extracranial to extracranial collateral pathways.
- 2) Extracranial to intracranial collateral pathways.
- 3) Circle of Willis (CoW).
- 4) Collaterals distal to CoW.
- 5) Interconnected vessels of capillary network.

The main application of ultrasound in evaluation of collateral pathways is the study of Ophthalmic Artery and its collaterals and the CoW. Ultrasound are capable not invasively, to detect both directly and indirectly arterial collateral pathways.

Oftalmic artery (OA) is placed at the watershed between the internal carotid artery (ICA) and the external carotid artery (ECA) territories. OA represents the most common pathway of retrograde reconstitution of the ICA flow following a more proximal acquired

TABLE III.—Under pathological conditions, as long as the OA perfusion pressure decreases, the amplitude of the positive Doppler signal progressively decreases, reaching the basal line when the pressure gradient at the border between the 2 territories becomes equal to 0. When the pressure gradient is inverted also Doppler signal becomes negative.

Ophthalmic doppler	ECA territory	ICA territory
Positive flow (towards the probe)		
Low positive flow (<25% of the contralat. OA signal)		
Zero flow		
Negative flow (away from the probe)		

TABLE IV.—Variations of flow during compression test.

Ophthalmic doppler	ECA territory	ICA territory
ECA branches Compression tests		
Positive flow (towards the probe)		
Low positive flow (<25% of the contralat. OA signal)		
Zero flow		
Negative flow (away from the probe)		

occlusion. All of the ECA to ophthalmic anastomoses can participate in supplying the OA, which reverses flow into the ICA and reconstitutes brain parenchyma. Under normal conditions the perfusion pressure in the territory of the OA is higher than in the ipsilateral ECA territory. The direction of flow is toward the ECA territory and, therefore, the Doppler signal of the OA is positive (Table II) (towards the probe). In pathological conditions (Table III) Doppler can detect: a low positive flow when ICA perfusion pressure is

TABLE V.—OA zero flow or negative flow that become low positive flow during compression of omolateral ECA branches indicate that omolateral ICA is not occluded. OA negative flow that become zero flow during compression of omolateral and/or controlateral ECA branches indicate that ICA is occluded.

Compression tests			
	basal	With ECA branches compression	
OA flow			ICA not occluded
OA flow			ICA occluded

reduced (ICA stenosis); a zero flow when ICA perfusion is similar to ECA perfusion pressure (ICA high grade stenosis); a negative flow when ECA perfusion pressure is prevalent (ICA high grade stenosis or occlusion). These pattern can variate with compression tests (Table IV-V). Sometimes a OA negative flow can become zero flow during compression of ECA controlateral branches because of existing links between the territories of the two ECA. A OA zero flow or negative flow that becomes low positive flow during compression of omolateral ECA branches indicate that omolateral ICA is not occluded. A OA negative flow that becomes zero flow during compression of omolateral and/or controlateral ECA branches indicate that ICA is occluded.

Under pathological conditions, as long as the OA perfusion pressure decreases, the amplitude of the positive Doppler signal progressively decreases, reaching the basal line when the pressure gradient at the border between the 2 territories becomes equal to 0. When the pressure gradient is inverted also Doppler signal becomes negative. With 8 MHz pencil CW probe it's possible to study the ophthalmic branches; with 2-5 MHz PW sectorial probe but also with 7,5 MHz PW linear probe it's possible to study the ophthalmic artery directly. In all cases we have to reduce power emission of ultrasound to avoid retinal damage.

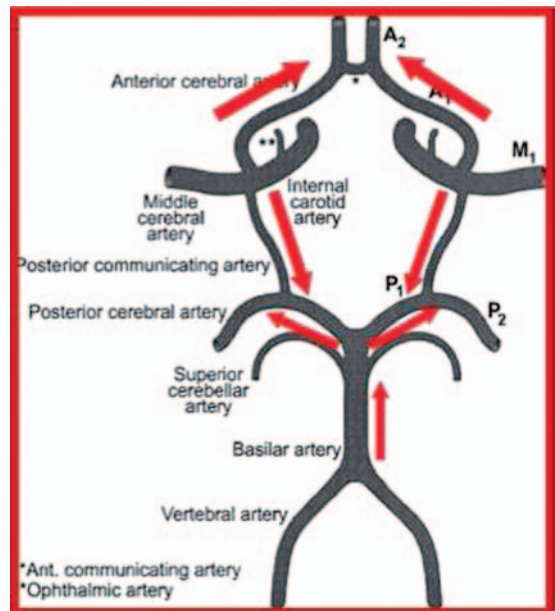


Figure 1.—Circle of Willis with normal direction of flow.

In the transorbital approach, the probe is placed over the orbit on the closed eyelid with coupling gel. The direction is from the upper lid towards the optic foramen.

The OA Doppler signal is obtained at a depth of 35-60 mm (optimal 35-40 mm). Functional tests of collateral circulation can be performed with compression of ECA branches (mandibular, temporal and zygomatic) or of proximal CCA, away from bifurcation and only in absence of plaque in order to prevent embolism.

The **Circle of Willis (CoW) system** is the primary source of collateral support for the intracranial circulation (Figure 1). A well-developed anterior communicating artery (ACoA) can support an entire hemisphere when the ICA is occluded and no functional posterior communicating artery (PCoA) exists. Among the general population, only approximately 50% have a complete CoW. Anatomic studies show the absence of ACoA in 1% of subjects, absence or hypoplasia of the proximal Anterior Cerebral Artery (ACA) in 10% and absence or hypoplasia of either PCoA in 30%. Ultrasound transcranial evaluation with 2-2,5 MHz PW sectorial probe let us with accu-

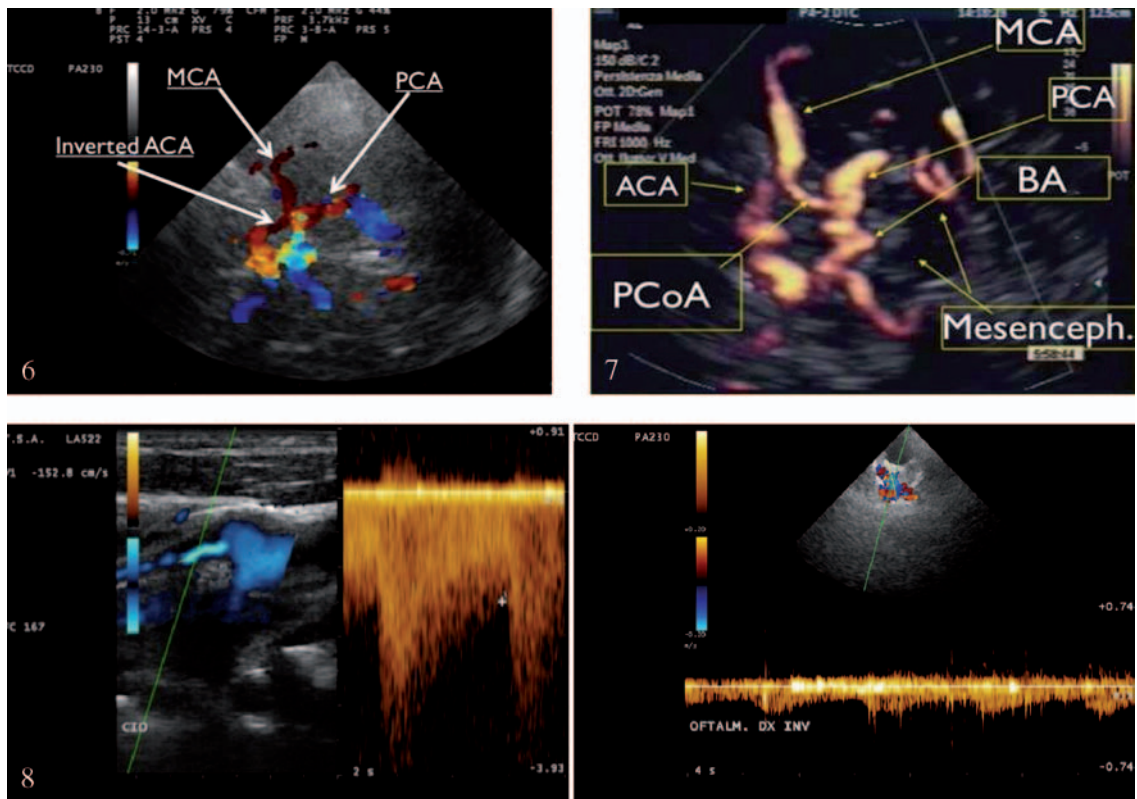


Figure 6.—Anterior supply in case of ICA occlusions. Figure 7.—Mainly posterior supply in case of ICA occlusion. Figure 8.—Inverted ophthalmic flow in case of ICA stenosis.

racy to know the state of CoW. In acute ischemic stroke it allows prognostic evaluation and treatment decision. In Figure 2-8 we have some example of activation of anterior or posterior supply collaterals in case of obstruction of ICA or Basilar Artery (BA).

Conclusions

The process of collateral recruitment in cerebral occlusive diseases depends on sev-

eral factors: time, site of obstruction, caliber and patency of primary pathways, but others factors can play a role like age and comorbidities. Moreover the opening of collaterals likely depends on several compensatory hemodynamic, metabolic, and neural mechanisms. Ultrasound examination is a bedside cost-effective and high sensitive tool to study collateral circulation in patients with cerebrovascular diseases for prognostic consideration and to plane therapeutic option in surgery settings.

TCCD in stroke patients

G. Malferrari, M. Zedde, N. Marcello

*Neurology Unit – Stroke Unit
Dpt. of Neuromotor Physiology
Azienda Ospedaliera Santa Maria Nuova IRCCS
Reggio Emilia (Italy)*

The evaluation of intracranial vessels in patients with acute cerebrovascular events is a matter of debate, mainly in the hyperacute phase of patients who may be eligible for intravenous thrombolysis, because of the supposed time delay of this treatment in order to perform the evaluation of the occlusive pattern. The introduction of neurosonological techniques, both Transcranial Doppler (TCD) and Transcranial Colour-Coded Doppler (TCCD) could overcome this limitation because of their reliability, time resolution, bedside execution and the possibility to monitoring the recanalization during the treatment. Moreover the diagnosis of the occlusive pattern in the acute phase provides some useful informations about the prognosis of the patient and about the expected recanalization rate in case of thrombolytic treatment.

The same result can be achieved by using neuroradiological techniques for vessel imaging, as CT angiography or MR angiography, but this way is more expensive, time consuming and not always available h 24.

These preliminary considerations may help to answer the question: why do you perform TCCD in acute stroke patients?

Another basic consideration is related to

the high time resolution, because of the high dynamicity and repeatability of ultrasound techniques, and this feature guarantees to well follow during minutes and hours the so high dynamic course of intracranial occlusions in the first hours-days, regardless of treatment. Indeed ultrasound techniques introduced into the management of patients with acute stroke the time domain, whereas neuroradiological techniques are principal in the space domain.

Ultrasound techniques, in this specific field of application, have three main aims:

- 1) Diagnose the presence and site of vessel occlusion.
- 2) Monitor the recanalization, concerning waveform, time and morphology items.
- 3) Make a perfusional evaluation.

Diagnose the presence and site of vessel occlusion

The identification of patients with acute stroke eligible for thrombolytic treatment is not possible if based only on clinical and CT findings; there is an high need of a diagnostic tool, able to early identify the status

Corresponding author: G. Malferrari, Neurology Unit- Stroke Unit, Dpt. of Neuromotor Physiology, Azienda Ospedaliera Santa Maria Nuova IRCCS, Viale Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia (Italy). E-mail: Malferrari.giovanni@asmn.re.it; SINV.formazione@gmail.com

of the intracranial vessels. The same clinical presentation can underlie several occlusive patterns, related to different prognosis and different treatment option: a complete occlusion of the extracranial and intracranial carotid axis, including the MCA, occlusion of the intracranial internal carotid artery and MCA \pm ACA, MCA occlusion in the main stem or in the main branches, patent great intracranial vessels.

The second question to answer is: what is the reliability of TCCS in occlusive pattern diagnosis?

There is a total amount of at least 1800 patients evaluated by using neurosonological techniques, often in comparison with the neuroradiological ones. These data allowed to conclude in the AAN guidelines that transcranial Doppler has a sensitivity and specificity near to 100%, compared to DSA, for the occlusions of the anterior circulation. Also is known the high reliability of TCCD in comparison with MRA: sensitivity 81%, specificity 98%, PPV 61%, NPV 99%.

Other two relevant steps in strengthen the role of neurosonological diagnosis of the occlusive pattern, were provided by the NAIS and ELIGIBLE studies, the first within 6 hours and the second within 3 hours from symptom onset. They came to the same conclusion, about the high dynamicity of the intracranial steno-occlusions, adding the information that intracranial lesions were more than extracranial occlusive lesions and the occlusive site is related to the response to treatment and to the prognosis.

There are strict diagnostic criteria for single occlusive pattern with neurosonological techniques well defined in the literature and in the guidelines. E.g. the sonological features of a MCA occlusion are:

- Absent MCA stem colour or power flow signal.
- No or minimal flow at the corresponding doppler spectrum.
- Normal appearance of ipsilateral ACA and PCA.

In this setting there is a role for the use of ultrasound contrast agents (UCA), for two different applications. Limiting the discussion to the great vessel visualization, the

main difference between fundamental harmonic imaging and second harmonic imaging is the following:

- Fundamental Harmonic Imaging with UCA administration allows a quick and easy diagnosis of MCA occlusion, even in the acute stroke.

- Second Harmonic Imaging allows a higher sensibility in monitoring the dynamic phase of recanalization and detecting intracranial stenosis.

Monitor the recanalization

TCCS allows to follow the reperfusion, concerning waveform, time and morphology items.

During the spectral monitoring of MCA occlusion we can find several situations

- the persistence of occlusion;
- late reperfusion;
- incomplete reperfusion with several intermediate degrees of vessel patency and stenosis;
- complete blood flow restoration of the MCA.

This dynamic process can be studied and categorized, using two grading systems, with neurosonological techniques, the TIBI (Transcranial in Brain Ischemia) flow grading system and the COGIF score. The first derives from angiographic scoring systems and it concerns only the waveform of the artery, and the second is a new classification system of occlusion and reperfusion of intracranial arteries, and it was proposed for TCCS and for clinical research.

The monitoring of reperfusion shows an highly dynamic course with reopening and reocclusion both in treated patients and spontaneously. The time of recanalization is the strongest predictor of good outcome.

Make a perfusional evaluation

Another application of TCCD in the acute phase of ischemic stroke is the perfusional study, using second generation UCAs and harmonic imaging. This study allows to define at the bedside the size of the ischemic tissue, but some limitations derive from the

lack of standardized thresholds for penumbra and core, in comparison with neuro-radiological techniques.

References

1. Nedelmann M, Stolz E, Gerriets T, Baumgartner RW, Malferrari G, Seidel G, Kaps M; TCCS Consensus Group. Consensus recommendations for transcranial color-coded duplex sonography for the assessment of intracranial arteries in clinical trials on acute stroke. *Stroke*. 2009 Oct;40(10):3238-44
2. Malferrari G, Zedde M. Fibrinolysis and cerebral reperfusion: the role of TCCD. *Funct Neurol*. 2009;24(Suppl 1):32-35
3. Malferrari G, Zedde M. Clinical trials in acute stroke and Transcranial Colour Coded Sonography (TCCS). *Funct Neurol*. 2009;24 (Suppl 1):20-21
4. Malferrari G, Bertolino C, Casoni F, Zini A, Sarra VM, Sanguigni S, Pratesi M, Lochner P, Coppo L, Brusa G, Guidetti D, Cavuto S, Marcello N; Eligible Group; SINV Group. The Eligible study: ultrasound assessment in acute ischemic stroke within 3 hours. *Cerebrovasc Dis*. 2007 Oct;24(5):469-76.
5. Malferrari G (Editor). *Eco Color Doppler Transcranico. Testo Atlante per la Formazione in Neurosonologia*. Mattioli Editore 2007
6. *De Semplicibus Rebus. Studio neurosonologico nell'ictus acuto. A pocket guide*. A cura di Giovanni Malferrari, Franco Accorsi e Sandro Sanguigni, Grandi Editore 2010
7. Giovanni Malferrari and Marialuisa Zedde (2011). *Neurosonological Evaluation of the Acute Stroke Patients, Neuroimaging for Clinicians - Combining Research and Practice*, Julio F. P. Peres (Ed.), ISBN: 978-953-307-450-4, InTech, Available from: <http://www.intechopen.com/articles/show/title/neurosonological-evaluation-of-the-acute-stroke-patients>

Brain parenchyma TCCD applications

M. ZEDDE, G. MALFERRARI, N. MARCELLO

The development of TCCD (Transcranial Colour-Coded Duplex sonography) from TCD (Transcranial Doppler) added a useful but still neglected item, i.e. the ultrasound image of the brain parenchyma. In the first years this possibility was used as a landmark for the vessel identification, but after few years the potential application of the visualization of the echotexture of deep brain structures was explored, leading to the actual challenge of studying the neurodegenerative diseases with ultrasound techniques (TCS).

Therefore the first item is “**how to do this examination**”.

Ultrasound study of brain parenchyma is performed from temporal bone window with axial scanning, by using several planes.

There are the three traditional vascular scanning plane plus an oblique plane, the cerebellar plane, by tilting the probe of about 45° posterior-inferiously from the diencephalic plane.

Mesencephalic structures, as substantia nigra (SN), red nucleus, median raphe, and diencephalic structures, as thalamus, lenticular nucleus (LN), caudate nucleus (CN), and the ventricular system can be examined, according to shared and published

*Neurology Unit – Stroke Unit
Dpt. Of Neuromotor Physiology
Azienda Ospedaliera Santa Maria Nuova IRCCS
Reggio Emilia (Italy)*

guidelines, both for the technical requirements and settings and for the interpretation of the findings.

One specific problem of TCS is the assessment of the brightness (echogenicity) of ultrasound signals seen in certain structures. The echogenicity of a structure depends on many factors including tissue impedance, the quality of the bone window, and ultrasound system adjustment.

Only for the SN the evaluation was quantitative, as measure of the surface area of this hyperechoic structure. For the other structures a semiquantitative grading in relation to adjacent structures is used.

About the SN there are several data in the literature using ultrasound techniques. Hyperechogenicity of SN is defined by increased size compared with normal ranges. For the planimetric measurement, zooming of the brainstem is very important, as it enables a more accurate surrounding of echogenic structures.

SN echogenic sizes of less than 0.20 cm² are normal.

Sizes of 0.20 cm² and above represent the upper 25% percentile in the normal population.

Corresponding author: M. Zedde, Neurology Unit-Stroke Unit, Dpt. Of Neuromotor Physiology, Azienda Ospedaliera Santa Maria Nuova IRCCS, Viale Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia (Italy). E-mail: zedde.marialuisa@asmn.re.it

TABLE I.

Transcranial Sonography	
Marked bilateral SN hyperechogenicity	EO PD rather than LO PD
	AR/MX PD rather than TD PD
SN echogenic size is negatively correlated with age at PD onset and remains stable in the disease course	
CN hyperechogenicity increases with disease duration and is related to occurrence of drug-induced psychosis, independent from PD duration	
LN hyperechogenicity indicates AR PD rather than TD PD	
Reduced BR echogenicity is associated with concomitant depression, and frontal horn dilatation with dementia.	

Sizes of 0.25 cm² and above represent the upper 10% percentile in the normal population and are classified as markedly hyperechogenic.

Sizes in-between are classified as moderately hyperechogenic.

About the brainstem raphe (BR) a semi-quantitative grading is used, according to the following scale:

Rating Scale

Grade 1 refers to reduced echogenicity: the echogenic line of the BR is interrupted or not visible, i.e., is isoechogenic compared with the adjacent brainstem parenchyma.

Grade 2 refers to Normal Appearance: highly echogenic line with an echogenicity identical to that of the red nucleus.

A finer grading between slightly reduced echogenicity (i.e., BR interrupted) and markedly reduced echogenicity (i.e., BR not visible), as used in early reports, is no longer recommended.

Generally, the BR should be evaluated by bilateral TCS investigation.

Moving to the diencephalic plane, echogenicities of contralateral thalamus, con-

tralateral LN and contralateral CN are rated semiquantitatively, as detailed below.

Grade 1

Normally, these structures are invisible, i.e., isoechogenic to the surrounding brain parenchyma. Sometimes, the borders of the ipsilateral internal capsule can be detected, allowing a separation of the thalamus from the LN.

Grade 2

A moderately increased echogenicity (“hyperechogenicity”) of thalamus, LN or CN compared with surrounding white matter.

Grade 3

A markedly increased echogenicity (“hyperechogenicity”) of thalamus, LN or CN compared with surrounding white matter.

Grade 2 and 3 are abnormal.

A short list of neurodegenerative disorders studied with TCS is: Parkinson’s disease, Atypical Parkinsonian syndromes, Restless Legs Syndrome, Dystonia, Wilson’s disease, Huntington’s corea, Spinocerebellar ataxia, Tremor.

Parkinson disease is the more detailed condition, particularly concerning the increased area of the hyperechogenicity of the SN. Some considerations can be made about **SN Hyperechogenicity and Parkinson disease**:

- is highly characteristic for idiopathic Parkinson’s disease;

- correlates with younger age at Parkinson’s disease onset;

- does not change in the course of the disease;

- in PD patients does not correlate with the degeneration of nigrostriatal dopaminergic neurons as measured with SPECT;

- in PD must therefore be regarded as a trait marker featuring the predisposition for the disease;

- is not a severity marker reflecting changes in SN architecture due to proceeding cell loss or continuous accumulation of

toxic substances according to disease progression over time;

— pts with it and without prediagnosed PD indicates developed more often and more severe extrapyramidal symptoms when neuroleptic therapy had to be applied.

— Only 1-2% of subjects > 60 y eventually develop PD.

— 10% of subjects > 60 y reach presymptomatic stages of Parkinson's disease, exhibiting Lewy bodies and signs of neurodegeneration in the SN (Neuropathological findings).

— This agrees with the frequency of marked SN hyperechogenicity in the normal population.

— The rate of individuals with SN hyperechogenicity does not change with age in adults.

— Elderly patients without prediagnosed extrapyramidal disorder but with SN hyperechogenicity develop more frequent and more severe signs of motor retardation and in some cases even typical PD than those with a regular echogenicity of the SN.

The following figure summarizes the features of Parkinson disease related to the hyperechogenicity of SN.

References

1. Berg *et al.* Enlarged Substantia Nigra Hyperechogenicity and Risk for Parkinson Disease: A 37-Month 3-Center Study of 1847 Older Persons. *Arch Neurol* 2011;68:932-937.
2. Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurology* 2008; 7 (11):1044-1055.

Ultrasound contrast agents in cerebrovascular diseases: from diagnostic to therapeutic applications

R. SZTAJZEL

Introduction

Microbubble ultrasound contrast agents (UCAs) have been in clinical use for more than two decades. UCAs improve the signal-to-noise ratio of the reflected ultrasound so that Doppler frequency spectra can be recorded even under poor sonographic conditions.¹ Depending on specific pharmacologic properties, echo-contrast agents may cause different increase and duration in Doppler signal amplitude. UCAs are of diagnostic value in exocranial (cervical) and transcranial Doppler sonography.^{2,3} Moreover, therapeutic applications in the cerebrovascular field are currently under investigations.^{4,5}

How does it work?

There are different types of microbubbles, used for ultrasound imaging and therapy: coated microbubbles (phospholipid monolayers), phase shift emulsions (vaporise to form microbubbles either upon injection or following exposure to ultrasound), echogenic liposomes (particularly attractive for drug delivery applications), and multilayered (targeted) microbubbles.¹ On a physical ground, microbubbles work by resonat-

ing in an ultrasound beam. They vibrate particularly strongly at the high frequencies used for diagnostic ultrasound (US) imaging. They are several thousand times more reflective than normal body tissues and they enhance both grey scale images and flow mediated Doppler signals. If microbubbles are excited at sufficient amplitude, the re-radiated sound field will contain distinct harmonics (whole and fractional) of the excitation frequency.¹ This enables the microbubble signal to be distinguished from that produced by the surrounding tissue, which will contain a much smaller proportion of harmonics.⁶ The US system can be tuned to receive at a particular harmonic and to use this information for creating the image. The second harmonic is the most commonly used frequency component. Alternative imaging strategies have established the so-called 'pulse inversion imaging'. An initial imaging pulse is transmitted, followed, after a suitable delay, by an inverted copy of itself. If the two pulses are scattered linearly, the sum of the resulting echoes will be zero; if however, they encounter non-linear scatterers such as microbubbles, there will be a residual signal after summation.⁷

*Neurology Department
University Hospital Geneva, Switzerland*

Corresponding author: R. Sztajzel, Neurology Department, University Hospital, Geneva, Geneva, Switzerland.

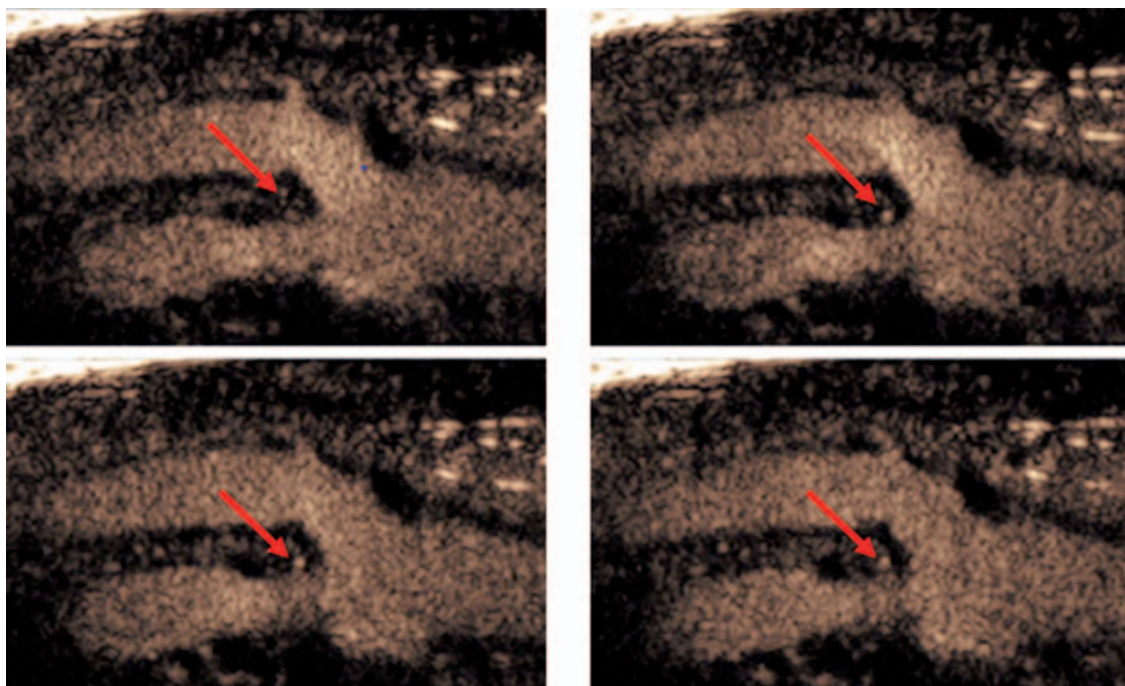


Figure 1.—Contrast enhanced carotid ultrasound. Sequence of images obtained following intravenous injection of contrast agent: increasing intensity over time corresponding to appearance of microbubbles within the plaque.

Possible artifacts

Several technical artifacts have to be considered when using UCAs. Blooming effect (overshoot of color signals) in particular when bolus application leads to peak concentrations. UCAs injection leads to an artificial increase (15-36%) in the maximum blood flow velocity being measured.⁸

Clinical applications

Levovist and SonoVue are the two agents currently approved for use in neurosonography. Such agents have a relatively long-lasting effect (up to 8 min) and can be administered as a single injection or, alternatively, as a fractionated injection protocol.

Exocranial

At the exocranial level, UCAs may be used to differentiate between no flow and low flow phenomena (differentiation of subtotal

stenosis and vessel occlusion). Also in case of impaired visualization of the atheroma at the carotid bifurcation due to plaque calcification and the induced acoustic shadow, use of UCAs may provide some assistance in approximately 30% of the cases.^{2, 9}

Adventitial vasa vasorum and plaque vascularization have been established as predictors of unstable lesions in cerebro- and cardiovascular patients. Several studies emphasized moreover on the ability of UCAs to detect carotid plaque neovascularization (contrast enhanced carotid ultrasound). The technique often used is the cadence contrast pulse sequencing.^{10, 11} This procedure relies on the fact that the mechanical index becomes very low allowing a longer duration of the microbubbles within the circulation without being destroyed (Figure 1).

Transcranial

At the transcranial level, UCAs are frequently used in order to overcome insufficient temporal acoustic bone window. In

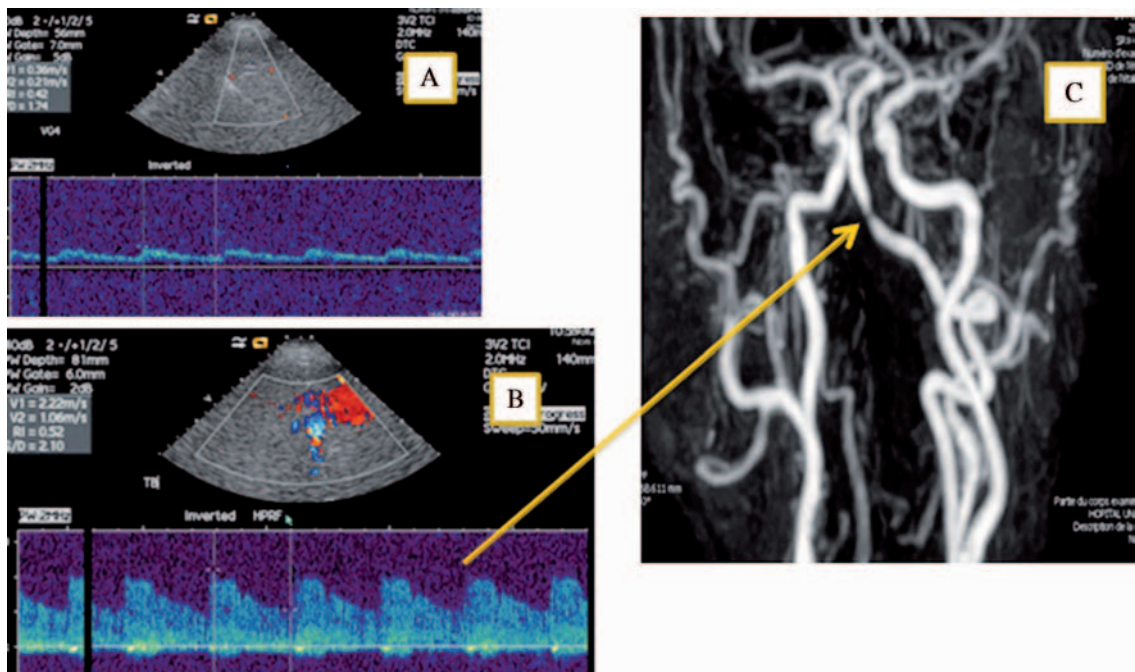


Figure 2.—64 years old man, diabetic, admitted for sudden double vision. Vertebral arteries were normal, including V4 (proximal part), however the intracranial Doppler signal was very poor (A). Distal part of the vertebral arteries and truncus basilaris could not be detected before contrast injection. After contrast injection, disclosure of severe stenosis of distal left V4 and proximal truncus basilaris (B), confirmed by MRI (C).

elderly caucasians, insufficient insonation conditions are found in 14-20% of the cases. Most studies have been performed with the galactose-based microbubble agent Levovist. Thus, by using UCAs, diagnostic impairment may be reduced by 76%-84%. Overall, approximately 95%-98% of all cerebrovascular patients can be investigated transtemporally with color duplex sonography.³⁻¹² It is to mention that the quality of transtemporal precontrast scans is strongly predictive of the potential diagnostic benefit that is to be expected from application of an intravenous UCA.¹³ In fact, in patients whose intracranial structures are not visible in B-mode imaging and whose vessel segments are not depicted with TCCD, there is little chance that the use of a contrast agent will provide diagnostic confidence. Furthermore, the diagnosis of arterial occlusion, stenosis or collateral pathways is imperative in acute ischemic stroke. Using UCAs, these conditions can be diagnosed quicker and at a higher accuracy than with conventional US (Figure 2).

Detection of an occlusion of the MCA using contrast-enhanced color duplex sonography shows a sensitivity of 100% and a specificity of 83% (compared to conventional cerebral angiography) and the PPV and NPP are of 86 %and 100%, respectively. Moreover, in patients with an insufficient acoustic window and a high-graded extracranial stenosis of a cerebral artery, the detection of intracranial collateral pathways via anterior or posterior communicating artery shows a sensitivity of 89% and a specificity of 79% for contrast enhanced TCCD as compared with conventional angiography.^{2, 3, 9, 12} Transcranial Doppler (with the use of UCAs or with mixing of isotonic NaCl 0.9g/l and air) is performed in many centers as a complementary diagnostic tool on top of transthoracic and transesophageal echocardiography for the assessment of patent foramen ovale with an elevated diagnostic accuracy, sensitivity of 91.3% and a specificity of 93-100%.¹⁴

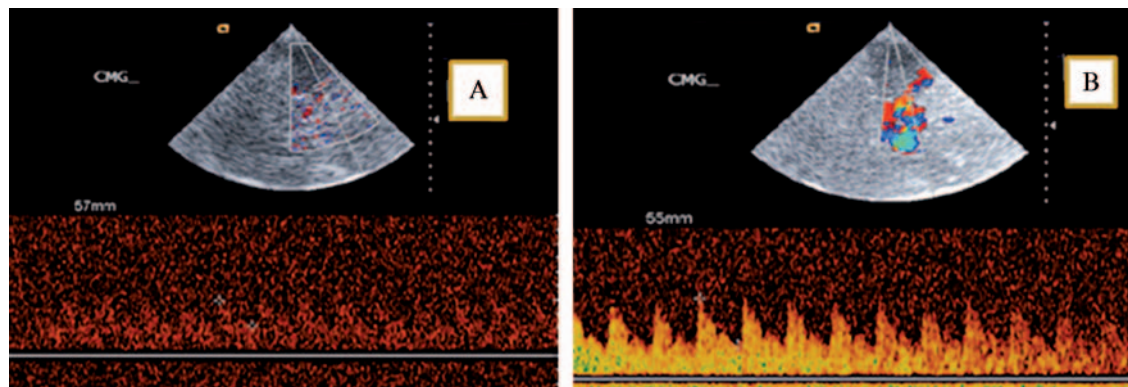


Figure 3.—54 years old lady with aphasia and right hemisindrome, the symptoms were preceded by clonic movements of the right side. NIH 12. CT-scan: normal. Before contrast injection (notice the poor Doppler signal) (A). After contrast injection: left middle cerebral artery is much better visualized; notice the change in the Doppler spectrum (B).

In acute stroke

Transcranial Doppler (TCD) and Transcranial colour-coded duplex (TCCD) may be an aid to assess the site of occlusion and also to monitor the recanalisation in particular during intravenous thrombolysis with tPA^{15, 16} (Figure 3).

Furthermore, recent studies have also demonstrated a potential role of UCAs for the assessment of the cerebral microcirculation (perfusion imaging).² There are a number of techniques available for performing perfusion studies. Different imaging modalities are used: harmonic imaging, power modulation, and pulse inversion imaging. These techniques generally use high mechanical index imaging the brain; low mechanical index imaging is now available which allows the detection of UCAs in the cerebral microcirculation with little or no bubble destruction as compared to the high mechanical index imaging. US perfusion imaging can be performed as an emergency diagnostic procedure before starting thrombolytic therapy.² Different parameters of the bolus kinetics curve acquired from ischemic brain regions in the hyperacute phase of ischemic stroke have been compared with the area of infarction in comparable imaging planes of a follow-up CT. A combination of signal perfusion imaging reduction compared to the surrounding (healthy) brain tissue and the relative delay of the time-to-peak (TTP) are the most helpful criteria in

detecting the area of infarction achieving a sensitivity between 75% and 86% and specificity between 96% and 100%.

US-enhanced thrombolysis is based on the ability of US to induce reversible changes in the fibrin mesh creating microstreams of plasma through the thrombus and accelerating the transport and penetration of tissue plasminogen activator (tPA) into the clot, resulting in a more complete and faster clot dissolution.¹⁷ It is believed that the acoustic cavitation is responsible for acceleration of thrombolysis by US energy. Furthermore, it is also known that albumin microbubbles lower the threshold of acoustic cavitation production.¹⁸ Moreover, several studies have shown that microbubble administration accelerated clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with tPA. Therefore, microbubble administration during sonothrombolysis seems to be a potential tool to increase recanalisation during sonothrombolysis.¹⁹ Microbubbles may also be targeted and thereby become a therapeutic instrument by themselves. A recent study showed in fact *in vivo* clot lysis of human thrombus with intravenous abciximab immunobubbles combined with 2-MHz ultrasound.⁵

In summary, UCAs have found many uses in these recent years. Both extracranial and transcranial applications are importantly improved with UCAs, overall increasing the US diagnostic accuracy at many levels. Also

recent works emphasize on the therapeutic aspect related to the use of microbubbles, in particular in the setting of acute stroke and sonothrombolysis.

References

1. Stride E. Physical principles of microbubbles for ultrasound imaging and therapy. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27 Suppl 2:1-13
2. Seidel G, Meairs S. Ultrasound contrast agents in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27 Suppl 2:25-39
3. Droste DW. Clinical utility of contrast-enhanced ultrasound in neurosonology. *Eur Neurol.* 2008;59 Suppl 1:2-8.
4. Meairs S, Culp W. Microbubbles for thrombolysis of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27 Suppl 2:55-65.
5. Alonso A, Dempfle CE, Della Martina A, Stroick M, Fatar M, Zohsel K, Allémann E, Hennerici MG, Meairs S. In vivo clot lysis of human thrombus with intravenous abciximab immunobubbles and ultrasound. *Thromb Res.* 2009 May;124(1):70-74.
6. Forsberg F, Shi WT, Goldberg BB. Subharmonic imaging of contrast agents. *Ultrasonics* 2000; 38: 93-98.
7. Raisinghani A, Rafter P, Phillips P, Vannan MA, DeMaria AN. Microbubble contrast agents for echocardiography: rationale, composition, ultrasound interactions, and safety. *Cardiol Clin.* 2004 May;22(2):171-80, v. Review.
8. Khan HG, Gailloud P, Bude RO, Martin JB, Szopinski KT, Khaw C, Rüfenacht DA, Murphy KJ. The effect of contrast material on transcranial Doppler evaluation of normal middle cerebral artery peak systolic velocity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000 Feb;21(2):386-390.
9. Droste DW, Metz RJ. Clinical utility of echocontrast agents in neurosonology. *Neurol Res.* 2004 Oct;26(7):754-759.
10. Faggioli GL, Pini R, Mauro R, Pasquinelli G, Fittipaldi S, Freyrie A, Serra C, Stella A. Identification of carotid 'vulnerable plaque' by contrast-enhanced ultrasonography: correlation with plaque histology, symptoms and cerebral computed tomography. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2011 Feb;41(2):238-248.
11. Staub D, Schinkel AF, Coll B, Coli S, van der Steen AF, Reed JD, Krueger C, Thomenius KE, Adam D, Sijbrands EJ, ten Cate FJ, Feinstein SB. Contrast-enhanced ultrasound imaging of the vasa vasorum: from early atherosclerosis to the identification of unstable plaques. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010 Jul;3(7):761-71.
12. Droste DW, Boehm T, Ritter MA, Dittrich R, Ringelstein EB. Benefit of echocontrast-enhanced transcranial arterial color-coded duplex ultrasound. *Cerebrovasc Dis.* 2005;20(5):332-326.
13. Baumgartner RW, Arnold M, Gönner F, Staikow I, Herrmann C, Rivoir A, Müri RM. Contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke.* 1997 Dec;28(12):2473-2478.
14. Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, Hofmann T, Noltenius H, Meinertz T. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol.* 1996 Jun 1;77(14):1202-1209.
15. Molina CA, Ribo M, Rubiera M, Montaner J, Santamarina E, Delgado-Mederos R, Arenillas JF, Huertas R, Purroy F, Delgado P, Alvarez-Sabín J. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Stroke.* 2006 Feb;37(2):425-429.
16. Sekoranja L, Loulidi J, Yilmaz H, Lovblad K, Temperli P, Comelli M, Sztajzel RF. Intravenous versus combined (intravenous and intra-arterial) thrombolysis in acute ischemic stroke: a transcranial color-coded duplex sonography--guided pilot study. *Stroke.* 2006 Jul;37(7):1805-1809.
17. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, Garami Z, Ford SR, Alvarez-Sabin J, Montaner J, Saqqur M, Demchuk AM, Moyé LA, Hill MD, Wojner AW; CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2004 Nov 18;351(21):2170-2178.
18. Tachibana K, Tachibana S. Albumin microbubble echo-contrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis. *Circulation.* 1995 Sep 1;92(5):1148-1150.
19. Tsigoulis G, Eggers J, Ribo M, Perren F, Saqqur M, Rubiera M, Sergentanis TN, Vadikolias K, Larrue V, Molina CA, Alexandrov AV. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Stroke.* 2010 Feb;41(2):280-287.

Ultrasound in haemodialysis access

C. DEANE

King's College Hospital, London, UK

Permanent haemodialysis access, through a fistula or graft, requires high flows through a superficial vein or graft that can be repeatedly accessed by needle, is easy to keep clean and is comfortable for the patient during periods of dialysis. American and European reviews and guidelines (NKF-K/DOQI, EBPG – European Best Practice Guidelines)^{1, 2} for dialysis advocate the use of ultrasound in planning access, for follow-up of problems in the access circuit and as a means of measuring volume flow.

Pre-assessment for permanent access

Poor selection of vessels for permanent access is associated with high failure rates. Ultrasound has an important role to complement physical examination in identifying the most suitable site for access surgery, especially in older patients and in patients with diabetes and arterial disease. The following is a checklist for examination of arm vessels prior to surgery:

- Cephalic and basilic vein. Measure the vein diameters and ensure patency along the vein length. Minimum diameter is 2mm. A tourniquet can be used to aid vein distension. Note any anomalies (bifid veins, large communications to the deep veins).

- Check patency of the deep veins for brachial to innominate vein level, especially if central vein catheters have been used.

- Assess arm arteries for normal flow waveforms and velocities. Minimum radial artery diameter is 2 mm for radiocephalic fistulas. Note the level of the brachial artery bifurcation. Note the presence of occlusions or stenoses, especially in the radial and ulnar arteries.

When imaging the arm vessels, a high frequency linear array should be used with light pressure; even with a tourniquet, veins are readily compressed and the diameter may be underestimated. The arteries should be examined for normal pulsatile flow to wrist level.³⁻⁵

Post-operative assessment of fistulas and grafts

Post-operatively, flow through the fistulas causes the vein to enlarge. The initial high flow into the vein is followed by a gradual further increase for several weeks. An early scan at 1 week post-operation can measure flow, assess early problems and record the size and depth of the fistula vein as a baseline record. This early scan

Corresponding author: C. Deane, King's College Hospital, London, UK.

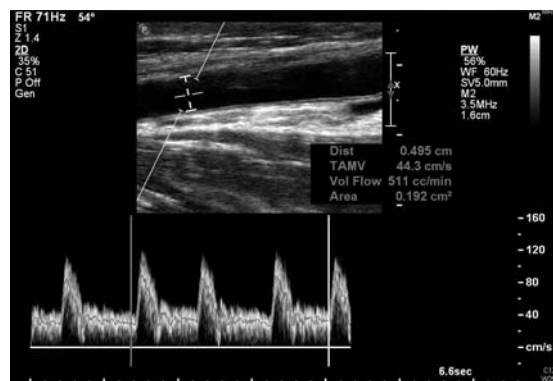


Figure 1.—Flow measurement in a brachial artery supplying a fistula.

also shows potential practical problems including multiple venous returns, venous occlusions and abnormal flows, particularly low flows. In radiocephalic fistulas, early post-operative flows <400 ml/min have a high incidence of non-maturation and failure.³

Complications of fistulas and grafts include:

- Stenosis. In fistulas this occurs most commonly in the vein or more central veins but can also occur in the artery or anastomosis. In grafts the most common site is the venous anastomosis.

- Thrombosis.

- Aneurysms/pseudoaneurysms.

- Infection

that can all lead to poor dialysis access function, and:

- Steal.

- Venous hypertension.

- Congestive heart failure.

that can all require revision of the fistula or graft.

Ultrasound scanning

It is important to liaise with the nursing staff to identify the reason for the scan and any specific problems, for example high venous pressures that have been identified. Patients are often able to describe the problem.

Volume flow

The scan should start with the measurement of volume flow in the artery that supplies the fistula. This should be measured at the subclavian, axillary or brachial artery (Figure 1). Remember that a radiocephalic fistula may draw flow from the radial and ulnar artery through the palmar arch. Arteries are a more reliable site at which to measure the flow because the flow is usually laminar and the cross-section is circular, which is not always true in the vein. A small proportion of arterial flow will not go to the vein/graft but this, in comparison with access flow this, is negligible.

Errors in flow values can occur from the measurement of mean velocity or artery diameter. The latter in particular can be large because the diameter measurement is squared in the calculation of area. Repeating measurements can reveal random errors. When first attempting this, it is worth measuring at different sites so that systematic errors can be identified.

Volume flow is an important indication of the health of the access. Flows can range from 300–400 to 3000 ml/min in fistulas and grafts, although most fall in the range 600–1500 ml/min. Fistulas tolerate lower flows better than grafts do.

There is a high risk of thrombosis if flow falls below 300 ml/min in a fistula or 600 ml/min in a graft. A full investigation for the cause of low or reduced flow should be made if flows fall below these levels or there is significant deterioration (>25%) since the previous scan.

An ultrasound examination should include the following:

- Measure flow in the brachial or subclavian artery supplying the access.

- Scan the circuit from subclavian artery through the fistula/graft to the draining veins to central veins.

- Note any abnormality (thrombus, aneurysms, pseudoaneurysms, collections).

- Note any abnormal flows (unusual flow velocities or pulsatility, flow direction in veins).

It there are multiple venous paths, draw them and state approximately the flow through each. Note where flow returns to the deep veins.

Measure vein diameter and depth, especially if there are needling problems. Note any sudden change in vein direction and the presence of thrombus/intimal flaps, etc. in the needling area.

Note any stenoses and measure them on B-mode and with peak systolic velocity and ratios of stenosis to pre- or post-stenosis velocities.

For fistulas with good a function, flow in the supplying artery is characterised by high velocity, low pulsatility flow. At the site of a fistula, velocities are usually very high with sudden changes in direction and turbulent flow in which velocities may be difficult to measure accurately. The vein normally exhibits arterial-like pulsations up to axillary or the subclavian vein level.

Abnormalities and complications

In cases of occlusive thrombus in the access, flow in the supplying artery shows a high distal resistance that is usually a triphasic flow waveform. Thrombus is evident in the artery, vein or graft and there may be a small channel of flow around it.

Accesses frequently contain stenoses (Figure 2) aneurysms and/or pseudoaneurysms. By themselves they do not necessarily preclude successful dialysis. The size of aneurysms and the change over time can be reliably established. Ultrasound can be used to plan intervention if required.

Stenoses are quantified by the PSV and the PSV ratio of pre-stenotic or post-stenotic flow to in-stenosis flow. Typical criteria used are PSVs > 400 cm/s and/or PSV ratios of >3:1 [4]. Stenoses should, however, be assessed in the context of the flow measurement or changes in flow from a previous scan and from the clinical indications for the scan. Moderate stenoses—(for example twice the PSV increase and a maximum velocity of 200 cm/s) may be not impair flow

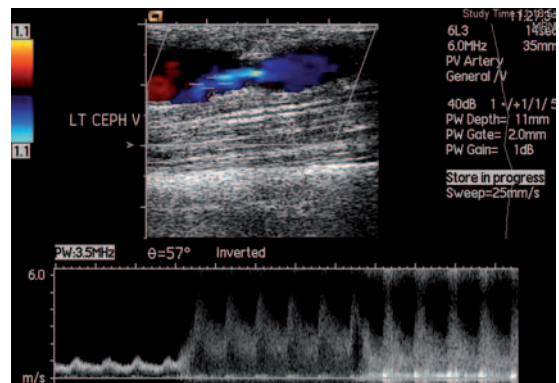


Figure 2.—Flow through a cephalic vein stenosis showing a 4-fold velocity increase, velocities to 5 m/s, and distal turbulence.

or access function and even more severe stenoses may be found in fistulas with good function.

When reporting stenoses, measurement of PSV ratios should be made in combination with absolute measure of PSV to give an assessment of the anatomy, and severity and functional importance of the stenosis. Very high velocities (400–600 cm/s) are indicative of high-pressure gradients.

Flow waveform changes are useful in identifying severe stenosis with more pulsatile flow upstream of a narrowing and damped flow downstream and turbulent flow in the post-stenotic region.

Steal may occur in haemodialysis with inadequate flow to the distal tissue that results in pain in the hand and fingers and, if severe, tissue changes associated with ischaemia. Steal is associated with a high incidence of arterial stenosis in the arterial supply to the hand.⁵ Ultrasound is effective in identifying this and as an aid to planning therapy through angioplasty or surgical revision.

Collections and haematoma should be noted. Because these can lead to difficulties when needling fistulas and can cause extrinsic compression of the access circuit. Very high volume flows are possible and can lead to cardiac problems. Ultrasound can be used to quantify the flow and monitor therapy.

References

1. National Kidney Foundation. NKF-K/DOQI clinical practice guidelines for vascular access: update 2006. 2006 *AM J Kidney Dis* 48 (suppl 1): S177-S277
2. Tordoir J, Canaud B, Haage P, et al: EBPG on Vascular Access. 2007 *Nephrol.Dial.Transplant.* 22 suppl 2: ii88-ii117
3. Tordoir JHM, Rooyens P, Dammers R, et al: Prospective evaluation of failure modes in autogenous radiocephalic wrist access for hemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant* 2003 18: 378-383
4. Older RA, Gizieski TA, Wilcowski MJ et al: Hemodialysis access stenosis: early detection with color Doppler US. *Radiology* 1998 207: 161-164
5. Leon C, Asir A: Arteriovenous access and hand pain: the distal hypoperfusion ischemic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 2: 175-183.

Erectile dysfunction: ultrasound evaluation and cardiovascular risk assessment

P. PAVLICA ¹, M. VALENTINO ², M. BERTOLOTTO ³

Introduction

For long time erectile dysfunction (ED) was considered to be psychogenic and only in the 1970s it was recognized that approximately 75% of reported cases had a physical rather than psychological etiology.¹ The risk of ED is related to many factors, including age, smoking, diabetes, chronic heart disease (CHD) and hypertension which are the same risk factors observed in cardiovascular disease (CVD).² Only recently it has been observed that degree of ED correlates with severity of cardiovascular disease and many data support the hypothesis that ED is a sentinel symptom in patients with occult cardiovascular disease.

Erectile dysfunction, defined as persistent inability to achieve and maintain an erection adequate for satisfactory sexual activity, has a prevalence of 52% in men aged 40-70 years. Increasing age is closely related to ED and the risk increases 3.6 times in men aged 50-59 compared to those aged 18-29 years.⁴ The age related risk in diabetic patients is even greater at 5.6, comparing the two age groups, strongly suggesting that diabetic disease may accentuate the effect of aging and other factors on ED.^{5, 6}

Corresponding author: P. Pavlica, Clinica Villalba Hospital, Via di Roncrio 25, 40100 Bologna, Italy.
E-mail: piero.pavlica@alice.it

¹Clinica Privata Villalba Hospital, Bologna
²SSD Radiologia d'Urgenza ed Emergenza –
Dipartimento di Radiologia
e Diagnostica per Immagini
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
³UOC di Radiologia
Dipartimento di Diagnostica per Immagini
Ospedale di Cattinara, Trieste

Etiology

The organic origin of ED is supported by its association with neurologic disease that compromise central neural pathway as in Alzheimer disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, stroke and cerebral trauma or the peripheral neural pathway as in spinal cord or pelvic injury or peripheral neuropathy as in diabetes.

There are several endocrine causes of ED as thyroid dysfunction and hypogonadism, with androgen deficiency which has a centrally stimulating effect on the libido and a distal action on the penis with nocturnal erections. Elevated prolactin secretion secondary to medications, to pituitary tumors or idiopathic reduces central dopaminergic activity, decreases the production of gonadotropin-releasing hormone, with secondary ED.

Pharmacologically induced ED is common in patients with use of various drugs, particularly after antihypertensive agents and medication for anxiety and depression.⁷

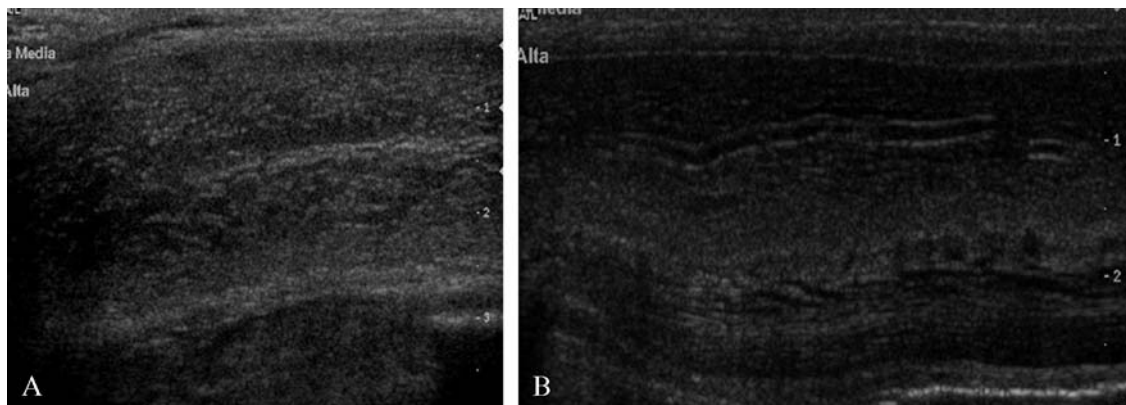


Figure 1.—Ultrasonography of the penis in longitudinal scan at rest (A) and in erection after pharmacologic stimulation with prostaglandin E1 (B). The cavernosal artery shows wall thickening and a reduced dilatation with tortuosity, responsible of erectile dysfunction.

In a study of 990 men with ED the associated diseases were hypogonadism in 36.3%, hypertension in 35.8%, use of multiple drugs in 28.2%, diabetes in 23.1%, coronary artery disease in 19.9% and smoking in 14.1%.¹

Cigarette smoking is associated with a greater risk of ED and this effect is amplified by medications, drugs, hypertension, CHD and high serum cholesterol.⁸

Obesity, in the past considered an incidental factor of ED, is actually considered an independent risk factor for endothelial dysfunction observed previously to atherosclerotic plaque formation.

Evaluation of patients with ED

Dynamic assessment of penile vascular flow is actually the most diffuse method to evaluate patients with ED. Peak systolic velocities are recorded in the cavernosal arteries before and after prostaglandin injection. Doppler waveform and the velocities measured in the cavernosal arteries differ in flaccid and during the different phases of erection.⁹

In arteriogenic ED various parameters have been proposed. The cavernosal artery diameter and the degree of dilatation have been used as criteria for diagnosis of arterial damage.

The detection of cavernosal artery calcifications, stenosis, tortuosity (Figure 1) or occlusion are the main parameters that are observed on gray-scale sonography performed with high resolution linear probes (15-7 MHz probes).¹⁰ The most commonly measured indicator of arterial disease is the peak systolic velocity calculated with Color-Doppler imaging and spectral analysis at the base of the penis. After intracorporal injection of vaso-active drugs (from 5 to 20 mgr/mL of prostaglandin E1) with a delay of 10-15 minutes, a good erection is observed in normal subjects with a peak systolic velocity which is over 35 cm/s.

This value is an indicator of good arterial inflow, even when atherogenic plaques are present in the common and internal iliac artery and in the pudendal arteries. Arterial insufficiency is diagnosed when the peak systolic velocity is less than 25 cm/s (Figure 2), while values between 25 and 35 cm/s are considered only suspicious for arteriogenic dysfunction. Secondary diagnostic criteria for arteriogenic ED include asymmetry of peak systolic velocity between the two cavernosal arteries, increased time to peak (long acceleration time) retrograde arterial flow in one of the arteries or most rarely the occlusion of a single or both cavernosal arteries.

Frequently ED is secondary to a veno-occlusive dysfunction which is characterized by normal arterial inflow velocity after

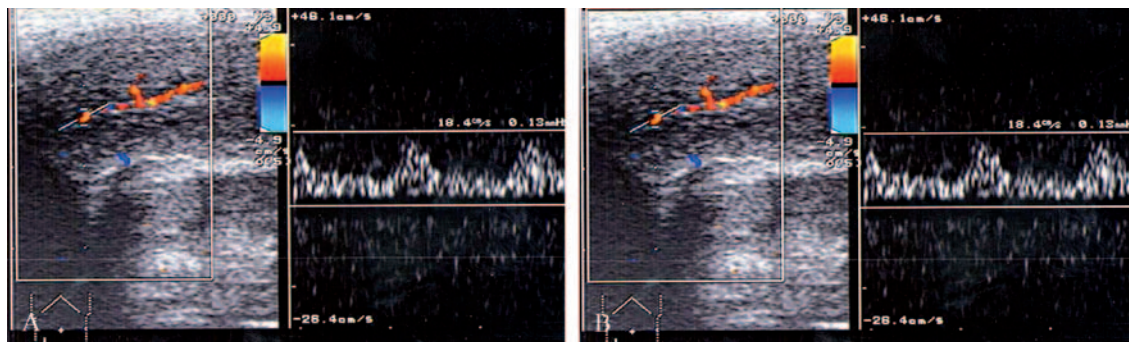


Figure 2A, B.—Color-Doppler ultrasonography with spectral analysis after pharmacologic stimulation in a patient with erectile dysfunction. After 20 minutes of observation the peak systolic velocity is still under 20 cm/s, expression of a low arterial inflow due to a arteriogenic impotence.

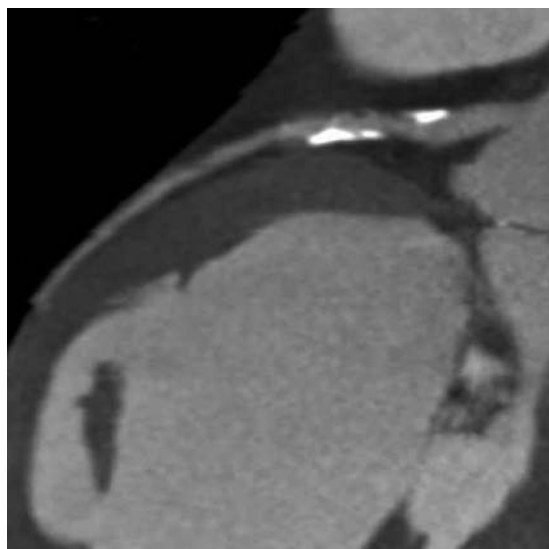


Figure 3.—CT of the heart in sagittal plane in a young man complaining erectile dysfunction showing calcifications in the interventricular artery.



Figure 4.—CT of the heart in axial plane showing calcifications in the right coronary artery.

prostaglandin induced stimulation, but persistent and elevated end-diastolic velocity superior to 4-5 cm/s, which is accepted as the cut-off value for venous occlusive dysfunction diagnosis, that actually is considered correlated to endothelial dysfunction with reduced NO production.

Discussion

Adequate arterial supply is the main factor for a valid erection and any disease that

influence blood flow can be responsible of ED. Recent data have shown that endothelial system disorders are associated with ED. The frequent coexistence of coronary arterial disease and ED has been underlined by the Princeton Consensus Panel which published guidelines for treatment of ED in patients with CV disease.¹¹ More suggestive is the observation that ED in asymptomatic men may be a marker for occult CAD that can be detected with CT coronarography (Figures 3, 4) or suspected by Coronary Artery Calcifications Score (CACS). Men with

ED are more likely to have a high coronary calcium score (Figure 5) than men without ED.¹²

Recent epidemiologic studies have shown that ED is an independent risk factor for future cardiovascular events with a 43% increased risk for CV mortality.¹³

This increase of CV risk was observed particularly in younger men who claimed for ED and had an elevated calcium score value.¹⁴

Actually there are no recommendations or guidelines regarding the diagnostic test to perform on newly diagnosed ED patients in order to assess cardiovascular risk. There is a growing evidence that the onset of ED is a prediction of CVD and coronary disease, in men under the age of 65 years. The early onset of ED should recommend a car-

diovascular risk assessment by measuring serum inflammatory markers, cardiac stress testing and CACS, because ED precedes the development of clinical signs of CVD by 3 to 5 years, so that an appropriate treatment can be applied in advance.¹⁵

There are many clinical and epidemiological results showing that the management of endothelial dysfunction is crucial in the prevention of vascular disease. Numerous are the risk factors that the health care providers can identify during patient visit and start treating aggressively to prevent different CV events.

Sexual function and an effective erection are important components of quality of life and well-being of the patient. The detection of an ED provides information on the patient's vascular status and underlines the

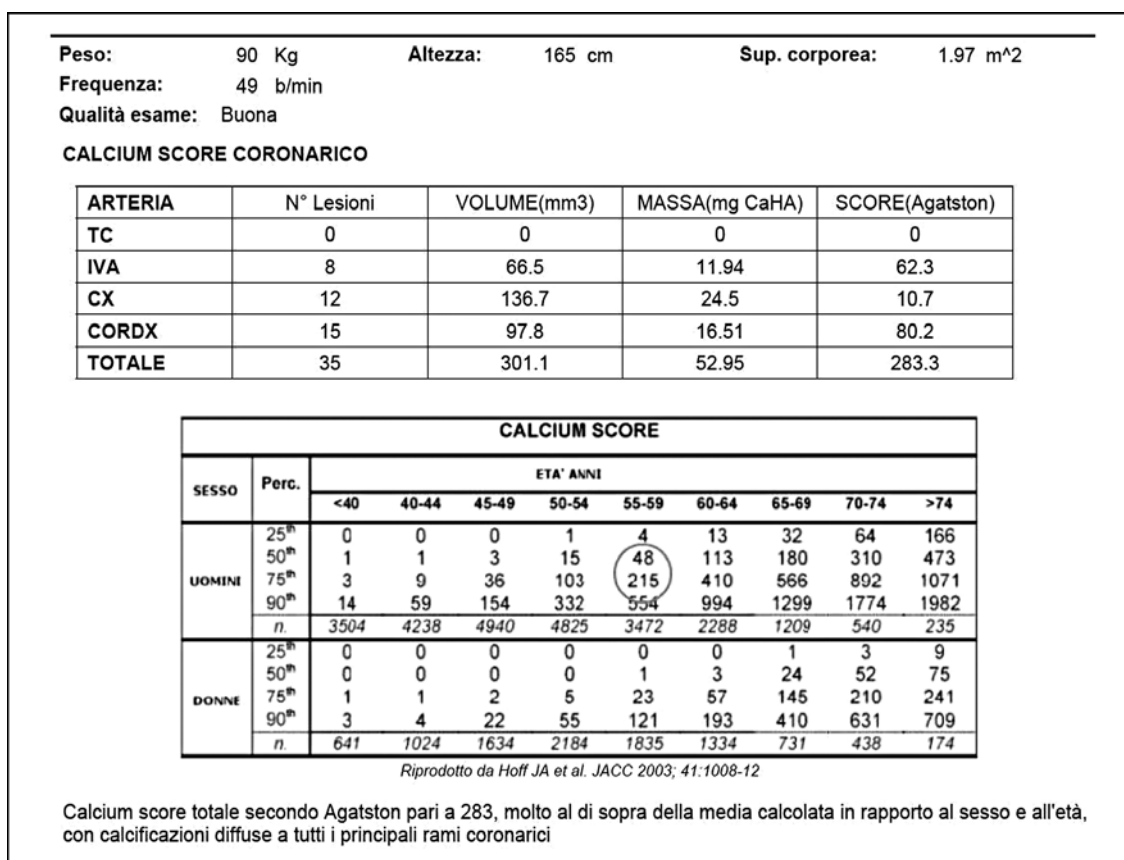


Figure 5.—Report of the Coronary Calcium score in a 56 year old man with erectile dysfunction. The Agatston score is 283, much higher than expected for age and weight.

anatomical and functional behavior of the cavernosal and helicine arteries and of the systemic arterial tree, before clinical symptoms appear. Aggressive management of organic etiologies may help preserve and restore vascular health and prevent more severe ED and CV disease.

The take home message to GP, cardiologist and urologist is the need to interrogate patients if they have ED, which require an evaluation of asymptomatic cardiovascular disease before clinical manifestations.

References

1. Guay AT, Velasquez E, Perez JB (1999) Characterization of patients in a medical endocrine-based center for male sexual dysfunction. *Endocr Pract* 5:314-321.
2. Walczak MK, Lokhandwala N, Hodge MB et al (2002) Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J Gend Specif Med* 5(6):19-24.
3. Thompson IM, Tanager CM, Goodman PJ et al. (2005) Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 295: 2996-3002.
4. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al (1994) Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 151: 54-61.
5. Ma RC, So WY, Yang X et al (2008) Erectile dysfunction predicts coronary heart disease in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 51: 2045-2050.
6. Hackett GI (2008) Benefits of screening. Erectile dysfunction predicts cardiovascular risk in men. *BMJ* 337:a2166.
7. Böhm M, Baumhäkel M, Teo K et al. (2010) Erectile dysfunction predicts cardiovascular events in highrisk patients receiving Telmisartan, Ramipril, or both. (ONTARGET/TRANSCEND Trials). doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864199.
8. Thomas GN, Tomlinson B, Abdullah ASM et al (2005) Association of erectile dysfunction with cardiovascular risk factors and increasing existing vascular disease in male Chinese Type2 diabetic patient. *Diabetes Care* 28(8):2051-2055.
9. Lue TF (2000) Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 342: 1802-1913.
10. Montorsi F, Briganti A, Salonia A et al (2003) Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 44:360-365.
11. Debusk R, Drory Y, Goldstein I et al (2000) Management of sexual dysfunction in patients with cardiovascular disease: Recommendations of the Princeton Consensus Panel. *Am J Cardio* 86:175-181.
12. Stein J (2010) Erectile dysfunction boosts risk for calcified coronary arteries. American Urological Association 2010 Annual Scientific Meeting: Abstract 1198. www.medscape.com/viewarticle/723070.
13. Hackett GI (2009) Androgens, erectile dysfunction and cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 9: 214-217.
14. McEvoy JW, Blaha MJ, De Filippis AP et al (2010) Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement?: A review of published reports. *J Am Coll Cardiol* 56: 1613-1622.
15. Kloner RA (2008) Erectile dysfunction: the new harbinger for major adverse cardiac events in the diabetic patient. *J Am Coll Cardiol* 51: 2051-2052.

Ultrasound scrotum evaluation

M. BERLOLOTTO ¹, M. VALENTINO ², F. CACCIATO ¹, P. PAVLICA ³

Introduction

Scrotal pathologies play an important role in the daily clinical practice. In order to correctly diagnose the medical conditions of patients with scrotal disorders, it is important to know their ultrasound (US) features in the best possible way, as well as patient history, and clinical features.¹

¹Dept Radiology, University of Trieste
Ospedale di Cattinara, Trieste (Italy)

²S.S.D. Radiologia d'Urgenza
Dipartimento di Radiologia
e Diagnostica per Immagini

Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma,
Ospedale Maggiore, Parma, Italy

³Servizio di Diagnostica per Immagini
Villalba Hospital, Bologna, Italy

Undescended testis

Imaging is indicated to search for the location of the cryptorchid testis, to evaluate its size, and to seek for parenchymal lesions.¹ Because of good spatial resolution and freely selectable scanning planes US can reliably detect a testicles located in the inguinal canal or between the external inguinal ring and the scrotal neck. Detecting the testicle in intra-abdominal locations is often difficult.

Inflammation

Epididymo-orchitis is the most common cause of acute scrotal pain in adult.² Complications include abscess, testicular

ischemia, and pyocele formation. At US the epididymis is enlarged with heterogeneous echotexture. Associated signs of inflammation such as reactive hydrocele or pyocele and scrotal skin thickening are often present.³ In diffuse orchitis the testis is usually enlarged, with reduced echogenicity and with inhomogeneous echo pattern. Hypervascularity at color Doppler interrogation is a well-established diagnostic criterion for inflammation (Figure 1) and may be the only imaging finding of epididymo-orchitis in some men where symptoms are lacking and gray-scale US is normal.⁴

Focal orchitis may present as ill-defined lesions with variable echogenicity mimicking a testicular mass. Color Doppler interrogation often reveals increased vascularity.

In patients with postinflammatory ischemia producing severe testicular swelling and edema venous outflow obstruction may occur. Vascularity of the affected testis is reduced compared with the contralateral

Corresponding author: M. Bertolotto, Dept Radiology, University of Trieste, Ospedale di Cattinara, Strada di Fiume 447, Trieste, 34124, Italy

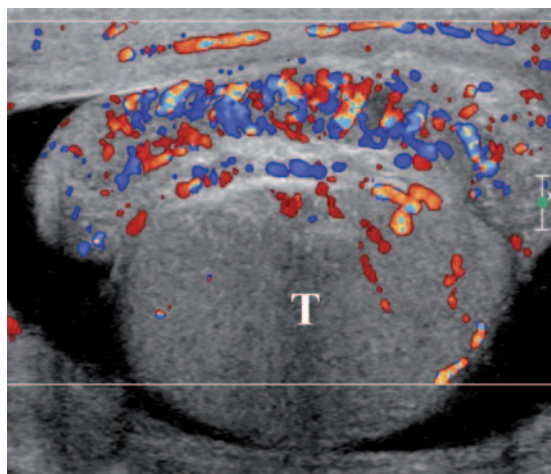


Figure 1.—Scrotal inflammation. Longitudinal color Doppler scan of acute epididymitis, presenting with enlarged, hyperemic epididymis (*). Color Doppler appearance of the testis (T) is normal.

testis, and high resistance arterial flows, or diastolic flow reversal, are recorded in the testicular arteries at color Doppler interrogation. These findings can be recognized also in patients with low-grade testicular torsion.

Scrotal abscesses present at ultrasound with irregular walls, through transmission, and low-level internal echoes, or as heterogeneously hypoechoic lesions lacking vascularization at color Doppler interrogation. Pyocele appears echogenic at ultrasound, with mobile echoes, internal septations and fluid-fluid levels, or as a complex, heterogeneous fluid collection with thickened or irregular internal septations. It is usually associated to scrotal edema. Gas may be present, causing bright specular reflectors and shadowing. Color Doppler imaging often reveals increased vascularity of the scrotal wall.

The appearance of tuberculous epididymo-orchitis is not distinctive from that of other bacterial infection when the testis is diffusely enlarged, heterogeneously or homogeneously hypoechoic. In other situations a more characteristic miliary pattern is observed, in which multiple small hypoechoic nodules are identified in an enlarged testis.⁵ At color Doppler interrogation tuberculous-

epididymo-orchitis is usually less vascularized than other bacterial inflammation, and has increased tendency to abscess formation.

Ischemic disorders

Testicular torsion is the most relevant cause of acute scrotal pain, with an annual incidence of 1/4000 in males younger than 25 years.⁶ Torsion of the appendix testis accounts for 20% to 40% of acute scrotal pain in child,⁷ while in adult this condition is less common. Segmental testicular infarction is a relatively uncommon non-surgical cause of acute scrotal pain which must be differentiated preoperatively from testicular torsion to avoid non-necessary operation.⁸ Isolated torsion of the epididymis and spermatocele are extremely rare.

In patients with testicular torsion ultrasound findings vary with the duration and degree of rotation of the spermatic cord.⁴ Gray-scale images are nonspecific and often appear normal if the torsion has just occurred. Testicular swelling and decreased echogenicity are the most commonly encountered findings 4–6 hours after the onset of torsion. With the proceeding of the time, the testis shows a progressive heterogeneous echotexture secondary to vascular congestion, hemorrhage, and infarction. At this time, a mild hydrocele is generally observed. After 24–36 hours the testis is markedly hypoechoic, usually with anechoic and patchy hyperechoic areas due to colliquative and hemorrhagic infarction.⁴ The role of color Doppler ultrasound in the diagnosis of acute testicular torsion is well established. The testis is avascular or markedly hypovascular, depending on the degree of twisting, while the rest of the scrotal blood flow is preserved, though the epididymis does become relatively ischemic (Figure 2A, B).

Within a few hours, the paratesticular tissues and the scrotal wall become hyperemic in an attempt to open collaterals. By using the absence of identifiable intratesticular flow as the only criterion for detecting torsion, color Doppler ultrasound was 86% sensitive, 100% specific, and 97% accurate

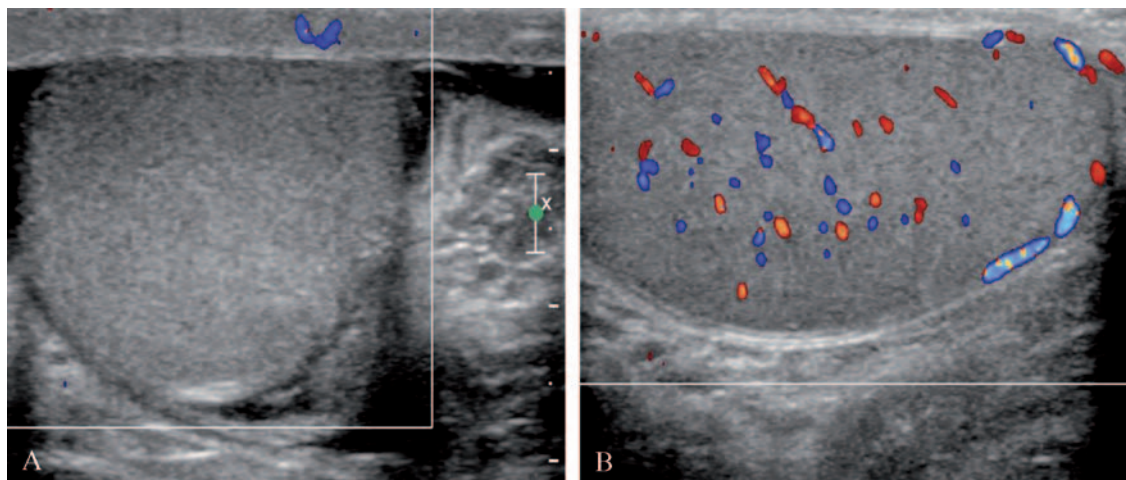


Figure 2.—Torsion of the right testis. Patient with a 3 hours history of acute right scrotal pain. (A) Color Doppler ultrasound image of the right hemiscrotum shows an avascular testis with normal echogenicity and echotexture. (B) Color Doppler ultrasound image of the left hemiscrotum shows normal vascularization of the left testis.

in the diagnosis of torsion in patients with painful scrotum.⁹ The ability of color Doppler ultrasound to show low-grade torsion remains problematic. Monophasic waveform, increased resistance index with decreased diastolic flow velocities, or diastolic flow reversal may be seen.¹⁰ As previously described for infection, this pattern is caused by swelling and edema occluding the venous flow. At ultrasound, direct visualization of the twisted portion of the spermatic cord can be identified both in patients with high- and low-grade torsion as a funicular mass, or as an abrupt change in the course, size, and shape of the spermatic cord. Demonstration of the funicular vessels wrapping around the central axis of the twisted spermatic cord, described as the “whirlpool sign”, is considered the most definitive sign of testicular torsion.¹¹ (Figure 3).

Twisted appendages appear as avascular rounded structures. Testicular flows are normal or enhanced (Figure 4A, B).

Segmental testicular infarction appears at ultrasound as an area lacking vascularization at color Doppler interrogation.¹² Early after the onset of acute testicular pain it is rounded, barely visible at grey-scale ultrasound, in time it appears hypoechoic and then decreases in size, and become wedge-shaped. CEUS can be used as a problem-solving tech-

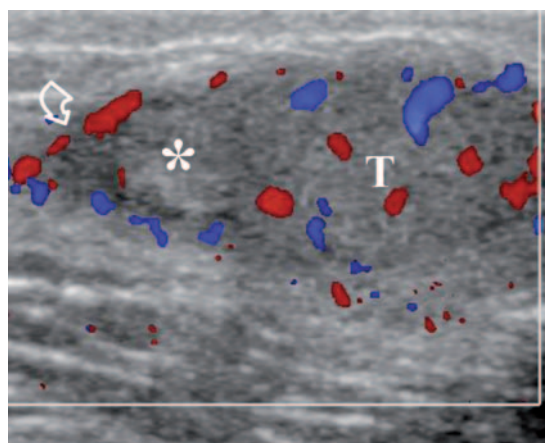


Figure 3.—Appendiceal torsion. Longitudinal color Doppler ultrasound scan in a 12-year old boy presenting with acute scrotal pain showing a hyperechoic, rounded mass (*) between the testis (T) and the head of the epididymis (curved arrow).

nique for the diagnosis in cases that present with equivocal ultrasound features.¹²

Fluid collections and cysts

Acquired hydrocele is the most common benign swelling of the scrotum.¹³ Cysts are either located within the tunica albuginea, in the the parenchyma, or in the spermatic cord, epididymis, and tunica vaginalis. Tu-

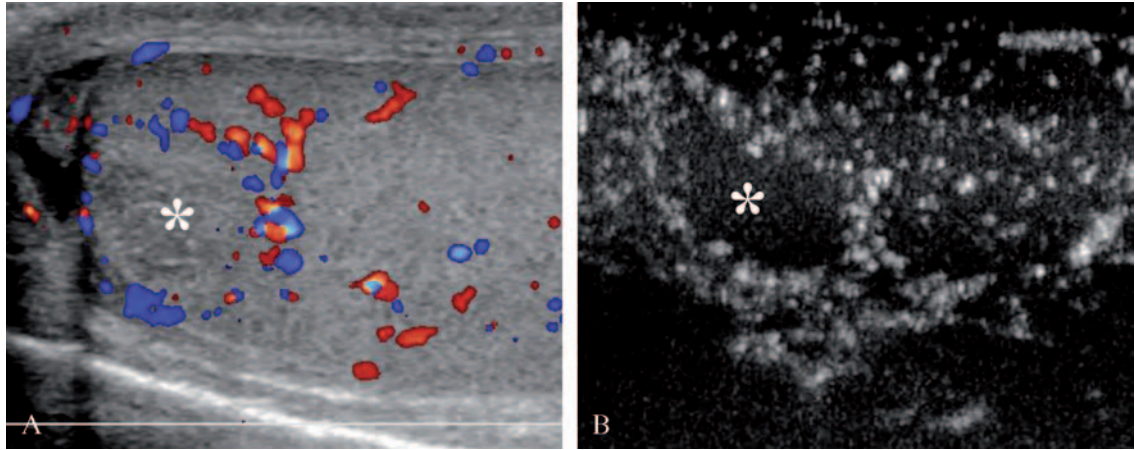


Figure 4.—Idiopathic segmental infarction of the testis. (a) Longitudinal color Doppler ultrasound scan showing a slightly hypoechoic area (*) within the testis with absence of blood flow and perilesional hyperemia. (b) CEUS confirms diagnosis of segmental testicular infarction showing an ischemic parenchymal lobule (*) with mild perilesional rim of enhancement.

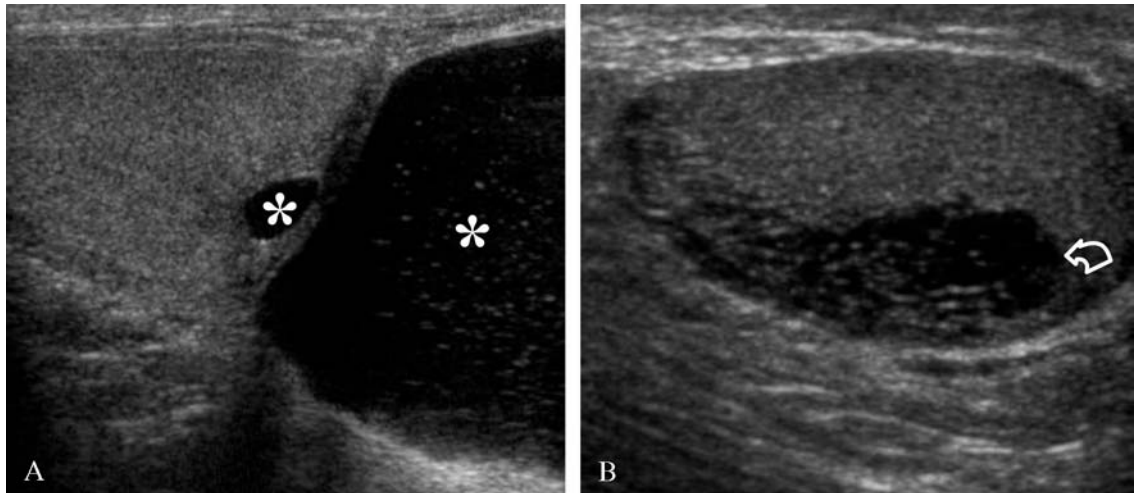


Figure 5.—Scrotal cystic masses. (a) Intratesticular and extratesticular spermatoceles (*). (b) Tubular ectasia of the rete testis (curved arrow) presenting with multiple anechoic tubular structures within the mediastinum testis. (c) Tunica albuginea cyst (*).

bular ectasia of the rete testis results from partial or complete obliteration of the efferent ductules, which causes ectasia and, eventually, cystic transformation.¹⁴

At US, hydrocele presents as an anechoic fluid collection with good sound transmission surrounding the anterolateral aspects of the testis. Low-level echoes secondary to high protein or cholesterol content, or fibrin strands may be present. Hematocele presents with different ultrasound features

depending on the time of observation. Cysts and spermatoceles present at US as well-defined anechoic lesions, often with low-level internal echoes. Tubular ectasia of the rete testis appears as an ovoid cluster of small cystic structures within the mediastinum testis. No solid component is visible between the cystic spaces. The US appearance of epidermoid cyst varies with the maturation, compactness, and quantity of keratin¹³⁻¹⁶ (Figure 5A,B).

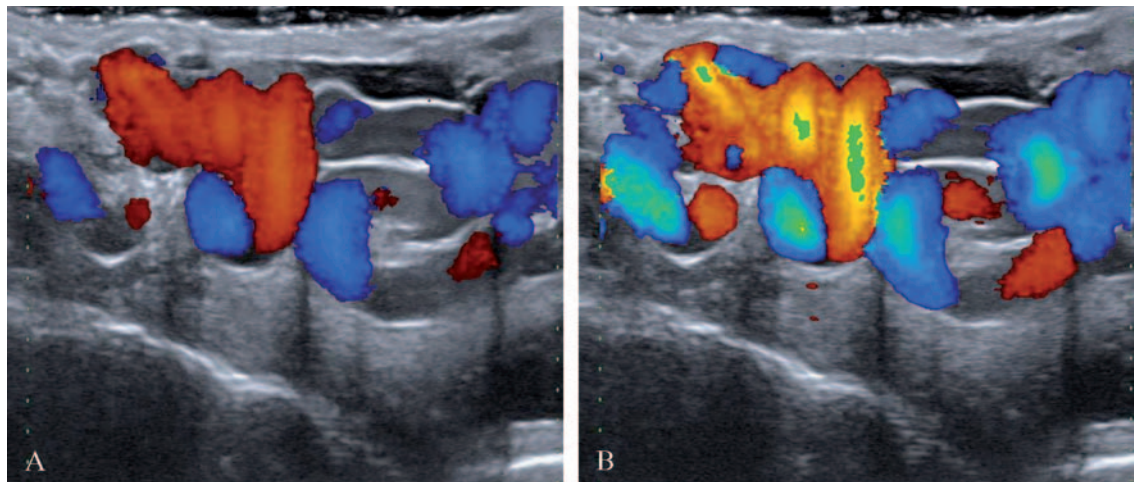


Figure 6.—Varicocele. (a,b) Color Doppler images obtained above the testis in standing position at rest (a) and during the Valsalva maneuver (b). Multiple, serpiginous, vascular spaces are recognized in the spermatic cord which present with increased flow during the Valsalva maneuver.

Calcifications

Testicular calcifications are readily identified at US against the normal homogeneous echotexture of the testis. A cluster of calcifications, when seen in association with a hypoechoic area in the testis, is a significant finding suggesting tumor, or chronic infarction.¹⁷ Solitary punctate calcific foci represent phleboliths, or spermatic granulomas and are of no pathological significance.¹⁷ Appendages of the testis and epididymis may calcify; calcific foci can be encountered also in the epididymal head, and tunica albuginea.¹⁷ Scrotal calculi are commonly encountered during ultrasound evaluation of patients with hydrocele. They are usually mobile, round and measure up to 1 cm in diameter, often producing acoustic shadow.¹⁷⁻¹⁹

Testicular microlithiasis typically presents at ultrasound with many scattered echogenic foci 1 to 2 mm in diameter in the testicular parenchyma. There is little or no acoustic shadowing. Usually both testes are symmetrically involved, but asymmetric distribution and unifocality may also be seen.

Varicocele and other vascular disorders

Color Doppler ultrasound is the imaging modality of choice to evaluate patients with

varicocele. Patients are examined in a supine position and while standing, both at rest and during Valsalva maneuver. Varicocele appears as multiple, serpiginous, tubular structures with diameter exceeding 2-3 mm that are best visualized superior and lateral to the testis.^{4, 20} When large, varicocele can extend posteriorly and inferiorly to the testis and to the interscrotal septum.⁴ Evaluation of varicocele includes measurement of diameter of the veins, calculation of testicular volume, and Doppler interrogation to assess presence and duration of venous reflux.

The sensitivity and specificity of varicocele detection approaches 100% with color Doppler ultrasound.⁴ The relevant findings are a venous flow pattern showing phasic variation, retrograde filling or flow enhancement during a Valsalva maneuver and in standing position (Figure 6A, B).

These changes are significant when lasting longer than 2 second, since a rapidly dissipating “flash” of color can occur in normal subjects.

Intratesticular varicocele is usually associated with an ipsilateral extratesticular varicocele, but may also be found alone. It presents at ultrasound with multiple, hypoechoic, serpiginous tubular structures within the testis showing venous flow at

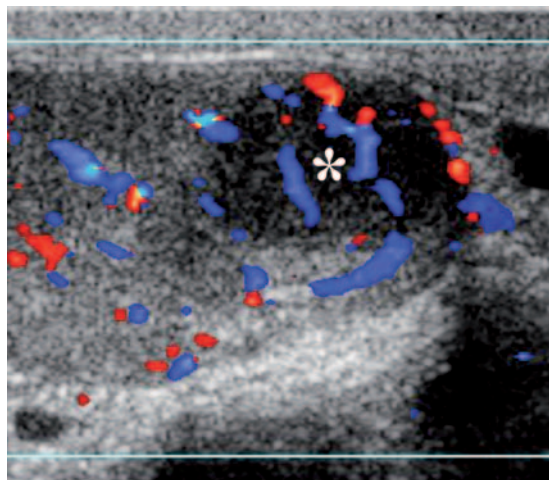


Figure 7.—Surgically proved seminoma (*) in a 31-year old patient presenting at ultrasound as a hypoechoic hypervascular lesion.

Doppler interrogation that increases during a Valsalva maneuver.^{21, 22}

Neoplasms

Scrotal US is nearly 100% accurate in differentiating intratesticular and extratesticular lesions⁽²³⁾, and it may detect tumors that are not palpable on physical examination. The US appearance of the different lesions is not specific,¹ but features are most commonly observed in some tumors that can aid in the differential diagnosis. In general vascularity of testicular tumors varies with size, and is not correlated with histology.²⁴ In an early study of 28 patients with surgically proven testicular tumors, 95% of lesions greater than 1.5 cm demonstrated increased vascularity while 86% of lesions less than 1.5 cm were hypovascular (Figure 7).

References

1. Bertolotto M, Trombetta C. Scrotal Pathology. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2012.
2. Muttarak M, Lojanapiwat B. The painful scrotum: an

- ultrasonographical approach to diagnosis. Singapore Med J. 2005;46(7):352-7; quiz 8.
3. Pearl MS, Hill MC. Ultrasound of the scrotum. Semin Ultrasound CT MR. 2007;28(4):225-48.
4. Dogra VS, Gottlieb RH, Oka M, Rubens DJ. Sonography of the scrotum. Radiology. 2003;227(1):18-36.
5. Muttarak M, Peh WC. Case 91: Tuberculous Epididymo-orchitis. Radiology. 2006;238(2):748-51.
6. Howlett DC, Marchbank ND, Sallomi DF. Pictorial review. Ultrasound of the testis. Clin Radiol. 2000;55(8):595-601.
7. Yang DM, Lim JW, Kim JE, Kim JH, Cho H. Torsed appendix testis: gray scale and color Doppler sonographic findings compared with normal appendix testis. J Ultrasound Med. 2005;24(1):87-91.
8. Ruibal M, Quintana JL, Fernandez G, Zungri E. Segmental testicular infarction. J Urol. 2003;170(1):187-8.
9. Burks DD, Markey BJ, Burkhard TK, Balsara ZN, Haluszka MM, Canning DA. Suspected testicular torsion and ischemia: evaluation with color Doppler sonography. Radiology. 1990;175(3):815-21.
10. Dogra VS, Rubens DJ, Gottlieb RH, Bhatt S. Torsion and beyond: new twists in spectral Doppler evaluation of the scrotum. J Ultrasound Med. 2004;23(8):1077-85.
11. Vijayaraghavan SB. Sonographic differential diagnosis of acute scrotum: real-time whirlpool sign, a key sign of torsion. J Ultrasound Med. 2006;25(5):563-74.
12. Bertolotto M, Derchi LE, Sidhu PS, et al. Acute segmental testicular infarction at contrast-enhanced ultrasound: early features and changes during follow-up. AJR Am J Roentgenol. 2011;196(4):834-41.
13. Oyen RH. Scrotal ultrasound. Eur Radiol. 2002;12(1):19-34.
14. Dogra VS, Gottlieb RH, Rubens DJ, Liao L. Benign intratesticular cystic lesions: US features. Radiographics. 2001;21 Spec No:S273-81.
15. Maizlin ZV, Belenky A, Baniel J, Gottlieb P, Sandbank J, Strauss S. Epidermoid cyst and teratoma of the testis: sonographic and histologic similarities. J Ultrasound Med. 2005;24(10):1403-9; quiz 10-1.
16. Kim W, Rosen MA, Langer JE, Banner MP, Siegelman ES, Ramchandani P. US MR imaging correlation in pathologic conditions of the scrotum. Radiographics. 2007;27(5):1239-53.
17. Bushby LH, Miller FN, Rosairo S, Clarke JL, Sidhu PS. Scrotal calcification: ultrasound appearances, distribution and aetiology. Br J Radiol. 2002;75(891):283-8.
18. Artas H, Orhan I. Scrotal calculi. J Ultrasound Med. 2007;26(12):1775-9.
19. Namjoshi SP. Calculi in hydroceles: sonographic diagnosis and significance. J Clin Ultrasound. 1997;25(8):437-41.
20. Beddy P, Geoghegan T, Browne RF, Torreggiani WC. Testicular varicoceles. Clin Radiol. 2005;60(12):1248-55.
21. Das KM, Prasad K, Szmigielski W, Noorani N. Intratesticular varicocele: evaluation using conventional and Doppler sonography. AJR Am J Roentgenol. 1999;173(4):1079-83.
22. Stewart VR, Sidhu PS. The testis: the unusual, the rare and the bizarre. Clin Radiol. 2007;62(4):289-302.
23. Langer JE. Ultrasound of the scrotum. Semin Roentgenol. 1993;28(1):5-18.
24. Horstman WG, Melson GL, Middleton WD, Andriole GL. Testicular tumors: findings with color Doppler US. Radiology. 1992;185(3):733-7.

Ultrasound techniques and normal anatomical findings of abdominal aorta and mesenteric vessels

N. NAPOLI¹, V. NAPOLI²

The aorta enters the abdomen at level of the aortic hiatus. It descends anterior to the lumbar vertebrae immediately left of midline and tapers distally. It bifurcates to form the common iliac arteries near the level of the umbilicus.¹ We can distinguish different anatomic segments of abdominal aorta: suprarenal, iuxtarenal, infrarenal, aortic bifurcation. Major arterial branches of the abdominal aorta routinely visualized by US include: celiac trunk, superior mesenteric artery, inferior mesenteric artery (visceral arteries), renal arteries and common iliac arteries. The common iliac arteries proceed antero-laterally in association with the common iliac veins and bifurcate into the internal and external iliac arteries.

The study protocol is made up of direct imaging of abdominal aorta and its major arterial branches, from diaphragm to iliac arteries. Patients are usually scanned after 8- to 10-hour fast. Starting from diaphragm to iliac arteries, the different anatomic segments of the abdominal aorta are studied in longitudinal and cross-sectional scans, using ultrasonic arrays with an optimal frequency of 3.5 MHz and sample volume of 1.5 mm to obtain high-quality B-mode, color and power Doppler images as well as velocity

¹UO Chirurgia Generale e Trapianti
nell'Uremico e nel Diabetico
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana AOUP
Pisa, Italy
²UO Radiodiagnostica I
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, AOUP
Pisa, Italy.

spectral analysis. Pulsed Doppler samples are obtained from the abdominal aorta at the level of the superior mesenteric artery. This measurement provides a baseline velocity for comparison with the mesenteric and renal artery peak systolic velocities. At this level a low resistance to flow is usually present, but more distally an high resistance to flow is detected.^{2, 3}

There are two main modalities to obtain direct imaging of abdominal aorta and its arterial branches by echo color duplex scanning: first the anterior/abdominal/epigastric approach and then the lateral/ translumbar/posterior approach. The study protocol starts with proximal aorta scanning with transverse and longitudinal scans, the patient in supine position and probe perpendicular on the epigastric area of the abdomen. During this approach it is an essential act the movement of the ultrasonic probe laterally, alternatingly towards to right and left side, to achieve an effectively visualization of the abdominal aorta. As consequence of the ultrasonic probe's movement, the best visualization line of the

Corresponding author: V. Napoli, UO Radiodiagnostica I, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, AOUP - Pisa, Italy, Via Roma 67, 56127 Pisa, Italy.
E-mail: vinicionapoli@gmail.com.

abdominal aorta is obtained and the abdominal aorta is so visualized on screen in sagittal plane at its proximal part. Performing anterior and longitudinal scans, the anterior aortic surface, the origin of the celiac artery (CA) and superior mesenteric artery (SMA) can be visualized on screen and their doppler interrogation can be possible. Using anterior and axial, oblique scans, the lateral aortic surface, the origin of renal arteries can be visualized on screen. A left and right lateral decubitus or oblique approach are often helpful in patients with excessive bowel gas and to visualize the mid and lower abdominal aorta, the inferior vena cava, the origin and distal portion of renal artery and kidney morphology. Common iliac arteries are visualized below the level of the aortic bifurcation.

The most important indication in the use of color duplex scanning of the abdominal aorta is represented by the screening of abdominal aortic aneurysm (AAA). For that it is important to identify how should be the normal size and morphological characteristics of the abdominal aorta in normal subjects. The aorta can be divided into six anatomic segments relative to branch vessel origins. In normal subjects the abdominal aorta has a thin wall with a diameter that gradually decreases caudally with a tapered shape.^{4, 5} The abdominal aorta is considered normal when its diameter is equal or less than 20 mm, ectatic in the range of 20 to 30 mm, and aneurysmal over this value. In general an artery is considered "aneurysmal" when its diameter equals or exceeds 1.5 times the normal diameter.^{6, 7}

The primary criterion for the sonographic diagnosis of an arterial aneurysm is a focal increase in the caliber of artery with diameter of dilated segment measuring at least 1.5 times greater than adjacent unaffected segment. Many aneurysmal aortas are tortuous, so that aorta is typically elongated and dilated. Tortuous aorta can create some problems in the measurements of the true maximum aneurysmal diameter. A correct plane of measurement should be obtained instead of transverse image plan. If an ellipsoidal image of the aorta is used, the minor diameter should be calculated to prevent

overestimation of the aneurysm size. To diagnose un AAA an additional feature is the absence of tapering of the distal abdominal aorta. Dimensional evaluation of AAA is frequently required, with high US feasibility and a low rate of inadequate examinations. Antero-posterior (AP) and latero-lateral (LL) axial diameters must be calculated using the proper plane, with the probe on a perpendicular position. Measurements must be repeated multiple times, and must include the aortic wall. The reported US or CT error in measurement of 5 mm or more is not uncommon.⁸ Usually there is a gradual size increase of the aneurysm on serial US examinations. As a rule, the aneurysm does not decrease in size. The pulsatility of aneurysmal sac and variability of its diameter during the cardiac cycle should be evaluated by using M-mode.

We all know that anatomy of mesenteric arteries is variable and this can affect US feasibility in their evaluation.⁹⁻¹² US examinations can be inadequate in 8-10% of cases. Color duplex Doppler exam of the mesenteric vessels usually includes the evaluation of the proximal abdominal aorta as well as the ostium and proximal portion of CA, SMA and inferior mesenteric artery (IMA). Their distal segment cannot be seen with US. Most atherosclerotic lesions typically occur at the ostium of these vessels and this is the main focus of investigation.

The celiac trunk, also called celiac artery or celiac axis arises from the anterior aortic surface between the diaphragmatic crura. It bifurcates into the left gastric, common hepatic and splenic arteries, (93%). The most common variants are the independent origin of the branches from aorta, the trifurcations with contemporary origin of three branches and the common celiac-mesenteric trunk (<1%). The doppler signals have a characteristic low-resistance flow pattern, with a large amount of continuous forward blood flow throughout diastole, but a slightly high-resistance flow pattern is seen near the ostium of the vessel. The SMA arises from the anterior aortic surface immediately distal to the ostium of the celiac trunk. It generally consists of a short anteriorly directed segment and a much longer

inferiorly directed segment that ends near to ileocecal valve. Left renal vein lies posterior to the SMA, between the SMA and the aorta. SMA blood flow is best evaluated with longitudinal scan. In a fasting patient an high resistance flow pattern is seen in the SMA, with a sharp systolic peak, reduced diastolic component and marked protodiastolic notch. Within 30 to 90 minutes after eating, however, the SMA flow assumes a low-resistance pattern. The IMA is identified just below the renal arteries and originates at the left anterolateral aortic surface.

Several pitfalls should be considered in the evaluation of the mesenteric arteries. Doppler insonation of the mesenteric vessels can be difficult due to vessel tortuosity. It might not be possible to maintain a constant angle of insonation in these vessels. The median arcuate ligament syndrome is a potential pitfall for celiac artery stenosis, as increased velocity is noted in the celiac artery during expiration. The median arcuate ligament is a part of the diaphragm which crosses and compresses the celiac trunk in expiration. Color doppler image reveals a compression at the origin of the CA in expiration. Pulsed doppler sample of the CA in expiration reveals elevated velocities due to compression from the median arcuate ligament. There is a marked decrease in peak systolic velocity in CA during inspiration.

References

1. Hermesen K. Ultrasound evaluation of abdominal aortic and iliac aneurysms and mesenteric ischemia. *Radiol Clin N Am* 2004; 42: 365-381.
2. Taylor KJW. Gastrointestinal Doppler Ultrasound. In: Taylor KJW, Burns PN, Wells PNT, editors. *Clinical Applications of Doppler Ultrasound*. New York: Raven Press; 1988. p. 162-200.
3. Zwiebel WJ. Ultrasound Assessment of the Aorta, Iliac arteries, and Inferior Vena Cava. In: Zwiebel WJ, Pellerito JS, editors. *Introduction to vascular Ultrasonography*, Fifth Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 529-552.
4. Fleischmann D, Hastie TJ, Dannagger FC. Quantitative determination of age-related geometric changes in the normal abdominal aorta. *J Vasc Surg* 2001; 33: 97-105.
5. Hager A, Kaemmerer H, Rapp-Bernhardt U. Diameters of the thoracic aorta throughout life as measured with helical computed tomography. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1060-1066.
6. Johnston KW, Rutherford RB, Shah DM. Suggested standards for reporting on arterial aneurysm. *J Vasc Surg* 1991; 13: 444-450.
7. Hirsch AT, Haskal ZV, Hertzner NR. ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): Executive Summary. *JACC* 2006; 47(6): 1239-1312.
8. Wanhainem A. How to define an abdominal aortic aneurysm influence on epidemiology and clinical practice. *Scand J Surg* 2008; 97: 105-109.
9. Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation: anatomy and physiology. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 289-306.
10. Lin PH, Chaikof EL. Embryology, anatomy and surgical exposure of the great abdominal vessels. *Surg Clin North Am* 2000; 80: 417-433.
11. Chou CK, Mak CW, Hou CC. CT of the mesenteric vascular anatomy. *Abdom Imaging* 1997; 22: 477-482.
12. Saeed M, Murshid KR, Rufai AA. Coexistence of multiple anomalies in the celiac-mesenteric arterial system. *Clin Anat* 2003; 16: 30-36.

US diagnostic criteria and virtual showcase reports of abdominal aorta and splanchnic vessels atherosclerotic diseases

N. NAPOLI¹, V. NAPOLI²

Nowadays indications for the use of color duplex doppler scanning of the abdominal aorta and its collateral branches include the evaluation of several different conditions: mainly the screening of aortic aneurysm and also the study of non-aneurysmal aortic disease, study of aortic branches (mesenteric, renal) involved in aortic disease or in "autonomous" disease, follow-up after surgery (open surgery, endovascular treatment) and follow-up after interventional procedures.

The imaging modalities which may be done to diagnose an aneurysm are: ultrasound (US) examination of the abdomen, computed tomography (CT)/magnetic resonance (MR) angiography, X-ray contrast angiography, echocardiography and intravascular ultrasound (IVUS). A simple US examination of the abdomen is the best way to diagnose an abdominal aortic aneurysm (AAA) in the majority of patients.¹⁻⁴

Generally aortic wall protrusion is symmetrical or fusiform. When the aneurysm is fusiform a gradual transition between the normal and aneurysmal portion of the artery is visible. Occasionally it can be saccular and appears like a bleb or asymmetrical small blister. In saccular aneurysm there is

¹UO Chirurgia Generale e Trapianti
nell'Uremico e nel Diabetico
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana AOUP
Pisa, Italy
²UO Radiodiagnostica I
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, AOUP
Pisa, Italy.

the presence of an aneurysmal neck between normal and aneurysmal portion. The presence of "bleb" or "blister" is uncommon condition (10-20%). The distinguishing US finding in arterial dissection is a membrane that divides the arterial lumen into two compartments: false and true lumen. Duplex exam may demonstrate flow in both lumens, but different flow rates might be present, and in some cases, flow in the false lumen may be too slow to be detected. The dissection membrane may be difficult to appreciate on gray-scale examination. Therefore color flow should be used at least briefly in all aortic exam. The diameter of the aorta is generally increased by dissection but not as dramatically as with a true aneurysm. Stenosis or occlusion of branches vessels commonly go together with dissection, and duplex sonography can provide valuable information about these complications.⁵⁻¹⁰

Dimensional evaluation of AP-LL axial aneurysm diameters on two-dimensional US axial sections is frequently required,

Corresponding author: V. Napoli, UO Radiodiagnostica I, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, AOUP - Pisa, Italy, Via Roma 67, 56127 Pisa, Italy.
E-mail: vinicionapoli@gmail.com.

with high US feasibility and a low rate of inadequate examinations. However other informations are necessary to obtain the complete morphologic evaluation of AAA, such as the presence of complications and possible involvement of the arterial branches. The main determinant of AAA rupture is the maximum axial diameter of the aneurysm. Randomized studies have shown that the estimated annual risk of rupture for aneurysm less than 55mm in diameter is about 1.1% percent in carefully followed patients. The annual risk of rupture is higher (more than 9%) for aneurysm more than 55mm in diameter. Therefore, if the aneurysm is more than 55mm in diameter, surgery is required to prevent rupture in patients having an expected survival of at least two years. Not all aneurysms need an operation. We know that small aneurysms less than 55mm can be safely monitored on a regular basis. An US examination every year and every 6 months is required for aneurysms less than 40mm and less than 45mm, respectively. Patients whose aneurysm greater than 45mm in diameter or aneurysm enlargement more than 5mm in six months or more than 1cm in one year, should be referred.¹¹⁻¹⁴

Color and power Doppler imaging can be used to demonstrate the presence of the thrombus inside the enlarged artery and the lumen of the artery where blood is flowing. The concentric layers of thrombus usually line the interior of large aortic or iliac aneurysm. It can generate emboli that occlude distal arteries, underestimation of the outer dimensions of an aneurysm and occasionally mimic arterial dissection due to of laminated structure of the thrombus. The entire abdominal aorta must be examined to ensure that suprarenal and thoraco-abdominal aneurysms are not overlooked. The inflammatory aneurysm or perianeurysmal fibrosis or idiopathic retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease) is a pathological entity known as "chronic periaortitis". Retroperitoneal fibrosis is a rare complication of unknown etiology. It is a variant of atherosclerotic aneurysm, (2-10%), characterized by inflammatory and/or fibrotic alterations of perianeurysmal tissues. At US exam of the abdomen the perian-

eurysmal fibrosis is visualized as an hypoechoic and homogeneous soft-tissue mantle that partially or completely surrounds the aorta and may extend bilaterally into the retroperitoneum (low sensitivity of 60%). CT or MR examination is more accurate to characterize extent and severity of the retroperitoneal fibrosis. Renal artery stenosis is not due to the aneurysm but is caused by coexisting atherosclerosis. In this case, using a trans-lumbar approach, the infrarenal aneurysm is visualized as well as a renal artery stenosis; angioplasty and/or stenting of the renal artery is therefore indicated before AAA treatment. If severe the RA stenosis may result in omolateral kidney atrophy.

Which is the role of US in emergency? We know that US examination is less sensitive than CT in diagnosis of rupture of an AAA. However in patient with an unstable clinical presentation, an emergency operation is indicated and only a rapid bedside US of abdominal aorta and iliac arteries is required to confirm the presence of AAA or iliac aneurysm.¹⁵ Type of rupture (intraperitoneal or retroperitoneal) is the most important predictor of mortality.

Spontaneous Abdominal Aortic Arterial Dissection (AAAD), not associated with trauma or with descending thoracic aortic dissection is a very rare condition and less frequent than aneurysm.

The reported rate of primary AAAD is less than 2%, when compared to that of ascending aortic dissection (70%), descending aortic dissection (20%), and aortic arch dissection (7%). The aortic dilatation is not always present and the aneurysm develops as a result of a chronic dissection. In type B chronic dissection using transverse and longitudinal scans, ECD should be provide direct visualization of the dissection membrane, identification of the double lumen and bi-directional blood flow at the level of the origin of renal artery included into the false lumen.¹⁶

Critical aortic stenosis is a possible complication in patients having diffuse and severe atherosclerosis of the abdominal aorta. Critical aortic stenosis of the abdominal aorta can evolve toward complete acute aortic occlusion, due to complete thrombosis, in

about 8-12% of cases. Complete thrombosis is potentially dangerous for the risk of cranial progression up to the origin of visceral branches.¹⁷

Acute bowel ischemia is caused by an acute hypoperfusion syndrome. Primary cause is generally the embolic occlusion of superior mesenteric artery, more rarely the thrombosis of superior mesenteric artery or superior mesenteric vein. In 20% of patients a functional cause is identified. Atrial fibrillation or chronic ischemia are present in about 46% of patients. Acute ischemia is characterized by non-specific symptoms and an early diagnosis is required; CT or X-ray contrast angiography or laparotomy are often necessary to define the diagnosis. Interventional procedures can include the use of PTA or stents. Despite its low sensitivity, in experienced hands, color Duplex doppler scanning allows diagnosis, avoiding further imaging modalities.¹⁸

Chronic mesenteric ischemia, so called "angina abdominis", is a relatively rare disease, characterized by post-prandial abdominal pain and weight loss due to chronic atherosclerotic occlusion or stenosis of mesenteric arteries. Often it is difficult to demonstrate the relationship between vascular occlusion and symptoms, although the occlusion of two visceral arteries represents an indication for treatment with angioplasty and/or stenting. The "two-vessel rule" is utilized clinically for the diagnosis of chronic mesenteric ischemia, stenosis or occlusion of a single vessel does not usually produce symptoms in light of a patent collateral network.¹⁹ Non invasive vascular imaging modalities, (Color-duplex US and MR angiography) are valid tools in detecting of vascular lesions. In this type of patients, systemic atherosclerotic disease, involving both abdominal aorta and its arterial branches, is frequently present. ECD allows diagnosis of severe arterial stenosis by means of an increase of peak systolic velocity. The range of normal blood flow velocity in the mesenteric vessels has been discussed for long time. A review of the literature reveals that many different criteria have been proposed for the diagnosis of

splanchnic artery stenosis and non consensus has been reached regarding the optimal criteria. The most popular and widely accepted criteria are based on peak systolic velocity (PSV) measurements of the mesenteric arteries. Variability in PSV measurement is one reason why there is confusion and controversy regarding the evaluation of the mesenteric arteries. By using the correlation between pre-intervention transtenotic pressure gradient it has recently validated a normal cutoff value and doppler criteria in detecting significant stenosis $\geq 70\%$ of celiac and superior mesenteric arteries.²⁰

Visceral arterial aneurysms are not frequent, but severe complications can occur, especially after spontaneous rupture. Splenic artery is more frequently involved. They are usually asymptomatic, but spontaneous rupture can cause hypovolemic shock. They are often an occasional finding during US examination, and they appear like as dilatation along the arterial course or as hylar or parenchymal cystic formation of the spleen or liver. US examination allows dimensional evaluation of the aneurysm and demonstration of complications.²¹

References

1. Upchurch GR Jr, Schaub TA. Abdominal aortic aneurysm. *Am Fam Physician* 2006; 73(7): 1198-1204.
2. Lindholt JS, Norman P. Screening for abdominal aortic aneurysm reduces overall mortality in men. A meta-analysis of the mid- and long-term effects of screening for abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 36(2): 167-171.
3. Cosford PA, Leng GC. Screening for abdominal aortic aneurysm. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18(2): CD002945.
4. Thompson SG, Ashton HA, Gao L; Multicentre Aneurysm Screening Study Group. Screening men for abdominal aortic aneurysm: 10 year mortality and cost effectiveness results from the randomised Multicentre Aneurysm Screening Study. *BMJ* 2009; 24(338): b2307.
5. Pappu S, Dardik A, Tagare H. Beyond fusiform and saccular: a novel quantitative tortuosity index may help classify aneurysm shape and predict aneurysm rupture potential. *Ann Vasc Surg* 2008; 22(1):88-97.
6. Taylor BV, Kalman PG. Saccular aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg*. 1999;13(6): 555-559.
7. Faggioli GL, Stella A, Gargiulo M. Morphology of small aneurysms: definition and impact on risk of rupture. *Am J Surg* 1994; 168(2): 131-135.
8. van Bommel EF, van der Veer SJ, Hendriksz TR. Persistent chronic peri-aortitis ('inflammatory aneu-

- rysm') after abdominal aortic aneurysm repair: systematic review of the literature. *Vasc Med* 2008; 13(4): 293-303.
9. Tambyraja AL, Murie JA, Chalmers RT. The incidence of inflammatory change in abdominal aortic aneurysm (AAA). *World J Surg* 2004; 28(2): 219; author reply 220.
 10. Jonker FH, Schlösser FJ, Moll FL. Dissection of the abdominal aorta. Current evidence and implications for treatment strategies: a review and meta-analysis of 92 patients. *J Endovasc Ther* 2009; 16(1): 71-80.
 11. Brady AR, Thompson SG, Fowkes FG; UK Small Aneurysm Trial Participants. Abdominal aortic aneurysm expansion: risk factors and time intervals for surveillance. *Circulation* 2004; 110(1): 16-21.
 12. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr; Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2003; 37(5):1106-1117.
 13. Sule S, Aronow WS. Management of abdominal aortic aneurysms. *Compr Ther* 2009; 35(1): 3-8.
 14. Baxter BT, Terrin MC, Dalman RL. Medical management of small abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2008; 117(14): 1883-1889.
 15. Barkin AZ, Rosen CL. Ultrasound detection of abdominal aortic aneurysm. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22(3): 675-682.
 16. Mir-Madjlessi SH, Soroush ZA, Bannazadeh A. Photoclinic. Spontaneous dissection of the abdominal aorta. *Arch Iran Med* 2007; 10(1): 118-125.
 17. Sebastià C, Quiroga S, Boyé R. Aortic stenosis: spectrum of diseases depicted at multisection CT. *Radiographics* 2003; 23: S79-91.
 18. Lock G. Acute mesenteric ischemia: classification, evaluation and therapy. *Acta Gastroenterol Belg* 2002; 65(4): 220-225.
 19. Cognet F, Ben Salem D, Dransart M. Chronic mesenteric ischemia: imaging and percutaneous treatment. *Radiographics* 2002; 22(4): 863-879.
 20. Moneta GL. Screening for mesenteric vascular insufficiency and follow-up of mesenteric artery bypass procedures. *Semin Vasc Surg* 2001; 14(3): 186-192.
 21. Pulli R, Dorigo W, Troisi N. Surgical treatment of visceral artery aneurysms: A 25-year experience. *J Vasc Surg* 2008; 48(2): 334-342.

Atti del Convegno SIAPAV Sezione Tosco-Umbra

Firenze, 11-12 Novembre, 2011

COMUNICAZIONI LIBERE

Sessione I Fisiopatologia - Ricerca

Presidente del Congresso

SERGIO CASTELLANI

*Responsabile UF Angiologia Clinica e Sperimentale,
Dipartimento Area Critica Medico Chirurgica
AOU-Careggi, Università di Firenze, Firenze, Italia*

Comitato Scientifico

SERGIO CASTELLANI - MARCO ROSSI - CARLO PRATESI



EDIZIONI MINERVA MEDICA
TORINO 2012



Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare
Italian Society for Angiology and Vascular Medicine

SIAPAV

Sezione Tosco-Umbra

• 11/12 NOVEMBRE 2011 •
Grand Hotel Baglioni
Firenze



Presidente del Convegno
Prof. Sergio Castellani

Con il Patrocinio di



Università degli Studi di Firenze



Azienda
Ospedaliera
Universitaria
Careggi



Polimorfismi del gene *LRP5* (low density lipoprotein receptor-related protein 5) e suscettibilità genetica per aneurisma aortico addominale

S. GALORA¹, C. SARACINI¹, G. PRATESI², R. PULLI³
C. PRATESI³, G. F. GENSINI¹, R. ABBATE¹, B. GIUSTI¹

Il gene *LRP5* (low-density lipoprotein receptor-related protein 5) codifica un recettore transmembrana per le lipoproteine a bassa densità, ed è stato identificato come gene coinvolto nel controllo della massa e della densità ossea. Inoltre, crescenti evidenze sono disponibili di un suo significativo coinvolgimento nel metabolismo lipidico e del glucosio.

Inizialmente, il gene *LRP5* è risultato essere strettamente correlato al metabolismo dell'osso. In particolare, mutazioni che determinano perdita di funzione della proteina codificata dal gene causano la sindrome OPPG (osteoporosis pseudoglioma), caratterizzata da grave osteoporosi e cecità precoce, e sono significativamente associate all'insorgenza, in età giovanile, di patologie correlate a bassa densità ossea. Dati successivi hanno, inoltre, mostrato come questo gene sia fondamentale nella via di segnalazione di Wnt e della β -catenina negli osteoblasti (Cui *et al.* 2011; Monroe *et al.* 2012).

Più recenti ed ancora da consolidare sono le evidenze che indicano un coinvolgimento del gene *LRP5* nel metabolismo del glucosio ed in quello lipidico. In particolare, dati di letteratura ottenuti in un modello di topo indicano come, alimentando topi doppi knock-out per i geni *Apoe* e *Lrp5*

¹Dipartimento di Area Critica
Medico Chirurgica, Università di Firenze
SOD Malattie Aterotrombotiche
AOU Careggi, Firenze
²Unità di Chirurgia Vascolare
Dipartimento di Chirurgia
Università di Roma "Tor Vergata, Roma"
³Unità di Chirurgia Vascolare
Dipartimento di Area Critica
Medico Chirurgica
Università di Firenze, Firenze

con una dieta classica si osservano livelli plasmatici di colesterolo maggiori del 60% rispetto a topi knock-out solo per il gene *Apoe* alimentati con lo stesso tipo di dieta. L'analisi istologica del tessuto arterioso mostra, inoltre, un'aterosclerosi avanzata con accumulo significativo di cellule schiumose e distruzione della lamina elastica interna significativamente più grave nei topi doppi knock-out (*Apoe:Lrp5*) rispetto ai topi knock-out solo per il gene *Apoe*. Questi dati suggeriscono come il gene *Lrp5* sia un intermediario del catabolismo delle lipoproteine plasmatiche *Apoe*-dipendente ed -indipendente (Magoori *et al.* 2003).

Inoltre, Fujino *et al.* (2003) hanno dimostrato, sempre in un modello murino, come il gene *Lrp5* sia fondamentale nel metabolismo del colesterolo e del glucosio. Mediante lo studio di topi knock-out per il gene *Lrp5* si è potuto osservare che questo gene è richiesto per una corretta clearance dei

Autore di contatto: S. Galora, Dipartimento di Area Critica, Medico Chirurgica, Università di Firenze, SOD Malattie Aterotrombotiche, AOU Careggi, Firenze.

remnants dei chilomicroni e secrezione di glucosio indotta dell'insulina dalle isole pancreatiche.

Il locus del gene *Lrp5* è stato correlato anche con il diabete di tipo 1 nell'uomo, ma vi sono indicazioni che riguardano una sua correlazione anche con il diabete di tipo 2 (Saarinen *et al.*, 2010). Anche nei topi knock-out per il gene *Lrp5*, infatti, si assiste ad una diminuzione significativa dei livelli di mRNA di molecole fondamentali per il metabolismo del glucosio, come la famiglia di fattori trascrizionali HNF, le glucochinasi ed i recettori IGF-1 (insulin-like growth factor 1) ed IRS-2 (insulin receptor substrate 2) per l'insulina. A queste osservazioni si associa, nei topi knock-out, una ridotta secrezione di insulina glucosio-indotta; questi dati suggeriscono quindi che varianti genetiche del gene *LRP5* possano essere associate con un difetto funzionale delle cellule beta pancreatiche.

Suwazono *et al.* (2006) hanno valutato l'influenza del polimorfismo rs3736228 (Ala1330Val) del gene *LRP5* sulla pressione sanguigna in una popolazione di lavoratori Giapponesi, dimostrando l'associazione indipendente dell'allele 1330Val con i livelli di pressione diastolica più bassa: i soggetti omozigoti ValVal avevano valori di pressione diastolica più bassi di 2,5 mmHg rispetto ai soggetti con genotipo omozigote AlaAla.

Chen *et al.* (2011) hanno, inoltre, dimostrato come l'espressione del gene *Lrp5* sia significativamente aumentata nella neovascolarizzazione patologica in modello di topo di retinopatia proliferativa ossigeno indotta; la perdita del gene *Lrp5* è infatti correlata con l'angiogenesi della retina durante lo sviluppo e la formazione della barriera emato-retinica.

Data l'importanza del gene *LRP5* nei processi metabolici correlati all'obesità, Guo *et al.* (2006) hanno studiato l'associazione di polimorfismi del gene *LRP5* nell'uomo in relazione al fenotipo obesità. Gli autori hanno osservato che alcune varianti introniche del gene *LRP5* sono significativamente correlate con l'obesità, in particolare i polimorfismi rs4988300 e rs634008; è stato inoltre identificato un plototipo co-

mune (con frequenza 0,376) A-G-G-G significativamente associato con il fenotipo obesità.

Recentemente, il nostro gruppo, mediante la valutazione dei profili di espressione genica globale con tecnologia microarray in soggetti affetti da aneurisma aortico addominale (AAA) e soggetti di controllo, ha dimostrato l'alterazione di diversi geni coinvolti nel processo biologico del metabolismo lipidico. Tra i geni differenzialmente espressi associati al metabolismo lipidico, avevamo osservato, in particolare, una diminuita espressione nei pazienti con AAA rispetto ai controlli, del gene *LRP5* (Giusti *et al.*, 2009). I dati ottenuti con tecnologia microarray erano stati quindi confermati sia nei pazienti in cui erano stati eseguiti profili di espressione genica che in una casistica più ampia di pazienti e controlli mediante valutazione dell'espressione genica con tecnologia real time PCR. In questo lavoro abbiamo anche ipotizzato che il gene *LRP5* potesse avere un ruolo nel catabolismo della lipoproteina (a), noto fattore di rischio aterotrombotico. Abbiamo, inizialmente, confermato che i livelli di Lp(a) sierica sono significativamente più elevati nei pazienti affetti da AAA rispetto ai controlli. Abbiamo, inoltre, osservato che la concentrazione di Lp(a) è correlata all'espressione del gene *LRP5*: infatti pazienti con livelli sierici di Lp(a) maggiori di 300 mg/L mostrano una ridotta espressione del messaggero del gene *LRP5* rispetto a pazienti con concentrazioni di Lp(a) minori di 300 mg/L.

Sulla base di queste premesse scopo del presente studio è stato quello di valutare il ruolo di polimorfismi nel gene *LRP5* nel determinare la suscettibilità genetica per AAA.

A tal fine abbiamo studiato 423 soggetti affetti da AAA e 423 soggetti di controllo comparabili per età e sesso. In questi soggetti abbiamo effettuato la genotipizzazione di 7 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) del gene *LRP5* mediante tecnologia TaqMan e relativi saggi specifici; i 7 polimorfismi (rs667126, rs3736228, rs4988300, rs3781590, rs312016, rs556442, rs627174) sono stati scelti sia sulla base dei dati di letteratura che mediante la selezione di Tag-

SNP mediante HapMap, in modo da identificare gli alleli del gene con la maggior accuratezza possibile.

Tutti i polimorfismi sono risultati rispettare l'equilibrio di Hardy-Weinberg sia nella popolazione dei pazienti che dei soggetti di controllo.

L'analisi χ^2 della distribuzione genotipica dei 7 polimorfismi analizzati nei pazienti affetti da aneurisma aortico addominale e nei controlli ha messo in evidenza differenze statisticamente significative per due polimorfismi intronici: rs4988300 e rs3781590.

Entrambi i polimorfismi mostrano una maggior prevalenza nei pazienti affetti da aneurisma aortico addominale rispetto ai controlli suggerendo un loro ruolo come fattori di rischio per la malattia aneurismatica dell'aorta addominale.

In particolare abbiamo osservato le seguenti distribuzioni genotipiche:

— polimorfismo rs4988300 nei pazienti con aneurisma aortico addominale TT= 25,7%, TC= 48,3%, CC= 26% e nei controlli TT= 18,1%, TC= 47,3%, CC= 34,7%;

— polimorfismo rs3781590 nei pazienti con aneurisma aortico addominale TT= 16,2%, TC= 50,3%, CC= 33,5% e nei controlli TT= 14,7%, TC= 42,8%, CC= 42,5 %.

All'analisi di regressione logistica multivariata, corretta sia per i classici fattori di rischio cardiovascolare, età, sesso, ipertensione, abitudine al fumo, dislipidemia, che per bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), i due polimorfismi rs4988300 e rs3781590 (essere portatori dell'allele polimorfico allo stato eterozigote o omozigote), si sono dimostrati fattori di rischio indipendenti per la malattia aneurismatica dell'aorta addominale : OR = 1,62 (95% CI = 1,02-2,56), $p = 0,040$ e OR = 1,83 (95% CI = 1,17-2,85), $p = 0,008$, rispettivamente.

Questi dati suggeriscono la necessità di ulteriori studi volti alla conferma del ruolo dei polimorfismi del gene *LRP5* quali marcatori della malattia aneurismatica e in

genere del ruolo del gene *LRP5* nella patogenesi e nella progressione della malattia aneurismatica dell'aorta addominale.

L'identificazione di marcatori genetici della malattia aneurismatica, mediante studi di associazione per gene candidato come questo o studi di associazione genome-wide che prendono in considerazione numerosi polimorfismi lungo tutto il genoma, rappresenta una fase cruciale per disegnare e validare algoritmi diagnostici e prognostici, basati sulla integrazione di informazioni cliniche, biochimiche e genetiche, che siano applicabili nella pratica clinica per una migliore identificazione e gestione dei pazienti con aneurisma aortico addominale.

Bibliografia

1. Cui Y, Niziolek PJ, MacDonald BT, *et al.* Lrp5 functions in bone to regulate bone mass. *Nat Med* 2011;17(6):684-91.
2. Monroe DG, McGee-Lawrence ME, Oursler MJ, Westendorf JJ. Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease. *Gene* 2012;492(1):1-18.
3. Magoori K, Kang MJ, Ito MR, *et al.* Severe hypercholesterolemia, impaired fat tolerance, and advanced atherosclerosis in mice lacking both low density lipoprotein receptor-related protein 5 and apolipoprotein E. *J Biol Chem* 2003;278(13):11331-6.
4. Fujino T, Asaba H, Kang MJ, *et al.* Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(1):229-34.
5. Saarinen A, Saukkonen T, Kivelä T, *et al.* Low density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) mutations and osteoporosis, impaired glucose metabolism and hypercholesterolaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(4):481-8.
6. Suwazono Y, Kobayashi E, Uetani M, *et al.* Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 variant A1330V is a determinant of blood pressure in Japanese males. *Life Sci* 2006;78(21):2475-9.
7. Chen J, Stahl A, Krah NM, *et al.* Wnt signaling mediates pathological vascular growth in proliferative retinopathy. *Circulation* 2011;124(17):1871-81.
8. Guo YF, Xiong DH, Shen H, *et al.* Polymorphisms of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) gene are associated with obesity phenotypes in a large family-based association study. *J Med Genet* 2006;43(10):798-803.
9. Giusti B, Rossi L, Lapini I, *et al.* Gene expression profiling of peripheral blood in patients with abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38(1):104-12.

L'attivazione del sistema renina-angiotensina linfocitario nel paziente iperteso e obeso con Low-grade inflammation

L. FALLAI, V. MAESTRIPIERI, A. BERNI, C. TOZZETTI, L. NALDI, M. COPPO, M. BANDINELLI
R. ABBATE, L. POGGESI, M. BODDI

Introduzione

L'associazione tra infiammazione, immunità specifica, sistema renina-angiotensina e malattie cardiovascolari si è rivelata sempre più stretta negli ultimi anni [Harrison DG. Hypertension, 2011].

Il Sistema Renina-Angiotensina (SRA) circolante è un meccanismo sistemico di regolazione a lungo termine della pressione arteriosa, ma negli ultimi anni è stata dimostrata l'esistenza di SRA "locali" (tissutali ed intracellulari) coinvolti in modo selettivo nel sostenere il danno d'organo cardiovascolare. Ultimamente la ricerca ha focalizzato l'attenzione sulla scoperta di un SRA intracellulare linfo-monocitario, funzionalmente autonomo dal SRA circolante. È stato dimostrato, infatti, che nei linfociti T vi è una sintesi intracellulare di Angiotensina II (Ang II) e questa esercita un'azione autocrina di mantenimento dell'attivazione linfocitaria [Hoch NE, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2009].

In un recente studio il nostro gruppo di ricerca ha dimostrato che i linfociti circolanti umani sono in grado di produrre in modo autonomo Ang II la quale ha un effetto di feedback positivo nell'aumentare la concentrazione intracellulare di Ang II. Questo sistema risulta selettivamente attivato in pa-

*Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica
Università degli Studi di Firenze, Firenze*

zienti ipertesi con normale attività reninica plasmatica e lo stimolo con Ang II determina un incremento dell'espressione genica dell'mRNA per l'ACE ed i recettori AT1 significativamente più elevato rispetto a quello osservato nei controlli; un maggior grado di attivazione basale del SRA linfocitario era correlato alla presenza di low-grade inflammation, anche in assenza di stimolazione con Ang II [Coppo M. Am J Hypertension, 2011]. Dati preliminari sembravano indicare che il maggior grado di attivazione del SRA linfocitario era presente in soggetti sia ipertesi che obesi con low-grade inflammation.

Lo scopo di questo studio è pertanto quello di valutare il comportamento del SRA linfocitario in tre gruppi di pazienti: solamente ipertesi, solamente obesi o con ambedue le patologie. In ciascun gruppo è stata poi indagata l'eventuale correlazione fra l'attività del SRA linfocitario e lo stato di low-grade inflammation.

Materiali e Metodi

I linfociti T sono stati isolati dal sangue periferico prelevato dalla vena antecubitale del braccio di 8 pazienti obesi (BMI>29 Kg/

Autore di contatto: L. Fallai, Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università degli Studi di Firenze, Firenze

TABELLA I.—Valori espressi come Media±DS, o in percentuale.

	Totale pazienti (n=24)	Non ipertesi BMI>29 (n=8)	Ipertesi BMI<29 (n=9)	Ipertesi BMI>29 (n=7)	P
Età (anni)	54.8±12.5	47.1±10.5	63.2±10.9	51.8±9.7	0.016
Sesso maschile, n (%)	21 (87.5%)	7 (87.5%)	7 (77.8%)	7 (100%)	0.283
Tabagismo, n (%)	12 (54.5%)	3 (37.5%)	5 (55.5%)	4 (80.0%)	0.307
BMI (Kg/m ²)	29.57±4.62	32.15±2.46	24.70±2.19	32.88±3.35	<0.0001
WC (cm)	103.3±12.6	109.6±6.7	91.1±5.6	115.2±10.1	<0.0001
Sindrome Metabolica, n (%)	6 (25%)	2 (25%)	0 (0%)	4 (57%)	0.082
PCRus (mg/L)	4.04±2.86	3.99±3.17	2.52±2.14	6.08±2.28	0.039
ACE (2 ^{-D_{Ct}} x 10 ⁻⁵) 6 h	15.56±16.30	18.19±20.10	6.18±7.85	24.6±15.11	0.062
Clearance creatinina (mL/min)	124.3±38.7	145.7±22.4	91.9±33.5	148.5±27.1	0.001
ACR (mg/mmol)	5.68±5.20	5.63±3.24	6.47±6.94	2.32±0.42	0.620
Globuli Bianchi (* 10 ⁹ /L)	7.62±2.04	7.19±2.21	7.58±1.31	8.37±2.94	0.619
Neutrofilii (* 10 ⁹ /L)	4.49±1.78	4.08±1.18	4.45±1.27	5.23±3.17	0.554
Linfociti (* 10 ⁹ /L)	2.27±0.84	2.27±1.03	2.19±0.69	2.53±1.01	0.850
HOMA	3.4±1.9	3.7±2.4	2.8±1.5	4.8±0.3	0.361
Trigliceridi (mg/dL)	163.6±100.4	188.3±95.1	108.4±39.72	223.4±146.3	0.077
HDL (mg/dL)	43.9±11.4	41.1±6.7	49.9±13.5	37.6±9.6	0.102

BMI=body mass index; WC=waist circumference; ACE=Angiotensin-Converting Enzyme, espressione mRNA: $\Delta Ct=Ct \text{ ACE} - Ct \text{ -actina}$; PCRus=proteina C-reattiva ultrasensibile; ACR=Albumin-Creatinine Ratio; HOMA=Homeostasis Model Assessment; HDL=high-density lipoprotein.

m2), normotesi (7 uomini e 1 donna) con età media 47±11 anni; 9 pazienti ipertesi non obesi (7 uomini e 2 donne) con età media 63±11 anni; 7 pazienti obesi e ipertesi (7 uomini) con età media 52±10 anni.

I criteri di esclusione erano la presenza di ipertensione secondaria, diabete mellito o intolleranza glucidica, insufficienza renale (clearance della creatinina <60 ml/min), malattie infiammatorie croniche o malattie autoimmuni, patologie neoplastiche, insufficienza cardiaca (FE<50%) o infarto miocardico acuto nei tre mesi precedenti all'inclusione. Nessun paziente, al momento del prelievo ematico, era in trattamento con ACE-inibitori e/o antagonisti recettoriali dell'Angiotensina. Le principali caratteristiche biochimiche e cliniche dei pazienti arruolati sono mostrate in Tabella 1. La presenza di low-grade inflammation è stata definita per valori sierici di proteina C-reattiva dosata con metodica ultrasensibile (PCRus) >2 mg/L. Sette soggetti in apparente stato di buona salute, comparabili per età e sesso, formavano il gruppo di controllo.

Per l'isolamento dei linfociti T, i leucociti mononucleati sono stati incubati con branelli magnetici coniugati con un coc-

ktail di CD14, CD16, CD19, CD36, CD56, CD123 monoclonali antiumani di topo, e con Glicoforina A (Miltenyi Biotec, Germania). I linfociti T sono quindi stati posti in coltura per 6 ore. L'mRNA per l'ACE è stato analizzato con PCR real-time. Sonde marcate con FAM e primer per il gene dell'ACE (Hs00174179 μ m1) o per il gene della β -actina (Invitrogen, Milan, Italy) sono stati acquistati da Applied Biosystem. L'espressione relativa dei geni è stata calcolata come 2^{- ΔCt} ($\Delta Ct=Ct$ del gene target meno Ct di β -actina).

Le medie fra tre e quattro gruppi sono state confrontate con il test one-way ANOVA con analisi post-hoc di Bonferroni. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software SPSS, versione 17.0 per Windows; SPSS Inc., Chicago, IL, USA.

Risultati

Nei tre gruppi di pazienti arruolati il 66,7% dei soggetti con sola ipertensione arteriosa essenziale, il 62,5% dei soggetti con sola obesità, e tutti i soggetti con ambedue le patologie presentavano low-grade

inflammation, con un'ampia dispersione dei valori PCRus all'interno di ogni gruppo. In particolare nel gruppo dei pazienti solo obesi e in quelli obesi e ipertesi, questi valori sono risultati significativamente più alti rispetto ai controlli (rispettivamente $P=0,006$ e $P<0,0001$).

I livelli di espressione genica per l'ACE nei linfociti T circolanti sono risultati mediamente aumentati nei pazienti obesi e/o ipertesi rispetto ai controlli con valori distribuiti su ampia scala nei tre gruppi.

Vi è una correlazione lineare significativa tra i livelli sierici di PCRus e l'espressione genica per l'ACE ($R=0,79$, $P<0,0001$), e questa rimane significativa anche dopo correzione per età e per BMI. I livelli di PCRus risultano linearmente correlati sia con il BMI, sia con la WC ($R=0,40$, $P<0,05$); mentre, al contrario, questa correlazione non è presente tra i livelli di mRNA per l'ACE linfocitari e gli stessi parametri antropometrici ($P>0,05$).

Facendo una distinzione all'interno di ogni gruppo di pazienti arruolati in base alla presenza o meno di low-grade inflammation, si è mostrato che i livelli di mRNA per l'ACE espressi dai linfociti T circolanti risultano mediamente aumentati solo nei soggetti con low-grade inflammation (Figura 1).

Conclusioni

Nei linfociti T circolanti dei pazienti con ipertensione e/o obesità si può realizzare un'attivazione selettiva del SRA cellulare linfocitario che si traduce in un aumento dell'espressione genica dell'ACE intracellulare. I livelli di espressione genica per l'ACE all'interno dei linfociti T circolanti correlano linearmente con i livelli sierici di PCRus, ma non risultano correlati con i parametri antropometrici che invece influenzano la low-grade inflammation. La correlazione fra espressione genica per l'ACE nei linfociti T e low-grade inflammation è quindi indipendente dai meccanismi che sostengono l'aumento dei livelli di PCRus, diversi per obesità e ipertensione.

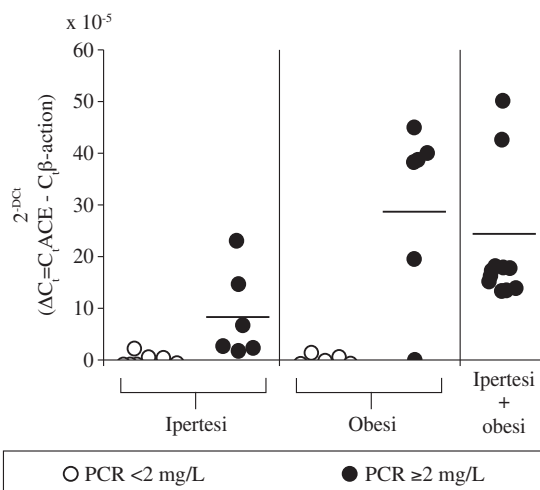


Figura 1.

Dati recenti mostrano che i linfociti T giocano un ruolo importante nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa e del danno d'organo ipertensione-correlato [Guzik TJ. *J Exp Med.* 2007; Crowley SD. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010]. Nell'obeso l'Ang II promuove l'espansione del tessuto adiposo con un effetto lipogenico e aumenta la produzione di adipochine pro-infiammatorie che mediano il reclutamento di cellule immunitarie stromali vascolari, come monociti, macrofagi e linfociti T [Yvan-Charvet L. *Kidney International.* 2011]. A conferma, il tessuto adiposo (in particolare il tessuto adiposo viscerale e perivascolare) di cavie obese presenta una maggiore riserva di linfociti T CD4+ e CD8+ rispetto alle cavie normali [Libby P. *Circ J.* 2010]. Secondo i dati riportati in un recente studio di Viazzi, il danno d'organo subclinico in una popolazione mista di pazienti ipertesi e/o obesi è prevalente nella popolazione di pazienti solamente obesi, [Viazzi F. *Nutrition, Metab and Cardiovasc Disease.* 2011]. E' possibile che tale diverso comportamento corrisponda ad una maggiore attivazione del SRA linfocitario.

Se questi risultati preliminari verranno confermati, il grado di attivazione del SRA linfocitario potrebbe essere considerato un nuovo marker precoce di rischio cardiovascolare nei soggetti ipertesi ed in particolare negli obesi.

Bibliografia

1. Coppo M, Bandinelli M, Berni A, Galastri S, Abbate R, Poggesi L, Marra F, Gensini GF, Boddi M. Ang II upregulation of the T-lymphocyte renin-angiotensin system is amplified by low-grade inflammation in human hypertension; *Am J of Hypertension*. 2011; 32
2. Crowley SD, Song Y, Lin EE, Griffiths R, Kim H, Ruiz P. Lymphocyte responses exacerbate angiotensin II-dependent hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010. 298: R1089–R1097.
3. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, Goronzy J, Weyand C, Harrison DG. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med*. 2007 Oct 1;204(10):2449-60.
4. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Mavvar PJ, Thabet SR, Vinh A, Weyand CM. Inflammation, Immunity and Hypertension; *Hypertension*. 2011;57;132-140
5. Hoch NE, Guzik TJ, Chen W, Deans T, Maalouf SA, Gratzke P, Weyand C, Harrison DG. Regulation of Tcell function by endogenously produced angiotensin II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Feb;296(2):R208-16.
6. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ. J*. 2010; 74: 213-220.
7. Viazzi F, Leoncini G, Adami GF, Papadia FS, Bezante GP, Conti N, Baratto E, Scopinaro N, Deferrari G, Pontremoli R. Sub-clinical organ damage in hypertension and obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*. 2011; 21: 597-602.
8. Yvan-Charvet L, Quignard-Boulangé A. Role of adipose tissue renin-angiotensin system in metabolic and inflammatory disease associated with obesity. *Kidney International*. 2011 Jan; 79(2): 162-168.

Aumento precoce dell'indice di resistività renale in pazienti ipertesi con diabete mellito e normale rigidità arteriosa

V. MAESTRIPIERI, L. FALLAI, N. ZAFFARANA, I. TASSINARI, M. C. CAVALLINI
A. BERNI, M. BERNETTI, E. CIANI, R. ABBATE, L. POGGESI, M. BODDI

Introduzione

*Dipartimento di Area Critica
Medico-Chirurgica, Università di Firenze*

L'Indice di Resistività Renale (IRR) è un parametro Doppler che è influenzato, oltre che dalla presenza di stenosi dell'arteria renale, anche dalle variazioni delle resistenze al flusso ematico distalmente al punto di misurazione, ovvero le arteriole interlobari renali. Aumenta all'aumentare delle resistenze e si riduce al diminuire della differenza fra picco sistolico e minima velocità diastolica. Il range di valori considerati fisiologici è molto ampio ed età dipendente (Boddi e coll., *Am J Hypertens*, 1996). In questi ultimi anni si è reso evidente che il valore di IRR è la risultante di molteplici determinanti, sia intra- che extra-renali. Per i determinanti intra-renali è noto da tempo che la vasocostrizione e l'arteriosclerosi dei vasi parenchimali renali determinano un incremento dell'IRR (Norris e Barnes, *J Surg Res* 1984; Adamson e Morrow, *Ultrasound Med Biol*, 1990), ma più di recente lo studio dell'IRR è stato proposto come marker di valutazione del compartimento tubulo-interstiziale (Murphy e Tublin, *J Ultrasound Med*, 2000; Boddi, *Am J Nephrol* 2006). Fra i determinanti extra-renali dei valori di IRR le variazioni della rigidità arteriosa sistemica hanno un ruolo predominante (Bruno e coll., *Diabetologia*, 2011). Il

metodo gold standard per la misurazione della rigidità arteriosa è la Pulse Wave Velocity (PWV) carotido-femorale ottenuta attraverso la tonometria ad appianazione. L'età e i principali fattori di rischio cardiovascolare, in particolare l'ipertensione arteriosa, sono oggi considerati i più importanti determinanti dell'aumento della rigidità della parete arteriosa, misurabile indirettamente dalla PWV, prima ancora che si formino le placche (Glagov, *Frontiers Med Biol Eng*, 1993; Glasser, *Am J Hypertens*, 1997; Siow, *Cardiovasc Res*, 2007).

Nei pazienti ipertesi l'aumento dell'IRR è in grado di segnalare un precoce coinvolgimento del compartimento tubulo-interstiziale, prima ancora che si realizzi il danno glomerulare (Berni e coll., *J Hum Hyperten*, 2011). Il coinvolgimento infiammatorio del tubulo-interstizio appare particolarmente marcato quando all'ipertensione si associa il diabete mellito (DM); in questo gruppo di pazienti ad alto rischio di IRC, il riconoscimento precoce del danno interstiziale sarebbe di particolare rilievo (Bakris e coll., *Am J Kidney Dis*, 2000).

Lo scopo di questo studio è quello di valutare se nei pazienti ipertesi con diabete le variazioni dell'IRR possano essere utilizza-

Autore di contatto: V. Maestriperi, Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università di Firenze, Firenze.

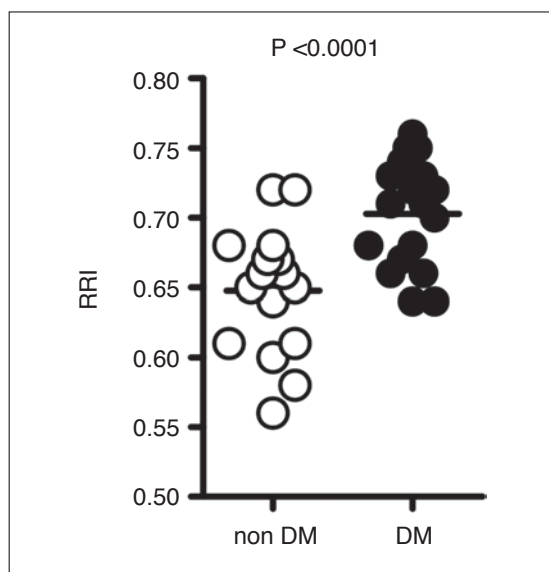


Figura 1.

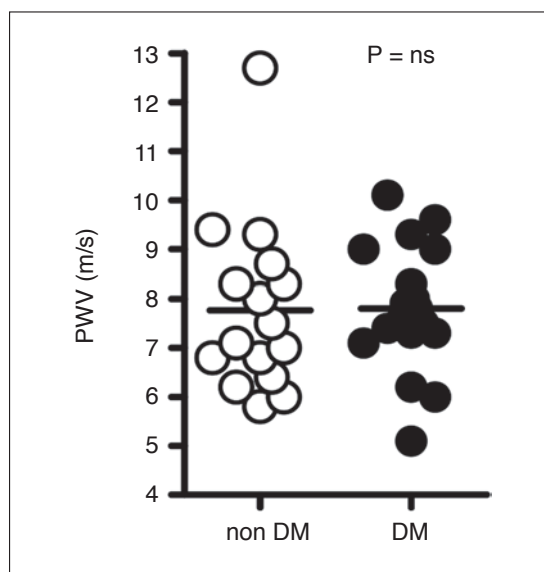


Figura 2.

te come marker precoce di danno tubulo-interstiziale o non riflettano piuttosto un aumento della rigidità arteriosa sistemica, secondario all'ipertensione e al diabete.

Metodi

Per lo studio sono stati arruolati in modo consecutivo 34 pazienti ambulatoriali, 22 maschi e 12 femmine, di età compresa tra 28 e 75 anni (57 ± 10) di cui un primo gruppo ($n=16$) affetto da ipertensione arteriosa essenziale (I-II grado sec. la classificazione OMS) in terapia antiipertensiva cronica, ed un secondo gruppo ($n=18$) affetto sia da ipertensione arteriosa che da diabete mellito di tipo 2, in terapia antiipertensiva cronica e antidiabetica orale. I criteri di inclusione sono stati: una funzionalità renale conservata (clearance della creatinina >60 mL/min calcolata secondo la formula di Cockcroft-Gault) e assenza di microalbuminuria (albumin-to-creatinin ratio <30 mg/g, su tre spot urinari di tre mattine non consecutive). L'IRR [(picco di velocità sistolica-picco di velocità diastolica)/picco di velocità sistolica] è stato ottenuto dall'analisi del flusso delle arterie interlobari attraverso

so metodica Doppler ed è stato considerato patologico se ≥ 0.70 (Platt e coll, AJR, 1989). La PWV carotido-femorale ($L/\Delta T$) è stata calcolata attraverso tonometria ad applanazione e considerata patologica se superiore a 12 m/sec (Linee Guida per il trattamento dell'ipertensione arteriosa ESH-ESC 2007).

Risultati

I due gruppi di pazienti non differivano per i valori di pressione arteriosa, compatibili con un'ipertensione arteriosa in buon controllo, per la terapia antiipertensiva, né per i principali parametri antropometrici fra cui il Body mass index (BMI). La clearance della creatinina è risultata sovrapponibile ($112,6 \pm 26,2$ vs $124,7 \pm 48,6$ mL/min, $p=0,367$) nei pazienti ipertesi con o senza diabete. I due gruppi sono risultati omogenei per valori di PWV ($7,8 \pm 1,3$ vs $7,8 \pm 1,7$, $p=0,953$) e solo in un paziente non diabetico la PWV è risultata superiore a 12 m/sec (Fig.2). Al contrario i valori di IRR erano significativamente aumentati nei pazienti ipertesi con DM rispetto ai pazienti solamente ipertesi ($0,70 \pm 0,04$ vs $0,64 \pm 0,05$ $p < 0,001$) (Fig.1). Anche la prevalenza di IRR $>0,70$ è risulta-

ta significativamente superiore nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici (61% vs 13% $p < 0.05$). L'analisi di regressione logistica univariata ha rilevato la presenza di DM come fattore predittivo di IRR patologico, anche dopo correzione per età (O.R. 8.06; IC. 95% 1.03-62.78, $p = 0.046$) e PWV (O.R. 11.09; IC. 95% 1.90-64.86, $p = 0.008$).

Conclusioni

Nella popolazione di ipertesi studiata la presenza di DM è associata a valori di IRR più elevati, non correlabile ad un aumento della rigidità arteriosa sistemica, simile nei pazienti ipertesi con e senza diabete. L'ipertensione arteriosa ed il diabete agiscono in maniera sinergica nel determinare il danno d'organo renale, contribuendo entrambi ad alterare la componente glomerulo-vascolare e quella interstiziale. Le tecniche diagnostiche e di screening del paziente con fattori di rischio per l'insufficienza renale cronica sono poche e tardive. Tra i marker più precoci vi è la microalbuminuria, espressione soprattutto di un danno glomerulare, ma prima della comparsa di microalbuminuria nel diabete mellito e nell'ipertensione si realizza un danno infiammatorio del compartimento tubulo-interstiziale, che determina un aumento della deposizione di matrice extracellulare ed esita in fibrosi. I nostri risultati suggeriscono che i valori di IRR, nel paziente iperteso e diabetico senza franco danno glomerulare, sono influenzati da modificazioni a carico del compartimento tubulo-interstiziale piuttosto che dall'aumento della rigidità sistemica. I dati necessitano di ulteriori conferme, ma è possibile ipotizzare che la misura dell'IRR possa essere impiegata come marker precoce e specifico di

danno renale che anticipa anche la comparsa di microalbuminuria.

Bibliografia

1. Adamson SL, Morrow RJ, Langille BL, Bull SB, Ritchie JW. Site-dependent effects of increases in placental vascular resistance on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Ultrasound Med Biol*. 1990; 16: 19-27;
2. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and diabetes Executive Committees Group. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36(3):646-61;
3. Berni A, Ciani E, Bernetti M, Cecioni I, Berardino S, Poggesi L, Abbate R, Boddi M, Renal resistive index and low-grade inflammation in patients with essential hypertension, *J Hum Hypertens*, 2011 [in press];
4. Boddi M, Cecioni I, Poggesi L, Fiorentino F, Olianti K, Berardino S, La Cava G, Gensini G, Renal resistive index early detects chronic tubulointerstitial nephropathy in normo- and hypertensive patients, *Am J Nephrol* 2006; 26(1): 16-21;
5. Boddi, M., Sacchi, S., Lammel, R. M. et al: Age-related and vasomotor stimuli- induced changes in renal vascular resistance detected by Doppler ultrasound. *Am J Hypertens*, 9: 461, 1996;
6. Bruno RM, Daghini E, Landini L, Versari D, Salvati A, Santini E, Di Paco I, Magagna A, Taddei S, Ghiadoni L, Solini A. Dynamic evaluation of renal resistive index in normoalbuminuric patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes *Diabetologia* 2011; 54(9):2430-9;
7. Glagov S, Zarins CK, Masawa N, Xu CP, Bassiouny H, Giddens DP. Mechanical functional role of non-atherosclerotic intimal thickening (review). *Frontiers Med Biol Eng* 1993;5(1):37-43;
8. Glasser SP, Arnett DK, McVeigh GE, Finkelstein SM, Bank AJ et al. Vascular compliance and cardiovascular disease. A risk factor or a marker? *Am J Hypertens* 1997;10:1175-89;
9. Murphy ME, Tublin ME. Understanding the Doppler RI: impact of renal arterial distensibility on the RI in a hydronephrotic ex vivo rabbit model. *J Ultrasound Med* 2000; 19:3030-314;
10. Norris CS, Barnes RW - Renal artery flow velocity analysis: a sensitive measure of experimental and clinical renovascular resistance. *J Surg Res*. 1984; 36: 230- 236;
11. Siow RC, Churchman AT. Adventitial growth factor signalling and vascular remodelling: Potential of perivascular gene transfer from the outside-in. *Cardiovasc Res* 2007;75(4):659-68.

La misurazione della pressione arteriosa nell'anziano con decadimento cognitivo: utilità e applicabilità del monitoraggio pressorio nelle 24 ore

M. C. PIERACCIOLI, N. NESTI, M. BULGARESI, F. SGRILLI, M. BELLADONNA, E. MOSSELLO
V. CALERI, E. TONON, C. CANTINI, N. MARCHIONNI, C. A. BIAGINI, A. UNGAR

In letteratura sono presenti numerose segnalazioni sulla associazione tra ipertensione arteriosa e demenza, ma sono assai scarsi i dati relativi alla valutazione della pressione arteriosa in corso di demenza. È noto che il rischio di ictus cerebrale aumenta con l'aumentare dei livelli di pressione arteriosa ¹ e che gli infarti cerebrali, sia quelli clinicamente evidenti, sia quelli rilevati al neuroimaging sono associati ad un aumento del rischio di demenza ^{2,3}.

Una recentissima review ⁴ che ha raccolto i principali studi prospettici condotti con lo scopo di dimostrare una correlazione fra ipertensione arteriosa e demenza, esprime un generale consenso nell'attribuire ad elevati valori pressori in età adulta un ruolo favorente la comparsa di demenza in età avanzata. Se per alcuni di questi, però, sembra esistere una correlazione specifica con la malattia di Alzheimer ⁵, per altri invece questa correlazione appare valida solo per la demenza vascolare ⁶.

Il Kungsholm project ha evidenziato che l'insorgere della malattia di Alzheimer può essere associato sia ad elevati valori di PAS che a bassi valori di PAD, suggerendo la possibilità di un ruolo importante del differenziale pressorio nella patogenesi della malattia ⁷.

Autore di contatto: M. C. Pieraccioli, Centro di Riferimento per l'Ipertensione Arteriosa dell'anziano della Regione Toscana, Cardiologia e Medicina Geriatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e Università di Firenze, Firenze

Centro di Riferimento per l'Ipertensione Arteriosa dell'anziano della Regione Toscana, Cardiologia e Medicina Geriatrica Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e Università di Firenze, Firenze Unità Operativa di Geriatria dell'Azienda USL 3 di Pistoia, Pistoia

D'altra parte, le lesioni diffuse della sostanza bianca sono risultate associate anche ad eccessivi cali della pressione arteriosa ^{8,9} e analoghi risultati sono emersi in soggetti con disautonomia, disregolazione della pressione arteriosa ed ipotensioni post-prandiali ^{10,11}.

Nel contempo lo studio Rotterdam e lo studio Gothenburg, due studi longitudinali di popolazione, hanno dimostrato un diminuito rischio di demenza con l'aumentare dei valori di pressione arteriosa in pazienti anziani sottoposti a terapia antiipertensiva ¹². Questo potrebbe dipendere dal fatto che gli elevati livelli di pressione arteriosa garantiscono una migliore perfusione cerebrale in soggetti nei quali i meccanismi di autoregolazione cerebrale sono deficitari.

Esistono poi dati riguardanti la riduzione dei valori di pressione arteriosa in corso di demenza. Lo studio di Ruitenberg e colleghi ha infatti mostrato come i soggetti affetti da demenza già alla valutazione basale, vadano incontro ad un maggior decremento dei valori pressori nel follow-up, rispetto ai non

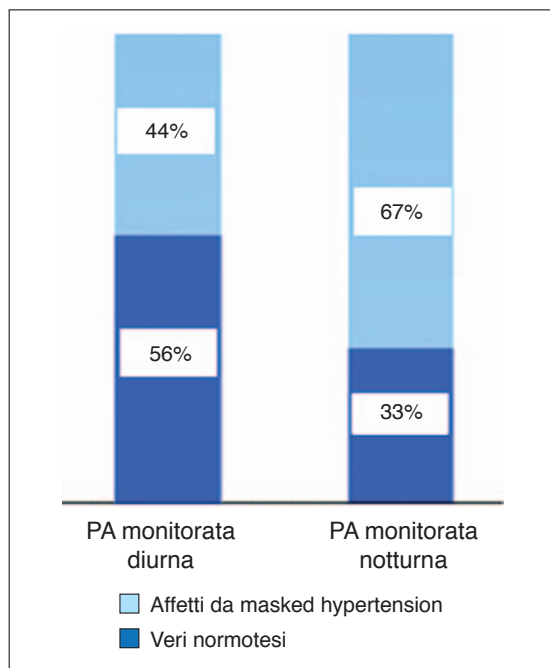


Figura 1. — Prevalenza di masked hypertension diurna e notturna tra i normotesi clinici.

dementi ¹². Altri autori poi hanno evidenziato che la riduzione del flusso cerebrale e il progressivo sviluppo di ipotensione possano giocare un ruolo nella patogenesi della malattia di Alzheimer ^{13, 14}. Ciò può essere interpretato in due modi: bassi livelli di pressione arteriosa potrebbero contribuire alla genesi della demenza oppure la demenza potrebbe determinare un calo della pressione arteriosa.

Ruitenbergh e colleghi, per quanto riguarda la prima ipotesi, hanno osservato una relazione inversa tra demenza e pressione arteriosa, soprattutto nei soggetti sottoposti a terapia antiipertensiva. Questo potrebbe significare che l'ipertensione era di lunga durata e che forse questi pazienti erano più suscettibili a cali pressori, a causa di un inadeguato flusso cerebrale ¹⁵.

Per quanto riguarda la seconda ipotesi, la possibile spiegazione è che nella regolazione della pressione arteriosa sono coinvolte aree cerebrali che vanno incontro ad neurodegenerazione in corso di Malattia di Alzheimer. A tal proposito, Burke e colle-

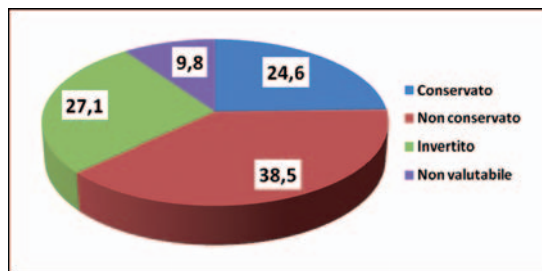


Figura 2. — Ritmo circadiano.

ghi, riferiscono una forte correlazione tra la riduzione del numero dei neuroni C1 nella medulla oblungata e la disregolazione della pressione arteriosa nei pazienti con malattia di Alzheimer ^{12, 16}.

Per quanto riguarda la valutazione della pressione arteriosa in corso di demenza, notiamo che sono pochi gli studi condotti con monitoraggio pressorio nelle 24 ore (MAPA) che rappresenta il gold standard per la valutazione della pressione arteriosa anche nell'anziano ¹⁷.

Per tale motivo, abbiamo condotto uno studio allo scopo di valutare, in pazienti ultrasessantacinquenni, arruolati consecutivamente, affetti a due Unità Valutative Alzheimer, affetti da demenza o MCI, entità e correlazioni delle pressioni cliniche e monitorate, il ritmo circadiano e il grado di tolleranza alla metodica del MAPA.

Le caratteristiche pressorie dei pazienti dementi si sono rivelate assai peculiari, soprattutto per i dati ottenuti dalla misurazione della pressione notturna. È stata infatti rilevata una elevata prevalenza (67%) di masked hypertension notturna (valori clinici e monitorati diurni nella norma ed elevati valori monitorati notturni) figura 1

Il ritmo circadiano della PA era invertito nel 27% dei soggetti e non conservato nel 38,5% (Figura 2). Questi dati appaiono particolarmente rilevanti se si considera il ruolo prognostico della ipertensione notturna proprio nel paziente anziano ¹⁸.

È noto che il ritmo circadiano non conservato è un predittore indipendente dello sviluppo di demenza dopo 8 anni e mezzo di follow-up ¹⁹ e che elevati valori di PAS notturna e diurna e di PAD e ritmo cir-

cadiano non conservato sono associati ad un maggior numero di lesioni iperintense in sede periventricolare e al rischio di sviluppare cognitive impairment e demenza vascolare²⁰. Inoltre lesioni ischemiche subcorticali con annesso cognitive impairment appaiono associate alla perdita del nocturnal dipping²¹.

La tolleranza alla metodica del MAPA è risultata essere del 94,1% nei non dementi e dell'81,3% nei dementi. Lo studio ha quindi dimostrato una buona tollerabilità del MAPA anche nel paziente anziano con declino cognitivo, al contrario di quanto normalmente percepito nella pratica clinica di tutti i giorni.

Crediamo quindi che la sola demenza non sia un criterio di esclusione per l'esecuzione del monitoraggio pressorio nelle 24 ore.

Concludendo dunque, possiamo dire che il rapporto tra pressione arteriosa e demenza appare complesso; l'impiego della metodica del MAPA ha permesso di rilevare una elevata prevalenza di ipertensione notturna nei pazienti dementi, indipendentemente dalla misurazione clinica.

Il proseguimento della ricerca, grazie all'arruolamento di nuovi casi ed all'estensione del progetto in senso longitudinale, permetterà di valutare l'impatto prognostico della pressione arteriosa in questa popolazione fragile e la reale necessità di trattamento o adeguamento della terapia antiipertensiva in questi pazienti.

Bibliografia

- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie I, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part I: Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 335: 765-74; 1990.
- Loeb C, Candolfo C, Croce R, Conti M. Dementia associated with lacunar infarction. *Stroke* 23:1225-1229; 1992.
- Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson LA, Svanborg A. A population-based study of dementia in 85-year-olds. *N Engl J Med* 328:153-158; 1993.
- Nagai M, Hoshida S, Kario K. Hypertension and dementia. *Am J Hypertens* 23:116-24; 2010.
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Iivonen S, Mannermaa A, Tuomilehto J, Nissinen A, Soininen H. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 137:149-55; 2002.
- Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, et al. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology* 58: 1175-81; 2002.
- Qiu C, Winblad B, Viitanen M et al. 2003. Pulse pressure and risk of Alzheimer disease in persons aged 75 years and older: a community-based, longitudinal study. *Stroke* 34: 594-9; 2003.
- Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 27: 130-135; 1996.
- Watanabe N, Imai Y, Nagai K et al. 1996. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese. *Stroke* 27: 1319-1327; 1996.
- Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T et al. Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoaraiosis in the older elderly living in a community. *Stroke* 28: 2169-73; 1997.
- Kohara K, Jiang Y, Igase M et al. Postprandial hypotension is associated with asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertensive patients. *Hypertension* 33: 565-568; 1999.
- Ruitenberg A, Skoog I, Ott A et al. Blood pressure and risk of dementia: Results from the Rotterdam Study and the Gothenburg H-70 Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 12: 33-39; 2001.
- De la Torre J. Cerebral hypoperfusion, capillary degeneration, and development of Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 14: 572-581; 2000.
- Skoog I. Hypertension and cognition. *Int Psychogeriatr*.15: 139-146; 2003.
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, Manganaro D, Vilotto C, Pizzolato G. Risk factors for vascular dementia: hypotension as a key point. *Vasc Health Risk Manag*. 4: 395-402; 2008.
- Burke WJ, Coronado PG, Schmitt CA, et al. 1994. Blood pressure regulation in Alzheimer's disease. *J Auton Nerv Syst* 48: 65-71; 1994.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 27: 000-000; 2009.
- Burr ML, Dolan E, O'Brien EW, O'Brien ET, McCormack P. The value of ambulatory blood pressure in older adults: the Dublin outcome study. *Age Ageing* 37: 201-6; 2008.
- Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K et al. Twenty-Two-Hour Blood Pressure and MRI as Predictive Factors for Different Outcomes in Patients With Lacunar Infarct. *Stroke* 33: 297-305; 2002.
- Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K et al. The Relationship between 24-Hour Blood Pressure Readings, Subcortical Ischemic Lesions and Vascular Dementia. *Cerebrovasc Dis* 19: 302-308; 2005.
- Kim DH, Hajjar I. Blood pressure and mortality in very old people. *J Am Geriatr Soc* 57: 940-1; 2009.

COMUNICAZIONI LIBERE

Sessione II

Arteriopatie periferiche - Ischemia critica -
Patologia venosa - Ictus

Rivascolarizzazione percutanea “below the knee” in pazienti con piede diabetico ischemico

A. DE BELLIS¹, R. BECHERINI², A. GIOMI², L. LAVARINI¹, S. VITI¹, A. BERNINI¹, L. BUTELLI¹,
T. BRUSCHI¹, M. GIOFFREDI¹, R. GORI¹, R. PICCIAFUOCHI¹, M. COMEGLIO², R. ANICHINI¹

Background

Oggetto di questo studio è determinare i risultati delle procedure di rivascolarizzazione percutanea (PTA) nei pazienti diabetici con ischemia critica (CLI) in termini di frequenza di amputazioni e guarigione delle lesioni ischemiche.

Metodi

Nel 2010 tutti i pazienti con CLI e ulcere ischemiche hanno eseguito angiografia e tentativo di rivascolarizzazione dell'arto ischemico; i pazienti sono stati inseriti nel presente registro e seguiti in modo prospettico per determinare l'incidenza a sei mesi di salvataggio d'arto, mortalità e reintervento, nonché il tempo di guarigione delle ulcere. I pazienti diabetici con ulcere sono stati studiati con misurazione di TCPO₂ e dopo la conferma di ischemia sono stati studiati con Ecocolodoppler arterioso per determinare il livello e l'estensione dell'aterosclerosi periferica e successivamente avviati alla procedura endovascolare. Il follow-up clinico è stato eseguito in modo continuo presso un ambulatorio dedicato ed il controllo Doppler è stato eseguito a 6 mesi in assenza di segni ischemici.

Autore di contatto: A. De Bellis, UO Diabetologia, Centro di Riferimento per il Piede Diabetico, USL3 Pistoia, Pistoia.

¹UO Diabetologia
Centro di Riferimento per il Piede Diabetico
USL3 Pistoia
²UO Diagnostica ed Interventistica
del Cuore e dei Vasi, USL3 Pistoia

Risultati In 106 pazienti diabetici (età 74.2±21, 68,5% maschi) con arti ischemici e ulcere diabetiche del piede è stata eseguita una rivascolarizzazione percutanea degli arti inferiori. Le comorbidità erano: 80% ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia 32%, fumo 14%, Insufficienza renale cronica 7%. Cardiopatia ischemica 30%, patologia ostruttiva carotidea 28%, polidistrettualità ATS 14%. Secondo la classificazione Texas diabetic ulcers, 60% dei pazienti avevano lesioni CIII, il 15% CII, l'8%CI, il 7% DIII, l'8% DI e il 2% DII. Sono state trattate 137 lesioni (43 arterie tibiali, 78 del tratto femoropopliteo e 16 arterie iliache), tutte con PTA, il 55% anche con impianto di stent (quasi esclusivamente nel tratto ilaco-femorale). Il successo procedurale, definito come ripristino di flusso anterogrado al piede in almeno 1 dei vasi tibiali, è stato del 93%. I valori ossimetrici medi sono passati da 5±10 mm TPCo₂ prima della PTA a 32±16 dopo la procedura. Sui 106 arti trattati un'amputazione maggiore è stata necessaria in 2 casi. Il tasso di

compoicanze intraospedaliere è stato del 4%, nessun decesso. Nel 78% dei casi si è ottenuta una completa guarigione dell'arto trattato, guarigione incompleta nel 15% dei casi, nel 6% è stata necessaria una micro-amputazione. Il tempo medio di guarigione è stato 30 ± 25 giorni.

Conclusioni

La rivascularizzazione percutanea below the knee è una procedura efficace e sicura in pazienti con CLI e ulcere diabetiche, permettendo una rapida guarigione delle ulcere nella maggior parte dei casi.

Terapia farmacologica con iloprost nel morbo di Buerger: osservazioni cliniche e strumentali a medio e lungo termine

E. MELILLO¹, C. GRIGORATOS¹, F. DE SANCTIS¹, P. SPONTONI¹
E. LUCACCINI¹, M. DELL'OMODARME², A. BALBARINI¹

Introduzione

La tromboangioite obliterante, conosciuta anche come morbo di Buerger (MB) è caratterizzata da un impegno occlusivo infiammatorio cronico di natura non aterosclerotica, che abitualmente colpisce a livello segmentale le arterie di piccolo e medio calibro ed occasionalmente si estende a vene e nervi delle estremità di giovani fumatori, fino alla comparsa di gravi deficit vascolari^{1,2}.

Anche se la eziologia di MB resta a tutt'oggi sconosciuta, la ipotesi principale è legata ad una origine multifattoriale in cui si interfacciano la suscettibilità ereditaria, una prolungata esposizione al tabacco, anomalie delle risposte autoimmuni e della coagulazione dei pazienti.

Il fattore precipitante è probabilmente costituito da un antigene sconosciuto dell'endotelio vascolare, probabilmente un componente della nicotina che rappresenta un fattore centrale nell'inizio, nel mantenimento e nella progressione di MB^{1,2}.

L'esordio clinico di MB è spesso rappresentato da sintomi ischemici locali, quali claudicatio intermittens, dolore a riposo o comparsa di ulcere o gangrena, causati da stenosi od ostruzioni delle piccole arterie,

¹Angiologia Universitaria
Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Università degli Studi di Pisa, Pisa
²Dipartimento di Fisica
Università degli Studi di Pisa, Pisa

mentre talora sono presenti il fenomeno di Raynaud (circa 40% dei casi), spesso asimmetrico, od eventuali tromboflebiti superficiali che differenziano MB dalle altre vasculiti e dalla aterosclerosi³⁻⁵.

Anche se la cessazione dal fumo rappresenta il passo più importante nel management medico di MB, nel tempo sono stati postulati diversi trattamenti, tra loro aggiuntivi od alternativi, che hanno previsto rispettivamente l'impiego di prostanoidi, della neoangiogenesi, di simpaticectomia, elettrostimolazione midollare cronica, oppure il ricorso a by-pass chirurgici e/o angioplastiche periferiche (PTA), fino ad esecuzione di amputazioni distali in presenza di infezioni estese o di gangrena³⁻⁵.

Scopo dello studio

L'impiego della terapia farmacologica con prostanoidi, ed in particolare di iloprost, analogo stabile della prostaciclina, dotato di potente azione microvascolare vasodilatatoria, antiaggregante e, secondo

Autore di contatto: E. Melillo, Angiologia Universitaria, Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Università degli Studi di Pisa, Pisa.

alcuni recenti studi, anche neoangiogenetica ⁶, costituisce una strategia consolidata nel trattamento di MB, anche se nel passato i suoi favorevoli effetti farmacologici sono stati documentati sul piano clinico ma non obiettati anche su quello strumentale microcircolatorio ³⁻⁵.

La valutazione non invasiva della funzione microcircolatoria cutanea, effettuata mediante monitoraggio dei parametri sensibili all'ischemia locale, quali, per esempio, quelli espressi dalla tensione parziale transcutanea di O₂ (tcPO₂) e CO₂ (tcPCO₂), potrebbe costituire uno strumento predittivo utile per misurare la efficacia della terapia, stimare il grado di progressione della malattia, osservare i risultati a distanza nel follow-up a breve e lungo termine, analogamente a quanto già osservato con questa metodica nella valutazione della patologia aterosclerotica degli arti inferiori ⁷.

Scopo di questo studio è consistito pertanto nella valutazione, nei pazienti con MB, dell'efficacia clinica dei trattamenti farmacologici infusionali, singoli o ripetuti, effettuati mediante iloproprost e nella valutazione, nel follow-up a breve e lungo termine, del monitoraggio strumentale non-invasivo della microcircolazione cutanea degli arti inferiori, effettuata tramite misurazione di tcPO₂ e tcPCO₂.

Casistica e metodi

10 pazienti (9 maschi, età media 36.8 anni), affetti da lesioni trofiche distali degli arti inferiori (n=16 arti sintomatici) con storia di tabagismo pregresso (n=4) od ancora in atto (n=6) furono arruolati consecutivamente, presso il nostro reparto nel quinquennio 2004-2009, e sottoposti a valutazione clinica e strumentale (mediante eco-color-Doppler, angiografia, studio della microcircolazione cutanea) che confermarono la diagnosi di MB secondo i cinque criteri di Shionoya ⁸.

L'anamnesi dei pazienti risultò positiva per precedenti tentativi terapeutici effettuati mediante simpaticectomia lombare (10%) o elettrostimolazione midollare cronica (20%)

o riabilitazione vascolare chirurgica (10%), mentre nel 30% dei casi era stata addirittura necessaria una precedente amputazione minore delle dita del piede.

Tutti i pazienti furono sottoposti ad un primo ciclo di terapia endovenosa con iloproprost al dosaggio di 50 microgrammi/die (media di 21.4 giorni), mentre un secondo ciclo addizionale di terapia prostanoidea fu effettuato, a poche settimane di distanza dal primo, nei soggetti che erano risultati non responsivi al trattamento iniziale.

Tutti i pazienti furono monitorati con tensiometria transcutanea non invasiva di O₂ e CO₂ effettuata bilateralmente in posizione supino/declive all'avampiede dell'arto sintomatico ed a quello controlaterale in condizioni basali (t0), dopo ciclo di terapia con iloproprost (t1) ed a distanza, rispettivamente, di tre (t3), sei (t6) e dodici (t12) mesi di follow-up.

Risultati

Nonostante l'energico invito a smettere assolutamente di fumare rivolto a tutti i sei pazienti che erano ancora forti fumatori quando giunsero alla nostra osservazione, tre di essi non raccolsero la raccomandazione e continuarono a fumare anche successivamente, condizionando così pesantemente la loro prognosi, che risultò clinicamente sfavorevole. Complessivamente la risposta clinica, dopo il primo ciclo di terapia endovenosa con iloproprost, risultò favorevole in 6 pazienti e fu documentata attraverso la completa cessazione del dolore ischemico ed il significativo miglioramento delle ulcere trofiche (Figura 1), mentre i quattro soggetti non responsivi all'iniziale trattamento furono sottoposti ad un secondo ciclo di iloproprost, effettuato a poca distanza dal primo. Questo secondo ciclo infusionale di iloproprost dette risultati favorevoli in 2 casi, mentre risultò inefficace negli altri due pazienti (entrambi persistenti fumatori), uno dei quali, per la gravità della sintomatologia, fu successivamente sottoposto a PTA sottogonocollata.

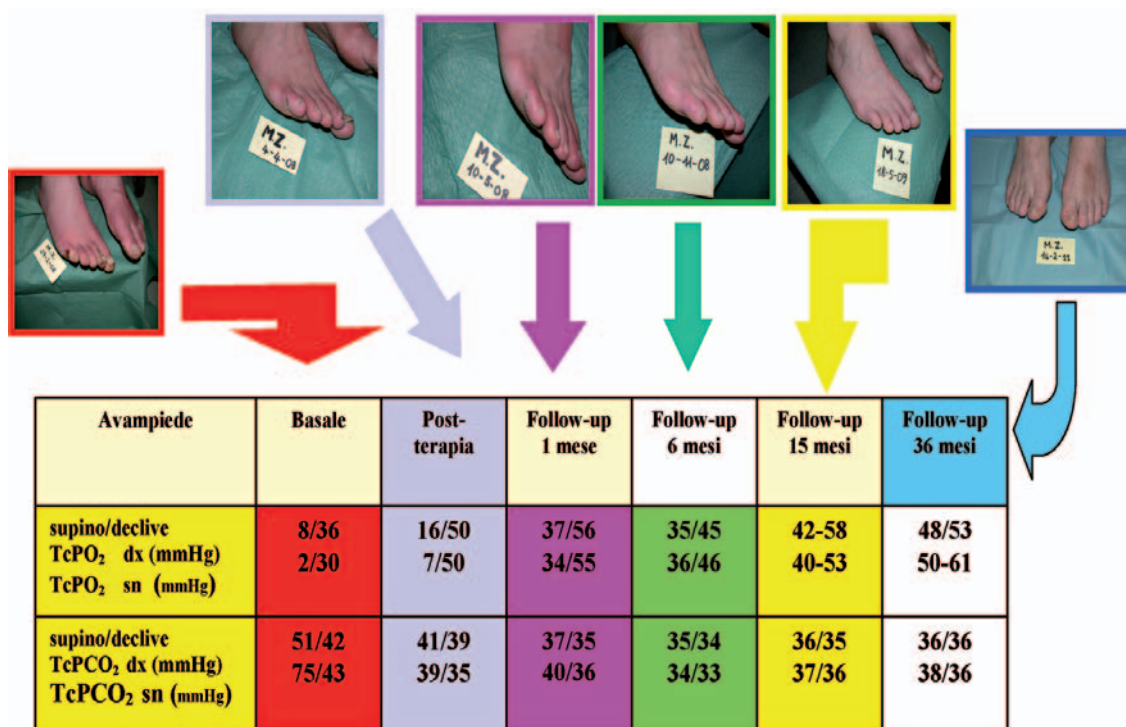


Figura 1. — Follow-up a lungo termine di m. di Buerger trattato con singolo ciclo di Iloprost per 31 giorni.

I parametri di tcPO₂ mostrarono un significativo incremento in posizione supina/declive (da valori mediани di 17/41mmHg basalmente, a quelli di 28/50 mmHg al tempo t1, a 34/52 mmHg al tempo t3, per arrivare a 35/52 mmHg al tempo t6 ed infine a 39/52 mmHg al tempo t12, rispettivamente, p<.0007 in posizione supina, p<0,002 in posizione ortostatica), mentre tcPCO₂ mostrò un trend progressivamente decrescente, seppur non significativo, in posizione supina/declive, passando da valori mediани basali di 44/41 mmHg basalmente, a 40/38 mmHg al tempo t1, a 40/38 mmHg al tempo t3 per arrivare a 39/37 mmHg sia al tempo t6 che al tempo t12 (rispettivamente, p<0.08 in posizione supina e p<0.06 in posizione ortostatica).

I valori mediани ed i ranges interquartile delle misurazioni transcutanee, di O₂ e CO₂, rispettivamente, in posizione supina e declive sono riportati in Tabella I e la rappresentazione delle stesse misurazioni nei corrispondenti boxplots in Figura 2.

TABELLA I.—Valori mediани (ranges interquartile) di tcPO₂ e tcPCO₂ in posizione supina e declive osservati in condizioni basali (t0) ed ai diversi tempi di misurazione successiva (t1, t3, t6, t12).

Tempi	tcPO ₂ supina	tcPO ₂ declive	tcPCO ₂ supina	tcPCO ₂ declive
t0	17 [14,22]	41 [32,51]	44 [42,49]	41 [37,43]
t1	28 [14,38]	50 [42,51]	40 [39,46]	38 [37,39]
t3	34 [19,40]	52 [42,55]	40 [38,44]	38 [36,39]
t6	34 [2,40]	55 [40,60]	39 [38,62]	37 [36,40]
t12	39 [34,42]	52 [51,58]	39 [37,40]	37 [36,38]

A distanza di un anno di follow-up, tutti i pazienti risultarono vivi, con arti integri ed in assenza di complicazioni cardio-vascolari sistemiche.

Conclusioni

La nostra esperienza, seppur su una casistica numericamente limitata di soggetti con morbo di Buerger, sembrerebbe confermare la assoluta necessità della cessazione del

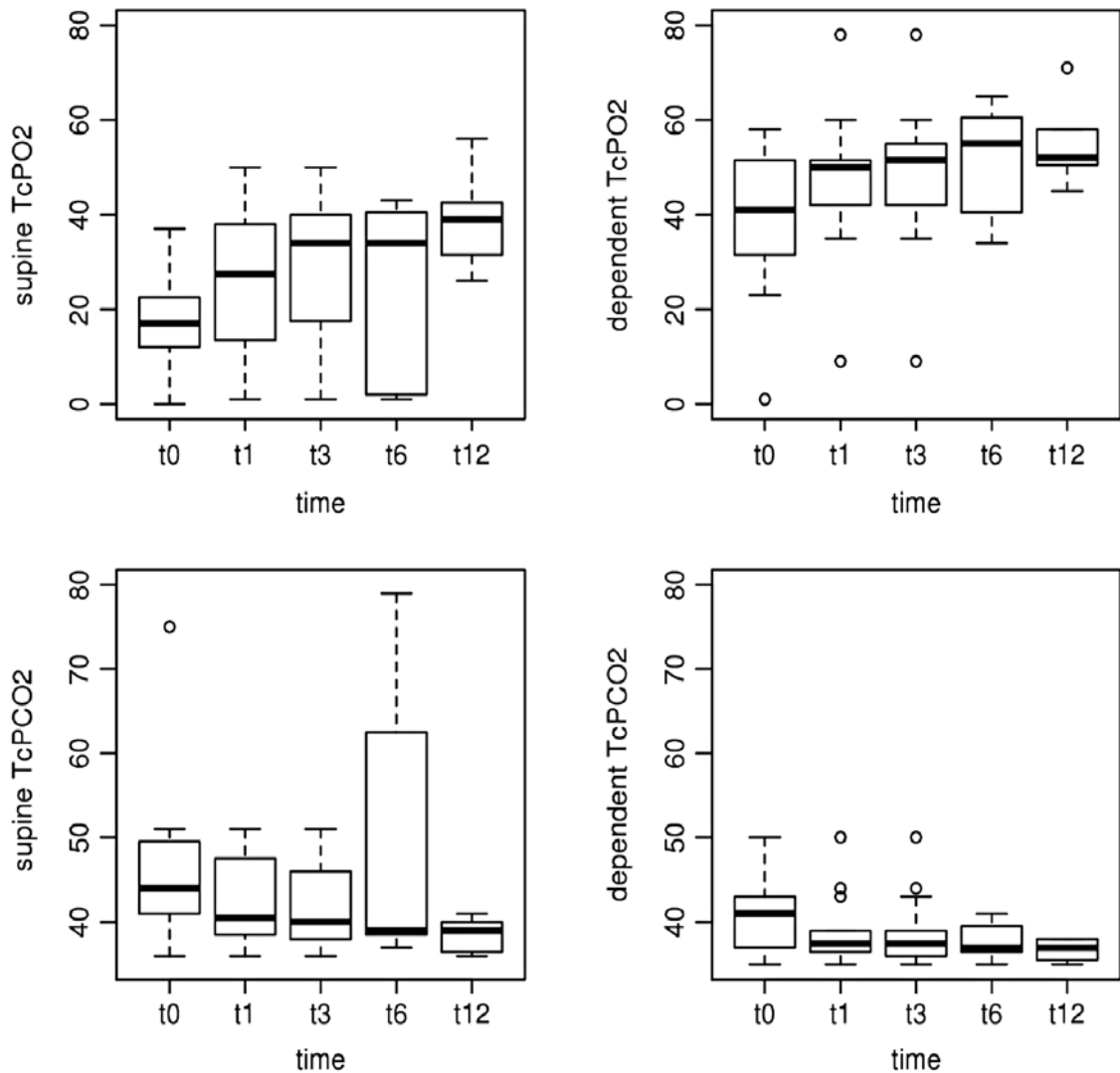


Figura 2. — Valori mediani (ranges interquartile) di TcPO₂ e TcPCO₂ in posizione supina e declive in condizioni basali (t0) ed ai successivi tempi di misurazione t1, t3, t6, t12.

fumo da parte dei pazienti, rafforzando la indicazione di un trattamento farmacologico efficace e prolungato con ilprost, effettuato per via intravenosa in cicli singoli o ripetuti e sottolinea fortemente la validità del monitoraggio transcutaneo non invasivo prolungato nel tempo dei pazienti, contribuendo così ad una più precisa categorizzazione microcircolatoria della malattia e nella obiettivazione strumentale dei tempi di eventuali nuovi trattamenti farmacologici prostanoidei.

Bibliografia

1. Piazza G, Creager MA. Thromboangiitis obliterans. *Circulation*. 2010; 27;121(16):1858-61
2. Paraskevas KI, Liapis CD, Briana DD, Mikhailidis DP: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): searching for a therapeutic strategy. *Angiology*. 2007; 58(1):75-84.
3. Hildebrand M. Pharmacokinetics and tolerability of oral iloprost in thromboangiitis obliterans patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997; 53(1):51-6
4. Fiessinger JN, Schafer M: Trial of iloprost versus aspirin treatment for critical limb ischaemia of thromboangiitis obliterans: the TAO Study. *Lancet* 1990;335:555-557.
5. Oral iloprost in the treatment of thromboangiitis

- obliterans (Buerger's disease): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. The European TAO Study Group. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1998;15:300-7
6. Di Stefano R, Barsotti MC, Melillo E, Iorio M, Santoni T, Dell'Omodarme M, Ristori C, DeCaterina R, Balbarini A: The prostacyclin analogue iloprost increases circulating endothelial progenitor cells in patients with critical limb ischemia. *Thromb Haemost.* 2008;100:871-7.
 7. Melillo E, Nuti M, Pedrinelli R, Buttitta F, Balbarini A: Is transcutaneous oxygen and carbon dioxide monitoring indispensable in short- and long-term therapeutic management of non-reconstructable lower critical limb ischemia? *Minerva Cardioangiol.* 2006;54(4):481-98
 8. Shionoya S: Buerger's disease: diagnosis and management. *Cardiovasc Surg.* 1993 Jun;1(3):207-14.

Percorso ischemia critica degli arti inferiori in Valdinievole

N. NAPOLI¹, S. VITI², R. BECHERINI³, M. COMEGLIO², G. PANIGADA¹

Premesse e scopo dello studio

L'ischemia critica degli arti inferiori (CLI) è una patologia in aumento, in rapporto all'invecchiamento della popolazione e alla crescente prevalenza dei fattori di rischio vascolare. Ha una prognosi grave e vi sono difficoltà a vari livelli per effettuare un trattamento efficace. Gli outcomes ad 1 anno secondo storia "naturale" prevedono: amputazione 30%, morte 25%, sopravvivenza con arto vitale 45%¹. La diagnosi di CLI implica pertanto una prognosi sfavorevole sia per la vita sia per la possibilità di conservazione dell'arto.

La malattia è trattabile con successo solo se si riesce ad intercettare in tempo utile e se si effettua un iter diagnostico-terapeutico efficace². Il ricorso a strategie di rivascolarizzazione ha determinato nel tempo un significativo decremento del tasso di amputazione³. Oltre ai problemi connessi alla progressione locale della condizione di ischemia periferica, la CLI rappresenta inoltre un marker di severa comorbilità: si stima che circa il 90% dei pazienti sia affetto anche da coronaropatia, sintomatica o silente; elevata la percentuale dei pazienti con concomitante ateromasia carotidea⁴. I pazienti con arteriopatia obliterante hanno già un'incidenza annuale di infarto miocardico non

¹U.O.C Medicina Interna,
²Sezione Diabetologia,
³U.O.C. Diagnostica ed Interventistica
del Cuore e dei Vasi,
Ospedale "SS.Cosma e Damiano" Pescia
Azienda USL 3 Pistoia

fatale del 2-3% e un rischio di angina 2-3 volte più elevato rispetto alla popolazione di riferimento. Il tasso di morbilità e mortalità per tutte le cause a 5, 10 e 15 anni varia dal 30% al 50% al 70% rispettivamente⁵. Inoltre i pazienti con CLI sono spesso polipatologici con BPCO, scompenso cardiaco e soprattutto diabete con predisposizione a infezioni, neuropatia ed altre complicanze locali. La CLI costituisce quindi una problematica clinica che necessita di molto di più che di una semplice e isolata valutazione e gestione del problema ischemico locale, ma di una valutazione del paziente in tutta la sua complessità e multimorbilità. Quindi l'approccio deve essere multidisciplinare e integrato nella considerazione di tutta una complessa varietà di aspetti. Il paradigma è cioè quello della necessità della presa in carico in tempi adeguatamente rapidi del paziente dal sospetto clinico al trattamento al follow-up. A fronte di questa necessità invece la CLI è frequentemente una malattia orfana, in quanto più specialisti sono coinvolti nella gestione ma spesso viene persa la unicità del percorso. Il management di questa patologia negli

Autore di contatto: N. Napoli, U.O.C Medicina Interna, Ospedale "SS.Cosma e Damiano" Pescia, Azienda USL 3 Pistoia.

ultimi anni è migliorato nella nostra azienda: il tasso di amputazione si è ridotto negli ultimi 2 anni dall' 8 al 6%, in rapporto all'incremento delle procedure di rivascularizzazione passate dal 18 al 31% e della realizzazione di un network operativo multidisciplinare con una regia internistica ⁶.

Materiali e metodi

Il percorso multidisciplinare per la presa in carico e il follow-up del paziente con ischemia critica è stato definito coinvolgendo tutti gli attori in una riunione operativa per definire criteri di accesso, modalità gestionali, criteri diagnostici e terapeutici, ruoli e obiettivi. Gli attori coinvolti sono stati le Direzioni sanitarie, i Medici di Medicina Generale (MMG), i Distretti, gli Internisti angiologi, i Diabetologi, i Nefrologi, i Chirurghi vascolari, gli Emodinamisti, i Terapisti del dolore, gli Ortopedici, gli Infettivologi, il Servizio infermieristico. Il percorso definito prevede che in caso di sospetto diagnostico da parte del MMG o dei vari specialisti il paziente venga inviato con accesso facilitato attraverso il call center infermieristico del Day hospital/day service all'ambulatorio di angiologia per la conferma diagnostica. È compito dell'Internista confermare la diagnosi e scegliere, in base a complessità, comorbidità e stabilità clinica la modalità di management più indicata dal ricovero in ciclo continuo o in day hospital alla gestione in Day Service.

Abbiamo ottenuto la certificazione ISO 9001/2008 per i processi assistenziali in Day Service definito come modello organizzativo ambulatoriale, alternativo al ricovero ordinario/day hospital attraverso il quale si realizza la presa in carico del paziente per la gestione di situazioni cliniche che necessitano di un insieme complesso di prestazioni ambulatoriali e l'attivazione di interventi, articolati e interdisciplinari. Il Day Service seguendo la clinical pathway definita per la patologia, si articola attraverso la erogazione di Pacchetti Ambulatoriali Complessi (PAC) e assicura una sorta di 2° livello nell'offerta di prestazioni ambulatoriali.

Il modello ben si applica alla gestione dei pazienti con ischemia critica. L'internista dell'ambulatorio vascolare pianifica e coordina un percorso diagnostico terapeutico articolato, gestisce la documentazione clinica, stende la relazione clinica finale per il MMG, organizza il follow-up.

La presa in carico del paziente con CLI prevede la valutazione di anamnesi, esame obiettivo, con misurazione dell'ABI; la tensiometria transcutanea di O₂, nel diabetico l'imaging di II° livello con ecocolordoppler dettagliato, Angio TC o Angio RNM (per casi selezionati con criteri condivisi), lo studio della polidistrettualità aterosclerotica, la condivisione del caso con il Chirurgo Vascolare e l'Emodinamista per scelta della procedura di rivascularizzazione. Diagnosi e trattamento delle comorbidità, l'indicazione ad amputazione primaria per quadri non rivascularizzabili in anchilosi antalgica, terapia infusione con prostanoidi (secondo criteri EBM), controllo del dolore e delle infezioni con attivazione di competenze specialistiche se indicate, trattamento locale delle lesioni e indicazione a trattamento con cellule staminali completano il programma.

L'intervento di rivascularizzazione viene effettuato con ricovero in Medicina Interna se è scelta una procedura endovascolare; in Chirurgia Vascolare (altro ospedale nella stessa azienda o di Area Vasta) se trattamento è open. Dopo la procedura viene comunque attivato l'internista per il follow-up nel breve e nel lungo periodo.

In caso di necessità di amputazione maggiore l'esecuzione è a cura dell'Ortopedico, ma il ricovero viene effettuato in Medicina Interna per il management delle comorbidità. Amputazioni minori e debridementono effettuati in day hospital e day service a cura dell'ortopedico o del Diabetologo per le rispettive competenze.

È prevista anche l'attivazione di un data base aziendale, fruibile da tutti gli specialisti coinvolti e dal MMG utilizzabile anche per valutazione della appropriatezza diagnostico-terapeutica e dei risultati attesi in termini di sopravvivenza, salvataggio d'arto, guarigione o miglioramento delle lesioni, controllo del dolore.



Figura 1.

Caso clinico

Maschio di 73 anni, diabetico (II tipo) in trattamento con antidiabetici orali dal 2005.

Comparsa ed evoluzione arteriopatia degli arti inferiori.

2007 diagnosi PAD: PTA su arteria femorale superficiale (AFS) destra.

2009 PTA su AFS sinistra.

2010 Dolore a riposo al piede sn (FANS + oppioidi) Necrosi IV dito piede sn.

Invio Ambulatorio di angiologia: conferma diagnostica di ISCHEMIA CRITICA.

Attivazione di day service: ABI 0.21 e TpO₂ 17 mmHg, Imaging di 2° livello: stenosi multiple AFS, tibiale anteriore (ATA) e posteriore (ATP) sinistra.

2° PTA su AFS e su ATAE ATP sinistra. Inefficace.

Valutazione chirurgica: NON rivascolarizzabile.

Ciclo di prostanoidi: mancata risposta.

Inoculazione cellule staminali.

A 30 gg: Non dolore a riposo; Autonomia Marcia Relativa 400m, Assoluta 600m. ABI 0.30, TpO₂ 28 mmHg.

A 60 gg: Non dolore a riposo; Autonomia Marcia Relativa 800, Assoluta 1000 m. ABI 0.34, TpO₂ 41 mmHg.

Evoluzione positiva delle lesioni delle lesioni.

Follow-up a 1 anno: asintomatico.

Risultati

L'analisi della casistica del 2010 mostra 75 pazienti trattati di età media 78, maschi 53, diabetici 60, con insufficienza renale cronica 12, bronchitici cronici 45, con scompenso cardiaco 21, 5 avevano avuto pregressi stroke e TIA, 6 sono risultati portatori di aneurisma dell'aorta addominata e 9 di stenosi carotidee maggiori del 70%. 28 pazienti sono stati gestiti totalmente in day service, in 47 si è reso necessario anche il ricovero. Sono state effettuati 3 interventi di rivascolarizzazioni open e 35 endovascolari. Le infusioni di prostanoidi sono state eseguite in 30 pazienti, in 1 è stato impiantato uno stimola-

tore midollare e 1 paziente ha usufruito di inoculazione di cellule staminali presso il Centro di riferimento regionale. Durante il follow-up sono deceduti 5 pazienti, si sono rese necessarie 6 amputazioni maggiori, si è ottenuto la guarigione delle lesioni in 51 pazienti, il controllo del dolore nel 98% dei pazienti.

Conclusioni

L'iter diagnostico/terapeutico descritto risulta efficace ed ha migliorato, nella nostra azienda il management di questi pazienti. I risultati sono stati ottenuti con una terapia integrata multidisciplinare che ha coinvolto i vari specialisti e le diverse professionalità mediante l'utilizzo di protocolli condivisi e standardizzati preordinati. Il paziente con ischemia critica è un paziente internistico con polipatologia in cui la procedura di rivascolarizzazione è solo un passaggio del suo complesso iter di trattamento. Il day service rappresenta il setting ideale per il disease management di questi pazienti in quanto consente la presa in carico con una terapia completa e flessibile abbattendo i costi e i disagi di ricovero.

Nella nostra realtà risulta tuttavia necessario un ulteriore miglioramento organizzativo, soprattutto rivolto ad intercettare i pazienti in fase più precoce, ridurre la necessità di ricorso all'amputazione primaria, e ottenere migliori risultati in termini di durata e qualità di vita.

Bibliografia

1. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, Rutherford RB. TASC II Working Group. Intersociety consensus for the management

- of peripheral arterial disease. *IntAngiol* 2007; 26(2): 81-157
2. Landini G, Panigada G, Meini S, Melillo E, Cappelli R, Bellandi G. Rete gestionale toscana per il trattamento dell'ischemia critica degli arti inferiori: proposta di un network operativo multidisciplinare. *Ital J Med* 2011
 3. Melillo E, Nuti M, Bongiorno L, Golgini E, Balbarini A. Studi osservazionali. Tassi di amputazione maggiore e minore ed ischemia critica degli arti inferiori: dati epidemiologici dalla Toscana occidentale. *ItalHeart J* 2004; 5(10): 794-805
 4. Hirsch *et al.* ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic). *Circulation* 2006;113(11): e463-654
 5. Task Force on diabetes dell'ESC e dell'European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases: executive summary. *EurHeart J* 2007;28(1):88-136
 6. Ruffolo AJ, Romano M, Ciapponi A. Prostanoids for critical limb ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan 20;(1):CD006544

Trattamento dell'ischemia critica degli arti inferiori in pazienti complessi

Un caso clinico

R. CAPPELLONE, I. C. BOGAZZI, C. PUDDU, D. PIERAGALLI

Introduzione e Case report

*Dipartimento di Medicina Clinica
e Scienze Immunologiche
Università di Siena, Siena*

Sebbene il concetto di complessità in medicina affondi le sue radici già nel pensiero di Ippocrate, che aveva teorizzato la necessità di una valutazione globale del malato ¹, oggi sempre di più il medico deve confrontarsi con malati complessi in relazione al progressivo incremento dell'età media della popolazione, che determina un'aumentata prevalenza di patologie croniche a cui vanno a sovrapporsi fatti acuti, ed una maggior probabilità che in uno stesso paziente coesistano più patologie con le implicazioni del caso ossia necessità di ricorrere a più figure specialistiche con il rischio di interventi frammentari, rivolti alla risoluzione delle singole patologie più che alla cura del malato nella sua totalità, con difficoltà di applicazione delle linee guida malattia-specifiche ^{2, 3}. Pluripatologia si traduce in politerapia che, a sua volta, implica un'aumentata probabilità di reazioni avverse ed interazioni farmacologiche ^{4, 5}, e maggiori difficoltà per il paziente ad attenersi alle prescrizioni ⁶. Tutto questo, in un sistema a risorse limitate, significa inoltre maggiori spese sanitarie.

Così la ricerca deve, non solo prodursi nella definizione di linee guida per la gestione delle singole patologie, ma ampliare

la propria indagine valutando le possibilità, ed i limiti, di impiego di un dato trattamento nel paziente complesso, essendo quest'ultimo il tipo di paziente con cui di fatto il medico moderno deve misurarsi ⁷.

Nel campo della Arteriopatia Obliterante Periferica, fervida è la ricerca relativa all'uso di prostanoidi, con particolare riferimento ad Iloprost. Ad oggi la ricerca spazia su diversi fronti:

- comprensione di elementi aggiuntivi di farmacodinamica che possano spiegarne tutte le proprietà cliniche;
- ampliamento delle indicazioni di utilizzo;
- validazione di nuovi protocolli di infusione;
- valutazione di nuovi metodi di somministrazione;
- utilizzo in pazienti complessi.

A questo riguardo, descriviamo il caso di un uomo di 77 anni, affetto da neoplasia polmonare e portatore di by-pass femoro-popliteo, segnalatoci dai colleghi dell'oncologia medica in relazione allo sviluppo di dolore a riposo all'arto inferiore sinistro con associata comparsa di lesioni trofiche al piede omolaterale. Sulla base di un esame

Autore di contatto: R. Cappellone, Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Università di Siena, Siena.

Eco-Color-Doppler delle arterie periferiche, che aveva mostrato occlusione del by-pass con ostruzione dell'arteria poplitea sottoperoniera e della femorale superficiale, erano stati già contattati i chirurghi vascolari che avevano escluso la possibilità di un intervento di rivascolarizzazione in virtù dell'età e delle comorbidità del soggetto.

Trattasi, come già detto, di un uomo caucasico di 77 anni, ex fumatore, con familiarità positiva per arteriopatia obliterante periferica, ictus ischemico ed ipertensione arteriosa.

Portatore di carcinoma polmonare a piccole cellule con multiple metastasi linfonodali, parenchimali e scheletriche in trattamento chemioterapico, diabete mellito tipo 2 in trattamento insulinico dal 2006, cardiopatia ischemico-ipertensiva diagnosticata nel 1980 con multipli interventi di PTCA anche recenti, impianto di pacemaker nel 1999 per fibrillazione atriale cronica, endoarteriectomia bilaterale nel 2001, by-pass femoro-popliteo sinistro nel 2001, insufficienza renale cronica dal 2000, ipertrofia prostatica benigna, pregresso carcinoma polmonare squamocellulare nel 2000, trattato con lobectomia superiore sinistra + chemioterapia.

In terapia domiciliare con: Clopidogrel 75 mg, Lansoprazolo 30 mg, Isosorbide mononitrato 40 mg, Sotalolo cloridrato 40 mg, Furosemide 25 mg 4 cp al dì, Valsartan 320 mg, Acido acetilsalicilico 100 mg, Ezetimibe/Simvastatina 10/20 mg, Allopurinolo 300 mg, Dutasteride 0,5 mg, Insulina Aspart secondo glicemia a pranzo e cena (in media 10 U.I.), Insulina Gargine secondo glicemia (in media 7 U.I.), Epoetina alfa 40.000 IU/ml 1 fl a settimana, chemioterapia con Cisplatino e.v. + Etoposide per os.

È questo il ritratto del malato complesso per eccellenza: paziente anziano, con coinvolgimento patologico multi organo, in politerapia. Va peraltro rimarcato come, nonostante la "drammaticità anamnestica" del caso, le problematiche attuali del paziente fossero riferite essenzialmente al quadro di ischemia critica, soprattutto in virtù delle lesioni trofiche che, inficiando la deambulazione, ostacolavano le attività quotidiane

del soggetto, rendendo pertanto prioritario un intervento terapeutico in tal senso.

All'ingresso in reparto buoni i segni vitali, pressione arteriosa 120/60, polsi periferici iposfigmici con difficile reperibilità del polso pedidio sinistro, arto inferiore sinistro freddo e pallido in confronto al controlaterale con lesioni ulcerative a carico del primo e secondo dito e del calcagno. Obiettività toracica compromessa in relazione alla patologia di base. A completamento dell'esame obiettivo è stato misurato l'indice di Winsor che risultava nella norma a destra (1,07) e francamente patologico a sinistra (0,53).

Dal laboratorio emergeva un quadro già segnalato di anemia normocromica normocitica (Hb 9,3 g/dl), insufficienza renale moderata con una clearance calcolata di 45 ml/min/1,73 m² di superficie, emoglobina glicata fuori target (7,5%; 58,47 mmol/mol), lieve ipokaliemia (3,5 mEq/l); nella norma l'esame delle urine.

All'ECG ritmo da fibrillazione atriale con fasi di ritmo da pacemaker a risposta ventricolare media di 82 bpm, blocco di branca destro, emiblocco anteriore sinistro ed alterazioni secondarie della ripolarizzazione ventricolare, con quadro ecocardiografico invariato rispetto ai mesi precedenti.

L'esame eco-color-doppler dei vasi periferici confermava una occlusione del by-pass femoro-popliteo, dell'arteria femorale superficiale e poplitea sottoperoniera, con tratto sovraperoniero pervio.

A carico del circolo sovraaortico si rilevano, a destra placche calcifiche modicamente stenose sia sulla carotide comune che sull'interna, con esiti di TEA sulla stessa e placca calcifica stenose per il 60% nel primo tratto della carotide esterna. A sinistra si visualizzavano placche calcifiche modicamente stenose su tutto l'asse, prevalenti sulla carotide comune; esiti di TEA sull'interna, con placca mista modicamente stenose nel suo primo tratto. A carico delle vertebrali si repertava stenosi del 90% dell'arteria destra; a sinistra riduzione di calibro e della velocimetria su tutto il tratto esplorabile.

Lo studio vascolare è stato completato

con un eco-color-doppler transcranico con riscontro di riduzione della velocimetria a carico dell'arteria cerebrale posteriore sinistra.

Inquadrato il paziente con tutte le sue problematiche, è stata avviata l'infusione di Iloprost secondo lo schema di 0,5-1,5 ng/kg/minuto per 16 ore al dì per 7 giorni⁸, partendo dalla dose di 0,5 ng/kg/min sotto monitoraggio elettrocardiografico e saturimetrico, con misurazioni ravvicinate della pressione arteriosa. Scrupolosa è stata anche l'osservazione clinica al fine di evidenziare tempestivamente la comparsa di nuovi sintomi in particolare di natura neurologica, eventuale spia di ischemia cerebrale ipotensiva, che rappresentava il maggior rischio "prevedibile" cui il trattamento poneva il soggetto in virtù dei valori pressori, della cardiopatia, del quadro anemico e della compromissione del circolo sovra-aortico; andava inoltre tenuto conto di effetti avversi "non prevedibili" derivanti dalle interazioni farmacologiche di Iloprost con gli antiplaghi. Con queste precauzioni il paziente è stato portato progressivamente alla dose di 1 ng/kg/min senza poter raggiungere il dosaggio massimo previsto da questo schema infusivo (1,5 ng/kg/min) visti i valori pressori e le comorbidità. In quest'ottica, fin dall'inizio è stato sospeso il Valsartan (i valori pressori all'ingresso erano già ai limiti bassi della norma), e durante l'infusione di Iloprost è stata sospesa anche l'Isosorbide mononitrato data la spiccata risposta pressoria. È stata inoltre potenziata la terapia insulinica, è stata impostata un'adeguata terapia antalgica con Tramadolo ed è stata corretta l'ipokaliemia. I colleghi della chirurgia vascolare, con cui abbiamo lavorato di concerto nella gestione del caso, hanno effettuato medicazioni quotidiane delle lesioni trofiche.

Il paziente ha terminato il ciclo senza presentare avversi degni di nota eccetto alcuni episodi di flushing e una accentuazione del dolore all'arto ischemico, entrambi effetti collaterali ben descritti, ed innocui, di questo farmaco. Al momento delle dimissioni il soggetto si presentava in buone condizioni generali, il dolore era

sotto controllo così come i valori glicemici, le lesioni trofiche si presentavano secche ed in via di cicatrizzazione. La terapia domiciliare è stata modificata, oltretutto aggiungendo le dosi di insulina, aggiungendo il Cilostazolo.

Conclusioni

Questo caso clinico ci permette di fare alcune considerazioni di estrema attualità:

Il malato complesso rappresenta un "nuovo biotipo" per la cui gestione non risulta sufficiente l'applicazione di linee guida malattia-specifiche e in cui la scelta terapeutica è dettata da un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio in base anche all'esperienza del clinico e alla possibilità di monitoraggio in ambiente protetto laddove si decida di intraprendere terapie aggressive (di per sé o in relazione allo specifico quadro del singolo paziente)

Il management del paziente complesso richiede la collaborazione di più figure professionali che integrino le proprie competenze lavorando in equipe

Il fatto che il paziente complesso stia venendo a rappresentare la grande maggioranza dei pazienti che i medici si trovano a gestire, implica la necessità di inserimento di tali soggetti nelle popolazioni di studio dei grandi trial clinici

Nella nostra esperienza Iloprost si è confermato un farmaco estremamente versatile con ampie potenzialità di utilizzo anche in concomitanza di terapie aggressive, quali i trattamenti citoreducitivi antineoplastici, fermo restando l'adozione di schemi di monitoraggio intensivo dei parametri emodinamici e clinici del paziente

Bibliografia

1. Gensini GF, Fabbri LM, Fini M, Nozzoli C. La Medicina della complessità. BPCO e comorbidità. Firenze University Press 2010.
2. Tinetti ME, Fried T. The End of the Disease Era. *Am J Med.* 2004; 116:179-85.
3. Holman H. Chronic Disease - The Need for a New Clinical Education. *JAMA.* 2004;292:1057-1059.
4. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in

- clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". *JAMA*. 2010;304:1592-601.
5. Hajar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5:345-51.
 6. Pignatelli P, Di Santo S, Barillà F, Gaudio C, Violi F. Multiple anti-atherosclerotic treatments impair aspirin compliance: effects on aspirin resistance. *J Thromb Haemost*. 2008;6:1832-4.
 7. Ahn AC, Tewari M, Poon CS, Phillips RS. The clinical applications of a systems approach. *PLoS Med*. 2006;3:e209.
 8. Meini S, De Franco V, Auteri A, Setacci C, Di Renzo M, Pieragalli D. Short-term and long-term effects of one-week treatment with intravenous iloprost in critical limb ischaemia patients (Leriche-Fontaine stage III and IV). *Int Angiol* 2005; 24(1): 64-9.

Trattamento endovascolare dell'ischemia critica degli arti inferiori: risultati a due anni

R. MICHELI¹, F. FERILLI¹, P. OTTAVI¹, J. DELIS¹, D. FERILLI²

L'ischemia critica rappresenta la più grave manifestazione dell'arteriopatia periferica che rende sempre necessario un tentativo di pronta rivascularizzazione. Il trattamento endovascolare delle lesioni steno-ostruttive sottoinguinali nell'ischemia critica è ormai ben consolidato nella pratica clinica. La maggior parte degli studi iniziali sono stati effettuati su pazienti in cui non era possibile eseguire interventi di bypass e la sola tecnica utilizzata era l'angioplastica transluminale^{3,5}. Più recentemente sono comparsi studi randomizzati che hanno confrontato i risultati del trattamento endovascolare con l'intervento di bypass femoro-popliteo (BASIL trial)² evidenziando che nel medio termine i pazienti con ischemia critica trattati con bypass o con tecniche endovascolari hanno risultati sovrapponibili in termini di salvataggio dell'arto.² Scopo del lavoro è di determinare i risultati a due anni (pervietà, salvataggio dell'arto e mortalità) delle procedure endovascolari usate in modo preferenziale nel trattamento delle lesioni sottoinguinali in pazienti con ischemia critica.

Materiali e metodi

Sono state analizzate le cartelle di tutti i pazienti che si sono presentati al nostro

Autore di contatto: R. Micheli, S.C. Chirurgia Vascolare, Azienda Ospedaliera "S.Maria", Terni.

¹S.C. Chirurgia Vascolare
Azienda Ospedaliera "S.Maria", Terni
²S.C. Radiologia
Dipartimento Diagnostica per Immagini
e Radiologia Terapeutica ed Interventistica
Azienda Ospedaliera "S.Maria", Terni

ospedale nel periodo Gennaio 2008 - Dicembre 2009 per ischemia critica degli arti inferiori (dolore a riposo da più di due settimane, lesioni trofiche e una pressione alla caviglia minore di 50 mmHg o pressione al dito del piede <30 mmHg) ed a cui è stato proposto come intervento in prima istanza il trattamento endovascolare delle lesioni sottoinguinali. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con controindicazione all'esecuzione dell'esame angiografico (allergia al mezzo di contrasto, creatinina >2 mg/dl) o che erano già stati sottoposti a procedure endovascolari a livello iliaco ed a trattamento combinato di lesioni sia femorali che distali.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi in base alla localizzazione delle lesioni: femoropoplitee (FP) e infrapoplitee (IP). Sono state analizzate mortalità e morbilità perioperatoria, pervietà, salvataggio dell'arto e sopravvivenza, nei due gruppi di pazienti.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti nel preoperatorio ad esame clinico, rilevazione dell'indice caviglia/braccio ed esame ecocolor Doppler che consente un accurato

TABELLA I. — *Stratificazione degli arti trattati in base alla classificazione TASCII.*

Classe	Femoro-popliteo 160 arti	Sottopopliteo 58 arti
A	23 (14.4%)	1 (1.7%)
B	9 (5.6%)	0 (0)
C	13 (8.1%)	11 (19.0%)
D	115 (71.9%)	46 (79.3%)

mappaggio delle lesioni e la pianificazione preoperatoria dell'accesso per la procedura endovascolare sia esso anterogrado che controlaterale. In tutti i pazienti, durante la procedura sono state somministrati EV 5000 UI di eparina sodica. L'esame angiografico è stato sempre eseguito all'inizio della procedura.

L'accesso ai vasi è stato ottenuto tramite introduttori 6 o 7F. Nei casi in cui è stato possibile superare la lesione è stata eseguita l'angioplastica transluminale utilizzando palloni da 5-6mm di diametro per il tratto femoro-popliteo e palloni di 3-4 mm di diametro per i vasi tibiali. Negli altri casi si è proceduto a ricanalizzazione del vaso per via subintimale. Non si è mai ricorso all'uso di stent autoespandibili in prima istanza, ma sono stati utilizzati solo in caso di dissecazione del vaso e mai nei vasi tibiali.

Il successo della procedura endovascolare dal punto di vista angiografico era rappresentato da una stenosi residua <40%, mentre il successo clinico era evidenziato dal miglioramento della sintomatologia e guarigione delle lesioni.

Nel postoperatorio i pazienti sono stati sottoposti a trattamento continuativo con ASA 100 mg/die mentre il clopidogrel 75 mg/die è stato somministrato per sei mesi. Solo i pazienti già in trattamento anticoagulante orale prima della procedura sono stati sottoposti a tale trattamento.

Alla dimissione è stato rilevato l'indice caviglia/braccio nei pazienti in cui era attendibile. Successivamente i pazienti sono stati sottoposti ad esame clinico, esame ecocolordoppler e rilevazione dell'indice caviglia/braccio ad 1, 3, 6, 12, 18 e 24 mesi. L'indice caviglia/braccio è risultato rilevabile nell'88.6% degli arti.

La pervietà primaria, il salvataggio dell'arto e la sopravvivenza nei due gruppi di pazienti sono stati analizzati mediante life table analysis

Risultati

Nel periodo Gennaio 2008 – Dicembre 2009 sono stati trattati 196 pazienti (218 arti) per ischemia critica degli arti inferiori mediante angioplastica transluminale o rivascolarizzazione subintimale.

L'età media dei pazienti era di 68 anni (48-92), il 62.2% dei pazienti erano di sesso maschile ed i restanti 74 (37.8%) di sesso femminile. 84 pazienti (42.8%) erano diabetici.

L'indicazione al trattamento di rivascolarizzazione era nel 40.8% dei casi (80 pazienti) per dolore a riposo e nel 59.2% per lesioni trofiche o gangrena.

La classificazione TASC II dei pazienti trattati viene riportata in Tabella I.

Nei 218 pazienti trattati si è avuto un insuccesso immediato in 12 casi (5.5%), 8 nel distretto FP e 4 nel distretto IP. In 8 casi per impossibilità di superare la lesione fortemente calcifica e nei restanti 4 casi per embolizzazione periferica che in un paziente ha richiesto un'amputazione al disopra del ginocchio. La mortalità perioperatoria è stata del 1.02% con un paziente morto per MOF ed uno per IMA. L'incidenza di complicanze maggiori è stata del 5.04% e quella di complicanze minori del 7.33%.

L'angioplastica è stata eseguita in 121 casi (57.6%) per via transluminale, in 52 (24.8%) per via subintimale e nei restanti 37 (17.6%) si è eseguito un trattamento combinato subintimale e transluminale.

La pervietà primaria nei pazienti del gruppo FP a 1,6,12,18 e 24 mesi è stata rispettivamente del 96.54%; 88.95%; 81.22%; 76.65% e 74.0%. Il salvataggio dell'arto è stato del 98.58%; 97.31; 95.18%; 92.9% e 89.52% (Figura 1).

La pervietà primaria per le rivascolarizzazioni nei pazienti del gruppo IP a 1,6,12,18 e 24 mesi è stata rispettivamente dell'88.79%;

84.79%; 77.06; 68.49%; 63.42 e 57.35% con percentuali di salvataggio dell'arto del 90.66%; 88.75%; 88.75%; 84.85%; 82.78%; 78.85% e 72.57 (Figura 2).

La sopravvivenza a due anni nel gruppo di pazienti trattati per lesioni del distretto femoro-popliteo è stata dell'84.98.% e nel gruppo di pazienti con patologia distale del 70.34%.

L'incidenza di restenosi a due anni è stata del 57.8% (88 arti) nel distretto femoro-popliteo e 54.9% (54 arti) nell'infrapopliteo.

Discussione e conclusioni

Il trattamento endovascolare delle lesioni ostruttive del distretto femoro-popliteo ed infrapopliteo viene sempre più spesso riportato in letteratura come una metodica fattibile, con bassa incidenza di complicanze e percentuali di salvataggio dell'arto sovrapponibili alla chirurgia tradizionale.^{2,7}

L'evoluzione dei materiali e delle tecniche in particolare con l'introduzione dell'angioplastica subintimale, ha consentito di estendere le indicazioni al trattamento endovascolare anche a lesioni ostruttive lunghe (TASC D) nei pazienti con ischemia critica.^{2,6,8} Infatti nella TASC II le lesioni D vengono considerate lesioni trattabili solo con interventi di bypass, ma nella recente revisione TASCIIb viene introdotta la possibilità di utilizzare in prima istanza la tecnica endovascolare anche nelle lesioni D.⁴

La pervietà e la percentuale di salvataggio dell'arto nel nostro studio raggiunge i livelli di quanto riportato in letteratura³ sia nel distretto femoro-popliteo che nel distretto infrapopliteo.

A fronte di una pervietà a distanza nei due gruppi di pazienti FP ed IP rispettivamente del 74.09% e del 57.3%, abbiamo però rilevato una percentuale di salvataggio dell'arto a due anni rispettivamente dell'88.62% e del 72.67% che è sostanzialmente sovrapponibile a quanto riportato in letteratura nei pazienti sottoposti a rivascularizzazione mediante bypass in vena.^{1,2,3}

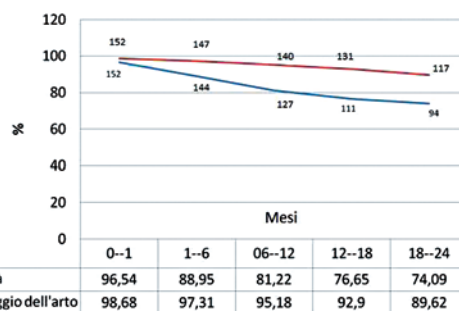


Figura 1. — Pervietà e salvataggio dell'arto nelle rivascularizzazioni femoropoplitee (LTA).

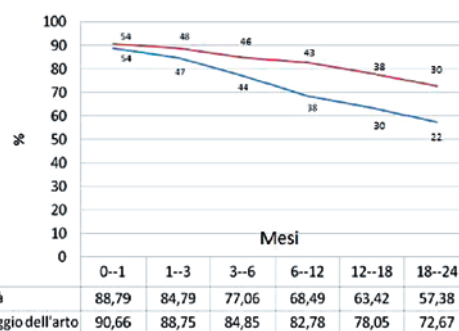


Figura 2. — Pervietà e salvataggio dell'arto nelle rivascularizzazioni infrapoplitee (LTA).

La mortalità perioperatoria è stata soltanto del 1.02%, un paziente morto per IMA ed uno per MOF conseguente a emorragia retroperitoneale massiva, comunque inferiore a quanto riportato in letteratura per interventi di bypass³ come anche l'incidenza di complicanze perioperatorie, sia maggiori 5.04% che minori 7.33% è risultata inferiore a quella riportata in letteratura per la chirurgia aperta.

Le soddisfacenti percentuali di salvataggio dell'arto a due anni e la bassa incidenza di morbilità e mortalità perioperatoria, evidenziata anche nella nostra esperienza rendono il trattamento endovascolare con ischemia critica affidabile e sicuro e pertanto tale metodica può ormai essere utilizzata come primo approccio al paziente con ischemia critica da lesioni del distretto femoro-popliteo e infrapopliteo indipendentemente dalla classificazione TASC.

Bibliografia

1. Alexandrescu V., Hubermont G., Philips Y. *et al.* Combined primary subintimal and endoluminal angioplasty for ischemic inferior-limb ulcers in diabetic patients: 5-year practice in a multidisciplinary 'Diabetic-Foot' service. *Eur J Vasc Endovas Surg* 2009;37:448-456.
2. Bypass versus angioplasty in severe ischemia of the leg (BASIL): multicenter, randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1925-34.
3. Syed N. Haider, FRCS (I), Eamon G. Kavanagh, MD, Martin Forlee, FCS (SA), Mary P. Colgan, MD, Prakash Madhavan, FRCS (Ed), Dermot J. Moore, MD, and Gregor D. Shanik, MD. Two-year outcome with preferential use of infrainguinal angioplasty for critical ischemia. *J Vasc Surg* 2006;43:504-12.
4. Han DK, Shah TR, Ellozy Sh *et al.* The Success of endovascular therapy for all TransAtlantic Society Consensus graded femoro-popliteal lesions. *Ann Vasc Surg* 2010 <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2010.06.003>
5. Ingle H, Nasim A, Bolia A, Fishwick G, Naylor R, Bell PR *et al.* Subintimal angioplasty of isolated infragenicular vessels in lower limb ischemia: long-term results. *J Endovasc Ther* 2002;9:411-6.
6. Lazaris AM, Tsiamis AC, Fishwick G, Bolia A, Bell PRF. Clinical outcome of primary infrainguinal subintimal angioplasty in diabetic patients with critical lower limb ischemia. *J Endovasc Ther* 2004;11:447e53.
7. Norgreen L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG on behalf of the TASC II Working Group. Intersociety consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(Suppl. 1):S32e55.
8. Tartari S, Zattoni L, Rizzati R, Aliberti C, Capello K, Sacco A *et al.* Subintimal angioplasty as the first-choice revascularization technique for infrainguinal arterial occlusions in patients with critical limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2007;21(6):819e28.

La trombosi venosa plantare: una possibile diagnosi differenziale del dolore del piede

G. CIUTI¹, M. GATTI², M. SANTINI², F. MARCELLI², A. CARNEMOLLA², A. PIERI², F. MORI²

Introduzione

Le trombosi delle vene plantari (PVT) sono considerate una patologia rara¹⁻³ che coinvolge i vasi localizzati nella porzione profonda della pianta del piede. I dati di letteratura a riguardo sono esigui, di conseguenza la reale incidenza nella popolazione generale non è nota e probabilmente è sottostimata. I motivi principali delle scarse informazioni inerenti questa patologia sono riconducibili al fatto che la sintomatologia è aspecifica e non suggestiva per trombosi venosa profonda (TVP) per cui è spesso erroneamente scambiata per una patologia muscolo-scheletrica (fascite plantare). Di conseguenza l'esame strumentale che permette la diagnosi, l'ecocolordoppler (ECD) è raramente eseguito e spesso non è condotto oltre i vasi di gamba.

Cenni anatomici

Le vene plantari (VP) sono localizzate nella fascia profonda della pianta del piede in prossimità del piano formato dai tendini flessori seguendo il corso delle arterie omonime, mediali e laterali. Ogni arteria è accompagnata da due VP analogamente

¹SOD Medicina Interna a OACA 3
AOU Careggi, Firenze

²SOD Cardiologia Generale II
Servizio di Diagnostica Vascolare non Invasiva
AOU Careggi, Firenze

ai vasi di gamba. Posteriormente al malleolo mediale, ogni gruppo di VP confluisce nelle vene tibiali posteriori. Attraverso le vene perforanti, le VP raggiungono l'arco venoso dorsale del piede che a sua volta dà origine alla grande e alla piccola safena.

Fisiologia

L'anatomia di questi vasi è stata studiata alla fine del 1800 da Lejars² il quale ha posto il concetto di *suola plantare*. Secondo Gillot et al³ infatti le VP sono vasi di capacità del piede perchè, contenendo 25-30 ml di sangue, hanno un ruolo fondamentale nel deflusso venoso attivato dalla "pompa muscolare" che si verifica durante l'attività deambulatoria. Sempre secondo lo stesso autore, la "spremitura" dei VP è considerata "attiva" perchè mediata dalle strutture osteomuscolari e dai tendini durante la deambulazione piuttosto che passivamente dal peso del corpo sulle vene sottocutanee della pianta del piede.

Autore di contatto: G. Ciuti, SOD Medicina Interna a OACA 3, AOU Careggi, Firenze.

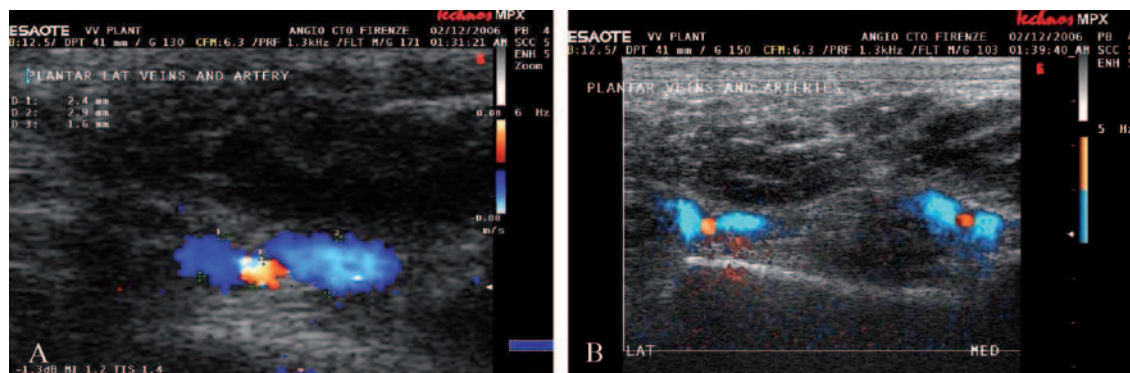


Figura 1. — Immagini eco-color-Doppler di vasi plantari normali.

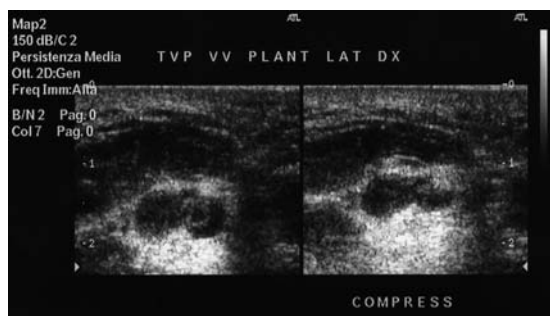


Figura 2. — Trombosi plantari visibili all'ecocolordoppler in B-mode (asse corto). Durante la compressione (immagine di destra) una vena risulta completamente non comprimibile mentre l'altra lo è solo parzialmente.



Figura 3. — Trombosi plantare visibile all'ecocolordoppler in B-mode (asse lungo).

Studio delle VP mediante metodica eco-color-Doppler

Le VP possono essere facilmente identificate con l'ECD: esse si presentano infatti come strutture tubulari e anecogene, con diametro di 3-4 mm, che seguono il corso delle arterie omonime. In genere, ogni VP ha un diametro circa doppio di quello dell'arteria e collassa facilmente alla minima pressione della sonda. All'interno del vaso spesso non si rileva segnale doppler S-sound perchè le velocità di flusso sono estremamente ridotte, tuttavia questo è comunque possibile con l'analisi Doppler A-sound e di colore evocando il flusso tramite la spremitura dei vasi prossimali e/o con la dorsiflessione delle dita del piede³ (Figura 1). In acuto, le PVT si presentano all'ECD come vasi dilatati, incomprimibili, con contenuto ipoecoge-

no (Figure 2, 3), che decorrono insieme all'arteria plantare¹. Non è peraltro rilevabile segnale doppler all'interno del vaso; in caso di trombosi parzialmente occludente, può essere riconosciuto un flusso marginale tra il trombo e la parete vasale che può essere evocato dalla spremitura (Figura 4B). Dopo pochi giorni la trombosi tende a diventare più ecogena, a retrarsi e compare un flusso marginale che aumenta nei giorni successivi con esito nella ricanalizzazione parziale o totale (Figura 5).

Caratteristiche cliniche

Le PVT sono caratterizzate da dolore acuto alla pianta del piede che si esacerba durante la deambulazione, la dorsiflessione della caviglia e delle dita e durante la com-

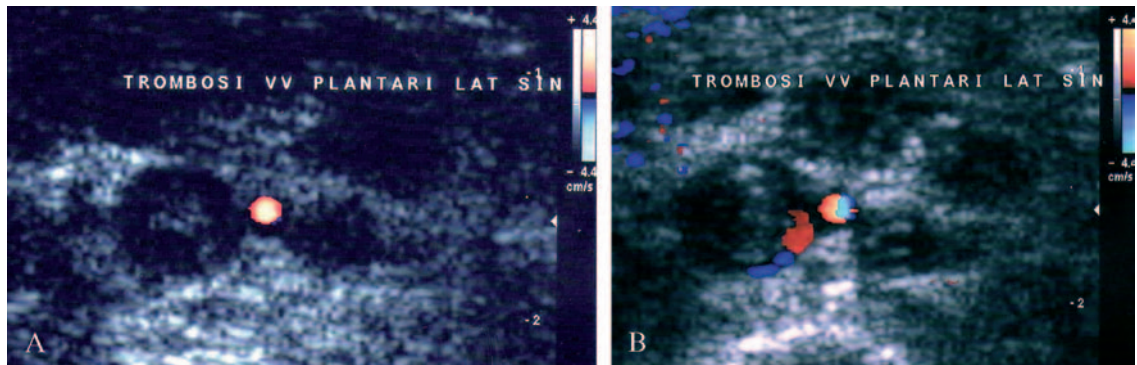


Figura 4. — Trombosi plantari visibili all'ecocolordoppler con codifica colore. A) L'arteria plantare (rossa) con le due vene omonime occupate da materiale trombotico ipoeoceno. B) Flusso marginale evocato dalla compressione plantare.

pressione manuale della faccia plantare del piede. Può essere inoltre presente modesto gonfiore dell'arco plantare. Il dolore si può irradiare nella regione dorsale del piede, lungo la faccia antero-mediale della caviglia e/o dietro il malleolo mediale quando vi è, rispettivamente, una perforantite, una trombosi dell'arco dorsale o del tratto distale delle safene e/o un'estensione nelle tibiali posteriori. Le diagnosi differenziali più comuni sono: la fascite plantare, le tendinopatie dei flessori plantari e le fratture delle teste metatarsali⁴.

Eziopatogenesi

Le PVT apparentemente non riconoscono alcuna causa scatenante. I dati di letteratura tuttavia sono scarsi con pochi studi osservazionali e casistiche limitate. L'unico studio con casistica è quello di Barros MV et al.⁵ in cui sono stati esaminati 11 pazienti sintomatici per PVT. La trombosi si associava prevalentemente ai classici fattori di rischio di VTE quali la chirurgia, l'uso di estroprogestinici, la neoplasia, l'immobilizzazione (viaggio in aereo) ma anche a una storia individuale positiva per VTE e la presenza di infezione virale. Per quanto riguarda i fattori di rischio trombofilici acquisiti, in letteratura sono presenti solo rari case-report. In tal senso sono stati segnalati casi in cui era presente una S. da anticorpi antifosfolipidi⁶ e

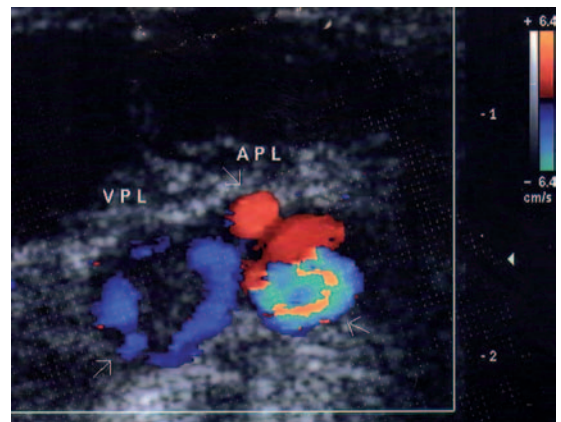


Figura 5. — Dopo 3 settimane una vena risulta canalizzata mentre l'altra è ancora occupata da materiale trombotico ipoeoceno che risulta retratto; alla codifica colore si rileva flusso marginale.

una mutazione del gene della protrombina G20210A⁷, seppur in quest'ultimo caso fossero presenti anche altri fattori di rischio (utilizzo di estroprogestinici, trauma plantare). Potrebbero esistere dei fattori di rischio locali e/o specifici per questo tipo di trombosi. Un'ipotesi potrebbe essere il trauma plantare, fattore di rischio che è presente in alcuni case-report^{2,9}. E' tuttavia ancora da definire se può essere considerata un'ipotesi valida.

Materiali e metodi

Nell'arco di 3 anni sono stati osservati 7 pazienti (5 femmine e 2 maschi; età: range

49-70 anni, media 60 anni) sintomatici per dolore plantare ed evidenza ECD di PTV. Tutti i casi esaminati sono stati inviati presso il nostro Servizio di Diagnostica Vascolare dai Medici Curanti o dal Pronto Soccorso per dolore acuto del piede e impotenza funzionale in assenza di rime di frattura all'esame radiografico standard. Gli esami ECD sono stati condotti con apparecchio HDI 5000 [ATL, Bothell (WA)] con sonda lineare a 12-5 Mhz.

Caso 1. — PF, 67 anni, femmina. Dolore plantare al piede sinistro irradiato posteriormente al malleolo mediale e associato a modesti segni di dolore di tipo neuropatico lungo la faccia antero-mediale della caviglia. Riferito recente cambio di calzature (da con a senza tacco); evidenza di piede cavo. All'ECD presenza di PTV con trombosi di vene perforanti che collegano l'arco dorsale mediale con la grande safena in prossimità del malleolo mediale.

Caso 2. — LO, 69 anni, femmina. Dolore plantare del piede destro dopo lunga camminata in montagna (su percorso difficoltoso e calzature riferite come scomode). Evidenza ECD di PTV associata con trombosi di una perforante planto-dorsale del primo spazio inter-metatarsale (perforantite plantare) con breve estensione all'arco superficiale dorsale.

Caso 3. — TG, 65 anni, femmina. Dolore plantare del piede destro comparso dopo circa due ore di lavoro su scala a pioli con calzari scomodi. Evidenza ECD di PTV isolata e di trombosi venosa superficiale.

Caso 4. — Dolore plantare del piede sinistro dopo riferito cambio di calzature (da senza a con tacco); evidenza di piede cavo. Evidenza ECD di PTV isolata. Il paziente era affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) di grado moderato in terapia corticosteroidica.

Caso 5. — VF, 68 anni, maschio. Dolore plantare del piede sinistro e gonfiore dopo riferita distorsione secondaria a trauma. Evidenza ECD di PTV isolata. Il paziente era affetto da malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI) in terapia corticosteroidica.

Caso 6. — TL, 53 anni, femmina. Dolore plantare al piede e alla caviglia di sinistra apparentemente senza alcuna causa. La PTV rilevata si associava a breve tratto di trombosi di una vena safenica minore a livello retromalleolare molto dolorosa. La paziente era in terapia estroprogestinica.

Caso 7. — AS, 49 anni, maschio. Dolore plantare e della caviglia a destra insorto dopo lunga gita in bicicletta. Rilievo di PTV isolata. La storia risultava positiva per trombosi superficiali della grande safena e di trombosi venosa profonda distale (soleo-peroniera). Il paziente inoltre era affetto da malattia infiammatoria cronica intestinale (M. di Crohn) non in fase acuta e in assenza di terapia specifica al momento della diagnosi di PTV.

Alla prima osservazione, in tutti i casi di PTV, le vene coinvolte appartenevano sia al gruppo mediale che laterale di VP e vi era una breve estensione nelle vene tibiali posteriori nella fossa retromalleolare. In nessun caso era presente contemporaneamente una TVP degli arti inferiori, sia prossimale (asse femoro-popliteo) che distale (vasi di gamba). Una storia per pregressi episodi di tromboembolici venosi (VTE) riguardava solo un paziente (caso 7). In tutti i pazienti era stata esclusa la presenza di neoplasia al momento della diagnosi o nel periodo immediatamente successivo. Solo in 4 pazienti (casi numero: 4, 5, 6, 7) è stato eseguito screening trombofilico completo (deficit di antitrombina, proteina C, proteina S, positività per il fattore V Leiden e/o mutazione del gene della protrombina G20210A, presenza di Lupus Anticoagulant e/o anticorpi anticardiolipina, iperomocisteinemia) risultato in tutti negativo. I pazienti sono stati trattati con eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dosaggio anticoagulante (enoxaparina 100 UI/kg due volte al giorno) per 3 settimane e sono state fornite le seguenti indicazioni comportamentali: deambulare usando scarpe a mezzo-tacco e mantenere le gambe a riposo in posizione antigravitaria. Come follow-up sono state eseguiti: a 3 settimane, visita di controllo ambulatoriale ed ECD degli arti inferiori e delle VP con proseguimento della terapia con EBPM a dosaggio profilattico (enoxaparina 0,4mg una volta al giorno) per 3 mesi; a 3 mesi, visita con ECD ed interruzione della terapia; ultima visita di follow-up a tempo variabile dopo l'interruzione della terapia se il paziente riferiva comparsa nuovamente della sintomatologia.

Risultati

Una deambulazione normale con risoluzione del dolore è stata ottenuta in tutti i casi dopo 3-5 giorni in corso di terapia con EBPM. Il controllo clinico e ECD dopo 3 settimane ha dimostrato completa risoluzione delle trombosi venose superficiali nei casi 1,2,6 e dell'estensione della trombosi nelle tibiali posteriori in tutti i casi. Le PVT mostravano vari gradi di ricanalizzazione con materiale trombotico retratto e iperrecogeno. Alla visita di follow-up dopo 3 mesi tutti i pazienti risultavano asintomatici per dolore al piede e all'ECD si rilevavano solo gli esiti trombotici (sottile linea iperrecogena all'interno del vaso). Lo screening per trombofilia e/o per patologia neoplastica (casi numero 4,5,6,7) risulta negativo. Il paziente numero 4 riferiva dolore al polpaccio e moderato edema all'arto omolaterale alla pregressa PVT: all'ECD si rilevava TVP gemellare omolaterale e TVP soleare controlaterale asintomatica. E' stata quindi reintrodotta terapia con EBPM a dosaggio anticoagulante e ripetuto lo screening per trombofilia ed eteroplasia che è risultato nuovamente negativo.

Il paziente numero 7 è stato sottoposto a visita di controllo pochi giorni dopo l'interruzione della terapia eparinica per comparsa di dolore alla gamba associato a edema monolaterale con evidenza ECD di TVP prossimale (femorale e poplitea). E' stata quindi instaurata terapia con dicumarolici (Warfarin) e sono stati ripetuti lo screening per trombofilia e per patologia neoplastica che sono risultati negativi.

Successivamente entrambi i pazienti non hanno manifestato ulteriori segni e/o sintomi suggestivi per VTE.

Discussione

L'ECD permette facilmente di porre diagnosi di PVT e differenziarla da altre patologie (fasciti, atriiti, tendinopatie, etc...). La PVT, seppur di apparente poca importanza anche in considerazione dell'estrema distalità di tale patologia, fa parte della VTE e

non sono noti i rischi legati all'estensione e all' embolizzazione. Anche l'eziopatogenesi non è nota; la PVT potrebbe essere la manifestazione di patologie sistemiche clinicamente non evidenti. Il ridotto numero di casi osservati in questo studio non ci permette di trarre alcuna conclusione ma solo di porre alcune ragionevoli ipotesi sulle possibili cause che possono indurre e favorire questo tipo di trombosi. In due casi (numero 2 e 3) era presente una storia di trauma plantare indiretto (stazionamento su scala a pioli, camminata in montagna con calzature scomode) che potrebbe indurre stasi e/o microlesioni nelle VP compresse contro i piani ossei del tarso e del metatarso. Anche nei casi 5 e 7 è presente un trauma diretto e un improvviso stiramento della pianta del piede secondario a distorsione della caviglia (caso 5) e per la prolungata e forte pressione del piede dominante sul pedale della bicicletta (caso 7).

In due casi (numero 1 e 4) non era presente apparentemente alcun trauma. Entrambi erano pazienti di sesso femminile con piede cavo e che riferivano recente cambio di calzature, da quello abituale a uno più "scomodo". L'improvvisa modificazione posturale durante la stazione eretta e la deambulazione con calzature non idonee può determinare lo stiramento delle VP dietro il malleolo mediale causando la stasi del reservoir plantare, trauma delle vene e trombosi retrograda. Nel caso numero 6 non vi erano apparentemente cause scatenanti. La presenza di storia personale e/o familiare per VTE era negativa in tutti i casi e i fattori di rischio trombofilici di base risultavano negativi nei casi esaminati (numeri: 4,5,6,7). Al contrario, malattie croniche talvolta in terapia con corticosteroidi (BPCO e MICI) e terapia estroprogestinica erano presenti in due casi (numero 7 e 8). La prognosi di questa patologia sembra avere una prognosi favorevole anche se il ridotto numero di casi non permette di fornire una chiara conclusione. In 6 casi su 7 trattati con EBPM a dosaggio terapeutico già dopo 3 settimane si è verificata la scomparsa della sintomatologia associata a ricanalizzazione parziale o completa del vaso, contrariamen-

te a quanto detto in un precedente studio⁵; inoltre non si è osservata alcuna recidiva *in loco*. Nonostante la rapida risoluzione della PVT, in due casi si è verificata la comparsa di una nuova trombosi nel distretto delle vene più prossimali e all'arto controlaterale dopo 3 mesi di follow-up, in assenza apparente di cause determinanti. In questi casi sarebbe buona norma tenere sotto osservazione e ripetere lo screening per neoplasia.

Conclusioni

Di fronte a dolore plantare acuto, non altrimenti spiegabile, la valutazione con ECD permette di porre facilmente diagnosi di PVT. L'incidenza di questa patologia, considerata rara, tuttavia non è stata mai chiaramente determinata per cui può essere utile sensibilizzare i reparti di medicina di emergenza-urgenza sulla possibilità di questa evenienza. Sono necessari ulteriori dati per verificare la reale frequenza nella popolazione generale e soprattutto deve essere chiarito se la PVT può essere considerata

una patologia localizzata o se si può associare a patologie sistemiche.

Bibliografia

1. Bernathova M, Bein E, Bendix N, Bodner G. Sonographic diagnosis of plantar vein thrombosis: report of 3 cases. *Journal of Ultrasound in Medicine: Official Journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 2005;24(1):101-3.
2. Lejars. Les veins de la plante du pied. *Archives de Physiologie*, 1890
3. Gillot C. Lejars' sole. "A minimal network which secretes more saliva and ink than blood". *Phlébologie* 1993;46(2):173-95.
4. Michelson J, Dunn L. Tenosynovitis of the flexor hallucis longus: a clinical study of the spectrum of presentation and treatment. *Foot & Ankle International / American Orthopaedic Foot and Ankle Society [and] Swiss Foot and Ankle Society* 2005;26(4):291-303.
5. Barros MVL, Labropoulos N. Plantar vein thrombosis-evaluation by ultrasound and clinical outcome. *Angiology* 2010;61(1):82-5.
6. Long A, Bura-Riviere A, Sapoval M. [Plantar venous thrombosis and anticardiolipin antibody syndrome. Case report]. *Journal Des Maladies Vasculaires* 2004;29(1):39-40.
7. Siegal DS, Wu JS, Brennan DD, Challies T, Hochman MG. Plantar vein thrombosis: a rare cause of plantar foot pain. *Skeletal Radiology* 2008;37(3):267-9.
8. Cavezzi A. Isolated thrombosis of plantar veins. Case report. *Minerva Cardioangiologica* 1999;47(9):309-13.

Ictus lacunare progressivo: fattori di rischio

S. NANNONI¹, B. PICCARDI¹, V. PALUMBO², A. DEL BENE¹
M. LAMASSA¹, G. PRACUCCI¹, D. INZITARI¹

Introduzione

Gli ictus lacunari, infarti sottocorticali di piccole dimensioni legati a processi obliterativi a carico del distretto microvascolare encefalico¹, costituiscono il 25% di tutti gli ictus ischemici e sono tradizionalmente considerati a prognosi migliore rispetto alle altre tipologie di ictus, perché caratterizzati da tassi di mortalità e disabilità significativamente inferiori^{2,3}. Tuttavia, numerosi studi hanno evidenziato come il 25-30% di essi incorra, entro le prime ore o i primi giorni dall'insorgenza dei sintomi, in un decorso progressivo, caratterizzato da un peggioramento del deficit neurologico⁴⁻⁸. Questa progressione affligge più frequentemente la funzione motoria del soggetto ed è per questo motivo correlata ad un outcome sfavorevole⁹. Il meccanismo patogenetico sottostante la progressione del deficit neurologico non è ancora completamente compreso, per cui la descrizione del profilo clinico dei pazienti colpiti da ictus lacunare in progressione e la ricerca dei fattori predittivi di deterioramento neurologico rivestono particolare importanza: questi permetterebbero infatti di identificare, nell'ambito dei pazienti lacunari, il gruppo di soggetti maggiormente a rischio di andare incontro a un

¹Department of Neurological and Psychiatric Sciences
University of Florence, Florence, Italy
²Stroke Unit
Careggi University Hospital, Florence, Italy

peggioramento neurologico e di indirizzare nei loro confronti specifiche strategie di monitoraggio e prevenzione. Questi provvedimenti risultano particolarmente utili se si considera che ad oggi non è stato ancora identificato nessun trattamento specifico capace di arrestare la progressione¹⁰.

Metodi

Lo scopo dell'analisi sperimentale condotta in questo lavoro è quello di identificare i possibili predittori clinici di progressione neurologica nei pazienti colpiti da ictus cerebrale acuto di tipo lacunare. Sono stati esaminati retrospettivamente 156 pazienti colpiti da ictus lacunare ricoverati consecutivamente nella Stroke Unit dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi dal gennaio 2002 al dicembre 2010. La selezione dei pazienti è stata effettuata sulla base della presenza di sindrome lacunare (LACS) secondo la classificazione OCSP¹¹, e/o di patologia dei piccoli vasi secondo la classificazione TOAST¹² e/o sul

Autore di contatto: S. Nannoni, Department of Neurological and Psychiatric Sciences, University of Florence, Florence, Italy.

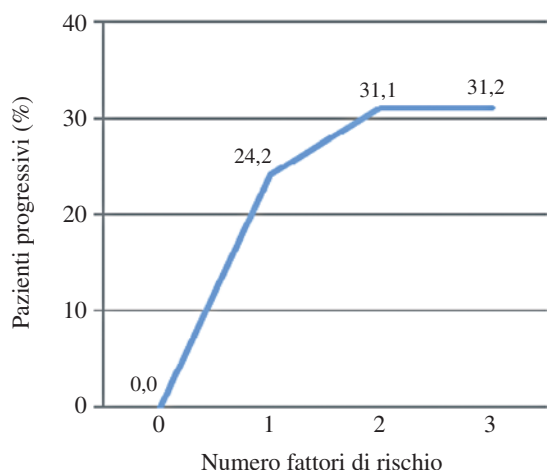


Figura 1.—Correlazione fra numero di fattori di rischio e progressione del deficit neurologico.

riscontro alle indagini TC/RM di un infarto lacunare congruo con la sintomatologia. I 156 pazienti con diagnosi di ictus lacunare così selezionati sono stati suddivisi in due gruppi (P 'progressivi', NP 'non progressivi') sulla base dello sviluppo o meno di progressione del deficit neurologico durante la degenza. La progressione è stata definita come aumento di almeno un punto nella scala di valutazione NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale¹³) verificatosi nelle prime 72 ore dall'esordio della sintomatologia. Nello studio è stato effettuato un confronto tra i due gruppi relativamente a variabili demografiche, anamnestiche, cliniche, laboratoristiche e neuroradiologiche. I fattori associati con la progressione evidenziati all'analisi univariata sono stati studiati in un modello di regressione logistica multipla.

Risultati

La frequenza di deterioramento neurologico e/o fluttuazione clinica riscontrata nella nostra casistica è risultata simile a quella riportata in letteratura: un quarto dei pazienti (39/156) con ictus ischemico lacunare è andato incontro a progressione neurologica nelle prime 72 ore dall'insorgenza dei sintomi. I risultati dell'analisi mostrano come

i pazienti che sviluppano deterioramento neurologico presentavano un profilo di rischio vascolare più elevato rispetto ai pazienti a decorso stabile, mostrando un numero significativamente maggiore di fattori di rischio cardio-vascolari tra ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia e abitudine al fumo di sigaretta. In particolare, considerando la presenza di un solo fattore di rischio rispetto all'associazione di più fattori di rischio, il rischio di progressione aumentava con l'aumentare del numero dei fattori di rischio: il peggioramento neurologico è stato osservato nello 0% (0/17) dei pazienti senza nessun fattore di rischio, nel 24% (15/62) dei pazienti con un fattore di rischio e nel 31% (24/77) di quelli con più di un fattore di rischio ($p=0.025$) (Figura 1). Tali pazienti presentavano inoltre valori pressori mediamente più elevati rispetto al gruppo dei pazienti NP, con valori di pressione arteriosa sistolica di 5 mmHg più alti rispetto ai controlli all'ammissione in reparto e con un più frequente sviluppo di ipertensione diastolica nel corso della degenza. Nei pazienti del gruppo P, rispetto a quelli del gruppo NP, la lesione responsabile della sintomatologia era più spesso localizzata nella capsula interna e nel ponte. All'analisi multivariata, la presenza di più fattori di rischio è confermata predittore indipendente di progressione neurologica.

Conclusioni

Il fatto che pazienti con più fattori di rischio vascolari siano più soggetti a deterioramento neurologico appare un risultato interessante sul piano eziopatogenetico e terapeutico. La presenza di molteplici fattori di rischio potrebbe infatti avvalorare l'ipotesi della presenza di ateromasi diffusa, compresa una più frequente distribuzione delle placche aterosclerotiche all'orifizio dei piccoli vasi perforanti¹⁴. Di fatto, l'ostruzione dei vasi perforanti da parte di microateromi localizzati all'ostio o nella porzione prossimale degli stessi potrebbe esser responsabile di lesioni

ischemiche più estese, che impiegano più tempo per trasformarsi in infarto; ciò si manifesterebbe clinicamente come progressione del deficit neurologico⁴. Una parziale conferma di questa ipotesi viene dai recenti studi di neuroimaging, condotti con tecniche di Risonanza Magnetica a elevata risoluzione, che hanno permesso l'osservazione in vivo di placche aterosclerotiche localizzate all'orifizio delle arterie perforanti^{15, 16}; queste sono state identificate in associazione non solo a tipologie di infarti lacunari tradizionalmente correlati al microateroma, quali quelli pontini paramediani, ma anche a lesioni infartuali considerate più strettamente legate alla lipoalinosi, come i piccoli infarti pontini mediali. Tali osservazioni suggeriscono un ruolo patogenetico più importante dell'aterosclerosi dei piccoli vasi cerebrali nell'insorgenza degli infarti lacunari e ribadiscono l'importanza dei fattori di rischio vascolari nello sviluppo di questa tipologia di ictus. Del resto, numerosi studi anatomopatologici indicano che gli infarti lacunari causati da placche aterosclerotiche intracraniche sono solitamente più estesi¹⁷; è quindi verosimile supporre che la penombra ischemica impieghi più tempo ad evolvere in infarto e che il quadro clinico risultante possa essere più frequentemente caratterizzato da un decorso progressivo. Dal punto di vista terapeutico, tali risultati sottolineano ulteriormente l'importanza di uno stretto controllo dei fattori di rischio cardiovascolari, attraverso la messa in atto di precise strategie di prevenzione primaria o secondaria, per ridurre l'impatto socio-sanitario delle malattie cerebrovascolari; d'altra parte, non sono al momento disponibili specifici trattamenti in grado di arrestare la progressione nel corso dell'ictus, per cui appaiono particolarmente importanti la correzione e il monitoraggio delle comorbidità che il nostro studio indica associate a un maggior rischio di deterioramento neurologico.

Bibliografia

1. Fisher C. Lacunar strokes and infarcts: A review. *Neurology*. 1982;32:871.
2. Bamford J, Sandercock P, Jones L, Warlow C. The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1987;18:545-551.
3. Sacco S, Marini C, Totaro R, Russo T, Cerone D, Carolei A. A population-based study of the incidence and prognosis of lacunar stroke. *Neurology* 2006;66:1335-1338.
4. Nakamura K, Saku Y, Ibayash S, Fujishima M. Progressive motor deficits in lacunar infarction. *Neurology* 1999;52:29-33.
5. Nagakane Y, Naritomi H, Hiroshi O, Nagatsuka K, Yamawaki T. Neurological and MRI findings as predictors of progressive-type lacunar infarction. *Eur Neurol* 2008;60:132-141.
6. Kim S, Song P, Hong J, Pak C, Chung C, Lee K, Kim G. Prediction of Progressive Motor Deficits in Patients with Deep Subcortical Infarction. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:297-303.
7. Ohara T, Yamamoto Y, Tamura A, Ishii R, Murai T. The infarct location predicts progressive motor deficits in patients with acute lacunar infarction in the lenticulostriate artery territory. *J Neurol Sci*. 2010;293: 87-91.
8. Yamamoto Y, Ohara T, Hamanaka M *et al*. Predictive factors for progressive motor deficits in penetrating artery infarctions in two different arterial territories. *J Neurol Sci*. 2010;288(1-2):170-4.
9. Steinke W, Ley S. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits. *Stroke* 2002;33:1510-1516.
10. Yamamoto Y, Ohara T, Ishii R, Tanaka E, Murai T, Morii F, Tamura A, Oohara R. A Combined Treatment for Acute Larger Lacunar-Type Infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010.
11. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991;337:1521-1526.
12. Adams HJ, Benedixen B, Kappelle L, Biller J, Love B, Gordon D, Marsh E. Classification of subtype of ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST: trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35-41.
13. Lyden P *et al*. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*. 1994;25:2220-2226.
14. Caplan L. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology*. 1989;39(9).
15. Klein I, Lavallée P, Schouman-Claeys E, Amarenco P. High-resolution MRI identifies basilar artery plaques in paramedian pontine infarct. *Neurology*. 2005;64:551-552.
16. Klein I, Lavallée P, Mazighi M, Schouman-Claeys E, Labreuche J, P. A. Basilar artery atherosclerotic plaques in paramedian and lacunar pontine infarctions. A high-resolution MRI study. *Stroke*. 2010;41:1405-9.
17. Ho K, Garcia J. Neuropathology of the small blood vessels in selected diseases of the cerebral white matter. In: Pantoni L, Inziitari D, Wallin A. editors. The matter of white matter disease related to cognitive decline and vascular dementia. Utrecht, The Netherlands, Academic Pharmaceutical Production. 2000 247-273.

COMUNICAZIONI LIBERE

Sessione III
Chirurgia Vascolare -
Chirurgia Interventistica -
Chirurgia Arteriosa - Miscellanea

Aneurisma asintomatico dell'arteria mesenterica superiore: una bomba ad orologeria

P. SPONTONI¹, C. GRIGORATOS¹, F. DE SANCTIS¹, M. NUTI¹, E. MELILLO¹
M. VENTURINI², G. COPPI⁴, L. FAGGIONI³, R. CHIESA⁴, A. BALBARINI⁴

Background

Gli aneurismi delle arterie viscera-
li (VAAs: Visceral Artery Aneurysms) rappresentano approssimativamente l'1-2% di tutti gli aneurismi vascolari. Grazie ai progressi delle tecniche di imaging, l'identificazione di VAAs in pazienti asintomatici rappresenta un'eventualità relativamente frequente. La storia naturale dei VAAs non è ben definita ma un trattamento in elezione, sia esso chirurgico od endovascolare, costituisce la migliore opzione terapeutica, al fine di evitare il rischio di emorragie da rottura acuta della sacca aneurismatica, evento associato ad un elevato tasso di mortalità.

Case report

Presentiamo il caso di un paziente di 59 anni, iperteso, ipercolesterolemico, in sovrappeso, ex fumatore, con ectasia dell'aorta ascendente (radice 43 mm; aorta ascendente 38 mm), e aterosclerosi carotidea di moderata entità, giunto alla nostra osservazione per un controllo delle sue condizioni cliniche cardio-vascolari. Al momento del ricovero, in regime di DH, il paziente era completamente asintomatico; non riferiva

¹Dipartimento Cardio Toracico e Vascolare
Università di Pisa, Italy

²Dipartimento di Radiologia
Istituto Scientifico San Raffaele
Università Vita-Salute Milano, Italy

³Dipartimento di Radiologia
Università di Pisa, Italy

⁴Dipartimento di Chirurgia Vascolare
Istituto Scientifico San Raffaele
Università Vita-Salute, Milano, Italy

dolore addominale nè era palpabile alcuna massa pulsatile addominale. Un'ecografia addominale, eseguita per una valutazione della già nota steatosi epatica, rivelava incidentalmente una dilatazione aneurismatica dell'arteria mesenterica superiore (SMA) nel suo tratto medio-distale. Per una migliore definizione anatomica dell'aneurisma, il paziente veniva sottoposto ad Angio-TC che confermava la presenza di una dilatazione esofitica della SMA (diametro massimo 21,6x24,6 mm) con parziale trombosi eccentrica parietale, sita 4 cm distalmente all'origine della SMA dall'aorta (Figura 1A e 1B), con un'estensione cranio-caudale di circa 40 mm; non venivano evidenziati vasi emergenti dalla sacca aneurismatica e la canalizzazione delle restanti rami colici risultava regolare. Il paziente veniva quindi sottoposto ad arteriografia superselettiva al fine di identificare eventuali rami occul-

Autore di contatto: P. Spontoni, Dipartimento Cardio Toracico e Vascolare, Università di Pisa, Pisa, Italy.

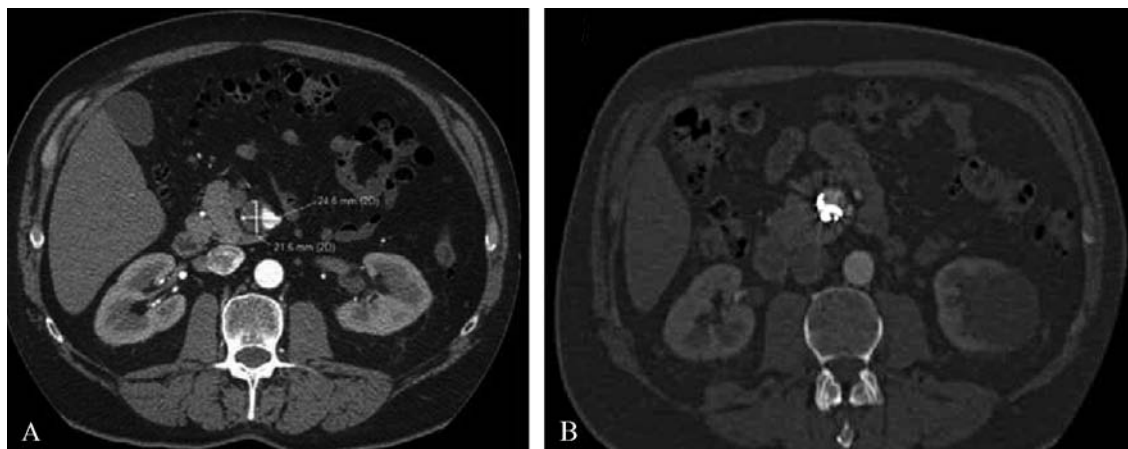


Figura 1. — AngioTC mostra un aneurisma dell'arteria mesenterica superiore (SMA). La porzione più prossimale dell'aneurisma appare parzialmente trombizzato (A). AngioTC dell'aneurisma dopo trattamento di embolizzazione (B).

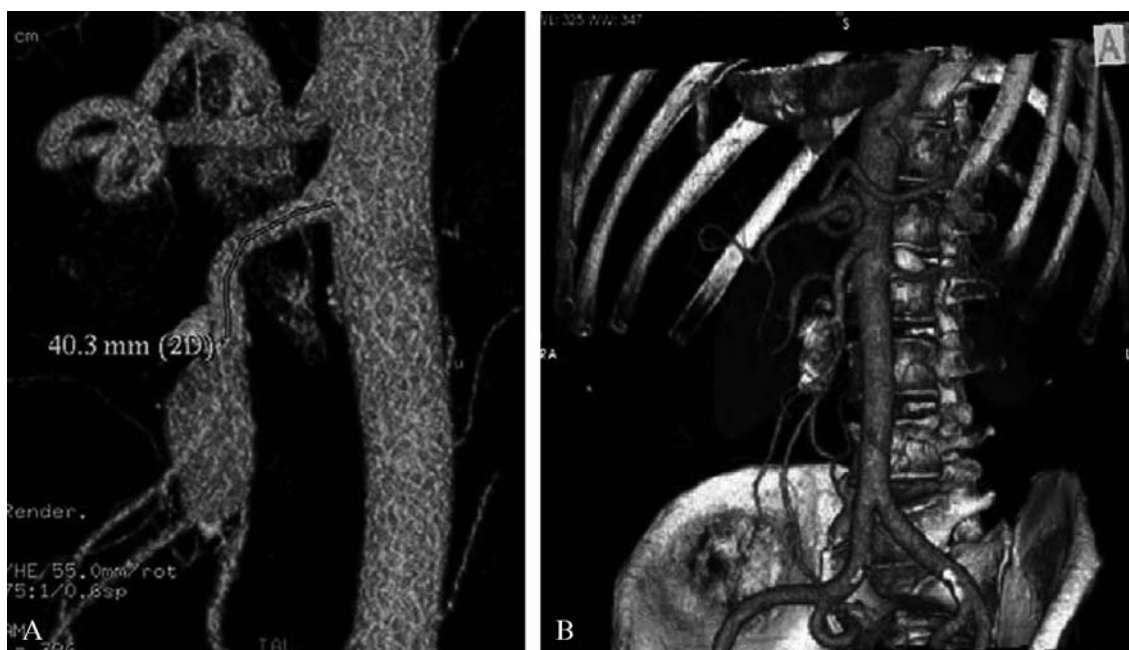


Figura 2. — Ricostruzione tridimensionale volume-rendering dell'aneurisma dell'arteria mesenterica (SMAA) prima (A) e dopo correzione embolica di SMAA con regolare pervietà del lume del vaso trattato.

ti emergenti dall'aneurisma, per analizzare la circolazione a valle dell'aneurisma e per valutare la miglior opzione terapeutica. La procedura evidenziava che l'aneurisma era situato in prossimità della biforcazione della SMA nei due rami colici principali ed aveva un aspetto a "cul de sac" nel suo tratto

distale; nessun ramo collaterale emergente dall'aneurisma era radiologicamente apprezzabile e tutti i rami originanti dalla SMA erano regolarmente canalizzati e anatomicamente normali. Le suddette caratteristiche anatomiche indirizzavano il paziente verso un trattamento elettivo endovascolare,

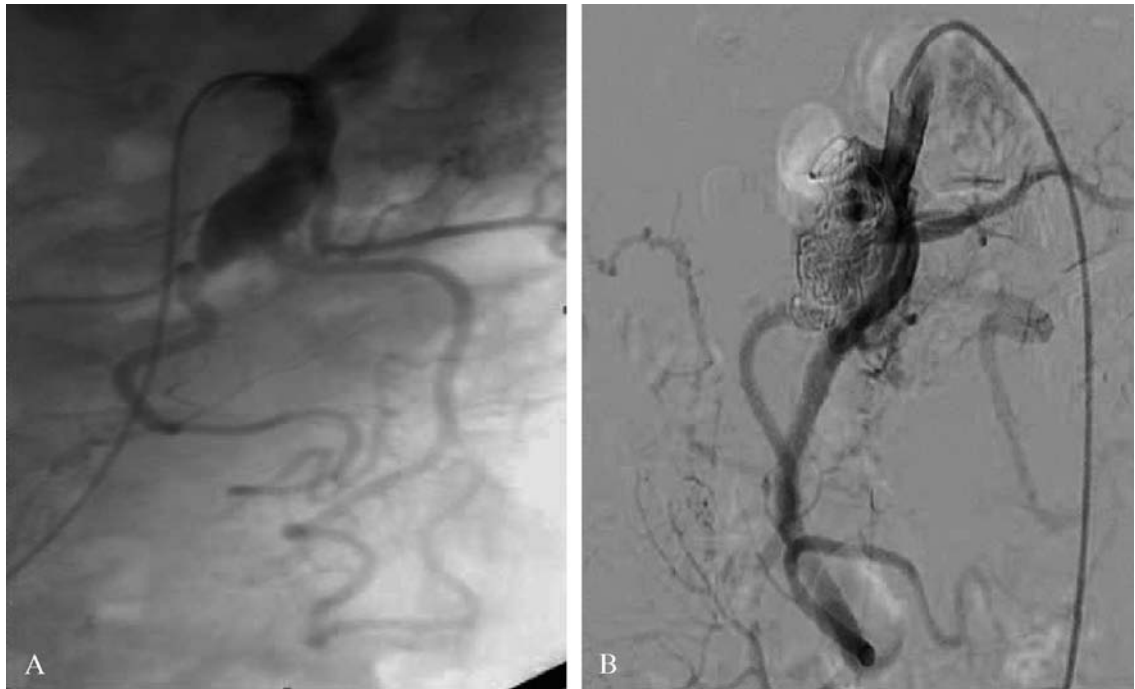


Figura 3. — Angiografia dell'aneurisma dell'arteria mesenterica superiore prima (A) e dopo (B) embolizzazione con sottrazione digitale. Nell'immagine B appaiono ben visibili i coils metallici.

mediante embolizzazione con spirali della sacca aneurismatica. Durante la procedura circa 15-20 spirali di Gianturco venivano progressivamente rilasciate all'interno dell'aneurisma fino alla completa devascularizzazione dello stesso; la procedura risultava scevra da possibili complicanze quali segni di ischemia intestinale o migrazione accidentale delle spirali. Il decorso post-operatorio risultava regolare ed il paziente veniva dimesso in terza giornata post-operatoria. Un follow up clinico e radiologico di 8 mesi non ha evidenziato alcuna complicanza.

Conclusioni

In pazienti selezionati il trattamento endovascolare dei VAAs è considerato attualmente una sicura ed efficace alternativa terapeutica al trattamento chirurgico convenzionale. Tale tecnica mini-invasiva ha un alto tasso di successo ma, nonostante i vantaggi periprocedurali della riparazione endoluminale, la mancanza di dati solidi sull'outcome a lungo termine e la necessità occasionale di reintervento, rendono il ruolo di tale trattamento oggetto di dibattito nella comunità scientifica.

Confronto fra trattamento open ed endovascolare degli aneurismi dell'arteria poplitea

L. PAPERETTI, M. CALISTRI, V. SANNA, C. LASAGNI
I. ALETTO, W. DORIGO, R. PULLI, C. PRATESI

Introduzione

L'arteria poplitea rappresenta la seconda localizzazione più frequente degli aneurismi dopo l'aorta^{1,2}. Le principali complicanze di un aneurisma dell'arteria poplitea (PAA) includono la rottura, l'embolizzazione distale e la trombosi, fino alla perdita dell'arto^{3,4}. Per questo motivo, molti autori concordano sulla necessità di un trattamento chirurgico in elezione degli aneurismi asintomatici più grandi di 20 mm^{5,6}. I risultati del trattamento chirurgico degli PAA sono buoni, soprattutto se eseguiti in elezione, con alti tassi di pervietà primaria e di libertà da amputazione durante il follow-up^{7,8}. Negli ultimi anni, nell'era in cui il trattamento endovascolare trova largo impiego nei diversi settori della chirurgia vascolare, l'esclusione endovascolare degli aneurismi poplitei sta emergendo come possibile alternativa al trattamento chirurgico, in particolar modo nei pazienti ad elevato rischio⁹.

Anche presso il nostro Istituto, dopo una lunga ed ampia esperienza nel trattamento chirurgico degli aneurismi poplitei⁸, negli ultimi anni stiamo applicando il trattamento endovascolare in pazienti selezionati.

Lo scopo di questo studio è stato quello

*Cattedra e Scuola di Specializzazione
in Chirurgia Vascolare
Università di Firenze, Firenze*

di confrontare i risultati perioperatori ed a due anni nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico ed endovascolare per aneurisma popliteo nella nostra esperienza.

Materiali e metodi

Da gennaio 2005 a dicembre 2010, sono stati trattati 64 aneurismi poplitei in 59 pazienti, di cui 43 sono stati trattati mediante intervento di chirurgia classica (gruppo 1), mentre i rimanenti 21 casi sono stati trattati mediante esclusione endovascolare (gruppo 2). I dati relativi a tutti gli interventi sono stati raccolti in un apposito database, che comprende i principali parametri pre-intra e post operatori. Sono stati trattati gli aneurismi aventi diametro maggiore di 20 mm se asintomatici, mentre nei pazienti sintomatici l'indicazione al trattamento è stata posta indipendentemente dal diametro dell'aneurisma. Condizione per il tentativo endovascolare è stata considerata la presenza di una zona di atterraggio prossimale e distale di almeno 2 cm di lunghezza, con almeno un vaso tibiale pervio. In pazienti selezionati con un quadro di ischemia acuta di grado

Autore di contatto: L. Paperetti, Cattedra e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, Università di Firenze, Firenze, Italy.

lieve e moderato (grado I e IIa, secondo la classificazione di Rutherford) dovuta a trombosi aneurismatica, è stata eseguita trombolisi preoperatoria con urochinasi. La trombolisi è stata considerata efficace in caso di ripristino della pervietà dell'arteria poplitea e di almeno un vaso tibiale. L'intervento chirurgico è stato eseguito entro 24 ore dalla sospensione della terapia trombolitica. Nel caso di fallimento della terapia trombolitica è stato eseguito trattamento chirurgico.

Il programma di sorveglianza è consistito in esami clinici ed ecografici a 1, 6 e 12 mesi e successivamente ogni anno.

I risultati immediati in termini di mortalità, trombosi protesica ed amputazione sono stati analizzati e confrontati con il test del chi-quadrato o il test di Fisher. I risultati del follow-up (sopravvivenza, pervietà primaria e secondaria, assenza di amputazione, assenza di reintervento) sono stati analizzati mediante curve di Kaplan-Meyer e le differenze nei due gruppi sono stati valutati mediante il log-rank test.

Risultati

Non ci sono state differenze tra i due gruppi in termini di sesso, età, fattori di rischio per aterosclerosi e comorbidità, ad eccezione di una percentuale significativamente maggiore di ipertensione arteriosa nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1.

In 22 casi era presente un aneurisma dell'arteria poplitea controlaterale (13 nel gruppo 1 e 9 nel gruppo 2). Altri aneurismi erano presenti in 22 casi (34,5%), 14 nel gruppo 1 (32,5%) e 8 nel gruppo 2 (42%) senza differenze significative tra i due gruppi: in 20 casi (12 nel gruppo 1 e 8 nel gruppo 2) l'aneurisma era situato a livello aorto-iliaco, mentre nei restanti due pazienti erano presenti un aneurisma dell'arteria femorale comune controlaterale e dell'arteria splenica, rispettivamente. Nove pazienti (3 nel gruppo 1 e 6 nel gruppo 2) erano stati precedentemente sottoposti ad intervento per aneurisma dell'aorta addominale

Le caratteristiche cliniche sono risultate

simili nei due gruppi, con una tendenza verso una maggiore percentuale di pazienti sintomatici nel gruppo 1. Anche lo stato di run-off è risultato simile tra i due gruppi, ma ancora una volta c'è stata una tendenza verso una maggiore percentuale di pazienti con un run-off minore di 2 nel gruppo 1 (19 casi, 44%) rispetto al gruppo 2 (4 casi, 20%, $p = 0,06$, OR 0,29, IC 95% 0,08-1,1). Il diametro medio delle lesioni trattate è stato di 34,7 mm nel gruppo 1 e di 35,6 mm nel gruppo 2 ($p = 0,9$, 95% CI -7.2/5.5).

Quindici pazienti affetti da ischemia acuta da lieve a moderata dovuta a trombosi dell'aneurisma popliteo, sono stati sottoposti a trombolisi intra-arteriosa preoperatoria, 13 nel gruppo 1 (30,2%) e 2 nel gruppo 2 (9,5%, $p = 0,07$, OR 0,2, IC 95% 0,04-1,1). La trombolisi è stata efficace in 8 dei 13 pazienti nel gruppo 1 e in un paziente del gruppo 2. L'altro paziente del gruppo 2 ha avuto una completa ricanalizzazione dell'aneurisma, ma parziale ricanalizzazione dei vasi tibiali.

Dei 43 pazienti sottoposti ad intervento di chirurgia classica, 9 sono stati trattati con aneurismectomia e innesto protesico, e 7 mediante endoaneurismectomia ed innesto. In 27 casi l'esclusione dell'aneurisma è stata ottenuta con un bypass (21 con innesto di protesi e 6 con vena autologa). In 39 casi è stato utilizzato un approccio mediale (90,5%) e in 4 casi un approccio posteriore.

Nel gruppo 2, 20 pazienti sono stati trattati mediante posizionamento di endoprotesi (Hemobahn o Viabahn®, WL Gore & Associates Inc, Flagstaff, AZ), mentre nel rimanente caso è stato utilizzato uno stent multilayer (Cardiatis multistrato 3D® Stent, Cardiatis SA, Isnes, Belgio).

In tutti i pazienti del gruppo 2 è stato ottenuto un successo tecnico. Si è verificato un solo caso di morte perioperatoria in un paziente del gruppo 2, sottoposto contemporaneamente a EVAR ed esclusione endovascolare di aneurisma popliteo. A trenta giorni, nel gruppo 1 si sono verificati 2 casi di trombosi, un caso è stato trattato con successo con trombolisi e stent dell'anastomosi distale, l'altro caso è esitato in ampu-

tazione maggiore, nonostante reintervento chirurgico, nel gruppo 2 si sono verificati due casi di trombosi, entrambi trattati efficacemente con trombolisi, e in un caso con impianto di stent nel tratto distale. È stata effettuata un'altra amputazione sotto il ginocchio in un paziente del gruppo 1 per trombosi acuta dell'aneurisma popliteo che ha sviluppato una ischemia irreversibile del piede nonostante la buona pervietà della rivascularizzazione chirurgica. Entrambe le amputazioni del gruppo 1 sono avvenute in pazienti operati per ischemia acuta.

La percentuale di mortalità e di amputazione a 30 giorni è stata del 4,5% nel gruppo 1 e 4,7% nel gruppo 2 ($p = 0.9$, OR 1,02, IC 95% 0,08-11,9). Sono stati eseguiti altri reinterventi precoci in entrambi i gruppi: nel gruppo 1 un paziente è stato sottoposto a revisione chirurgica per sanguinamento acuto a livello dell'anastomosi distale. In un paziente del gruppo 2 si è verificato sanguinamento post-operatorio nel sito di cateterismo arterioso ed è stato sottoposto a riparazione chirurgica della lesione dell'arteria femorale comune. Pertanto, si è osservata una tendenza verso una maggiore percentuale di reinterventi nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1 ($p = 0,06$; OR 2,1, IC 95% 0,6-6,6).

La durata media del follow up è stata di 22,5 mesi (range 1-60). In questo periodo non ci sono stati nuovi decessi, mentre si sono verificati 11 trombosi dell'innesto e un'amputazione. La durata media del follow-up è stata simile tra i due gruppi (23,5 mesi e 20,5 mesi, rispettivamente, $p = 0,9$, IC 95% -6,6/12,2).

La percentuale di pervietà primaria stimata a 24 mesi è stata del 78,1% nel gruppo 1 e 59,4% nel gruppo 2 ($p = 0.2$; log rank 1,7, IC 95% 0,7-7,4). Nel gruppo 1 si sono verificate 7 trombosi, trattate in 3 casi con trombolisi seguita da PTA dell'anastomosi distale (in due casi con impianto di stent). Tre pazienti hanno presentato trombosi protesica senza ischemia critica e sono stati trattati con terapia medica, mentre nel caso rimanente è stato necessario un intervento di amputazione maggiore. Nel gruppo 2 si sono verificati 4 casi di trombosi tardiva, 2

trattati con trombolisi seguita, in un caso, da stenting del tratto prossimale dell'endoprotesi. In un caso è stata necessaria la conversione chirurgica in bypass femoro-popliteo sottoarticolare, mentre uno è stato trattato con terapia medica. L'assenza da reintervento a 24 mesi è stata del 79% nel gruppo 1 e 61,5% nel gruppo 2 ($p = 0.2$; log rank 1,6, IC 95% 0,6-7,3); la pervietà secondaria stimata di 24 mesi è stata del 81,6% nel gruppo 1 e 78,4% nel gruppo 2 ($p = 0,9$, log rank 0,04, IC 95% 0,1-4,7), mentre l'assenza da amputazione è stata rispettivamente del 92,7% e 95%, ($p = 0.7$, log rank 0,1, IC 95% 0,8-7,9).

In un paziente del gruppo 2 è stato osservato a 12 mesi un endoleak di tipo II da voluminosa arteria genicolare, con un diametro aneurismatico leggermente aumentato rispetto al valore pre-operatorio, tuttora sotto monitoraggio.

Conclusioni

Nella nostra esperienza il trattamento endovascolare degli aneurismi dell'arteria poplitea fornisce risultati immediati e ad un follow-up intermedio soddisfacenti, sovrapponibili a quelli ottenuti in pazienti trattati con intervento di chirurgia classica e con caratteristiche cliniche e anatomiche simili. Esiste comunque una tendenza verso peggiori risultati in termini di pervietà primaria tra i pazienti trattati con tecnica endovascolare, che sembrano anche richiedere più spesso un reintervento. Sono necessari studi su gruppi di studio più ampi e con periodi di follow-up più lunghi per valutare l'evoluitività di tali tendenze.

Bibliografia

1. Dawson I, Sie RB, Van Bockel JH. Atherosclerotic popliteal aneurysm. *Br J Surg* 1997; 84: 293.
2. Lambert AW, Wilkins DC. Popliteal artery entrapment syndrome. *Br J Surg* 1999; 86: 1365-70.
3. Szilagy DE, Schwartz RL, Reddy DJ. Popliteal arterial aneurysms: their natural history and management. *Arch Surg* 1981; 116: 724-28.
4. Dorigo W, Pulli R, Turini F, Pratesi G, Credi G, Innocenti AA *et al.* Acute leg ischaemia from thrombo-

- sed popliteal artery aneurysms: role of preoperative thrombolysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 23: 251-54.
5. Duffy ST, Colgan MP, Sultan S, Moore DJ, Shanik GD. Popliteal aneurysms: a 10-year experience. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1998; 16: 218-22.
 6. Davidovic LB, Lotina SI, Kostic DM, Cinara IS, Cvetkovic SD, Markovic DM *et al.* Popliteal artery aneurysms. *World J Surg* 1998; 22: 812-17.
 7. Varga ZA, Locke-Edmunds JC, Baird RN. A multicenter study of popliteal aneurysms. Joint Vascular Research Group. *J Vasc Surg* 1994; 20: 171-77.
 8. Pulli R, Dorigo W, Troisi N, Alessi Innocenti A, Pratesi G, Azas L, Pratesi C. Surgical management of popliteal artery aneurysms: which factors do affect outcomes? *J Vasc Surg* 2006; 43: 481-87.
 9. Geraghty PJ. Endovascular Treatment of Lower Extremity Aneurysms. *Semin Vasc Surg* 2008, 21:195-199.

Sorveglianza eco-color-Doppler delle rivascolarizzazioni aorto-iliache: confronto tra chirurgia open ed endovascolare

I. SPINA, M. DI MARE, F. SANGRIGOLI, E. GIACOMELLI
S. MATTICARI, L. AZAS, W. DORIGO, R.PULLI, C. PRATESI

Introduzione

*Cattedra e Scuola di Specializzazione
in Chirurgia Vascolare
Università di Firenze, Firenze*

Nell'ambito della chirurgia vascolare moderna, la chirurgia ricostruttiva aorto-iliaco-femorale rappresenta uno dei più importanti e studiati campi di applicazione. Il distretto aorto-iliaco, in particolar modo, è quello in cui maggiormente nell'ultimo decennio si è affermato l'impiego della chirurgia endovascolare. Tale tecnica ha permesso di ampliare le indicazioni al trattamento anche a pazienti ad elevato rischio chirurgico tradizionale, per i quali, soprattutto se portatori di arteriopatia obliterante cronica, si preferiva un approccio conservativo.¹

La chirurgia tradizionale resta comunque, in quest'era endovascolare, l'opzione terapeutica di scelta nei casi di lesioni cliniche ed anatomicamente più complesse, pur essendo gravata da un non trascurabile rischio perioperatorio.²

D'altra parte, sia il tasso non indifferente di fallimenti a distanza della chirurgia endovascolare³ che la possibilità di progressione della patologia nei segmenti adiacenti a quelli trattati con chirurgia tradizionale rendono ragione della necessità di un controllo clinico-strumentale prolungato nel tempo; tra le varie metodiche diagnostiche non invasive, l'eco-color-Doppler è quello

più largamente utilizzato ed in grado di coniugare la semplicità di esecuzione e la ripetibilità con l'accuratezza diagnostica.

Scopo del presente studio è stato quello di analizzare retrospettivamente, nella nostra esperienza, i risultati di un programma di sorveglianza con ultrasuoni nei pazienti sottoposti a trattamento endovascolare e di chirurgia open per arteriopatia obliterante cronica del distretto aorto-iliaco.

Materiali e metodi

Nel periodo Gennaio 2005-Dicembre 2010 sono stati eseguiti 224 interventi per arteriopatia obliterante aorto-iliaca, 59 casi trattati con chirurgia classica (gruppo 1) e 165 casi con chirurgia endovascolare (gruppo 2).

I dati relativi a tali interventi sono stati inseriti in un apposito database contenente oltre 50 variabili e riguardanti i principali parametri pre, intra e postoperatori.

I due gruppi di studio sono stati confrontati in termini di dati demografici, fattori di rischio, comorbilità e in relazione alle caratteristiche cliniche ed anatomiche. I risultati immediati sono stati analizzati in termini di

Autore di contatto: I. Spina, Cattedra e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, Università di Firenze, Firenze.

TABELLA I.

	Open group (59 int.)	Endo group (165 int)	p
Sesso femminile	12 (20%)	43 (26%)	n.s.
Età media (anni)	71.5	66	0.001
Fumatore o ex	42 (71%)	133 (80.5%)	n.s.
Dislipidemia	38 (64%)	104 (63%)	n.s.
Iperensione arteriosa	50 (85%)	124 (75%)	n.s.
Diabete mellito	13 (22%)	35 (21%)	n.s.
Coronaropatia	29 (49%)	50 (30%)	0.009
Insuf. renale cronica	5 (8.5%)	7 (4%)	n.s.

TABELLA II.

OPEN GROUP	(59 int.)
<i>Tipo di intervento</i>	
Bypass aorto-(bi)femorale	24 (40.5%)
Bypass iliaco-femorale	9 (15%)
Bypass femoro-femorale crossover	21 (35.5%)
Bypass iliaco-femorale e femoro-femorale crossover	3 (5%)
TEA aortica	1 (2%)
Bypass axillo-femorale	1 (2%)
<i>Type of material</i>	
Dacron	9 (15%)
PTFE	49 (83%)
Primary closure	1 (2%)

decessi, complicanze intraoperatorie ed immediate e di trombosi (test del χ^2).

Il programma di sorveglianza è consistito nell'esecuzione di esami ecocolor Doppler ad 1, 6 e 12 mesi e successivamente annualmente. Laddove sono state riscontrate lesioni flow-limiting (PSV transtenotico >200 cm/sec, PSV ratio tra area stenotica ed area adiacente >3) si è provveduto ad eseguire esame angiografico con trattamento mirato della lesione stessa.

Sono stati quindi analizzati i risultati del follow-up in termini di pervietà primaria, primaria assistita e secondaria ed assenza di reinterventi (curve di Kaplan Meyer con log rank test).

Risultati

I fattori di rischio analizzati nei due gruppi sono i classici fattori per la patologia

TABELLA III.

ENDO GROUP	(165 int.)
<i>Accesso arterioso</i>	
Percutaneo femorale ipsilaterale	66 (40%)
Percutaneo femorale controlaterale	43 (26%)
Percutaneo brachiale	38 (23%)
Chirurgico femorale ipsilaterale	18 (11%)
PTA isolata	23 (14%)
<i>Tipo di stent</i>	
Nitinolo	101 (61%)
Acciaio	33 (20%)
Cover stent	8 (5%)

aterosclerotica, quindi fumo, ipertensione, dislipidemia e diabete mellito, per i quali non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi. È stata riscontrata una frequenza significativamente maggiore di coronaropatici nel gruppo 1, nel quale i pazienti presentavano anche un'età media significativamente maggiore (Tabella I).

Dal punto di vista clinico si è evidenziato che i pazienti del gruppo 1 erano più frequentemente affetti da ischemia critica rispetto ai pazienti del gruppo 2 (56% e 19% rispettivamente; $p>0.001$) e presentavano più frequentemente lesioni di tipo C e D sec. TASC II (96.5% e 36.5%, rispettivamente; $p>0.001$). I dettagli di tecnica chirurgica ed endovascolare sono riportati nelle Tabelle II e III.

Non si sono verificati decessi perioperatori; nel gruppo endovascolare si sono verificati un insuccesso tecnico e tre complicanze intraoperatorie (due casi di rottura e uno di dissezione, tutti trattati efficacemente con il posizionamento di uno stent coperto).

Complicanze maggiori postoperatorie (sia locali che sistemiche) sono state evidenziate in 10 pazienti nel gruppo 1 (16.5%) ed in altrettanti pazienti nel gruppo 2 (6%; $p=0.004$). Sono state registrate 2 trombosi a 30 gg. nel gruppo 1 ed una nel gruppo 2, senza differenze statisticamente significative.

La durata media del follow-up è stata pari a 20 mesi (range 1-72) coinvolgendo il 93% dei pazienti.

Nel corso del follow-up si sono verificati 9 decessi, 8 nuove trombosi e due amputazioni.

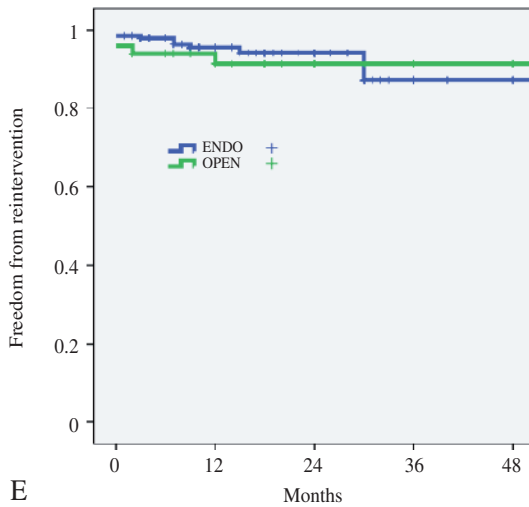
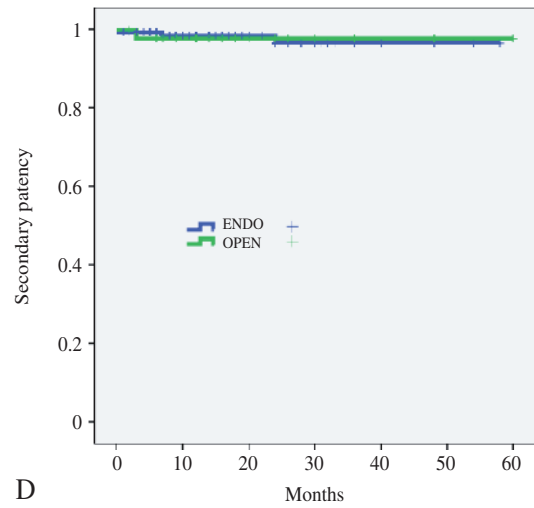
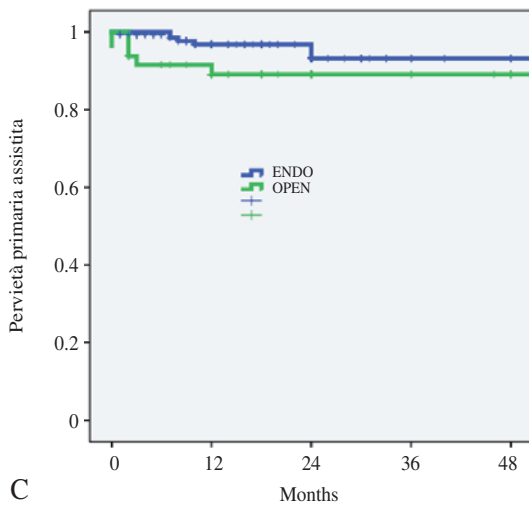
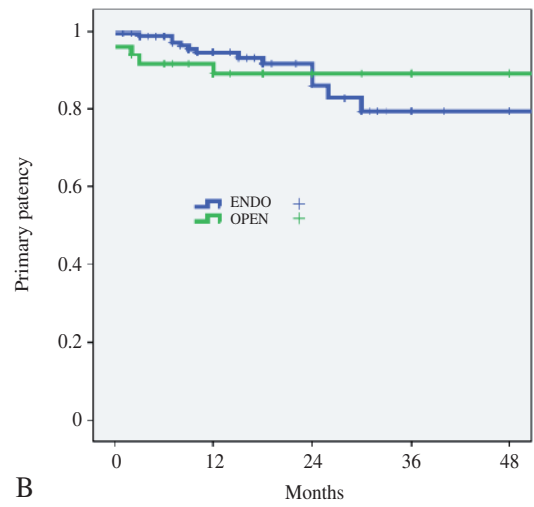
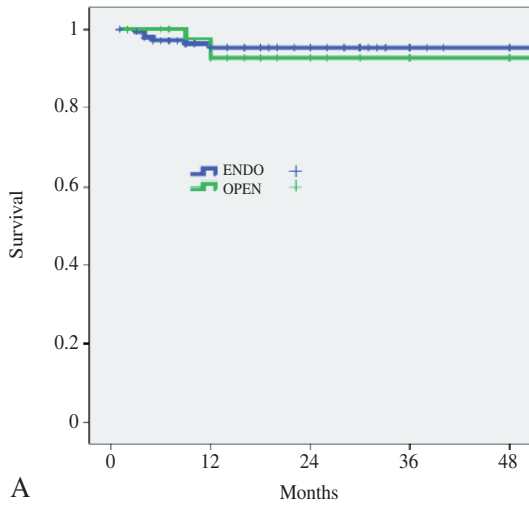


Figura 1. — Dati del follow-up con curve di Kaplan Meyer per A) sopravvivenza, B) pervietà primaria, C) pervietà primaria assistita, D) pervietà secondaria, E) assenza di reintervento.

Sono state inoltre identificate 9 restenosi significative dell'asse aorto-iliaco trattate tutte in pazienti sottoposti a chirurgia endovascolare. Otto di questi pazienti sono stati sottoposti ad esame angiografico che ha confermato la presenza e l'entità della restenosi ed è stato eseguito, nell'ambito dell'esame stesso, trattamento della lesione flow-limiting. Solo un paziente non ha fornito il consenso al reintervento.

L'analisi dei dati del follow-up non ha evidenziato differenze significative tra i due gruppi in termini di sopravvivenza, pervietà primaria, primaria assistita e secondaria; esiste comunque un trend verso un maggior rischio di reintervento nei pazienti del gruppo 2 (Figura 1A-E).

Conclusioni

I risultati del nostro studio confermano come nell'era endovascolare, la chirurgia tradizionale nel trattamento delle arteriopatie obliteranti del distretto aorto-iliaco resta comunque il trattamento di scelta per lesioni complesse sia dal punto di vista clinico che anatomico, con soddisfacenti risultati sia immediati che a distanza, nonostante tale chirurgia sia gravata da un non trascurabile tasso di complicanze perioperatorie.

La chirurgia endovascolare d'altra parte pur offrendo una riduzione del rischio operatorio e perioperatorio, è gravata da un maggiore rischio di sviluppare restenosi nel corso di follow-up e da una maggiore necessità di reinterventi.

In relazione a quanto sopra evidenziato, si impone un adeguato programma di sorveglianza prolungato nel tempo volto ad evidenziare precocemente le lesioni flow-limiting in modo da garantirne un trattamento mirato e mini invasivo al fine di migliorare i risultati a distanza. In questo senso l'ecolor Doppler continua a rappresentare la metodica di scelta, in grado di identificare con precisione ed accuratezza le lesioni richiedenti un trattamento mirato prima del verificarsi di evento trombotico acuto.

Bibliografia

1. Pulli R., Dorigo W., Fargion A., Innocenti AA., Pratesi G., Marek J., Pratesi C. Early and long term comparison of endovascular treatment of iliac artery occlusions and stenosis. *J Vasc. Surg.* 2011; 53(1):92-8.
2. Chiu K:W., Davies R:S., Nightingale PG., Bradbury A:W., Adam D.J. Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J. Vasc Endovasc Surg.* 2010, 39(4):460-71.
3. Kudo T., Chandra FA., Ahn SS. Long-term outcomes and predictors of iliac angioplasty with selective stenting. *J Vasc. Surg.* 2005; 42(3): 466-75.

Gestione perioperatoria del paziente internistico in doppia terapia antiaggregante per recente impianto di stent medicato: un caso clinico

G. DEGL'INNOCENTI, R. MARCUCCI, D. CAMMELLI, D. PRISCO

I pazienti in doppia terapia antiaggregante per recente impianto di stent medicato, che necessitano di interventi chirurgici urgenti, hanno un elevato rischio di sanguinamento. D'altra parte la prematura sospensione di Clopidogrel si associa ad un elevato rischio di trombosi su stent. Sappiamo infatti, in base alle più recenti linee guida,¹ che i pazienti con recente impianto di stent devono eseguire una doppia terapia antiaggregante che prevede una durata di almeno un mese per gli stent metallici e di almeno 12 mesi per gli stent medicati. Numerosi studi² hanno dimostrato che in tali pazienti la principale causa di trombosi su stent, complicanza ad esito spesso infausto, è la precoce sospensione della doppia terapia antiaggregante. La necessità di sospendere il Clopidogrel per eseguire interventi chirurgici in urgenza sta diventando un problema sempre più frequente per chirurghi, anestesisti, cardiologi ed internisti per il progressivo aumento dei pazienti portatori di stent soprattutto medicati e per la tendenza al progressivo prolungamento del periodo previsto per la doppia terapia antiaggregante. Inoltre bisogna considerare che, da un punto di vista epidemiologico, l'età di insorgenza di malattie cardiovascolari presenta un picco che spesso coincide

*Dipartimento di Area Critica
Medico-Chirurgica
SOD Patologia Medica
AOU Careggi, Università di Firenze*

con l'età di insorgenza di molte forme tumorali e ciò spesso determina l'insorgenza di un conflitto terapeutico: operare sospendendo il Clopidogrel per evitare sanguinamenti ma con elevato rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari, accentuato anche dal fatto che la chirurgia rappresenta di per sé uno stimolo protrombotico, oppure non sospendere il Clopidogrel con un conseguente elevato rischio di sanguinamento. Il Clopidogrel presenta un effetto antiaggregante di tipo irreversibile che richiede la sua sospensione almeno 5 giorni prima dell'intervento per ridurre il rischio di sanguinamento e inoltre, nel post-operatorio, la sua assunzione non può avvenire finché il paziente non sia in grado di rialimentarsi cosa che può richiedere anche diversi giorni dopo l'intervento chirurgico. La gestione perioperatoria con Tirofiban, farmaco antiaggregante a breve durata d'azione, permette, grazie alle sue caratteristiche farmacologiche e soprattutto alla sua breve emivita, di sospendere il Clopidogrel e di operare senza aumento del rischio di trombosi su stent e senza un significativo aumento del rischio di sanguinamento. Il Tiro-

Autore di contatto: G. Degl'Innocenti, Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, SOD Patologia Medica, AOU Careggi, Università di Firenze, Firenze.

fiban infatti è un Inibitore del recettore glicoproteico GPIIb/IIIa ed è in grado, grazie alle sue caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche, di determinare, a differenza del Clopidogrel, un'inibizione dell'aggregazione piastrinica di tipo reversibile e concentrazione dipendente con ripristino di una funzionalità piastrinica tale da garantire un'adeguata emostasi 4 ore dopo la sua sospensione; tali caratteristiche lo rendono particolarmente maneggevole e quindi adatto per la gestione perioperatoria. Recentemente Savonitto e coll. hanno condotto uno studio³ per testare l'ipotesi che, in pazienti con recente impianto di stent medicati che dovessero essere sottoposti a interventi chirurgici in urgenza, la sospensione di Clopidogrel e la somministrazione perioperatoria di Tirofiban, permettesse di operare senza aumentare il rischio di trombosi su stent e di sanguinamento. Sono stati arruolati pazienti con recente impianto di stent medicato (nei 6 mesi precedenti l'intervento o nei 12 mesi precedenti in presenza di condizioni tali da rendere il paziente ad alto rischio di una nuova trombosi su stent) che dovevano sottoporsi in urgenza ad interventi di chirurgia maggiore o oftalmica; criteri di esclusione erano la presenza di sanguinamenti gravi entro 24 ore dall'ingresso, incapacità a fornire il proprio consenso informato e condizioni che rappresentano controindicazioni assolute all'uso di Tirofiban (diatesi emorragica, piastrinopenia, stroke ischemico nei 30 giorni precedenti, storia di stroke emorragico, patologie intracraniche a rischio di sanguinamento, ipertensione maligna). Con tali criteri sono stati arruolati 30 pazienti. Il protocollo previsto in questo studio prevedeva di sospendere il Clopidogrel 5 giorni prima dell'intervento, di iniziare l'infusione di Tirofiban il giorno successivo con un bolo di 0,4 µg /kg/min per 30 minuti e di continuare con l'infusione ad una velocità di 0,1µg /kg/min fino a 4 h prima dell'intervento, poi, nel post-operatorio, l'infusione di Tirofiban riprendeva 2 h dopo la fine dell'intervento e si concludeva 6 h dopo l'assunzione di clopidogrel che avviene non appena il paziente sia in grado di rialimen-

tarsi. I risultati ottenuti hanno dimostrato che tale schema terapeutico permette di operare senza un significativo aumento del rischio di sanguinamento e senza aumento del rischio di trombosi su stent. Qui riportiamo il caso di una donna di 78 anni, ipertesa, diabetica ed ipercolesterolemica in cui è stato applicato il protocollo messo a punto da Savonitto e coll.³. La paziente è giunta al Pronto soccorso per dolore toracico oppressivo irradiato alla spalla sinistra: vengono eseguiti un ECG risultato negativo per ischemia in atto e prelievi seriati per TnI risultati negativi. La paziente viene quindi trasferita nel nostro reparto per approfondimenti diagnostici; vengono eseguiti: un Ecostress con dobutamina risultato dubbio per ischemia inducibile e, per una valutazione della polidistrettualità della malattia aterosclerotica, viene eseguito un Ecocolor-doppler dei vasi epiaortici con dimostrazione a livello del bulbo, sede di origine della Carotide interna di sinistra, di una stenosi di circa il 65% non emodinamica. Durante gli esami di routine viene inoltre rilevata la presenza di anemia microcitica sideropenica con ricerca di sangue occulto positivo in tre campioni. Si aprono pertanto due tipi di problematiche: una di ordine cardiologico per la quale viene eseguita una coronarografia che aveva mostrato la presenza di una duplice stenosi sub occlusiva del 95% a carico della CX, una stenosi all'80% dell'IVA e una stenosi all'85% della Cdx, per cui viene eseguita una PTCA con impianto di duplice stent medicato su CX. Per quanto riguarda invece la seconda problematica legata al rilievo di anemia sideropenica con sanguinamento occulto positivo vengono eseguite: una EGDS risultata negativa e una colonscopia che ha invece mostrato la presenza di una lesione ulcero-vegetante a livello del retto con segni di sanguinamento recente per la quale il chirurgo ha posto indicazione ad intervento chirurgico in urgenza. Si crea a questo punto un conflitto terapeutico: da un lato la necessità di un intervento chirurgico ad elevato rischio di sanguinamento che, secondo i protocolli, avrebbe previsto la sospensione della doppia terapia antiaggregante e, dall'altro la

presenta di un recente impianto di stent medicato con necessità di proseguire la doppia terapia antiaggregante per almeno dodici mesi. Data quindi la presenza di questi due problematiche la paziente è stata sottoposta al protocollo per la gestione perioperatoria dei pazienti in doppia antiaggregazione sperimentato nello studio di Savonitto e coll. Pertanto cinque giorni prima della data prevista dell'intervento chirurgico la paziente ha sospeso il Clopidogrel e 24 ore dopo ha iniziato l'infusione di Tirofiban che è stata continuata fino a 4 ore prima dell'intervento, sospesa e poi ripresa 2 h dopo la fine dell'intervento, quando la paziente è stata trasferita dalla chirurgia all'unità di terapia sub intensiva: l'infusione di Tirofiban è stata continuata finchè la paziente non si è ricanalizzata ed ha potuto riassumere il Clopidogrel per os. Dopo due giorni di monitoraggio continuo è stata trasferita di nuovo nel nostro reparto per terminate il follow-up post-chirurgico. Durante il post-operatorio non si sono avuti né

sanguinamenti né eventi cardiovascolari indicativi di trombosi su stent. Pertanto, in base alla nostra esperienza e ai dati fino ad ora disponibili in letteratura, è possibile affermare che il protocollo di "Bridging therapy" con Tirofiban per pazienti in doppia terapia antiaggregante per recente impianto di stent, permette di eseguire interventi chirurgici in urgenza senza un significativo aumento del rischio di sanguinamento e senza aumentare il rischio di Trombosi su stent.

Bibliografia

1. Wijns W. *et al.* Guidelines on myocardial revascularization, European Heart Journal 2010;31:2501-5. online publication.
2. Park *et al.* Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. Am J Cardiol 2006.
3. Savonitto *et al.* Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent. A phase II study of "bridging" antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. British Journal of Anaesthesia 2010;104:285-91.

Compressione e ostruzione dell'arteria iliaca esterna nel ciclista. Nuove acquisizioni su patogenesi, diagnosi, evoluzione

Guida operativa per il trattamento

P. RAUGEI¹, A. GORI², M. ZIPOLI¹, P. A. BIAGIONI¹,
R. CORSETTI³, L. CHECCHI⁴, L. BECHERONI⁵

Il primo caso descritto come entità autonoma da Chevalier di endofibrosi arteriosa risale ormai al 1985. La lesione era localizzata nell'arteria iliaca esterna di un ciclista di alto livello. Molto si è parlato di questa lesione talvolta ritenendo erroneamente che i casi di trombosi della stessa arteria in corso di poliglobulia e emoconcentrazione (quasi sempre per pratiche dopanti) rappresentassero la stessa patologia. In realtà non è così ed ormai le caratteristiche evolutive e istopatologiche della malattia di Chevalier sono state ampiamente descritte separatamente dalle forme di trombosi arteriosa di vario livello e varia sede.

Scopo del presente Studio è quello di mostrare come in realtà si tratti di un "processo" ostruttivo dell'art. iliaca esterna con diversi gradi di gravità. Non si deve ragionevolmente sospettare la patologia ostruttiva dell'art. iliaca esterna se il chilometraggio percorso in bici dall'inizio degli allenamenti fino all'insorgere dei sintomi è stato inferiore a 100.000 chilometri. Si ricorda come un ciclista di alto livello percorre normalmente più di 30.000 chilometri/anno, quindi anche in un corridore under 23 possiamo aspettarci il problema arterioso. La sintomatologia accusata dai soggetti è una claudicatio di natica e coscia con irradiazione successiva alla gamba nel pedalare sotto massimo sfor-

¹Diagnostica Vascolare
U.O. Malattie Cardiovascolari ASL 4 Prato

²Responsabile Sezione di Angiografia
U.O. Radiologia ASL 4 Prato

³Presidente Associazione Italiana
Medici del Ciclismo (A.I.Me.C.)

⁴Università di Firenze
Scuola di Specializzazione in Cardiologia

⁵Università di Firenze
Facoltà di Scienze Motorie

zo, durante uno scatto, in salita o in volata o durante una prova a cronometro. Il dolore nella maggior parte dei casi è monolaterale e il corridore può essere totalmente asintomatico quando corre in gruppo anche a velocità superiori a 40 km./h. Il sintomo più frequente è un dolore paralizzante che il soggetto descrive come una sensazione di arto inferiore "morto" o che "non risponde più" oppure la sensazione di un calzoncino troppo stretto. I soggetti non riferiscono claudicatio durante il cammino e nemmeno durante il running in pianura. Ma anche in salita il fastidio muscolare che può insorgere durante la corsa è di intensità di gran lunga inferiore rispetto al dolore muscolare che insorge in bici.

In tutti i casi, l'esame clinico risulta normale. Non risultano variazioni significative del trofismo degli arti inferiori. I polsi periferici risultano perfettamente rappresentati come ampiezza e simmetria. Non si apprezzano soffi in fossa iliaca, anche

Autore di contatto: P. Raugei, Diagnostica Vascolare, U.O. Malattie Cardiovascolari, ASL 4 Prato, Prato

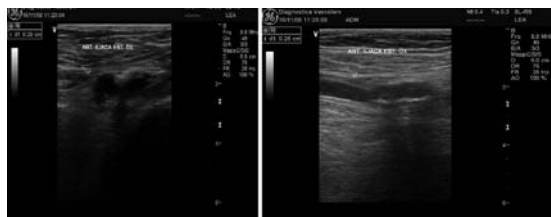


Figura 1.

con la flessione dell'anca. Le circonferenze della coscia e della gamba non mostrano differenze significative all'esame comparativo. Dopo il sospetto clinico, la diagnosi di compressione dell'art. iliaca esterna viene effettuata mediante misurazione dell'indice di Winsor (rapporto tra la pressione arteriosa tibiale e quella omerale – Ankle-Brachial Index ABI) ai due lati dopo test dinamico. La misurazione dell'indice di Winsor a riposo risulta infatti normale. L'atleta giunge in ambulatorio con la propria bici e esegue, dopo adeguato riscaldamento, un carico di lavoro massimale su home trainer. Si chiede al soggetto di portare al massimo il dolore, dopodiché il rapido posizionamento in decubito supino permette la misurazione comparativa delle pressioni delle caviglie e di un arto superiore. La misurazione delle pressioni viene eseguita con tensiometro automatizzato, utilizzando il metodo pletismografico. La prova è considerata negativa quando il rapporto caviglia-braccio risulta superiore a 0,5, positivo se inferiore a 0,5 e dubbio se uguale a 0,5. L'ecografia e l'ecocolordoppler possono documentare un ispessimento endoluminale iliaco est. di qualche millimetro, ma spesso le immagini ecografiche e velocimetriche colordoppler risultano normali (Figura 1).

L'immagine ANGIOTC o ANGIORM (Figura 2) documenta costantemente ipertrofia asimmetrica del muscolo psoas e può evidenziare allungamento e tortuosità dell'art. iliaca esterna, con talvolta un aspetto appena accennato a clessidra. In circa la metà dei casi sono presenti una o due arterie che nutrono lo psoas, collaterali dell'iliaca esterna, particolarmente sviluppate.

Solo all'arteriografia, eseguita con accesso brachiale per impedire meno possibile

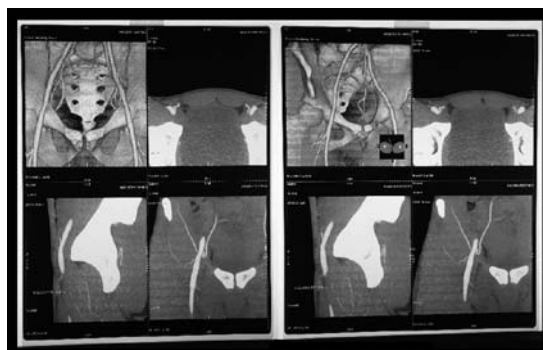


Figura 2.

il movimento degli arti inferiori, è possibile dimostrare in flessione massimale della coscia sul bacino (Figure 3, 4), una vera plicatura dell'arteria iliaca esterna; mentre talvolta l'immagine angiografica, con gli arti inferiori in estensione, è quella di una stenosi lunga circa 5 cm., che inizia 1 o 2 cm. dall'origine dell'arteria iliaca esterna nel lato patologico.

Raramente l'ANGIOTC, l'ANGIORM o l'ANGIOGRAFIA documentano l'ostruzione completa del vaso per sovrainiezione trombotica.

È dunque abbastanza evidente che ci possiamo trovare a diversi gradi di gravità della stessa entità patologica. In una prima fase l'arteria non presenta lesioni al suo interno, ma risulta soltanto compressa dall'esterno, in una seconda fase avviene l'ispessimento intimale fibroso, in una terza fase possiamo avere le complicanze ostruttive trombotiche dell'endofibrosi.

GRADING: 1°COMPRESSIONE 2°ENDO-FIBROSI 3°ENDOFIBROSI + TROMBOSI OSTRUTTIVA.

La patogenesi compressiva della malattia, induce a descrivere dettagliatamente anatomia, fisiologia e fisiopatologia del muscolo psoas, avendo un ruolo chiave nella compressione dell'art. iliaca esterna del ciclista.

Il muscolo ileopsoas è posto tanto nella cavità addominale quanto nella parte anteriore della coscia, è costituito da due porzioni che sono nettamente separate in alto e si riuniscono in basso dove prendono un'inserzione comune. Dalle inserzioni

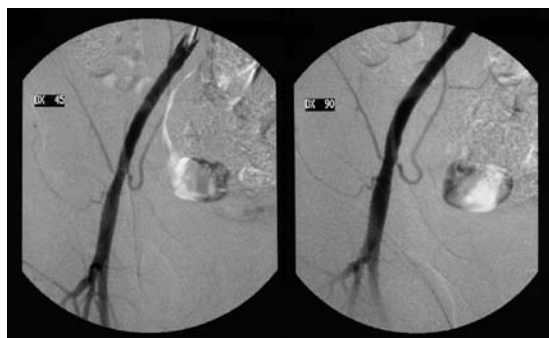


Figura 3.—Angiografia in flessione della coscia sul bacino di 45° e 90°.

vertebrali scende in basso ed in fuori fino a raggiungere il piccolo trocantere del femore. Ma importante rapporto è quello dello psoas al di fuori della pelvi e al di sotto del legamento inguinale e precisamente quando il muscolo passa nella lacuna muscolorum, limitata in alto dal legamento inguinale, lateralmente dal margine anteriore dell'osso iliaco, medialmente dal legamento ileo-petiteo, in basso dal corpo del pube. Il legamento ileo-petiteo separa la lacuna muscolorum dalla lacuna vasorum, situata medialmente a questa. Il nervo femorale fuoriesce dalla pelvi passando per la lacuna muscolorum. Il legamento ileopetiteo o benderella ileopetitea attaccata in alto al legamento inguinale, in parte è una derivazione di questo, ma per gran parte non è altro che la parte mediale dell'aponeurosi

dello psoas che fuori della pelvi si ispessisce particolarmente come un grosso cono con l'apice verso il piccolo trocantere (cono e canale di Velpeau) (Figura 5).

Per quanto riguarda l'attività di questo muscolo, se da un lato c'è unanime accordo sulla sua azione come flessore e adduttore dell'anca, i pareri sono fortemente discordanti sulle altre funzioni: rotatore esterno o interno? Lordotizzante o cifotizzante della colonna lombare? L'ileopsoas viene riconosciuto dalla gran parte degli autori come un rotatore esterno (Juker *et al.*, 1998; Kapandji, 2002; Kendall *et al.*, 2002; Testut *et al.*, 1972), ma la tesi di Busquet (1996) in cui è descritto un lavoro fatico del muscolo è molto interessante. Egli prende le mosse da uno studio elettromiografico presentato negli Annales di Kinesithérapie (tomo 9, Gennaio-Febbraio 1982, Editions Masson), che mostra un'attività del muscolo in tutte le funzioni precedentemente descritte e apparentemente contraddittorie, e dall'osservazione del decorso del tendine dell'ileopsoas, che si riflette sulla testa femorale. Durante la contrazione, il tendine ha un'azione di retropulsione sulla testa femorale e rotazione interna sulla diafisi. Questa qualità di rotatore interno scompare quando, nella flessione dell'anca, il tendine terminale non si avvolge più intorno alla testa femorale, ma segue una traiettoria diretta dall'alto verso il basso e si allinea al ventre muscolare: a questo punto l'ileopsoas diventa un classico rotatore esterno. Yoshio *et al.*

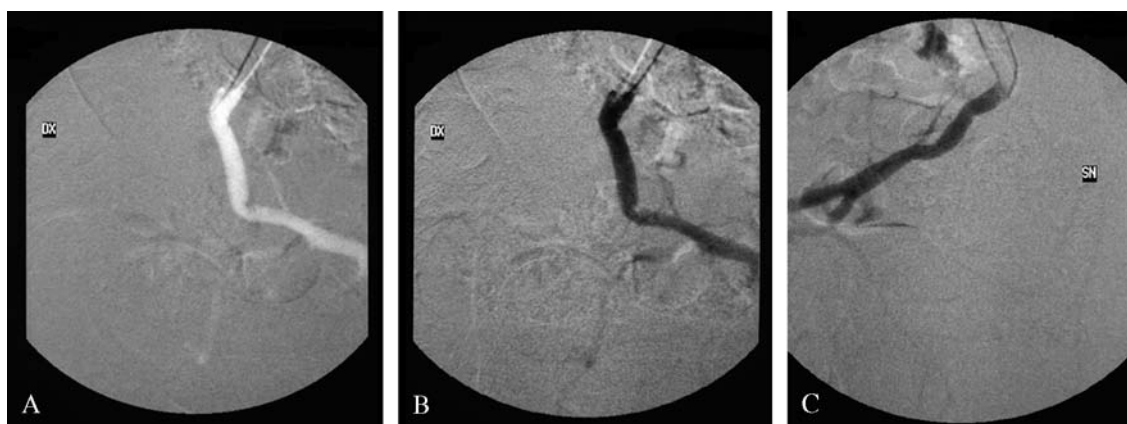


Figura 4.—Angiografia in flessione massimale c.llo controlaterale.

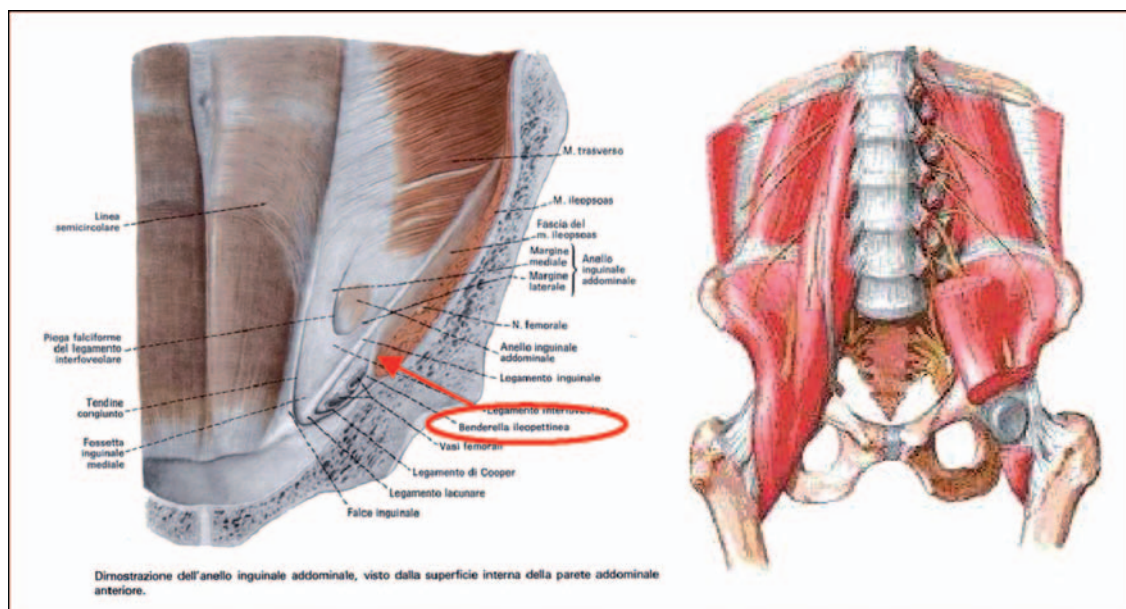


Figura 5. — L'ileopsoas, con le sue due porzioni distinte e la borsa sierosa (a destra) su cui si riflette a livello della testa del femore (da Netter, 2004).

(2002) hanno proposto anch'essi l'ipotesi di un'attività fasica dell'ileopsoas, notando come tra 0° e 15° la forza prodotta dal tendine di questo muscolo sia massima e applicata soprattutto sulla testa femorale e non sul piccolo trocantere, sottolineando la sua funzione di stabilizzatore dell'anca e legamento attivo a quei gradi di flessione. Le rilevazioni sono state prese a sette diversi angoli di flessione ed i risultati hanno portato ad affermare che in posizione neutrale e fino a circa 15° di flessione, il tendine dell'ileopsoas si riflette sull'eminanza ileopetitea e sulla testa del femore, producendo su quest'ultima un'importante pressione, capace di stabilizzarla nell'acetabolo; a circa 15° il tendine dell'ileopsoas perde contatto con la testa del femore, ma continua a riflettersi sull'eminanza ileo petitea; a circa 39° la superficie articolare del femore sparisce nella cavità acetabolare, diminuisce dunque la funzione di stabilizzatore; a gradi di flessione maggiori (tra i 42° ed i 67°), il tendine perde contatto con le strutture ossee sottostanti e assume un tragitto quasi diritto dalla sua origine fino all'inserzione sul piccolo trocantere.

E' proprio a causa di questa complessa

dinamica del muscolo e cinetica del movimento di flessione della coscia sull'anca (il movimento di ritorno della pedalata), in cui si manifestano anche movimenti minimi (ma per la notevole ripetizione, determinanti) di traslazione latero-mediale o medio-laterale del ginocchio e di intra-extrarotazione dell'anca (Figura 7), che si realizza l'ipertrofia dello psoas ed in particolare della porzione distale tendinea (legamento ileo-petiteo) che arriva a comprimere l'art. iliaca esterna nella posizione aerodinamica del ciclista. L'ipertrofia dello psoas, potendo contribuire anche ad incrementare la lordosi lombare, creerebbe un ulteriore meccanismo di stiramento/compressione dell'asse vascolare. Il secondo step è la formazione dell'ispessimento intinale fibroso (lieve stenosi da endofibrosi) e il terzo quello delle complicanze ostruttive e/o trombotiche. E' interessante notare (con relativo disegno esplicativo) di preparato anatomico ottenuto da cadavere di istruttore di spinning deceduto per evento traumatico, l'ipertrofia del legamento ileo petiteo che stenotizza l'art. iliaca esterna dx. Non è possibile purtroppo risalire con certezza all'anamnesi del

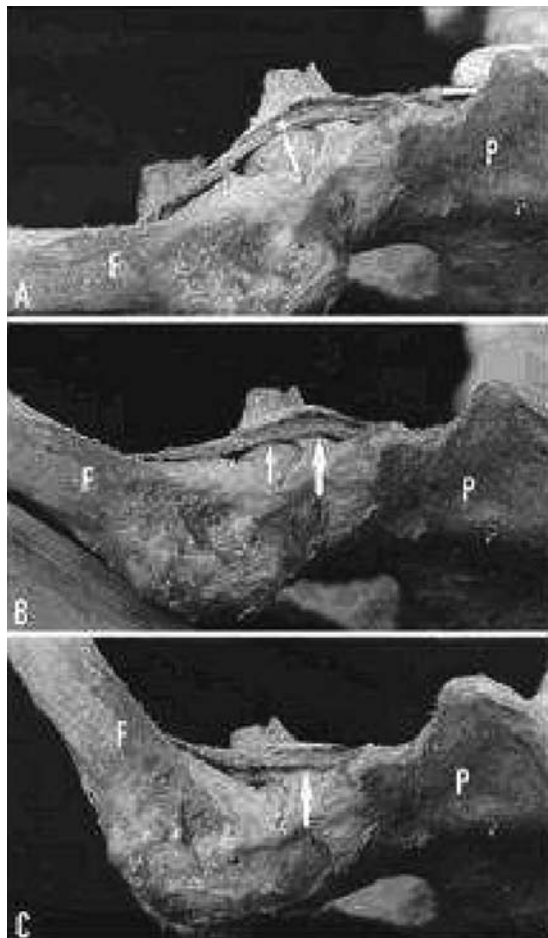


Figura 6.—I tre distinti comportamenti del tendine dell'ileopectineo durante la flessione dell'anca. A, in posizione neutrale; B, in leggera flessione; C, in flessione accentuata; F, femore; P, pelvi; asterisco, tendine dell'ileopectineo; freccia piccola, testa femorale; freccia grande, superficie pelvica (da Yoshio *et al.*, 2002).

soggetto, ma i colleghi hanno riferito che il soggetto si lamentava di dolori di coscia sotto massimo sforzo imputati a discopatia lombare.

La malattia è scatenata anche da altri fattori meccanici ed emodinamici. Uno di questi è lo stiramento dell'asse iliaco: nel momento della pedalata l'asse dell'arteria iliaca esterna è quasi rettilineo in estensione dell'anca. Ma, in iperflessione, col piede allo zenit nel movimento della pedalata, l'arteria iliaca esterna, in questi soggetti allungata, descrive una curva molto ampia, che può arrivare fino ad una vera piega con

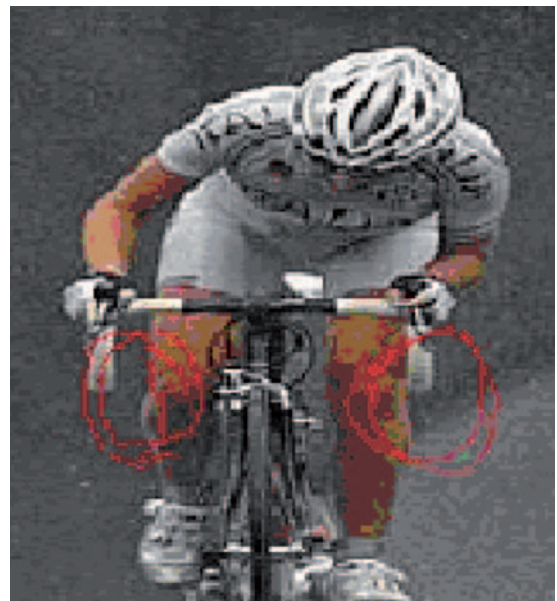


Figura 7.

interruzione del flusso sanguigno. La presenza di una o di due arterie ipertrofiche (collaterali dell'iliaca esterna) che nutrono lo psoas, è stata riscontrata nella metà dei casi; questo è un aggravante per questo meccanismo, riducendo la lunghezza della porzione mobile dell'arteria iliaca esterna, che si situa quindi tra l'origine della collaterale che nutre lo psoas e l'arcata crurale. I fattori emodinamici giocano ugualmente un ruolo importante nello sviluppo della lesione. L'aumentata portata e l'ipertensione arteriosa sotto sforzo sono state ritenute da Walder e Mosimann causa di turbolenze e quindi di stress parietale.

La diagnosi differenziale si pone con l'altra, più nota e più frequente, sindrome compressiva arteriosa degli arti inferiori, l'entrapment dell'art. poplitea. L'art. poplitea può infatti subire delle compressioni durante il movimento a livello del cavo popliteo in sede alta, all'emergenza dal canale degli adduttori (canale di Hunter), media, causata dall'inserzione anomala del capo mediale del muscolo gemello interno, bassa, causata dall'inserzione fibrosa del m. soleo (arcata tendinea). Il quadro compressivo può condurre a stenosi da aterosclerosi precoce (anche sotto i 30

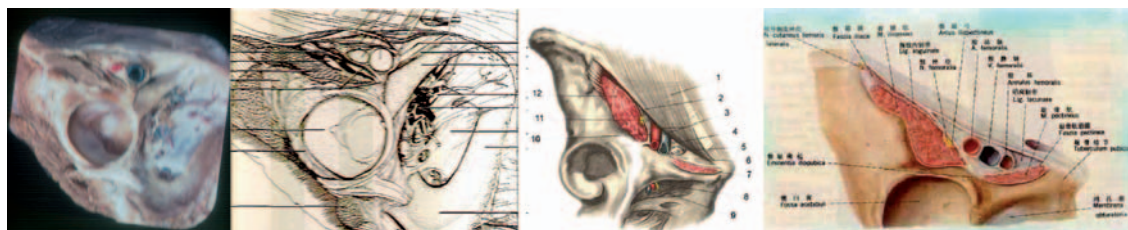


Figura 8.

anni) e bilaterale (60% dei casi), aneurisma post-stenosi e trombosi con eventuale micro-embolizzazione distale cronica. La diagnosi differenziale con la malattia di Chevalier è facile e solo clinica, in quanto, nell'entrapment dell'art poplitea, il dolore ischemico è localizzato alla gamba e/o al piede, ma mai alla coscia o al gluteo. E' caratteristica, proprio per la funzione e l'anomala inserzione dei muscoli coinvolti, la storia (non consueta per un problema ischemico) di claudicatio alla deambulazione e non durante la corsa. Inoltre, proprio per quanto riguarda il ciclista, la positività del test strumentale consiste nell'arresto del flusso arterioso a livello dell'art. tibiale posteriore registrato mediante doppler con l'atleta seduto e in posizione fuori sella e pedale alle ore 3, ore 6, ore 9 e ore 12.

Trattamento

Per quanto riguarda il trattamento quando ancora la malattia compressiva è al 1° grado è importante effettuare un esame metodico del paziente per determinare l'effettivo coinvolgimento del muscolo psoas e la gravità della situazione. In primo luogo, occorre esaminare restrizioni del movimento dell'estensione della coscia a livello dell'anca. Si fa sdraiare il paziente supino sul lettino, con le gambe penzolanti oltre il bordo del lettino. Il paziente allora afferra il ginocchio della gamba non compromessa e lo porta al petto per stabilizzazione e per eliminare la lordosi. Quindi si avrà la gamba affetta che penzola libera oltre il bordo inferiore del lettino. (Nota: una simile posizione è anche un modo per effettuare

un gentile allungamento o stretching dello psoas, da poter usare come preliminare allo stretching più intenso descritto in seguito.) A questo punto si osserverà una delle seguenti possibilità:

1. la coscia non scende al di sotto del piano orizzontale ma la caviglia penzola liberamente
2. la coscia scende al di sotto del piano orizzontale e la caviglia penzola liberamente
3. la coscia non scende al di sotto del piano orizzontale e la caviglia non si flette ma resta estesa
4. la coscia scende al di sotto del piano orizzontale ma la caviglia non si flette e resta estesa

Nei casi 1 e 3 lo psoas è fortemente contratto, inoltre nel caso 3 anche gli estensori del ginocchio sono contratti. Nel caso 4 solo gli estensori del ginocchio sono contratti, mentre nel caso 2 la situazione è ottimale e non si rileva contrazione nè a livello inguinale nè a livello del ginocchio.

Una volta stabilito il grado di restrizione e le zone di restrizione tramite questa osservazione, si procederà al trattamento con la tecnica manuale.

Tecnica del massaggio miofasciale e massoterapia decontratturante dello psoas

Essenzialmente sono tre le zone da esaminare e trattare, tutte raggiungibili, seppure parzialmente, dall'addome:

1. tratto lombare dello psoas localizzato posteriormente alla muscolatura e ai visceri addominali (in fossa iliaca)

2. area del bordo interno dell'ala iliaca al di dietro della spina iliaca anteriore superiore

3. zona del piccolo trocantere

Per trattare il tratto lombare dello psoas, occorre collocare uno spessore al di sotto del lato patologico del paziente (es. paziente supino, ruotato parzialmente sul fianco opposto, si infilano alcuni asciugamani arrotolati o altro supporto adatto sotto il lato da trattare). Con tale accorgimento, il contenuto addominale si sposterà per forza di gravità verso il lato opposto della colonna lombare in modo da permettere alla mano a dita estese di affondare nell'addome trasversalmente e obliquamente verso il basso, dall'esterno verso la colonna lombare. E' importante procedere lentamente. Una volta raggiunto lo psoas, si procede con lenti movimenti delle dita avanti e indietro sia orizzontalmente (perpendicolarmente alla colonna) che verticalmente (parallelamente alla colonna) per tutta l'estensione dell'addome. Si cerca di individuare i punti dolorosi che riproducono il dolore lombare e inguinale, e il loro massaggio sarà estremamente benefico anche se non si riesce a massaggiare l'intero muscolo. Per trattare la zona iliaca, bisogna abduire leggermente la coscia e procedere con le dita lungo il bordo osseo del bacino premendo contro la concavità dell'ileo e contro la cresta iliaca, fino a trovare i punti che riproducono il dolore lombare. Non sarà in genere possibile trattare una gran parte del muscolo. Per trattare la zona dell'inserzione femorale dello psoas, si deve ruotare leggermente la coscia verso l'esterno e massaggiare inferomedialmente alla testa del femore. In questo caso il dolore riferito tende ad emergere anche nella zona inguinale e nella zona superiore della coscia.

Stretching

Lo stretching è il fattore più importante nelle problematiche dello psoas, anche a causa delle difficoltà evidenti che si incontrano nel massaggio in quanto non c'è dubbio che il muscolo sia di non facile ac-

cesso, specialmente in determinati tipi fisici. L'allungamento più efficace si ottiene con la "posizione del guerriero yoga" modificata. Consiste nell'assumere una posizione frontale con la gamba opposta al lato da allungare piegata al ginocchio. La gamba da allungare si tiene estesa all'indietro. La posizione è chiamata affondo in ginnastica. La modifica rispetto alla posizione del guerriero yoga consiste in due dettagli fondamentali:

1. si deve ruotare il bacino e il busto in avanti nella direzione opposta a quella del lato da allungare (e leggermente reclinare il busto all'indietro («coda tra le gambe») in modo da massimizzare lo stretching all'inguine;

2. si deve ruotare la gamba e il piede posteriori (quelli del lato da allungare) internamente (introversione) attorno l'asse della gamba stessa in modo che i due piedi puntino nella stessa direzione, non in due direzioni parallele. E' essenziale procedere molto gradualmente per evitare stiramenti. Mantenere una tensione moderata per almeno un minuto e solo gradualmente aumentare la tensione. Ci si può appoggiare lateralmente con la spalla contro la parete se si hanno problemi a mantenere l'equilibrio. Altre tre modalità di esecuzione dello stretching dello psoas sono riportate nelle foto sottostanti. La prima e la seconda modalità sono varianti della posizione del guerriero yoga, appoggiando il ginocchio invece del piede al terreno o appoggiando tutto l'arto su un supporto. La terza modalità avviene con l'aiuto di un compagno: con il paziente prono si iperestende la coscia sul bacino. Si consiglia di ripetere lo stretching durante il corso della giornata per almeno 5 minuti ogni volta. Assicurarsi di applicare lo stesso allungamento, magari per tempi minori, anche al lato opposto per motivi di simmetria (Figura 9).

Un'altra tecnica per ottenere la riduzione di compressione dello psoas sull'asse vascolare arterioso prevede l'USO DELLE PEDANE VIBRANTI. La macchina agisce sui muscoli attraverso un procedimento meccanico semplice: la pedana oscilla con dei movimenti verticali di 15 mm. rispetto



Figura 9. — Stretching dello psoas esempi.

ad un asse centrale e di velocità variabile. Questo movimento meccanico produce una reazione muscolare: l'azione dinamica è trasmessa direttamente ai piedi e da lì risale nei muscoli del corpo. Questi si contraggono come se fossero in azione determinando anche un equilibrio di tensione tra agonisti ed antagonisti e potendo risolvere, come nel nostro caso, squilibri di massa conseguenti. Questo principio è definito "sismo-terapia tridimensionale": il lavoro si effettua in tre dimensioni, nello spazio.

Infine la correzione delle disfunzioni temporo-mandibolari (ATM), nuovo capitolo della posturologia, mediante BITE DENTARIO, sarebbe importante per modificare anche la postura sulla bici, la dinamica della pedalata e correggere indirettamente l'ipertrofia dello psoas. Con la kinesiografia mandibolare, possiamo valutare come si muove la mandibola, evidenziando gli ostacoli che incontra durante il suo lavoro. Infatti un alterato equilibrio dentomascellare (malocclusione) con interessamento muscolare e/o articolare, che crea una alterazione posturale, provocherà un disequilibrio delle forze muscolari, che quando vengono reclutate per una azione specifica non possono esprimersi al meglio. Le forze necessarie ad una attività ordinaria, possono anche essere sufficienti, ma, quando si richiede una prestazione di particolare impegno muscolare (prestazione sportiva), le forze muscolari deficitarie, perché sfruttate a mantenere un livello posturale anomalo, non sono più sufficienti o lavorano in maniera asimmetrica creando degli squilibri articolari algici o delle ipertrofie muscolari, come nel caso dell'ileopsoas. La terapia viene effettuata per mezzo di un BITE NEUROMUSCOLARE O ORTOTICO da indossare h24, che porta l'occlusione dentale in posizione di rilassa-

mento muscolare, per poi procedere alla stabilizzazione dell'occlusione. L'ortotico simula e ripristina l'occlusione dentale fisiologica e rappresenta una prima fase terapeutica. Questa potrà quindi essere mantenuta nel tempo con più complesse riabilitazioni occlusali ortodontiche e/o protesiche. Per quanto riguarda la postura in bici, è importante aumentare più possibile l'angolazione media di lavoro della coscia rispetto al tronco, avanzando e innalzando più possibile la sella e innalzando più possibile il manubrio. Ma, spesso, si tratta di modificazioni minime, poco influenti sulla patogenesi compressiva dell'art. iliaca esterna. Più determinante appare invece la regolazione dell'intra-extrarotazione del ginocchio durante la pedalata, regolazione effettuata mediante il posizionamento di spessori a livello delle tacchette delle scarpe o mediante una lieve modificazione dell'angolo di intra-extrarotazione del piede rispetto al pedale. Spesso deve essere ridotta la libertà angolare del piede, che significa quanto il piede può ruotare sul piano del pedale senza provocarne lo sgancio. Questa soluzione è stata adottata per lasciare al piede la possibilità di un minimo assestamento, ma comporta anche la possibilità di movimenti amplificati e anomali del ginocchio durante la pedalata. Queste piccole regolazioni possono influenzare enormemente sulla dinamica del movimento, facendo pensare che siano in gioco più complessi meccanismi di regolazione della postura attraverso i riflessi propriocettivi originati dalla stimolazione dei propriocettori muscolo-tendinei (C. Gallozzi).

Se la modificazione della postura in bici, lo stretching e le tecniche di massoterapia decontratturante dello psoas non portano a risultati sensibili, è in corso di studio la pos-

sibilità di sottoporre il paziente ad int. chir. di semplice sezione del legamento ileopettineo mediante tecnica laparoscopica in one-day surgery. Intervento che richiederebbe una convalescenza di 10-15 gg.

Per quanto riguarda il 2° e 3° grado, cioè quando la lesione vascolare risulta stenotante o ostruente, il trattamento di scelta è quello chirurgico. L'intervento chirurgico viene effettuato tramite incisione nella fossa iliaca dal lato dell'arteria iliaca esterna patologica, incisione longitudinale dell'arteria, endofibrosectomia eventualmente con trombectomia, sempre con patch di allargamento in safena. Se l'arteria risulta anche allungata, viene previsto un accorciamento della stessa mediante resezione e sutura termino-terminale. La lesione stenotante è di estensione e disposizione variabile sulla circonferenza dell'arteria. La parete non appare sclerotica ed è molle il materiale patologico che si trova all'interno. La lesione istologica è specifica e definisce la malattia. Non assomiglia a nessun'altra lesione conosciuta: aterosclerosi, displasia fibrosa, arterite. Consiste in un ispessimento intimale asimmetrico che raramente interessa più dei 2/3 della circonferenza dell'arteria, ben separato dal resto dell'intima che appare normale. L'iperplasia intimale è composta di un tessuto connettivo molle che racchiude fibre elastiche e un pò di collagene, così come cellule fusiformi o stellate. In microscopia elettronica queste cellule hanno le caratteristiche di cellule muscolari lisce. L'endotelio a lato della lesione risulta moderatamente iperplastico. La limitante elastica interna è più spesso normale, talvolta frammentata. La media e l'avventizia sono per la maggior parte delle volte normali. Talvolta si apprezza una reazione fibrotica della media vicino all'iperplasia intimale; quando la lesione è inveterata, si sono potuti osservare dei piccoli focolai di fibrosi intimale molto densa, ricca di collagene, contenenti alcune cellule chiare o schiumose che hanno fatto pensare ad un'iniziale ateromasia (Figura 10).

La durata di ospedalizzazione dopo l'intervento chirurgico è di circa 7 giorni. Deve

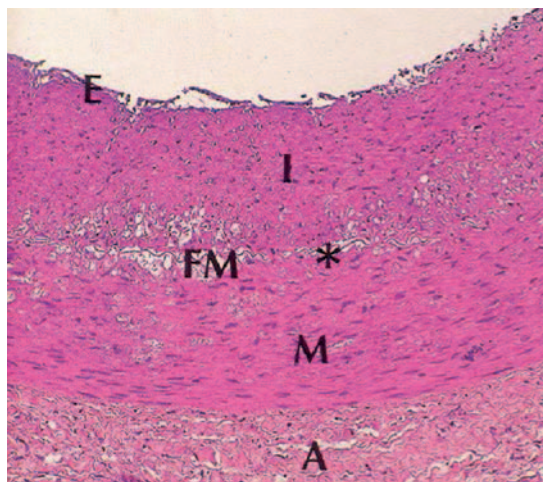


Figura 10.

fare seguito un mese di riposo assoluto, poi 15 giorni di allenamento mediante corsa a piedi e/o il nuoto. L'attività ciclistica può essere ripresa 45 giorni dopo l'intervento: la prima settimana con sedute di 20 km., la seconda 40 km., la terza 60 km. e così via, fino ad arrivare al livello precedente di allenamento.

Ma è proprio nel campo della chirurgia endovascolare, che negli ultimi 10 anni ha così drasticamente ridotto in tutti gli altri settori la chirurgia vascolare open, che sono in corso sperimentazione soluzioni meno invasive anche per la steno/ostruzione dell'art. iliaca esterna nel ciclista. La normale PTA non è consigliabile in quanto la lesione ha un elevato "memory recoil" e quindi l'elevata possibilità di recidiva in tempi brevi della steno/ostruzione. Anche lo stenting non è proponibile, sia per l'età dei pazienti che per l'elevato rischio di ostruzione; infatti, la sede anatomica fa sì che l'arteria risulti continuamente sottoposta ad angolatura per la flessione-estensione della coscia sull'anca. Sono in corso di sperimentazione tecniche di aterectomia meccanica (aterotomo direzionale turbo Hawk) opportunamente adattate a questo tipo particolare di lesione steno-ostruente. L'eventuale trombosi associata del segmento arterioso si può trattare con tecnica trombolitica loco regionale (infusione i.a. di Urochinasi associata a in-

fusione di Eparina e.v.) mediante catetere arterioso inserito con accesso femorale controlaterale o con accesso omerale.

La diagnosi di compressione/ostruzione dell'art. iliaca esterna, se conosciuta, è in genere facile. Si basa sulla descrizione dei segni che rappresentano l'elemento più importante. Se la prova da sforzo su home-trainer e misurazione delle pressioni è dubbia o negativa, occorre pensare ad un problema di origine rachidea e, in particolare, alla sindrome di Maigne. L'indicazione chirurgica deve essere riservata agli sportivi di alto livello che richiedano il recupero totale del loro potenziale fisico. Per gli amatori, è necessario essere molto cauti e, dopo un'adeguata informazione sui rischi operatori, occorre valutare le motivazioni dei soggetti a proseguire la loro attività sportiva. La compressione/ostruzione dell'art. iliaca esterna è una lesione che colpisce il ciclista di alto livello. Individuata tramite segnali clinici, la diagnosi viene fatta con prova da sforzo su home-trainer con rilevazione degli indici di pressione braccio-caviglia, associata ad ecocolordoppler, ANGIOTC o ANGIORM ed arteriografia dinamica con accesso omerale. Il trattamento è riabilitativo-posturale nella fase iniziale, successivamente endoscopico di sezione del legamento ileo-pettineo e chirurgico vascolare. L'angioplastica con palloncino non trova indicazione per le caratteristiche elastico-fibrose della lesione con recidive frequenti. Non può essere posizionato stent in questa sede, perché nella flessione della coscia sull'anca, verrebbe compresso fino all'ostruzione trombotica. Ma altre metodiche endovascolari, come le tecniche di atrectomia meccanica, potranno avere future indicazioni. La realizzazione dell'intervento chirurgico deve essere fatta in ambiente specializzato e deve essere proposto solo a soggetti adeguatamente informati e particolarmente motivati.

Bibliografia

1. Feugier P, Chevalier JM Endofibrosis of the iliac arteries: an underestimated problem. *Acta Chir Belg.* 2004 Nov-Dec; 104: 635-40.
2. Abraham P, Bouyé P, Quéré I, Chevalier JM, Saumet JL Past, present and future of arterial endofibrosis in athletes: a point of view. *Sports Med.* 2004; 34: 419-25.
3. Abraham P, Bickert S, Vielle B, Chevalier JM, Saumet JL Pressure measurements at rest and after heavy exercise to detect moderate arterial lesions in athletes. *J Vasc Surg.* 2001 Apr; 33: 721-7.
4. Abraham P, Chevalier JM, Loire R, Saumet JL External iliac artery endofibrosis in a young cyclist. *Circulation* 1999 Aug 3; 100: e38
5. Abraham P, Chevalier JM, Saumet JL. External iliac artery endofibrosis: a 40-year course. *J Sports Med Phys Fitness* 1997 Dec; 37: 297-300.
6. Abraham P, Saumet JL, Chevalier JM. External iliac artery endofibrosis in athletes. *Sports Med.* 1997 Oct; 24: 221-6.
7. Abraham P, Chevalier JM, Leftheriotis G, Saumet JL. Lower extremity arterial disease in sports. *Am J Sports Med.* 1997 Jul-Aug; 25: 581-4.
8. Abraham P, Leftheriotis G, Bourre Y, Chevalier JM, Saumet JL. Echography of external iliac artery endofibrosis in cyclists. *Am J Sports Med.* 1993 Nov-Dec; 21: 861-3.
9. Chevalier JM, Enon B, Walder J, Barral X, Pillet J, Megret A, Lhoste P *et al.* Endofibrosis of the external iliac artery in bicycle racers: an unrecognized pathological state. *Ann Vasc Surg.* 1986 Nov; 1: 297-303.
10. Lim CS, Gohel MS, Shepherd AC, Davies AH. Iliac artery compression in cyclists: mechanisms, diagnosis and treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009 Aug; 38: 180-6.
11. Bender MH, Schep G, de Vries WR *et al.* Sports-related flow limitations in the iliac arteries in endurance athletes: aetiology, diagnosis, treatment and future developments. *Sports Med.* 2004; 34: 427-42.
12. Schep G, Bender MH, van de Tempel G *et al.* Detection and treatment of claudication due to functional iliac obstruction in top endurance athletes: a prospective study. *Lancet* 2002 Feb 9; 359: 466-73.
13. Ford SJ, Rehman A, Bradbury AW. External iliac endofibrosis in endurance athletes: a novel case in an endurance runner and a review of the literature. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003 Dec; 26: 629-34.
14. Willson TD, Revesz E, Podbielski FJ, Blecha MJ. External iliac artery dissection secondary to endofibrosis in a cyclist. *J Vasc Surg.* 2010 Jul; 52: 219-21.
15. Scavè V, Stainier L, Deltombe T, Theys S *et al.* External iliac artery endofibrosis: a new possible predisposing factor. *J Vasc Surg.* 2003 Jul; 38: 180-2. Comment in: *J Vasc Surg.* 2003 Dec;38: 1446-7.
16. Bogduk N, Pearcy M, Hadfield G. Anatomy and biomechanics of psoas major. *Clin Biomech.* 1992;7:109-119.
17. Busquet L. Le catene muscolari vol. 4 – arti inferiori. Editore Marrapese, 1996.
18. Jucker D, McGill S, Kropf P *et al.* Quantitative intramuscular myoelectric activity of lumbar portions of psoas and the abdominal wall during a wide variety of tasks. *Med Sci Sports Exerc.* 1998; 30: 301-310.
19. Peltonen JE, Taimela S, Erkintalo M. *et al.* Back extensor and psoas muscle cross-sectional area, prior physical training, and trunk muscle strength – a longitudinal study in adolescent girls. *Eur J Appl Physiol.* 1998; 77: 66-71.
20. Penning L. Psoas muscle and lumbar spine stability: a concept uniting existing controversies – critical review and hypothesis. *Eur Spine J.* 2000; 9: 577-585.
21. Santaguida PL, McGill SM. The psoas major muscle: a three-dimensional geometric study. *J Biomech.* 1995; 28: 339-345.

22. Testut L, Latarjet A. Anatomia umana. Quinta edizione volume II, miologia e angiologia. editore UTET, 1972.
23. Yoshio M, Murakami G, Sato T. *et al.* The function of the psoas major muscle: passive kinetics and morphological studies using donated cadavers. *J Orthop Sci*, 2002; 7: 199-207
24. Marco Infelisi L'esercizio di sollevamento della gamba tesa: ruolo del muscolo ileopsoas ed effetti sulla colonna lombare. www.marcoinfelisi.com
25. Wright IA, Pugh ND, Goodfellow J *et al.* Dynamic obstruction of the external iliac artery in endurance athletes and its relationship to endothelial function. The case of a long distance runner. *Br J Sports Med.* 1997; 31:156-158.
26. Snijders CJ, Ribbers MTLM, VandeBakker H. *et al.* EMG recording of abdominal and back muscles in various standing postures: validation of a biomechanical model on sacroiliac joint stability. *Electromyogr Kinesiol*, 1998; 8: 205-214.
27. Maree AO, Ashequl IM, Snuderl M *et al.* External iliac artery endofibrosis in an amateur runner: hemodynamic, angiographic, histopathological evaluation and percutaneous revascularization. *Vasc Med.* 2007 Aug;12: 203-206.

Valutazione TC della vascolarizzazione midollare in pazienti con aneurisma dell'aorta toracica e toraco-addominale da sottoporre ad intervento chirurgico

S. PRADELLA ¹, M. ACQUAFRESCA ¹, M. BRANDANI ², S. COLAGRANDE ³, I. MENCHI ⁴

Introduzione

L'anatomia della vascolarizzazione midollare è complessa e appare utile conoscerla in quei pazienti che devono essere sottoposti a procedure chirurgiche "open", endovascolari o ibride per il trattamento degli aneurismi che coinvolgono l'aorta toracica e toraco-addominale. La più temibile complicanza in questi interventi è l'ischemia midollare che, nonostante i miglioramenti delle tecniche chirurgiche e anestesologiche, resta ancora un evento rilevante, con un'incidenza riportata in letteratura che varia dal 5 all'11% ¹. L'evoluzione delle tecniche di Imaging, come l'angio-RM (Risonanza Magnetica) e l'angio-TC (Tomografia Computerizzata), ha consentito lo studio accurato e la valutazione non invasiva della vascolarizzazione midollare, in particolare l'individuazione e la localizzazione dell'arteria di Adamkiewicz (AKA) ^{2,3}. È questa l'arteria dominante che irrori il terzo distale del midollo spinale e alimenta, nella regione toraco-lombare, l'arteria spinale anteriore, responsabile di circa il 75% dell'irrorazione arteriosa midollare ⁴⁻⁶. La dotazione di apparecchiature con elevata risoluzione spaziale e software di ricostruzione tridimensionale consente non solo di individuare le millimetriche afferenze arteriose che

¹Medico Radiologo
Dipartimento di Radiodiagnostica
AUO Careggi-Firenze
²Medico frequentante
Dipartimento di Radiodiagnostica
AUO Careggi-Firenze
³Direttore SOD2
Dipartimento di Radiodiagnostica
AUO Careggi-Firenze
⁴Direttore
Dipartimento di Radiodiagnostica
AUO Careggi-Firenze

caratterizzano la complessa circolazione midollare ma anche di seguirne il decorso. La possibilità di avere una mappa anatomica della vascolarizzazione midollare teoricamente permette una migliore pianificazione dell'intervento chirurgico, compreso la scelta del graft e l'individuazione dei pazienti a più alto rischio di danno ischemico che richiedono l'impiego di strategie preventive ⁷. Lo scopo del nostro lavoro è stato quindi quello di valutare un gruppo di pazienti che hanno eseguito un esame TC presso la nostra radiologia per lo studio della patologia aneurismatica toracica o toraco-addominale in previsione dell'intervento chirurgico. Abbiamo voluto valutare se, l'acquisizione TC con i parametri da noi impiegati abitualmente per l'angiografia TC, ci permetta di visualizzare le principali afferenze arteriose midollari ed in particolare l'AKA. Abbiamo cercato di creare una mappa anatomica ol-

Autore di contatto: S. Pradella, Medico Radiologo, Dipartimento di Radiodiagnostica, AUO Careggi-Firenze, Firenze.

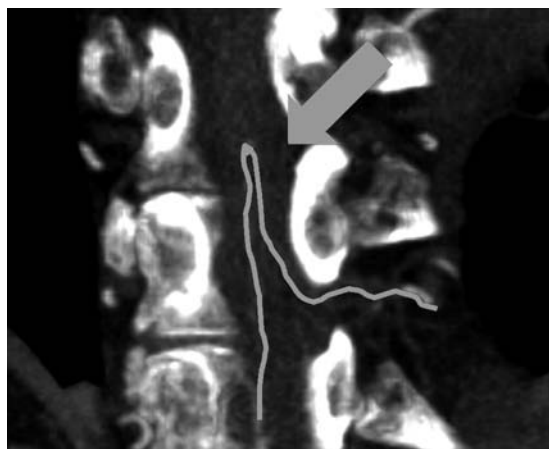


Figura 1. — Arteria di Adamkiewicz evidenziata in bianco, TC ricostruzione MPR.

tre che della patologia aneurismatica anche delle collaterali arteriose ed in particolare delle afferenze midollari sia prima dell'intervento che nei controlli post-intervento dei singoli pazienti, nell'intento di fornire informazioni fruibili dal chirurgo senza costi aggiuntivi (intesi come tempo, tipologia di esame o dose radiante) per il paziente. Con i dati grezzi acquisiti con il nostro protocollo angio-TC è stato possibile, tramite ricostruzioni 3D e multiplanari, studiare la vascolarizzazione afferente al midollo spinale e identificare, se visualizzabile, la localizzazione dell'AKA.

Materiali e Metodi

Da Novembre 2008 a Dicembre 2010 nella nostra radiologia abbiamo valutato prospetticamente, con TC a 64 detettori (GE Healthcare-LightSpeed VCT), 22 pazienti (4 donne e 18 uomini con età media di 74,5 anni) con aneurisma dell'aorta toracica o toraco-addominale da sottoporre ad intervento chirurgico.

Per ogni paziente è stato ottenuto un consenso informato ad eseguire l'indagine TC che in questi pazienti non è dissimile dall'esame angio-TC che eseguiamo solitamente.

Ogni paziente è stato istruito sulla modalità di esecuzione dell'esame e addestrato

a mantenere l'adeguata apnea inspiratoria. Fondamentale per la buona riuscita dell'esame TC appare la corretta collaborazione da parte del paziente. La scansione dura infatti circa 15 secondi e vanno evitati artefatti da movimento o da respiro che renderebbero impossibile la valutazione dei piccoli vasi. Per ogni paziente è stato eseguito un preliminare esame diretto e in seguito la scansione è stata ripetuta dopo somministrazione endovenosa (accesso venoso 18 G anticubitale braccio destro) di mezzo di contrasto iodato a elevata concentrazione (Iomeprolo 400 mg/ml, Iomeron 400, Bracco, Milano, Italia, 80 mL) con un flusso di 4,5 mL/s utilizzando un iniettore (MEDRAD, Pavia Italia) con la tecnica SmartPrep, che utilizza una regione d'interesse (ROI) posizionata a livello dell'aorta ascendente.

L'esame è stato eseguito con spessore di strato sottile, con breve tempo di scansione e studiando dalla base del collo alla sinfisi pubica. È stato eseguito poi un post-processing dei dati con ricostruzioni multiplanari (MPR; Maximum Intensity Projection MIP, e Volume Rendering VR) su una consolle dedicata (Workstation-ADW 4.3. GE Healthcare).

Per ogni paziente abbiamo valutato:

— La visualizzazione dell'AKA e la sede di origine. I criteri utilizzati per l'identificazione del vaso sono stati la caratteristica morfologia a forcina, la localizzazione sulla superficie anteriore mediana del midollo spinale e la continuità con l'aorta attraverso le arterie intercostali o lombari secondo il suo livello di origine ⁸.

— Il numero e la pervietà delle arterie intercostali e lombari e la pervietà delle arterie succlavie ed iliache negli esami TC pre-intervento e nei controlli post-intervento (a 1 mese).

Risultati

Nell'esame TC pre-intervento, l'AKA è stata visualizzata in 20/22 pazienti pari al 91% (Figura 1). In nessun paziente è stata visualizzata più di un'arteria di Adamkiewicz.

Diciotto (90%) di queste arterie originano

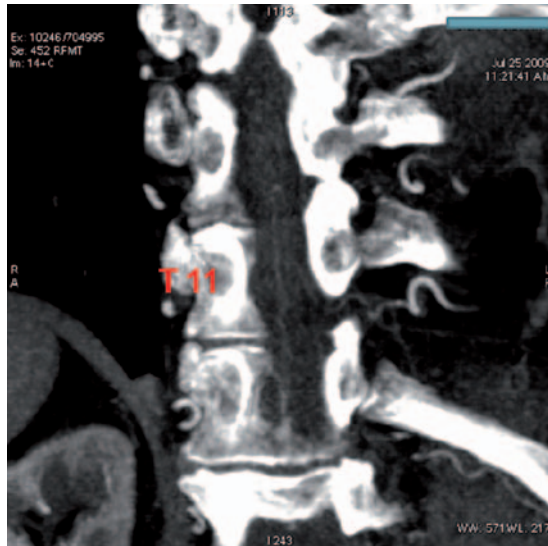


Figura 2. — In una ricostruzione MPR curva si apprezza il livello dell'origine dell'AKA (undicesima vertebra toracica: T11) e la continuità con l'arteria intercostale.

dal lato sinistro e venti (100%) nascono tra D7 e L2 (Figura 2).

Tutti i dati raccolti relativi ai 22 pazienti sono riportati nella Tabella I.

In 9/22 pazienti con aneurisma dell'aorta toracica è stato eseguito un intervento endovascolare; dei 13/22 pazienti con aneurisma toraco-addominale, 5 pazienti sono stati sottoposti a intervento ibrido open-endovascolare e in 8 pazienti è stata posizionata un'endoprotesi per via endovascolare.

In 9 pazienti l'AKA non è stata coperta dalla protesi, mentre negli altri pazienti l'arteria è stata esclusa dalla vascularizzazione midollare dall'inserimento della protesi (Figura 3).

In 8 pazienti, è stato eseguito un bypass carotido-succlavio e in 1 paziente un bypass succlavia-succlavia. L'arteria succlavia sinistra in questi pazienti era stata chiu-

TABELLA I.

Controllo TC pre-intervento									
Paziente	sexo	età	TA/TAA	Succlavia p	Interc	Lomb	Iliche RL	AKA	Dren.liq
1	M	77	TA	SI	12	5	RL	D10 L	SI
2	F	68	TAA	SI(CS)	11	5	RL	D9L	SI
3	M	73	TA	SI(CS)	11	2	L	D9L	NO
4	M	76	TA	SI(CS)	12	5	RL	D8L	NO
5	F	82	TA	SI	10	3	RL	/	SI
6	M	83	TA	SI(CS)	12	5	RL	D11L	SI
7	M	82	TA	SI(CS)	12	5	RL	D11L	SI
8	M	79	TAA	SI	12	0	/	D9L	NO
9	F	68	TAA	SI	12	5	RL	D9L	SI
10	M	63	TAA	SI	10	4	RL	D10 L	NO
11	M	79	TAA	SI	12	5	RL	D7L	SI
12	M	75	TAA	SI	12	4	RL	D10R	NO
13	M	76	TAA	SI	11	4	RL	/	NO
14	M	57	TA	SI(CS)	12	4	R	D8L	SI
15	M	73	TAA	SI(CS)	12	5	RL	D10R	NO
16	M	80	TAA	SI	12	3	RL	D9L	NO
17	M	75	TA	SI(SS)	11	3	RL	D9L	NO
18	M	72	TAA	SI	11	4	RL	D9L	NO
19	M	79	TAA	SI	12	5	RL	D11L	NO
20	M	71	TAA	SI	12	4	L	L2L	NO
21	M	82	TA	SI(CS)	11	4	RL	D10L	NO
22	F	70	TAA	SI	12	4	L	D9L	NO

R=destra; L=sinistra; p=pervietà; CS=by pass carotido-succlavio; Interc e lomb=intercostali e lombari; dren.liq.=drenaggio liquora e preintervento



Figura 3. — L'arteria di Adamkiewicz è esclusa dalla vascolarizzazione midollare dal graft.

tuato a circa un mese di distanza, è stata valutata la vascolarizzazione residua.

Il numero delle arterie intercostali e lombari è risultato significativamente più basso dopo gli interventi. I bypass effettuati (carotido-succlavio e succlavia-succlavia) sono risultati pervi. Tali risultati sono riportati nella tabella II.

In 8 pazienti è stato posizionato un drenaggio del liquido cerebrospinale al fine di migliorare la pressione di perfusione midollare perché nel planning pre-operatorio tali pazienti sono stati valutati a rischio d'ischemia. La paraplegia/paraparesi si è verificata in 3 pazienti (2 dei quali hanno recuperato la funzione nel tempo).

Discussione e conclusioni

sa prima dell'intervento chirurgico perché era stato previsto di coprirlo con l'innesto protesico.

In fase post-operatoria, al controllo effet-

Tutti i pazienti con aneurisma dell'aorta toracica o toraco-addominale vengono valutati con TC prima dell'intervento chirurgico⁹. Il protocollo da noi impiegato ci ha

TABELLA II.

Controllo TC post-intervento								
Paziente	sess	TA/TAA	Succlavia p	Interc	Lomb	iliache	CoAKA	Paraplegia
1	M	TA	SI	0	5	RL	NO	NO
2	F	TAA	SI (CS)	0	3	RI	SI	NO
3	M	TA	SI (CS)	10	2	L	NO	NO
4	M	TA	SI (CS)	6	5	RL	NO	NO
5	F	IA	SI	4	3	RL	/	NO
6	M	TA	SI (CS)	0	5	RL	SI	NO
7	M	TA	SI (CS)	4	5	RI	NO	NO
8	M	TAA	SI	4	0	/	NO	NO
9	F	TAA	SI	2	1	RL	SI	NO
10	M	TAA	SI	2	1	RL	SI	NO
11	M	TAA	SI	6	2	RL	NO	SI
12	M	TAA	SI	5	2	RL	NO	NO
13	M	TAA	SI	6	3	RL	/	NO
14	M	TA	SI (CS)	3	2	R	SI	NO
15	M	TAA	SI (CS)	6	1	RL	SI	NO
16	M	TAA	SI	4	3	RI	NO	NO
17	M	TA	SI (SS)	4	2	RL	SI	NO
18	M	TAA	SI	3	1	RL	SI	SI
19	M	TAA	SI	7	2	RL	SI	NO
20	M	TAA	SI	10	3	L	NO	NO
21	M	IA	SI (CS)	7	2	RI	SI	NO
22	F	TAA	SI	8	2	L	SI	SI

R=destra; L=sinistra; p=pervietà; CS=by pass carotido-succlavio; Interc e Lomb=intercostali e lombari; CoAKA=copertura Adamkiewicz

consentito di ottenere una mappa anatomica sia della patologia aortica che della vascolarizzazione midollare. Senza alcun esame aggiuntivo rispetto allo studio standard dell'aneurisma, e quindi anche senza dose radiante aggiuntiva per il paziente, i dati grezzi ottenuti possono essere processati per dare informazioni utili al chirurgo per un miglior planning pre-operatorio.

Diversi studi hanno messo in evidenza come l'identificazione preoperatoria dell'AKA e della sua origine sia correlata con una diminuzione dell'incidenza postoperatoria d'ischemia midollare e delle sue più gravi conseguenze come la paraplegia ¹⁰⁻¹². D'altronde altri studi ¹³ hanno dimostrato che l'apporto dell'AKA non è sempre cruciale per mantenere la funzione midollare nei pazienti con aneurisma aortico toraco-addominale, grazie alla probabile presenza di una rete di collaterali che preserva l'irrorazione ¹⁴. Se ne deduce che la fisiopatologia dell'ischemia del midollo spinale è multifattoriale e ancora non pienamente conosciuta, per cui occorrono ulteriori studi a riguardo.

Ciò nonostante, la possibilità di valutare la rete vascolare midollare può consentire comunque una migliore pianificazione dell'intervento chirurgico e quindi può essere utile nella chirurgia tradizionale, per indicare la regione aortica che dà origine all'AKA e che richiede il reimpianto, così da accorciare il tempo del clampaggio aortico ^{7, 15}, e nelle procedure endovascolari, per evidenziare l'arteria intercostale che dà origine all'AKA in maniera da evitarne, se possibile, la copertura con il graft ^{16, 17}. La valutazione TC inoltre può essere usata per stratificare i pazienti a rischio di eventi ischemici midollari ⁷. Si apre così la prospettiva di elaborare uno score di rischio basato anche sull'Imaging che permetta una migliore utilizzazione delle procedure preventive dell'ischemia midollare come il drenaggio del liquido cefalorachidiano (procedura non completamente scevra da rischi). In questa ottica è evidente come la patologia aneurismatica benefici di un Imaging sempre più accurato e preciso.

Bibliografia

1. Uotani K, Yamada N, Kono AK et al. Preoperative visualization of the artery of Adamkiewicz by intra-arterial CT angiography. *Am J Neuroradiol* 2008; 29(2):314-318.
2. Boll DT, Bulow H, Blackham KA et al. MDCT angiography of the spinal vasculature and the artery of Adamkiewicz. *Am J Roentgenol* 2006; 187(4):1054-1060.
3. Yoshioka K, Tanaka R, Kamada T et al. Three-dimensional demonstration of the collateral circulation to the artery of Adamkiewicz via the thoracodorsal artery with multi-slice computed tomography angiography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(5):1234.
4. Thron AK. *Vascular anatomy of the spinal cord: neuro-radiological investigations and clinical syndromes*. New York: Springer-Verlag; 1989.
5. Adamkiewicz A (1881) Die Blutgef(a)sse des menschlichen R(u)ckenmarkes- I. Theil. Die Gef(a)sse der R(u)ckenmarksubstanz. *Sitzungsber Dtsch Akad Wiss Wien Math Naturwiss Kl LXXXIV*.
6. Milen MT, Bloom DA, Culligan J et al. Albert Adamkiewicz (1850-1921) – his artery and its significance for the retroperitoneal surgeon. *World J Urol* 1999; 17(3):160-170.
7. Melissano G, Civolini E, Bertoglio L et al. Angio-CT imaging of the spinal cord vascularisation: a pictorial essay. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010; 39:436-440.
8. Utsunomiya D, Yamashita Y, Okumura S, Urata J. Demonstration of the Adamkiewicz artery in patients with descending or thoracoabdominal aortic aneurysm: optimization of contrast-medium application for 64-detector-row CT angiography. *J Eur Radiol*. 2008; 18(11):2684-2690.
9. Wyers MC, Fillinger MF, Schermerhorn ML et al. Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm without preoperative arteriography. *J Vasc Surg* 2003; 38:730-738.
10. Melissano G, Chiesa R. Advances in imaging of the spinal cord vascular supply and its relationship with paraplegia after aortic interventions. A review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38:567-577.
11. Sukeeyamanon W, Siriapisith T, Wasinrat J. Preoperative localization of Adamkiewicz arteries and their origins by using MDCT angiography. *J Med Assoc Thai* 2010; 93(12):1430-1436.
12. Nijenhuis RJ, Jacobs MJ, Jaspers K et al. Comparison of magnetic resonance with computed tomography angiography for preoperative localization of the Adamkiewicz artery in thoracoabdominal aortic aneurysm patients. *J Vasc Surg* 2007; 45(4):677-685.
13. Nijenhuis RJ, Mull M, Wilmink JT et al. MR angiography of the great anterior radiculomedullary artery (Adamkiewicz artery) validated by digital subtraction angiography. *Am J Neuroradiol* 2006; 27:1565-1572.
14. Griep RB, Griep EB. Spinal cord perfusion and protection during descending thoracic and thoracoabdominal aortic surgery: the collateral network concept. *Ann Thorac Surg* 2007; 83:S865-S869.
15. Safi HJ, Miller CC, Carr C et al. Importance of intercostal artery reattachment during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1998; 27:58-66.
16. Kawaharada N, Morishita K, Kurimoto Y et al. Spinal cord ischemia after elective endovascular stent-graft repair of the thoracic aorta. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:998-1003.
17. Kawaharada N, Morishita K, Fukada J et al. Thoracoabdominal or descending aortic aneurysm repair after preoperative demonstration of the Adamkiewicz artery by magnetic resonance angiography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:970-974.

Atti del Convegno SIAPAV Sezione Tosco-Umbra

Firenze, 11-12 Novembre, 2011

RELAZIONI



EDIZIONI MINERVA MEDICA
TORINO 2012

Piede diabetico e arteriopatia obliterante arti inferiori

M. MONAMI, S. ZANNONI, N. MARCHIONNI, G. J. BALDERESCHI

L'arteriopatia obliterante periferica degli arti inferiori è ad oggi una delle maggiori problematiche mediche e socio-economiche che affliggono principalmente i soggetti anziani, in particolar modo quelli affetti da diabete mellito. L'ischemia cronica agli arti inferiori è infatti causa di lesioni ulcerative, che spesso hanno un decorso difficoltoso, con guarigioni nella maggior parte dei casi lente e talvolta gravate da un elevato rischio di amputazione. I possibili approcci terapeutici delle lesioni ulcerative ischemiche consistono, oltre alla terapia medica, nel migliorare la perfusione tissutale mediante terapia infusiva con prostaciline e mediante rivascolarizzazione chirurgica o endoluminale. L'effetto benefico della rivascolarizzazione endoluminale su mortalità, amputazione e tassi di guarigione è unanimemente riconosciuto e documentato, mentre vi sono minori evidenze sui predittori di efficacia di tale approccio non invasivo. Scopo del presente lavoro è stato quello di illustrare brevemente le attuali conoscenze sul problema "piede diabetico ischemico" e di mostrare i risultati preliminari di uno studio effettuato presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi sui predittori di efficacia della rivascolarizzazione endoluminale su una serie conse-

*Cardiologia e Medicina Geriatrica
DAI Cuore e Vasi
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Careggi Firenze, Firenze, Italia.*

cutiva di pazienti diabetici di tipo 2 con lesioni ulcerative ischemiche. L'arteriopatia obliterante periferica degli arti inferiori è ad oggi una delle maggiori problematiche mediche e socio-economiche che affliggono principalmente i soggetti anziani, in particolar modo quelli affetti da diabete mellito^{1, 2}. L'ischemia cronica agli arti inferiori è infatti causa di lesioni ulcerative, che spesso hanno un decorso difficoltoso, con guarigioni nella maggior parte dei casi lente e talvolta gravate da un elevato rischio di amputazione³⁻¹⁰. È stato stimato che oltre il 15% dei soggetti diabetici di tipo 2 sviluppano nel corso della propria vita almeno una lesione ulcerativa¹¹ e che, se la genesi di tale lesione è ischemica, la prognosi *quod vitam e quod functionem* è altamente compromessa. Infatti, il rischio di morte da tutte le cause e da malattie cardiovascolari, così come quello di subire una amputazione maggiore, è significativamente più elevato in questa categoria di pazienti, rispetto a coloro che sviluppano una lesione neuropatica o neuro-ischemica¹². Di minore importanza, seppure riconosciuti fattori di rischio per la comparsa di lesioni ulcerati-

Autore di contatto: M. Monami, Cardiologia e Medicina Geriatrica, DAI Cuore e Vasi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Via delle Oblate 4, 50141 Firenze, Italia.

ve e di prognosi sfavorevole nei soggetti diabetici, sono anche la neuropatia¹³, lo scompenso glicometabolico¹³ e l'ipertensione arteriosa¹⁴. La neuropatia comporta una riduzione della capacità da parte del paziente di percepire stimoli nocivi, un'alterazione delle caratteristiche bio-strutturali del piede e della dinamica della deambulazione che aumentano notevolmente il rischio di sviluppare una lesione ulcerativa e, una volta guarita, di recidive¹⁵. L'iperglicemia cronica potrebbe, inoltre, ostacolare la guarigione delle lesioni ulcerative attraverso l'inibizione della sintesi e secrezione di fattori di crescita, le alterazioni della dinamica del microcircolo e l'aumento del rischio di infezioni⁴. L'ipertensione arteriosa, in particolar modo un aumento della pressione differenziale, espressione della rigidità vascolare, potrebbe contribuire al peggioramento della arteriopatia periferica e quindi allo sviluppo di lesioni ulcerative ischemiche¹⁶. Esistono anche altri fattori di rischio tradizionali e non, quali il fumo di sigaretta, la dislipidemia, la sedentarietà, la sintomatologia depressiva, la compromissione dello stato funzionale¹⁵ etc., che spesso coesistono nel paziente diabetico. I possibili approcci terapeutici delle lesioni ulcerative ischemiche consistono, oltre al miglioramento della terapia medica (antiaggregante/anticoagulante, antipertensiva, ipolipemizzante, antidiabetica etc.), nel migliorare la perfusione tissutale mediante terapia infusiva con prostaciline (iloprost) e ovviamente mediante rivascolarizzazione chirurgica o endoluminale. Esistono numerosi studi sull'efficacia di iloprost nel trattamento della arteriopatia periferica, soprattutto nei diabetici¹⁷⁻¹⁹, mentre sono meno numerose le evidenze sull'efficacia della terapia con iloprost nei pazienti con lesioni ulcerative ischemiche. Tali studi mostrano un aumento dei tassi di sopravvivenza e una riduzione del rischio di amputazione in casistiche di pazienti diabetici relativamente poco numerose e con follow-up brevi^{20, 21}. Ancora minori dati esistono sull'effettiva capacità del farmaco di ridurre i tempi di guarigione delle lesioni ischemiche diabetiche. L'effetto bene-

fico della rivascolarizzazione su mortalità, amputazione e tassi di guarigione è invece unanimamente riconosciuto e documentato²¹⁻²³. Nel nostro lavoro originale, non ancora pubblicato, si è arruolata una casistica di soggetti diabetici anziani con lesioni ulcerative di origine ischemica o con indice di Winsor <0,8. Dei 270 pazienti arruolati presso il Day Hospital Diabetologico della Cardiologia Geriatrica della AOU di Careggi e sottoposti a ecocolordoppler arterioso degli arti inferiori e valutazione angiocirurgica, 74 pazienti hanno ricevuto una indicazione ad effettuare una procedura di rivascolarizzazione (66 endovascolare [PTA] e 8 chirurgica). Dei 66 pazienti sottoposti a PTA, 52 erano affetti da diabete mellito di tipo 2. A tutti i partecipanti allo studio è stato proposto di effettuare un ciclo di iloprost della durata di 10 giorni (suddivisi in 5 giorni precedenti e 5 giorni successivi alla procedura di rivascolarizzazione). Tale somministrazione in questo tipo di soggetti trova indicazione anche in letteratura, con evidenza di grado A e trova un suo razionale nel fatto che la ridotta disponibilità di ossido nitrico e prostaciline ad azione antiaggregante e vasodilatatrice nel paziente diabetico favorisce ulteriormente l'attivazione piastrinica (www.diabetesjournals.org). La percentuale di pazienti nei quali la procedura di rivascolarizzazione endovascolare è risultata efficace è stata di 76.5% nei diabetici e di 92.9% nei non diabetici. Tutti i pazienti, quando possibile, sono stati avviati a terapia medica antiaggregante/anticoagulante massimale con combinazione di aspirina e clopidogrel, o warfarin. Un dosaggio dei livelli di acido arachidonico e ADP-10 è stato effettuato in tutti i pazienti per verificare la presenza di resistenza alla terapia antiaggregante; in tal caso sono stati aumentati i dosaggi dei farmaci, o iniziata terapia prasugrel. Nei 15 pazienti (13 diabetici e 2 non diabetico) nei quali non è stato possibile effettuare una PTA efficace, durante i 12 mesi di follow-up, 8 sono deceduti e 7 sono andati incontro ad amputazione. Dei 52 pazienti su 66, nei quali la PTA è stata giudicata efficace, a distanza di 3 mesi, 3 casi (tutti pazienti diabetici)

hanno avuto una restenosi del vaso trattato, in un caso è stato avviato un protocollo di trattamento con cellule staminali; in un altro caso è stato effettuato un by-pass chirurgico ed il terzo paziente è stato trattato con solo ilprost.

Ad un'analisi multivariata (logistica binaria) aggiustata per età, considerando la popolazione in esame (diabetici e non) insieme, l'unico predittore statisticamente significativo di mancato successo della procedura di angioplastica era un elevato punteggio al Charlson Comorbidity Index. Tale risultato indicherebbe che l'unico fattore prognostico sfavorevole nei pazienti con piede ischemico che devono essere sottoposti ad una procedura di rivascularizzazione è un elevato grado di comorbidità. Sono invece risultati significativamente associati ad un maggiore tasso di rivascularizzazione, l'uso di clopidogrel e la terapia con ilprost.

I risultati ottenuti in questo studio sono incoraggianti e la proporzione di procedure efficaci è risultata significativamente maggiore, in oltre il 75% dei casi si è ottenuto un risultato angiografico ottimale. L'importanza di effettuare un tentativo di rivascularizzazione nei pazienti con ulcere diabetiche ischemiche, viene sottolineato anche dal fatto che i pazienti nei quali il tentativo è risultato inefficace, la prognosi ad un anno è estremamente negativa, con una elevata mortalità ed una elevata incidenza di amputazioni.

Bibliografia

- McDaniel MD, Cronenwett JL. Basic data related to the natural history of intermittent claudication. *Ann Vasc Surg* 1989;3(3):273-277.
- Schellhase KG, Koepsell TD, Weiss NS. Glycemic control and the risk of multiple microvascular diabetic complications. *Fam Med* 2005;37(2):125-130.
- Nelson RG, Gohdes DM, Everhart JE, Hartner JA, Zwemer FL, Pettitt DJ et al. Lower-extremity amputations in NIDDM. 12-yr follow-up study in Pima Indians. *Diabetes Care* 1988; 11(1):8-16.
- Muhlhauser I, Overmann H, Bender R, Jorgens V, Berger M. Predictors of mortality and end-stage diabetic complications in patients with Type 1 diabetes mellitus on intensified insulin therapy. *Diabet Med* 2000;17(10):727-734.
- Lee JS, Lu M, Lee VS, Russell D, Bahr C, Lee ET. Low-extremity amputation. Incidence, risk factors, and mortality in the Oklahoma Indian Diabetes Study. *Diabetes* 1993; 42(6):876-882.
- Selby JV, Zhang D. Risk factors for lower extremity amputation in persons with diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18(4):509-516.
- Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Risk factors predicting lower extremity amputations in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1996;19(6):607-612.
- Humphrey AR, Dowse GK, Thoma K, Zimmet PZ. Diabetes and nontraumatic lower extremity amputations. Incidence, risk factors, and prevention-a 12-year follow-up study in Nauru. *Diabetes Care* 1996; 19(7):710-714.
- Muhlhauser I, Overmann H, Bender R, Jorgens V, Berger M. Predictors of mortality and end-stage diabetic complications in patients with Type 1 diabetes mellitus on intensified insulin therapy. *Diabet Med* 2000;17(10):727-734.
- Weitz JI, Byrne J, Clagett GP, Farkouh ME, Porter JM, Sackett DL et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996;94(11):3026-3049.
- Gale L, Vedhara K, Searle A et al. Patients' perspective on foot complications in type 2 diabetes: a qualitative study. *Br J Gen Pract* 2008 Aug; 58 (553): 555-63.
- Moulik PK, Mtonge R, Gill GV. Amputation and mortality in new-onset diabetic foot ulcers stratified by etiology. Department of Diabetes, University Hospital Aintree, Liverpool UK. *DiabetesCare* 2003 Feb; 26(2): 491-4.
- Boyko CJ, Ahroni JH, Cohen V et al. Prediction of diabetic foot ulcer occurrence using commonly available clinical information: the Seattle Diabetic foot Study. *Diabetes Care* 2006 Jun; 29(6): 1202-7.
- Monami M, Vivarelli M, Desideri MC et al. Pulse pressure and prediction of incident foot ulcer in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009 May; 32(5):897-9 Epub 2009 Feb 5.
- Monami M, Longo R, Desideri CM et al. The Diabetic person beyond a foot ulcer: healing, recurrence and depressive symptoms. *J amp Podiatr Med Assoc.* 2008 Mar- Apr; 98 (2): 30-6.
- Mannucci E, Monami M, Pala L et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007 Jan; 30 (1): 194-4.
- Dorweiler B, Neufang A, Schmiedt W et al. Pedal arterial by-pass for limb salvage in patients with diabetes mellitus. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:309-13.
- Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. *Eur J Vasc Surg* 1992;(Suppl A):1-32.
- Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease(PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus(TASC). *J Vasc Surg* 2000;31 (Pt 2):S1-S296.
- De Donato G, Gussoni G, Andreozzi GM et al. The ILAILL study: ilprost as adjuvant to surgery for acute ischemia of lower limbs: a randomized placebo controlled, double-blind study by the Italian society for vascular and endovascular study. Department of Vascular Surgery, S. Giovanni Bosco Hospital, II University of Naples, Naples, Italy. *Ann Surg* 2006 Aug;244(2): 185-93.
- Faglia E, Clerici G, Carin J et al. Long term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a

- population-based cohort study. Diabetology Center, Diabetic foot center, Istituto Di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCC) Multimedico, Sesto San Giovanni, Milano, Italy. *Diabetes Care*, 2009;32(5): 822-7. Epub 2009 Feb 17.
22. Pentecost MJ, Criqui MH, Dorros G et al. Guidelines for peripheral percutaneous transluminal angioplasty of the abdominal aorta and lower extremity vessels. A statement for health professionals from a special writing group of the Councils on Cardiovascular Radiology, Atherosclerosis, Cardio-Thoracic and Vascular Surgery, clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention, the American Heart Association. *Circulation* 1994;89:511-31.
23. Papavassiliou VG, Walker SR, Bolia A et al. Techniques for the endovascular management of complications following lower limb percutaneous transluminal angioplasty. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;25:125-30.

Nefropatia diabetica e rischio cardiovascolare

I. DICEMBRINI

Il 39% dei pazienti affetti da diabete tipo 2 risulta microalbuminurico. Dalle stime 2011 della United States Renal Data System, il diabete rappresenta ancora oggi la più frequente diagnosi primaria nei pazienti che afferiscono alla terapia dialitica. Da queste considerazioni emerge l'importanza a livello clinico della corretta prevenzione della nefropatia diabetica e della gestione adeguata dei pazienti diabetici affetti da questa temibile complicanza cronica. La stadiazione (KDIGO) della nefropatia diabetica si basa su due parametri fondamentali: la quantificazione della escrezione urinaria di albumina e la stima del filtrato glomerulare renale mediante equazioni come la Modification of diet in renal disease (MDRD) o la Chronic Kidney Disease Epidemiology Coll. (CKD-EPI). Sulla base di questi due parametri è possibile distinguere 5 diverse fasi della nefropatia diabetica. Analizzando la frequenza di transizione annuale nei diversi stadi di nefropatia diabetica si documenta come il rischio significativamente più frequente per il paziente affetto da nefropatia diabetica non sia la progressione verso la malattia renale terminale e la necessità di dialisi, bensì la probabilità di sviluppare un evento cardiovascolare mortale (pari al 19% nel caso in cui si riscontri un aumento dei

*Sez. Endocrinologia
Dipartimento di Fisiopatologia Clinica
Università di Firenze, Firenze*

livelli circolanti di creatinina). Nella patogenesi della malattia cardiovascolare nella nefropatia diabetica contribuiscono fattori di rischio tradizionali e non, oltre alla calcificazione vascolare, processo fisiopatologico su cui si stanno concentrando sempre maggiori evidenze scientifiche. L'obiettivo terapeutico principale nella gestione della nefropatia diabetica deve essere la riduzione del profilo di rischio cardiovascolare mediante: 1) ottimizzazione del controllo glicemico limitando il rischio di ipoglicemie correlato alla classe di farmaci antidiabetici utilizzata; recenti metanalisi hanno infatti sottolineato la stretta correlazione tra mortalità cardiovascolare e incidenza di ipoglicemie severe 2) ottimizzazione del controllo pressorio mediante farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, in accordo con gli Standard italiani di cura per il diabete mellito (Società italiana di diabetologia e Associazione medici diabetologi). Le evidenze scientifiche sul trattamento combinato mediante ACE inibitori e Sartanici non sono allo stato attuale concordi 3) ottimizzazione del profilo lipidico mediante statine eventualmente associate a ezetimibe.

Autore di contatto: I. Dicembrini, Sez. Endocrinologia, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Firenze, Firenze

Ischemia critica degli arti inferiori. Prospettive organizzative e terapeutiche: cellule staminali

Risultati preliminari del trial SCELTA:
“ Stem Cell Emergency Life Threatening Arteriopathy”

S. CASTELLANI, M. BODDI, E. AM LUCENTE, I. TANINI, M. L. A. CONFORTI, M. MATUCCI-CERINIC, F. FASSIO, M. CAMPOLO, G. GRAZIANI, W. DORIGO, C. PRATESI, E. MANNUCCI, F. ANNUNZIATO, F. LIOTTA, L. COSMI, C. GIGLIOLI, R. SACCARDI, M. ACQUAFRESCA, B. BARTOLOZZI, G. CASTELLINI, B. ALTERINI, G. GENSINI, S. ROMAGNANI, E. MAGGI
E “TASK FORCE” DEL TRIAL SCELTA

*Azienda Ospedaliera Universitaria
Careggi, Firenze*

L'ischemia cronica critica (ICC) è una condizione caratterizzata da dolore a riposo degli arti inferiori, persistente da più di due settimane, pressione arteriosa alla caviglia di 50 mmHg o pressione sistolica all'alluce = o <30 mmHg e/o dalla presenza di una lesione ischemica di tipo ulcerativo o gangrenoso al piede o agli alluci in presenza degli stessi parametri emodinamici¹. Questa grave patologia è comunemente in rapporto con un'arteriopatía obliterante aterosclerotica o con la presenza di tromboangioite obliterante e pone l'indicazione a tecniche chirurgiche o endovascolari mirate al salvataggio dell'arto. Queste tecniche possono tuttavia risultare efficaci solo in una minoranza dei casi. Fino al 30% dei pazienti non può nemmeno avere accesso alle tecniche di rivascolarizzazione chirurgica o interventistica per l'eccessivo rischio operatorio o per le caratteristiche anatomiche vascolari troppo sfavorevoli o del tutto proibitive. Questo ampio gruppo di pazienti pone ineluttabilmente l'indicazione ad amputazioni maggiori o evolve a complicanze sistemiche spesso fatali^{2, 10}. Studi sperimen-

tali preliminari, benchè eseguiti in gruppi di piccole dimensioni, hanno fornito evidenze certe sull'efficacia della somministrazione di cellule staminali in pazienti con ischemia critica degli arti inferiori³⁻¹⁰. Per quanto ci risulta dall'esame della letteratura, tuttavia, non sono mai stati eseguiti studi di confronto tra terapia con cellule staminali derivanti da midollo osseo (Bone Marrow Stem Cells - BM SC) e terapia con cellule staminali ottenute da monociti di sangue circolante (Endothelial Progenitor Cells - EPCs). L'obiettivo principale di questo studio è quello di confrontare la capacità di indurre un'angiogenesi terapeutica da parte di cellule staminali da midollo osseo con quella di cellule derivate da sangue circolante in pazienti affetti da ischemia critica degli arti inferiori, considerati non idonei a nuovi o ulteriori tentativi di rivascolarizzazione chirurgica o procedurale.

Protocollo sperimentale

Il progetto è iniziato nel febbraio 2009 e terminerà nell'Ottobre 2013. L'obiettivo del trial è il reclutamento di un volume campione di 60 pazienti affetti da ICC, da ran-

Studio monocentrico randomizzato per l'utilizzo di cellule staminali derivate da midollo osseo e sangue periferico in soggetti affetti da ischemia critica degli arti inferiori

Coordinatore del trial e del Team Sclta: Enrico Maggi

Autore di contatto: S. Castellani, Azienda Ospedaliera Universitaria, Careggi, Firenze

domizzare in due gruppi: 30 trattati con BM SC; 30 trattati con EPCs. La sperimentazione viene eseguita secondo un disegno randomizzato (Phase II monocentric randomized unblinded Trial) per la valutazione comparativa degli effetti della somministrazione di cellule staminali derivanti dalle due diverse sorgenti:

a) Cellule midollari totipotenti (Bone Marrow Stem Cells; BM SC);

b) Monociti derivanti da sangue circolante (Endothelial Progenitor Cells - EPCs).

L'end-point primario è la non-inferiorità del trattamento con cellule staminali da sangue periferico rispetto a quelle di origine midollare nell'indurre un'angiogenesi terapeutica sia in termini di beneficio clinico che in termini di eventuali effetti avversi. L'end-point secondario consiste nel miglioramento perfusionale dell'arto ischemico documentato con tecniche strumentali. La raccolta delle informazioni cliniche e dei dati strumentali viene attuata secondo la seguente sequenza temporale:

1) Screening di arruolabilità (seguito entro una settimana dall'arruolamento)

2) - 28 gg: arruolamento

3) tempo 0 (T0): procedura

4) + 28 gg: I follow-up

5) +150 gg: II follow-up

6) + 360 gg: III follow-up (fine studio)

Materiali e metodi

Ad ogni successivo controllo sono stati misurati i seguenti parametri strumentali per la valutazione emodinamica, di perfusione segmentale e metabolica:

1) misurazione doppler della pressione caviglia/braccio (ABI) - ecografo LOGIQ 9 (GE) con sonde 9L); indice pressorio alluce/braccio (TBI - Laser Doppler, tipo PeriFlux System 5000 PERIMED con sonda 407-1); pressione parziale di ossigeno transcutanea al dorso del piede (TCpO₂ - Laser Doppler, tipo PeriFlux System 5000 PERIMED con elettrodo transcutaneo per TC pO₂/TC pCO₂).

2) La perfusione muscolare (III superiore del polpaccio e pianta avampiede) è stata studiata con metodo ecografico (Ecografo

LOGIQ 9 GE; sonda convex 4L) valutando la cinetica muscolare di un bolo di ecocontrasto mediante analisi della curva Intensità-Tempo (TIC) dopo somministrazione di 40 µl di Esafluoro di Zolfo - Sonovue Bracco in 5 ml di soluzione fisiologica seguito da un bolo di 5 ml soluzione fisiologica. A questo scopo è stato usato un software dedicato GE Healthcare Technologies Ultrasound¹¹⁻¹³.

3) La caratterizzazione anatomica ecodoppler dei macrovasi di gamba e piede è stata eseguita con lo stesso strumento e con angio-TC: T0, dopo 28 gg, 180 gg e 360 gg.

Modalità di prelievo e somministrazione delle cellule staminali

Il tipo di cellule staminali utilizzate non è noto allo sperimentatore. Le cellule staminali sono state ottenute da monociti circolanti mediante separazione immunomagnetica (Clinimacs, Milteny) delle cellule CD14+CD34+ da leucaferesi utilizzando un sistema chiuso che consente la separazione e raccolta del campione in sterilità assoluta secondo modalità GLP¹⁴. Analogamente le BM-SC vengono ottenute direttamente da sangue midollare in sistema GLP dopo procedura di espianto. Infine l'inoculazione delle cellule staminali viene eseguita simultaneamente in 40 punti del muscolo gastrocnemio dell'arto affetto il giorno stesso del prelievo cellulare.

Criteri di inclusione

Vengono ammessi allo studio esclusivamente pazienti affetti da ICC senza di vasi di gamba o presenza di un solo vaso di gamba e arterie dell'arcata plantare dimostrati da un'angiografia, angio TC o angio RM. La diagnosi di ICC viene posta in aderenza alle linee guida (1) in presenza di dolore ischemico a riposo che richieda trattamento analgesico sistematico e continuativo da almeno 15 giorni e/o con lesioni trofiche degli arti inferiori attribuibili

ad arteriopatia obliterante, e con ABI <0.40 (con pressione sistolica alla caviglia <50-70 mmHg), un TBI <0.40 (con pressione sistolica all'alluce <30-50 mmHg), una TC pO₂ <30 mmHg). Il paziente viene considerato eleggibile al trattamento solo dopo aver appurato l'impraticabilità di interventi di rivascularizzazione endovascolare o chirurgica oppure dopo espresso rifiuto del paziente a sottoporsi a terapia chirurgica e solo dopo la sottoscrizione del consenso informato esclusivamente se in grado di intendere e volere. Sono stati adottati i seguenti criteri di esclusione: età inferiore a 40 anni, infarto miocardio negli ultimi 6 mesi, scompenso cardiaco in III o IV classe NYHA, frazione di eiezione <40%, ipertensione arteriosa non controllata da due farmaci (>160/100 mmHg), neoplasie negli ultimi 5 anni, malattie emorragiche, anemia con Hb <9 g/l, malattie infettive sistemiche gravi in atto o croniche o dimostrazione di osteomielite, diabete con emoglobina glicata elevata (HbA1c>7.5%), retinopatia diabetica proliferativa, presenza di variazioni (nella scelta delle molecole o dei dosaggi) della terapia con farmaci cardiovascolari negli ultimi 6 mesi, malattie emorragiche, arteriopatie non aterosclerotiche, insufficienza respiratoria cronica (pO₂> 65 mm Hg, pCO₂ <0.50 mm Hg), insufficienza renale (creatinemia >2 mg/dl), controindicazioni all'uso o intolleranza al mezzo di contrasto.

Stato di avanzamento dello studio

Lo screening è stato eseguito in 30 pazienti, 12 dei quali sono stati considerati eleggibili e sono stati sottoposti a trattamento in accordo con i criteri di inclusione/esclusione; il follow-up è stato eseguito a 28gg in 12 pazienti, a 180gg in 6 pazienti; a 360gg in 3 pazienti. Il follow-up clinico e strumentale (TC pO₂ - laser doppler, indice pressorio caviglia-braccio (ABI) e alluce/braccio(TBI), ecocolordoppler degli arti inferiori (ECD), indice di perfusione tissutale con ecocontrasto - CEUS (eseguita in 9 dei 12 pazienti arruolati), è stato eseguito a -28 gg, tempo

0 (T0), 30 gg, 180 gg e 360 gg; l'angioTC è stato eseguito a T0, 30 gg e 360 gg.

Analisi statistica

L'elaborazione statistica è stata eseguita nei 12 pazienti controllati a 30 giorni. Le differenze tra la prima valutazione, i valori di base ed il follow-up a 30 gg sono state valutate attraverso ANOVA ad una via, con test post-hoc di Tukey .

Dati preliminari

Lo studio non è ancora concluso. Vengono descritti cumulativamente in questo articolo i dati clinici e strumentali preliminari del gruppo iniziale di soggetti trattati indipendentemente dall'obiettivo primario (distinzione tra gli effetti di due diversi tipi di trattamento).

Nell'intero gruppo esaminato non si è resa necessaria alcuna amputazione maggiore e non si è verificato alcun decesso. 3 pazienti hanno subito un'amputazione per lesioni gangrenose preesistenti a livello del piede con ICC, 1 paziente per complicanze settiche a livello dell'alluce e gli altri 2 per autodemarcazione del dito necrotico del piede, pur in presenza di miglioramento della perfusione dell'avampiede e con completa rimarginazione della ferita chirurgica. Nel rimanente gruppo di pazienti non si è resa necessaria alcuna amputazione, il dolore a riposo si è notevolmente ridotto o scomparso, il miglioramento del dolore e delle condizioni trofiche hanno permesso a tutti di riassumere l'uso dell'arto in posizione eretta e di migliorare l'autonomia di marcia. Il miglioramento clinico è stato, già, evidente al follow-up a 30gg. Contemporaneamente si è verificata una maggiore intensità dei segnali di flusso percepibili alla caviglia all'esame ecocolordoppler e al doppler convenzionale e sono, inoltre, significativamente migliorati tutti i parametri emodinamici e metabolici. L'analisi statistica ha evidenziato differenze significative tra follow-up a 30gg, prima valutazione (-28gg)

e baseline (T0): TBI (F=8.85; p=0.001), ABI (F=6.24; p=0.006), TC p O₂ (F=16.41; p<0.001), perfusione al polpaccio (F=6.58; p=0.005), perfusione all'avampiede (F=3.78, p=0.037). Al controllo a 30 gg la stima angio TC non ha consentito di evidenziare variazioni macrocircolatorie significative.

Conclusioni

I risultati clinici sono stati favorevoli nei 12 pazienti trattati già all'osservazione precoce (30gg) e ben si correlano con i risultati strumentali emodinamici (ABI, TBI, indice di perfusione CEUS al polpaccio e all'avampiede, TC pO₂) e persistono all'osservazione a lungo termine nei 3 pazienti osservati a 12 mesi e nei 6 pazienti osservati a 6 mesi. Il miglioramento clinico ed emodinamico si è verificato anche nei tre pazienti nei quali le amputazioni si sono rese necessarie per le complicanze locali.

Bibliografia

- Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, Golzarian J, Gornik HL, Halperin JL, Jaff MR, Moneta GL, Olin JW, Stanley JC, White CJ, White JV, Zierler RE. 2011 ACCF/AHA. Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Nov Epub 2011, 1;58(19):2020-45.
- Adam DJ, Beard JD, Cleveland T, et al. Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 1925-1934.
- De Haro J, Acin F, Lopez-Quintana A, Florez A, Martinez-Aguilar E, Varela C. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials in angiogenesis: gene and cell therapy in peripheral arterial disease. *Heart Vessels*. 2009 Sep; Epub 2009, 24(5):321-8.
- Kirana S, Stratmann B, Lammers D, Negrean M, Stirban A, Minartz P, Koerperich H, Gastens MH, Götting C, Prohaska W, Kleesiek K, Tschöpe D. Wound therapy with autologous bone marrow stem cells in diabetic patients with ischaemia-induced tissue ulcers affecting the lower limbs. *Int J Clin Pract*, 2007, 61(4):690-2.
- Modugno P, De Filippo CM, Caradonna E, Amatuzio M, Centritto EM, Sabusco A, Di Giannuario G, Piano S, Giordano G, Storti S, Papini S, Zappacosta B, Salustio G, Rossi M, Alessandrini F. Autologous bone marrow stem cells transplantation in patients with critical limb ischemia not eligible for revascularization. *Italian Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 2011, 18(2):73-9.
- Dubsk M, Jirkovská A, Bém R, Pagáčová L, Fejfarová V, Varga M, Skibová J, Langkramer S, Syková EV. Treatment of critical limb ischemia and diabetic foot disease by the use of autologous stem cells nitr Lek, 2011, 57(5):451-5.
- Lawall H, Bramlage P, Amann B. Stem cell and progenitor cell therapy in peripheral artery disease. A critical appraisal. *Thromb Haemost* 2010, 103(4):696-709.
- Nikol S. Therapeutic angiogenesis using gene transfer and stem cell therapy in peripheral artery disease *Dtsch Med Wochenschr* 2011, 136(14):672-4.
- Hirsch AT, Critical Limb Ischemia and Stem Cell Research Anchoring Hope With Informed Adverse Event Reporting. *Circulation*, 2006, 114:2581-2583.
- Lawall H, Bramlage P, Amann B. Treatment of peripheral arterial disease using stem and progenitor cell therapy. *Vasc Surg* 2011, 53(2):445-53.
- Duerschmied D, Olson L, Olschewski M, et al. Contrast ultrasound perfusion imaging of lower extremities in peripheral arterial disease: a novel diagnostic method. *Eur Heart J* 27:310-5; 2006.
- Lindner JR, Womack L, Barrett EJ, Weltman J, Price W, Harthun NL, et al. Limb stress-rest perfusion imaging with contrast ultrasound for the assessment of peripheral arterial disease severity. *JACC Cardiovasc Imaging*; 2008, 1:343-50.
- Duerschmied D, Zhou Q, Rink E, Harder D, Freund G, Olschewski M, et al. Simplified contrast ultrasound accurately reveals muscle perfusion deficits and reflects collateralization in PAD. *Atherosclerosis* 2009, 202:505-12.
- Romagnani P, Annunziato F, Liotta F, Lazzeri E, Mazzinghi B, Frosali F, Cosmi L, Maggi L, Lasagni L, Schefold A, Kruger M, Dimmeler S, Marra F, Gensini GF, Maggi E, Romagnani S. CD14+CD34 low cells with stem cell phenotypic and functional features are the major source of circulating endothelial progenitors. *Circ Res* 2005, 97:314-22.

Riabilitazione vascolare nei pazienti con ictus

G. CARLUCCI

L'ictus cerebrale rappresenta la seconda causa di morte a livello mondiale e la terza causa di morte nei paesi industrializzati, dopo le malattie cardiovascolari ed i tumori.

L'ictus rappresenta anche la prima causa di disabilità nell'anziano con un rilevante impatto individuale, familiare e sociosanitario. Facendo riferimento alla popolazione italiana del 2001, applicando i dati dello studio ILSA per quanto riguarda i soggetti di età compresa tra 65 e 84 anni ed i dati di altri studi per le altre classi di età, si può ipotizzare ogni anno l'insorgenza di quasi 196.000 nuovi ictus in Italia, di cui una minoranza (circa il 20%) decede nel primo mese successivo all'evento. Il tasso di sopravvivenza è intorno all'80% dei casi grazie al migliore controllo delle co-morbilità, quali la malattia coronarica, alla prevenzione di polmonite ab ingestis nei pazienti disfagici, alla prevenzione dell'embolia polmonare e alla riduzione dell'immobilità e disabilità attraverso la riabilitazione precoce. Tuttavia nel 35% dei pazienti colpiti da ictus, globalmente considerati, residua una grave invalidità e una marcata limitazione nelle attività della vita quotidiana ¹.

Solide evidenze scientifiche hanno dimostrato la superiorità dell'assistenza dell'ictus,

*Dipartimento di Scienze Neurologiche
e Psichiatriche
Università degli Studi di Firenze, Firenze*

sin dalla fase acuta, in reparti dedicati, con una riduzione del 18% della mortalità, del 29% del dato combinato morte/dipendenza, e del 25% del dato combinato morte/necessità di istituzionalizzazione rispetto alla gestione in reparti non dedicati ^{1,2}. Gli aspetti qualificanti dell'assistenza mirata sono: la multiprofessionalità dell'*équipe*, l'approccio integrato medico e riabilitativo con ricorso precoce alla mobilitazione del paziente e agli interventi riabilitativi motori e neuropsicologici, la formazione continua del personale, l'istruzione dei pazienti e dei familiari ^{1,2}.

Durante la fase più precoce della riabilitazione, l'assistenza finalizzata alla prevenzione del danno secondario indotto dall'immobilità e dalle limitazioni funzionali conseguenti all'ictus dovrebbe integrarsi con le attività più specificamente mirate al recupero motorio, per limitare l'insorgenza di ulteriori problemi clinici e minimizzare l'impatto negativo sull'esito funzionale di eventuali comorbidità che si verificano come complicazioni e/o conseguenze dell'ictus stesso.

Inoltre tutte le condizioni patologiche croniche che di base possono ridurre l'au-

Autore di contatto: G. Carlucci, Dipartimento di Scienze Neurologiche e Psichiatriche, Università degli Studi di Firenze, Firenze.

tonomia, rappresentano un ostacolo ad un processo riabilitativo ottimale dei pazienti con ictus e pertanto devono essere correttamente indagate, diagnosticate e trattate, in modo da limitarne l'effetto sfavorevole sull'esito riabilitativo.

In quest'ottica si pongono pertanto anche gli interventi diretti alla riabilitazione delle patologie vascolari periferiche che possono essere presenti nei pazienti con ictus in quanto ne condividono i fattori di rischio, come nel caso delle arteriopatie obliteranti degli arti inferiori (AOCP), o ne rappresentano una complicanza, come ad esempio nella trombosi venosa profonda e/o nell'edema dell'arto superiore paretico.

La riabilitazione vascolare è una branca relativamente nuova della riabilitazione che si interessa della correzione delle disabilità indotte dalle più comuni e diffuse patologie vascolari (affezioni a carico di arterie, vene e linfatici).

Tra queste sono particolarmente incidenti le arteriopatie degli arti inferiori che determinano difficoltà nella deambulazione per comparsa di dolori muscolari durante la marcia e, talora, costringono ad arrestare la deambulazione per consentire la scomparsa del dolore ed il ripristino della forza muscolare. L'intervallo di marcia, in questi casi, è tanto più limitato quanto più serio è il danno anatomico vascolare. Gli interventi riabilitativi articolati in protocolli standardizzati, che integrano terapie manuali ed esercizio fisico mirato, sono efficaci nell'allungare l'intervallo di marcia fino anche al recupero di una buona autonomia.

La prevalenza di arteriopatie periferiche è risultata del 19.1% in soggetti di età maggiore o uguale a 55 anni con valori crescenti con l'aumento dell'età [studio Rotterdam, 1998³]. Oltre il 90% dei casi riconosce come causa l'aterosclerosi. Si tratta prevalentemente di una patologia multidistrettuale, poiché spesso coinvolge anche il distretto coronarico e carotideo, e al momento della diagnosi circa il 30% dei soggetti risulta già affetto da patologia ischemica a livello coronarico e/o cerebrovascolare (studio di Framingham). Almeno il 60% delle persone con claudicatio sintomatica nell'arco di 10

anni decede per cardiopatia e quasi il 12% per ictus cerebrale. L'ictus e l'AOCP hanno in comune i principali fattori di rischio vascolari (ipertensione, fumo, ipercolesterolemia, diabete).

Nei pazienti con ictus pertanto va accuratamente indagata e trattata la possibile presenza di AOCP agli arti inferiori, soprattutto laddove questa pregiudica ulteriormente la mobilità dei pazienti già affetti da paresi. In questi pazienti la riabilitazione vascolare, affiancata e integrata da quella neuromotoria, può essere complementare alle terapie farmacologiche e chirurgiche, e gli obiettivi del trattamento riabilitativo sono il controllo e/o la remissione del dolore ischemico, il miglioramento e/o la guarigione delle lesioni trofiche, il recupero funzionale degli arti inferiori e dell'autonomia di marcia del paziente. La riabilitazione basata su terapie manuali ed esercizio fisico programmato e controllato in protocolli standardizzati consente di allungare l'intervallo di marcia fino a raggiungere, nei casi più eclatanti, nuovamente una buona autonomia di marcia⁴⁻⁷.

Si rivolge in particolare a pazienti con arteriopatia obliterante agli arti inferiori con claudicatio intermittens (II stadio di Fontaine), cioè con dolore o crampi ad uno o entrambi i polpacci durante il cammino, e con arteriopatia obliterante agli arti inferiori con ischemia critica (dolore a riposo, lesioni trofiche ulcerative) che non abbiano indicazione chirurgica o dove la chirurgia non sia stata risolutiva.

Il training riabilitativo prevede esercizi in aerobiosi per migliorare la risposta metabolica delle cellule, potenziando la formazione di circoli collaterali e migliorando l'adattamento ergonomico della marcia, e ottenere quindi un'efficacia a breve termine con aumento nella percentuale degli indici funzionali di marcia e del numero degli esercizi sottolesionali.

La riabilitazione vascolare può, inoltre, trovare campo di applicazione nelle malattie venose legate a fenomeni di trombosi vasale. Il gonfiore degli arti a seguito di trombosi venosa profonda (TVP) e la conseguente limitazione funzionale, nonché le ulcere, spesso resistenti ai comuni trattamenti e

naturalmente tendenti ad espandersi, risentono positivamente dell'applicazione di tecniche riabilitative manuali (drenaggi) e meccaniche (bendaggi) che conducono a rapida guarigione o ad un netto miglioramento clinico. I pazienti con ictus determinante una ridotta mobilità presentano un aumento del rischio di tromboembolismo venoso. L'incidenza di TVP asintomatica, identificata mediante metodiche strumentali, è del 50% circa ⁸. L'incidenza di TVP sintomatica in questi pazienti è invece intorno al 5% e quella di embolia polmonare sintomatica oggettivamente confermata è di circa il 2% ⁹. Il picco di esordio delle TVP è tra il secondo ed il settimo giorno.

I linfedemi, infine, costituiscono un altro importante settore della riabilitazione vascolare, è possibile effettuare cicli di terapia manuale e meccanica che consentono di ridurre di volume e consistenza gli arti o le altre regioni anatomiche interessante, migliorando la funzionalità locale e complessiva dell'organismo. L'edema degli arti paretici post-ictus può essere sia un problema isolato, legato prevalentemente all'immobilità dell'arto, sia il sintomo di un quadro più articolato, dal punto di vista fisiopatologico e clinico, quale è la sindrome dolorosa regionale complessa/sindrome spalla mano (CRPS/SHS) ¹⁰. Quest'ultima è caratterizzata da una vivace reazione dolorosa regionale accompagnata da alterazioni cutanee altrettanto evidenti e si presenta come un'affezione dolorosa regionale che colpisce più frequentemente il braccio-avambraccio - mano plegica o paretica, con una frequente localizzazione non metamerica, caratterizzata da dolore associato ad alterazioni neurovegetative imponenti (alterazioni disautonomiche vasomotorie cutanee, sudorazione), ma anche a possibili alterazioni delle articolazioni coinvolte (rigidità e successiva osteoporosi), per giungere alla impotenza funzionale dell'articolazione colpita, edema e contemporanea tumefazione di tessuti molli, che possono evolvere verso alterazioni cutanee atrofiche e distrofiche. In altri casi l'edema dell'arto superiore paretico si presenta isolatamente, ma rappresenta co-

munque una causa rilevante di discomfort per il paziente e di impaccio motorio che interferisce con l'uso funzionale dell'arto e con il recupero. L'edema dell'arto superiore nei pazienti post-ictus è una complicanza di frequente riscontro nella pratica clinica quotidiana, ma spesso sottovalutata nonostante il suo effettivo impatto clinico. L'incidenza dell'edema dell'arto superiore nei pazienti con ictus risulta variabile nei vari studi, a seconda dei criteri diagnostici utilizzati, dal 16% ¹¹ fino all'82.5% ¹² con dati recenti di incidenza del 33% in pazienti con ictus ricoverati in centri riabilitativi, e del 37% su popolazione anziana a circa 1 anno dall'ictus ¹⁰. Pertanto la riabilitazione dell'arto superiore in questi casi deve prevedere anche interventi rivolti alla riduzione dell'edema, quali il drenaggio linfatico manuale ed i bendaggi elastocompressivi, con l'obiettivo di intervenire su tutte le componenti in grado di limitare il range articolare e la stiffness non neurale.

Alla luce di quanto detto finora si può affermare che in un'ottica di impostazione multidisciplinare e multidimensionale della riabilitazione del paziente con ictus, mirata al raggiungimento del miglior esito possibile in termini sia funzionali sia di qualità della vita, sin dalla fase acuta va posta particolare attenzione diagnostica e terapeutica a quelle espressioni di patologia vascolare periferica che sono tutt'altro che infrequenti nei pazienti con ictus e che possono giovare ampiamente di interventi riabilitativi specifici, riducendo, o ritardando, la necessità di ricorso ai trattamenti farmacologici o eventualmente a quelli chirurgici, ma anche coadiuvandone l'effetto.

Bibliografia

1. SPREAD 6a Edizione, 2010. Ictus cerebrale: Linee guida italiane di prevenzione e trattamento. www.spread.it
2. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6
3. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MG, Hofman A, Hoes AW: Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2000, 160:2934-2938.

4. Watson L, Ellis B, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD000990. Review.
5. Franz RW, Garwick T, Haldeman K. Initial results of a 12-week, institution-based, supervised exercise rehabilitation program for the management of peripheral arterial disease. *Vascular.* 2010 Nov-Dec;18(6):325-35.
6. Brunelle CL, Mulgrew JA. Exercise for intermittent claudication. *Phys Ther.* 2011 Jul;91(7):997-1002. Review.
7. Cousin A, Popielarz S, Wiczorek V, Tiffreau V, Mounier-Vehier C, Thevenon A. Impact of a rehabilitation program on muscular strength and endurance in peripheral arterial occlusive disease patients. *Ann Phys Rehabil Med.* 2011 Oct;54(7):429-42.
8. Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications following acute stroke. *Stroke* 1996; 27: 415-420
9. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke* 2001; 32: 262-267
10. Gebruers N, Truijien S, Engelborghs S, De Deyn PP. Is Activity Loss Predictive for Development OF Upper Limb Oedema After Stroke? *J Rehabil Med* 2011; 43: 398-403
11. Exton-Smith AN, Crockett DJ. Nature of oedema in paralysed limbs of hemiplegic patients. *Br Med J* 1957; 2: 1280-1283.
12. Tepperman PS, Greyson ND, Hilbert L, Jimenez J, Williams JI. Reflex sympathetic dystrophy in hemiplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 442-447.

Exercise rehabilitation post-revascularization of lower limbs

E. CHITI, C. PRATESI

Intermittent claudication results in impaired walking ability and occurs when the peripheral circulation is inadequate to meet the metabolic requirement of the active leg musculature. Consequently, patients with intermittent claudication experience difficulty in carrying out activities of daily living and are at increased risk of becoming housebound or dependent on others. This translates to decreased quality of life, deconditioning and worsening of comorbidities like hypertension, obesity, hyperlipidemia and hyperglycemia. These factors may be treated with a program of exercise. Exercise therapy was first suggested by Erb in 1898, with the first randomized controlled trial published in 1966 demonstrating an improvement in treadmill walking ability¹. A more recent meta-analysis of 22 studies showed a median improvement of 119% in pain free walking ability and 83% improvement in absolute walking ability². Consistent with these meta-analysis, a recent prospective study among patients with peripheral arterial disease (PAD) showed that directed walking exercise was associated with significantly less functional decline when performed at least 3 times weekly compared with only 1 or 2 times per week. Exercise therapy has been also shown to increase calf blood flow in patients undergoing su-

*Chair and Graduated School in Vascular Surgery
University of Florence, Florence*

pervised exercise therapy. PAD guidelines recommend supervised exercise to treat patients with PAD who have claudication because of its proven efficacy and safety³. Any performance measure that is intended to measure the appropriateness of care offered to individuals with PAD and claudication would rightly measure the applied use of this treatment care standard. The efficacy and safety of PAD exercise rehabilitation for the treatment of claudication is a uniformly recommended in the TransAtlantic Inter-Society Consensus II (TASC II) guidelines (level of evidence A). Patients with PAD should be counseled about all of their treatment options in order to engage them fully in the decision-making process about their care. This counseling and discussion of treatment options should include use of supervised exercise, pharmacological management, and/or the various percutaneous or open surgical revascularization techniques. Exercise rehabilitation has not to date been routinely recommended by clinicians, it is impossible to define what percentage of patients of patients would choose supervised exercise as the first-line therapy. A variety of supervised exercise protocols have been published. TASC II document recommends

Autore di contatto: E. Chiti, Chair and Graduated School in Vascular Surgery, University of Florence, Florence, Italy.

an exercise training with training sessions should start with approximately 30 minutes and then be increased to 1 hour. The intensity of the training has to be structured to induce intermittent claudication in 3- to 5-intervals. Exercise is stopped at level of moderate claudication and resumed as soon as the pain is gone. These cycles of exercise and rest should be between 35 and 50 minutes. Speed and treadmill grade can be modified, but it is recommended to achieve a walking speed of 3.0 mph (4.8 Km/h) and then further increase the grade. There are comorbid conditions which prohibit training in 10% to 30% of the patients within studies. The greatest improvement occurred with duration greater than 30 minutes per session, frequency of at least 3 sessions per week, walking used as the mode of exercise, use of near-maximal pain during training as the claudication pain end point and program length \geq 6 months. The claudication pain end point, program length and mode of exercise are independent predictors for improvement distances⁴. A study by Gardner et al. randomized 31 patients to low-intensity exercise rehabilitation and 33 patients to high-intensity exercise rehabilitation². The 6-month exercise rehabilitation programs consisted of intermittent treadmill walking to near maximal claudication pain 3 day/week at either 40% (low-intensity group) or 80% of maximal exercise capacity (high-intensity group). Total work performed in the 2 training regimens was similar by having the patients in the low-intensity group exercise for a longer duration than patients in the high-intensity group. Both groups improved without significant difference in performance end point. Thus, the efficacy of low-intensity exercise rehabilitation may be similar to high-intensity rehabilitation in improving markers of functional independence in patients with PAD limited by intermittent claudication, provided that a few additional minutes of exercise is accomplished to elicit a similar work volume². Separately, a Cochrane review of intermittent claudication treatment revealed significant benefit of exercise training programs compared with placebo or usual care

with regard to improved walking time and distance; this benefit was sustained for up to 2 years⁵. The ideal duration of supervised exercise training for PAD is unclear. Gardner et al. suggest a program of at least 6 months based on their meta-analysis². Others suggest that 10 to 14 weeks is optional for achieving the best improvements in walking distance, duration and speed⁶. The most recent TASC II guidelines suggest that supervised exercise training should be performed for a minimum of 30 to 45 minutes in sessions performed at least 3 times per week for a minimum of 12 weeks. Further study is required to delineate the role of multiple exercise training courses based on clinical indications.

PAD is a chronic, evolving disease with inevitable progressive degeneration and is associated with high rate of hospitalization and death and poor patient health perception. Symptomatic PAD patients have a tremendous disease burden, with poor baseline function, loss of functional status and ability to live independently. Symptomatic PAD carries at least a 30% risk of death within 5 years and almost 50% within 10 years, due to myocardial infarction (60%) and stroke (12%)⁷. Impaired functional status in patients with symptomatic PAD, or in particular with critical limb ischaemia (CLI), is strongly associated with multiple co-morbidities resulting in increased risk of death and complications during revascularization procedures. Furthermore, the poorer the baseline functional improvement, even after successful revascularization has been performed: patient functional independence does not improve at the same rate as the leg after successful revascularization. In recent study, at the post-operative assessment, there was no improvement in CLI patients' functional outcome regardless of successful revascularization and vessel patency⁸. Deterioration of quality of life (QoL) was strongly associated with more advanced disease stages predisposing unsuccessful treatment as in patients with baseline non-healing ulcer, in those requiring major amputation and in those with persisting non-healing ulcer or persisting

rest pain after repair. Nevertheless, patients who received successful revascularization did not improve but showed deterioration in the dependence index. These data suggest that functional impairment is difficult to reverse despite the treatment applied to recover the advanced ischaemia of the limb⁸. The best treatment to manage patients with CLI should be the prevention of the advanced disease. Use of a less-invasive approach of revascularization did not translate into a more positive influence on functional outcome in patients with CLI. Conversely, despite the higher preference for an endovascular first approach, there was a trend towards higher functional deterioration after endovascular treatment with respect to bypass surgery. The higher number of failures and re-interventions might have likely affected the results after the endovascular approach. Major surgery may provide a better impact on functional outcome and may be preferred above weeks of hospitalization to undergo repeated revascularization attempts after first endovascular approach. Accordingly, the randomized trial Bypass versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg (BASIL) recently showed a slight (even though transient and non-significant) gain QoL perception in patients with severe CLI assigned to bypass with respect to those assigned to balloon angioplasty⁹.

The literature can suggest that even in CLI with options for therapy, the indication to treat might not be worthwhile given the irreversible deterioration of functional status of most CLI patients, persisting also after a successful revascularization procedure. Due to the poor and frequently irreversible functional performance, the need for aggressive interventional/surgical procedures and, thus, the need for the develop-

ment of new revascularization strategies. It is known that exercise rehabilitation, which increases functional capacity and the ability to performed daily activities, improves QoL for PAD patients. Interestingly, patients who started to walk after the intervention reported less improvement in their walking at follow-up. However, this has not been previously observed in patients with PAD undergoing either endovascular intervention or open surgical procedure and may indicate that their expectations of improvement in walking following the procedure were not met⁷.

References

1. Larsen OA, Lassen NA: Effect of daily muscular exercise in patients with intermittent claudication. *Lancet* Nov 19; 1966 2 (7473): 1093-96.
2. Gardner AW, Montgomery PS, Flinn WR, Katzell LI: The effect of exercise intensity on the response to exercise rehabilitation in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2005; 42 (4): 702-9.
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al: Inter-Society Consensus for the management of peripheral artery disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45: S5-S67.
4. Osinbowale OO, Milani RV: Benefits of exercise therapy in peripheral artery disease. *Progress Cardiovasc Dis* 2011; 53: 447-53.
5. Watson L, Ellis B, Leng GC: Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD000990.
6. Martinez CA, Cameli E, Barak S, et al: Changes in pain-free walking based on time in accommodating pain-free exercise therapy for peripheral arterial disease. *J Vasc Nurs* 2009; 27: 2-7.
7. Afaq A, Patel JH, Gardner AW, Hennebry TA: Predictors of change in walking distance in patients with peripheral arterial disease undergoing endovascular intervention. *Clin Cardiol* 2009; 32: E7-E11.
8. Cieri E, Lenti M, De Rango P, Isernia G, Marucchini A, Cao P: Functional ability in patients with critical limb ischaemia is unaffected by successful revascularization. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 41: 256-63.
9. Forbes JF, Adam DJ, Bell J, Fowkes FG, Gillespie I, Raab GM, et al: Bypass versus angioplasty in severe ischaemia of the leg (BASIL) trial: health-related quality of life outcomes, resource utilization and cost-effectiveness analysis. *J Vasc Surg* 2010; 51 (Suppl. 5): 43S-51S.

Il linfedema in oncologia

M. G. MURACA

La percentuale di guarigione dei pazienti oncologici risulta oggi migliorata grazie alla diagnosi precoce ed alle terapie sempre più mirate, qualificate ed innovative. Rimane tuttavia ad alto impatto traumatico l'incontro con la malattia "tumore" ed il cambiamento nel "corpo" che le cure comportano: entrambe necessitano di un adeguato trattamento riabilitativo.

L'evento tumore viene visto come qualcosa che interrompe la percezione di continuità della propria vita, come una frattura, una crisi sia in senso fisico che emozionale. Riabilitare, per noi, significa comprendere che il trauma somatico inevitabilmente ha anche un forte impatto relazionale, emotivo ed esistenziale sulla persona e sulla sua famiglia.

D'altra parte riabilitare è, non soltanto intervenire in senso fisico, ma anche accogliere ed accompagnare il paziente nel suo percorso di malattia per tornare a guardare con fiducia al futuro; migliorare, come si usa dire oggi, la sua "qualità di vita".

Riabilitare quindi offrendo tutte le possibilità per aiutare la persona a mobilitare le proprie risorse interiori affinché il tumore non resti una frattura, un'interruzione, ma diventi una crisi integrata nel proprio percorso di vita (Riabilitazione Bio-Psico-Sociale).

Autore di contatto: M. G. Muraca, S.S. Riabilitazione Oncologica-Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica, Firenze.

*S.S. Riabilitazione Oncologica-
Istituto per lo Studio
e la Prevenzione Oncologica, Firenze*

In questo contesto i pazienti operati di tumore che presentano anche problemi di linfedema, "linfologia oncologica", sopportano un trauma ancora maggiore perché alle problematiche sopra esposte si unisce una difficoltà quotidiana e spesso cronica di disabilità. Il linfedema, secondario ad interventi per patologia oncologica, interessa principalmente gli arti, questi si presentano, a secondo degli stadi di malattia, aumentati sia di volume che di consistenza. L'arto edematoso però non rappresenta soltanto un problema per il movimento o per l'immagine di sé; ricorda continuamente la patologia oncologica che lo ha provocato.

I dati della letteratura indicano che le neoplasie mammarie rappresentano la patologia che provoca più frequentemente linfedema all'arto superiore (più del 95% di tutti i casi di linfedema secondario degli arti superiori).

Il linfedema degli arti, conseguente all'asportazione dei linfonodi loco-regionali, è aggravato ulteriormente in quei casi che necessitano anche di radioterapia. Infatti al danno chirurgico si associa la fibrosi da raggi. Poiché chirurgia e radioterapia sono, almeno per il momento, cardini imprescindibili

dibili del trattamento di molte forme tumorali, il linfedema rimane la complicanza più temuta e poco curabile di alcune neoplasie. Le nuove tecniche chirurgiche (linfonodo sentinella e radioterapia intraoperatoria) porteranno forse in futuro ad una diminuzione dell'incidenza del linfedema in oncologia perché entrambe tendono a preservare ed arrecare un minor danno alle strutture

linfo-vascolari dei tessuti coinvolti nel processo patologico.

Le terapie drenanti (linfodrenaggio manuale, presso terapia pneumatica e bendaggi funzionali) associati all'uso quotidiano di manicotti elasto-contenitivi, possono controllare l'evoluzione del linfedema ed evitare disabilità maggiori; difficilmente risolvono il problema edema in maniera definitiva.

La valutazione del rischio chirurgico: le problematiche anestesiolgiche

S. ROMAGNOLI ¹, F. DIMIZIO ², A. CASINI ²

Introduzione

Sottoporre un paziente ad intervento chirurgico non significa, per l'anestesista rianimatore, limitare la propria azione alla fase intraoperatoria. Il periodo intra-operatorio rappresenta, infatti, solo una delle componenti che compone l'atto di cura del paziente. Portare un paziente ad intervento chirurgico significa, inserirlo in un percorso che inizia con la stratificazione del rischio che, a sua volta, condizionerà tutte le fasi successive, dalla tipologia e numero di esami d'approfondimento diagnostico, al monitoraggio intraoperatorio e, talora, alla necessità o meno di un ricovero in ambiente maggiormente protetto sotto un profilo di controllo e assistenza rispetto al consueto reparto di degenza chirurgica. Con la finalità di creare un percorso condiviso, standardizzato e mirato al migliore rapporto tra impiego di risorse per indagini diagnostiche ed efficacia clinica, l'American College of Cardiology Foundation (ACC) insieme all' American Heart Association (AHA), sul versante americano e la European Society of Cardiology (ESC), sul versante europeo, producono aggiornate Linee Guida (LG) ormai da molti anni.

Autore di contatto: S. Romagnoli, Anestesia Cardio-Vascolare e Terapia Intensiva Post-Cardiochirurgica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Piazza Brambilla, 3 - 50134, Firenze, Italia.
E-mail: stefano-romagnoli@hotmail.com.

¹Anestesia Cardio-Vascolare
e Terapia Intensiva Post-Cardiochirurgica
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Careggi, Firenze, Italia.

²Dipartimento di Anestesia
e Terapia Intensiva
Università degli Studi di Firenze
Scuola di Specializzazione
in Anestesiologia e Rianimazione
Azienda Ospedaliero-Universitaria
Careggi, Firenze, Italia.

Le LG sono mirate a definire le fondamenta del percorso di diagnosi e cura del paziente dando agli operatori sanitari gli strumenti per operare le scelte che condurranno ad un determinato management del paziente (ACC/AHA 2007 *Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines - Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery*) ^{1, 2}.

Il punto di partenza per la creazione del percorso più idoneo che queste tre importanti società hanno scelto è la stratificazione del rischio cardiologico. Le società americane AHA e ACC hanno prodotto la prima versione delle linee guida già nel 1980 e, da allora, il documento è stato aggiornato fino all'ultima edizione del 2009, anno nel

quale, anche la ESC ha emesso una propria versione perfettamente sovrapponibile nella sostanza dei principi espressi^{1,2}. La conoscenza dettagliata delle LG consente alle tre componenti cliniche prevalentemente coinvolte nella cura del paziente (chirurgo, anestesista rianimatore e cardiologo) di parlare un linguaggio comune evitando approcci che possono risultare differenti anche solo a causa di in differente sede territoriale.

A Milano, Bologna, Firenze, Roma, Napoli e Palermo, così come in America, Africa ed Australia, il paziente deve ricevere la stessa valutazione del rischio e, sulla base di questa, condividere il medesimo percorso diagnostico-terapeutico. Una stratificazione fondata sul rischio cardiologico è determinata dal fatto che le malattie cardiovascolari sono ancora la prima causa di morte nel mondo³. Ogni anno le malattie cardiovascolari uccidono più di 4,3 milioni di persone in Europa e sono causa del 48% di tutti i decessi (54% per le donne, 43% per gli uomini). Le principali forme di malattie cardiovascolari sono le malattie cardiache coronariche e l'ictus. Nei Paesi membri dell'Unione Europea i morti per malattie cardiovascolari sono ogni anno 2 milioni e rappresentano il 42% del totale dei decessi³. Le cifre economiche coinvolte sono impressionanti: complessivamente, le malattie cardiovascolari sono costate nel 2006 circa 192 miliardi di euro, dovuti per il 57% (circa 110 miliardi) ai costi sanitari, per il 21% alla produttività persa e per il 22% alle cure informali (82 miliardi). Le spese sanitarie dirette ammontano a 223 euro all'anno pro capite: sono le malattie che hanno i costi economici, oltre che umani, più elevati d'Europa³.

Il numero di procedure chirurgiche non cardiache in pazienti anziani aumenterà con il passare degli anni dalle attuali 6 milioni a 12 milioni per anno e circa, un quarto di queste (chirurgia addominale, toracica, vascolare, ortopedica) è associata ad un'alta incidenza di complicanze e mortalità correlate a patologie cardiovascolari¹⁻³.

Ne consegue che una condotta univoca (*Guidelines Oriented*) mirata al raggiungimento di un ottimale rapporto costo/beneficio non possa che portare a risultati

migliori con risparmi importanti sulla spesa sanitaria. Basta pensare al fatto che la stratificazione del rischio cardiovascolare ha portato allo sviluppo e applicazione di tecniche mini-invasive chirurgiche con riduzione netta significativa delle complicanze post-operatorie e quindi delle durate di degenza nelle Terapie Intensive, nei reparti di degenza ordinaria e ospedaliera.

Valutazione del paziente e impostazione di un percorso dedicato

Le LG focalizzano l'attenzione sul paziente che deve essere sottoposto a chirurgia non cardiaca e che presenta fattori di rischio di natura cardiovascolare. In tutti i pazienti con coronaropatia nota (CAD, *Coronary Artery Disease*) o nuovi segni o sintomi di patologia coronarica, una valutazione cardiologica di base deve essere eseguita. Per i pazienti con storia "muta" asintomatici ed età > 50 anni, deve essere eseguito un attento esame clinico. Per tutti i pazienti, comunque, è utile calcolare il *Revised Cardiac Risk Index* che prende in considerazione sia il rischio correlato al tipo di intervento chirurgico che quello determinato dalle condizioni cliniche cardio-vascolari che metaboliche del paziente⁴ (Tabella I). Ogni valutazione cardiologica del paziente deve comunque essere sempre inserita nello specifico contesto nella quale si viene a trovare. In caso di chirurgia d'emergenza, la valutazione sarà limitata all'esame clinico, l'elettrocardiogramma (ECG), elettroliti, funzione renale, valutazione della volemia e dell'ematocrito. Una più accurata valutazione, se necessaria, potrà essere condotta a seguito della chirurgia.

Molto si discute sulla necessità di approfondire valutazioni preoperatorie con test cardiologici non invasivi (eco-stress con dobutamina o dipiridamolo, scintigrafia miocardica, ECG stress etc.). Le LG sono molto chiare su un concetto: per quei pazienti per i quali la rivascularizzazione miocardica NON è un'opzione, è spesso NON necessario eseguire stress test. Nelle situazioni di chirurgia non urgente, la stratificazione del

TABELLA I. *Revised Cardiac Risk Index (Each risk factor is assigned one point).*

1. High-risk surgical procedures
• Intraoperative
• Intrathoracic
• Suprainguinal vascular
2. History of ischemic heart disease
• History of myocardial infarction
• History of positive exercise test
• Current complain of chest pain considered secondary to myocardial ischemia
• Use of nitrate therapy
• ECG with pathological Q waves
3. History of congestive heart failure
• History of congestive heart failure
• Pulmonary edema
• Paroxysmal nocturnal dyspnea
• Bilateral rales or S3 gallop
• Chest radiograph showing pulmonary vascular redistribution
4. History of cerebrovascular disease
• History of transient ischemic attack or stroke
5. Preoperative treatment with insulin
6. Preoperative serum creatinine > 2.0 mg/dL
<i>Risk of major cardiac event</i>
Points Class Risk
0 → I 0.4%
1 → II 0.9%
2 → III 6.6%
3 → or more IV 11%
"Major cardiac event" includes myocardial infarction, pulmonary edema, ventricular fibrillation, primary cardiac arrest, and complete heart block

rischio cardiologico può condurre ad una varietà di opzioni fino alla eventuale cancellazione/posticipazione dell'intervento chirurgico.

Altra discussione aperta e spesso accesa tra gli specialisti è quella relativa al ruolo del consulente cardiologo nel processo decisionale che indirizza verso le valutazioni cardiologiche d'approfondimento.

Un'indagine realizzata tra anestesisti, cardiologi e chirurghi (*multiple-choice survey regarding the purposes and utility of cardiology consultations*) nell'area metropolitana di New York, ha mostrato una profonda discordanza di opinioni in merito.

Quello che è essenziale sottolineare è la necessità di un approccio "corale" al paziente. Anestesista, chirurgo e cardiologo devono colloquiare con un linguaggio comune e rivolgersi domande mirate e condivise.

Qualunque consulenze può e deve intervenire sulla gestione peri-operatoria del paziente (indagini pre-operatorie, gestione e monitoraggio intra-operatorio, destinazione e monitoraggio post-operatorio) in accordo con gli altri componenti dell'equipe. Questo risultato può essere ottenuto solamente partendo da una profonda conoscenza delle stesse LG al fine di evitare l'esecuzione di esami inutili oppure la mancanza di idonei approfondimenti utili alla miglioramento dell'outcome del paziente.

Un altro concetto ben precisato dalle LG ma che spesso nella pratica clinica viene trascurato, è che qualunque indagine, esame o test pre-operatorio, ha ragione di essere eseguito solamente se questo ha la potenzialità di modificare uno o più aspetti della gestione del paziente (terapie, monitoraggio, timing). "*Redundancy should be avoided*"¹.

Non bisogna inoltre trascurare il fatto che una valutazione specialistica (es. cardiologica) non deve avere effetti limitatamente alla fase peri-operatoria ma deve, bensì, rappresentare l'occasione per influenzare l'outcome a lungo termine del paziente.

Una prima, ma essenziale, fase della stratificazione del rischio è la raccolta della storia del paziente. L'anamnesi deve essere orientata all'identificazione delle condizioni cardiache severe (Tabella II). Deve essere esplorata la storia pregressa di impianto di pacemaker o defibrillatori impiantabili e la presenza di quelle patologie che aumentano il rischio cardio-vascolare (diabete mellito, insufficienza renale, malattia vascolare periferica, insufficienza respiratoria cronica). Deve essere accuratamente registrato l'uso di terapie e l'abuso di sostanze (alcol, fumo, stupefacenti).

Il ruolo dei MET nella stratificazione del rischio

Un altro aspetto fondamentale della storia clinica è la valutazione della capacità funzionale (MET, metabolic equivalent). La Tabella III riporta alcuni esempi di come un'interrogazione mirata del paziente sulle proprie abitudini di vita possa rendere l'idea

TABELLA II. — *Condizioni cardiache attive di rischio cardiaco.*

Sindrome coronarica instabile

- IMA acuto (< una settimana) e IMA recente (< 4 settimane)
- Angina instabile o grave (classi III-IV della Società Cardiovascolare Canadese)

Insufficienza cardiaca cronica scompensata (NYHA IV, peggioramento di dispnea)

Gravi aritmie

- Blocco AV di grado elevato
- BAV II Mobitz 2
- BAV III
- Aritmie ventriculari sintomatiche in presenza di malattia cardiaca
- Aritmie sopraventricolari con risposta ventricolare incontrollata (> 100 bpm) compresa la fibrillazione atriale

Gravi patologie valvolari

- Stenosi valvolare aortica severa (gradiente medio > 40 mmHg; area valvolare aortica < 1 cm², stenosi sintomatica)
- Stenosi valvolare mitralica sintomatica (dispnea progressiva o esacerbazione; scompenso cardiaco)

della sua riserva funzionale. Infatti, la capacità di svolgere determinate attività quotidiane è risultato correlare bene con test eseguiti su *tapis roulant* per la valutazione della soglia anaerobica ⁶. In altre parole, il MET è un'unità per esprimere il costo di un esercizio in termini di energia ed ossigeno. Il MET è un multiplo del consumo energetico in condizioni basali, cioè il valore di un MET corrisponde al metabolismo energetico in condizioni di riposo. Si assume che un MET equivalga ad un consumo di ossigeno (O₂) di 3,5 ml per kg di peso corporeo per minuto [1 MET = 3,5 ml/(kg x min)]. E' possibile, quindi, usare il concetto di MET per stimare il consumo energetico di un esercizio fatto da un determinato soggetto, conoscendo la massa del soggetto ed il livello di MET corrispondente a quell'esercizio. Ad esempio, un soggetto di 70 kg che compie un esercizio classificato come 10 MET (es. 10 minuti di corsa), ha un corrispondente consumo di O₂ di 35 ml/(kg x min) e quindi, considerando la massa, il consumo di O₂ del soggetto è 2450 ml/min (70 x 35 = 2450). L'importanza della valutazione dei MET può essere riassunta considerando che un uomo considerato ad alto rischio per età

TABELLA III. *Equivalenti Metabolici (MET).*

Per la valutazione della riserva funzionale cardiocircolatoria del paziente si possono utilizzare gli equivalenti metabolici: essi danno un'idea della richiesta energetica necessaria allo svolgimento di alcune attività fisiche.

1 MET

- Accudire alla propria persona, mangiare, vestirsi, camminare all'interno della casa, camminare in piano per 1-2 isolati, lavoro domestico poco faticoso

4 MET

- Salire 1 piano di scale o camminare in leggera salita, camminare in piano ad una certa velocità, lavoro domestico più faticoso, svolgere attività fisica o ricreativa che comporta un certo impegno fisico

> 10 MET

- Attività fisica intensa

o CAD nota ma che è asintomatico e in grado di correre 30 minuti, NON ha bisogno di alcuna altra valutazione.

Una volta stabilita la riserva funzionale, ogni paziente deve essere attentamente visitato e, successivamente, deve essere valutato nel dettaglio rispetto ad alcune patologie che influenzano in maniera determinante l'outcome cardiologico del paziente: insufficienza respiratoria, diabete mellito, cardiopatia ischemica, insufficienza renale e patologie ematologiche.

Clinical Assessment – Condizioni Cardiache Attive e Fattori di Rischio Cardiaco

Esistono solo poche condizioni cliniche che impongono un livello "intensivo" di assistenza al paziente e, ad eccezione di chirurgia emergente, possono determinare ritardo o cancellazione dell'atto operatorio. Queste situazioni cliniche sono riportate in Tabella II e vengono identificate come "Condizioni Cardiache Attive".

Nella valutazione del rischio cardiaco e per consentire di muoversi nell'ambito delle flow chart, sono stati identificati 5 fattori di rischio clinico (*Clinical Risk Factors*):

- Storia di cardiopatia ischemica.
- Storia di insufficienza cardiaca compensata o storia di pregresso scompenso cardiaco.
- Storia di malattia cerebro-vascolare.

- Diabete mellito.
- Insufficienza renale.

Inoltre, sono stati identificati degli elementi minori che in forma isolata non hanno dimostrato aumentare il rischio cardiaco ma che se si presentano in combinazione possono essere indicatori di malattia cardiaca: età > 70 aa, ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG, blocco di branca sinistra, alterazioni del tratto ST-T, ritmo cardiaco diverso da quello sinusale, ipertensione arteriosa non controllata.

Nelle pagine che seguono verrà riportato un riassunto delle indicazioni principali riportate sulle LG nella gestione dei pazienti da sottoporre a chirurgia non cardiaca. Tra parentesi sarà indicato e il livello di evidenza.

Raccomandazioni per la valutazione preoperatoria cardiologica:

— Pazienti che necessitano di chirurgia emergente dovrebbero essere condotti direttamente in sala operatoria e proseguire quindi nella stratificazione del rischio e sorveglianza post-operatoria.

— Pazienti con condizioni cardiache attive (Tabella II) devono essere trattate secondo LG e solo se considerato appropriato essere condotti in sala operatoria.

— Pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia a basso rischio dovrebbero procedere con la chirurgia programmata (rischio correlato con tipo di chirurgia - Tabella IV).

Quando un paziente ha 1 o 2 fattori di rischio clinico, dovrebbe essere indirizzato alla chirurgia. Possono essere presi in considerazione approfondimenti cardiologici solamente se questi influenzano il successivo decorso del paziente. Questo principio riveste una particolare attenzione nell'ambito della chirurgia vascolare.

Quando un paziente a 3 o più fattori di rischio clinico, il tipo di chirurgia al quale deve essere sottoposto diventa determinante (Tabella IV). In particolare, la stima delle alterazioni emodinamiche che si riflettono come *myocardial stressor* diventa elemento di valutazione chiave.

Come accennato precedentemente, un aspetto critico e molto discusso, special-

TABELLA IV. — *Stratificazione del rischio per tipo di chirurgia*

ELEVATO (eventi cardiaci* > 5%):
— Chirurgia vascolare periferica
— Chirurgia aortica (open)
— Altra chirurgia vascolare maggiore
INTERMEDIO (eventi cardiaci 1-5%):
— Chirurgia dell'aorta addominale eseguita con tecnica endo-vascolare
— Chirurgia intraperitoneale e toracica
— Tromboendoarteriectomia della carotide
— Chirurgia della testa e collo
— Chirurgia ortopedica
— Chirurgia prostatica
BASSO (eventi cardiaci <1%)*:
— Chirurgia endoscopica
— Procedure di superficie
— Cataratta
— Chirurgia della mammella
— Chirurgia ambulatoriale

*Morte cardiaca o infarto miocardico non fatale. **Queste procedure NON necessitano necessariamente ulteriori approfondimenti cardiologici.

mente nell'ambito di alcune chirurgie, come la vascolare, è quello della necessità o meno di approfondimenti cardiologici. Le LG danno indicazioni utili anche in merito a questo. Se ne elencano i passi più significativi:

1) Valutazione preoperatoria non invasiva della funzione cardiaca:

— È ragionevole in tutti i pazienti con dispnea di origine non nota (Classe IIa - LoE C).

— Ragionevole in tutti quei pazienti con scompenso cardiaco in atto o peggioramento della dispnea che non abbiano fatto una valutazione nei 12 mesi precedenti (Classe IIa - LoE C)

— E in classe III (LoE B) la valutazione routinaria.

2) Stress test non invasivo:

— Tutti i pazienti con *condizioni cardiache attive* devono essere seguiti e assistiti secondo LG AHA/ACC (Classe I - LoE B).

— Ragionevole in paziente con almeno 3 fattori di rischi clinico e capacità funzionale < 4 MET (Classe IIa - LoE B).

— Può essere presa in considerazione in pazienti con 1 o 2 fattori di rischio clinico che devono essere sottoposti a chirurgia

di rischio intermedio o chirurgia vascolare, sempre che tale valutazione possa influenzare il decorso del paziente (Classe IIb – LoE B).

— Non deve essere presa in considerazione per quei pazienti che vanno incontro a chirurgia a rischio intermedio in assenza di fattori di rischio clinico e per quei pazienti che vanno incontro a chirurgia a basso rischio (Classe III – LoE C).

Un aspetto di estrema rilevanza è l'utilità e le eventuali limitazioni che la rivascularizzazione miocardica (percutanea o chirurgica) rivestono nei pazienti da sottoporre a chirurgia non cardiaca, specialmente alla luce di alcuni recenti trial (CARP trial e DE-CRESE trial) che hanno pesantemente messo in dubbio tale opportunità^{7,8}).

Rivascularizzazione miocardica pre-operatoria:

— Utile in pazienti con angina stabile e stenosi significativa della coronaria interventricolare anteriore (IVA o LAD) (Classe I – LoE A)

— Utile in pazienti con angina stabile e malattia tri-vasale (il beneficio in termini di sopravvivenza è maggiore in caso di $LV_{EF} < 50\%$) (Classe I – LoE A).

— Utile in pazienti con angina stabile, malattia bi-vasale con stenosi di IVA prossimale e $LVEF < 50\%$ oppure con ischemia dimostrabile a test non invasivo (Classe I – LoE A).

— Raccomandata in pazienti con alto rischio di angina instabile o NSTEMI (Non ST-Elevation Myocardial Infarction) (Classe I – LoE A).

— Raccomandata in pazienti con ST-Elevation Myocardial Infarction) (Classe I – LoE A).

— Probabilmente indicata per lenire i sintomi cardiaci una rivascularizzazione percutanea con *ballooning* o impianto di BMS (*bar metal stent*) in quei pazienti che hanno bisogno di chirurgia nei 12 mesi successivi dopo 4-6 settimane di terapia anti-aggredente (Classe IIa – LoE B).

— In tutti quei pazienti che hanno un DES (*drug eluting stent*) e che devono essere sottoposti a chirurgia urgente, è ragionevole sospendere la terapia con tienopiridine

(Prasugrel/Effient, Ticlopidina/Tiklid, Clopidogrel/Plavix) e mantenere l'aspirina. Le tienopiridine devono essere riprese quanto prima (Classe IIa – LoE C).

— L'utilità della rivascularizzazione non è stata bene stabilita in quei pazienti ad alto rischio ischemico (es. positività eco-dobutamina su almeno 5 segmenti) (Classe IIb – LoE C).

— L'utilità della rivascularizzazione non è stata bene stabilita in quei pazienti a basso rischio ischemico (es. positività eco-dobutamina su 1-4 segmenti) (Classe IIb – LoE B).

— NON utile la rivascularizzazione di routine in pazienti con CAD stabile (Classe III – LoE B).

— La chirurgia elettiva NON è raccomandata entro 4-6 settimane dall'impianto di un BMS o 12 mesi dall'impianto di un DES qualora sia necessaria la sospensione della terapia anti-aggredente (Classe III – LoE B).

— La chirurgia elettiva NON è raccomandata entro 4 settimane da una procedura di angioplastica (Classe III – LoE B).

Il ruolo dei beta-bloccanti nella riduzione del rischio ischemico

Un altro elemento chiave per il trattamento del paziente a rischio cardiaco da sottoporre a chirurgia non cardiaca è quello relativo alla terapia beta-bloccante, specialmente alla luce dei benefici indicati da una vasta letteratura e i dubbi generati dal POISE-trial (*Perioperative Ischemic Evaluation Trial*). I beta-bloccanti rappresentano un caposaldo nella prevenzione dell'infartomiocardico. Studi che hanno coinvolto migliaia di pazienti nel lungoperiodo hanno documentato il loro effetto protettivo (9-34). Le linee guida per il paziente coronaropatico in ambito extra chirurgico raccomandano fortemente il trattamento con beta-bloccanti sia in presenza di sindrome coronarica instabile che stabile. Altre forti raccomandazioni all'utilizzo di beta-bloccanti nel periorientorioriguardano i pazienti da sottoporre a chirurgia vascolare che abbiano fattori di rischio coronarico⁹⁻³⁴.

Raccomandazioni per terapia con beta-bloccanti:

— Dovrebbero essere assolutamente continuati in pazienti in terapia su indicazione AHA/ACCF (Classe I – LoE C).

— Probabilmente raccomandata, dosandoli sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa, in pazienti da sottoporre a chirurgia vascolare ad elevato rischio cardiaco o documentato ad uno stress test (Classe IIa – LoE B).

— Ragionevole, dosandoli sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa, in pazienti con almeno 1 fattore di rischio clinico da sottoporre a chirurgia vascolare (Classe IIa – LoE C).

— Ragionevole, dosandoli sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa, in pazienti con almeno 1 fattore di rischio clinico da sottoporre a chirurgia a rischio intermedio (Classe IIa – LoE C).

— La sua utilità è dubbia in pazienti con 1 fattore di rischio clinico in assenza di CAD da sottoporre a chirurgia a rischio intermedio o vascolare (Classe IIb – LoE C).

— La sua utilità è dubbia in pazienti senza fattori di rischio clinico da sottoporre a chirurgia vascolare (Classe IIb – LoE B).

— Non devono essere somministrati a pazienti con controindicazioni assolute ai beta-bloccanti (Classe III – LoE C).

— Probabilmente dannosi se somministrati ad alte dosi e senza dosarli su frequenza cardiaca, a pazienti con non assumono regolarmente beta-bloccanti (Classe III – LoE B).

Conclusioni

Sottoporre un paziente affetto da cardiopatia ischemica ad un intervento chirurgico, genera forti stati di “attivazione generale” condizionati da fondati timori per il rischi di morte e complicanze cardio-vascolare intra e post-operatorie. Molti anestesisti e chirurghi tendono a rifugiarsi nella ricerca di test di approfondimento diagnostico che però, spesso risultano negativi (pazienti con buona riserva funzionale) o inutili (pazienti che non possono essere sottoposti a chirurgia in regime di anti-aggregazione piastrinica dopo procedura di rivascularizzazione

miocardica). La richiesta di un approfondimento diagnostico ha senso se, e solo se, il risultato dell'esame è in grado di modificare il decorso del paziente studiato. La conoscenza e l'applicazione delle LG internazionali rappresenta, ad oggi, lo strumento più efficace per raggiungere un buon livello tra spesa sanitaria e risultato clinico efficace.

Bibliografia

1. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, *et al.* 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54: 13-118.
2. Poldermans D, BaxJJ, Boersma E, *et al.* Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of anaesthesiology (ESA).
3. European Heart Network. “Statistiche delle malattie cardiovascolari in Europa 2008”.
4. Lee TH *et al.* Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation* 1999; 100:1043-1049.
5. Katz RI, Barnhart JM, Ho G, *et al.* A survey on the intended purposes and perceived utility of pre-operative cardiology consultations. *Anesth Analg.* 1998;87:830-6.
6. Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, *et al.* A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol.* 1989;64:651- 4.
7. McFallsEO, *et al.* Coronary-artery revascularization before elective major vascular surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2795-2804.
8. Poldermans D, *et al.* A clinical randomized trial to evaluate the safety of a noninvasive approach in high-risk patients undergoing major vascular surgery: the DECREASE-V Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1763-1769.
9. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, *et al.* Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg.* 2009;249:921- 6.
10. LindenauerPK, Pekow P, Wang K, *et al.* Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major non-cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005;353:349-61.
11. DevereauxPJ, Yang H, Yusuf S, *et al.* Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371: 1839-47.
12. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, *et al.* Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ.* 2006;332:1482.

13. Yang H, Raymer K, Butler R, *et al.* The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J.* 2006;152:983–90.
14. Pasternack PF, Imparato AM, Baumann FG, *et al.* The hemodynamics of beta-blockade in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation.* 1987;76:III1–7.
15. Yeager RA, Moneta GL, Edwards JM, *et al.* Reducing perioperative myocardial infarction following vascular surgery: the potential role of beta-blockade. *Arch Surg.* 1995;130:869–72.
16. Raby KE, Brull SJ, Timimi F, *et al.* The effect of heart rate control on myocardial ischemia among high-risk patients after vascular surgery. *Anesth Analg.* 1999;88:477–82.
17. Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E, *et al.* Beneficial effects from beta-adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 1999;91:1674–86.
18. Zaugg M, Bestmann L, Wacker J, *et al.* Adrenergic receptor genotype but not perioperative bisoprolol therapy may determine cardiovascular outcome in at-risk patients undergoing surgery with spinal block: the Swiss Beta Blocker in Spinal Anesthesia (BBSA) study: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial with 1-year follow-up. *Anesthesiology.* 2007;107:33–44.
19. Brady AR, Gibbs JS, Greenhalgh RM, *et al.* Perioperative betablockade (POBBLE) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial. *J Vasc Surg.* 2005;41:602–9.
20. Auerbach AD, Goldman L. Beta blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *JAMA.* 2002;287: 1435–44.
21. Wallace A, Layug B, Tateo I, *et al.* McSPI Research Group. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology.* 1998;88:7–17.
22. Urban MK, Markowitz SM, Gordon MA, *et al.* Postoperative prophylactic administration of beta-adrenergic blockers in patients at risk for myocardial ischemia. *Anesth Analg.* 2000;90:1257–61.
23. Stevens RD, Burri H, Tramer MR. Pharmacologic myocardial protection in patients undergoing noncardiac surgery: a quantitative systematic review. *Anesth Analg.* 2003;97:623–33.
24. Devereaux PJ, Yusuf S, Yang H, *et al.* Are the recommendations to use perioperative beta-blocker therapy in patients undergoing noncardiac surgery based on reliable evidence? *CMAJ.* 2004;171:245–7.
25. Devereaux PJ, Beattie WS, Choi PT, *et al.* How strong is the evidence for the use of perioperative beta blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2005;331:313–21.
26. Miller DR, Martineau RJ, Wynands JE, *et al.* Bolus administration of esmolol for controlling the haemodynamic response to tracheal intubation: the Canadian Multicentre Trial. *Can J Anaesth.* 1991; 38:849–58.
27. McGory ML, Maggard MA, Ko CY. A meta-analysis of perioperative beta blockade: what is the actual risk reduction? *Surgery.* 2005;138:171–9.
28. Wiesbauer F, Schlager O, Domanovits H, *et al.* Perioperative betablockers for preventing surgery-related mortality and morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2007;104:27–41.
29. Redelmeier D, Scales D, Kopp A. Beta blockers for elective surgery in elderly patients: population based, retrospective cohort study. *BMJ.* 2005;331:932.
30. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, *et al.* Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;372:1962–76.
31. Kaafarani HM, Atluri PV, Thornby J, *et al.* Beta-blockade in noncardiac surgery: outcome at all levels of cardiac risk. *Arch Surg.* 2008;143:940–4.
32. Matyal R, Mahmood F, Panzica P, *et al.* Sex-related differences in outcome after high-risk vascular surgery after the administration of beta-adrenergic-blocking drugs. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008; 22:354–60.
33. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J.* 2007;28:3012–9.
34. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, *et al.* Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1622–32.

Dopo 20 anni di EVAR quali sono le indicazioni attuali?

G. BELLANDI, F. MAIOLI, F. TURINI, G. VENTORUZZO, S. CROCE

Introduzione

*S.C. Chirurgia Vascolare
AUSL8 - Ospedale San Donato - Arezzo*

Dalla prima esperienza di J.C. Parodi nell'Esclusione Endovascolare degli Aneurismi dell'Aorta Addominale (EVAR) sono passati 20 anni¹.

La metodica, inizialmente proposta come possibile soluzione in casi compassionevoli, nel tempo, con il perfezionamento di Devices, Materiali e Metodiche, è stata estesa a sempre maggiori fasce di pazienti, diventando in alcuni Centri l'indicazione di prima scelta.

Lo scopo ultimo del trattamento degli aneurismi dell'aorta addominale è quello di aumentare l'aspettativa di vita dei pazienti, riducendo il rischio di rottura, con il minor numero di complicazioni².

Le indicazioni, quindi non possono prescindere dalle caratteristiche anatomiche e dalle comorbidità del paziente che indirizzano la scelta del tipo di procedura e dell'eventuale materiale endoprotesico da utilizzare.

Considerazioni pre-intra e post-procedurali

Il primo step nella pianificazione di un intervento per AAA è la stratificazione del rischio in base alle comorbidità.

Vi sono varie metodiche per valutare il rischio di una data procedura in quel dato paziente.

Secondo l'esperienza monocentrica di Frazier et al.³, utilizzando il Glasgow, Leiden e SVS scoring, i pazienti possono essere divisi in due gruppi: uno a basso rischio, in cui si ha un eccellente outcome utilizzando un intervento open e non vi è alcun beneficio nella mortalità precoce utilizzando l'EVAR, ed un altro, ad alto rischio, in cui vi è un'alta mortalità con l'Open Surgery ed altresì un risultato ottimale con l'EVAR.

Esiste comunque una fascia di pazienti ad alto rischio in cui, secondo i risultati del Trial EVAR 2⁴, anche il trattamento con una metodica mini-invasiva come l'EVAR, non porterebbe ad un miglioramento della sopravvivenza rispetto alla Best Medical Therapy.

Molti Centri, compreso il nostro, non sono allineati a tale conclusione, dato che i risultati ottenuti, si discostano nettamente da quelli riportati dall'EVAR 2.

Il rischio di Rottura di un AAA deve essere rapportato all'aspettativa di vita del paziente determinata dalla sua età, dal suo stato cardio-vascolare, renale e dalle altre eventuali

Autore di contatto: G. Bellandi, S.C. Chirurgia Vascolare, Ospedale San Donato di Arezzo, Via P. Nenni 20, 52100 Arezzo. E-mail: guidobellandigmail.com

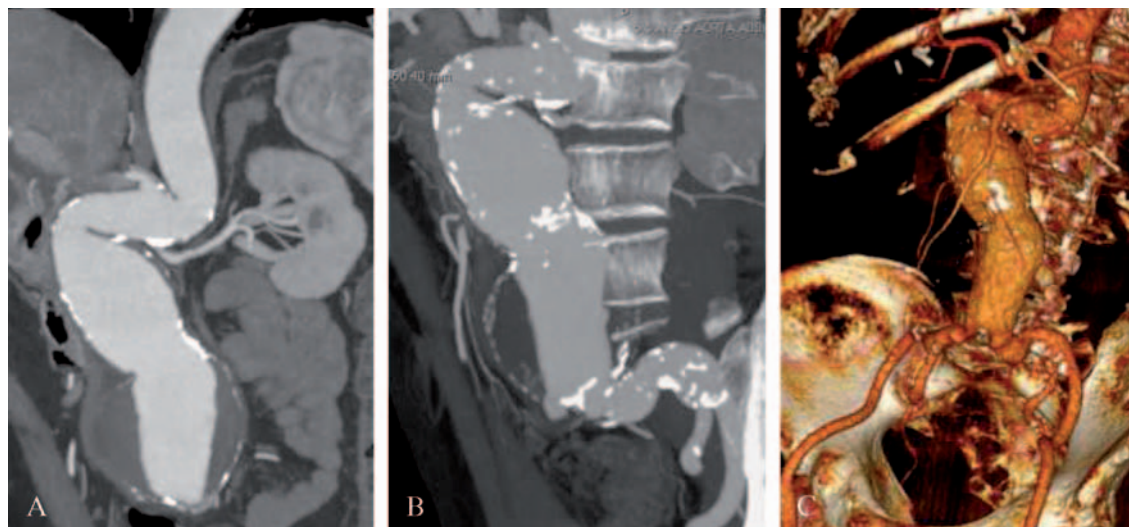


Figura 1. — AAA con spiccata angolazione del colletto ed aa. iliache.

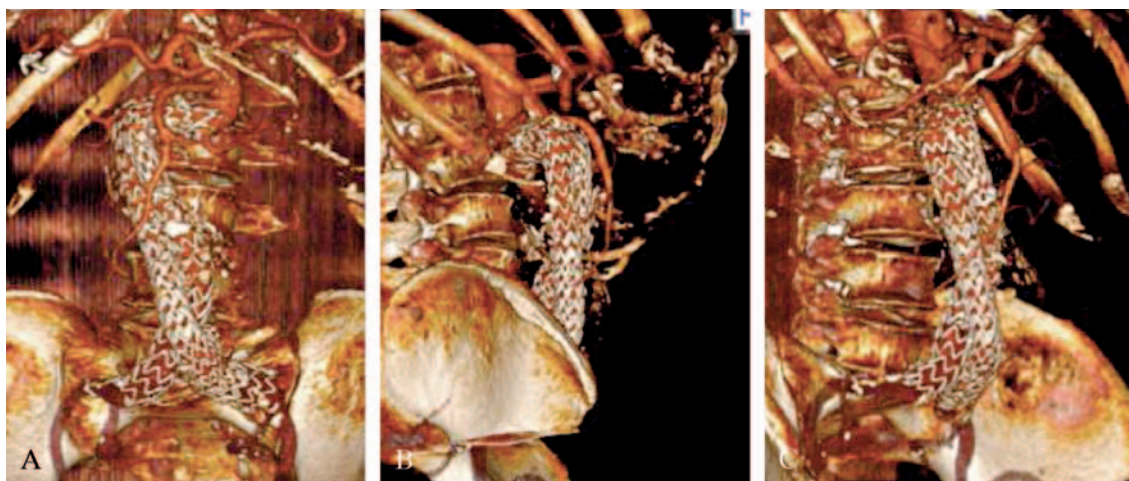


Figura 2. — EVAR AAA con spiccata angolazione del colletto ed aa. iliache

comorbidità presenti. I pazienti ad alto rischio possono avere un beneficio dall'EVAR solo se le varie comorbidità vengono trattate aggressivamente⁵. Se poi consideriamo la stratificazione del rischio in base alla morfologia, si deve ricordare come un'adeguata pianificazione dell'intervento e la scelta del device che meglio si adatta alla specifica anatomia in esame, risulti essenziale nel ridurre i problemi nella loro globalità. Si riduce così la Degenza, il tasso di Reinterventi, migliorando la Qualità della vita con un'ottimizzazione del rapporto Costo/Beneficio.

La Pianificazione va effettuata considerando tutti i parametri morfologici come: lunghezza, diametri, morfologia del colletto, dell'AAA, del lume residuo e non ultime le aa. Iliache sia come "distal landing zone", che come vasi di accesso.

Dobbiamo quindi scegliere l'endoprotesi che più si adatta al nostro paziente, dato che non esiste un tipo che possa essere utilizzata in tutti i casi⁶. Tenendo bene a mente le istruzioni per l'uso (IFU) che accompagnano ogni tipo di endoprotesi (colletto con lunghezza ≥ 15 mm. e diametro ≥ 18 ≤ 28 (18-

32) mm.. Se colletto prox. a conorovesciato, meno del 10% di incremento di diametro, nei primi 15 mm. Angolazione del colletto < 60°. No apposizione trombotica circolare > 2 mm. nelle zone di atterraggio) e che spesso vengono trascurate anche volutamente, non considerando che oltre all'immediato, deve essere assicurato un risultato anche nel tempo, specie nei pazienti a basso rischio chirurgico.

Le Endoprotesi attuali sono notevolmente evolute, permettendo di affrontare casi prima difficilmente risolvibili, mantenendo il risultato nel tempo.

Nella Figura 1 si riporta come esempio l'AngioTC di un paziente, il cui trattamento, dal punto di vista tecnico chirurgico open avrebbe posto pochi problemi attuativi, ma date le gravi problematiche respiratorie ci ha costretto ad un'EVAR. Oltre al problema del colletto notevolmente angolato, anche le aa. Iliache si presentano impegnative.

La scelta del tipo di endoprotesi e del delivery system, che deve avere una navigabilità eccellente e determinate modalità di posizionamento, è stata condizionata dalla morfologia dell'AAA.

Abbiamo optato per una Endurant Medtronic che secondo noi aveva le caratteristiche adeguate a questo caso utilizzando un posizionamento a branche sovrapposte per evitare angolazioni dell'Endoprotesi alla fine del colletto e la disposizione a bean legs delle branche per addolcire le angolazioni iliache (Figura 2).

Oggi esiste un ampio ventaglio di possibilità che permette di estendere l'applicazione dell'EVAR ad un maggior numero di anatomie complesse, naturalmente nei casi in cui vi sia l'indicazione (Fissazione sovra renale, Barbs sottorenali, SG riposizionabili, Limb con branca per ipogastrica, Reimpianto ipogastrica, SG Aorto-Uniliache, SG Fenestrate+Branched, Procedure Ibride come Debranching + SG).

L'EVAR dovrebbe essere utilizzata solo se è possibile assicurare un regolare Follow-up, dato che gli Endoleaks e Migrazioni esistono e vanno ricercati, per poter ottemperare all'assunto che ci siamo proposti sin dall'inizio.

TABELLA I. — *Casistica EVAR AAA S.C. Chirurgia Vascolare Osp. San Donato di Arezzo.*

<i>EVAR AAA (2005-2011)</i>	
— Pazienti (M/F)	268 (244/24)
— Età media (range)	74,8 (53-91)
— Diametro medio AAA (range)	57,4 (42-93)
— Alto rischio ASA III/IV (%)	106 (75,7%)
— Successo tecnico immediato	268 (100%)
— Proced. aggiuntive intraoperatorie	56 (20,8%)
— Mortalità intraoperatoria (%)	—
<i>Endoprotesi utilizzate</i>	N=268 (100%)
— Cook Zenith™	78 (29%)
— Cook Zenith Branched™	11 (4%)
— Cook Zenith Fenestrated™	5 (2%)
— Gore Excluder™	86 (32%)
— Medtronic Talent™	13 (5%)
— Medtronic Endurant™	21 (8%)
— Vascutek Anaconda™	24 (9%)
— Endologix™	11 (4%)
— Jotec E-Vita	19 (7%)
— Jotec E-Vita Fenestrated	1 (0,3%)
<i>Risultati a 30 giorni</i>	
— Pazienti	268
— Endoleak tipo 1 A (%)	1 (0,37%)
— Endoleak tipo 1 B (%)	—
— Endoleak tipo 2 (%)	55 (20,5%)
— Kinking e trombosi iliache (%)	1 (0,37%)
— Migrazioni	—
— Rottura dell'AAA	—
— Conversioni	—
— Mortalità	—
<i>Risultati a medio-lungo termine -</i>	
Follow up medio 29 mesi (range 1,2-131)	
— Riduzione della sacca media	14,99 mm
— Endoleak tipo 1 A (%)	3 (2,1%)
— Endoleak tipo 1 B (%)	3 (2,1%)
— Endoleak tipo 2 (%)	26 (9,7%)
— Stenting iliaca esterna	1 (0,37%)
— Emicolectomia	1 (0,37%)
— Conversione	1 (0,37%)
— Sacotomy	6 (2,24%)
— Embolizzazioni	1 (0,37%)
— Mortalità AAA correlata	—
— Mortalità non AAA correlata	33 (12,3%)

Se poi consideriamo che sebbene l'utilizzo dell'EVAR sia associato ad una minore mortalità perioperatoria ed a breve e medio termine, rispetto alla Chirurgia Open, nessuna differenza viene rilevata a lungo termine, risultando inoltre gravata da un mag-

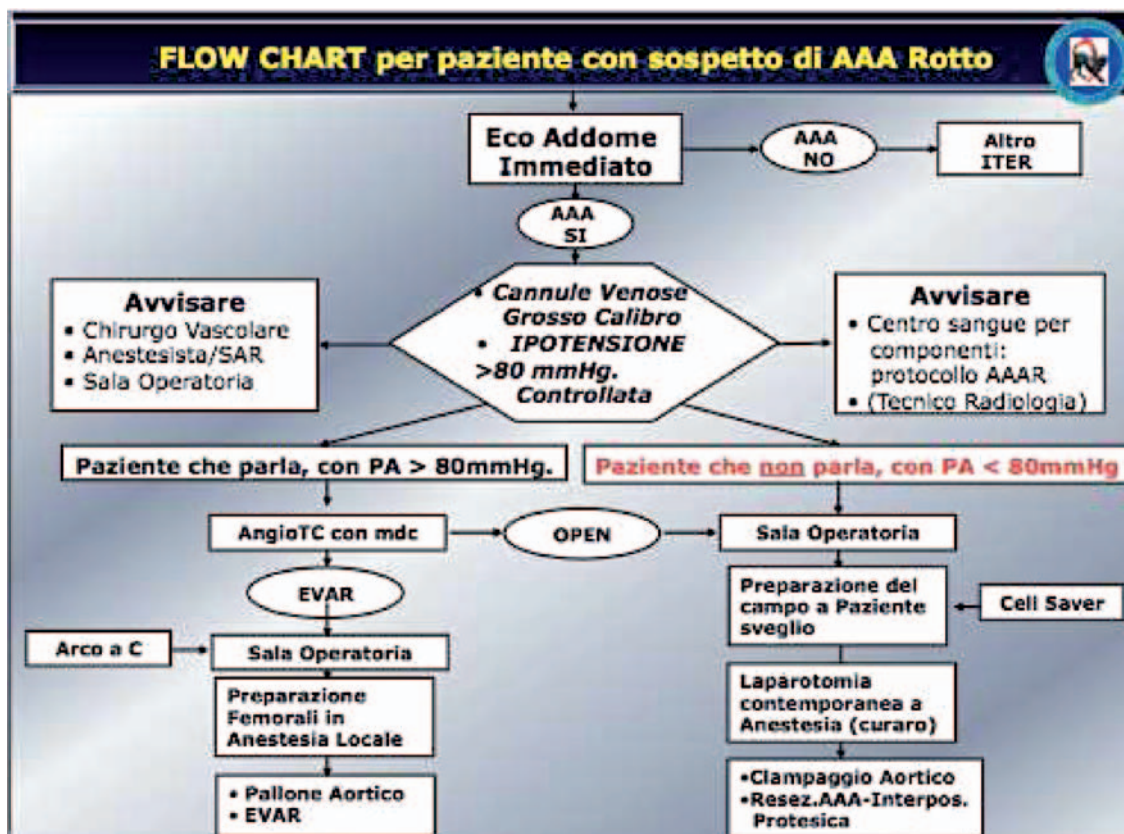


Figura 3.

gior numero di complicazioni, reinterventi e maggiori costi 7.

Quindi le indicazioni all'EVAR, specie nei pazienti idonei ad una chirurgia open, dovrebbero essere limitate a casi particolari ed in cui sia possibile applicare rigorosamente le IFU⁸ indicate dalle Ditte e dopo aver adeguatamente informato il paziente, condividendone le scelte proposte.

Nel nostro Centro non abbiamo mai seguito l'approccio di utilizzare l'EVAR in tutti i casi in cui ne esista la fattibilità anatomica.

Infatti il numero dei casi sottoposti ad EVAR non ha mai superato quelli operati con metodica Open, che eseguiamo con tecnica minilaparotomia. Così facendo i risultati dell'EVAR possono essere anche migliori di quelli riportati attualmente in letteratura.

Nella Tabella I sono riportate le caratteri-

stiche dalla popolazione sottoposta a EVAR e i risultati.

Conclusioni

Dalle risultanze delle ultime Review della Letteratura Internazionale, che condividiamo come Centro, le indicazioni all'EVAR negli AAA dovrebbero essere le seguenti: Pazienti ad alto rischio, Pazienti con Addome Ostile (considerare comunque la possibilità di un approccio retroperitoneale), Pazienti oltre i 70 aa., adeguati per la Chirurgia Aperta, solo se è possibile adottare le IFU, REVAR. Il tutto preceduto da un'accurata pianificazione preoperatoria e seguito da un regolare Follow-up. Non dovrebbe essere utilizzata occasionalmente, per superare le problematiche della Learning Curve (Figura 3).

Bibliografia

1. Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg.* 1991;5:491-9.
2. Longo GM, Eskandari MK. Overview of success of EVAR: progress to date. *SeminVasc Surg.* 2004;17:307-13.
3. Faizer R, DeRose G, Lawlor DK, Harris KA, Forbes TL. Objective scoring systems of medical risk: a clinical tool for selecting patients for open or endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2007;45:1102-1108.
4. EVAR trial participants. Endovascular aneurysm repair and outcome in patients unfit for open repair of abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 2): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;365:2187-92.
5. Mastracci TM, Greenberg RK, Hernandez AV, Morales C. Defining high risk in endovascular aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2010;51:1088-1095.
6. Lipsitz EC, Ohki T, Veith FJ. Overview of techniques and devices for endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *SeminIntervCardiol.* 2000;5:21-8.
7. United Kingdom EVAR Trial Investigators, Greenhalgh RM, Brown LC, Powell JT, Thompson SG, Epstein D, Sculpher MJ. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med.* 2010 May 20;362(20):1863-71.
8. Abbruzzese TA, Kwolek CJ, Brewster DC, Chung TK, Kang J, Conrad MF, LaMuraglia GM, Cambria RP. Outcomes following endovascular abdominal aortic aneurysm repair (EVAR): an anatomic and device-specific analysis. *J Vasc Surg.* 2008;48(1):19-28.

Analisi dei costi del trattamento endovascolare

S. MICHELAGNOLI, E. CHISCI, E. ROMANO, A. MOLISSO, L. ERCOLINI

Il trattamento endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale (EVAR) è emerso come alternativo a quello tradizionale chirurgico in particolare in pazienti considerati ad alto rischio operatorio. L'EVAR ha aspetti positivi quali la mini-invasività e la ridotta morbi-mortalità perioperatoria. Sia il Dream Trial che l'EVAR 1 trial hanno dimostrato un beneficio sulla morbi-mortalità dell'EVAR rispetto al trattamento chirurgico tradizionale in pazienti fit a 30 giorni dall'intervento.^{1,2} Tuttavia tale beneficio visto a breve termine non è stato confermato nei risultati a lungo termine.^{3,4} Dunque l'affidabilità nel lungo periodo associata alla presenza di una più alta incidenza di re-interventi ed a un follow-up oneroso e complesso sono i lati controversi della procedura di EVAR. Su questi aspetti clinici si devono sommare i dati concernenti i costi di entrambe le procedure che vanno analizzati per capire la reale costo-efficacia di una o l'altra procedura di trattamento di aneurisma dell'aorta addominale sottorenale. La questione costo-efficacia è oggi molto dibattuta soprattutto alla luce di budget aziendali sempre più contenuti.

I dati del Dream Trial⁵ hanno evidenziato come l'EVAR ha un costo diretto maggiore (€18,179 vs. €13,886) pari a €4293 rispetto

*Azienda Sanitaria di Firenze
Struttura Complessa di Chirurgia Vascolare
Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze*

alla chirurgia tradizionale ad un anno di follow-up; gli autori concludono il loro studio affermando che l'uso routinario dell'EVAR in pazienti fit per entrambe le tecniche non risulta in un guadagno delle QALY (Quality Adjusted Life Years) provvedendo solo un marginale beneficio di sopravvivenza associato ad un sostanziale, se non proibitivo aumento dei costi. Più recentemente al venticinquesimo congresso della Società Europea di Chirurgia Vascolare (ESVS) sono stati presentati i dati dell'OVER trial (Open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm).⁶ Su 881 pazienti, seguiti per due anni, lo studio ha dimostrato che i costi delle due tecniche erano sostanzialmente sovrapponibili – costi totali per EVAR \$ 75362, chirurgia tradizionale \$ 82221 (p=0.29).

In una recente review⁷, su costi associati al trattamento endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale sottorenale è stato riportato che il trattamento chirurgico tradizionale ha un miglior rapporto costo-efficacia rispetto all'EVAR se analizzato sulla base di una media di pazienti considerati fit per entrambe le tecniche chirurgiche. Tuttavia se l'analisi dei costi si spostava su

Autore di contatto: S. Michelagnoli, Azienda Sanitaria di Firenze, Struttura Complessa di Chirurgia Vascolare, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze

sottogruppi di pazienti ad alto rischio di mortalità peri-operatoria l'EVAR aveva un miglior rapporto costo-efficacia della chirurgia tradizionale. Gli Autori⁷ inoltre hanno analizzando diverse variabili ed hanno individuato alcuni punti che se modificati potrebbero rendere la procedura di EVAR più appetibile in termini di costo-efficacia rispetto alla chirurgia tradizionale:

— ridurre i costi diretti correlati alla procedura (selezione e corretto utilizzo dei materiali);

— applicare tutte le strategie operatorie affinché i reinterventi siano meno frequenti;

— rendere il follow-up meno intensivo.

La scelta della metodologia di trattamento per un aneurisma dell'aorta addominale deve maturare dopo un'attenta analisi delle comorbilità associate del paziente, della aspettanza di vita e dall'anatomia aortica.

Il primo punto per ridurre i costi è l'appropriatezza dell'indicazione chirurgia tradizionale vs EVAR o addirittura vs la palliazione. Se un paziente è giovane con basso rischio operatorio, alta aspettanza di vita (>10 anni) il trattamento di scelta sarà la chirurgia tradizionale perché quella tecnica dotata di maggiore affidabilità nel lungo termine. Se la scelta invece cade su una procedura EVAR a questo punto, devono essere considerati altri fattori. La scelta del device è fondamentale perché le protesi in commercio, sono differenti con peculiarità che si adattano meglio ad alcune anatomie e peggio ad altre. L'operatore deve conoscere i materiali e i costi associati per scegliere appropriatamente i devices meno costosi a parità di sicurezza per il paziente.

La procedura deve essere eseguita step by step da personale che abbia acquisito l'adeguata expertise, per poter così minimizzare errori. Questo permetterà insieme al planning pre-operatorio dell'impianto, di azzerare l'utilizzo di cuffie ed estensioni estremamente costose o di qualsiasi altra manovra aggiuntiva non strettamente indicate dalla patologia in atto (stenting renale, embolizzazione ipogastrica...). Contemporaneamente l'operatore dovrà razionalizzare l'utilizzo del materiale ancillare quali in-

tronduttori – guide – palloni – stent - perché questi materiali hanno dei costi che alla fine della procedura possono non essere influenti (stent ricoperti vs stent non ricoperti variano tra 2000-2300 euro e 650-1000 euro; un catetere angiografico pig-tail vs pig-tail centimetrato costa 10 volte meno, ecc...).

Un costo non indifferente per l'EVAR scaturisce dal follow-up che a oggi prevede angio-TC (gold-standard) ed ecocolorDoppler ripetuti. L'angio TC in termini di costi economici vale più dei due terzi di tutti i costi del follow-up.⁸ E' pertanto necessario ottimizzare anche la spesa del follow-up rendendola più leggera rimuovendo l'uso routinario dell'angio-TC senza perdere in sicurezza per il paziente. La tecnologia degli ultimi anni ci ha permesso di migliorare da una parte l'ecocolorDoppler rendendola sempre più metodica accurata ed affidabile e dall'altra l'introduzione della Dyna-CT che secondo alcuni autori potrebbe presto rimpiazzare l'angio-TC riducendo così costi, radiazioni e nefro-tossicità per il paziente.⁹

In conclusione, l'EVAR non può essere routinariamente offerto a ogni paziente con aneurisma dell'aorta addominale e a oggi, la chirurgia tradizionale è da ritenersi la tecnica di riferimento non solo per i risultati clinici ma anche considerando un'analisi dei costi medi a lungo termine. Un'appropriatezza selezione del paziente, l'expertise dell'operatore, il planning pre-operatorio, la conoscenza dei materiali e una modifica del follow-up a favore della Dyna CT ed ecocolorDoppler possono rendere la procedura di EVAR cost-effective in casi selezionati (e.g. pazienti ad alto rischio chirurgico).

Bibliografia

1. Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, *et al.* A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004;351: 1607-18.
2. Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, *et al.* Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:843-8.

3. Blankensteijn JD, De Jong SECA, Prinssen M, *et al.* Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2005;352:2398-405.
4. EVAR trial 1 collaborators. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:2179-86.
5. Prinssen M, Buskens E, de Jong SE, *et al.* Cost-effectiveness of conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: Results of a randomized trial. *J Vasc Surg* 2007;46:883-90.
6. Lederle FA. Cost-effectiveness of open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysm: Results of a Multicenter Randomized Trial (OVER trial). Presented at the XXV ESVS annual meeting in Athens 23/9/11 (abstract meeting book).
7. Chambers D, Epstein D, Walker S, *et al.* Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model. *Health Technology Assessment* 2009; Vol. 13: No. 48
8. Prinssen M, Wixon CL, Buskens E, Blankensteijn JD. Surveillance after endovascular aneurysm repair: diagnostics, complications, and associated costs. *Ann Vasc Surg*. 2004;18:421-7.
9. Nordon IM, Karthikesalingam A, Hinchliffe RJ, *et al.* Secondary interventions following endovascular aneurysm repair (EVAR) and the enduring value of graft surveillance. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39:547-54.

Standard infermieristici nel trattamento del paziente con ulcere cutanee

B. GUASTI

La raccolta dati è il primo passo per un inquadramento corretto del danno tissutale, per capirne la gravità ed avere un'indicazione dell'eziologia. Più sappiamo, quindi più dati rileviamo, più saremo facilitati nella scelta della medicazione corretta. Non basta valutare soltanto la lesione, ma è fondamentale anche la valutazione del paziente. Un approccio globale è necessario per avere una valida raccolta dati.

Valutazione della lesione

- Sede.
- Dimensione e profondità: misurare o riprodurre la superficie dell'ulcera; misurare la profondità.
- Caratteristiche del fondo: valutare la presenza di tessuto necrotico o di granulazione, fibrina, equilibrio biochimico, disfunzioni cellulari, carica batterica.
- Caratteristiche bordi: valutare la presenza di aree sottominate e la situazione dei margini.
- Essudato: valutare la quantità, le caratteristiche e l'odore.
- Aspetto della cute perilesionale: valutare il colore e la presenza di macerazione.
- Dolore.

Autore di contatto: B. Guasti, Collaboratore Professionale Sanitario, Esperto in Wound Care, AOU-Careggi, Firenze

*Collaboratore Professionale Sanitario
Esperto in Wound Care, AOU-Careggi, Firenze*

Valutazione del paziente

Esaminare il paziente nel suo insieme per valutare e/o correggere fattori che influenzano il processo di riparazione tissutale:

- Malattie sistemiche correlate (come aterosclerosi, diabete, m. autoimmunitarie, insuff. renale/epatica/respiratoria, ecc.)
- Terapie farmacologiche: (ad esempio steroidi, immunosoppressori, antitumorali, ecc.)
- Stato nutrizionale (insuff. apporto proteico e/o vitaminico)
- Perfusione/ossigenazione tissutale (se insufficienti, il dolore è spesso "importante").

Detersione

- Passaggio obbligatorio prima di ogni trattamento (rimuove i residui di medicazione, diminuisce la carica batterica superficiale, ecc.)
- Raccomandate soluzione salina e acqua sterile ad ogni cambio medicazione
- Agenti antisettici non raccomandati a causa della tossicità sul tessuto di granulazione sano, come:
 - 1) Perossido di idrogeno.
 - 2) Iodopovidone.

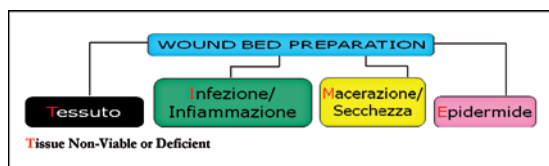


Figura 1.

- 3) Acido acetico.
- 4) Clorexamide.
- 5) Soluzioni ad alta concentrazione di ipoclorito di sodio.

Wound bed preparation

Di recente acquisizione, il concetto di wound bed preparation o preparazione del letto di ferita, suggerisce agli operatori un approccio completo alla gestione del paziente con lesioni cutanee, rimuovendo le barriere locali alla guarigione e stimolando i processi di riparazione tissutale, in modo da trarre il massimo beneficio dai trattamenti adottati.

Obiettivo della WBP è la conversione del microambiente cellulare e molecolare di ulcere croniche in uno tipico di ferite acute in via di guarigione.

L'acronimo TIME (**T**=Tissue non-viable or deficient, **I**=Infection or inflammation, **M**=Moisture imbalance, **E**=Epidermal margin - non advancing or undermined) permette di applicare questo concetto nella cli-

nica nel modo migliore, riducendo edema ed essudato, controllando la carica batterica e, cosa importante, correggendo le anomalie che concorrono ad una guarigione non corretta. Il tutto per facilitare il fisiologico processo di guarigione.

Gli operatori possono utilizzare la struttura TIME anche per la valutazione dell'efficacia degli interventi terapeutici. Uno solo di essi può interessare più di un elemento della struttura, per es. lo sbrigliamento non rimuoverà solo il tessuto necrotico, ma ridurrà anche la carica batterica.

Punti chiave

1. La preparazione del letto della ferita non è un concetto "statico", ma in continua e rapida evoluzione.
2. Esistono quattro fattori nella preparazione del letto di ferita, che interessano le diverse anomalie patofisiologiche alla base delle ferite croniche.
3. La struttura TIME può essere utilizzata per l'applicazione in clinica dei principi della wound bed preparation (Figura 1).

Tissue non-viable or deficient

Debridement iniziale:
— Tessuto necrotico.

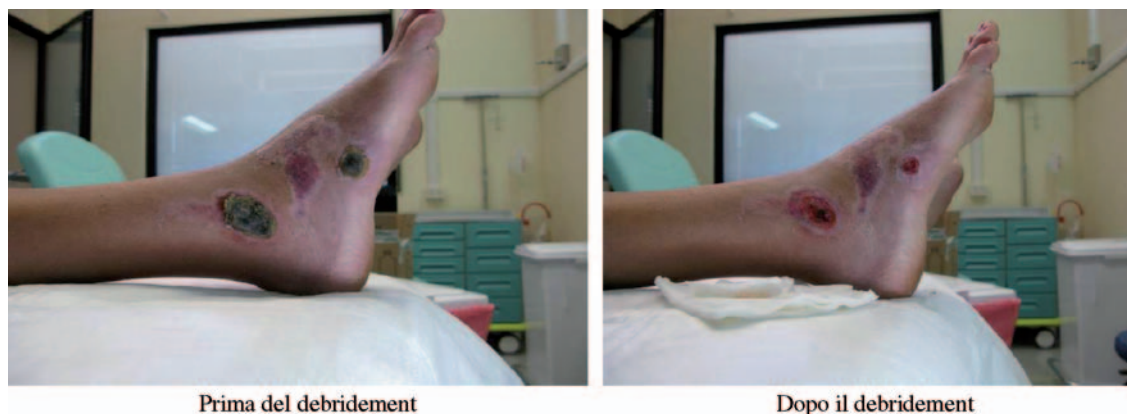


Figura 2.



Figura 3. — Esempi di lesioni infette dove è presente arresto del processo di guarigione e deterioramento della lesione.

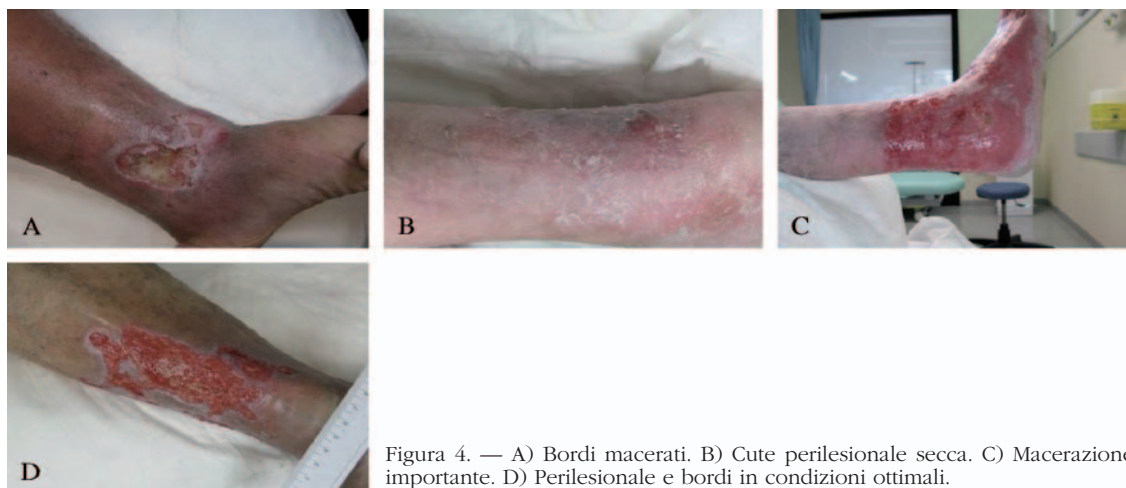


Figura 4. — A) Bordi macerati. B) Cute perilesionale secca. C) Macerazione importante. D) Perilesionale e bordi in condizioni ottimali.

- Carica batterica eccessiva.
- Carico cellulare senescente/necrotico.

Debridement di mantenimento:

- Aspetto e vitalità del letto di ferita (Figura 2).

Infection or Inflammation

- Arresto del processo di guarigione
- Deterioramento della lesione (Figura 3)
- Gli antibiotici non sistemici non riducono in modo efficace la carica batterica nel tessuto di granulazione
- Opzioni terapeutiche:
 - 1) Favorire capacità difensive dell'ospite
 - 2) Debridement
 - 3) Detersione
 - 4) Medicazioni antimicrobiche

Moisture imbalance

- Raggiungere il giusto grado di umidità locale attraverso la gestione dell'essudato
- L'ambiente umido è necessario per favorire granulazione e riepitelizzazione
- Molte medicazioni combinano l'azione della WBP ed il controllo dell'essudato
- Evitare la disidratazione del letto di lesione
- Evitare la macerazione della cute perilesionale

Epidermal Margin - non advancing or undermined

Il processo di riepitelizzazione può essere ostacolato in modo indiretto, a causa di alterazioni della matrice cellulare o ischemia, che inibiscono la migrazione dei cheratino-



Figura 5. — Lesioni di varia eziologia con margini in fase di riepitelizzazione.



Figura 6. — A) Lesione traumatica post debridement chirurgico; B) Ipergranulazione; ostacolo indiretto alla migrazione dei cheratinociti. C) Trattando la causa dell'ostacolo la riepitelizzazione riparte.

citi, o in modo diretto, a causa di difetti della regolazione o di una alterata mobilità o adesione dei cheratinociti (Figura 5, 6).

le barriere che rallentano o impediscono i processi riparativi.

Medicazioni

La scelta del trattamento dipende dal tipo di tessuto presente sull'ulcera e dallo stato della cute perilesionale. Utilizzare medicazioni in grado di mantenere un ambiente umido sul letto di lesione (medicazioni avanzate) favorisce:

- Migrazione cellulare fisiologica.
- Neoformazione matrice extracellulare.
- Promozione debridement autolitico.
- Riduzione sintomatologia dolorosa.

Conclusioni

Il concetto di wound bed preparation ci permette di razionalizzare l'approccio terapeutico alle ferite croniche, a tutto vantaggio del paziente. Il suo approfondimento ci consentirà di sviluppare una strategia a lungo termine, per affrontare con successo

Bibliografia

1. Rodeheaver GT. Wound cleansing, wound irrigation, wound disinfection. In: Krasner D, Kane D, editors. *Chronic Wound Care: A Clinical Source Book for Healthcare Professionals*. Wayne, PA: Health Management Publications, Inc., 1997: 97-108 [LIT REV].
2. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2000.
3. European Wound Management Association (EWMA). *Position Document: Wound Bed Preparation in Practice*. London: MEP Ltd, 2004.
4. Sibbald RG, Williamson D, et al. Preparing the wound bed-debridement, bacterial balance and moisture balance. *Ostomy/Wound Manage* 2000; 46(11): 14-35.
5. Bowler PG, Duerden BL, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 244-69. [LIT REV]
6. Agren MS, Karlsmark T, Hansen JB, Rygaard J. Occlusion versus air exposure on full-thickness biopsy wound. *J Wound Care* 2001; 10(8): 301-4.
7. Winter Gd, Scales JT. Effect of air drying and dressing on the surface of a wound. *Nature* 1963; 197: 91. [EXP]
8. Gorse GJ, Messner RL. Improved pressure sore healing with hydrocolloid dressings. *Arch Dermatol* 1987; 123: 766-71. [RCT]
9. Vranckx jj, Slama J, Preuss S, et al. Wet wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 1680-7. [CLIN S].

Rete territoriale per il trattamento delle ulcere croniche

F. FALCIANI

Il problema delle lesioni cutanee croniche è drammatico sul piano sanitario ed economico per la sua valenza epidemiologica e demografica. Nella Regione Toscana nel 2006 è stato rilevato che il 35% della popolazione assistita dal SSN in ambito ospedaliero, territoriale ed RSA, è affetto da ulcera cutanea; nel 20% dei casi si tratta di UdP e nel 15% di lesioni di altra natura; nell'Azienda Sanitaria Firenze si rileva che nei Servizi territoriali il 37% dei pazienti è assistito per ulcere cutanee e che il 45% del tempo infermieristico degli Infermieri dei Servizi di assistenza domiciliare è dedicato al trattamento di ulcere cutanee.

Per rispondere ad un problema cronico di salute come le ulcere cutanee occorre presidiare le seguenti 3 dimensioni:

— *Integrazione assistenziale*, intesa come coerenza tra ciò che è stato progettato con ciò che viene realizzato;

— *Coordinamento dell'assistenza*, inteso come modalità con cui il Progetto Assistenziale è seguito da tutti i soggetti coinvolti;

— *Continuità assistenziale*, intesa come l'estensione del Progetto Assistenziale in tutti gli ambiti di svolgimento

L'infermiere nell'ambito del wound care ha conoscenze di base sul trattamento delle ulcere per poter:

Osservatorio Lesioni Cutanee dell'Azienda Sanitaria Firenze

- garantire una continuità nel percorso;
- cogliere i segnali che richiedono l'intervento di altre figure specialistiche;
- attivare e facilitare l'iter diagnostico assistenziale personalizzato.

L'infermiere con competenze avanzate in wound care, in possesso di un Master clinico dedicato, ha funzioni riguardanti la clinica, la consulenza, la formazione, la ricerca e la crescita professionale personale e dei colleghi.



Figura 1.

Autore di contatto: F. Falciani, Osservatorio Lesioni Cutanee, dell'Azienda Sanitaria Firenze



Figura 2.

Nell'Azienda Sanitaria Firenze, per l'assistenza ai pazienti con lesioni cutanee, sono presenti, in ambito ospedaliero e di equipe di cure primarie le figure dell'Infermiere Professionale, che possiede competenza-esperienza clinica significativa specifica,

e l'Infermiere esperto in wound care con competenze acquisite in un percorso di formazione post-base e/o master specifico. Inoltre già dal 2005 è attivo l'Osservatorio Infermieristico delle lesioni cutanee che segue fondamentalmente 3 linee di indirizzo:

- organizzativo gestionale;
- clinica di consulenza;
- formazione e ricerca.

Tutto ciò ha permesso la realizzazione della rete territoriale e ospedaliera costituita da 2 Infermiere dedicate che lavorano a tempo pieno all'Osservatorio Lesioni Cutanee, 5 Infermieri Referenti ospedalieri (1 per ogni Presidio Ospedaliero), 30 Infermieri Referenti dei Servizi di Assistenza Infermieristica Territoriale e 3 Infermieri Referenti degli Hospice.

L'informatizzazione sia a livello ospedaliero che territoriale ha inoltre contribuito a garantire la continuità assistenziale ospedale/territorio permettendo la trasmissione di informazioni relative alla prevenzione e trattamento delle ulcere cutanee in maniera immediata ed uniforme, oltre che ad una

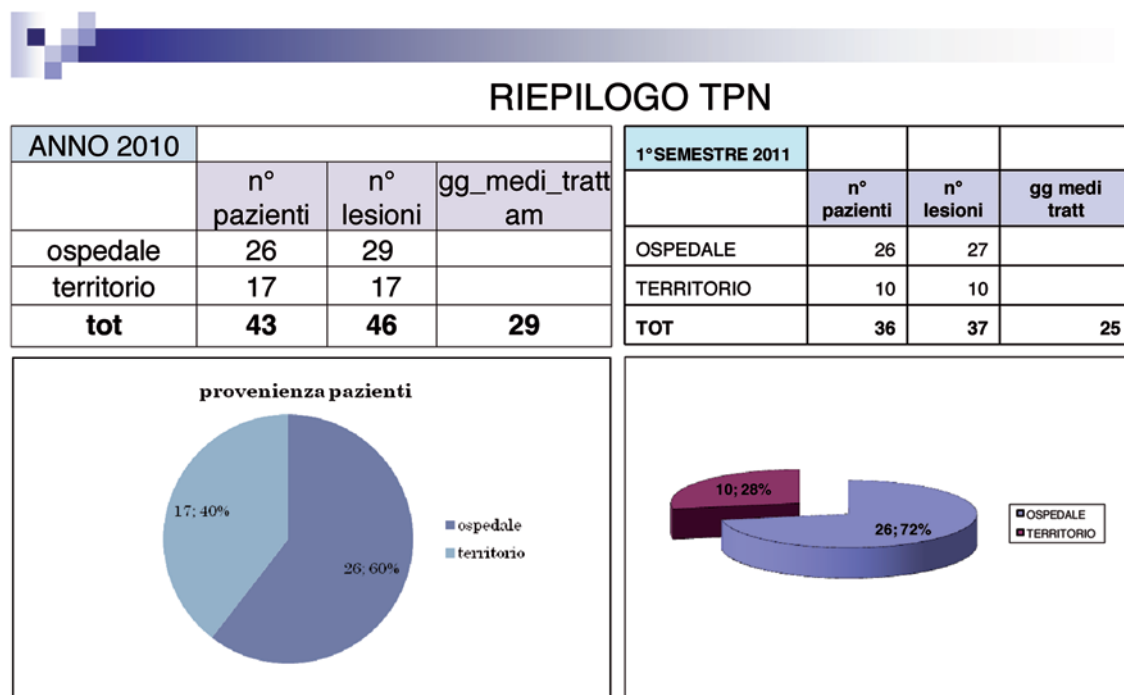


Figura 3.

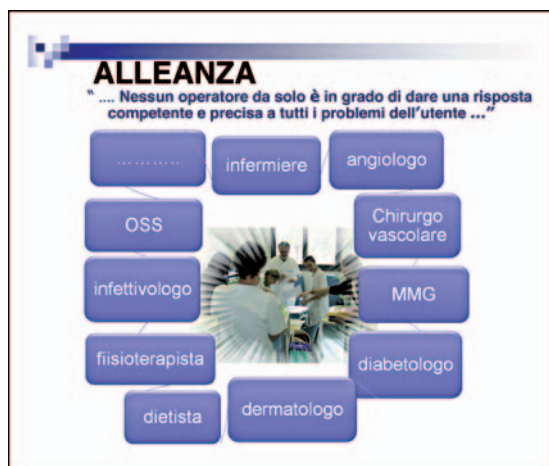


Figura 4.

tempestiva risposta al paziente ricoverato che necessita di ausili e presidi per la prevenzione ed il trattamento che vengono richiesti già al momento del ricovero prima della dimissione.

Nel paziente ricoverato le informazioni inerenti la prevenzione ed il trattamento di una lesione cutanea, vengono riportate sulla scheda finale della gestione del paziente con lesione ed inviata al Team di coordinamento delle dimissioni complesse che invia il paziente o a strutture convenzionate di low care o al territorio, inteso come domicilio con dimissione del paziente o equipe di cure primarie che prende in carico il paziente fino alla sua dimissione; anche

il paziente inviato in low care, al termine del programma prestabilito viene rivalutato e può essere inviato ad una nuova low care o al territorio.

Un esempio significativo di continuità assistenziale è ben comprensibile nella attuazione del percorso aziendale per il trattamento del paziente con ulcera in terapia a pressione negativa (TPN), che ha permesso, già dal 2009, di trattare al proprio domicilio pazienti che necessitano di questa terapia avanzata per il trattamento delle lesioni cutanee. Sono stati progettati e messi in atto due percorsi differenziati, uno per il paziente che inizia il trattamento con TPN in ospedale durante il ricovero e continua il trattamento a domicilio ed uno per i pazienti che iniziano il trattamento TPN direttamente a livello domiciliare

I dati rilevati ed i risultati raggiunti ci incoraggiano a proseguire nel percorso intrapreso; nell'anno 2010 sono stati trattati 43 pazienti per il 60% provenienti dall'ospedale e per il 40% dal territorio; nel 1° semestre del corrente anno sono stati trattati 36 pazienti, 72% provenienti dall'ospedale e 28% dal territorio

La rete si integra inoltre con tutte le figure coinvolte nel trattamento delle lesioni cutanee poiché *"Nessun operatore da solo è in grado di dare una risposta competente e precisa a tutti i problemi dell'utente ..."* e solo così è possibile rispondere in maniera efficace ed appropriata ad un problema cronico di salute.