

Successo primario e restenosi dopo angioplastica coronarica: è possibile oggi l'adozione di definizioni univoche?

CARLO DI MARIO* - HANS E. LUIJTEN** - PATRICK W. SERRUYS

La crescente diffusione degli interventi di angioplastica coronarica transluminale per via percutanea (PTCA) rende sempre più indispensabile l'uso di un linguaggio comune nell'analisi dei risultati immediati ed a distanza tale procedura.

A tal fine analizzeremo dapprima le numerose, diverse definizioni utilizzate per identificare il successo primario e la restenosi dopo PTCA e proporremo in seguito alcune linee guida all'adozione di criteri univoci.

1) Criteri basati sulla valutazione dei sintomi

Anche se la scomparsa dell'angina deve essere considerata uno degli scopi principali della PTCA, i criteri fondati sulla sola valutazione sintomatologica abitualmente sottostimano la reale incidenza di restenosi^{1,2}; l'uso di una valutazione esclusivamente clinica espone tuttavia anche all'errore inverso: Kent³ rileva una scomparsa della sintomatologia anginoso solo nell'80-85% dei pazienti in cui si documenta un successo angiografico.

2) Criteri emodinamici

La riduzione o la scomparsa del gradiente pressorio transtenotico erano considerati elementi fondamentali nella valutazione dei risultati della PTCA nel periodo immediatamente successivo alla sua introduzione.

Attualmente, invece, la progressiva miniaturizzazione del catetere a palloncino ha reso dubbia l'accuratezza delle registrazioni pressorie ottenute nel corso della procedura: un ridotto diametro del lume del catetere a palloncino induce infatti una peggiore trasmissione idraulica⁴. Inoltre, poiché il catetere

da dilatazione posizionato al di là della stenosi conserva comunque un suo diametro, è evidente che il gradiente transtenotico misurato sovrastima la reale caduta pressoria attraverso la stenosi in maniera tanto più accentuata quanto maggiore è il rapporto tra diametro del catetere e minimo diametro del lume vasale⁵⁻⁷.

Sigwart et al.⁴ hanno misurato il gradiente transtenotico in 7 pazienti sia tramite gli abituali cateteri a palloncino che usando cateteri appositamente costruiti che portavano all'estremità distale trasduttori pressori ultraminaturizzati ad alta fedeltà. I gradienti transtenotici valutati in questo secondo modo risultavano marcatamente inferiori a quelli registrati con i convenzionali cateteri a palloncino, sia prima che dopo l'angioplastica. La differenza era essenzialmente legata all'uso di un catetere con un calibro minore rispetto ai cateteri a palloncino convenzionali (0,7 mm contro 1,0-1,2 mm) ed all'utilizzo di un trasduttore posto alla estremità invece della abituale trasmissione idraulica.

Serruys et al.⁷ hanno recentemente dimostrato, determinando il flusso nella vena cardiaca magna in corso di angioplastica sull'arteria discendente anteriore, che il valore assoluto del gradiente transtenotico valutato tramite il catetere a palloncino sovrastimava sistematicamente il gradiente teorico calcolato in base alle leggi della dinamica dei fluidi. In conclusione la misurazione convenzionale tramite catetere dilatatore del gradiente attraverso una stenosi (o restenosi) coronarica non riflette in maniera sufficientemente accurata il significato emodinamico della lesione coronarica per poter basare su tale dato i concetti di successo primario o restenosi. Tuttavia la misurazione delle pressioni transtenotiche in corso di angioplastica conserva an-

* Il Dr. Carlo Di Mario, attualmente research-fellow presso il Laboratorio di Emodinamica del Thoraxcenter di Rotterdam, lavora presso il Presidio Ospedaliero dell'U.S.S.L. n. 19, Div. di Cardiologia, Cittadella (PD).

** Il Dr. Hans E. Luijten beneficia del grant n. 85-118 della Dutch Heart Foundation.

From the Catheterization Laboratory, Thoraxcenter, Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands

Lavoro pervenuto in Redazione il 17 novembre 1986. Accettato per la pubblicazione il 21 gennaio 1987.

Per la corrispondenza rivolgersi a: Patrick W. Serruys, M.D., F.A.C.C. Catheterization Laboratory, Thoraxcenter, P.O. Box.1738, 3000 DR Rotterdam (The Netherlands).

cora un significato clinico: è ovvio infatti che una marcata riduzione del gradiente transtenotico dopo angioplastica, indipendentemente dal catetere usato per la misurazione, può ancora essere un valido indice di successo della PTCA. Inoltre Leimgruber et al.⁸ hanno dimostrato una significativa differenza nelle percentuali di restenosi nei gruppi con gradiente residuo dopo PTCA $> 0 < 15$ mmHg: una restenosi era presente nel 38% dei pazienti con gradiente residuo > 15 mmHg contro il 26% in caso di riduzione del gradiente transtenotico al di sotto di tale limite.

3) Criteri basati sulla valutazione della dinamica ventricolare sinistra e della perfusione miocardica dopo sforzo

La ventricolografia radionuclidica e la scintigrafia con Tallo²⁰¹ in corso di test da sforzo sono sempre più diffusamente utilizzate nella valutazione seriata del paziente sottoposto ad angioplastica coronarica. Tuttavia il ricorso a metodiche in grado di valutare in modo assai sensibile le alterazioni della dinamica ventricolare sinistra e della perfusione miocardica indotte dallo sforzo presenta una sostanziale limitazione concettuale: il risultato della PTCA non è la completa eliminazione della stenosi ma piuttosto l'incremento della riserva di flusso coronarico, con la possibilità che persista una riduzione del flusso massimale anche dopo PTCA efficace².

Non stupisce dunque che Rosing et al.⁹ rilevino una scintigrafia perfusoria da sforzo alterata nel 52% dei pazienti in cui l'angioplastica era considerata efficace sulla base del riscontro angiografico. Nonostante le difficoltà sopradescritte è indiscutibile l'utilità clinica delle metodiche scintigrafiche da sforzo nei pazienti sottoposti ad angioplastica, anche a fini prognostici. Wijns et al.¹⁰ hanno infatti dimostrato che la valutazione precoce tramite scintigrafia perfusoria da sforzo con Tallo²⁰¹ dopo un'angioplastica considerata efficace sulla base della valutazione angiografica al termine della procedura ha un alto valore predittivo nell'individuazione della restenosi e della ricomparsa di angina a distanza; assai scarsa si dimostrava invece in tale lavoro la capacità predittiva del test da sforzo massimale, symptom-limited al cicloergometro. Il rilievo che il 60% dei pazienti con scintigrafia eseguita precocemente alterata divenga sintomatico a 4-6 mesi dalla PTCA viene attribuito dagli AA. alla capacità del test di svelare una parziale restenosi già intervenuta nel breve periodo intercorrente tra l'angioplastica e la valutazione scintigrafica ed all'individuazione dei casi in cui persisteva un discreto grado di stenosi anche dopo una dilatazione considerata efficace sulla base dei comuni criteri angiografici.

4) Criteri angiografici

Sulla base di quanto detto, la valutazione angiografica sembra rimanere il metodo più affidabile per valutare i risultati immediati ed a distanza dall'angioplastica coronarica, nonostante la possibile inaccuratezza della misurazione del diametro vasale immediatamente dopo PTCA per la presenza di contorni irregolari della parete vascolare legati alle alterazioni (microdissezioni) indotte dalla procedura¹¹.

Meier¹² sottolinea che la valutazione diretta della stenosi in varie proiezioni rappresenta la tecnica migliore e più ampiamente praticabile per identificare la gravità anatomica della stenosi coronarica dopo PTCA. Tuttavia la valutazione visiva diretta della gravità delle stenosi coronariche con le convenzionali metodiche cineangiografiche ha varie limitazioni: sono infatti a tutti note la marcata variabilità intra ed interosservatore^{13,14} e la imperfetta correlazione con i rilievi anatomico-patologici¹⁵ ed intraoperatori¹⁶.

Inoltre la riproducibilità della valutazione visiva diretta delle lesioni è grandemente influenzata dalla gravità della stenosi; in generale il massimo grado di variabilità intra ed interosservatore si osserva in relazione a stenosi tra il 20 e l'80%, mentre per stenosi di minore gravità ($< 20\%$) e per quelle $> 80\%$ la valutazione risulta più univoca e riproducibile¹⁷. I limiti della valutazione visiva diretta sono dunque più evidenti per stenosi di gravità intermedia nelle quali a minime variazioni di calibro possono conseguire importanti variazioni di flusso. Se infatti il flusso coronarico a riposo non subisce variazioni significative per riduzioni del diametro vasale $< 85\%$, il flusso coronarico massimale diminuisce già per stenosi $> 30\%$ mentre la riserva di flusso coronarico subisce le riduzioni più marcate e progressivamente crescenti per variazioni di diametro comprese tra il 65 ed il 95%¹⁸.

Un ulteriore difetto è poi costituito dalla necessità di attendere lo sviluppo dei cineangiogrammi prima della valutazione definitiva della PTCA impedendo così l'utilizzo nel corso della stessa procedura di angioplastica. Una possibilità di ovviare all'acquisizione ritardata (off-line) dei risultati presente in cineangiografia è stata recentemente prospettata da Johnston et al.¹⁹ che hanno descritto un metodo semiautomatico per quantizzare le stenosi coronariche tramite un'analisi densitometrica in corso di angiografia digitalica. L'acquisizione digitalica degli angiogrammi coronarici permette un'analisi quantitativa delle stenosi immediata (on-line), nel corso della stessa procedura emodinamica. Vogel et al.^{11,20,23} ritengono che la determinazione della risposta iperemica miocardica sia un utile metodo di valutazione dei risultati dell'angioplastica. Essi hanno dimostrato infatti, in accordo con altri AA.^{21,22}, che il rapporto tra flusso basale e flusso durante iperemia indotta da mezzo di contrasto ri-

flette accuratamente la riserva di vasodilatazione coronarica ed hanno sviluppato un originale metodo indiretto di calcolo di tali flussi tramite la valutazione dei tempi di transito coronarici in corso di angiografia digitalizzata.

Allo scopo di migliorare l'oggettività e la riproducibilità della valutazione dei dati coronarografici numerosi sistemi sono stati introdotti negli ultimi anni. I metodi attualmente in uso per la quantizzazione dei cineangiogrammi coronarici variano grandemente passando da sistemi manuali che utilizzano callibri vernier o simili meccanismi²⁴⁻²⁹ a procedure in cui la determinazione dei contorni è in parte automatizzata ed in parte manuale³⁰ oppure totalmente computerizzata, con l'uso di algoritmi che identificano le dimensioni vasali in un campo bidimensionale³¹⁻⁴¹.

Molti ricercatori hanno inoltre applicato metodi densitometrici nel tentativo di ricavare misure dell'area di sezione vasale tramite l'analisi dei cineangiogrammi ottenuti in una sola proiezione⁴²⁻⁴⁸. Infine sono stati proposti metodi di rappresentazione tridimensionale dei vari segmenti coronarici a partire da due proiezioni ortogonali^{30,32,49}.

Reiber et al.³³⁻³⁵ hanno recentemente descritto un sistema computerizzato (Cardiovascular Angiographic Analysis System) che utilizza l'algoritmo del minimo costo per la valutazione dei contorni, evitando i problemi legati alla presenza di rami collaterali o ad altre strutture di disturbo.

Harrison et al.⁵⁰, dopo aver ottenuto i valori percentuali di area e diametro di stenosi e la minima area di sezione a livello della stenosi quantizzando i dati coronarografici con un sistema computerizzato (Brown-Dodge), hanno paragonato tali rilievi con un parametro fisiologico della gravità di una stenosi: la risposta iperemica reattiva valutata applicando direttamente, in corso di seduta cardiocirurgica un registratore di velocità Doppler pulsato sull'arteria discendente anteriore. Gli AA. concludono che né il diametro della stenosi né la sua area, espressi in percentuale, si dimostravano in grado di predire in maniera accurata il significato emodinamico di una stenosi coronarica; solo il valore assoluto della minima area di sezione riusciva a distinguere i vasi con risposte iperemiche normali o patologiche.

Nonostante i limiti e le difficoltà alla valutazione angiografica diretta delle stenosi e la varietà dei metodi proposti per ovviare a tali inconvenienti, la quasi totalità degli AA. poggia su criteri angiografici la definizione di successo primario o di restenosi dopo angioplastica.

Nella tabella I sono indicate, in ordine cronologico, alcune delle definizioni di successo primario riportate in letteratura negli ultimi anni: tra i 16 AA. elencati 12 fanno riferimento alla gravità della stenosi precedente la PTCA per valutare il risultato della procedura, considerando il conseguimento di una riduzione del diametro della stenosi > 20% (> 30% per Vandormael⁶³) un criterio sufficiente per defini-

re la PTCA efficace; più limitato è il numero degli AA. che associa al precedente criterio o considera l'unico criterio di valutazione di efficacia della PTCA il diametro della stenosi dopo l'angioplastica, adottando valori limite variabili tra il 50 ed il 60%.

Mentre la gran parte delle definizioni sottolineano la necessità che non si siano verificate complicanze maggiori durante la procedura o il successivo ricovero (morte, infarto miocardico, bypass aorto-coronarico d'emergenza), solo Meier⁵⁴, Klugmann⁵⁵, Wijns⁶⁰ e Vandormael⁶³ richiedono che si associ al successo angiografico la scomparsa dei sintomi od un miglioramento dei tests di valutazione funzionale.

Un criterio che si discosta da quelli esclusivamente morfologici abitualmente proposti e considera invece il risultato della procedura in termini fisiopatologici è quello illustrato da O'Neill¹¹. Essi, utilizzando un sistema di valutazione del flusso basale e dopo iperemia indotta da mezzo di contrasto già precedentemente descritto, propongono come valore-soglia al di sopra del quale la PTCA possa essere considerata efficace la capacità di aumentare la riserva di vasodilatazione coronarica di 1,2 volte, di un fattore cioè pari al minimo incremento riscontrato dopo by-pass aorto-coronarico in vena safena ben funzionante. Gli AA. calcolano che tale risultato possa essere raggiunto riducendo il gradiente transtenotico medio a meno del 25% della pressione arteriosa sistemica media.

La dipendenza dalla valutazione angiografica diviene praticamente esclusiva nelle definizioni proposte per la restenosi (Tab. II): il solo Meier⁵⁴, nell'impossibilità di ottenere un riscontro coronarografico, ipotizza una restenosi qualora un test ergonomico negativo subito dopo l'angioplastica ritorni in seguito positivo o comunque ricompaiano i sintomi precedenti la procedura.

Tre sono i criteri angiografici prevalentemente adottati per definire la restenosi: l'incremento del diametro percentuale della stenosi rispetto al valore riscontrato al termine dell'angioplastica ($\geq 20-30\%$), la perdita del guadagno ottenuto in termini di riduzione del diametro della stenosi ($\geq 50\%$) ed il diametro del vaso al follow-up (con valori limite variabili tra il 50 ed il 70%).

Solo Holmes⁵¹, Kaltenbach⁵⁹, Serruys⁶⁶ e Uebis⁷⁰ associano ai precedenti tre criteri la ricomparsa di una stenosi non inferiore al 10-20% rispetto a quella precedente l'angioplastica.

Nella tabella III sono schematizzati i risultati di alcune recenti, ampie casistiche che riportano le percentuali di restenosi osservate a 6 mesi circa dalla PTCA: l'utilizzo di diverse definizioni indubbiamente contribuisce alla variabilità delle percentuali rilevate, oscillanti tra il 12% di Kaltenbach et al.⁵⁹ ed il 40% di Levine⁵⁷ e rende difficile la corretta definizione dei fattori clinici, emodinamici ed angiografici predittivi del risultato a distanza.

A conclusione della descrizione dei vari criteri adot-

tati per definire il successo primario e le restenosi dopo PTCA riteniamo utile proporre alcuni brevi commenti ed alcuni suggerimenti preliminari all'adozione di un linguaggio comune.

1) Un'estrema prudenza deve essere adottata nel comparare i risultati di diverse casistiche: nella nostra esperienza il passaggio dai criteri più restrittivi a quelli più ampi cambia le percentuali di restenosi ottenute valutando gli stessi pazienti 60 giorni dopo la PTCA dal 4 al 37%. La medesima attenzione dovrà essere posta nell'attribuire a nuove tecniche o nuovi regimi terapeutici successivi alla PTCA effetti sulle percentuali di successo o restenosi a distanza che possono essere parzialmente o totalmente dipendenti dai criteri valutativi adottati.

2) Un errore che influenza negativamente la corretta valutazione delle percentuali di restenosi è la mancata standardizzazione dei tempi dei successivi ri-controlli angiografici e la mancata impostazione prospettica degli studi: risulta così probabile che i pazienti sintomatici siano controllati in maniera più estensiva ed in tempi più brevi rispetto ai sog-

getti asintomatici.

3) La valutazione visiva diretta della gravità delle stenosi coronariche dai cineangiogrammi è soggetta ad una troppo ampia variabilità intra ed interosservatore per poter basare su di essa la definizione di successo e di restenosi.

4) I tests di valutazione funzionale hanno un ruolo essenziale nel follow-up del paziente sottoposto ad angioplastica, anche se non appare opportuno, al momento attuale, basare su di essi le definizioni di successo primario e di restenosi. Tali tests, complementari a quelli angiografici, possono tuttavia fornire elementi utili alla comprensione del significato fisiopatologico del risultato ottenuto e delle sue variazioni nel tempo, suggerendo i necessari cambiamenti al programma routinario di controllo angiografico a distanza.

5) Nei criteri angiografici di valutazione dei risultati immediati ed a distanza dalla PTCA è opportuna la conservazione di due distinti elementi di riferimento: da un lato la gravità della stenosi presente prima dell'angioplastica e/o dopo il completamento della procedura, dall'altro un valore che de-

TABELLA I - Definizione di successo primario dopo PTCA

Autori	Criteri angiografici		Criteri diversi
	Aumento di diametro dopo PTCA	% di stenosi dopo PTCA	
Holmes et al. ⁵¹	≥ 20%		Assenza di CABG* di emergenza
Kent et al. ⁵²	≥ 20%		Assenza di infarto miocardico, morte o CABG* nel ricovero
Faxon et al. ⁵³	≥ 20-40%		Miglioramento funzionale
Meler et al. ⁵⁴	≥ 20%		Aumento della riserva di vasodilatazione coronarica > 1,2
O'Neill et al. ¹¹			Assenza di sintomi e miglioramento funzionale
Klugmann et al. ⁵⁵	> 20%		
Corcos et al. ⁵⁶	≥ 20%	< 60%	Assenza di complicanze
Levine et al. ⁵⁷	≥ 20%		
Mata et al. ⁵⁸	≥ 20%	≤ 60%	
Kaltenbach et al. ⁵⁹	≥ 20%		Assenza di sintomi
Wijns et al. ⁶⁰		< 50% con buon run-off e riempimento del vaso a valle	
Leimgruber et al. ⁸	> 20%		Assenza di infarto miocardico, morte o CABG* di emergenza
Serruys et al. ⁵¹		< 50%	Gradiente transtenotico normalizzato per la pressione aortica media < 0,2
Dervan et al. ⁶²		≤ 50%	
Vandormael et al. ⁶³	≥ 30%	< 50%	Assenza di complicanze intraospedaliere e miglioramento funzionale
Bramucci et al. ⁶⁴	≥ 20%		Assenza di infarto miocardico, morte o CABG* nel ricovero e gradiente transtenotico post-PTCA < 20 mmHg**

* = CABG = intervento di bypass aorto-coronarico.

** = criterio usato solo in caso di soddisfacente registrazione del gradiente.

TABELLA II - Definizione di restenosi dopo PTCA

Autori	Criteri angiografici				Criteri diversi
	Incremento della stenosi oltre il valore immediatamente POST-PTCA	Perdita del guadagno osservato subito dopo la PTCA	% di stenosi al controllo POST-PTCA	% di stenosi al di sotto del valore PRE-PTCA	
Meyer et al. ⁶⁵			Riduzione > 85% dell'area vasale		
Holmes et al. ⁵¹	≥ 30%	≥ 50%	≥ 70%	≤ 10%	
Williams et al. ⁷²	≥ 30%	≥ 50%			
Meier et al. ⁵⁴			≥ 50%		Conversione da un test negativo a positivo o ricomparsa di angina*
Klugmann et al. ⁵⁵		≥ 50%			
Corcos et al. ⁵⁶			≥ 70%		
Levine et al. ⁵⁷		> 50%			
Kaltenbach et al. ⁵⁹	≥ 30%	≥ 50%		< 20%	
Leimgruber et al. ⁸		≥ 50%			
Wijns et al. ⁶⁰	≥ 30%	≥ 50%	≥ 50%		
Serruys et al. ⁶⁶	≥ 30%	≥ 50%	≥ 60%	≤ 10%	
Vandormael et al. ⁶⁷	≥ 30%		≥ 50%		
Serruys et al. ⁶¹	≥ 20%				
Mata et al. ⁶⁸	≥ 30%		≥ 70%		
Johnson et al. ⁶⁸			Riduzione significativa dell'area vasale minima		
Bramucci et al. ⁶⁴		≥ 50%			
Nugent et al. ⁶⁹			≥ 50%		
Uebels et al. ⁷⁰	≥ 30%	≥ 50%		≤ 20%	

* = criterio usato solo in assenza di un controllo angiografico.

finisca la gravità in termini assoluti della stenosi residua; è in tal senso auspicabile che l'evoluzione della coronarografia quantitativa ridefinisca in ma-

niera chiara e fisiopatologicamente corretta il concetto ormai inaccettabilmente vago di « stenosi critica ».

TABELLA III - Restenosi dopo PTCA: risultati a sei mesi.

Autori	N° paz.	% paz. sottoposti a controllo angiografico	intervallo dalla PTCA (mesi)	% restenosi
Holmes et al. ⁵¹	665	84%	6	33%
Thornton et al. ⁷¹	248	72%	6 - 9	31%
Levine et al. ⁵⁷	100	92%	6	40%
Kaltenbach et al. ⁵⁹	356	94%	5,6	12%*
Wijns et al. ⁶⁰	89	100%	6,4	39%
Corcos et al. ⁵⁶	92	100%	8,2	18%
Campolo et al. ⁷⁴	non riportata	non riportata	6	≈ 30%**
Leimgruber et al. ⁸	1758	57%	7	30%
Uebels et al. ⁷⁰	100	89%	5,9	25%
Bertrand et al. ⁷³	3198	non riportata	7	32%

* = la percentuale è riferita all'ultima definizione di restenosi proposta dall'Autore in tabella II.

** = la percentuale è riferita ad una casistica multicentrica italiana (Milano, Bologna, Pavia e Vicenza-Nizza).

Bibliografia

1. **Health and Public Policy Committee, American College of Physicians.** Percutaneous transluminal angioplasty. *Ann. Int. Med.*, 99, 865, 1983.
2. **Black P.C.:** Percutaneous transluminal coronary angioplasty: role in the treatment of coronary artery disease. *Circulation*, 72 (Suppl. V), V-161, 1985.
3. **Kent K.M., Bonow B.O., Rosing D.R. et al.:** Improved myocardial function during exercise after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N. Engl. J. Med.*, 306, 441, 1982.
4. **Sligwart U., Grbic M., Goy J.J., Essinger A.:** High fidelity pressure gradients across coronary artery stenosis before and after transluminal angioplasty (PTCA) (abstr.). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 5, 521, 1985.
5. **Leiboff R., Bren G., Katz R., Korkegi R., Katzen B., Ross A.:** Determinants of trans-stenotic gradients observed during angioplasty: an experimental model. *Am. J. Cardiol.*, 52, 1311, 1983.
6. **Ganz P., Harrington D.P., Gasper J., Barry W.H.:** Phasic pressure gradients across coronary and renal artery stenosis in humans. *Am. Heart J.*, 106, 1399, 1983.
7. **Serruys P.W., Wijns W., Reiber J.H.C., Brand van den M., Pisciogne F., Hugenholz P.G.:** Values and limitations of transstenotic pressure gradients measured during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Herz*, 10, 337, 1985.
8. **Leimgruber P.P., Roubin E.S., Hollman J., Cotsonis G.A., Meier B., Douglas J.S., King S.B., Gruentzig A.R.:** Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single vessel disease. *Circulation*, 73, 710, 1986.
9. **Rosing D.R., Raden van M., Mincemoyer R.M., Bonow R.O., Bourassa M.G., David P.R., Ewels C.J., Deire K.M., Kent K.M.:** Exercise, electrocardiographic and functional responses after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.*, 53, 36C, 1984.
10. **Wijns W., Serruys P.W., Simoons M.L., Brand van den M., Feyter de P.J., Reiber J.H.C., Hugenholz P.G.:** Predictive value of early maximal exercise test and thallium scintigraphy after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Br. Heart J.*, 53, 194, 1985.
11. **O'Neill W.W., Walton J.A., Bates E.R., Colfer H.T., Aueron F.M., Free Le M.T., Pitt B., Vogel R.A.:** Criteria for successful coronary angioplasty as assessed by alterations in coronary vasodilatory reserve. *J. Am. Coll. Card.*, 3, 1382, 1984.
12. **Meier B., Gruentzig A.R., Goebel N., Pyle R., Von Gosslae W., Schlumpf M.:** Assessment of stenoses in coronary angioplasty: Inter- and intraobserver variability. *Int. J. Cardiol.*, 3, 159, 1983.
13. **De Rouen T.A., Murray J.A., Owen W.:** Variability in analysis of coronary arteriograms. *Circulation*, 55, 324, 1977.
14. **Zir L.M., Miller J.W., Gilbert J.P., Hawthorne J.W.:** Inter-observer variability in coronary angiography. *Circulation*, 53, 627, 1976.
15. **Arnett E.N., Isner J.M., Redwood D.R. et al.:** Coronary artery narrowing in coronary heart disease. Comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann. Int. Med.*, 91, 350, 1979.
16. **Wright C.B., Doty D.B., Eastham C.L., Marcus M.L.:** Measurement of coronary reactive hyperemia with Doppler flow probe. Intraoperative guide to hemodynamically significant lesions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 80, 888, 1980.
17. **Shub C., Vlietstra R.E., Smith H.C., Fulton R.E., Elveback L.R.:** The unpredictable progression of symptomatic coronary artery disease: a serial clinical-angiographic analysis. *Mayo Clin. Proc.*, 56, 155, 1981.
18. **Gould K.L., Lipscomb K., Hamilton G.W.:** Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. *Am. J. Cardiol.*, 33, 87, 1974.
19. **Johnston W.D., Tobis J., Nalcioğlu O., Roeck W., Henry W.:** Computer quantitation of coronary stenoses with digital angiography (abstr.). *Circulation*, 70 (Suppl. II), 31, 1984.
20. **Vogel R.A., Free Le M., Bates E.:** Application of digital techniques to selective coronary arteriography: use of myocardial contrast appearance time to measure coronary flow reserve. *Am. Heart J.*, 107, 153, 1984.
21. **Foerster J.M., Link D.P., Lantz B.M.T., Lee G., Holcroft J.W., Mason D.T.:** Measurement of coronary reactive hyperemia during clinical angiography by video-dilution technique. *Acta Radiol.*, 22, 209, 1981.
22. **Holman B.L., Cohn P.F., Adams D.F.:** Regional myocardial blood flow during hyperemia induced by contrast agents in patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 38, 416, 1976.
23. **Legrand V., Hodgson J., Aueron F.M., Mancini J., Bates E.R., Smith J.S., Le Free M.T., Vogel R.A.:** The correlation of percent diameter coronary stenosis with the functional significance of individual coronary artery stenoses (abstr.). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 5, 475, 1985.
24. **Gensini G.G., Kelly A.E., Da Costa B.C.B., Huntington P.P.:** Quantitative angiography: the measurement of coronary vasomobility in the intact animal and man. *Chest*, 60, 522, 1971.
25. **Kober G., Spahn G., Spitz P., Becker H.J., Kaltenbach M.:** Werte der grossen Koronararterien in selektiven Arteriogramm bei Myokard hypertrophie. *Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch.*, 38, 191, 1972.
26. **MacAlpin R.N., Abbasi A.S., Grollman J.H., Erbel L.:** Human coronary artery size during life: a cinearteriographic study. *Radiology*, 108, 567, 1973.
27. **Feldman R.L., Pepine C.J., Curry C., Conti C.R.:** Case against routine use of glyceryl trinitrate before coronary angiography. *Br. Heart J.*, 40, 992, 1978.
28. **Rafflenbeul W., Helm R., Dzulba M., Henkel B., Lichtlen P.:** Morphometric analysis of coronary arteries. In: Lichtlen P. (Ed.): *Coronary angiography and angina pectoris*, pag. 255. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1976.
29. **Feldman R.L., Pepine C.J., Curry R.C., Conti C.R.:** Quantitative coronary arteriography using 105 mm photospot angiography and an optical magnifying device. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, 5, 195, 1979.
30. **Brown B.G., Bolson E., Frimer M., Dodge H.T.:** Quantitative coronary arteriography: estimation of dimensions, hemodynamic resistance, and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriograms and digital computation. *Circulation*, 55, 329, 1977.
31. **Barth K., Epple E., Irion K.M., Faust U., Daecker D.:** Quantifizierung von Stenosen der Herzkranzgefäße durch Digitale Bildauswertung. *Erg. Bd. Biomed. Technik.*, 26, 16, 1981.
32. **Barth K., Faust U., Both A., Wedekind K.:** A critical examination of angiographic stenosis quantitation by digital image processing. First IEEE Computer Society International Symposium on Medical Imaging and Image Interpretation, IEEE Cat. No. 82 CH1804-4, p. 71, 1982.
33. **Reiber J.H.C., Gerbrands J.J., Booman F., Troost G.J., Boer den A., Slager C.J., Schuurblers J.C.H.:** Objective characterization of coronary obstructions from monoplane cineangiograms and three-dimensional reconstruction of an arterial segment from two orthogonal views. In: Schwartz M.D. (Ed.): *Applications of computers in medicine*. IEEE Cat. No. TH0095-0, p. 93, 1982.
34. **Kooijman C.J., Reiber J.H.C., Gerbrands J.J., Schuurblers J.C.H., Slager C.J., Boer den A., Serruys P.W.:** Computer-aided quantitation of the severity of coronary ob-

- structions from single view cineangiograms. First IEEE Computer Society International Symposium on Medical Imaging and Image Interpretation, IEEE Cat. no. 82 CH 1804-4, p. 59, 1982.
35. **Reiber J.H.C., Kooijman C.J., Slager C.J., Gerbrands J.J., Schuurblies J.C.H., Boer den A., Wijns W., Serruys P.W., Hugenholtz P.G.:** Coronary artery dimensions from cineangiograms; methodology and validation of a computer-assisted analysis procedure. *IEEE Trans. Med. Imaging*, MI-3 (3), 131, 1984.
 36. **Sanders W.J., Alderman E., Harrison D.C.:** Coronary artery quantitation using digital image processing techniques. *Comput Cardiol.*, p. 15, 1979.
 37. **Alderman E.L., Berte L.E., Harrison D.C., Sanders W.:** Quantitation of coronary artery dimensions using a digital image processing. In: Brody W.R. (Ed.): *Digital Radiography*. SPIE, 314, 273, 1982.
 38. **Selzer R.H., Blankenhorn D.H., Crawford D.W., Brooks S.H., Barndt R.:** Computer analysis of cardiovascular imagery. In: *Proceedings of the Caltech/JPL Conference on Image Processing Technology, Data Sources and Software for commercial and Scientific applications*, pag. 1. Pasadena, 1976.
 39. **Ledbetter D.C., Selzer R.H., Gordon R.M., Blankenhorn D.H., Sanmarco M.E.:** Computer quantitation of coronary angiograms. In: Miller H.A., Schmidt E.V., Harrison D.C. (Eds.): *Noninvasive cardiovascular measurements*. SPIE, 167, 17, 1978.
 40. **Smith D.N., Colfer H., Brymer J.F., Pitt B., Kilman S.H.:** A semi-automatic computer technique for processing coronary angiograms. *Comput. Cardiol.*, p. 325, 1982.
 41. **Spears J.R., Sandor T., Als A.V., Malagold M., Markis J.E., Grossman W., Serur J.R., Paulin S.:** Computerized image analysis for quantitative measurement of vessel diameter from cineangiograms. *Circulation*, 68, 453, 1983.
 42. **Kishon T., Yerushalmi S., Deutsch V., Neufeld H.N.:** Measurement of coronary arterial lumen by densitometric analysis of angiograms. *Angiology*, 30, 304, 1979.
 43. **Pochon T., Doriot P.A., Rasoamanambelo L., Rutishauer W.:** Densitometry by polychromatic X-ray beam. In: Just H., Heinzen P. (Eds.): *Angiography, current status and future developments*, pag. 148. Springer-Verlag, Berlin, 1985.
 44. **Reiber J.H.C., Slager C.J., Schuurblies J.C.H., Boer den A., Gerbrands J.J., Troost G.J., Scholts B., Kooijman C.J., Serruys P.W.:** Transfer functions of the X-Ray-cine-video chain applied to digital processing of coronary cineangiograms. In: Heintzen P.H., Brennecke R. (Eds.): *Digital imaging in cardiovascular radiology*, pag. 89. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1983.
 45. **Sandor T., Als A.V., Paulin S.:** Cine-densitometric measurement of coronary arterial stenoses. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, 5, 229, 1979.
 46. **Sandor T., Spears J.R., Paulin S.:** Densitometric determination of changes in the dimensions of coronary arteries. In: Brody W.R. (Ed.): *Digital radiography*. SPIE, 314, 263, 1982.
 47. **Spears J.R.:** Rotating step-wedge technique for extraction of luminal cross-sectional area information from single plane coronary cineangiograms. *Acta Radiol. (Diagn.)*, 22, 217, 1981.
 48. **Spears J.R., Sandor T., Serur J., Paulin S.:** Computer-aided densitometric evaluation of coronary cineangiograms. In: Heuch F.H.W. (Ed.): *Radiological functional analysis of the vascular system*, pag. 195. Springer-Verlag, Berlin, 1983.
 49. **Reiber J.H.C., Gerbrands J.J., Troost G.J., Kooijman C.J., Slump C.H.:** 3-D reconstruction of coronary arterial segments from two projections. In: Heintzen P.H., Brennecke R. (Eds.): *Digital imaging in cardiovascular radiology*, pag. 151. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1983.
 50. **Harrison D.G., White C.W., Hiratzka L.F., Doty D.B., Barnes D.H., Eastham C.L., Marcus M.L.:** The value of lesion cross-sectional area determined by quantitative coronary angiography in assessing the physiologic significance of proximal left anterior descending coronary arterial stenosis. *Circulation*, 69, 1111, 1984.
 51. **Holmes D.R., Vlietstra R.E., Smith H.C., Vetrovec G.W., Kent K.M., Cowley M.J., Faxon D.P., Gruentzig A.P., Kelsey S.F., Detre K.M., Van Raden M.J., Mock M.B.:** Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA Registry of the National Heart, Lung and Blood Institute. *Am. J. Cardiol.*, 53, 77C, 1984.
 52. **Kent K.M., Bentivoglio L.G., Block P.C., Bourassa M.G., Cowley M.J., Dorros G., Detre K.M., Gosselin A.J., Gruentzig A.R., Kelsey S.F., Mock M.B., Mullin S.M., Passamani E.R., Myler R.K., Simpson J., Stortzer S.H., Van Raden M.J., Williams D.O.:** Long-term efficacy of PTCA: a report from the NHLBI PTCA Registry. *Am. J. Cardiol.*, 53, 27C, 1984.
 53. **Faxon D.P., Kelsey S.F., Ryan T.J., McCabe C.H., Detre K.:** Determinants of successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: Report from the National Heart, Lung and Blood Institute Registry. *Am. Heart J.*, 108, 1019, 1984.
 54. **Meier B., Kling S.B., Gruentzig A.R., Douglas J.R., Hollmann J., Ischinger T., Galan K., Tankersley R.:** Repeat coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Card.*, 4, 463, 1984.
 55. **Klugmann S., Salvi A., Valente M., Camerini F.:** Angioplastica coronarica percutanea: esperienza dei primi 50 casi. *Atti XVI Congr. Naz. Card. A.N.M.C.O.*, p. 34, 1985.
 56. **Corcos T., David P.R., Val P.G., Renkin J., Dangolsse V., Rapold H.G., Bourassa M.G.:** Failure of diltiazem to prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am. Heart J.*, 109, 926, 1985.
 57. **Lévine S., Ewels C.J., Rosling D.R., Kent K.M.:** Coronary angioplasty: clinical and angiographic follow-up. *Am. J. Cardiol.*, 55, 673, 1985.
 58. **Mata L.A., Bosch X., David P.R., Rapold H.J., Corcos T., Bourassa M.G.:** Clinical and angiographic assessment 6 months after double vessel percutaneous coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Card.*, 6, 1239, 1985.
 59. **Kaltenbach M., Kober G., Schärer D., Vallbracht C.:** Recurrence rate after successful coronary angioplasty. *Eur. Heart J.*, 6, 276, 1985.
 60. **Wijns W., Serruys P.W., Reiber J.H.C., Fayter de P.J., Brand van den M., Simoons M.L., Hugenholtz P.G.:** Early detection of restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty by exercise-redistribution thallium scintigraphy. *Am. J. Cardiol.*, 55, 357, 1985.
 61. **Serruys P.W., Umans V., Heyndrickx G.R., Brand van den M., Fayter de P.J., Wijns W., Jaski B., Hugenholtz P.G.:** Elective PTCA of totally occluded coronary arteries not associated with acute myocardial infarction; short-term and long-term results. *Eur. Heart J.*, 6, 2, 1985.
 62. **Darvan J.P., Zaleski A., Slysk S., Hopkins J., Goldberg S.:** Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with prior myocardial infarction (Abstr.). *J. Am. Coll. Card.*, 7, 20A, 1986.
 63. **Vandormael M., Dellgonul U., Medhird A., Harper M., Chaitman B.:** Late angiographic outcome following successful multiple lesion PTCA (Abstr.). *J. Am. Coll. Card.*, 7, 62A, 1986.

64. **Bramucci E., De Servi S., Angoli L., Mussini A., Ferrario M., Ghio F., Cioffi P., Poma E., Specchia G., Montemartini C.:** L'Angioplastica coronarica percutanea (PTCA) nell'angina post-infartuale precoce. Atti XVII Congr. Naz. Card. A.N.M.C.O., p. 123, 1986.
65. **Meyer J.M., Schmitz H.J., Klesslich T., Erbel R., Krebs W., Schulz W., Bardos P., Minale C., Messmer B.J., Effert S.:** Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with stable and unstable angina pectoris: analysis of early and late results. *Am. Heart J.*, 106, 973, 1983.
66. **Serruys P.W., Gauskens R., Feyter de P.J., Brand van den M., Deckers J., Katentzen H., Reiber H.:** Incidence of restenosis 30 and 60 days after successful PTCA: a quantitative coronary angiographic study in 200 consecutive patients (Abstr.). *Circulation*, 72 (Suppl. III), III-140, 1985.
67. **Vandormael M.G., Chaitman B.R., Ischinger T., Aker U.T., Harper M., Hernandez J., Delligonul U., Kennedy H.L.:** Immediate and short-term benefit of multilesion coronary angioplasty: Influence of degree of revascularization. *J. Am. Coll. Card.*, 6, 983, 1985.
68. **Johnson M.R., Brayden G.P., Erickson E.E., Collins S.M., Skorton D.J., Harrison D.G., Marcus M.L., White C.W.:** Changes in cross-sectional area of the coronary lumen in the six months after angioplasty: a quantitative analysis of the variable response to percutaneous transluminal angioplasty. *Circulation*, 73, 467, 1986.
69. **Nugent K., Roubin G., Ellis S., Gruentzig A.:** Disease progression after coronary angioplasty (PTCA): relation to vessel instrumentation (Abstr.). *J. Am. Coll. Card.*, 7, 21A, 1986.
70. **Uebis R., Von Essen R., Vom Dahl J., Schmitz H.J., Seiger K., Effert S.:** Recurrence rate after PTCA in relationship to the initial length of coronary artery narrowing (Abstr.). *J. Am. Coll. Card.*, 7, 62A, 1986.
71. **Thornton M.A., Gruentzig A.R., Hollman J., King S.B., Douglas J.S.:** Coumadin and aspirin in the prevention of recurrence after transluminal coronary angioplasty: a randomized study. *Circulation*, 69, 721, 1984.
72. **Williams D.O., Gruentzig A.R., Kent K.M., Detre K.M., Kelsey S.F., To T.:** Efficacy of repeat percutaneous transluminal coronary angioplasty for coronary restenosis. *Am. J. Cardiol.*, 53, 32C, 1984.
73. **Bertrand M.E., Marco J., Cherrier F., Schmitt R., Gaspard P., Puel J., Valeix B., Borr M., Crochet H., Geschwind H., Berland R., Machecourt J., Foucault J.P., Bassand J.P., Bourdonnec C., Quiret A., Jault F.:** French percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) Registry: four years experience (Abstr.). *J. Am. Coll. Card.*, 7, 21A, 1986.
74. **Campolo L., De Blase A.H., Formentini A.:** Stato attuale dell'angioplastica in Italia. In: Rovelli F. (Ed.): *Cardiologia 1985 - 19° Corso di Aggiornamento del Centro « A. De Gasperi »*, pag. 643. Librex, Milano, 1985.