

COME MIGLIORARE IL RISK MANAGEMENT DEI DOLORI TORACICI: POSITION PAPER ANMCO-SIMEU

N. Binetti, UOC PS-Emergenza territoriale "Area Nord" AUSL Bologna

F. Ottani, UO Cardiologia Osp. Morgagni- Forlì

Il dolore toracico costituisce la causa più frequente di accesso in pronto Soccorso per patologie acute⁽¹⁾.

La gestione del paziente con dolore toracico (DT) in Pronto Soccorso (PS), è spesso oscillante tra una "strategia conservativa" con il ricovero di pazienti con bassa probabilità di Infarto Miocardio Acuto (IMA) ed una "strategia aggressiva" con il rischio di dimettere pazienti con IMA.

In caso di diagnosi mancata e dimissione impropria, la mortalità a breve termine è elevata (2-4%). D'altra parte il ricovero di un paziente a bassa probabilità per IMA o la collocazione in strutture non appropriate determina un inutile aumento dei costi.

La diagnosi e la precoce stratificazione di rischio di questi pazienti sono della massima importanza per consentire la programmazione del trattamento più tempestivo e idoneo (invasivo o conservativo) e la scelta del reparto di degenza più appropriato (OBI PS, degenza cardiologica ordinaria, UTIC, osservazione in ambito di Medicina d'Urgenza), ovvero la dimissione precoce. Le società scientifiche ANMCO e SIMEU, hanno ritenuto opportuno affrontare insieme il problema della gestione del DT per migliorare il "risk management" di questi pazienti, attraverso l'implementazione di un percorso comune: medico d' Urgenza e Cardiologo insieme.

A tale scopo è stata costituita una commissione congiunta che ha prodotto un documento condiviso.

Il documento è stato ufficializzato nel maggio 2007:

"Position Paper: Percorso di valutazione del Dolore Toracico (PDT), Valutazione dei requisiti di base per l'implementazione negli ospedali italiani".

La POSITION PAPER è strutturata in due parti:

1. **revisione "evidence based"** della letteratura specifica per gli elementi cardine di valutazione di dolore toracico: anamnesi, quadro clinico ed esame obiettivo, ECG, biomarcatori, tests di "imaging", ecg da sforzo, con la finalità di:

- fornire l'evidenza per l'inclusione nel PDT

2. **costruzione di un modello generale di percorso di valutazione del dolore toracico**, a cui far riferimento con precise finalità:

- identificare l'intero spettro della Sindrome Coronaria Acuta (SCA), STEMI e NSTEMI con l'obiettivo della ripercussione in tempo utile per lo STEMI e dell'attivazione del percorso più idoneo per il NSTEMI
- Identificare le emergenze cardiovascolari non coronariche, in particolare la dissezione aortica e l'embolia polmonare

Valutare la probabilità di SCA in pazienti con ecg non diagnostico o normale per consentire una dimissione sicura.

Il documento identifica i requisiti minimi indispensabili per l'implementazione del percorso e ne fornisce l'evidenza scientifica:

- triade
- valutazione clinica – anamnestica
- ECG a 12 derivazioni
- Biomarcatori

Il triage

La valutazione del paziente con dolore toracico acuto inizia prima che un medico veda il paziente ed è affidata ad un "triage"⁽²⁾ attuato da personale non medico addestrato ad identificare, le situazioni cliniche "ad alto rischio per la vita".

L'anamnesi, le caratteristiche del dolore e l'esame fisico

Si è concordato di definire il "dolore toracico" come qualsiasi dolore, riferito dalla base del naso all'ombelico anteriormente e dalla nuca alla 12° vertebra posteriormente, che non abbia causa traumatica o chiaramente identificabile che lo sottenda.

L'anamnesi e le caratteristiche del dolore toracico rappresentano il primo strumento per il riconoscimento della sua possibile origine ischemica. Lo spettro da considerare è costituito dalle cause più frequenti di dolore toracico:

Ischemia miocardica con coronaropatia atero-trombotica:

- ♣ Angina Stabile
- ♣ **Sindromi Coronariche Acute (SCA)**
 - IMA con ST↑ (STEMI)
 - IMA Non ST↑ (NSTEMI)
 - AI

Ischemia miocardica in assenza di coronaropatia

- ♣ Stenosi Aortica
- ♣ Miocardiopatia Iperτροφica
- ♣ Insufficienza Aortica Grave
- ♣ Ischemia da discrepanza (ipossia, anemia, tachicardia, crisi ipertensiva)

Altre Patologie Cardiovascolari

- ♣ Pericardite Acuta
- ♣ Prolasso della Mitrale
- ♣ **Dissezione Aortica**
- ♣ **Embolia Polmonare**

Patologie non cardiache

- ♣ Gastroesofagee
- ♣ Mediastiniche
- ♣ Pleuropolmonare (pneumotorace, pleurite, ecc.)
- ♣ Psicogeno (ansia, depressione, psicosi cardiaca)
- ♣ Parietale (nevriti intercostali e radicoliti posteriori, affezioni muscolari, osteoalgie, sindrome dello scaleno anteriore, Herpes Zoster, Costocondrite)

Le caratteristiche peculiari sono:

- la qualità del dolore: “tipico”, quando riferito come sensazione di peso, costrizione, soffocamento, oppressione. In generale l’angina non provoca un dolore trafittivo o lacinante;
- la localizzazione del dolore: tipicamente retrosternale, talvolta con irradiazione alla mandibola, all’epigastrio, alle braccia o una combinazione di tali fattori;
- la durata del dolore: tipicamente l’episodio anginoso dura alcuni minuti; un debole fastidio che dura per diverse ore è difficilmente riferibile ad angina;

- i fattori favorenti il dolore: generalmente l’angina è esacerbata dallo sforzo fisico o dallo stress emozionale;
- i fattori allevianti il dolore: come il riposo.

La standardizzazione delle domande consente di ottenere dati meno “soggettivi” rispetto alle caratteristiche dell’episodio di dolore toracico e permette di utilizzare uno “score” di valutazione del dolore toracico o “chest pain score (CPS)” come quello riportato nella sottostante tabella, validato in un’ampia coorte di pazienti(3).

L’indagine anamnestica deve essere completata con la ricerca dei sintomi associati, del tempo trascorso dall’insorgenza dei sintomi, delle patologie pregresse e dei fattori di rischio.

Localizzazione	Punti
Restrosternale, precordiale	+3
Emitorace sn, collo, mandibola, epigastrio	+2
Apex	-1
Carattere	
Oppressivo, strappamento, morsa	+3
Pesantezza, restringimento	+2
Puntorio, pleurítico, pinzettante	-1
Irradiazione	
Braccia, spalla, posteriore, collo, mandibola	+1
Sintomi associati	
Dispnea, nausea, sudorazione	+2
Risultato:	
SCORE <4 = dolore “atipico”, bassa probabilità di angina pectoris	
SCORE ≥4 = dolore “tipico”, intermedio-alta probabilità di angina	

Viene consigliato di realizzare un questionario clinico-anamnestico scritto, da utilizzare a partire dal triage. La serie di domande in esso contenute organizza nel modo il più oggettivo possibile il profilo clinico di base del paziente, consentendo un approccio uniforme, il più possibile operatore-indipendente.

Infine l' **esame obiettivo** "completo", con la finalità di definire il grado di compromissione emodinamica del paziente e ricercare segni aggiuntivi di malattia vascolare che, a) possano incrementare la probabilità già raggiunta che il paziente soffra di un episodio di SCA, b) entrino in diagnosi differenziale con altre patologie cardiovascolari potenzialmente letali e che richiedono un trattamento di emergenza.

Gli algoritmi per la valutazione guidata dei sintomi integrata con l'ECG12D:

Alcuni autori hanno compiuto lo sforzo di combinare i dati clinici raccolti all'ingresso in algoritmi multivariati integrati con l'elettrocardiogramma, al fine di migliorare questa percezione(4) (5).

Nella pratica clinica quotidiana essi hanno fornito risultati contrastanti(6)(7).

- **Utilizzo di sintomi tipici come oppressione retrosternale associata ad irradiazione oppure di sintomi del tutto atipici come dolore acuto/improvviso, pleurítico, posizionale o risvegliabile alla palpazione (quando sempre ripetibile): livello di evidenza: Classe I, forza della raccomandazione: A**
- **Restanti caratteristiche della storia del dolore toracico oppure utilizzo di "score" di valutazione: livello di evidenza: Classe IIa, forza della raccomandazione: B.**
- **Protocolli decisionali (computerizzati o meno): livello di evidenza: classe IIb, forza della raccomandazione: A**

L'elettrocardiogramma (ECG12D)

L'ECG12D rappresenta il momento cardine della valutazione di un paziente con dolore toracico e deve essere eseguito entro 10 minuti se il dolore è in atto ed il più precocemente possibile se cessato, dal momento dell'arrivo del paziente in area di Pronto Soccorso(8) e deve essere valutato altrettanto rapidamente da un medico.

Quando si esegue un ECG12D in un paziente con dolore toracico, lo scopo principale è quello di identificare la presenza di ischemia miocardica.

Il sopraslivellamento del tratto ST (ST \uparrow) è il marker ECG più sensibile e specifico (circa 90%) di IMA(1), ma è presente, all'ingresso, solo nel 30-40% dei casi(7). Il sottoslivellamento del tratto ST (ST \downarrow) indica ischemia miocardica, ma la sua capacità di identificare un IMA è bassa (50% dei casi) (7). Tra i pazienti con dolore toracico e ECG12D normale/non diagnostico, è

assai bassa la percentuale di coloro che svilupperà un IMA (2-4%) (1).

- **Esecuzione di elettrocardiogramma all'ammissione: Categoria di evidenza: Classe I, livello di evidenza: A.**
- **Esecuzione di elettrocardiogrammi seriati in caso di primo ECG "non diagnostico" per ischemia miocardica: Categoria di evidenza: Classe I, livello di evidenza: C.**
- **Esecuzione di monitoraggio continuo dell'elettrocardiogramma in caso di primo ECG "non diagnostico" per ischemia miocardica: Categoria di evidenza: Classe IIa, livello di evidenza: B.**

I marcatori di danno miocardico (biomarcatori)

Oggi vi è un solo biomarcatore con un ruolo ben stabilito per la diagnosi e che fornisce anche robuste indicazioni prognostiche(9), ovvero le troponine cardiache.

I metodi "point-of-care" possono fornire i valori entro 15-20 minuti, rispetto ai 60-90 minuti richiesti in media da un Laboratorio centralizzato, tuttavia la loro sensibilità analitica spesso è inferiore con il rischio di non riconoscere pazienti con minime/modeste elevazioni. Ciò non è di secondaria importanza, essendo stato dimostrato che ogni livello misurabile di troponina identifica un paziente ad alto rischio per complicanze ischemiche(10)

- **Esecuzione di misurazione seriate della troponina (I o T: Categoria di evidenza: Classe I, livello di evidenza: A.**
- **Esecuzione di misurazioni seriate di CKMB (in misurazione di "massa") in caso di impossibilità di eseguire un dosaggio di troponina: Categoria di evidenza: Classe I, livello di evidenza: A.**
- **Esecuzione di misurazioni seriate di mioglobina associate al dosaggio di troponina: Categoria di evidenza: Classe IIb, livello di evidenza: B.**
- **Esecuzione di misurazione seriate di CK totale, CKMB "attività", LDH, AST e ALT: Categoria di evidenza: Classe III, livello di evidenza: A.**

Le tecniche di imaging

Radiografia del torace.

La radiografia del torace è spesso eseguita; non è mai stato valutato il valore della radiografia del torace in pazienti precedentemente definiti a basso rischio per anamnesi ed esame obiettivo.

- **Esecuzione di radiografia del torace all'ammissione: Categoria di evidenza: Classe I, livello di evidenza: C.**

Ecocardiogramma.

Questa metodica può evidenziare/escludere anormalità della cinetica segmentaria del ventricolo sinistro in pazienti con dolore toracico. La sua esecuzione non è strettamente necessaria durante e/o immediatamente dopo l'episodio, poiché le alterazioni della cinetica segmentaria possono persistere sufficientemente a lungo dopo la risoluzione dei sintomi a causa dello "stunning miocardico"(11). La sensibilità dell'esame ecocardiografico bidimensionale per l' IMA è elevata (93%), ma la specificità è limitata a causa dell'inclusione di pazienti con storia pregressa di IMA(12). L'indicazione ad eseguire un ecocardiogramma nei pazienti con dolore toracico resta estremamente eterogenea "nella pratica clinica". Nei pazienti a basso rischio, in particolare, secondo alcuni autori non c'è indicazione a un ecocardiogramma 'di routine', mentre per altri è opportuno effettuarlo sempre, entro il periodo di osservazione prima di decidere se ricoverare o dimettere il paziente(13).

- **Esecuzione di ecocardiogramma e Doppler cardiaco: Categoria di evidenza: Classe IIa, livello di evidenza: B.**

La scintigrafia miocardica.

Il valore diagnostico e prognostico della scintigrafia nei pazienti con ECG e marker non diagnostici è stato largamente studiato(14), anche se sono evidenti i limiti dovuti alle difficoltà logistiche, ovvero: a) pochi centri italiani sono dotati di medicina nucleare "in loco", b) necessità di iniettare il tracciante radioattivo nell'area del DEA, c) limitazioni legate agli artefatti in alcune categorie di pazienti o scarsa specificità in caso di precedenti infarti o blocco di branca sinistra.

- **Esecuzione di scintigrafia miocardica: Categoria di evidenza: Classe IIa, livello di evidenza: B.**

Test Ergometrico

Il test ergometrico è ancora oggi un strumento valido per aumentare la capacità di diagnostica nei pazienti a probabilità intermedio-bassa di SCA per i quali l'osservazione in area di PS sia risultata negativa. Lo scopo del test da sforzo nei pazienti con dolore toracico acuto è duplice: a) valutare la presenza di ischemia inducibile e b) stratificare la prognosi.

- **Esecuzione di test ergometrico: Categoria di evidenza: Classe IIa, livello di eviden-**

za: A.

TAC multislice.

La letteratura oggi esistente è sufficientemente esaustiva per quanto riguarda le informazioni sulle caratteristiche di accuratezza della TCMS(15, 16), ma restano ancora poco esplorate le implicazioni derivanti dal suo impiego e la sua collocazione nel contesto degli attuali percorsi diagnostici dei pazienti con patologia coronarica. In popolazioni ad alta prevalenza di malattia coronarica la TCMS ha un'ottima capacità di individuare la presenza di coronaropatia significativa qualora il test risulti positivo, ma non altrettanto buone capacità di escludere la malattia in caso di test negativo. All'opposto, in un contesto a bassa prevalenza, come nel caso del dolore toracico, il test avrebbe una buona capacità di escludere la malattia in presenza di un risultato negativo, ma in caso di positività la probabilità di trovarsi di fronte ad una falso positivo, con le ovvie ricadute in termini di coronarografie inutili, sarebbe piuttosto elevata.

- **Esecuzione di TCMS: Categoria di evidenza: Classe IIb, livello di evidenza: C.**

Sulla scorta dell'evidenza scientifica dei singoli strumenti di valutazione del Dolore Toracico, la position paper esprime la:

"Proposta per un Percorso di valutazione del Dolore Toracico (PDT) in Ambiente di Emergenza-Urgenza con definizione dei requisiti essenziali"

In prima istanza si sottolinea la necessità che in ogni Ospedale dotato di PS/Medicina d'Urgenza e di Cardiologia si identifichi, per ognuna delle due discipline un responsabile del "PDT".

I due referenti hanno lo scopo di garantire nel tempo gli aspetti culturali e organizzativi del percorso e di promuovere periodici controlli dell'efficacia delle azioni intraprese attraverso la valutazione di specifici indicatori di qualità.

L'identificazione delle due figure è ritenuto elemento innovativo e di qualità.

La seconda parte della proposta si articola in "STEPS" ed integrando i vari "strumenti diagnostici" definisce i requisiti del "Percorso Dolore Toracico".

STEP 1: Triage

E' il primo importante anello della catena del percorso.

Viene raccomandato l'implementazione di un questionario scritto con risposte prestampate, da includere nella scheda/cartella del paziente.

Al triage vengono valutati ed annotati i parametri

vitali ed eseguito un ecg entro 10 min dalla valutazione del "triagista".

L'ecg a 12D, deve essere valutato immediatamente dopo l'esecuzione, dal medico.

STEP 2: valutazione iniziale

Anamnesi, valutazione clinica ed Esame Obiettivo, ECG, biomarcatori.

Il biomarcatore di riferimento è la troponine (indifferentemente T o I). In caso di non disponibilità, l'alternativa è rappresentata dalla valutazione del CKMB in misurazione "di massa".

In caso di ST \uparrow persistente (STEMI), l'attesa del valore del biomarcatore è ritenuto non solo "superfluo", ma anche "dannoso" ai fini di una rapida implementazione di una terapia ripercussiva.

La contemporanea misurazione di troponina e CKMB è fortemente sconsigliata (aumento dei costi, assenza di vantaggi clinici).

L'uso della mioglobina è ritenuto superfluo rispetto alle troponine cardiache. La valutazione dei biomarcatori "storici" (CKMB in misurazione di "attività", CK totale, lattico deidrogenasi) è ritenuta obsoleta e quindi fortemente scoraggiata o da eliminarsi.

Il prelievo ematico eseguito in questa fase deve rappresentare il "tempo zero" della valutazione

biochimica e non deve essere posto in correlazione con l'inizio dei sintomi, determinando così un accorciamento della valutazione biochimica seriata, tanto più è ampia la finestra temporale dall'insorgenza dei sintomi.

STEP 3: orientamento diagnostico

L'obiettivo è di definire la "probabilità" di SCA come causa dei sintomi lamentati e nel contempo di escludere la possibilità di altra patologia grave.

Elemento cruciale è la valutazione dell'ecg associata alla storia clinica e anamnestica del paziente.

La valutazione dell'ecg viene ritenuta di competenza del medico di PS; la lettura congiunta con il cardiologo è fortemente consigliata quando si implementa "ex novo" il PDT, per un periodo iniziale di almeno 6 mesi e nei casi in cui vi siano dubbi interpretativi.

Per la definizione di probabilità la position paper rimanda all'inquadramento proposto da Braunwald e ritiene opportuno comprendere in questa stessa fase la valutazione del rischio per il paziente, senza tenerla disgiunta inserendola in un successivo step.

probabilità che segni e sintomi rappresentino una SCA secondaria a coronaropatia (Braunwald)			
	Alta Probabilità (uno dei seguenti criteri)	Probabilità Intermedia (uno dei seguenti criteri in assenza dei criteri per alta probabilità)	Bassa Probabilità
Anamnesi	<ul style="list-style-type: none"> • Dolore toracico o all'arto superiore sinistro o discomfort (sintomo principale) simile ad episodi anginosi precedenti • Anamnesi nota per cardiopatia ischemica, incluso IMA 	<ul style="list-style-type: none"> • Dolore toracico o all'arto superiore sin. o "discomfort" (sintomo principale) • Età > 70 anni • Sesso Maschile • Diabete 	<ul style="list-style-type: none"> • Probabili sintomi ischemici in assenza di criteri per alta o media probabilità • Recente uso di cocaina
Obiettività	<ul style="list-style-type: none"> • EPA o stasi polmonare • Insufficienza Mitralica transitoria • 3°-4° tono o altri segni di insufficienza cardiaca • Ipotensione • Sudorazione 	<ul style="list-style-type: none"> • Patologia vascolare extracardiaca 	<ul style="list-style-type: none"> • Senso di oppressione toracica riprodotto dalla palpazione
Alterazioni ECG	<ul style="list-style-type: none"> • Slivellamento ST transitorio o di nuova insorgenza o di verosimile nuova insorgenza > 0,5 mV, o • Inversione della T > 0,2 mV associati a sintomi. 	<ul style="list-style-type: none"> • Onde Q significative • Anormalità ST o T non documentabili essere di nuova insorgenza 	<ul style="list-style-type: none"> • Appiattimento o inversione delle T in derivazioni con R dominante • ECG normale
Markers	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento cTnI o T, CKMB 	<ul style="list-style-type: none"> • Normali 	<ul style="list-style-type: none"> • Normali

Al termine del processo valutativo svolto in PS si delinearanno i vari scenari e i percorsi da seguire:

percorsi sanitari consigliati		
<i>Diagnosi (ECG12D + biomarcatori)</i>	<i>Probabilità di SCA</i>	<i>Percorso/azioni consigliate</i>
1) ST-T elevato persistente, BBSn di nuova insorgenza	Molto alta (SCA STEMI)	Attivazione percorso ripercussione vaso responsabile dell'IMA secondo PDT locale: e ricovero in TIC
1) ST_ elevato transitorio, ST_ T negative 2) Elevazione tipica delle Troponine al prelievo basale (T o I) $\geq 99^{\circ}$ percentile/ CV-10%	Molto alta (SCA NSTEMI/AI)	Ricovero in Cardiologia ed in presenza di instabilità emodinamica, eventuale attivazione del Laboratorio di Emodinamica per coronarografia + eventuale rivascolarizzazione urgente.
1) ECG12D normale/non diagnostico (Non modifiche rispetto a ECG12D precedentemente eseguito disponibile per comparazione, alterazioni aspecifiche della rispolarizzazione, BBSn preesistente, presenza di ritmo da pace-maker, alterazioni della rispolarizzazione da IVS) 2) Assenza di elevazione della troponina al prelievo basale o valori basali $\leq 99^{\circ}$ percentile/ CV-10%	Alta/intermedia 1) Alta: - CPS ≥ 4 con anamnesi positiva per coronaropatia documentata (pregresso IMA, CABG o PCI) - CPS ≥ 4 con 1 dei seguenti elementi: età >70 anni, diabete mellito, patologia vascolare extracardiaca, sesso maschile 2) Intermedia: - CPS <4 con anamnesi positiva per coronaropatia documentata (pregresso IMA, CABG o PCI) - CPS ≥ 4 senza nessuno dei seguenti elementi: età >70 anni, diabete mellito, patologia vascolare extracardiaca, sesso maschile	<ul style="list-style-type: none"> • Attivazione PDT con osservazione in OBI (12-24 ore con ECG12D seriato o monitoraggio continuo, dosaggio troponina almeno 3 prelievi). • Se, durante l'osservazione, positivizzazione dell'ECG12D e/o della troponina, percorso come per NSTEMI/AI con terapia secondo protocollo concordato responsabili PDT se ricovero in Medicina d'Urgenza prima del trasferimento in Cardiologia. • A completamento del percorso attivazione consulenza cardiologica per programmazione valutazione con tests provocativi/imaging in regime di ricovero o post-dimissione (come concordato da PDT locale). • Durante periodo di osservazione e fino all'esecuzione del test provocativo/imaging trattamento farmacologico con ASA.
1) ECG12D normale/non diagnostico (Non modifiche rispetto a ECG12D precedentemente eseguito disponibile per comparazione, alterazioni aspecifiche della rispolarizzazione, BBSn, presenza di ritmo da pace-maker, alterazioni della rispolarizzazione da IVS) 2) Assenza di elevazione della troponina al prelievo basale o valori basali $\leq 99^{\circ}$ percentile/ CV-10%	Bassa CPS <4 Età <70 anni Recente uso di cocaina	<ul style="list-style-type: none"> • Attivazione PDT con periodo di osservazione di almeno 6-8 ore in PS o OBI ed almeno 2 valutazioni della troponina. <p>Se, durante l'osservazione, positivizzazione dell'ECG12D e/o della troponina, percorso come per NSTEMI/AI con terapia secondo protocollo concordato responsabili PDT se ricovero in Medicina d'Urgenza prima del trasferimento in Cardiologia.</p> <p>Dimissione dal PS.</p> <p>Programmazione dei test provocativi/imaging secondo tempi concordati dal PDT locale.</p> <p>Terapia: aspirina, se non controindicata, fino all'esecuzione del test provocativo/imaging.</p>

Bibliografia

- 1) Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med.* 2000 Apr 20;342(16):1187-95
- 2) American College of Emergency Physicians Information Paper: chest pain units in emergency departments- A report from the short-term observation services section. *American Journal of Cardiology* 1995;76:1036-1039.
- 3) Conti A, Paladini B, Toccafondi S, Magazzini S, Olivotto J, Gaòassi F, C, et al. Effectiveness of a multidisciplinary chest pain unit for the assessment of coronary syndromes and risk stratification in the Florence area. *American Heart Journal.* 2002;144:630-5
- 4) Goldman L, Cook EF, Brand DA, Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, et al. A computer protocol to predict myocardial infarction in emergency department patients with chest pain. *N Engl J Med.* 1988 Mar 31;318(13):797-803.
- 5) Selker HP, Beshansky JR, Griffith JL, Aufderheide TP, Ballin DS, Bernard SA, et al. Use of the acute cardiac ischemia time-insensitive predictive instrument (ACI-TIPI) to assist with triage of patients with chest pain or other symptoms suggestive of acute cardiac ischemia. A multicenter, controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1998 Dec 1;129(11):845-55.
- 6) Fesmire FM, Wears RL. The utility of the presence or absence of chest pain in patients with suspected acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* 1989 Jul;7(4):372-7.
- 7) Karlson B, Herlitz J, Richter A, Hjalmarson A. Early prediction of acute myocardial infarction from clinical history, examination and electrocardiogram in the emergency room. *American Journal of Cardiology.* 1991;68:171-5.
- 8) Diercks DB, Kirk JD, Lindsell CJ, Pollack CV, Jr., Hoekstra JW, Gibler WB, et al. Door-to-ECG time in patients with chest pain presenting to the ED. *Am J Emerg Med.* 2006 Jan;24(1):1-7.
- 9) Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jul 4;48(1):1-11
- 10)Kontos MC, Shah R, Fritz LM, Anderson FP, Tatum JL, Ornato JP, et al. Implication of different cardiac troponin I levels for clinical outcomes and prognosis of acute chest pain patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Mar 17;43(6):958-65
- 11)Jeroudi MO, Cheirif J, Habib G, Bolli R. Prolonged wall motion abnormalities after chest pain at rest in patients with unstable angina: a possible manifestation of myocardial stunning. *Am Heart J.* 1994 May;127(5):1241-50.
- 12)Sabia P, Afrookthe A, Touchstone D. Value of regional wall motion abnormalities in the emergency-room diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation.* 1991;84:185-92
- 13)Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, Sayre MR, Kacich R, Hattemer CR, et al. A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1995 Jan;25(1):1-8.
- 14)Udelson JE, Spiegler EJ. Emergency department perfusion imaging for suspected coronary artery disease: the ERASE Chest Pain Trial. *Md Med.* 2001 Spring;Suppl:90-4
- 15)Cademartiri F, Runza G, arano R, Luccichenti G, Gualerzi M, Brambilla L, et al. Diagnostic accuracy of 16-row multislice CT angiography in the evaluation of coronary segments. *Radiol Med.* 2005;109:91-7.
- 16)Achenbach S, Ropers D, Pohle F, Raaz D, von Erffa J, Yilmaz A, et al. Detection of coronary artery stenoses using multi-detector CTwith 16 x 0.75 collimation and 375 ms rotation. *Eur Heart J.* 2005;26:1978-86.