- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:07:24

Rassegne

La valutazione non invasiva della riserva di flusso coronarico mediante ecocardiografia transtoracica: fisiopatologia, metodologia e valenza clinica

Pasquale Guarini, Giancarlo Scognamiglio, Silvana Cicala*, Maurizio Galderisi**

*Divisione di Cardiologia-UTIC, Ospedale Accreditato Villa dei Fiori, Acerra (NA), *Divisione di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Santobono-Pausilipon, Napoli, **Divisione di Cardioangiologia-UTIC, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi "Federico II", Napoli*

Key words:
Coronary artery disease; Coronary microcirculation; Doppler echocardiography.

The assessment of coronary flow reserve with transthoracic Doppler echocardiography, measured as the ratio between hyperemic and baseline coronary flow velocities, is a new tool for the evaluation of coronary artery disease and coronary microcirculation. Color-guided pulsed Doppler allows almost optimal identification of flow velocities at the middle and distal left anterior descending artery and good visualization of the right coronary artery. The development of ultrasound technology (second harmonic, contrast agents, dedicated softwares) is responsible for great feasibility (until 98% for the left anterior descending artery and 40-50% for the right coronary artery) and very good reproducibility of this tool. Doppler-derived coronary flow reserve has excellent concordance with that obtainable with intravascular Doppler flow wire. Diagnosis of stenosis and restenosis after stent implantation in the middle and/or proximal left anterior descending artery and of stenosis of the right coronary artery is very accurate. In the absence of stenosis of epicardial coronary arteries, the reduction in coronary flow reserve implies a damage of coronary microcirculation, which can be a determinant of angina pectoris and signs of myocardial ischemia in arterial hypertension, diabetes mellitus and coronary X syndrome. Further progress may be expected by using myocardial contrast agents for quantitation of regional myocardial coronary flow reserve.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (3): 179-188)

© 2003 CEPI Srl

La Dr.ssa Silvana Cicala e il Dr. Giancarlo Scognamiglio stanno eseguendo un dottorato in Fisiopatologia Medico-Chirurgica del Sistema Cardiopolmonare e Respiratorio e Bio-Tecnologie Asssociate, Seconda Università degli Studi di Napoli.

Ricevuto l'8 gennaio 2003; nuova stesura il 7 marzo 2003; accettato il 10 marzo 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Maurizio Galderisi

Divisione di Cardioangiologia-UTIC Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi "Federico II" Via S. Pansini, 5 80131 Napoli E-mail: mgalderi@unina.it

Introduzione

Il flusso coronarico è regolato da fattori emodinamici, anatomici, idraulici, meccanici e metabolici ma, come in ogni letto vascolare, in condizioni di riposo esso rappresenta essenzialmente il risultato di due fattori opposti, la pressione di perfusione (che riflette la pressione arteriosa) e l'impedenza o resistenza coronarica (che deriva dall'interazione tra forze vascolari, miocardiche ed emodinamiche)[1]. La valutazione della relazione tra pressione di perfusione e flusso coronarico (Fig. 1) fornisce un metodo particolarmente valido per lo studio dell'emodinamica coronarica[2,3]. Su queste basi si può comprendere come l'autoregolazione del flusso coronarico, ovvero il fenomeno per il quale il flusso coronarico rimane immodificato lungo un ampio range di pressioni di perfusione (per esempio da 50 a 120 mmHg), sia mantenuta essenzialmente dai cambiamenti del tono arteriolare coronarico[4]. La resistenza coronarica minima rappresenta, invece, lo stato di dilatazione coronarica massimale ovvero la condizione in cui il flusso coronarico diviene massimale in risposta ad uno stimolo iperemico di massimo livello quale si può ottenere con farmaci vasodilatatori. La differenza tra il flusso coronarico massimale e quello autoregolato rappresenta la riserva di flusso coronarico (RFC), la quale indica l'ammontare del flusso "aggiuntivo" a quello che può essere ottenuto ad una data pressione quando i vasi coronarici sono dilatati in maniera massimale[5]. In presenza di vasodilatazione massimale dei vasi coronarici, si perde, quindi, l'autoregolazione e la relazione pressione-flusso diviene quasi di tipo lineare al modificarsi della pressione di perfusione.

Nella pratica clinica la RFC può essere misurata come il rapporto tra flusso coronarico iperemico e flusso coronarico in condizioni basali. Lo stimolo iperemico

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:07:24

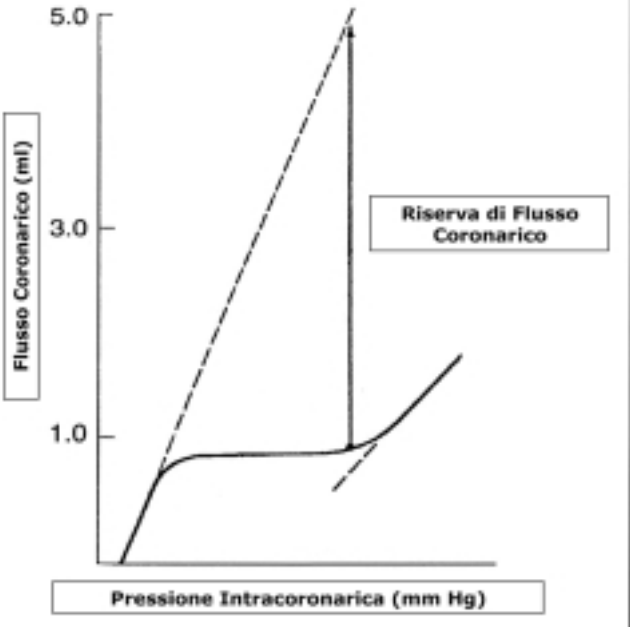

Figura 1. *Relazione tra la pressione di perfusione e flusso coronarico. In condizioni di riposo* (linea continua) *il flusso coronarico è mantenuto costante lungo un ampio range di pressioni ("autoregolazione coronarica"). Quando la vasodilatazione è massimale* (linea tratteggiata)*, la relazione diviene lineare e la riserva di flusso coronarico ad una data pressione è il risultato della differenza tra flusso massimale e flusso basale. Da Klocke et al.[2], modificata.*

viene effettuato con farmaci quali dipiridamolo (effetto più duraturo) o adenosina (effetto più fugace) per infusione e.v. Il dipiridamolo viene adoperato ad una dose di 0.56 mg/kg in 4 min, seguito da un intervallo libero e da una dose ulteriore di 0.28 mg/kg in 2 min. L'adenosina può essere impiegata ad un dosaggio di 0.14 mg/kg/min, con una durata di infusione di 90 s (l'iperemia massima si raggiunge già dopo 60 s), che è innocua anche in pazienti critici in quanto non causa ischemia significativa, mentre l'infusione per 5 min, inizialmente proposta, è potenzialmente pericolosa in pazienti con stenosi subocclusiva. Riguardo alla scelta dello *stressor*, è stato dimostrato che il flusso coronarico dopo adenosina raggiunge livelli più elevati rispetto a quelli ottenibili con dipiridamolo a bassa dose (0.56 mg/kg) ma comparabili, invece, a quelli misurati dopo dipiridamolo ad alta dose (0.84 mg/kg complessivi), quando però l'incremento di frequenza cardiaca è maggiore[6]. Sotto l'effetto dello stimolo iperemico massimale il flusso coronarico può mostrare un incremento di 4-6 volte rispetto ai valori a riposo. Si assume, comunque, che una RFC > 2 sia da considerare "normale", in base ai dati del Doppler flow wire, *gold standard* della metodica[7].

Dal momento che flusso coronarico e perfusione tissutale sono collegati l'un l'altro, le modificazioni della RFC forniscono informazioni fondamentali per la valutazione quantitativa dell'ischemia miocardica in presenza di stenosi di un vaso coronarico epicardico[8] e dello stato del microcircolo coronarico in assenza di stenosi significativa delle coronarie epicardiche[9].

Stima invasiva e non invasiva della riserva di flusso coronarico

Tecniche invasive. Il Doppler flow wire intracoronarico, eseguibile durante angiografia coronarica, misura le velocità del sangue e quindi la RFC mediante un catetere per angioplastica coronarica dotato di un trasduttore Doppler inserito nella sua parte distale[7].

Tecniche semi-invasive. La RFC può essere calcolata mediante ecocardiografia transesofagea[10], posizionando il trasduttore a livello della radice aortica, in posizione intermedia tra una leggera retroflessione della punta della sonda ed il mantenimento di un buon contatto con la parete esofagea anteriore, in modo da visualizzare il tratto prossimale dell'arteria discendente od interventricolare anteriore (IVA). Mediante Doppler pulsato, guidato dal segnale color, si registrano poi le velocità di flusso prima e dopo stimolo iperemico. Questo metodo presenta buona fattibilità ma applicazioni cliniche modeste, per la non facile accettabilità da parte dei pazienti. La possibile inadeguatezza dell'imaging Doppler è stata, invece, superata mediante l'uso di agenti di contrasto capaci di aumentare l'intensità del segnale ed il rapporto segnale/rumore a livello coronarico[11]. È, comunque, da tenere presente che con eco transesofageo si ottiene visualizzazione solo dell'IVA prossimale, senza poter quindi campionare il flusso coronarico a valle della stenosi.

Tecniche non invasive. In attesa di dati definitivi sull'uso della risonanza magnetica nucleare[12], la RFC può essere misurata con la tomografia ad emissione di positroni[13-15], che utilizza traccianti radioattivi (carbonio 11, ossigeno 15, N13-ammonio, rubidio 82), la cui concentrazione nel sangue, l'estrazione da parte del tessuto miocardico ed i cambiamenti nel tempo possono essere quantizzati in maniera statica o sequenziale. La combinazione di imaging quantitativo con la cinetica di estrazione miocardica del tracciante consente di ottenere una valutazione del flusso miocardico. I principali limiti di questa tecnica consistono nella carenza di apparecchiature idonee, nei costi elevati e nell'esposizione del paziente a traccianti radioattivi. L'ecocardiografia transtoracica (ETT) ha permesso di superare questi limiti, con l'utilizzo del segnale color Doppler che consente il campionamento adeguato del flusso coronarico e la registrazione delle velocità di flusso coronarico mediante Doppler pulsato[16-21].

Metodica, fattibilità e riproducibilità mediante ecocardiografia transtoracica

Riserva di flusso coronarico su arteria interventricolare anteriore. È valutabile già mediante color Doppler convenzionale ma il miglioramento tecnologico, l'introduzione dei mezzi di contrasto e la crescente pe-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:07:24

rizia degli operatori, il cui training è fondamentale, hanno portato ad un notevole miglioramento della fattibilità della RFC su IVA. L'IVA, nei tratti medio e distale, si presta particolarmente all'identificazione ecocardiografica, in virtù di un decorso che è alquanto vicino alla parete toracica anteriore (Fig. 2)[16,18]. L'approccio che consente il miglior allineamento tra flusso nell'IVA distale e fascio ultrasonoro è una sezione 2 camere apicale modificata, ottenibile con uno slittamento della sonda superiormente e medialmente. In tal modo si può effettuare un'attenta ricerca del segnale sanguigno "color coded" al di sopra della parte epicardica della parete anteriore, nel solco interventricolare anteriore, mediante un'ulteriore lieve rotazione in senso antiorario ed una angolazione mediale del trasduttore[22]. Nonostante ogni ecocardiografo abbia caratteristiche peculiari atte alla visualizzazione delle velocità coronariche e scuole differenti utilizzino trasduttori di diversa frequenza (5, 7, 10 MHz, ecc.) alcune modalità comuni vanno rispettate: utilizzo di una bassa frequenza di ripetizione degli impulsi del color Doppler (PRF 11-25 cm/s), dimensione del *gate* aumentata al massimo, potenza di emissione del colore al massimo livello, guadagno aumentato fino a che il rumore diventa debole, dimensione variabile del volume campione del Doppler pulsato ma > 2 mm, per superare i possibili problemi di registrazioni qualitativamente inadeguate in caso di iperventilazione indotta da adenosina. Se si utilizza il color Doppler convenzionale la potenza di emissione e il guadagno devono essere leggermente ridotti e la PRF (> 25 cm/s) appena aumentata, in modo da evitare un'eccessiva sensibilità del color Doppler durante l'eventuale somministrazione del mezzo di contrasto[23]. Per ottenere una buona registrazione delle velocità di flusso coronarico è necessario farsi guidare dal segnale color: il posizionamento del volume campione del Doppler pulsato nel vaso si effettua riferendosi alla diastole dell'ECG, quando l'immagine dell'IVA è più stabile: si registra così un flusso continuo con una componente sistolica (meno ampia) ed una diastolica (più ampia), prima a riposo e poi dopo iperemia (Fig. 3). Il segnale color, soprattutto quello iperemico, può consentire anche la visualizzazione di rami perforanti settali (Fig. 4). È fondamentale che l'angolo Doppler sia mantenuto costante per tutta la durata dello studio. Bisogna anche fare attenzione a non confondere il flusso dell'IVA con quello dell'arteria mammaria interna sinistra, che può essere riconosciuta per l'assenza di movimento cardiaco, la maggiore persistenza del segnale color e la componente sistolica prevalente al Doppler pulsato[22]. Gli agenti di contrasto possono essere utilizzati per migliorare il segnale Doppler qualora l'immagine non sia adeguata. Se si utilizza il Levovist (Schering, AG, Berlino, Germania), agente di contrasto di prima generazione (microbolle composte per il 99% da galattosio microcristallino e per lo 0.1% da acido palmitico), è preferibile una concentrazione di 300 mg/ml, con velocità di infusione iniziale di 1 mg/min di un vo-

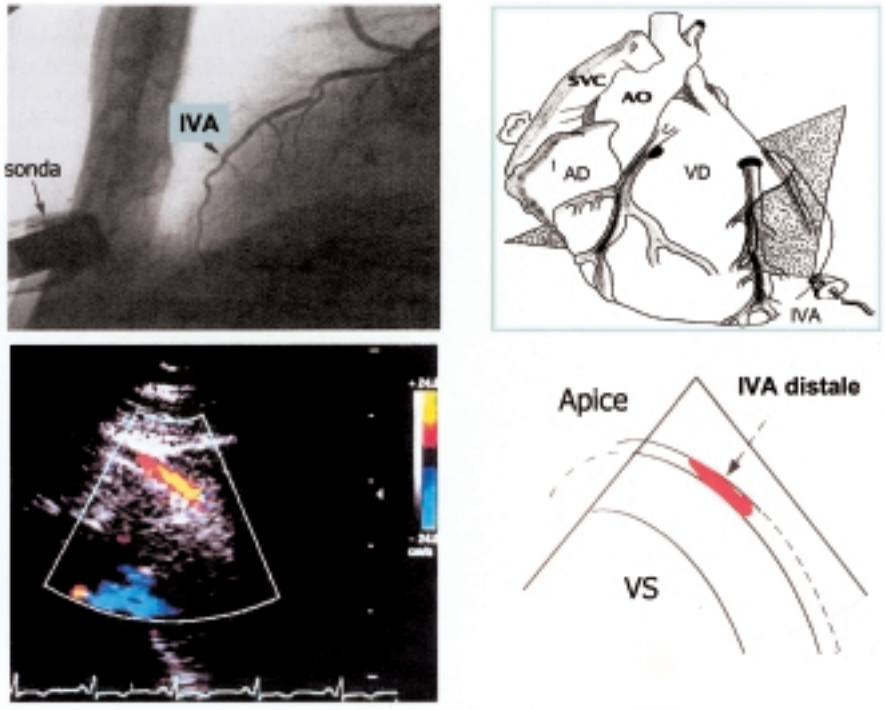

Figura 2. *Metodo di identificazione dell'arteria interventricolare anteriore (IVA) medio-distale mediante ecocardiografia transtoracica. Nei* pannelli superiori *si osserva la visualizzazione dell'IVA mediante angiografia coronarica e la sua vicinanza ad un trasduttore transtoracico* (a sinistra) *in confronto alla posizione anatomica della stessa IVA* (a destra)*. Nei* pannelli inferiori *si osserva l'eco color Doppler* (sinistra) *e la rappresentazione schematica del flusso coronarico* (destra) *dell'IVA distale nel solco interventricolare anteriore. AD = atrio destro; AO = aorta; SVC = vena cava superiore; VD = ventricolo destro; VS = ventricolo sinistro. Da Hozumi et al.[16] e Caiati et al.[18], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:07:24

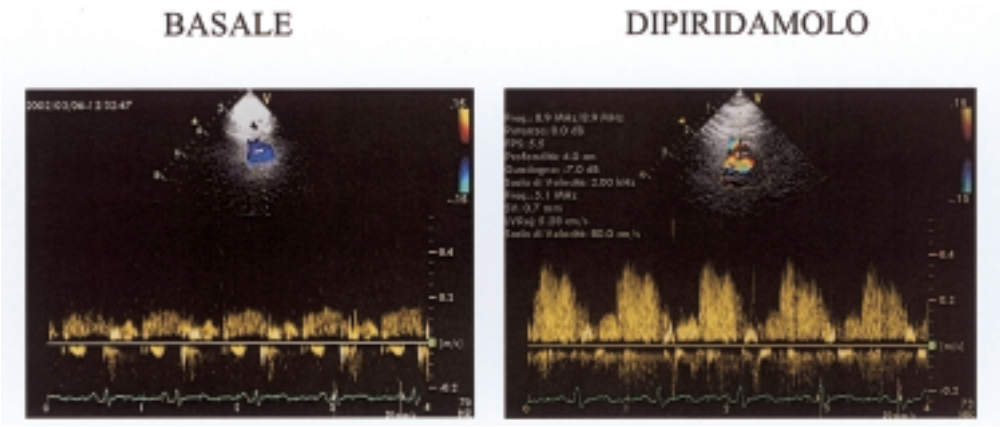

Figura 3. *Profilo flussimetrico delle velocità coronariche sistoliche e diastoliche in arteria interventricolare anteriore distale a riposo e durante infusione di dipiridamolo: il rapporto tra le velocità diastoliche iperemiche e basali fornisce la stima della riserva di flusso coronarico.*

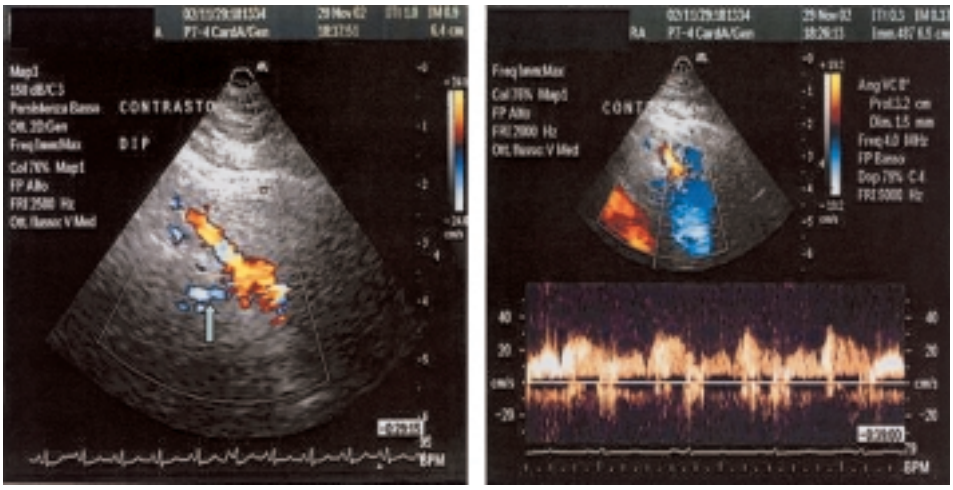

Figura 4. *Immagine color Doppler convenzionale dell'arteria interventricolare anteriore con visualizzazione di un ramo perforante settale* (freccia, pannello a sinistra) *e pattern Doppler dell'arteria interventricolare anteriore distale* (pannello a destra) *durante vasodilatazione indotta da dipiridamolo (DIP).*

lume di 7-8 ml, aumentabile a 2 ml/min o diminuibile fino a 0.5 ml/min, a seconda dell'intensità del segnale. Il SonoVue (Bracco, Milano, Italia), agente di contrasto di seconda generazione (costituito da microbolle di esafluoruro di zolfo incapsulate in guscio fosfolipidico), può essere iniettato in quantità esigua, con un bolo e.v. di 1 ml[24]. Attualmente la fattibilità della RFC su IVA con ETT è elevatissima[16,17,20,21,25] (fino al 98% dei casi), per cui l'impiego del contrasto viene riservato ai pochi casi in cui il segnale color non sia adeguato. In una nostra esperienza, la RFC su IVA, eseguita con la sola frequenza fondamentale, ha presentato una fattibilità dell'89%, e l'impiego del contrasto si è rivelato necessario nell'11% degli esami[26]. L'esecuzione della metodica sull'IVA è caratterizzata, inoltre, da un'eccellente concordanza con la RFC misurata con Doppler flow wire[18] e da un'ottima riproducibilità, come dimostrato dalla bassa variabilità inter- ed intraosservatore evidenziata in varie casistiche (Tab. I)[16,25,27-29].

Tabella I. Riproducibilità della metodica in vari studi riportati in letteratura.

Autori	Variabilità (%)	
	Intra-osservatore	Inter-osservatore
Hozumi et al.[16], 1998	4.0	4.8
Hildick-Smith et al.[28], 2000	3.8	5.8
Daimon et al.[27], 2001	3.9	5.0
Pizzuto et al.[25], 2001	2.0	3.2
Galderisi et al.[29], 2001	3.2	4.2

Riserva di flusso coronarico su arteria coronaria destra. Recentemente questa tecnica è stata applicata anche all'arteria interventricolare posteriore (IVP), visualizzabile in sezione 2 camere apicale vicino all'ostium del seno coronarico, consentendo quindi la stima della RFC nel ramo (destro o circonflesso) che

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:07:24

fornisce la discendente posteriore[30-32]. È tuttavia da segnalare come la fattibilità della RFC su IVP non superi il 54%[31]. Le principali difficoltà sono dovute in questo caso dall'iperventilazione, spesso indotta dall'adenosina, che inficia le immagini dell'IVP maggiormente rispetto all'IVA e al fatto che, mentre per l'IVA sono stati sviluppati trasduttori dedicati, lo studio dell'IVP è ancora eseguito con trasduttori convenzionali[33].

Esperienze preliminari riferiscono la possibilità di misurare la RFC anche a livello dell'arteria circonflessa, ma a riguardo non sono ancora disponibili dati organizzati in letteratura.

Aspetti fisiopatologici

Il flusso coronarico a riposo non è un indice sensibile nella valutazione delle stenosi delle coronarie epicardiche in quanto risulta alterato solo a partire da stenosi > 85-90%. Durante vasodilatazione massimale, invece, il flusso coronarico varia in maniera inversamente proporzionale al grado di stenosi, iniziando a ridursi già per stenosi > 40% fino ad incremento quasi nullo per stenosi > 90%[34-38]. Inoltre, il rapporto tra pressione e flusso coronarico durante massima vasodilatazione, normalmente di tipo lineare, diviene di tipo curvilineo per stenosi ≥ 50%. I vasodilatatori come dipiridamolo ed adenosina, dilatando le arteriole coronariche di resistenza, riducono la pressione di perfusione distalmente alla stenosi e, aumentando il flusso subepicardico, abboliscono il meccanismo dell'autoregolazione subendocardica ("furto coronarico transmurale"). Ciò comporta una riduzione flussimetrica che è tanto maggiore quanto più severa è la stenosi[36]. L'energia pressoria del flusso pre-stenotico viene trasformata, infatti, in energia cinetica (flusso ad alta velocità) nel punto della stenosi, ed in energia turbolenta (flusso a bassa velocità) e quindi in riduzione del flusso nel tratto post-stenotico[38]. Su queste basi è intuibile come, in caso di stenosi coronarica, la riduzione del flusso iperemico dipenda principalmente da caratteristiche morfologiche quali severità e lunghezza della stenosi (la caduta pressoria transtenotica è proporzionale direttamente alla lunghezza della stenosi ed inversamente alla quarta potenza del raggio, teorema di Bernoulli), rigidità o parziale distensibilità della placca, sovrapposizione di fenomeni di aggregazione piastrinica o trombi. Sono, poi, rilevanti i fattori che regolano l'energia di scorrimento e quindi la caduta pressoria transtenotica come la separazione delle lamine di flusso *(flow separation)* a valle della stenosi, che è secondaria all'effetto dell'energia turbolenta poststenotica – risultando proporzionale al quadrato del flusso – ed è accresciuta dalla severità della stenosi in modo non lineare, e l'area di sezione minima nella stenosi, determinante principale della severità della stenosi per ogni dato livello di flusso. L'effetto della lunghezza della stenosi, manifestato dalla viscosità più ancora che dalla *flow separation*, gioca un ruolo minore rispetto all'area di sezione minima nelle stenosi lievi ma diviene importante nelle stenosi più severe[39,40].

Su queste basi fisiopatologiche è evidente che un'alterazione della RFC potrà manifestarsi sotto forma di RFC ridotta (< 2) per stenosi > 40%, abolita (= 1) per stenosi > 90% o addirittura "negativa" (< 1) in caso di furto coronarico. In caso di RFC ridotta od abolita (evidenziabile in circa il 90% dei pazienti con stenosi coronarica significativa) l'alterazione della risposta allo stimolo iperemico è dovuta soprattutto al fatto che la vasodilatazione del microcircolo coronarico di cui è tributario il vaso stenotico è già massimale in condizioni basali per cui la capacità di incremento del flusso con gli *stressors* non è sufficiente a raddoppiare le velocità di flusso, mentre il furto transmurale e la trasformazione di energia pressoria rappresentano cause ancillari. Riguardo al furto coronarico (cosiddetto "furto orizzontale"), osservazioni con il Doppler flow wire[41,42] ed ultimamente anche con l'eco transtoracico[43] ne sottolineano il ruolo causale principale nel determinare una inversione del flusso iperemico e quindi una RFC < 1.

In caso di microangiopatia coronarica, quale si verifica nell'ipertensione arteriosa[44-46] e nell'ipertrofia ventricolare sinistra[47-49], nel diabete mellito[50] e nella sindrome X coronarica[51], le alterazioni strutturali e funzionali del microcircolo coronarico (iperplasia fibrovascolare ed ipertrofia della media vasale, alterazioni della funzione endoteliale)[52,53] determinano sia una ridotta risposta ai farmaci vasodilatatori sia un'aumentata sensibilità agli stimoli vasocostrittori, costituendo da sole una causa significativa di riduzione della RFC[46,54]. In assenza di stenosi delle coronarie epicardiche, l'insieme delle alterazioni microcircolatorie rappresenta il meccanismo principale dell'ischemia miocardica e dell'angina pectoris durante esercizio fisico[45,55].

Fattori confondenti

Alcuni fattori possono modificare il flusso coronarico a riposo e/o durante vasodilatazione massimale anche in condizioni fisiologiche rappresentando possibili variabili confondenti nell'analisi della RFC[56,57]. Innanzitutto, poiché il flusso coronarico varia in modo direttamente proporzionale alla pressione durante vasodilatazione massima, il valore assoluto della RFC varia parallelamente alle modifiche della pressione arteriosa[58]. Un altro fattore è rappresentato dalla forza di compressione sistolica extravascolare, con le sue due componenti: la pressione sistolica intracavitaria del ventricolo sinistro – il cui incremento, essendo trasmesso soprattutto al subendocardio, determina diminuzione del flusso sistolico ed aumento del flusso diastolico a riposo da cui deriva una riduzione della RFC – ed il restringimento vasale causato da compressione e stiramento durante la sistole delle piccole arterie intramurali[59]. Anche le variazioni della frequenza cardiaca hanno im-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:07:24

portanza ed infatti la tachicardia, riducendo principalmente la durata della diastole (in cui si verifica per lo più la perfusione coronarica), prolungando la durata della fase sistolica (durante la quale si ha la maggiore compressione coronarica) ed aumentando nel contempo la richiesta miocardica di ossigeno, può causare riduzione della RFC[58]. La funzione diastolica esercita anch'essa la sua influenza. Nel cuore normale un aumento della pressione telediastolica ventricolare sinistra ha un impatto negativo sul flusso endocardico e sul rapporto tra flusso endocardico ed epicardico, spostando a destra la curva di relazione pressione-flusso[3,60]. Gli aumenti del precarico, come quelli che si verificano in caso di insufficienze valvolari mitralica e/o aortica ma anche per anemia o elevata gittata cardiaca (per esempio nell'ipertiroidismo) riducono la RFC aumentando il flusso coronarico basale per incremento del consumo di ossigeno[58]. Finanche le variazioni ormonali cicliche del sesso femminile durante l'età fertile influenzano i valori di RFC[61].

Nella stima della RFC, particolarmente quando le misurazioni sono ripetute ad uno stesso paziente più volte nel tempo o paragonate tra gruppi di pazienti, è pertanto indispensabile tenere in considerazione l'effetto di questi fattori, indipendentemente dalla presenza di una stenosi coronarica.

Applicazioni cliniche

La principale applicazione è la diagnosi di stenosi coronarica. Le *stenosi* significative (> 70%) dell'IVA medio-prossimale sono particolarmente adatte alla metodica[16,18,20,26]. Mediante ETT, infatti, misuriamo le velocità di flusso nel tratto post-stenotico dell'IVA, cioè ad un livello in cui la RFC non può essere influenzata dai rami arteriosi non stenotici, la cui interferenza può invece pseudonormalizzare la risposta iperemica prossimale[62]. Questo assunto fisiopatologico è confortato dall'ottima sensibilità (86-94%) e specificità (82-90%)[16,18,26]. La RFC può essere molto utile anche nella valutazione funzionale delle stenosi di grado intermedio (40-70%) dell'IVA medio-prossimale. La distinzione del grado funzionale di stenosi angiograficamente "intermedie" nasce dall'esigenza di stabilire gli effetti della stenosi su flusso e perfusione miocardica. Solo le stenosi funzionalmente significative e correlate alla sede di distribuzione di difetti perfusionali scintigrafici dovrebbero essere indirizzate verso interventi di rivascolarizzazione[63]. In tal senso, una RFC compresa tra 1.8 e 2.0 ha valore predittivo positivo dell'88-100% e valore predittivo negativo del 77-95%, in presenza di difetto perfusionale alla scintigrafia miocardica da stress[63-66]. Ultimamente la RFC è stata valutata anche su IVP per identificare le stenosi della coronaria destra, con un ottimo potere predittivo per stenosi critica (> 70%)[31], nonché un'ottima concordanza con la RFC ottenuta mediante Doppler flow wire[32].

L'ETT risulta utile anche per valutare la riperfusione miocardica dopo eventi coronarici acuti. Già la semplice identificazione dei rami perforanti dopo infarto anteriore sottoposto a terapia trombolitica, mediante color Doppler ad elevata risoluzione, riflette l'adeguatezza della ricanalizzazione ed indica la presenza di miocardio vitale, con sensibilità dell'86%, specificità del 98% ed accuratezza diagnostica del 98% nell'identificare la pervietà dell'IVA[67]. La RFC può essere utilizzata anche per testare la pervietà di un'angioplastica con stent su IVA, con possibilità di valutazione nel tempo, in modo da evidenziare precocemente restenosi od occlusione dello stent[25,68-71]. In tal senso la metodica è particolarmente affidabile, anche in considerazione dei limiti che presentano le altre tecniche diagnostiche (sensibilità del 68% per il test da sforzo e dell'80-83% per la miocardioscintigrafia[72-74]). In accordo a dati ottenuti con Doppler flow wire sulla capacità della RFC eseguita almeno 24 ore dopo angioplastica coronarica su IVA nel predire il recupero contrattile a breve termine[75] , il grado della RFC stimata mediante ETT si associa alla capacità funzionale miocardica del ventricolo sinistro anche a lungo termine[26].

La valutazione della RFC mediante ETT può essere molto utile anche nell'evidenziare difetti del microcircolo coronarico. In assenza di stenosi delle grandi coronarie epicardiche, la RFC nell'IVA distale, punto terminale dei grandi vasi coronarici, può, infatti, essere considerata marker attendibile della funzione microcircolatoria coronarica. In condizioni quali diabete mellito ed ipertensione arteriosa, soprattutto quando associate ad ipertrofia ventricolare sinistra, la riduzione della RFC è causata innanzitutto dalla necessità di fornire una maggiore quantità ematica ad un'aumentata massa miocardica già in condizioni di riposo, ma è anche dovuta ad una ridotta capacità vasodilatatrice a cui non è certo estranea l'alterazione del rilasciamento diastolico[76], corrispettivo funzionale della fibrosi miocardica e capace di coinvolgere il microcircolo coronarico anche mediante compressione extravasale. L'associazione positiva riscontrata tra i livelli ematici di *insulin growth factor-1*, fattore di crescita atto a liberare ossido nitrico, e la RFC negli ipertesi[77] fornisce, inoltre, evidenza indiretta di danno della funzione endoteliale quando la stessa RFC si riduce nelle suddette patologie. Nei casi in cui si sospetti un'alterazione del microcircolo coronarico la valutazione della RFC può essere utile per confermare l'origine cardiaca di un dolore toracico, in particolare quando la sintomatologia non concordi con le tecniche diagnostiche convenzionali come la prova da sforzo, la miocardioscintigrafia od addirittura l'angiografia coronarica.

Limiti della metodica

Variazioni di calibro vasale. La risoluzione spaziale della metodica non consente la visualizzazione e stima delle variazioni del calibro vasale, la quale sarebbe au-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:07:24

spicabile sia per concordanza con i test di iperemia reattiva non coronarica (*flow-mediated dilation* dell'arteria brachiale)[78] sia per ottenere una misura della portata coronarica. Alcuni autori[79] ritengono, addirittura, che la stima della RFC non possa essere ritenuta attendibile sulla base dei soli dati velocimetrici senza conoscere il diametro vasale, almeno che non si dia per scontato che esso rimanga costante durante lo stimolo iperemico. In realtà, le variazioni del calibro vasale delle arterie epicardiche indotte dall'adenosina non sono significative[33,80,81], addirittura non superiori al 5% nell'esperienza di Sudhir et al.[82], e divengono minime in caso di aterosclerosi coronarica[83]. È da segnalare, comunque, la possibilità di misurare le variazioni del diametro dell'IVA distale durante iperemia, in pazienti affetti da stenosi valvolare aortica in cui, in presenza di ipertrofia ventricolare, il calibro vasale aumentato è più facilmente identificabile e misurabile[27].

Variazione da iperemia del profilo velocimetrico. È da considerare che, con questa metodica, misuriamo un indice di RFC adoperando un semplice rapporto tra due velocità istantanee, dando per sicura l'assenza di cambiamenti di forma del profilo velocimetrico. L'errore dovuto a tali cambiamenti sarebbe pari all'11%[84]. Questa fonte di errore è propria, comunque, a tutte le metodiche Doppler incluso il Doppler flow wire intracoronarico.

Angolo-dipendenza delle misurazioni. Come tutte le misure ottenibili con metodica Doppler, anche la stima della RFC è angolo-dipendente ed in particolare un angolo theta > 30% può determinare una sottostima delle vere velocità di flusso coronarico. È fondamentale, pertanto, che non vi siano differenze significative di angolo tra le registrazioni effettuate a riposo e dopo dipiridamolo.

Artefatti. È possibile talora con questa metodica attribuire una velocità di flusso di un grosso ramo diagonale diretto verso l'apice all'IVA distale. Inoltre, quando la stenosi dell'IVA è molto distale, di fatto si va a valutare una RFC che, in questo caso, è pre-stenotica. Similmente, la valutazione della RFC è da considerarsi non valida qualora le misurazioni flussimetriche vengono effettuate proprio nel punto della stenosi del lume. Per non incorrere in questo inconveniente, in presenza di velocità a riposo particolarmente elevate (> 50 cm/s), suggestive di una possibile accelerazione nel punto di stenosi, è consigliabile spostare il volume-campione del Doppler in un tratto più distale dell'IVA, provvedendo a nuove misurazioni velocimetriche a questo livello[17].

Conclusioni

La valutazione della RFC mediante ETT rappresenta allo stato attuale una metodica non invasiva in grado di fornire al cardiologo clinico informazioni spesso fondamentali sull'integrità del microcircolo coronarico e sulla presenza di stenosi emodinamicamente significative dell'IVA. La facile ripetibilità ed il basso costo della metodica ne stanno ampliando sempre più il campo di applicazione nello studio della cardiopatia ischemica, consentendo da un lato di aggiungere ai dati morfologici angiografici informazioni di tipo funzionale e dall'altro di eseguire un accurato follow-up dopo la rivascolarizzazione, con possibilità di un pronto riconoscimento di eventuali restenosi. Ulteriori studi saranno necessari per verificare l'utilità della RFC nelle sindromi coronariche acute o anche come strumento di screening su popolazione per predire futuri eventi coronarici. Nel prossimo futuro, inoltre, lo sviluppo di apparecchiature sempre più sofisticate ed il perfezionamento dell'uso degli agenti di contrasto consentiranno probabilmente di estendere l'analisi della RFC all'intero distretto microcircolatorio con una valutazione sia delle modifiche flussimetriche attraverso le coronarie epicardiche che delle variazioni del volume ematico intramiocardico.

Riassunto

La stima della riserva di flusso coronarico mediante ecocardiografia Doppler transtoracica, misurata come rapporto tra velocità di flusso coronarico iperemico e basale, costituisce un nuovo metodo per la valutazione della stenosi coronarica e del microcircolo coronarico. Il Doppler pulsato, guidato dal segnale color, consente un'identificazione quasi ottimale delle velocità di flusso nella discendente anteriore medio-distale ed una buona visualizzazione della coronaria destra. Lo sviluppo delle tecnologie ultrasonore (seconda armonica, agenti di contrasto, software dedicati) ha reso possibile una fattibilità più che buona (fino al 98% per la discendente anteriore e 40-50% per la coronaria destra) ed un'eccellente riproducibilità della metodica. Stenosi e restenosi dopo impianto di stent nella discendente anteriore medio-prossimale e stenosi della coronaria destra possono essere identificate con ottima accuratezza diagnostica. In assenza di stenosi delle arterie coronarie epicardiche, la riduzione della riserva coronarica implica, invece, un danno del microcircolo coronarico, a sua volta capace di indurre angina pectoris e segni di ischemia miocardica nell'ipertensione arteriosa, nel diabete mellito e nella sindrome X coronarica. Ulteriori progressi sono da attendersi con l'uso degli agenti di contrasto e l'analisi della riserva coronarica miocardica di tipo regionale.

Parole chiave: Ecocardiografia Doppler; Malattia delle arterie coronarie; Microcircolo coronarico.

Bibliografia

1. Olsson RA, Bunger R, Spaan JAE. Coronary circulation. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, et al, eds. The heart and cardiovascular system. 2nd edition. New York, NY: Raven Press, 1991: 1392-426.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:07:24

2. Klocke FJ, Mates RE, Canty JM, Ellis AK. Coronary pressure-flow relationships. Controversial issue and probable implications. Circ Res 1985; 56: 310-23.
3. Hoffman JIE, Spaan JA. Pressure-flow relations in coronary circulation. Physiol Rev 1990; 70: 331-90.
4. Johnson PC. Autoregulation of blood flow. Circ Res 1986; 59: 483-9.
5. Klocke FJ. Measurements of coronary flow reserve. Defining pathophysiology versus making decisions about patient care. Circulation 1987; 76: 1183-9.
6. Lim HE, Shim WJ, Rhee H, et al. Assessment of coronary flow reserve with transthoracic Doppler echocardiography: comparison among adenosine, standard-dose dipyridamole, and high-dose dipyridamole. J Am Soc Echocardiogr 2000; 13: 264-70.
7. Graham SP, Cohen MD, Hodgson JM. Estimation of coronary flow reserve by intracoronary Doppler flow probes and digital angiography. Cathet Cardiovasc Diagn 1990; 19: 214-21.
8. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. Am J Cardiol 1974; 33: 87-94.
9. Hoffman JI. A critical review of coronary reserve. Circulation 1987; 75 (Part 2): I6-I11.
10. Iliceto S, Marangelli V, Memmola C, Rizzon P. Transesophageal Doppler echocardiography evaluation of coronary blood flow velocity in baseline conditions and during dipyridamole-induced coronary vasodilation. Circulation 1991; 83: 61-9.
11. Caiati C, Aragona P, Iliceto S, Rizzon P. Improved Doppler detection of proximal left anterior descending coronary artery stenosis after intravenous injection of a lung-crossing contrast agent: a transesophageal Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1413-21.
12. Hundley WG, Hillis LD, Hamilton CA, et al. Assessment of coronary arterial restenosis with phase-contrast magnetic resonance imaging measurements of coronary flow reserve. Circulation 2000; 101: 2375-81.
13. Bergmann S, Herrero P, Markham J, Weinheimer CJ, Walsh MN. Noninvasive quantitation of myocardial blood flow in human subjects with oxygen-15-labeled water and positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 1989; 14: 639-52.
14. Hutchins G, Schwaiger M, Rosenspire K, et al. Noninvasive quantification of regional blood flow in human heart using ^{13}N-ammonia and dynamic positron emission tomography imaging. J Am Coll Cardiol 1990; 15: 1032-6.
15. Stewart R, Schwaiger M, Molina E, et al. Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease. Am J Cardiol 1991; 67: 1303-10.
16. Hozumi T, Yoshida K, Ogata Y, et al. Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color-Doppler echocardiography. Circulation 1998; 97: 1557-62.
17. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, et al. Validation of a new noninvasive method (contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler) for the evaluation of coronary flow reserve. Comparison with intracoronary Doppler flow wire. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1193-200.
18. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Bina A, Iliceto S. New noninvasive method for coronary flow reserve assessment: contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler. Circulation 1999; 99: 771-8.
19. Lambertz H, Tries HP, Stein T, Lethen H. Noninvasive assessment of coronary flow reserve with transthoracic signal-enhanced Doppler echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 1999; 12: 186-95.
20. de Simone L, Caso P, Severino S, et al. Reduction of coronary flow reserve non invasively determined by transthoracic Doppler echocardiography as a predictor of left anterior descending coronary artery stenosis. Ital Heart J 2000; 1: 234-9.
21. Voci P, Testa G, Plaustro G. Imaging of the distal left anterior descending coronary artery by transthoracic color-Doppler echocardiography. Am J Cardiol 1998; 81: 74G-78G.
22. Colonna P, Cadeddu C, Lai S, Caiati C, Iliceto S. La valutazione eco-Doppler del flusso coronarico e della riserva coronarica. In: Guarini P, Ascione L, eds. Nuove tecniche ultrasonografiche nella patologia cardiaca vascolare. Torino: Edizioni Minerva Medica, 2001: 12-8.
23. Becher H, Burns NP. Manuale di ecocardiografia con mezzo di contrasto. Roma: CIC Edizioni Internazionali, 2002: 3.
24. Galderisi M, Cicala S, D'Errico A, Imperatori L, de Divitiis O. SonoVue allows a more reliable estimation of coronary flow reserve in left anterior descending artery by second harmonic Doppler echocardiography. (abstr) Eur J Echocardiogr 2002; 3: S8.
25. Pizzuto F, Voci P, Mariano E, Puddu PE, Sardella G, Nigri A. Assessment of flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography and venous adenosine infusion before and after left anterior descending coronary artery stenting. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 155-62.
26. Cicala S, Galderisi M, Guarini P, et al. Color Doppler tissue imaging, riserva coronarica ed eco-stress nella valutazione post-angioplastica coronarica. (abstr) Ital Heart J 2001; 2 (Suppl 6): 60.
27. Daimon M, Watanabe H, Yamagishi H, et al. Physiologic assessment of coronary artery stenosis by coronary flow reserve measurements with transthoracic Doppler echocardiography: comparison with exercise thallium-201 single positron emission computed tomography. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1310-5.
28. Hildick-Smith DJ, Shapiro LM. Coronary flow reserve improves after aortic valve replacement for aortic stenosis: an adenosine transthoracic echocardiography study. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1889-996.
29. Galderisi M, Cicala S, De Simone L, et al. Impact of myocardial diastolic dysfunction on coronary flow reserve in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Ital Heart J 2001; 2: 677-84.
30. Voci P, Pizzuto F. Imaging of the posterior descending coronary artery. The last frontier in echocardiography. Ital Heart J 2001; 2: 418-22.
31. Voci P, Pizzuto F, Mariano E, et al. Measurement of coronary flow reserve in the anterior and posterior descending coronary arteries by transthoracic Doppler ultrasound. Am J Cardiol 2002; 1: 988-91.
32. Ueno Y, Nakamura Y, Takashima H, Kinoshita M, Soma A. Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the right coronary artery by transthoracic Doppler echocardiography: comparison with intracoronary Doppler guidewire. J Am Soc Echocardiogr 2002; 15 (Part 1): 1074-9.
33. Voci P, Pizzuto F. Coronary flow: how far can we go with echocardiography? J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1885-7.
34. Klocke FJ. Cognition in the era of technology: "seeing the shades of gray". J Am Coll Cardiol 1990; 16: 763-9.
35. Marcus M, Wright C, Doty D, et al. Measurements of coronary velocity and reactive hyperemia in the coronary circulation of humans. Circ Res 1981; 49: 877-82.
36. Wilson RF, Laughlin DE, Ackell PH, et al. Transluminal subselective measurement of coronary artery blood flow ve-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:07:24

locity and vasodilator reserve in man. Circulation 1985; 72: 82-6.
37. Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Dynamic mechanisms in human coronary stenosis. Circulation 1984; 70: 917-23.
38. Klocke FJ, Frank MW. Principles of myocardial perfusion. In: Skorton DJ, Brundage BH, Schelbert HR, et al, eds. Cardiac imaging. A companion to Braunwald's heart disease. 2nd edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1996: 8-19.
39. Gould KL. Dynamic coronary stenosis. Am J Cardiol 1980; 45: 286-91.
40. Mates R, Gupta RL, Bell AC, et al. Fluid dynamics of coronary artery stenosis. Circ Res 1978; 42: 152-6.
41. Werner GS, Figulla HR. Direct assessment of coronary steal and associated changes of collateral hemodynamics in chronic total coronary occlusions. Circulation 2002; 106: 435-40.
42. Kern MJ, Wolford T, Donohue TJ, et al. Quantitative demonstration of dipyridamole-induced coronary steal and alteration by angioplasty in man: analysis by simultaneous, continuous dual Doppler spectral flow velocity. Cathet Cardiovasc Diagn 1993; 29: 329-34.
43. Chen LJ, Colonna P, Montisci R, et al. Coronary steal detected noninvasively by contrast-enhanced transthoracic harmonic color Doppler echocardiography. (abstr) Eur Heart J 2001; 22 (Suppl): 514.
44. Brush JE, Canon RO, Schenke WH, et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1988; 319: 1302-7.
45. Vogt M, Motz W, Strauer BE. Coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. Eur Heart J 1992; 13 (Suppl D): 44-9.
46. Kozakova M, Palombo C, Pratali L, Pittella G, Galetta F, L'Abbate A. Mechanisms of coronary flow reserve impairment in human hypertension. An integrated approach by transthoracic and transesophageal echocardiography. Hypertension 1997; 29: 551-9.
47. Polese A, De Cesare N, Montorsi P, et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. Circulation 1991; 83: 845-53.
48. Treasure CB, Klein JL, Vita JA, et al. Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. Circulation 1993; 87: 86-93.
49. Kozakova M, Galetta F, Gregorini L, et al. Coronary vasodilator capacity and epicardial vessel remodeling in physiological and hypertensive hypertrophy. Hypertension 2000; 36: 343-9.
50. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, et al. Hyperglycemia rather than insulin resistance is related to reduced coronary flow reserve in NIDDM. Diabetes 1998; 47: 119-24.
51. Cannon RO, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. J Am Coll Cardiol 1983; 1: 1359-73.
52. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. Circulation 1986; 74: 964-72.
53. Egashira K, Suzuki S, Hirooka Y, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation of large epicardial and resistance coronary arteries in patients with essential hypertension. Hypertension 1995; 25: 201-6.
54. Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. Circulation 1993; 88: 993-1003.
55. Zeiher AM, Krause T, Schachinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. Circulation 1995; 91: 1624-8.
56. Marcus ML. The coronary circulation. In: Marcus ML, ed. The coronary circulation in health and disease. New York, NY: McGraw-Hill, 1983: 65-92.
57. Braunwald E, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Regulation of coronary blood flow. In: Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. 2nd edition. Boston, MA: Little, Brown, 1976: 200-4.
58. McGinn AL, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. Circulation 1990; 81: 1319-30.
59. Bellamy RF, Lowensohn H. Effect of systole on coronary pressure-flow relations in the right ventricle of the dog. Am J Physiol 1980; 238: H481-H486.
60. Farhi ER, Klocke FJ, Mates RE, et al. Tone-dependent waterfall behaviour during venous pressure elevation in isolated canine hearts. Circ Res 1991; 68: 392-8.
61. Hirata K, Shimada K, Watanabe H, et al. Modulation of coronary flow velocity reserve by gender, menstrual cycle and hormone replacement therapy. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1879-84.
62. Donohue TJ, Kern MJ, Aguirre FV, et al. Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenoses: analysis of translesional pressure-flow velocity relations in patients. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 449-58.
63. Verna E, Caico SI, Ghiringhelli S. New methods of functional assessment in the catheterization room. Pressure wire, Doppler flow wire and echocontrastomyography. Ital Heart J Suppl 2001; 2: 593-605.
64. Joye JD, Schulman DS, Lasorda D, Farah T, Donohue BC, Reichek N. Intracoronary Doppler guide wire versus stress single-photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenoses. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 940-7.
65. Miller DD, Donhoue TJ, Younis LT, et al. Correlation of pharmacological 99mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging with post-stenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate artery stenoses. Circulation 1994; 89: 2150-60.
66. Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, et al. Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure-flow velocity measurements. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 178-87.
67. Voci P, Mariano E, Pizzuto F, Puddu PE, Romeo F. Coronary recanalization in anterior myocardial infarction: the open perforator hypothesis. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1205-13.
68. Wilson RF, Johnson MR, Marcus ML, et al. The effect of coronary angioplasty on coronary flow reserve. Circulation 1988; 77: 873-85.
69. Pizzuto F, Voci P, Sinatra R, Sardella G, Nigri A. Non-invasive assessment of coronary flow reserve before and after angioplasty in a patient with mammary graft stenosis. Ital Heart J 2000; 1: 636-9.
70. Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, et al. Value of acceleration flow and the prestenotic to stenotic coronary flow velocity ratio by transthoracic color Doppler echocardiography in noninvasive diagnosis of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 164-8.
71. Ruscazio M, Montisci R, Colonna P, et al. Detection of coronary restenosis after coronary angioplasty by contrast-enhanced transthoracic echocardiographic Doppler assessment of coronary flow velocity reserve. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 896-903.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:07:24

72. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. Guideline for exercise testing. Circulation 1997; 96: 345-54.
73. Tamaki N, Yonekura Y, Mukai T, et al. Stress thallium-201 transaxial emission computed tomography: quantitative versus qualitative analysis for evaluation of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1984; 4: 1213-21.
74. Van Train KF, Maddahi J, Berman DS, et al. Quantitative analysis of tomographic stress thallium-201 myocardial scintigrams: a multicenter trial. J Nucl Med 1990; 31: 1168-79.
75. Lepper M, Hoffnamm R, Kamp O, et al. Assessment of myocardial reperfusion by intravenous myocardial contrast echocardiography and coronary flow reserve after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2000; 101: 2368-74.
76. Galderisi M, Cicala S, Caso P, et al. Coronary flow reserve and myocardial diastolic dysfunction in arterial hypertension. Am J Cardiol 2002; 90: 860-4.
77. Galderisi M, Caso P, Cicala S, et al. Positive association between circulating free IGF-1 and myocardial diastolic dysfunction in arterial hypertension. Am J Hypertens 2002; 15: 766-72.
78. Gaeta A, De Michele M, Cuomo S, Guarini P, Foglia MC, Bond MG. Arterial abnormalities in offspring of patients with premature myocardial infarction. N Engl J Med 2000; 343: 840-6.
79. Kaufmann PA, Jenni R. Coronary flow reserve assessment from average peak velocity profiles alone must be judged with caution. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1363-4.
80. Kern MJ, Deligonul U, Tatineni S, Serota H, Arguirre F, Hilton TC. Intravenous adenosine: continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1991; 18: 718-29.
81. Reis ES, Holubkov R, Lee JS, et al. Coronary flow velocity response to adenosine characterizes coronary microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1469-75.
82. Sudhir K, MacGregor JS, Barbant SD, et al. Assessment of coronary conductance and resistance vessel reactivity in response to nitroglycerin, ergonovine and adenosine: in vivo studies with simultaneous intravascular two-dimensional and Doppler ultrasound. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 1261-8.
83. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, et al. Atherosclerosis impairs flow-mediated epicardial vessel dilation in humans. (abstr) J Am Coll Cardiol 1995; 25 (Suppl): 336A.
84. Jenni R, Buchi M, Zweifel HJ, Ritter M. Impact of Doppler guide wire size and flow rates on intravascular profiles. Cathet Cardiovasc Diagn 1998; 45: 96-100.