

# L'ecocardiografia nella valutazione non invasiva della riserva coronarica e della perfusione miocardica nell'ipertensione arteriosa

Michaela Kozàková, Simona Buralli, Carlo Palombo

*Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Pisa*

## Key words:

Arterial hypertension;  
Coronary vasodilation;  
Echocardiography; Left  
ventricular hypertrophy.

Systemic hypertension is associated with structural and functional alterations of the coronary circulation, which increase the susceptibility of the hypertensive heart to myocardial ischemia. The spectrum of modifications in the coronary macro and microcirculation of the hypertensive heart is relatively wide, and their assessment requires advanced and possibly non-invasive diagnostic approaches. This paper describes the possibility and the additive value of myocardial contrast echocardiography and of coronary velocimetry by Doppler echocardiography for the assessment of coronary function in hypertensive subjects.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (9): 990-996)

© 2001 CEPI Srl

Premio Giovani  
Ricercatori, SIC 2000.

Ricevuto il 10 gennaio  
2001; nuova stesura il  
13 aprile 2001; accettato  
l'1 giugno 2001.

## Per la corrispondenza:

Dr. Carlo Palombo

Dipartimento di  
Medicina Interna  
Università degli Studi  
Istituto di Fisiologia  
Clinica del CNR  
Via Savi, 8  
56126 Pisa  
E-mail:  
palombo@po.ific.pi.cnr.it

## Introduzione

L'ipertensione arteriosa sistemica costituisce un fattore di rischio "maggiore" per eventi cardiaci quali cardiopatia ischemica, scompenso e morte improvvisa<sup>1,2</sup>. L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), una delle manifestazioni del danno d'organo associato all'ipertensione, è anche un potente predittore di morbilità e mortalità cardiovascolari, indipendente sia dai valori pressori che dagli altri fattori di rischio<sup>3</sup>. Numerose evidenze cliniche e sperimentali indicano nell'aumentata suscettibilità all'ischemia miocardica uno dei principali meccanismi delle complicanze cardiache nei pazienti ipertesi. In una quota significativa di pazienti ipertesi, in assenza di stenosi coronariche rilevabili angiograficamente, il dolore anginoso e le alterazioni elettrocardiografiche, indicative di ischemia miocardica inducibile, si presentano in misura maggiore rispetto che in popolazioni di normotesi<sup>4-7</sup>. Un deficit relativo dell'apporto di sangue al tessuto miocardico rispetto ad un fabbisogno metabolico aumentato viene considerato il principale meccanismo responsabile di ischemia miocardica in presenza di IVS. Peraltro, sia l'angina che le modificazioni elettrocardiografiche possono presentarsi in assenza di IVS. Occorre quindi ammettere che le alterazioni del circolo coronarico nell'ipertensione arteriosa riconoscono una gamma di manifestazioni più ampia ri-

spetto a quelle riconducibili semplicemente alla stenosi coronarica e all'IVS. L'ampliamento delle conoscenze fisiopatologiche è quindi importante ai fini di un trattamento appropriato e dell'identificazione dei parametri utili per seguirne gli effetti.

## Il circolo coronarico nell'ipertensione

La funzione del circolo coronarico è quella di assicurare al miocardio un apporto appropriato di sangue e ossigeno rispetto alla domanda metabolica istantanea, garantendo quindi il fine accoppiamento tra consumo ed apporto. Il raggiungimento di questo obiettivo dipende da due funzioni, l'autoregolazione e la riserva coronarica. Per autoregolazione si intende la capacità di mantenere costante il flusso coronarico in presenza di ampie variazioni della pressione arteriosa, purché resti costante il fabbisogno miocardico di ossigeno<sup>8,9</sup>. Variazioni del fabbisogno metabolico e del tono adrenergico "modulano" la funzione di autoregolazione coronarica, spostando verso l'alto o verso il basso il flusso. La riserva di flusso coronarico indica l'incremento di flusso ottenibile in condizioni di massima vasodilatazione coronarica per una determinata pressione di perfusione<sup>8-10</sup>. Nella pratica clinica la riserva coronarica viene stimata misurando il flusso prima in condizioni basali, quindi in condizioni di vasodi-

latazione massimale indotta con un vasodilatatore arteriolare come dipiridamolo o adenosina, e calcolando il rapporto tra questi due valori. Nei soggetti normali, il valore di riserva coronarica è fra 3.5 e 5.0. Sulla base di questi valori, è invalso l'uso di considerare la riserva coronarica normale se  $> 3.5$ , alterata se  $< 2.5$ . Valori della riserva compresi tra 3.5 e 2.5 sono considerati come riduzione borderline della capacità vasodilatatrice. Valori  $< 2.0$  sono considerati patologici.

Nell'ipertensione arteriosa si possono avere alterazioni sia della funzione di autoregolazione che della riserva, per modificazioni a carico 1) del macrocircolo coronarico (aterosclerosi), 2) del microcircolo ("microangiopatia" coronarica), e 3) della componente extravascolare.

**Aterosclerosi dei vasi epicardici.** L'ipertensione arteriosa è un fattore di rischio rilevante per lo sviluppo, l'estensione e la progressione dell'aterosclerosi coronarica<sup>11</sup>. Infatti nell'ipertensione arteriosa si hanno sia l'attivazione di vari meccanismi aterogeni che una ridotta biodisponibilità di ossido nitrico, sostanza che svolge un importante ruolo antiaterogenico. Inoltre l'ipertensione arteriosa svolge un ruolo "permissivo" nello sviluppo dell'aterosclerosi in presenza di altri fattori aterogeni che frequentemente si associano ad essa. Una riduzione della capacità vasodilatatrice del microcircolo coronarico associata alla presenza di ipertrofia miocardica può rendere rilevante dal punto di vista emodinamico una stenosi di per sé non critica.

Infine la disfunzione endoteliale, ampiamente documentata nel paziente iperteso<sup>12-14</sup>, può alterare la vasomotricità coronarica nel senso che la risposta fisiologica vasodilatante a vari stimoli, quali l'esercizio fisico e lo stress mentale, viene convertita in una risposta vasoconstrictrice: questa può da un lato causare instabilità della placca, facilitandone la rottura e quindi precipitando l'occlusione trombotica, e dall'altro aumentare transitoriamente il grado di stenosi, abbassando la soglia ischemica<sup>15</sup>.

**Microangiopatia coronarica.** Numerose alterazioni vascolari funzionali e strutturali diverse dalla stenosi fissa dei vasi epicardici sono state descritte in modelli sperimentali e umani di ipertensione arteriosa, sia in assenza che in presenza di IVS. Un aumento della pressione arteriosa produce un aumento dello stress che si esercita sulle pareti delle grandi arterie e delle arteriole. In presenza di uno stimolo pressorio cronico, lo stress di parete viene normalizzato attraverso un aumento dello spessore di parete e una riduzione del lume vasale. Quest'ultima è responsabile di una riduzione della capacità di vasodilatazione anche solo per motivi geometrici<sup>16-19</sup>. L'ispessimento delle pareti dei vasi di resistenza può essere prodotto sia da iperplasia che da ipertrofia delle cellule muscolari lisce e una loro ridistribuzione geometrica all'interno della parete arteriosa può ridurre il lume ulteriormente. All'ipertrofia miocardi-

taria consegue un aumento della distanza intercapillare e quindi una riduzione del numero dei capillari per unità di volume miocardico.

Nel loro insieme tali alterazioni, che teoricamente da un soggetto all'altro possono essere isolate o variamente combinate, sono talora indicate come "microangiopatia" coronarica. Esse determinano sia una ridotta risposta agli stimoli vasodilatatori che un'aumentata risposta agli stimoli vasoconstrictori e costituiscono il principale meccanismo di alterazione della riserva coronarica nell'ipertensione<sup>18,20,21</sup>. In presenza di un albero coronarico privo di lesioni angiograficamente rilevabili, il mosaico di alterazioni microcircolatorie funzionali e strutturali appare come il meccanismo principale responsabile della comparsa di angina e ischemia miocardica durante esercizio<sup>5,22</sup>.

**Componente extravascolare.** Le alterazioni della componente extravascolare sono riferibili principalmente all'ipertrofia ventricolare, che rappresenta un meccanismo di adattamento per mezzo del quale il cuore compensa l'aumento dello stress parietale associato agli elevati livelli pressori e tende a preservare la funzione ventricolare sinistra<sup>23</sup>. L'IVS, se da un lato è un meccanismo di compenso, dall'altro costituisce un potente fattore di rischio cardiovascolare indipendente dai valori di pressione arteriosa e da altri fattori di rischio<sup>24-27</sup>.

Nel paziente iperteso l'aumentata suscettibilità del cuore ipertrofico all'ischemia miocardica può essere favorita dall'ipertrofia sia attraverso l'aumento della richiesta metabolica basale per aumento della massa miocardica, sia attraverso alterazioni morfo-funzionali del microcircolo che modificano la capacità di autoregolazione e la riserva coronarica<sup>13,28</sup>. Le alterazioni a carico del microcircolo sono rappresentate da una rarefazione del letto vasale, nel senso che l'angiogenesi è inadeguata rispetto all'ipertrofia delle fibre miocardiche, con aumento della distanza intercapillare e ostacolo alla diffusione dell'ossigeno, e da un aumento delle forze compressive extravascolari, più evidente a livello degli strati sottoendocardici. A ciò può conseguire una limitazione della capacità del cuore di far fronte ad un aumento della domanda metabolica in condizioni come l'esercizio.

Nei pazienti ipertesi il cuore tende ad avere una domanda metabolica aumentata già in condizioni di riposo anche in assenza di IVS. I principali determinanti del fabbisogno miocardico di ossigeno sono la frequenza cardiaca, lo stress parietale sistolico e la contrattilità<sup>29</sup>. Lo stress sistolico di parete è direttamente proporzionale alla pressione sistolica del ventricolo sinistro (uguale alla pressione sistolica aortica) e al diametro della camera ventricolare, ed inversamente proporzionale allo spessore parietale. Almeno nelle fasi iniziali dell'ipertensione, prima che si sviluppi ipertrofia miocardica, lo stress è invariabilmente aumentato per effetto degli aumentati valori pressori. È importante ricordare che sia lo stress parietale sistolico che il fabbisog-

gno miocardico di ossigeno sono più elevati negli strati sottoendocardici rispetto a quelli sottoepicardici. Ne consegue che, per mantenere un'adeguata perfusione miocardica transmurale, sarà necessario avere il microcircolo sottoendocardico maggiormente vasodilatato già in condizioni di base. Ciò comporta minori possibilità di ulteriore vasodilatazione e quindi, in ultima analisi, una minore riserva del circolo sottoendocardico, un fenomeno che è accentuato nei pazienti ipertesi e risulta in una maggiore limitazione alla possibilità di aumentare l'apporto di ossigeno all'endocardio durante sforzo, con conseguente maggiore sensibilità all'ischemia sottoendocardica<sup>30</sup>.

Abbastanza spesso, soprattutto nelle fasi iniziali dell'ipertensione, si osserva una tendenza a tachicardia relativa, riferibile ad aumentata attività adrenergica ed aumentato inotropismo cardiaco. Dalle osservazioni suddette deriva il razionale di interventi terapeutici volti a ridurre la pressione arteriosa sistolica e, nei casi contraddistinti da un'aumentata attività adrenergica, la frequenza cardiaca e la contrattilità.

### L'ecocardiografia nella valutazione non invasiva della riserva coronarica e della perfusione miocardica

Nei pazienti con ipertensione arteriosa l'ischemia miocardica dipende da un mosaico di alterazioni a livello vascolare e miocardico piuttosto che da un meccanismo univoco: in queste condizioni, le metodiche diagnostiche comunemente utilizzate per la rilevazione della coronaropatia aterosclerotica, dall'elettrocardiogramma da sforzo all'eco-stress, tendono a perdere specificità e sensibilità, e occorrono metodiche differenti e più sofisticate per la valutazione specifica dei meccanismi responsabili delle alterazioni della perfusione miocardica e della riserva coronarica. Attualmente, alcuni sviluppi dell'ecocardiografia rendono possibile lo studio della riserva coronarica e della perfusione miocardica.

**Eco-Doppler transesofageo e transtoracico.** L'eco-Doppler transesofageo permette di monitorare battito-battito la velocità di flusso nel tratto prossimale della coronaria discendente anteriore in condizioni basali e sotto stimolo farmacologico. Misurando la velocità di flusso in condizioni basali e durante vasodilatazione indotta dall'infusione endovenosa di dipiridamolo (0.84 mg/kg/8 min) o adenosina (700 µg/kg/5 min) si può stimare la riserva coronarica, calcolata come rapporto tra velocità massima e basale<sup>31</sup> (Fig. 1). Questo approccio presenta numerosi vantaggi. Innanzitutto, è solo minimamente invasivo, e presenta una fattibilità prossima al 95% in una popolazione non selezionata<sup>32</sup>. La limitata invasività consente una valutazione anche in pazienti asintomatici<sup>33</sup> e in soggetti normali<sup>34</sup>. In secondo ordine, il monitoraggio continuo battito-battito del se-

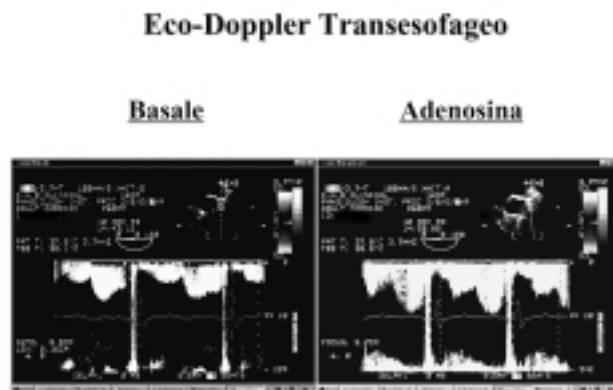


Figura 1. Profilo di flusso registrato in arteria discendente anteriore mediante eco-Doppler transesofageo in condizioni basali e durante infusione endovenosa di adenosina (700 µg/kg/5 min).

gnale Doppler garantisce la rilevazione della risposta effettiva massima di flusso, e quindi evita possibili sottostime della riserva coronarica. È stato infatti dimostrato che il tempo di raggiungimento della massima velocità di flusso, corrispondente alla vasodilatazione massimale, varia notevolmente da un soggetto all'altro<sup>35</sup>. Nella nostra esperienza si osserva spesso una risposta ritardata al vasodilatatore nei pazienti ipertesi con IVS<sup>36</sup>. Infine, con questo approccio si ha la possibilità di misurare, pressoché simultaneamente con la velocità di flusso coronarico, anche alcuni indici funzionali come lo stress parietale e l'inotropismo ventricolare sinistro, che con la frequenza cardiaca sono i principali determinanti del fabbisogno miocardico di ossigeno. Ciò permette, utilizzando uno stimolo come la dobutamina a bassa dose, di esplorare anche l'accoppiamento del flusso coronarico con la funzione ventricolare<sup>34,37</sup>.

Peraltro, tra le limitazioni di questo approccio occorre ricordare che non è possibile misurare accuratamente il diametro dell'arteria discendente anteriore ai fini del calcolo del flusso volumetrico; conseguentemente la funzione microcircolatoria deve essere stimata dalle sole misure velocimetriche. Inoltre, la velocità di flusso coronarico a livello epicardico riflette solo indirettamente le alterazioni microcircolatorie, e i suoi valori non sono normalizzati per la massa ventricolare sinistra.

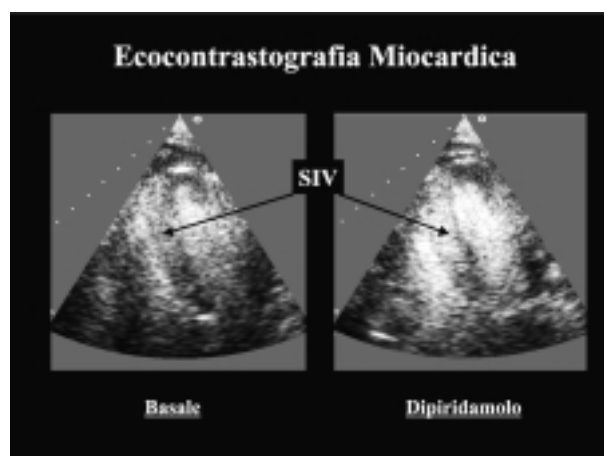
Recenti sviluppi nella tecnologia degli ultrasuoni (imaging in seconda armonica) e la disponibilità di agenti di contrasto ecografico per impiego clinico rendono possibile la registrazione della velocità di flusso nel tratto distale dell'arteria discendente anteriore dall'approccio transtoracico, e quindi una stima della riserva coronarica in modo totalmente non invasivo. Gli studi con eco-Doppler transtoracico in pazienti con stenosi coronarica riportano un'elevata fattibilità (89%) ed accuratezza (per la diagnosi di stenosi dell'arteria discendente anteriore > 70% vengono riportate una sensibilità e specificità dell'86 e del 90%, rispettivamente)<sup>38</sup>. I dati nei pazienti ipertesi sono ancora molto

preliminari, ma sembrano indicare che l'approccio transtoracico possa risultare altrettanto efficace di quello transesofageo<sup>39</sup>.

**Ecocontrastografia miocardica.** L'ecocontrastografia miocardica è una tecnica concepita per lo studio della perfusione miocardica. A tal fine è necessario un mezzo di contrasto peculiare, capace di superare il letto capillare e di riflettere gli ultrasuoni. Tali caratteristiche sono proprie di microbolle di diametro  $< 5 \mu$ , contenenti gas non diffusibili ad alto peso molecolare e bassa solubilità<sup>40</sup>, che una volta raggiunta la circolazione coronarica inducono opacificazione miocardica. Recenti sviluppi nella tecnologia degli ultrasuoni hanno migliorato significativamente la capacità di rilevazione delle microbolle a livello miocardico. Tra questi, l'imaging in seconda armonica aumenta di numerose volte il rapporto segnale-rumore dell'agente di contrasto, esaltando preferenzialmente il segnale riflesso dal pool ematico rispetto a quello originato dalle strutture cardiache<sup>41,42</sup>. Da parte sua, la trasmissione intermittente anziché continua del segnale ultrasonoro minimizza la distruzione delle microbolle indotta dagli ultrasuoni<sup>43</sup>.

Poiché le microbolle rimangono interamente nel pool ematico intravascolare<sup>40</sup>, la loro concentrazione miocardica in condizioni di stato stabile riflette l'estensione del letto vascolare miocardico o il volume di sangue intramiocardico<sup>44-46</sup>. Dopo infusione di dipiridamolo o adenosina il volume di sangue intramiocardico aumenta come risultato della dilatazione arteriolare o del reclutamento di unità microvascolari<sup>47,48</sup>. D'altra parte, studi sperimentali dimostrano una relazione diretta tra concentrazione delle microbolle e intensità del segnale riflesso dal miocardio, che quindi risulta proporzionale al letto vascolare miocardico o comunque al suo pool ematico<sup>43,49-51</sup>. Conseguentemente, si può assumere che un aumento della videointensità miocardica dopo somministrazione di un vasodilatatore rifletta un aumento proporzionale del volume di sangue intramiocardico<sup>44,52</sup> (Fig. 2). In studi nell'animale è stato osservato un aumento di videointensità miocardica di 2 volte dopo infusione di un agonista dei recettori adenosinici  $A_{2a}$ <sup>53</sup>. È importante sottolineare che mentre le tecniche Doppler, sia transesofageo che transtoracico<sup>31-39</sup>, misurano la velocità di flusso coronarico a livello di un'arteria epicardica, l'approccio ecocontrastografico fornisce informazioni sulla vascolarità miocardica e sul volume di sangue intramiocardico presente a livello microcircolatorio. Tali caratteristiche ne fanno una metodica di potenziale interesse per la valutazione del cuore ipertrofico, nel quale sono state descritte una riduzione della sezione massima del letto vascolare microcircolatorio, una disfunzione dell'endotelio e un'aumentata compressione extravascolare.

Finora, la maggior parte degli studi con ecocontrastografia miocardica è stata centrata sulla visualizzazione dei difetti di perfusione, in particolare per la dia-



**Figura 2.** Immagini di ecocontrasto (Levovist, Schering AG, Berlino, Germania) in seconda armonica a livello del setto interventricolare (SIV) in condizioni basali e dopo infusione di dipiridamolo. Si può notare un chiaro aumento della videointensità miocardica dopo somministrazione di dipiridamolo.

gnosi dell'infarto miocardico acuto<sup>53-56</sup>, mentre i dati in pazienti ipertesi sono limitati<sup>57</sup>.

Noi abbiamo valutato la capacità dell'ecocontrastografia miocardica, in un gruppo di pazienti ipertesi con IVS, nel rilevare l'effetto della somministrazione endovenosa di dipiridamolo sul contenuto di sangue intramiocardico, e le eventuali differenze in funzione della geometria ventricolare. Sono stati studiati 12 pazienti ipertesi con IVS (di tipo concentrico in 5 ed eccentrico in 7)<sup>58</sup>. Rispetto ai normotesi di controllo, l'incremento del volume di sangue intramiocardico associato alla somministrazione di dipiridamolo era significativamente ridotto nell'IVS concentrica, ma non in quella eccentrica. Inoltre, l'aumento del volume ematico intramiocardico, corrispondente alla riserva vascolare miocardica, correlava inversamente con lo spessore parietale, sia assoluto che relativo. I nostri dati suggeriscono che nei pazienti con IVS un aumento dello spessore parietale, e non della massa per sé, possa avere un impatto sfavorevole sulla funzione microcircolatoria, e tale osservazione potrebbe contribuire a spiegare l'aumentato rischio cardiovascolare documentato nei pazienti ipertesi con IVS concentrica.

Al momento attuale l'ecocontrastografia miocardica soffre ancora di alcune importanti limitazioni che non permettono la misura quantitativa del flusso di sangue coronarico nell'uomo. Peraltro, recenti studi sperimentali su animale dimostrano la possibilità, nel corso di un'infusione venosa costante di microbolle, di determinarne la velocità media nel tessuto miocardico<sup>45</sup>. Con tale approccio le microbolle che cadono lungo la direzione del fascio ultrasonoro vengono distrutte inizialmente, e successivamente se ne misura la velocità di ricomparsa. La velocità con cui ricompare il segnale acustico proprio del mezzo di contrasto risulta proporzionale a quella degli eritrociti, e il picco del segnale videointensimetrico miocardico è proporzionale alla

sezione del letto vascolare miocardico. Conseguentemente, il prodotto di queste due variabili fornisce un indice di flusso di sangue miocardico<sup>59</sup>.

**Confronto tra ecocardiografia ed altre metodiche di imaging.** La scintigrafia miocardica da perfusione consente di riconoscere la presenza di maldistribuzione di flusso regionale in condizioni di stress o di vasodilatazione massimale. La sensibilità di questa metodica nei confronti della stenosi coronarica fissa è alta soprattutto nei pazienti con IVS<sup>60</sup>. Il suo limite principale consiste nell'impossibilità di ottenere informazioni di tipo quantitativo; inoltre, condizioni di riduzione omogenea della capacità di vasodilatazione coronarica non vengono rilevate, mancando valori normali di riferimento assoluti.

La sola metodica che permette di misurare quantitativamente il flusso miocardico specifico (per grammo di tessuto miocardico) e regionale a livello del microcircolo è la tomografia ad emissione di positroni (PET) con traccianti di flusso<sup>61</sup>. Questo approccio offre un'opportunità unica di evidenziare le alterazioni microcircolatorie associate all'ipertensione. Oltre alla riduzione della riserva coronarica, due diversi quadri di perfusione miocardica sono stati osservati con la PET in pazienti ipertesi: a) perfusione disomogenea, con ben definiti difetti di irrorazione regionale e normale risposta vasodilatatrice al dipiridamolo nelle aree normoperfuse; b) perfusione omogenea, con riserva vasodilatatrice ridotta uniformemente in tutte le regioni miocardiche<sup>62</sup>. Utilizzando un doppio tracciante, la PET consente di valutare anche il metabolismo miocardico, fornendo così un'opportunità unica di studiare l'accoppiamento tra perfusione e metabolismo<sup>61</sup>. I principali limiti di questa metodica consistono nella scarsa disponibilità e nella difficoltà di valutare la distribuzione transmurale del flusso. Ciò è dovuto al fatto che, rispetto all'ecocardiografia, le tecniche di medicina nucleare hanno una risoluzione spaziale limitata: essa infatti è intorno ai 6 mm per la PET<sup>63</sup> ed è compresa tra i 12 ed i 20 mm per la tomografia ad emissione di fotone singolo<sup>64</sup>, contro una risoluzione dell'ecocardiografia che in direzione assiale è tra 1 e 2 mm, in funzione della frequenza del trasduttore.

La risonanza magnetica appare una metodica promettente per lo studio della cardiopatia ipertensiva, poiché può fornire informazioni sia anatomiche (ipertrofia e geometria ventricolare) che funzionali, inclusa la perfusione miocardica. La risonanza magnetica ultraveloce permette anche di misurare la velocità di flusso in arteria discendente anteriore<sup>65</sup>. Mancano al momento studi sulla riserva coronarica e la perfusione miocardica nell'ipertensione arteriosa.

## Conclusioni

Fino a pochi anni fa, le conoscenze sulla fisiologia coronarica e sulle complicanze ischemiche nell'ipertensione arteriosa e nell'IVS derivavano fondamental-

mente dai campi "estremi" dei modelli sperimentali e dell'epidemiologia, con sporadiche informazioni provenienti da studi invasivi. Quindi, metodiche non invasive come l'ecocardiografia hanno consentito di estendere gli studi a pazienti non complicati, che rappresentano la quota percentualmente più rilevante dell'intera popolazione degli ipertesi, dimostrando che una significativa compromissione della riserva coronarica è presente anche in pazienti con ipertensione arteriosa lieve-moderata e in assenza di IVS.

Attualmente, l'impiego combinato di metodiche basate sugli ultrasuoni, come il monitoraggio Doppler a livello dei vasi epicardici e l'ecocontrastografia miocardica, sembrano aprire nuove ed interessanti prospettive per la caratterizzazione della fisiopatologia coronarica e per lo studio degli effetti dei vari farmaci antipertensivi nei diversi quadri di ipertensione arteriosa e IVS.

## Riassunto

L'ipertensione arteriosa è associata ad una serie di alterazioni strutturali e funzionali del circolo coronarico e ad un'aumentata suscettibilità all'ischemia miocardica. Lo spettro di modificazioni che si verificano a livello del macro e microcircolo coronarico nei pazienti ipertesi è piuttosto ampio e per la loro valutazione occorrono metodiche avanzate e possibilmente non invasive. Il presente lavoro illustra le possibilità attualmente offerte da nuove metodiche ecocardiografiche, il Doppler coronarico transesofageo e transtoracico e l'ecocontrastografia miocardica, tra loro potenzialmente additive, per la valutazione della funzione coronarica in pazienti ipertesi.

*Parole chiave:* Ecocardiografia; Ipertensione arteriosa; Ipertrofia ventricolare sinistra; Vasodilatazione coronarica.

## Bibliografia

1. Levy D, Larson MG, Vasan R, Kannel WB, Ho KKL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-62.
2. Burke AP, Farb A, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary artery morphology in sudden cardiac death. *Circulation* 1996; 94: 3138-45.
3. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Cardiac hypertrophy and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 211-6.
4. Houghton JL, Frank JF, Carr AA, von Dohlen TW, Prisant LM. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 43-51.
5. Brush JE, Cannon RO III, 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.

6. Cohn PF. Prevalence of silent myocardial ischemia. In: Cohn PF, ed. *Silent myocardial ischemia and infarction*. New York, NY: Marcel Dekker, 1986: 71-80.
7. Antony I, Nitenberg A, Foulst JM, Aptekar E. Coronary vasodilator reserve in untreated and treated hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 514-20.
8. Hoffmann JIE. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 1984; 70: 153-9.
9. Johnson PC. Autoregulation of blood flow. *Circ Res* 1986; 59: 483-95.
10. Strauer BE, Schwartzkopff B, Kelm M. Assessing the coronary circulation in hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1221-33.
11. Alexandre RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. *Hypertension* 1995; 25: 155-61.
12. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fancy? *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32 (Suppl 3): S41-S47.
13. 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.
14. Brush JE, Faxon DP, Salmon S, Jacobs AK, Ryan TJ. Abnormal endothelium-dependent coronary vasomotion in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 809-15.
15. Frielingsdorf J, Kaufmann P, Seiler C, Vassalli G, Suter T, Hess OM. Abnormal coronary vasomotion in hypertension: role of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 935-41.
16. Schiffrin EL, Hayoz D. How to assess vascular remodeling in small and medium-sized muscular arteries in humans. *J Hypertens* 1997; 15: 571-84.
17. James JN. Morphologic characteristics and functional significance of focal fibromuscular dysplasia of small coronary arteries. *Am J Cardiol* 1990; 65: 12G-22G.
18. 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.
19. Tomanek RJ, Palmer PJ, Peiffer GL, Schreiber KL, Eastham CL, Marcus ML. Morphometry of canine coronary arteries, arterioles, and capillaries during hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1986; 58: 38-46.
20. Kozàková 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.
21. Tomanek RJ, Schalk KA, Marcus ML, Harrison DG. Coronary angiogenesis during long-term hypertension and left ventricular hypertrophy in dogs. *Circ Res* 1989; 65: 352-9.
22. 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.
23. Boudoulas H, Mantzouratos D, Sohn YH, Weissler AM. Left ventricular mass and systolic performance in chronic systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1986; 57: 232-7.
24. Koyanagi S, Eastham CL, Harrison DG, Marcus ML. Increased size of myocardial infarction in dogs with chronic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1982; 50: 55-62.
25. Koyanagi S, Eastham CL, Marcus ML. Effects of chronic hypertension and left ventricular hypertrophy on the incidence of sudden cardiac death after coronary artery occlusion in conscious dogs. *Circulation* 1982; 65: 1192-7.
26. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-6.
27. Sullivan JM, Vander Zwaag R, El-Zeky F, Ramanathan KB, Mirvis DM. Left ventricular hypertrophy: effect on survival. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 508-13.
28. Hittingher L, Mirsky I, Shen YT, Patrick TA, Bishop SP, Vatner SF. Hemodynamic mechanisms responsible for reduced subendocardial coronary reserve in dogs with severe left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1995; 92: 978-86.
29. Weber KT, Janicki JS. The metabolic demand and oxygen supply of the heart: physiological and clinical considerations. *Am J Cardiol* 1979; 44: 722-9.
30. Bache RJ, Vrobel TR, Ring SW, Emery RW, Andersen RW. Regional myocardial blood flow during exercise in dogs with chronic left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1981; 48: 76-81.
31. Kozàková M, Palombo C, Pratali L, et al. Assessment of coronary reserve by transesophageal Doppler echocardiography: head-to-head comparison between different modalities of dipyridamole and adenosine administration. *Eur Heart J* 1997; 18: 514-23.
32. Palombo C, Kozàková M, Pratali L, Bigalli G, Galetta F, L'Abbate A. Transesophageal echo-Doppler for study of coronary flow reserve. Feasibility and normalcy criteria. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1997; 2 (Suppl A): 363A.
33. Palombo C, Kozàková M, Magagna A, et al. Early impairment of coronary flow reserve and minimum coronary resistance in borderline hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 453-62.
34. Kozàková M, Galetta F, Gregorini L, et al. Coronary vasodilator capacity and epicardial vessel remodeling in physiological and hypertensive hypertrophy. *Hypertension* 2000; 36: 343-9.
35. Radvan J, Marwick T, Williams J, Camici PG. Evaluation of the extent and timing of the coronary hyperemic response to dipyridamole. A study with transesophageal echocardiography and positron emission tomography with oxygen 15 water. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 864-73.
36. Kozàková M, Palombo C, Distante A, L'Abbate A. Delayed coronary flow response to dipyridamole in the presence of left ventricular hypertrophy. (abstr) *Am J Hypertens* 1994; 7: 47A.
37. Kozàková M, Palombo C, Bigalli G, et al. Increased chronotropic sensitivity is associated with reduced coronary flow reserve and inotropic responsiveness to beta-adrenergic stimulation in patients with mild hypertension. (abstr) *Echocardiography* 1998; 15: S33.
38. Caiati C, Montaldo C, Zedda N, Bina A, Iliceto S. New non-invasive method for coronary flow reserve assessment: contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler. *Circulation* 1999; 99: 771-8.
39. Galderisi M, Caso P, Cicala S, et al. Coronary flow reserve in appropriate and inappropriate left ventricular mass. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 264A.
40. Skyba DM, Camarano G, Goodman NC, Price RJ, Skalak TC, Kaul S. Hemodynamic characteristics, myocardial kinetics, and microvascular rheology of FS-069, a second-generation echocardiographic contrast agent capable of producing myocardial opacification from contrast injection. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1292-300.
41. Burns PN. Harmonic imaging with ultrasound contrast agent. *Clin Radiol* 1996; 51 (Suppl I): 50-5.
42. Schwarz KQ, Chen X, Steinmetz S, Phillips D. Harmonic imaging with Levovist. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 1-10.
43. Ohmori K, Cotter B, Kwan OL, Mizushige K, DeMaria AN. Relation of contrast echo intensity and flow velocity to the

- amplification of contrast opacification produced by intermittent ultrasound transmission. *Am Heart J* 1997; 134: 1066-74.
44. Kaul S, Jayaweera AR. Coronary and myocardial blood volumes: noninvasive tools to assess the coronary microcirculation? *Circulation* 1997; 96: 719-24.
  45. Wei K, Jayaweera AJ, Firoozan S, Linka A, Skyba DM, Kaul S. Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as constant venous infusion. *Circulation* 1998; 97: 473-83.
  46. Galiuto L, DeMaria AN, May-Newman K, et al. Evaluation of dynamic changes in microvascular flow during ischemia-perfusion by myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1096-101.
  47. Kanatsuka H, Sekiguchi N, Sato K, et al. Microvascular sites and mechanisms responsible for reactive hyperemia in coronary circulation of the beating canine heart. *Circ Res* 1992; 71: 912-22.
  48. Crystal GJ, Downey HF, Bashour FA. Small vessel and total coronary blood volume during intracoronary adenosine. *Am J Physiol* 1981; 241: H194-H201.
  49. Skyba DM, Jayaweera AJ, Goodman NC, Ismail S, Camarano GP, Kaul S. Quantification of myocardial perfusion with contrast echocardiography from left atrial injection of contrast: implications for venous injection. *Circulation* 1994; 19: 1513-21.
  50. Porter TR, Xie F. Transient myocardial contrast after initial exposure to diagnostic ultrasound pressures with minute doses of intravenously injected microbubbles: demonstration and potential mechanisms. *Circulation* 1995; 29: 2391-5.
  51. Porter TR, Shouping LI, Kricsfeld D, Armbruster RW. Detection of myocardial perfusion in multiple echocardiographic windows with one intravenous injection of microbubbles using transient response second harmonic imaging. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 791-9.
  52. Rovai D, DeMaria AN, L'Abbate A. Myocardial contrast echo effect: the dilemma of coronary blood flow and volume. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 12-7.
  53. Firschke C, Lindner JR, Wei K, Goodman NC, Skyba DM, Kaul S. Myocardial perfusion imaging in the setting of coronary artery stenosis and acute myocardial infarction using venous injection of a second-generation echocardiographic contrast agent. *Circulation* 1997; 96: 959-67.
  54. Ditterich HC, Bales GL, Kuvellas T, Hunt RM, McFerran BA, Greener Y. Myocardial contrast echocardiography in experimental coronary artery occlusion with a new intravenously administered contrast agent. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 465-74.
  55. Masugata H, Cotter B, Peters B, Ohmori K, Mizushige K, DeMaria AN. Assessment of coronary stenosis severity and transmural perfusion gradient by myocardial contrast echocardiography. Comparison of gray scale B-mode with power Doppler imaging. *Circulation* 2000; 102: 1427-33.
  56. Galiuto L, DeMaria AN, del Balzo U, et al. Ischemia-perfusion injury at the microvascular level. Treatment by endothelin A-selective antagonist and evaluation by myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 2000; 102: 3111-6.
  57. Giorgi D, Di Bello V, Pedrinelli R, et al. Quantitative myocardial contrast echocardiography in evaluation of coronary microcirculation in essential hypertension. (abstr) *Eur J Echocardiogr* 2000; 1 (Suppl 2): S46.
  58. Palombo C, Kozàková M, Rovai D, et al. Myocardial vascularity reserve, left ventricular geometry, myocardial and chamber function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. (abstr) *Circulation* 2000; 102 (Suppl 2): II-541.
  59. Porter TR, Cwajg J. Myocardial contrast echocardiography: a new gold standard for perfusion imaging. *Echocardiography* 2001; 18: 79-87.
  60. Iriarte M, Caso R, Murga N, et al. Microvascular angina pectoris in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diagnostic value of exercise thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1995; 5: 335-9.
  61. De Silva R, Camici PG. Role of positron emission tomography in the investigation of human coronary circulatory function. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1595-612.
  62. Gimelli A, Schneider-Eicke J, Neglia D, et al. Homogeneously reduced versus regionally impaired myocardial blood flow in hypertensive patients: two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 366-73.
  63. Iskandrian AS, Verani MS. Instrumentation and technical considerations in planar and SPECT imaging. In: Iskandrian AS, Verani MS, eds. *Nuclear cardiac imaging*. Philadelphia, PA: FA Davis, 1996: 26-45.
  64. Beller G. Instrumentation in nuclear cardiology. In: Beller G, ed. *Clinical nuclear cardiology*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1995: 1-36.
  65. Poncelet B, Wedeen WJ, Wiskoff RM. Quantification of LAD coronary flow with magnetic resonance echo-planar imaging. (abstr) *Circulation* 1992; 86 (Suppl II): I-476.