

Il ruolo del test eco-dipiridamolo nella diagnosi di coronaropatia in pazienti con stenosi aortica associata

Gianandrea Amadei, Enrico Carioli, Moh'd Kubbajeh, Gian Franco Baggioni

Servizio di Cardiologia, Ospedale Civile San Camillo Comacchio, AUSL Ferrara, Comacchio (FE)

Key words:

Aortic stenosis;
Dipyridamole
echocardiography;
Coronary artery
disease.

Background. Coronary vasodilator reserve is often significantly impaired in patients with aortic stenosis by several mechanisms: coronary artery disease, left ventricular hypertrophy, increase in cardiac chamber stiffness. The aim of this study was to evaluate the feasibility and the diagnostic accuracy of the dipyridamole echocardiography test in the diagnosis of coronary artery disease in patients with aortic stenosis.

Methods. Forty patients (26 males, 14 females, mean age 69 ± 8.9 years) with aortic stenosis (mean valve area 0.7 ± 0.3 cm² calculated by the continuity equation) were studied by two-dimensional echocardiography during dipyridamole infusion up to 0.84 mg/kg over 10 min. Wall motion was graded for each segment as normal, hypokinetic, akinetic and dyskinetic. Dipyridamole echocardiography was considered positive for ischemia if wall motion in at least one segment worsened by at least one degree point level compared to wall motion at rest. All patients underwent coronary angiography (mean time after dipyridamole echocardiography 7 ± 3 days). The χ^2 test and Student's t-test for paired data were used; a p value of < 0.05 was considered as statistically significant.

Results. Only one dipyridamole echocardiography was interrupted because of supraventricular tachycardia appearance. Nine patients showed new asynergy areas during dipyridamole echocardiography; 19 patients had ST segment downsloping of ≥ 1 mm during dipyridamole infusion; 12 patients experienced angina during the test. Angiography showed a significant coronary stenosis in 10 patients. Dipyridamole echocardiography sensitivity was 80%, specificity was 96%; specificity of ST segment downsloping and angina were 63 and 76% respectively.

Conclusions. Dipyridamole echocardiography in patients with aortic stenosis is safe and feasible with good sensitivity and better specificity. Our study suggests also that dipyridamole echocardiography test is able to rule out patients with aortic stenosis and coronary artery disease as opposed to those with angina without organic stenosis of the coronary vessels.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (1): 110-115)

Ricevuto il 14 maggio 1999; nuova stesura l'8 ottobre 1999; accettato il 16 novembre 1999.

Per la corrispondenza:

Dr. Gianandrea Amadei

Servizio di Cardiologia
Ospedale Civile San
Camillo
Via Felletti, 2
44022 Comacchio (FE)

Introduzione

La stenosi aortica ha mostrato negli ultimi anni un progressivo incremento di frequenza, verosimilmente legato all'aumentare dell'età media della popolazione e parallelamente dei processi degenerativo-calcifici a carico della valvola¹.

L'angina pectoris si accompagna frequentemente alla stenosi aortica (50-70% dei casi) a causa di una riduzione della riserva coronarica²⁻⁴ imputabile a più fattori concomitanti.

Il cuore ipertrofico può avere un flusso coronarico ridotto per grammo di muscolo anche in assenza di malattia delle coronarie epicardiche non solo per la diminuzione della densità dei capillari e per fibrosi miocardica, ma anche per un'alterazione dell'autoregolazione del flusso coronarico subendocardico⁵.

Il prolungamento del tempo di eiezione e l'aumento dello stress sistolico e diastoli-

co⁶ concorrono alla riduzione della riserva coronarica e, specie in corso di attività fisica o di tachicardia, può verificarsi un'alterata distribuzione di flusso con una conseguente ischemia subendocardica⁷.

È presente, inoltre, un'aumentata vulnerabilità agli episodi ischemici con aree infartuali di maggiori dimensioni ed una più elevata mortalità^{8,9}.

D'altra parte la prevalenza di malattia coronarica tra i pazienti con stenosi aortica è del 40-50% in quelli con angina tipica, del 25% in quelli con precordialgie atipiche e del 20% in quelli senza dolori toracici¹⁰⁻¹². Anche nei pazienti di età < 40 anni senza precordialgie l'arteriografia coronarica rivela coronaropatie significative nel 3-5% dei casi¹³.

È noto che la presenza di una patologia coronarica influenza pesantemente la prognosi sia perioperatoria che a distanza dei pazienti¹⁴ ed è quindi molto importante una sua precoce diagnosi.

L'elettrocardiogramma, però, in presenza di stenosi aortica mostra spesso alterazioni, dovute ad ipertrofia ventricolare o a blocco di branca sinistra, che ne riducono l'accuratezza non solo a riposo, ma anche durante test ergometrico¹⁵. Quest'ultimo, poi, è gravato in tale circostanza da ben note complicanze quali ipotensione, sincope¹⁶, morte improvvisa¹⁷ e, sebbene, l'incidenza di tali eventi non sia nota con precisione, pubblicazioni anche relativamente recenti consigliano di non sottoporre a test ergometrico pazienti con stenosi aortica severa¹⁸⁻²⁰.

L'uso della scintigrafia miocardica con tallio-201, d'altro canto, non ha fornito risultati molto incoraggianti essendo inficiato da una specificità non ottimale nei pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra²¹⁻²⁴.

L'ecocardiografia con stress farmacologico, il cui ruolo nell'iter diagnostico della cardiopatia ischemica è ormai ben definito^{25,26}, offre caratteristiche che ne rendono interessante l'applicazione anche nella circostanza descritta. Tale test, infatti, mostra un'elevata specificità anche in presenza di ipertrofia miocardica²⁷ e/o alterazioni di conduzione nell'elettrocardiogramma a riposo.

Date tali premesse, con il presente studio abbiamo voluto valutare l'applicabilità e l'accuratezza diagnostica dell'ecocardiografia con stress farmacologico dipiridamolo-atropina nei pazienti con stenosi aortica emodinamicamente significativa.

È stato scelto il dipiridamolo per la minore frequenza con cui provoca aritmie rispetto alla dobutamina, pur conservando un'accuratezza diagnostica simile a questa nella diagnosi di malattia coronarica²⁸.

Materiali e metodi

Sono stati arruolati 40 pazienti (26 maschi, 14 femmine, età media 69 ± 8.9 anni) affetti da stenosi aortica severa (gradiente medio transaortico pari a 46.9 ± 15 mmHg, area valvolare media calcolata mediante equazione di continuità²⁹ pari a 0.7 ± 0.3 cm²), senza precedente diagnosi di infarto miocardico, di cui 23 (57.5%) sintomatici per angore, 9 (22.5%) sintomatici per dispnea, 2 (5%) sintomatici per sincope, 6 (15%) asintomatici (Tab. I) e studiati mediante ecocardiografia bidimensionale durante infusione di dipiridamolo (una prima dose di 0.56 mg/kg in 4 min, seguita da 4 min di intervallo senza farmaco e, quindi, da una seconda dose di 0.28 mg/kg in 2 min ed eventualmente potenziamento con atropina fino alla dose di 1 mg qualora non fosse stato raggiunto l'85% della frequenza massima teorica) e sotto monitoraggio elettrocardiografico continuo. Pressione arteriosa e un elettrocardiogramma completo delle 12 derivazioni sono stati registrati al termine di ogni minuto.

La comparsa o l'accentuazione del sottoslivellamento del tratto ST ≥ 1 mm a 0.08 s dal punto J è stata considerata come indicativa di ischemia.

Le immagini ecocardiografiche bidimensionali sono state analizzate utilizzando un modello di ventricolo sinistro suddiviso in 16 segmenti. L'indice di cinesi seg-

Tabella I. Caratteristiche della popolazione studiata.

N. pazienti	40
Maschi	26 (65%)
Femmine	14 (35%)
Età media (anni)	69 ± 8.9
Sintomatici	34 (85%)
Asintomatici	6 (15%)
Con cinetica alterata di base	2 (5%)
Frazione di eiezione media	63.3 ± 8.2
Massa del ventricolo sinistro (g/m ²)	149 ± 25
Area valvolare (cm ²)	0.7 ± 0.3
Gradiente medio (mmHg)	46.9 ± 15

mentaria (WMSI) è stato calcolato di base ed alla massima dose somministrata dividendo la somma del punteggio di asinergia (1 = normale, 2 = ipocinesia, 3 = acinesia, 4 = discinesia) dei singoli segmenti per il numero dei segmenti valutati.

La diagnosi ecocardiografica di ischemia è stata basata o sulla comparsa di una nuova area di asinergia o sul peggioramento di almeno un grado della cinetica segmentaria là dove essa era già alterata di base.

La massa miocardica del ventricolo sinistro, calcolata secondo le indicazioni della Penn Convention³⁰ era pari a 130.1 ± 19.9 g/m² nelle donne e a 162.7 ± 16.9 g/m² negli uomini (media globale 149 ± 24.4 g/m²); sono stati considerati affetti da ipertrofia miocardica³¹ gli individui con una massa indicizzata > 150 g/m² per gli uomini e > 120 g/m² per le donne.

La frazione di eiezione media, calcolata sulle immagini ecocardiografiche secondo le indicazioni dell'American Society of Echocardiography³², è risultata pari a 63.8 ± 8.2 .

Tutti i pazienti furono sottoposti a coronarografia dopo un intervallo in media pari a 7 ± 3 giorni secondo la tecnica di Judkins o di Sones. Fu considerato indicativo un restringimento pari al 70% del lume del ramo coronarico.

Nei 27 pazienti che alla massima dose somministrata si presentavano con sintomi trascurabili e tali da non richiedere l'immediata infusione di aminofillina è stata calcolata l'area valvolare aortica secondo la suddetta regola anche all'apice del test.

È stato applicato il test t di Student per dati appaiati ed il test del χ^2 considerando significativo un valore di $p < 0.05$.

Risultati

Un solo esame è stato interrotto per la comparsa di tachicardia sopraventricolare che non ha mostrato segni di significativa ripercussione emodinamica ed ha avuto una rapida risoluzione spontanea.

Tra gli effetti collaterali lamentati dai pazienti quello più frequentemente riferito è stato la sensazione di calore al viso (15 pazienti, 37.5%), seguito da cefalea (13 pazienti, 32.5%) e da precordialgia (12 pazienti, 30%).

All'apice del test non sono state registrate modificazioni statisticamente significative né del gradiente

transaortico massimo (pre test: 80.1 ± 24.7 mmHg; apice del test: 81.1 ± 27.1 mmHg, $p = \text{NS}$), né dell'area valvolare media in quei pazienti in cui essa venne valutata (0.7 ± 0.3 vs 0.8 ± 0.2 cm², $p = \text{NS}$) né della frazione di eiezione media (63.8 ± 8.2 vs $65.0 \pm 7.1\%$, $p = \text{NS}$).

Dei restanti parametri emodinamici registrati solo la frequenza cardiaca ha avuto un significativo incremento (Tab. II).

In 2 pazienti sono state evidenziate aree asinergiche di base in assenza di nuove anomalie durante infusione di dipiridamolo. L'angiografia coronarica ha rivelato una stenosi coronarica significativa in uno di loro. Il test eco-dipiridamolo è stato giudicato positivo in 9 pazienti (22.5%), 8 di questi hanno presentato lesioni coronariche significative ($p < 0.05$ del test del χ^2). Un giudizio di negatività è stato espresso in 31 esami (77.5%), 2 pazienti hanno mostrato lesioni significative alla coronarografia. Il valore medio del WMSI è aumentato da 1.17 a 1.7 nei pazienti con angiografia coronarica positiva ($p < 0.001$) e da 1.043 a 1.047 in quelli con coronarografia negativa ($p = \text{NS}$).

Il protocollo è stato completato con l'infusione di 1 mg di atropina in 32 pazienti, di questi uno solo presentava di base difetti di cinetica segmentaria con WMSI pari ad 1.2.

In 19 (47.5%) pazienti si è avuto sottoslivellamento del tratto ST all'apice del test ≥ 1 mm, nei 13 (32.5%) di questi in cui non erano state evidenziate nuove alterazioni della cinetica segmentaria, 2 hanno presentato stenosi significative all'angiografia coronarica.

Dodici (30%) pazienti hanno lamentato angor durante l'infusione di dipiridamolo, in 5 di loro erano presenti stenosi coronariche (Tab. III).

Diciotto pazienti non hanno presentato durante l'esame né aree asinergiche, né alterazioni della ripolarizzazione all'ECG, né angor; in nessuno di loro sono state evidenziate lesioni coronariche.

La coronarografia è risultata positiva, secondo i criteri suddetti, in 10 soggetti (25%). Dei pazienti positivi al test eco-dipiridamolo ed alla coronarografia 1 aveva lesioni dei tre vasi coronarici, 4 in due vasi, e 3 su un vaso.

La sensibilità del test eco-dipiridamolo è risultata pari all'80%, con una specificità pari al 96%.

La sensibilità del sottoslivellamento del tratto ST è risultata dell'80% con una specificità del 63%.

La sensibilità dell'angor durante il test è risultata del 50% e la specificità del 76% (Fig. 1).

Tabella III. Risultati esami eco-dipiridamolo.

	N.
Esami completati con atropina 1 mg	32 (80%)
Esami positivi	9 (22.5%)
Esami negativi	31 (77.5%)
Comparsa di sottoslivellamento di ST	19 (47.5%)
Angor	12 (30%)

La specificità che si ottiene valutando la contemporanea negatività di tutti e tre i parametri considerati è pari al 100%.

Il valore predittivo positivo dei tre parametri è stato pari all'88% per l'ecocardiografia con dipiridamolo, del 42% per l'elettrocardiografia e del 42% per il sintomo durante test (Fig. 2).

Discussione

I dati ottenuti, con il limite del piccolo numero dei pazienti studiati, dimostrano che il test eco-dipiridamolo è utilizzabile con sicurezza anche nei pazienti con stenosi aortica severa, abbiamo infatti registrato un solo evento avverso di tale gravità da richiedere l'interruzione precoce del test.

Il farmaco non modifica significativamente il gradiente transvalvolare, né l'area valvolare aortica media,

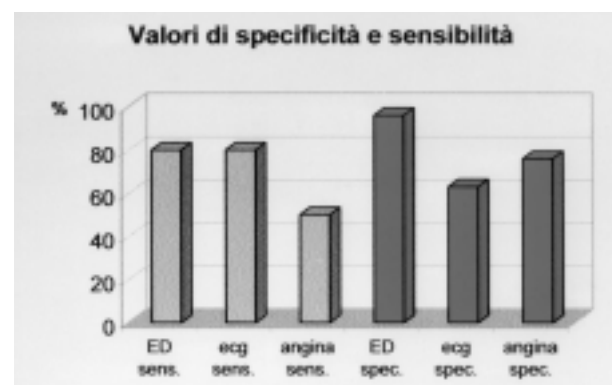


Figura 1. Valori di sensibilità e specificità risultati per eco-dipiridamolo (ED), elettrocardiogramma (ecg) ed angina.

Tabella II. Modificazioni e significatività statistica dei parametri emodinamici durante eco-dipiridamolo.

	Base	Apice del test	p
Gradiente massimo (mmHg)	80.1	81.1	NS
Area valvolare (cm ²)	0.7	0.8	NS
Frazione di eiezione (%)	63.8	65.0	NS
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	141.0	140.8	NS
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	84.5	82.9	NS
Frequenza cardiaca (b/min)	70	88	< 0.001

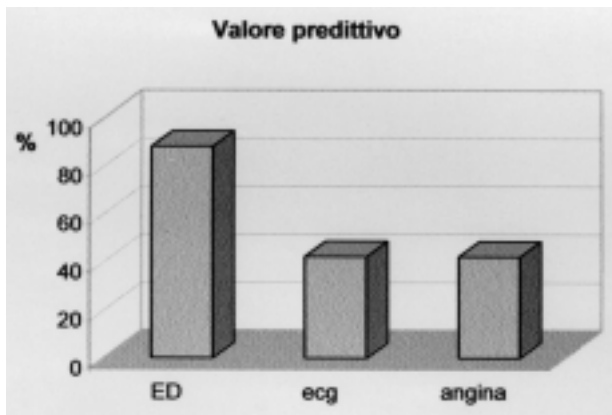


Figura 2. Valore predittivo positivo risultato per eco-dipiridamolo, elettrocardiogramma ed angina. Abbreviazioni come in figura 1.

pur mostrando una modesta tendenza verso l'incremento di quest'ultimo parametro.

Tali risultati sono simili a quelli presentati da Casale et al.³³ che hanno studiato in 6 pazienti il comportamento dell'area valvolare aortica misurata sia invasivamente con il metodo di Gorlin che ecograficamente con l'equazione di continuità non trovando con quest'ultimo variazioni significative.

Nessun incremento significativo dell'area valvolare aortica media è stato osservato da Otto et al.³⁴ studiando 28 pazienti con ecografia prima e dopo test ergometrico massimale secondo il protocollo di Bruce.

Tuttavia un articolo di Rask et al.³⁵ riporta che l'infusione di dipiridamolo in 34 pazienti con stenosi aortica ha provocato un aumento del flusso ematico attraverso la valvola in 29 di loro e che c'era una correlazione lineare tra l'aumento in percentuale del flusso e il guadagno in percentuale nell'area aortica.

Tali risultati sono comparabili con difficoltà non solo con il presente studio, essendo questo disegnato allo scopo di valutare la capacità del test eco-dipiridamolo di identificare i pazienti con significativa malattia coronarica e non per valutare gli effetti del farmaco sull'area valvolare, ma anche tra di loro.

Le popolazioni studiate, infatti, differiscono per caratteristiche che possono avere pesanti ripercussioni sul comportamento dell'area valvolare durante il test provocativo. Ad esempio mentre nello studio di Rask et al.³⁵ ed in quello di Casale et al.³³ sono stati arruolati anche individui con precedente infarto miocardico o sintomatici per angor, nel lavoro di Otto et al.³⁴ tutti i pazienti erano asintomatici.

Un'altra caratteristica non riportata negli studi e di difficile comparazione è la gravità della calcificazione della valvola. Quanto più, infatti, le semilunari sono rigide e calcifiche, tanto maggiore è l'energia cinetica richiesta per ottenerne la massima apertura. Questo comporta a sua volta una riduzione della variabilità delle dimensioni dell'orifizio valvolare al cambiare del flusso.

Studi di laboratorio condotti osservando su videotape il comportamento di valvole porcine³⁶ ed umane³⁷ se-

veramente stenotiche hanno mostrato un incremento dell'area $< 0.05 \text{ cm}^2$ per flussi variabili da 50 a 200 ml/s per le prime e nessuna modificazione per le seconde ai flussi osservati comunemente in clinica.

Nel presente studio alterazioni di cinetica segmentaria sono comparse nel 27.5% della popolazione (in 2 pazienti presenti di base, in 9 durante il test) e sono presenti 13 (32.5%) valvole severamente stenotiche (area $< 0.7 \text{ cm}^2$).

È ragionevole ipotizzare che la presenza di tali caratteristiche, unitamente al piccolo numero di individui studiato, abbiano impedito all'incremento dell'area valvolare di raggiungere la significatività statistica.

Il test eco-dipiridamolo ha mostrato una buona sensibilità e specificità nell'individuare i pazienti con lesioni coronariche anche in presenza di stenosi aortica emodinamicamente significativa. In particolare i valori di specificità e di sensibilità non si discostano marcatamente da quelli riportati in letteratura per i pazienti con malattia coronarica, ma senza valvulopatia associata²⁷⁻³⁸.

La sensibilità da noi trovata risulta invece migliore di quella riportata in uno studio di Varin et al.³⁹ pari ad un valore del 69%. Questo risultato, a parte il più elevato numero di pazienti studiati (50 vs 40), può essere attribuito al diverso protocollo applicato: in tale studio, infatti, non veniva eseguita la seconda dose di dipiridamolo né il potenziamento con atropina. La specificità ha invece un valore sovrapponibile (97%).

Un più recente studio ad opera di Maffei et al.⁴⁰ simile per metodica, ma eseguito in 52 pazienti, riporta un valore di sensibilità pari al 100% e di specificità pari al 74%.

Considerati il numero non molto elevato di casi studiati e la nota variabilità interosservatore della metodica ecocardiografica con stress, altri elementi che possono concorrere alla spiegazione del più elevato numero di falsi positivi rinvenuto nello studio suddetto si possono trarre dall'analisi delle caratteristiche delle due popolazioni studiate.

I pazienti esaminati nell'articolo di Maffei et al.⁴⁰ mostrano, infatti, un più alto grado di ipertrofia miocardica (206 ± 50 vs $149 \pm 25 \text{ g/m}^2$) ed un gradiente transvalvolare più elevato (66 ± 15.2 vs $46.9 \pm 15 \text{ mmHg}$).

Tali fattori, come noto⁴¹⁻⁴³, compromettono l'incremento rapido del flusso coronarico che si verifica in protodiastole e possono quindi, esaltando l'effetto di lesioni delle coronarie epicardiche non critiche all'angiografia, provocare ugualmente alterazioni della cinetica segmentaria sotto stress farmacologico.

Il sintomo angina comparso durante l'infusione del farmaco e soprattutto il sottoslivellamento del tratto ST possiedono una specificità inferiore con valori che non si discostano da quelli riportati in studi relativi a pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra da ipertensione arteriosa²⁷⁻⁴⁴.

È verosimile che anche nel nostro caso la spiegazione dell'elevata frequenza con cui si è manifestata positività elettrocardiografica in assenza di lesioni coronari-

che possa essere attribuita, semplicemente, alla scarsa attendibilità delle modificazioni della ripolarizzazione ventricolare in tracciati in cui essa era già alterata di base.

Osterspey et al.⁴⁵ ed altri autori successivamente hanno suggerito che il sottoslivellamento del tratto ST provocato dal dipiridamolo possa indicare una riduzione della riserva coronarica in presenza di coronarie epicardiche angiograficamente indenni, sostenuta, cioè, da alterazioni del piccolo circolo coronarico intramiocardico.

Marcus⁴⁶ sottolinea tre cause principali di alterazione del circolo coronarico intramiocardico in presenza di ipertrofia: la riduzione relativa dell'estensione del letto microvascolare, la compressione dei vasi intramiocardici per l'aumento delle forze esterne e la riduzione dell'area di sezione dei vasi di resistenza a causa dell'ipertrofia delle pareti vascolari parallela a quella miocardica.

Si può, quindi, ipotizzare che l'alterazione elettrocardiografica sia realmente segnale di ischemia. Questa però se interessa solo gli strati subendocardici non è rilevabile ecograficamente e può non essere legata alla presenza di stenosi coronariche.

In conclusione, il test eco-dipiridamolo sembra applicabile con sicurezza nei pazienti con stenosi aortica emodinamicamente significativa, mostrando una buona sensibilità e specificità nel selezionare quelli senza malattia coronarica da quelli con coronaropatia associata quando tutti e tre i parametri considerati (alterazioni di cinetica parietale, modificazioni elettrocardiografiche, angor) risultano negativi.

Studi ulteriori con casistiche più ampie della presente che confermassero questi dati potrebbero suggerire che i pazienti con stenosi aortica senza fattori di rischio per malattia coronarica e con eco-dipiridamolo negativo per i parametri suddetti (cinetica parietale, modificazioni elettrocardiografiche, angor) possano essere inviati a sostituzione valvolare senza la necessità di essere sottoposti a previo studio coronarografico.

Riassunto

Razionale. La riserva coronarica è spesso compromessa nei pazienti con stenosi aortica per cause non mutualmente escludentisi quali l'ipertrofia delle pareti del ventricolo sinistro, l'aumentata rigidità di camera, la coesistenza di malattia coronarica. Scopo dello studio è stato valutare l'applicabilità, la sensibilità e la specificità del test eco-dipiridamolo nell'identificare la presenza di malattia coronarica nei pazienti con stenosi aortica.

Materiali e metodi. Quaranta pazienti (26 uomini, 14 donne, età media 69 ± 8.9 anni) con stenosi aortica (area valvolare media 0.7 ± 0.3 cm²), sono stati studiati mediante ecocardiografia bidimensionale durante infusione di dipiridamolo in dose totale pari a 0.84 mg/kg peso in 10 min. Abbiamo considerato diagnostica per ischemia la comparsa di nuove aree di asinergia od il peggioramento della cinetica segmentaria nelle sedi ove essa fosse alterata di base. Dopo un intervallo di 7 ± 3 gior-

ni tutti i pazienti sono stati sottoposti a coronarografia, considerando significative le stenosi $\geq 70\%$ del diametro del lume. Ai dati sono stati applicati il test del χ^2 e quello del t di Student per dati appaiati.

Risultati. Un solo test eco-dipiridamolo è stato interrotto per la comparsa di tachicardia sopraventricolare. Il test eco-dipiridamolo è risultato positivo in 9 pazienti e negativo in 31; in 19 pazienti è comparso sottoslivellamento del tratto ST e 12 hanno accusato angor durante il test. La coronarografia è risultata positiva in 10 pazienti. La sensibilità e la specificità per il test eco-dipiridamolo sono risultate rispettivamente pari all'80 e 96%, mentre la specificità per la comparsa di sottoslivellamento del tratto ST e per angor è stata rispettivamente del 63 e 76%.

Conclusioni. Il test eco-dipiridamolo risulta eseguibile con sicurezza nei pazienti con stenosi aortica anche severa e mostra buona sensibilità e specificità nell'identificare la presenza di malattia coronarica associata.

Parole chiave: Stenosi aortica; Eco-dipiridamolo; Malattia coronarica.

Bibliografia

1. Dolara A, Santoro G, Zuppiroli A. Le cardiopatie valvolari acquisite in Italia: dimensioni del problema e variazioni nell'eziologia. *Cardiologia* 1993; 38: 185-90.
2. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, Wright CB, Eastham CL. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med* 1982; 307: 1362-6.
3. Bertrand ME, La Blanche JM, Tilmant PY. Coronary sinus blood flow at rest and during isometric exercise in patients with aortic valve disease. Mechanism of angina pectoris in presence of normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1981; 47: 199-205.
4. Smucker ML, Tedesco CL, Manning SB. Demonstration of an imbalance between coronary perfusion and excessive loads as mechanism of ischemia during stress in patients with aortic stenosis. *Circulation* 1988; 78: 573-82.
5. 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.
6. Hittinger L, Mirsky I, Shen YT, et al. Hemodynamic mechanisms responsible for reduced subendocardial coronary reserve in chronic pressure overload left ventricular hypertrophy. (abstr) *Circulation* 1994; 90: I-258.
7. Hood WP, Tompson WJ, Rackley CE, Rolett EL. Comparison of calculation of left ventricular wall stress in man from thin-walled and thick-walled ellipsoidal models. *Circ Res* 1969; 24: 575-82.
8. 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.
9. Gaasch WH, Zile MR, Hoshino PK, et al. Tolerance of the hypertrophic heart to ischemia: studies in compensated and failing dog hearts with pressure overload hypertrophy. *Circulation* 1990; 81: 1644-53.
10. Moraski RE, Russell RO, Mantle JA, Rackley CE. Aortic stenosis, angina pectoris, coronary artery disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1976; 2: 157-64.

11. Exadactylos N, Sugrue DD, Oakley CM. Prevalence of coronary artery disease in patients with isolated aortic valve stenosis. *Br Heart J* 1984; 51: 121-4.
12. Morrison GW, Thomas RD, Grimmer SF, Silveton PN, Smith DR. Incidence of coronary artery disease in patients with valvular heart disease. *Br Heart J* 1980; 44: 630-7.
13. Chobaldi R, Wurzel M, Teplinsky I, Menkes H, Tamari I. Coronary artery disease in patients 35 years of age or older with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1989; 64: 811-2.
14. Presbitero P, Contraffatto I, Brusca A. Indicazioni al cateterismo cardiaco nel 1984. *Cardiologia* 1994; 39: 727-31.
15. Atwood JE, Kawaniski S, Myers J, Froelicher VF. Exercise testing in patients with aortic stenosis. *Chest* 1988; 93: 1083-7.
16. Richards AM, Nicholls MG, Ikram H, Hamilton EJ, Richards RD. Syncope in aortic valvular stenosis. *Lancet* 1984; 2: 1113-6.
17. Schwartz LS, Goldfischer J, Sprague GJ, Schwartz SP. Syncope and sudden death in aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1969; 23: 647-58.
18. Sheffield LT. Exercise and the heart. In: Braunwald E, ed. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 4th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1992: 161-79.
19. Task Force Members on Exercise Testing. Guidelines for exercise testing. A report of American College of Cardiology/American Heart Association Task Force Assessment on Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 725-38.
20. Wenger NK. Exercise and the heart. In: Brest AN, ed. *Cardiovascular clinics*. 2nd edition. Philadelphia, PA: FA Davis, 1985: 236-40.
21. Schulan DS, Francis CK, Black HR, Wackers FJT. Thallium-201 stress imaging in hypertensive patients. *Hypertension* 1986; 10: 16-21.
22. Kupari M, Virtanen KS, Turto H, et al. Exclusion of coronary artery disease by exercise thallium-201 tomography in patients with aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* 1992; 70: 635-40.
23. Hecht HS, Hopkins JM. Exercise-induced regional wall motion abnormalities on radionuclide angiography. *Am J Cardiol* 1981; 47: 861-5.
24. Bailey JK, Come PC, Kelly DT, et al. Thallium-201 myocardial perfusion imaging in aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* 1977; 40: 889-99.
25. Armstrong WF. Stress echocardiography for detection of coronary artery disease. *Circulation* 1991; 84 (Suppl 1): 144-8.
26. Picano E, Lattanzi F. Dipyridamole echocardiography: a new diagnostic window on coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83 (Suppl III): III19-III26.
27. Picano E, Lucarini AR, Lattanzi F, et al. Dipyridamole-echocardiography test in essential hypertensives with chest pain. *Hypertension* 1988; 12: 238-43.
28. Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, et al. Stress echocardiography in the diagnosis or detection of ischemic heart disease: head-to-head comparison between exercise, dobutamine and dipyridamole tests. *Circulation* 1994; 90: 1168-76.
29. Richards KL, Cannon SR, Miller JF, Crawford MH. Calculation of aortic valve area by Doppler echocardiography. A direct application of the continuity equation. *Circulation* 1986; 73: 964-9.
30. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
31. Levy D, Savage D, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy. The Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987; 59: 956-69.
32. Schiller NB, Shah PM, DeMaria A, et al. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two Dimensional Echocardiograms: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
33. Casale PN, Palacios IF, Abascal VM, et al. Effects of dobutamine on Gorlin and continuity equation valve areas and valve resistance in valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1175-9.
34. Otto CM, Pearlman AS, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Burwash IG, Gardner CJ. Physiologic changes with maximal exercise in asymptomatic valvular aortic stenosis assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1160-7.
35. Rask LP, Karp KH, Eriksson NP. Flow dependence of the aortic valve area in patients with aortic stenosis: assessment by application of the continuity equation. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 295-9.
36. Paulus WJ, Sys SU, Heyndrickx GR, Andries E. Orifice variability of the stenotic aortic valve: evaluation before and after balloon aortic valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1263-9.
37. Montarello JK, Perakis AC, Rosenthal E, et al. Normal and stenotic human aortic valve opening: in vitro assessment of orifice area changes with flow. *Eur Heart J* 1990; 11: 484-91.
38. Previtali M, Lanzorini L, Fetiveau R, et al. Comparison of dobutamine stress echocardiography, dipyridamole stress echocardiography and exercise stress testing for diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 865-70.
39. Varin C, Gras D, Le Breton H, De Place C, Daubert DC, Pony JC. Detection of coronary artery disease by dipyridamole echocardiography stress test in patients with symptomatic aortic valve stenosis. (abstr) *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl): 385.
40. Maffei S, Baroni M, Terrazzi M, Paoli F, Ferrazzi P, Biagini A. Preoperative assessment of coronary artery disease in aortic stenosis: a dipyridamole echocardiographic study. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 397-402.
41. Gould KL. Why angina pectoris in aortic stenosis. *Circulation* 1997; 95: 790-2.
42. Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OH. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *Circulation* 1997; 95: 892-8.
43. Baroni M, Maffei S, Terrazzi M, Palmieri C, Paoli F, Biagini A. Mechanism of regional ischaemic changes during dipyridamole echocardiography in patients with severe aortic valve stenosis and normal coronary arteries. *Heart* 1996; 75: 492-7.
44. Lucarini AR, Picano E, Lattanzi F, et al. Dipyridamole echocardiography stress testing in hypertensives. Targets and tools. *Circulation* 1991; 83 (Suppl III): III6-III72.
45. Osterspey A, Jansen W, Tauchert M, et al. Stellenwert des dipyridamole-test in die diagnostik der koronaren herzkrankeheit. *Dtsch Med Wochenschr* 1983; 69: 1469-75.
46. Marcus ML. Effects of cardiac hypertrophy on the coronary circulation. In: Marcus ML, ed. *The coronary circulation in health and disease*. New York, NY: McGraw-Hill, 1988: 285-306.