

Oltre la coronarografia

Valutazione ecocardiografica e scintigrafica della cardiopatia ischemica

Oltre che con l'esame coronarografico, l'ischemia miocardica viene abitualmente indagata con l'elettrocardiografia ed altre metodiche inerte, quali l'ecocardiografia e la scintigrafia miocardica. A differenza dell'indagine contrastografica, capace di accertare solo l'esistenza della placca e di valutare l'entità della riduzione di flusso da essa provocata (fattore vascolare), le metodiche non-invasive sono in grado di definire la compromissione di alcune peculiari proprietà del tessuto miocardico, quali l'attività elettrica, il metabolismo della cellula miocardica, la sua perfusione e l'attività cinetica (fattore parenchimale), che costituiscono i veri determinanti della cardiopatia ischemica.

L'ecocardiografia e la scintigrafia rappresentano pertanto un indispensabile completamento dell'indagine coronarografica.

Beyond the coronarography

Echocardiographic and shintigraphic evaluation of ischaemic heart disease

Summary

As well as coronarographic examination, myocardial ischaemia is usually studied with electrocardiography and other inerte methods, such as echocardiography and myocardial scintigraphy. Unlike contrastographic research, just able to verify the existence of the plaque and to evaluate the reduction of the flow caused by the plaque (vascular factor), non-invasive methods are able to define the compromising of some peculiar properties of myocardial fibres, such as electric activity, myocardial cell metabolism, its perfusion and kinetic activity (parenchymal factor), that are determinant in ischaemic cardiopathy.

Echocardiography and scintigraphy represent an indispensable completion of coronarographic research.

Cacciapuoti F. *Beyond the coronarography: Echocardiographic and shintigraphic evaluation of ischaemic heart disease. Trends Med 2005; 5(2):115-122.*

© 2005 Pharma Project Group srl

Key words:
**coronary disease
 diagnos*
 echocardiography
 perfusion imaging**

Uno dei capitoli della moderna Cardiologia in più rapida e tumultuosa evoluzione è costituito dalla *Cardiopatía Ischemica* che rappresenta, per le acquisizioni finora conseguite, una delle maggiori conquiste della Medicina Moderna e, per quanto ancora ci attendiamo di comprendere, una tra le sfide più eccitanti!

Dal punto di vista diagnostico, l'accertamento della causa responsabile dell'ostruzione coronarica e la definizione dell'entità della diminuzione di flusso si ottiene, come è noto, mediante l'indagine coronarografica, che rappresenta il "gold standard",

con il quale sono chiamate a confrontarsi le altre metodiche diagnostiche¹.

Fino al termine degli anni '70, l'indagine contrastografica veniva effettuata però solo in pochi casi selezionati, alcuni dei quali venivano poi avviati all'intervento di by-pass, che costituiva peraltro l'unica modalità atta a ristabilire un flusso coronarico soddisfacente². Tale limitazione era conseguenza di una mortalità e una morbilità piuttosto elevate, correlate tanto alla procedura diagnostica che al successivo intervento di rivascolarizzazione. Già da alcuni anni e sempre più frequentemente, l'in-

 **Federico Cacciapuoti**
 Cattedra di Medicina Interna
 Facoltà di Medicina e Chirurgia
 Seconda Università di Napoli
 Piazza L. Miraglia, 2
 80138 -Napoli-
 Tel: 081/56650322

dagine angiografica viene tuttavia effettuata ogni volta che si renda necessaria, indipendentemente dall'età del paziente e dalla sua sintomatologia e/o dalle situazioni patologiche che la possano complicare, sia in conseguenza del notevole progresso tecnico raggiunto, che grazie agli enormi progressi compiuti con l'angioplastica e/o con l'applicazione degli stents (che consentono di evitare, in oltre l'85% dei casi, il più impegnativo intervento di by-pass)³⁻⁵. C'è da aggiungere anzi che il recente approntamento e l'impianto degli stents medicati ha consentito di annullare o ridurre al minimo l'incidenza di alcune temibili e frequenti complicanze, quali la restenosi, favorendo ulteriormente la rivascularizzazione mediante la procedura dell'angioplastica. Insieme agli indubbi progressi tecnici va poi detto che, le recenti acquisizioni teoriche circa l'etiopatogenesi della coronaropatia hanno contribuito a chiarire definitivamente che, accanto all'accertamento dell'esistenza della placca, del suo grado di ostruttività e della sua costituzione (**fattore vascolare**), in presenza di un'ischemia miocardica è necessario poter disporre di informazioni riguardanti l'*attività elettrica* e la *perfusione* del parenchima miocardico, il suo *metabolismo* e l'*attività cinetica* delle fibre che lo costituiscono (**fattore parenchimale**). Questi parametri sono i veri responsabili della sintomatologia della malattia coronarica, delle modificazioni emodinamiche ad essa conseguenti ed anche della nuova geometria conformazionale assunta dal ventricolo ischemico prima o soprattutto dopo un evento necrotico a carico del muscolo cardiaco⁶⁻⁹.

Da questo punto di vista, una fra le patologie più significative

susseguenti alla coronaropatia acuta o cronica, che va assumendo un'importanza crescente ai fini di una successiva insufficienza ventricolare, è costituita dal processo di "rimodellamento" che si instaura per effetto del deficit contrattile segmentario e che paradossalmente, grazie alla prolungata sopravvivenza dei pazienti ischemici (che oggi si verifica per la maggiore efficacia delle terapie messe in atto), finisce per divenire il determinante principale della morbilità e della mortalità tardive dell'affezione^{10,11} (figura 1). In rapporto a tali acquisizioni, gli **strumenti** diagnostici che attualmente vengono impiegati e che debbono essere usati anche per la previsione prognostica dell'affezione e per guidarne i provvedimenti terapeutici, sono quelli capaci di identificare il più compiutamente possibile le condizioni del parenchima miocardico modificate dallo stato ipo-anossico. A tal proposito, bisogna aggiungere che il riconoscimento completo di tali condizioni richiede una valuta-

zione effettuata con metodiche che siano capaci di studiare specificamente la perfusione e l'attività cinetica degli elementi contrattili. Tutto ciò non si ottiene, come è noto, con il solo esame coronarografico ma con il ricorso a quelle indagini capaci di stimare, anche ripetutamente nel tempo ed in rapporto alla terapia instaurata, il comportamento perfusionale, metabolico e cinetico del parenchima coinvolto, quali le metodiche di Medicina Nucleare ed Ultrasonografia¹²⁻¹⁵.

Scintigrafia ed ecocardiografia

Entrambe queste modalità diagnostiche hanno contribuito notevolmente all'accertamento delle conseguenze della coronaropatia e alla caratterizzazione di importanti aspetti etio-patogenetici dell'affezione, nonché alla definizione di alcune sue conseguenze anatomiche, metaboliche ed emodinamiche (figura 2) per cui, pur se tra le stesse si intravedono livelli di competi-

Figura 1. Esempio di rimodellamento ventricolare post-infartuale (freccia).

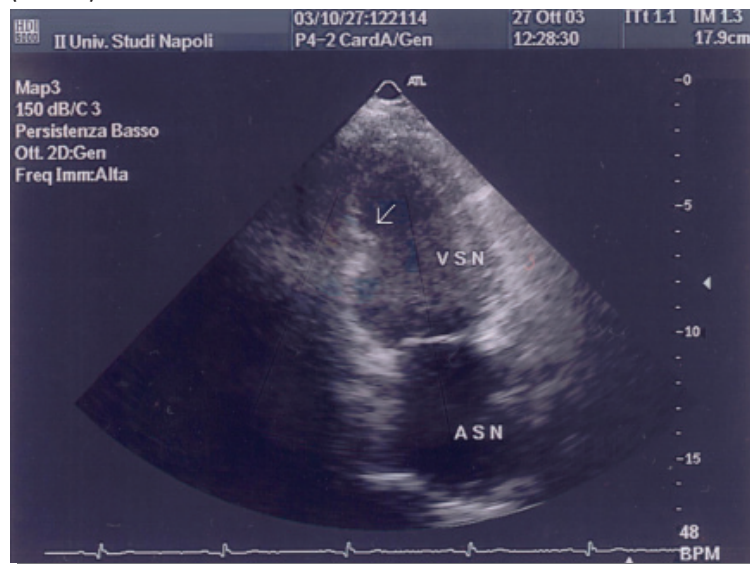
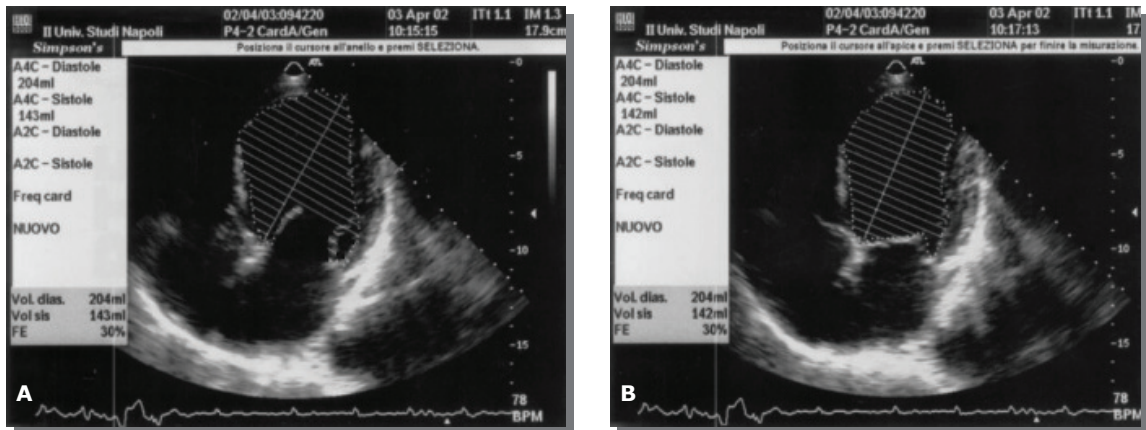


Figura 2. Calcolo dei volumi ventricolari e della F.E. secondo la formula di Simpson effettuate in un ventricolo ischemico.



vità, esistono chiari segnali che rendono auspicabile un loro completamento reciproco in termini di migliorata accuratezza, sensibilità e specificità¹⁶⁻¹⁸.

Si riconosce in genere una maggiore sensibilità diagnostica all'“imaging” scintigrafico ed una più elevata specificità all'ecocardiografia. Ciò può essere spiegato alla luce della sequenza degli eventi che caratterizzano la “cascata ischemica”.

Nell'analisi del ruolo da esse rivestito nella diagnostica della cardiopatia ischemica, non si può prescindere dalla considerazione di altre problematiche. La prima riguarda la Medicina Nucleare e la legge sulla radioprotezione che, ponendo in evidenza la necessità di ridurre le dosi di irradiazioni erogate, presuppone che gli esami nucleari vengano eseguiti solo in presenza di una precisa indicazione del medico richiedente che, nel caso della coronaropatia, dipende anche dai presupposti radioprotezionistici esistenti, dalla necessità di una caratterizzazione metabolica della coronaropatia o da situazioni logistiche particolari, quali la disponibilità o meno di un servizio di Medicina Nucleare.

A fronte della loro maggiore dif-

fusione, le tecniche ultrasonografiche presentano invece più evidenti limiti applicativi, specie legati alla finestra acustica ed alla conformazione strutturale dei pazienti.

Entrambe sono poi caratterizzate da una limitata riproducibilità (in quanto operatore-dipendenti) e da un'accuratezza quantitativa piuttosto ridotta. Infine bisogna aggiungere che, pur essendo possibile una valutazione della coronaropatia previo stress fisico, risulta più difficile ottenere informazioni significative in corso di test ergometrico tramite l'ecocardiografia, vale a dire per effetto della condizione più fisiologicamente capace di slantizzare un'ischemia, cosa che invece si ottiene comunemente con la scintigrafia miocardica perfusionale, che non soffre di limitazioni legate alla dispnea e/o allo spostamento toracico conseguente allo sforzo^{19,20}.

Un ulteriore problema connesso alla diagnostica della malattia ischemica è poi costituito dai costi di gestione, che risultano sempre abbastanza elevati per le metodiche di Medicina Nucleare, mentre appaiono piuttosto contenuti per le indagini ultrasoniche.

A proposito dei livelli di competitività esistenti tra indagine coronarografica, scintigrafia miocardica ed ecocardiografia, c'è da dire pertanto che la prima non può essere considerata come l'unica metodica diagnostica volta all'accertamento della cardiopatia ischemica ed alla sua definizione, sia perché si tratta di una metodica invasiva, sia perché è incapace di offrire una valutazione dei molteplici aspetti patogenetici, metabolici, clinici e prognostici dipendenti dalla compromissione degli elementi parenchimali; inoltre essa non è sempre in grado di accertare la reale entità dell'ostruzione vasale, perché la definizione dell'entità della stenosi può non essere, soprattutto per valori intermedi di riduzione di flusso (50-60%), sufficiente per la stima dell'entità della riduzione del flusso coronarico²¹. Infine, è anche possibile (e l'esperienza ce lo dimostra ogni giorno) che si verifichi un evento ischemico acuto in assenza di un'evidente e significativa ostruzione, in quanto le turbe della ripolarizzazione non sono sempre riconducibili a riduzioni anatomiche del lume di un vaso, potendo essere invece secondarie a un vasospasmo o a una patologia del

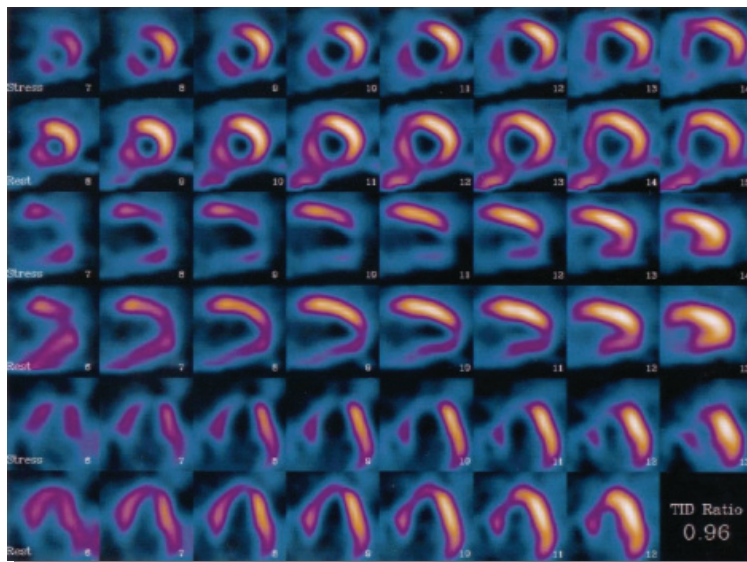
microcircolo (angina microvascolare), non evidenziabile all'indagine contrastografica^{22,23}.

Da quest'ultimo punto di vista quindi, si delineano e vengono individuate molteplici situazioni fisiopatologiche che vanno indagate non solamente mediante l'angiografia ma anche con metodiche di indagine, quali quelle nucleari e/o ultrasoniche, capaci di evidenziare caratteristiche del muscolo cardiaco che non siano quelle costituite dalla placca e/o dall'entità della riduzione di flusso. Mi riferisco alla variabilità delle dimensioni ventricolari, della perfusione e della cinesi degli elementi contrattili che, come è noto, variano in relazione alla segmentarietà tipica dell'affezione (figura 3).

Sequenzialità delle indagini

Le modificazioni dell'attività elettrica della fibra, conseguenti alla sua ridotta ossigenazione, costituiscono il segno che abitualmente viene ricercato nell'ischemia miocardica cronica²⁴⁻²⁶. In condizioni di riposo però, il deficit non supera di solito i limiti capaci di indurre una modificazione della normale attività elettrica della fibra, per cui l'elettrocardiogramma a riposo può

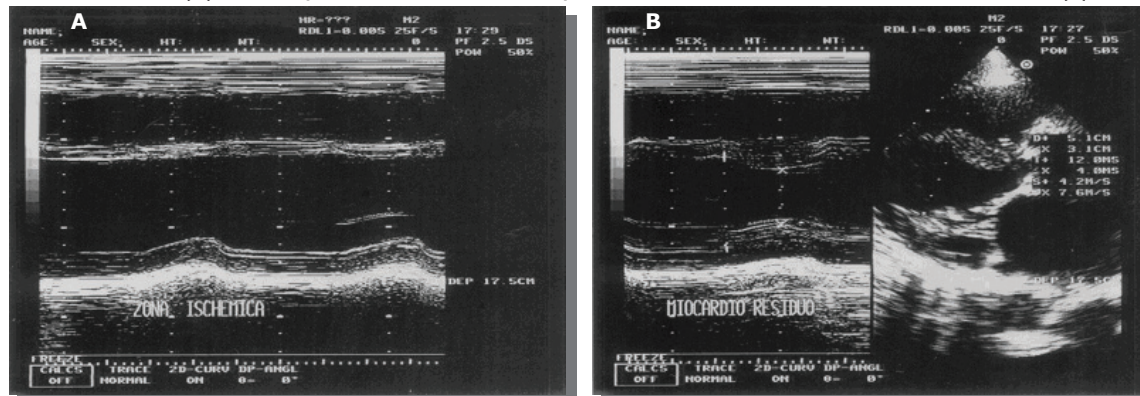
Figura 4. Scintigrafia miocardica perfusionale: ipoperfusione in sede inferiore ed anteriore in corso di sforzo, con parziale riperfusione a riposo (ischemia residua).



risultare muto (infatti il suo potere predittivo è piuttosto limitato, anche perché esso è capace di esplorare solo un ridotto numero di zone miocardiche!). Notevolmente più sensibile dell'e.c.g. a riposo risulta invece quello da sforzo e l'e.c.g. dinamico, che ci consentono di slatentizzare l'anomalia dell'attività elettrica, per effetto delle aumentate richieste o dell'attività abituale²⁷. Al di là ed ancor prima delle alterazioni elettriche, dovremo però ricercare altri markers pa-

renchimali che (in base alla sequenzialità degli eventi che si realizzano nella "cascata ischemica") compaiono precocemente e più costantemente. Mi riferisco alle variazioni del metabolismo, della perfusione e dell'attività cinetica della fibra. L'alterazione metabolica e perfusiva verrà evidenziata tramite le Metodiche di Medicina Nucleare, vale a dire la PET e la scintigrafia miocardica²⁸. Quest'ultima però metterà in risalto quei territori caratterizzati da un ridotto flus-

Figura 3. Esame ecocardiografico M-Mode, che evidenzia la zona necrotica, con ridotto spessore e motilità del SIV (A). Stesso paziente con normale spessore e contrattilità sisto-diastolica del SIV (B).



so^{29,30} solo per effetto dello *sforzo* (figura 4). Infatti, le capacità diagnostiche della *scintigrafia a riposo* sono in genere poco evidenti in presenza di una riduzione di flusso di entità non critica. Solo un pregresso evento necrotico può renderla positiva anche basalmente!

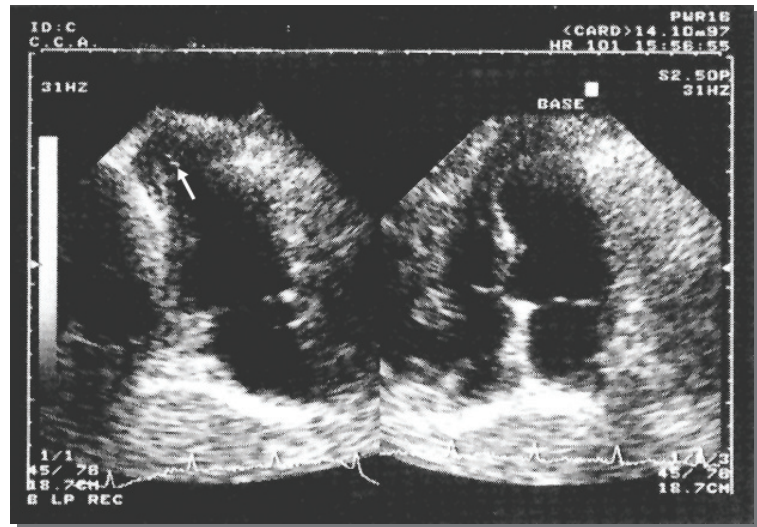
Allo stesso modo, la contrattilità dei segmenti ventricolari coinvolti dall'ischemia cronica (in assenza di pregressa necrosi) appare sufficientemente conservata a riposo. Quindi, la validità e il potere predittivo dell'*ecocardiografia basale* appaiono alquanto limitati, con un ridotto grado pre-test di probabilità, mentre aumentano notevolmente se l'esame viene condotto durante o subito dopo una stimolazione fisica o farmacologica³¹. Dopo un episodio necrotico invece, soprattutto se questo ha coinvolto una superficie miocardica superiore al 15-20% del totale, anche la valutazione ultrasonica eseguita in condizioni basali è in grado di evidenziare l'acinesia e/o la discinesia derivanti.

Ecocardiografia dinamica

L'ecocardiogramma da sforzo fisico è però difficilmente ottenibile, a differenza di quanto si verifica per l'e.c.g. e la scintigrafia perfusionale, soprattutto per le difficoltà conseguenti alla dispnea e ai movimenti toracici connessi allo sforzo. Più agevolmente eseguibile risulta invece l'ecocardiografia in corso di stress farmacologico.

A tal proposito va immediatamente aggiunto che ad essa si deve ricorrere per tutti quei pazienti ischemici in cui si ritiene che l'indagine possa fornire informazioni maggiori e più valide rispetto all'e.c.g. da sforzo,

Figura 5. Prova al dipiridamolo: nell'immagine a sinistra è evidente una discinesia apicale in corso di dipiridamolo (freccia), non presente in condizioni basali (destra).



che rimane pur sempre il test di prima scelta per valutare la cardiopatia ischemica, soprattutto per la facilità di esecuzione, la sua specificità ed il tipo di risposta che fornisce. Su questa preferenza influiscono anche altre motivazioni, specialmente di carattere economico!

Al contrario, laddove lo sforzo fisico sia di difficile esecuzione o risulti controindicato, nei casi che fornisca reperti elettrocardiografici dubbi o non interpretabili, si ricorre alla valutazione ecocardiografica previa "sensibilizzazione" del muscolo cardiaco con alcune sostanze farmacologiche. Tra queste, vanno menzionate il dipiridamolo (figura 5), la dobutamina e l'ergonovina³²⁻³⁴.

Alcune, determinando un incremento della frequenza cardiaca ed una coronarodilatazione generalizzata con abolizione o riduzione della riserva coronarica, creano una "discrepanza" tra quantità di ossigeno ed estensione del territorio da irrorare, con sottrazione di O₂ dalle zone ischemiche a vantaggio di quel-

le sane (fenomeno di Robin Hood, all'inverso), capace di slantizzare la coronaropatia; altre, inducendo una vasocostrizione generalizzata agiscono da vere e proprie sostanze ischemizzanti.

Vitalità miocardica

Con riferimento alla Dobutamina, bisogna dire che il suo meccanismo di azione consiste in un'ischemia da "non bilanciamento" tra domanda (aumentata) ed offerta (ridotta) di ossigeno. La sostanza alle dosi più basse (non adoperate per indurre uno stress) è in grado di elicitare un effetto inotropo positivo per la sua azione sui recettori α_1 e perciò di evocare una certa motilità in cellule immobili ma, in realtà, ancora vitali. Questa caratteristica fa sì che la sostanza venga utilizzata, oltre che per indurre un'ischemia acuta, anche per valutare la "vitalità miocardica". L'indagine va eseguita allo scopo di stabilire se nel territorio necrotico vi siano dei segmenti miocardici attualmen-

te acinetici, passibili di una ripresa funzionale spontaneamente o in seguito a rivascolarizzazione^{35,36}.

Dopo l'infusione della sostanza si potranno infatti verificare varie modalità di comportamento del miocardio colpito dall'evento acuto. Avremo una risposta, definita di tipo-1 (miocardio "necrotico"), se ci troveremo in presenza di un segmento basalmente acinetico, che rimane tale a basse (5-10 gamma/kg/min) e ad alte dosi (10-40 gamma/kg/min).

La risposta sarà invece di tipo-2 (miocardio "stordito"), quando il segmento miocardico basalmente acinetico o discinetico, migliora la sua cinesi a basse dosi e mantiene tale miglioramento alle alte dosi.

Infine, potremo parlare di una risposta di tipo-3 (miocardio "ibernato"), quando il miocardio acinetico migliora la sua contrattilità a basse dosi, ma rippeggiora alle dosi più elevate.

A questo punto dobbiamo definire le due condizioni di "stordimento" ed "ibernazione" che possono conseguire ad un episodio ischemico acuto.

Miocardio "stordito"

Il termine si deve a Braunwald³⁷ e sta ad indicare quella condizione per cui, temporaneamente (qualche giorno, fino a 1-2 mesi), le fibre miocardiche colpite dall'evento necrotico riservano le loro risorse energegiche (che vi sono) alla sola sopravvivenza, tralasciando temporaneamente di svolgere le normali attività contrattili, che quindi appariranno mancanti o depresse.

Le ipotesi più accreditate circa la patogenesi del fenomeno coinvolgono: un'eccessiva produzione di radicali liberi, un'alterata omeostasi degli ioni cal-

cio od anomalie a carico dei miofilamenti³⁸⁻⁴¹.

Miocardio "ibernato"

La definizione è di Rahimtoola⁴² ed indica quella condizione di ridotta contrattilità, dovuta a riserve energegiche (che non vi sono) e che dura fino a quando non si sia proceduto ad una rivascolarizzazione.

In altre parole, la prima condizione ("stordimento") è una situazione transitoria del muscolo cardiaco, assunta da questo per mettersi temporaneamente a riposo; la seconda ("ibernazione") invece costituisce la diretta conseguenza del mancato apporto di O₂ che si verifica per effetto dell'ischemia acuta. Anch'essa tuttavia è uno stato funzionale e perciò reversibile, in quanto la fibrocellula muscolare non è definitivamente morta ma deve questo suo stato alla condizione ipossica (per effetto della quale, essa riserva le sue scarse energie alla sopravvivenza, tralasciando di compiere altre sue funzioni precipue, quale l'attività cinetica). Tale stato acinetico scompare o si riduce significativamente dopo aver ri-normalizzato l'apporto ematico, mediante un intervento di rivascolarizzazione.

Per i motivi detti, lo "stordimento" rappresenta un evento positivo, che consente al miocardio colpito da un insulto ischemico acuto di mettersi temporaneamente a riposo prima di ripristinare la sua normale funzionalità. L'"ibernazione" è invece dovuta ad un'"immobilità" delle fibre miocardiche, dipendente da un deficit di irrorazione, che solo un intervento di rivascolarizzazione è in grado di ripristinare.

Le stesse informazioni sul "miocardio acinetico" per effetto di un pregresso infarto si

possono ottenere attraverso l'accoppiamento-PET/scintigrafia con Tl²⁰¹, che ci consente di valutare il cosiddetto "mismatch" flusso/metabolismo, vale a dire l'"accoppiamento" tra la captazione di O₂ da parte della fibrocellula (flusso) e l'attività metabolica svolta dalla stessa (metabolismo).

In presenza di miocardio "necrotico" avremo l'assenza del flusso e di qualsivoglia attività metabolica (concordanza negativa); allorché ci troveremo al cospetto di un miocardio "stordito" saranno presenti tanto il flusso che il metabolismo (concordanza positiva); la presenza del flusso e l'assenza di ogni attività metabolica delle fibre (discordanza) deporrà invece per una diagnosi di miocardio "ibernato"⁴³.

Conclusioni

Pertanto, in presenza di una cardiopatia ischemica tanto l'Ultrasonografia che la Medicina Nucleare sono in grado di fornire informazioni differenti di quelle ottenibili con la Coronarografia e, per determinati aspetti, più complete rispetto ad essa anche se, l'indagine invasiva ci consente di eseguire contemporaneamente sia la diagnosi che l'intervento di angioplastica, con o senza l'impianto di stents.

Sotto il profilo diagnostico però, le due indagini incruenti vanno ben oltre l'indagine invasiva (che, come abbiamo affermato, fornisce delucidazioni sul solo *fattore vascolare* della malattia ischemica), informandoci sul comportamento di alcune fondamentali caratteristiche assunte dall'*elemento parenchimale*.

Perciò da questo punto di vista, esse rappresentano, oltre che un utile completamento alla coronarografia, anche un supera-

mento della stessa, in quanto ci consentono di valutare serialmente la perfusione, la cinetica ed il metabolismo delle fibre

miocardiche nel paziente ischemico prima, dopo ed oltre l'evento necrotico acuto, in rapporto al tempo che trascorre,

alle eventuali complicanze che possono sopravvenire ed ai provvedimenti terapeutici instaurati. **TiM**

Bibliografia

1. **Cacciapuoti F.** Prima, dopo ed oltre la coronarografia. Mattioli ed. Fidenza (PR), 1999.
2. **Sones FM, Sahirey EK.** Cineangiography. *Med Concepts Cardiovasc Dis* 1962; 31:735-737.
3. **Gruentzing AR, Senning A, Siegenthaler WE.** Nonoperative dilatation for coronary artery stenosis. Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301:61-65.
4. **Webster MW, Chesebro JH, Smith HC, et al.** Myocardial infarction and coronary artery occlusion: A prospective 5-year angiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15 (abs.):218-221.
5. **Hausmann D, Lundkvist AJS, Friedrich GJ, et al.** Intracoronary ultrasound imaging: Intraobserver and interobserver variability of morphometric measurements. *Am Heart J* 1994; 128:674-675.
6. **Gould KL.** Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. *Am J Cardiol* 1978; 41:267-270.
7. **The Multicenter Postinfarction Research Group.** Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309:331-335.
8. **Van Reet RE, Quinones MA, Poliner LR, et al.** Comparison of two-dimensional echocardiography with gated radionuclide ventriculography in the evaluation of global and regional left ventricular function in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:243-245.
9. **Weiss JL, Bulkley BH, Hutchins GR, et al.** Two-dimensional echocardiographic recognition of myocardial injury in man: comparison with post-mortem studies. *Circulation* 1981; 63:402-408.
10. **Mc Kay RG, Pfeiffer MA, Pasternak RC, et al.** Left ventricular remodeling after myocardial infarct expansion. *Circulation* 1986; 74:693-702.
11. **Erlebacher JA, Weiss JL, Eaton LW, et al.** Late effects of acute myocardial dilation on heart size: a two-dimensional echocardiographic study. *Circulation* 1982; 49:1120-1126.
12. **Pandian NG, Skoton DJ, Collins SM, et al.** Heterogeneity of left ventricular segmental wall thickening and excursion in two-dimensional echocardiograms of normal human subjects. *Am J Cardiol* 1983; 51:1667-1671.
13. **Yamamoto Y, De Silva R, Rhodes C, et al.** A new strategy for the assessment of viable myocardium and regional myocardial blood flow using O¹⁵-water and dynamic positron emission tomography. *Circulation* 1992; 86:127-131.
14. **Wackers FJ Th, van der Schot JB, Busemann Sokole E, et al.** Noninvasive visualization of acute myocardial infarction in man with thallium²⁰¹. *Br Heart J* 1975; 37:741-744.
15. **Buda AJ, Zotz RJ, Pace DP, et al.** Comparison of two-dimensional echocardiographic wall motion and wall thickening abnormalities in relation to the myocardium at risk. *Am Heart J* 1986; 111:587-591.
16. **Altehofer C, Hans-Jurgen K, Dorr R, et al.** Fluorine- 18 deoxyglucose PET for assessment of viable myocardium in perfusion defects in Tc^{99m} MIBI SPECT: A comparative study in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1992; 19:334-339.
17. **Grover-Mc Kay M, Schelbert KR, Schwaiger M, et al.** Identification of impaired metabolic reserve in patients with significant coronary artery stenosis by atrial pacing. *Circulation* 1986; 74: 281-286.
18. **Quinones MA, Verani MS, Haichin RM, et al.** Exercise echocardiography versus Tl²⁰¹ single photon emission computed tomography in evaluation of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85:1026-1031.
19. **Pelikka PA, Roger VL, Oh JK, et al.** Stress echocardiography: II. Dobutamine stress echocardiography: Techniques, implementation, clinical applications and correlations. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:16-21.
20. **Iskandrian A, Heo J, Kong B, et al.** Use of technetium-^{99m} isonitrite (RP-30A) in assessing left ventricular perfusion and function at rest and during exercise in coronary artery disease, and comparison with arteriography and exercise thallium-²⁰¹ SPECT imaging. *Am J Cardiol* 1989; 64:270-274.
21. **Newman PE.** Coronary collateral circulation: Determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1981; 102:431-434.
22. **Kemp HG.** Left ventricular function in patients with anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32:375-376.
23. **Cannon RO, Epstein SE.** "Microvascular angina" as a cause of chest pain with arteriographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61:1338-1343.
24. **Brauwald E.** Control of myocardial oxygen consumption: Physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol* 1971; 27:416-419.
25. **Tennant AR, Wiggers CJ.** The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935; 112:351-355.
26. **Forman MB, Virmani R, Puett DW.** Mechanisms and therapy of myocardial reperfusion injury. *Circulation* 1990; 81 (suppl. IV):1169-1173.
27. **Gibsons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al.** AHA guidelines for exercise testing. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:369-404.
28. **Richie JL, Bateman TM, Bo-**

- now **RO, et al.** Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:521-527.
29. **Verani MS.** Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging. *Curr Probl Cardiol* 1993; 18:481-525.
 30. **Nishimura S, Mahamarian JJ, Boyce TM, et al.** Equivalence between Adenosine and exercise thallium-201 myocardial tomography: A multicenter, prospective, cross over trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:265-275.
 31. **Picano E.** Stress Echocardiography. II ed. Springer-Verlag eds, 1994.
 32. **Picano E, Lattanzi F.** Dipyridamole echocardiography. A new diagnostic window on coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83 (suppl.III):III-19.
 33. **Bach DS, Armstrong WF.** Dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1992; 69:90H.
 34. **Distante A, Picano E, Rovai D, et al.** Coronary vasospasm: Provocative ergonovine testing during echocardiographic monitoring. In: Keber RE. (4 ed.) *Echocardiography in Coronary Artery Disease*. Mount Kisco, New York, Futura Publishing Co. Inc. 1988:165.
 35. **Pierard LA, Landsheere CM, Berte C, et al.** Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: Comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:1021-1029.
 36. **Smart SC, Sawada SG, Ryan T, et al.** Dobutamine echocardiography predicts recovery after thrombolysis in myocardial infarction (abs.) *Circulation* 1990; 82 (suppl.III): III-75.
 37. **Braunwald E, Kloner RA.** The stunned myocardium: Prolonged, post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66:1146-1152.
 38. **Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, et al.** Demonstration of free radical generation in the "stunned" myocardium in the intact dog. *J Mol Cell Cardiol* 1988; 20:62-67.
 39. **Du Toit EF, Opie LH.** Modulation of severity of reperfusion stunning in the isolated rat heart by agents altering calcium flux at the onset of reperfusion. *Circ Res* 1992; 70:960-967.
 40. **Naylor WG, Buckley BJ, Leong J, et al.** Calcium antagonists and "stunned" myocardium. *Cardioscience* 1990; 1:61.
 41. **Linz W, Wiemer G, Scholkens BA.** ACE-inhibition induces NO-formation in cultured bovine endothelial cells and protects isolated ischemic hearts. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24:909-914.
 42. **Rahimtoola SH.** The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117:211-215.
 43. **Beller GA.** Assessment of myocardial perfusion and metabolism for assessment of myocardial viability. *Q J Nucl Med* 1996; 40:55-67.