

Artículos originales

Estudio de la función ventricular en el período de recuperación luego de la isquemia de esfuerzo, evaluada mediante el ventriculograma radioisotópico

C. BELZITI*, S. CONDE, V. JAGER, J. L. NAVARRO ESTRADA, O. PARISOW

División Cardiología, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 4/88. Aceptado: 8/88

Dirección para separatas: División Cardiología, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, (1181) Buenos Aires, Argentina

La depresión de la función ventricular debida a la isquemia de esfuerzo puede corregirse en forma inmediata o requerir un mayor tiempo de recuperación. Objetivo: Determinar los factores que intervienen en estas distintas modalidades de recuperación. Población y método: Se estudiaron 30 pacientes con coronariopatía demostrada por coronariografía e isquemia de esfuerzo en el ventriculograma radioisotópico, definida por caída de la fracción de eyección (FE) y nueva anomalía regional (AR). Se realizó ventriculograma basal (B), en esfuerzo máximo (EMx), en los primeros 120 segundos de la recuperación (R₁) y de los 120 a 240 segundos de la recuperación (R₂) con determinación de FE, volúmenes (por métodos de cuentas) telediastólico (VFD), telesistólico (VFS) y sistólico (VS), "score" de motilidad regional (SMR) y los parámetros ergométricos convencionales. Los 15 pacientes que alcanzaron o superaron en R₁ el valor de la FE B constituyen el grupo con recuperación inmediata (GRI) y los 15 pacientes restantes el grupo con recuperación tardía (GRT). Resultados: Son expresados como media y su desvío estándar. La FE fue diferente ($p < 0,01$) en ambos grupos en R₁: GRI = $55,7 \pm 6\%$, GRT = $32,5 \pm 5\%$ y en EMx: GRI = $39,2 \pm 3\%$, GRT = $29,1 \pm 3\%$ ($p < 0,05$), y fue similar en B y en R₂. El SMR fue diferente en ambos grupos ($p < 0,01$) en EMx, GRI = $9,5 \pm 1,6$, GRT = $4 \pm 1,5$, y en R₁: $13,3 \pm 2,3$, GRT = 5 ± 2 ($p < 0,01$); no hubo diferencia en B y R₂. El VFD fue diferente ($p < 0,01$) en EMx: GRI = 23.198 ± 1.209 cuentas (C), GRT = 30.013 ± 149 C, y en R₁: GRI = 19.469 ± 1.268 C,

GRT = 26.637 ± 1.021 C ($p < 0,01$); no hubo diferencias en B y R₂. El VS fue diferente ($p < 0,01$) en EMx: GRI = 12.905 ± 960 C, GRT = 8.530 ± 880 C, y en R₁: GRI = 13.316 ± 1.096 C, GRT = 8.815 ± 921 C; no hubo diferencias en B ni R₂. Ni la presencia de angor, ni la magnitud del desnivel del ST ni el doble producto en EMx, R₁ o R₂ diferenciaron ambos grupos. El número de vasos coronarios con lesión mayor del 70% en GRT: $2,7 \pm 0,3$ y en GRI = $2,1 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). Un "score" angiográfico detallado fue mayor en el GRT, evidenciando coronariopatía obstructiva más severa. Conclusiones: El GRT presentó isquemia de esfuerzo de mayor magnitud y enfermedad coronaria obstructiva más severa que el GRI.

En los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva, el aumento del consumo de oxígeno miocárdico que produce el ejercicio puede provocar manifestaciones clínicas, electrocardiográficas y deterioro de la función ventricular expresado como caída de la fracción de eyección y aparición de defectos regionales de contracción en las áreas isquémicas.¹ Esta respuesta al ejercicio es la base diagnóstica del ventriculograma radioisotópico (VTG).^{2,3} Es un hecho de observación en los laboratorios de cardiología nuclear que la depresión de la función ventricular ocasionada por el esfuerzo puede corregirse en forma inmediata o puede requerir un mayor tiempo de recuperación. En estas distintas modalidades de recuperación pueden intervenir factores hemodinámicos que perpetúen la depresión ventricular en el postesfuerzo o puede

actuar como factor preponderante la presencia de distinto grado de isquemia durante el esfuerzo.

Este trabajo fue diseñado para aclarar la participación de los factores intervinientes en la recuperación de la función ventricular luego de la isquemia inducida por el esfuerzo.

MATERIAL Y METODO

Población

Fueron incluidos en forma prospectiva 30 pacientes con demostración angiográfica de enfermedad coronaria obstructiva y con respuesta isquémica concluyente en el VTG.

Como criterio de enfermedad coronaria obstructiva se exigió la presencia de lesiones mayores del 70% de la luz coronaria en uno o más vasos.

Para definir la respuesta isquémica en el VTG se utilizó un criterio de alta especificidad, como la caída de la fracción de eyección asociada a la aparición de una nueva anomalía de contracción regional en el esfuerzo, independientemente de la existencia de angor o alteraciones electrocardiográficas.

Ningún paciente era portador de valvulopatías significativas, deterioro severo de la función ventricular (fracción de eyección basal menor de 30%), miocardiopatía hipertrófica o bloqueo de rama que dificultaran la interpretación del estudio de esfuerzo.

Con respecto a la descripción de la población, el 76% era de sexo masculino, la edad promedio de 57 ± 5 años, el 76% de los pacientes eran portadores de angor crónico estable y el 24% restante habían padecido hacía más de tres meses un infarto de miocardio y se encontraban asintomáticos.

Ventriculograma radioisotópico

Fue realizado con una cámara gamma digital Elscint Apex con un colimador multipropósito de agujeros paralelos.

Se utilizó la técnica de marcación *in vivo* de los glóbulos rojos mediante la inyección endovenosa de cloruro estamnosos, seguida a los 20 minutos de la administración de 25 mCi de Tecnecio 99m por la misma vía. Luego de 5 minutos, una vez alcanzado el "equilibrio" (igual actividad por mililitros de sangre en todo el organismo sin extravasación significativa del isótopo) se colocó al paciente en posición semi-supina en una camilla ergométrica. Se ubicó el detector monocristal sobre el tórax, en posición oblicua anterior izquierda a 45° para lograr la

mejor separación entre ambos ventrículos. Se realizó adquisición de tipo multigatillado, dividiendo el intervalo RR en 24 cuadros o frames y almacenando los datos en una matriz de 64×64 pixels.

Se logró una adquisición basal (B) que se detuvo por saturación; luego se realizó una prueba ergométrica graduada con incremento de 25 Watts cada 3 minutos; en todos los casos se detuvo por síntomas, angor o fatiga muscular. En el esfuerzo máximo se realizó una nueva adquisición (EMx) de 2 minutos, que se repitió de los 0 a 120 segundos de la recuperación (R_1) y posteriormente de los 120 a 240 segundos (R_2). El electrocardiograma fue monitoreado en forma continua en la derivación EV_5 y la tensión arterial controlada en cada etapa del esfuerzo y del postesfuerzo.

En cada una de las cuatro adquisiciones (B, EMx, R_1 y R_2) se calculó la fracción de eyección (FE) en forma convencional; los volúmenes fueron determinados por el método de cuentas con corrección de la actividad de fondo y el tiempo de adquisición; no se realizó corrección por el tiempo de decaimiento radiactivo por ser escasa la modificación introducida por la misma. De esta manera, fueron calculados el volumen de fin de diástole (VFD), el volumen de fin de sístole (VFS), el volumen sistólico (VS) ($= VFD - VFS$) y el volumen minuto (VM) ($= VS \times FC$).^{4, 5}

Dos observadores independientes y experimentados analizaron la motilidad regional mediante la proyección de las imágenes en modo de cine continuo. Se dividió al ventrículo izquierdo en cinco segmentos: septum proximal, septum distal, región inferoapical, región posterolateral proximal y región posterolateral distal, utilizando la siguiente escala: -1 = disquinesia; 0 = aquinesia; 1 = hipoquinesia severa; 2 = hipoquinesia moderada; 3 = hipoquinesia leve; 4 = normoquinesia.

La suma de los valores asignados a cada segmento determinó el "score" de motilidad regional (SMR).

En todos los casos fue suspendida la medicación antianginosa 48 horas previas a la realización del VTG; los pacientes fueron instruidos para utilizar nitritos por vía sublingual en caso de presentar angina de pecho.

Por criterio de inclusión los 30 pacientes presentaron caída de la FE en esfuerzo; 15 de ellos tuvieron rápida recuperación, alcanzando o superando en R_1 el valor de la FE basal, constituyendo el grupo con recuperación inmediata

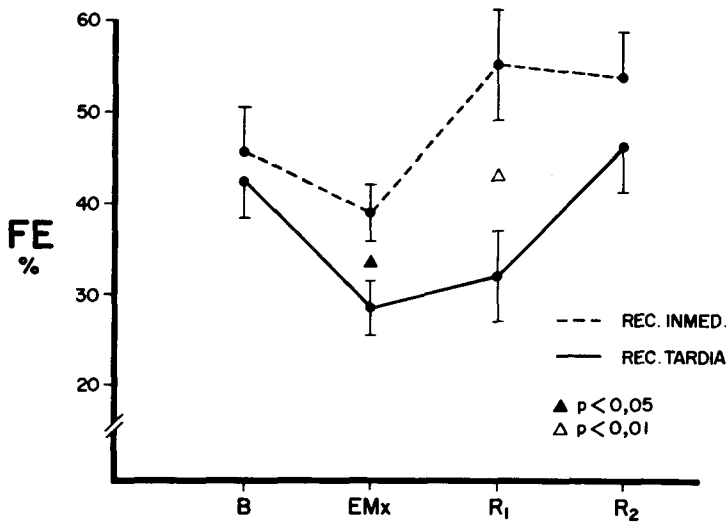


Fig. 1. Comportamiento de la fracción de eyección (FE). B: Basal. EMx: Esfuerzo máximo. R₁: Postesfuerzo inmediato. R₂: Postesfuerzo tardío.

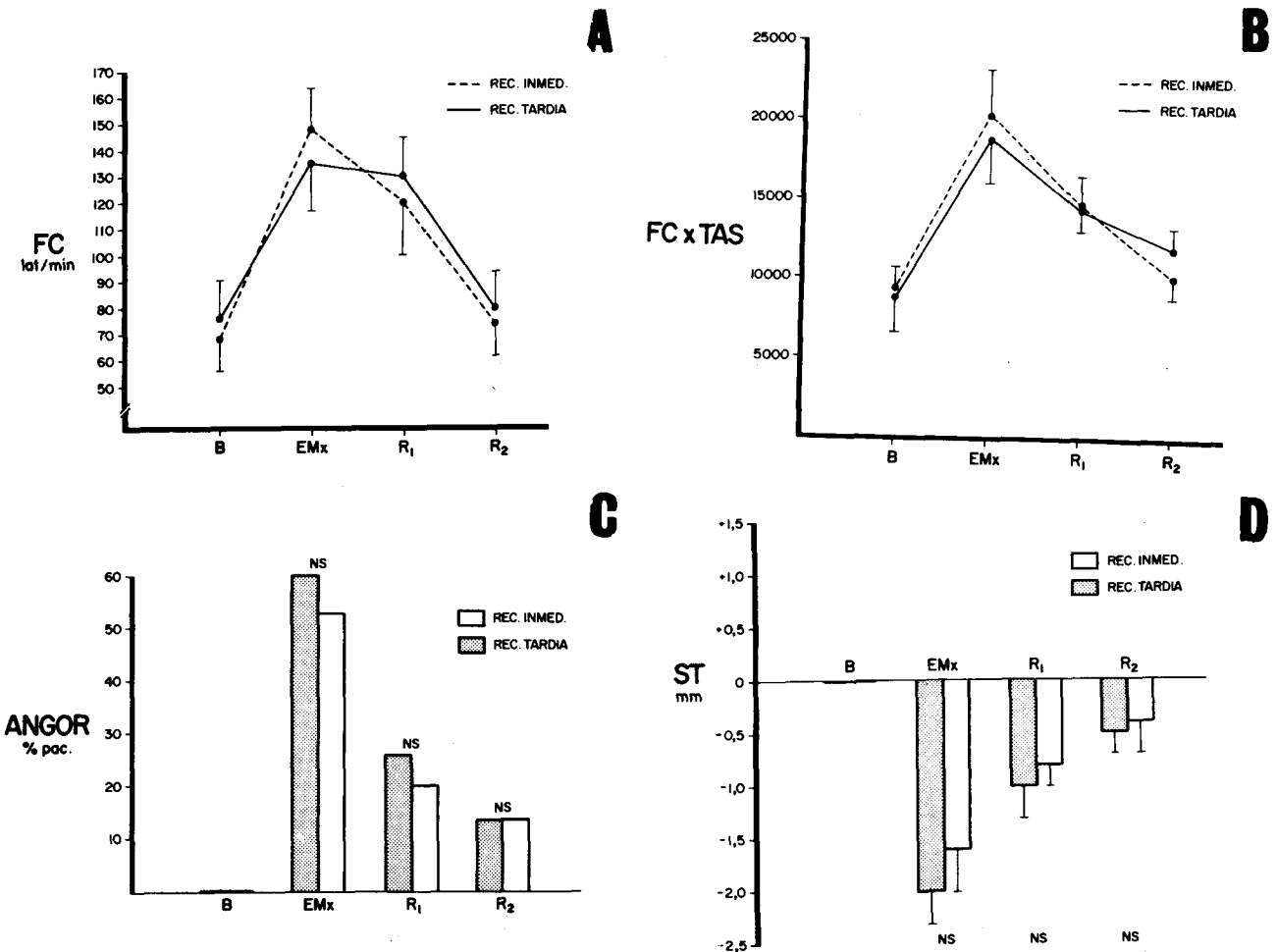


Fig. 2. Comportamiento de las variables ergométricas. A: Frecuencia cardíaca (FC). B: Doble producto (FC x TAS). C: Porcentaje de pacientes con angina de pecho. D: Infradesnivel del segmento ST expresado en milímetros.

Tabla 1
Descripción de la población

	Edad (años)	Sexo masc. (%)	Secuela IAM (%)	Angor crónico (%)
GRI	59 ± 7	80	33	80
GRT	58 ± 8	73	40	73
	NS	NS	NS	NS

GRI: Grupo con recuperación inmediata. GRT: Grupo con recuperación tardía. NS: Estadísticamente no significativa.

(GRI), y 15 pacientes persistieron con la FE en R₁ por debajo del nivel basal, constituyendo el grupo con recuperación tardía (GRT) (Fig. 1).

Cinecoronariografía

Todos los estudios angiográficos tenían una antigüedad menor de tres meses y no debían existir eventos agudos desde entonces hasta la realización del VTG. Además de clasificarse los pacientes de acuerdo con el número de vasos con lesiones mayores del 70%, se creó un "score" más detallado, donde se consideraron los siguientes items: por cada vaso principal con lesión mayor del 70% = 1; por cada caso con lesión proximal = 0,5; por lesión de tronco mayor o igual del 50% = 2 y por cada vaso con lecho distal enfermo o sin circulación colateral en un área no aquinética = 0,5. De esta manera, a un paciente con lesión proximal de tres vasos, lesión de tronco y malos lechos distales en los tres vasos se le otorgó el "score" máximo de 8 puntos.

Análisis estadístico

Los datos fueron expresados como media aritmética y su desvío standard y comparados con la prueba t de Student. Los datos expresados como porcentajes fueron analizados con la prueba de significación de proporciones. El nivel de significación estadística aceptado fue de 0,05.

RESULTADOS

Parámetros ergométricos

El GRI y el GRT no presentaron diferencias en edad, sexo, historia de angina de pecho o incidencia de secuela de infarto (Tabla 1).

El análisis de las variables ergométricas: frecuencia cardíaca, doble producto, desarrollo de angina de pecho y magnitud del infradesnivel del segmento ST, no reveló diferencias entre el

Tabla 2
Parámetros ergométricos

	GRI		GRT
Frecuencia cardíaca (lat/min)			
B	68 ± 12	NS	76 ± 15
EMx	148 ± 16	NS	135 ± 18
R ₁	120 ± 20	NS	130 ± 15
R ₂	74 ± 12	NS	80 ± 14
Doble producto (FCxTAS)			
B	9.527 ± 1.350	NS	8.880 ± 2.100
EMx	20.045 ± 2.900	NS	18.500 ± 2.700
R ₁	14.098 ± 1.700	NS	13.530 ± 1.300
R ₂	10.143 ± 1.200	NS	11.500 ± 1.400
Angor (%)			
B	0	NS	0
EMx	53	NS	60
R ₁	20	NS	26
R ₂	14	NS	14
Infradesnivel del ST (mm)			
B	0	NS	0
EMx	1,6 ± 0,4	NS	2,0 ± 0,3
R ₁	0,8 ± 0,3	NS	1,0 ± 0,3
R ₂	0,4 ± 0,3	NS	0,5 ± 0,2

B: Basal. EMx: Esfuerzo máximo. R₁: Postesfuerzo inmediato. R₂: Postesfuerzo tardío. El resto de las abreviaturas igual a la Tabla 1.

GRI y el GRT en ninguna de las cuatro etapas consideradas (B, EMx, R₁, R₂) (Tabla 2) (Fig. 2. A, B, C, D). El tiempo de ejercicio tolerado por el GRI fue de 10,4 ± 2 minutos, algo superior que el GRT = 8,5 ± 3 min, pero sin diferencia estadísticamente significativa.

Parámetros ventriculográficos

El comportamiento de las variables analizadas por medio del VTG está descrito en la Tabla 3.

La fracción de eyección basal no mostró diferencias significativas en ambos grupos: en EMx, como estaba establecido en los criterios de inclusión, la FE cayó en todos los pacientes, pero en el GRT esta caída fue mayor que en el GRI (p < 0,05); el comportamiento en R₁ es lo que permitió constituir los dos grupos y esta diferencia fue estadísticamente significativa (p < 0,01); no existieron diferencias en R₂, donde ambos grupos superaron el valor de FE que tenían en condiciones basales (Fig. 1).

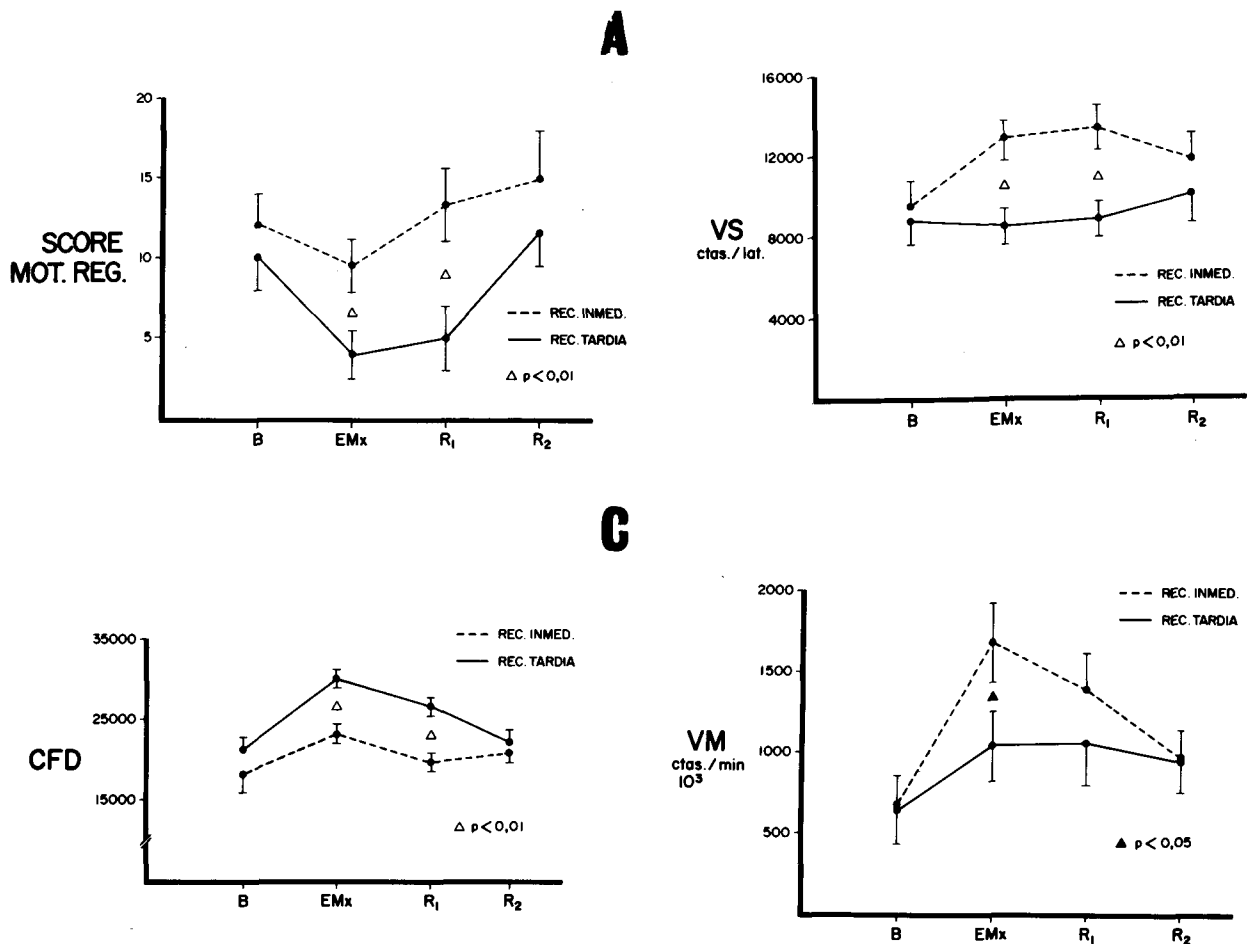


Fig. 3. Comportamiento de las variables ventriculográficas. A: "Score" de motilidad regional. B: Volumen sistólico (VS). C: Cuentas o volumen de fin de diástole (CFD). D: Volumen minuto (VM).

El análisis de la motilidad regional a través del SMR (Fig. 3A) muestra que no existieron diferencias entre los dos grupos en B y R₂ y que fue significativamente más bajo en el GRT en EMx y R₁.

El VS (Fig. 3B) fue similar en ambos grupos en B y R₂ y fue significativamente mayor en EMx y R₁ en el GRI ($p < 0,01$).

El volumen de fin de diástole (Fig. 3C) también fue similar en ambos grupos en B y R₂ pero se incrementó significativamente en EMx y R₁ en el GRT respecto del GRI ($p < 0,01$).

Los dos grupos tuvieron similar VM (Fig. 3D) en B, R₁ y R₂ pero fue significativamente más elevado ($p < 0,05$) durante EMx en el GRI.

Cuando se analizó la variación entre la determinación basal y en esfuerzo máximo (ΔB -Max) se observó que la caída de la FE y del SMR fue significativamente mayor en el GRT que en el GRI, en ambos casos la $p < 0,01$ (Fig. 4).

El VFD se incrementó significativamente

($p < 0,05$) en el GRT con respecto al GRI y el VS experimentó un incremento significativo en el GRI vs el GRT (Fig. 5).

Parámetros angiográficos

En el GRT el promedio del número de vasos con lesiones superiores al 70% fue de $2,7 \pm 0,3$, significativamente mayor que en el GRI, que fue de $2,1 \pm 0,4$ (Fig. 6).

El "score" angiográfico también fue significativamente más elevado en el GRT = $5,10 \pm 0,5$, que en el GRI = $3,17 \pm 0,5$, indicando mayor severidad de la coronariopatía (Fig. 7).

DISCUSION

Desde 1935 se conoce que episodios transitorios de oclusión coronaria experimental provocan alteraciones de la contracción ventricular y que, superada la oclusión, se produce una rápida recuperación funcional.⁶

En la década del 70 fue descrito que episo-

dios de oclusión coronaria no lo suficientemente prolongados para provocar necrosis eran capaces de provocar disfunción ventricular prolongada;⁷ esta condición miocárdica, de disfunción postisquémica, fue denominada por Braunwald y Kloner atontamiento o conmoción.⁸ Desde entonces se han estudiado extensamente los determinantes de la recuperación de la función ventricular luego de la oclusión coronaria; esto ha sido estimulado porque una circunstancia clínica de tal importancia como el infarto de miocardio con reperfusión, ya sea espontánea o provocada, remeda la situación experimental. Intervienen en la recuperación ventricular: el tiempo hasta lograr la reperfusión,⁹ el desarrollo de la circulación colateral, la magnitud del flujo de reperfusión^{10, 11} y la modificación de los determinantes del consumo de oxígeno miocárdico.¹²

El modelo que plantea nuestro trabajo también permite estudiar la recuperación de la función ventricular luego de la isquemia, está menos explorado en la literatura y difiere del modelo anterior, en que la isquemia es provocada por aumento de la demanda miocárdica y no por la disminución brusca del aporte.

En el postesfuerzo se produce una caída rápida de la precarga y de la postcarga ventricular, que reduce el consumo de oxígeno miocárdico; esta mejoría de la relación aporte/demanda en el paciente que ha padecido isquemia de esfuerzo lleva a la corrección de la función ventricular.^{13, 14} Se han postulado como mecanismos que retardan la recuperación ventricular postisquémica: la persistencia de circunstancias hemodinámicas que perpetúan el desbalance aporte/demanda expresados como frecuencia cardíaca y doble producto elevado en el postesfuerzo¹⁵ y como otro mecanismo, la mayor severidad de la isquemia durante el esfuerzo.^{16, 17}

En nuestros pacientes, el GRI y el GRT presentaron parámetros hemodinámicos (frecuencia cardíaca y doble producto) similares durante el postesfuerzo. En cambio, existieron marcadas diferencias en la severidad de la isquemia de esfuerzo entre ambos grupos. Debe aclararse que, por los parámetros utilizados para medir isquemia (FE, SMR, volúmenes), el concepto "severidad de isquemia" incluye la extensión entendida como el número de segmentos comprometidos y la intensidad de la isquemia en una misma región sin considerar el tamaño involucrado.¹⁸

La aseveración de que el GRT presentó isquemia de esfuerzo más severa está fundamentada

Tabla 3
Parámetros ventriculográficos

	GRI		GRT
FE (%)			
B	45,5 ± 5	NS	42,5 ± 4
EMx	39,2 ± 3	p < 0,05	29,1 ± 3
R ₁	55,7 ± 6	p < 0,01	32,5 ± 5
R ₂	54,2 ± 5	NS	46,8 ± 5
SMR			
B	12,2 ± 2	NS	10,0 ± 2
EMx	9,5 ± 1,6	p < 0,01	4,0 ± 1,5
R ₁	13,3 ± 2,3	p < 0,01	5,0 ± 2
R ₂	14,9 ± 3	NS	11,5 ± 2
VS (cuentas)			
B	9.500 ± 1.230	NS	8.687 ± 1.100
EMx	12.905 ± 960	p < 0,01	8.530 ± 880
R ₁	13.316 ± 1.096	p < 0,01	8.115 ± 921
R ₂	11.762 ± 1.270	NS	10.120 ± 1.380
VFD (cuentas)			
B	18.250 ± 2.270	NS	21.055 ± 1.390
EMx	23.125 ± 1.209	p < 0,01	30.015 ± 1.149
R ₁	19.479 ± 1.268	p < 0,01	26.637 ± 1.021
R ₂	20.807 ± 1.210	NS	22.098 ± 1.420
VM (cuentas 10³/min)			
B	672 ± 110	NS	640 ± 120
EMx	1.682 ± 115	p < 0,05	1.040 ± 130
R ₁	1.384 ± 140	NS	1.060 ± 150
R ₂	965 ± 105	NS	944 ± 110

FE: Fracción de eyección. SMR: "Score" de motilidad regional. VS: Volumen sistólico. VFD: Volumen de fin de diástole. VM: Volumen minuto. El resto de las abreviaturas igual a las Tablas 1 y 2.

en: a) la mayor caída de la FE en el esfuerzo, teniendo en cuenta que los otros determinantes del comportamiento de la FE en esfuerzo, como la FE basal, la edad,¹⁹ el sexo,²⁰ la posición del paciente,²¹ el grado de entrenamiento,²⁰ el protocolo ergométrico empleado²³ y el nivel de ejercicio alcanzado,²⁴ fueron similares para ambos grupos; b) el mayor deterioro del SMR en esfuerzo máximo y c) el comportamiento de los volúmenes ventriculares, con mayor incremento del VFD y menor capacidad de aumentar el VS en esfuerzo máximo.

Con respecto al análisis de los parámetros ergométricos, han sido descritos como signos de isquemia más severa, cuando ésta aparece a

VARIACION ENTRE LA DETERMINACION BASAL Y DE MAXIMO ESFUERZO ($\Delta B - EMx$)

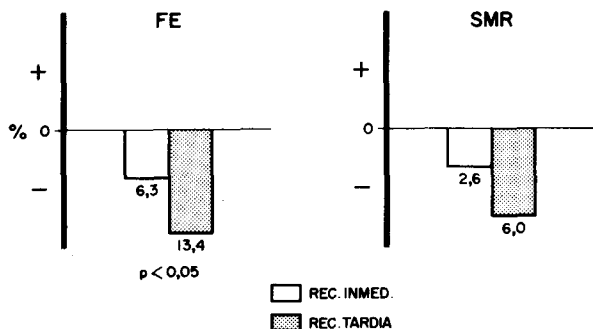


Fig. 4. Diferencia entre la determinación basal y de máximo esfuerzo de la fracción de eyección (FE) y el "score" de motilidad regional (SMR).

VARIACION ENTRE LA DETERMINACION BASAL Y DE MAXIMO ESFUERZO ($\Delta B - EMx$)

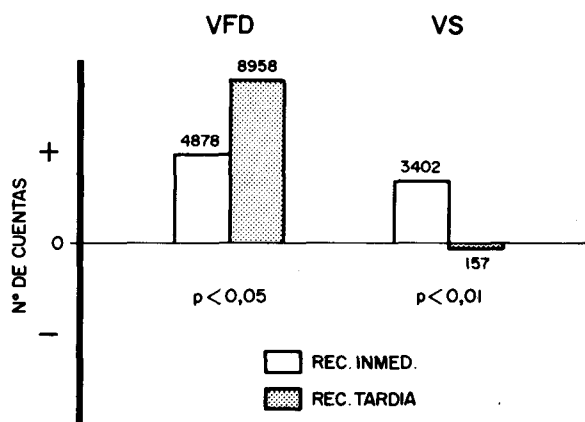


Fig. 5. Diferencia entre la determinación basal y de máximo esfuerzo del volumen de fin de diástole (VFD) y el volumen sistólico (VS).

PROMEDIO DE VASOS CON LESIONES > 70 %

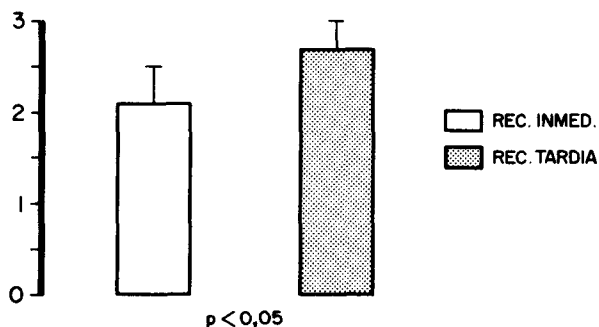


Fig. 6. Evaluación de la enfermedad coronaria según el número de vasos con lesiones significativas.

SCORE ANGIOGRAFICO

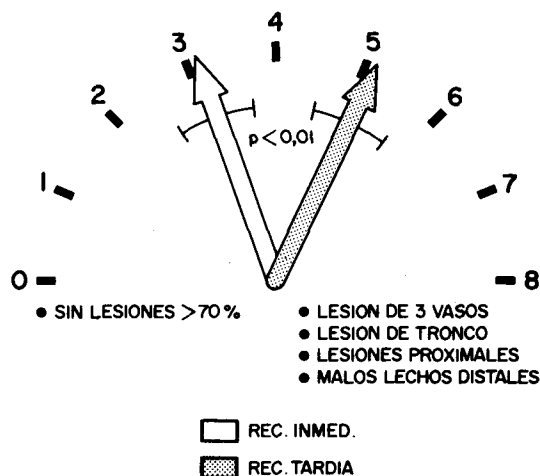


Fig. 7. Evaluación de la enfermedad coronaria según el "score" angiográfico.

menor frecuencia cardíaca, menor doble producto, menor tiempo de ejercicio o cuando se asocia con angor.^{25, 26} En nuestra población existió una tendencia, aunque no fue estadísticamente significativa, a que esto ocurriera en el GRT. Consideramos que no se pueden extraer conclusiones válidas al respecto pues el motivo de detención de la prueba fue siempre la presencia de síntomas, angina o fatiga muscular y no se realizaron adquisiciones ventriculográficas durante el ejercicio en etapas previas al esfuerzo máximo como para poder detectar el comienzo de la isquemia.

La mayor severidad de la isquemia de esfuerzo en el GRT tuvo su correlato anatómico en la presencia de vasculopatía coronaria más grave, valorada por el número de vasos con lesiones significativas y por un mayor "score" angiográfico

que, aunque no es de los más detallados, creemos expresa la extensión de la enfermedad coronaria. Estos resultados coinciden con los obtenidos por otros autores.^{17, 27}

Aunque no existen trabajos de seguimiento de estos grupos, es lícito pensar que aquellos pacientes con recuperación tardía postisquemia de esfuerzo, al presentar enfermedad coronaria más extensa y con mayor perfusión funcional

constituyen un grupo de mayor riesgo.

CONCLUSIONES

En la población estudiada, el factor fundamental en la recuperación de la función ventricular, luego de la isquemia inducida por el esfuerzo, fue la severidad de la respuesta isquémica.

La normalización tardía de la función ventricular estuvo vinculada con la presencia de isquemia más severa durante el esfuerzo y con mayor extensión de la enfermedad vascular coronaria.

SUMMARY

The purpose was to characterize the determinants of the different rate of left ventricular function recovery after exercise induced ischemia. Patients: A prospective group of 30 patients was studied, all of them with arteriographically significant coronary artery disease and ischemia during exercise in the radionuclide angiography (RNA), defined as decrease of the ejection fraction (EF) and new regional asynergy. Methods: Multigated equilibrium RNA was performed at rest (R), at the peak exercise (Ex), at the first postexercise time, from 0 to 120 seconds of the recovery (PE₁) and from 120 to 240 seconds (PE₂). EF, end diastolic volume (EDV), end systolic volume (ESV) and stroke volume (SV) were calculated by count rate method correcting for background activity and acquisition time. Regional wall motion was assessed using an score of regional motion (RMS). Coronary arteriography was performed in all patients with assessment of an score of coronary disease severity. Fifteen patients who had rapid return of the EF at least preexercise levels during PE₁ were named immediate recovery group (IRG) and the other 15 patients were named delayed recovery group (DRG). Results: By definition mean EF at PE₁ was greater in IRG than in DRG, at exercise was significantly greater in IRG than in DRG, and there was not difference at R and PE₂. The RMS at exercise and PE₁ was lower in DRG than in IRG indicating greater regional asynergy and there was not difference at R and PE₂. The EDV at exercise and PE₁ was greater in DRG than in IRG, and SV at exercise and PE₁ was lower in DRG than in IRG. Absolute change in FE. RMS and EDV from R to exercise was greater in DRG than in IRG indicating more severe ischemia. The groups did not differ in mean heart rate, blood pressure, ST segment displacement of angina at any stage of the study. The angiographic score and the

mean of number of vessels with coronary artery disease were greater in DRG. We conclude, that DRG has more ischemia during exercise and greater coronary artery disease than IRG.

AGRADECIMIENTO

Se agradece a la Srta. Perla Rafinet, Secretaria Académica del Servicio de Cardiología, por la confección de este manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

1. Sheuer J, Brackfeld N: Coronary insufficiency: relations between hemodynamic, electrical and biochemical parameters. *Circ Res* 18: 178, 1986.
2. Jones RH, Mc Ewan P, Neuman GE et al: Accuracy of diagnosis of coronary artery disease by radionuclide measurement of left ventricular function during rest and exercise. *Circulation* 64: 586, 1981.
3. Borer JS, Kent KM, Bocharach SL et al: Sensitivity specificity and predictive accuracy of radionuclide cineangiography during exercise in patients with coronary artery disease. *Circulation* 60: 572, 1979.
4. Sorensen SG, Richie JL, Caldwell JH, Hamilton GW, Kennedy JW: Serial exercise radionuclide angiography-validation of count-derived changes in cardiac output and quantitation of maximal exercise ventricular volume change after nitroglycerin and propranolol in normal men. *Circulation* 61: 600, 1980.
5. Vaterott P, Gibbons R, Hu D, Brown M, Clements I: Assessment of left ventricular volume changes during exercise radionuclide angiography in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 61: 912, 1988.
6. Tennat T, Wiggers CJ: Effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 112: 351, 1935.
7. Heyndrick GR, Baig H, Nepper P, Lensen L, Fishbein MC, Vatner SF: Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am J Physiol* 234: H 653, 1978.
8. Braunwald E, Kloner R: The stunned myocardium: prolonged, post ischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66: 1146, 1982.
9. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM et al: The wave front phenomenon of ischemic cell death. *Circulation* 56: 786, 1977.
10. Yamasaki S, Fujibayashi Y, Rajopalan RE et al: Effects of staged versus sudden reperfusion after acute coronary occlusion in the dog. *J Am Coll Cardiol* 7: 564, 1986.
11. Pagani M, Vatner SF, Baig H, Braunwald E: Initial myocardial adjustment to brief periods of ischemia and reperfusion in the conscious dog. *Circ Res* 43: 83, 1978.
12. Rude RE, Muller JE, Braunwald E: Efforts to limit the size of myocardial infarcts. *Ann Intern Med* 95: 736, 1981.
13. Rozansky A, Elkayan U, Berman DS et al: Improvement of resting myocardial asynergy with cessation of upright bicycle exercise. *Circulation* 67: 529, 1983.
14. Nichols AB, Strauss HW, Moore RH et al: Acute changes in cardiopulmonary blood volume during upright exercise stress testing in patient with coronary artery disease. *Circulation* 60: 520, 1979.
15. Seaworth JF, Higginbotham MB, Coleman RB, Cobb RF: Effect of partial decreases in exercise work load on radionuclide indexes of ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2: 522, 1983.
16. Schneider RM, Roberts KB, Cobb FR: Is rate of recovery after transient coronary occlusion related to severity of ischemia? (Abstract). *J Am Coll Cardiol* 5: 523, 1984.
17. Schneider RM, Wientraub WS, Klein LW et al: Rate of left ventricular functional recovery by radionuclide angiography after exercise in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 57: 927, 1986.

18. Ladenheim M, Rozansky A, Berman DS et al: Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 7: 464, 1986.
19. Port S, Cobb FR, Coleman RE et al: Effect of age on the response of the left ventricular ejection fraction to exercise. *N Engl J Med* 303: 1133, 1980.
20. Higginbotham MB, Morris KG, Coleman RE et al: Sex related differences in the normal cardiac response to upright exercise. *Circulation* 70: 357, 1984.
21. Poliner LR, Dehmer GJ, Lewis SE et al: Left ventricular performance: a comparison of the responses to exercise in the upright and supine positions. *Circulation* 65: 528, 1980.
22. Upton MT, Rerych SK, Roebuck JR et al: Effects of brief and prolonged exercise on left ventricular function. *Am J Cardiol* 45: 1154, 1980.
23. Foster C, Dymond DS, Anholm JD, Pollack ML et al: Effect of exercise protocol on the left ventricular response to exercise. *Am J Cardiol* 51: 859, 1983.
24. Iskandrian AS, Hakki AH, De Pace NL et al: Evaluation of left ventricular function during exercise in normal subjects and in patients with chronic coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1: 518, 1983.
25. Berman JL, Wynne J, Cohn PF: A multivariate approach for interpreting treadmill exercise test in coronary artery disease. *Circulation* 58: 505, 1978.
26. Borow R, Epstein S: Prognostic implications of symptomatic versus asymptomatic myocardial ischemia induced by exercise in mildly symptomatic and asymptomatic patients with angiographically coronary disease. *Am J Cardiol* 60: 778, 1987.
27. De Pace NL, Iskandrian AS, Hakki AH: Value of left ventricular function during exercise in predicting the extent of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1: 1002, 1983.