

# VIABILIDADE MIOCÁRDICA

## Conceito, Fisiopatologia, Métodos e Valor Diagnóstico

ANA ALEIXO, A. SALES LUÍS

Serviço de Cardiologia. Hospital S. Francisco Xavier. Lisboa

### RESUMO

O objectivo deste trabalho é descrever o conceito e a fisiopatologia de viabilidade miocárdica no sentido de tornar óbvios os métodos de diagnóstico utilizados e o seu respectivo valor. Desde 1982, em que foi publicado, pela primeira vez, o conceito de viabilidade miocárdica, tem sido dada grande relevância ao seu diagnóstico pelas consequências em termos de decisões terapêuticas e prognósticas e principalmente pela qualidade de vida destes doentes. As metodologias utilizadas para seu diagnóstico tem valores de benefícios/custo que devem ser cuidadosamente avaliadas e clinicamente adequadas.

### SUMMARY

#### Myocardial Viability. Concept and Physiopathology

The purpose of this study is to describe the concept and physiopathology of myocardial viability to provide rational use of diagnostic methodologies and their value. Great relevance has been given to the diagnosis of myocardial viability since it was published in 1982, because of the consequences of therapeutic decisions and prognostic evaluation on the patient's quality of life. The cost/benefit values of these methodologies must be adequate in clinical terms and carefully assessed.

#### CONCEITO

Em doentes com doença das artérias coronárias, a disfunção ventricular esquerda é uma consequência importante que não só se reflecte nas orientações terapêuticas e prognósticas, a curto e médio prazo, mas também na qualidade de vida que estes doentes podem vir a ter. Todos estes aspectos vão depender fundamentalmente da quantidade de tecido miocárdico viável que torne possível a reversibilidade em parte ou na totalidade, da disfunção ventricular esquerda. Este conceito foi inicialmente descrito por Rahimtola em 1982<sup>1</sup>.

Como é conhecido, a doença coronária, na sua evolução, pode originar quadros clínicos de isquémia crónica ou aguda e de enfarte agudo do miocárdio.

A isquémia aguda do miocárdio pode interferir na

função ventricular através de mecanismos de alteração da cinética segmentar que, durante os episódios de isquémia, podem ser hipocinéticos, acinéticos ou discinéticos. Esta situação, denominada de *miocárdio hibernante*, corresponde a um estado de *down-regulation* em que o miocárdio apresenta redução da contractilidade de modo a exercer a função que o fluxo coronário reduzido possa permitir<sup>2,3</sup>.

O enfarte de miocárdio pode ocasionar disfunção mecânica habitualmente associada à oclusão de uma artéria coronária. Em determinadas circunstâncias, a reperfusão espontânea ou a trombólise terapêutica, após um período de oclusão total de uma artéria coronária, período esse não associado a morte celular, podem restaurar o fluxo coronário a valores normais ou quase

normais mantendo-se a disfunção mecânica e originando a situação conhecida como *stunning* ou *miocárdio atordado*. Nestas condições, a recuperação da disfunção segmentar pode fazer-se espontaneamente, habitualmente ao fim de algum tempo, estando dependente da presença de circulação colateral, do tempo de reperfusão e do fluxo coronário depois do processo de reperfusão<sup>2,3</sup>.

A utilização da terapêutica trombolítica e da dilatação transluminal percutânea na fase aguda do enfarte de miocárdio vieram aumentar a capacidade de reversibilidade da disfunção ventricular.

Temos, portanto, no contexto da disfunção segmentar de etiologia isquémica, segmentos miocárdicos que apresentam alterações da contractilidade devido a doença isquémica ou necrose miocárdica. Porque são dois processos com mecanismos de actuação distintos, mas que podem coexistir no mesmo doente, é fundamental, para uma melhor compreensão do processo, identificar viabilidade em zonas não contrácteis, saber se a melhoria da contractilidade pode ocorrer espontaneamente ou necessita de revascularização e até que ponto esta melhoria da contractilidade segmentar vai determinar aumento na função global com repercussão no prognóstico destes doentes e no alívio de sintomas principalmente aqueles que estão relacionados com a insuficiência cardíaca.

Quando ocorrem situações de enfarte de miocárdio de grande extensão, o *remodelling* do ventrículo assume particular relevância. A redução do espessamento da parede ventricular esquerda pela necrose dos miocitos, rotura de células, compressão dos miocitos sem lesão e deslizamento dos grupos celulares com redução do espaço intercelular provocam expansão da zona de enfarte e dilatação segmentar. Assim, a espessura diastólica da parede ventricular dos segmentos disquinéticos fica reduzida indicando que este segmento apresenta uma disfunção irreversível. No entanto, se em segmentos disquinéticos ou aquinéticos não se observarem alterações da espessura ventricular, estas podem representar uma mistura de tecido viável com tecido já irreversivelmente necrosado<sup>4,5</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

A contractilidade miocárdica é regulada por três componentes: os mecanismos mediados pelo cálcio, o ATP e as proteínas contrácteis.

As alterações do cálcio livre ionizado intracelular a nível do miocito cardíaco são as responsáveis pelas modificações rápidas da contractilidade miocárdica.

A energia metabólica da célula miocárdica está depen-

dente das reservas de ATP. Sabe-se que em condições aeróbicas é necessário 1 mol de glucose para produzir 36 moles de ATP sendo os ácidos gordos livres o seu substracto metabólico, isto é o seu *fuel* no miocárdio normalmente perfundido. A glicólise anaeróbia que ocorre durante a isquémia é muito menos eficaz e produz somente dois moles de ATP por mole de glucose.

As alterações das proteínas contracteis estão relacionadas com a sua afinidade para o cálcio e podem ter um papel na depressão da contractilidade que se pode manifestar associada às várias síndromes isquémicas. Contudo, é pouco provável que a reversibilidade se possa explicar somente na base de alterações da afinidade das proteínas contrácteis para o cálcio<sup>6</sup>.

A explicação mais aceite para os processos de alteração da contractilidade observados no miocárdio atordado e hibernado está relacionada com as alterações do acoplamento nos mecanismos de excitação-contracção. O termo refere-se à relação entre a despolarização da membrana dos miocitos e a contracção resultante. Este processo é muito complicado porque envolve o movimento contínuo do cálcio, de fora para dentro e de dentro para fora da célula miocárdica. Alguns dos mecanismos reguladores mais importantes incluem os canais de cálcio, os receptores beta e alfa adrenérgicos que ao serem atingidos podem provocar depressão do miocárdio. Outras hipóteses tem sido propostas para explicarem a situação miocárdio hibernado e atordado baseadas na experimentação animal e clínica. Pela sua importância tem sido objecto de estudo e vários elementos foram considerados como fundamentais: os radicais de oxigénio livre, o óxido nítrico, as citocinas e os leucócitos, estes dois últimos baseados nos conhecimentos sobre as situações de depressão do miocárdio nos doentes com sepsis<sup>6,7</sup>.

## MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

Considerando estes processos fisiopatológicos quando se pretende diagnosticar a presença de viabilidade podemos considerar três níveis de avaliação: função, a integridade da membrana celular e finalmente a fase metabólica.

Em termos gerais podemos considerar que os métodos que podem avaliar a função segmentar são o Ecocardiografia, a Angiografia de Radionuclidos e a Ressonância Magnética.

A integridade da membrana celular pode ser avaliada através de métodos como a tomocintigrafia de Tálcio 201 (em repouso, redistribuição ou reinjecção, distribuição tardia) e por métodos cintigráficos com utilização de

compostos marcados com tecnésio como o Sestamibi. A Ressonância Magnética com a aplicação do Lattice (T1) e Spin-Spin (T2) com tempos de relaxamento, a utilização do Gadolinium -DTPA e finalmente a Espectroscopia tem um papel cada vez mais importante nesta área do diagnóstico, não só na avaliação da função ventricular, sistólica e diastólica, em repouso e após estimulação farmacológica, como na caracterização tecidual.

A preservação da actividade metabólica pode ser demonstrada com a Tomografia de Emissão de Positrões. Os estudos com os Ácidos Gordos Livres (FFA) como os de Metaiodobenzylguanidina (MIBG), ambos marcados com I 123 tem vindo a ser aplicados nesta área.

Em relação com as metodologias de diagnóstico vamos apenas fazer referência às que apresentam maior utilização na área clínica, principalmente no nosso meio. Citaremos outros métodos pelo impacto na investigação e como *gold-standard* no diagnóstico de viabilidade.

## ECOCARDIOGRAFIA

Apesar de, hoje em dia, a Ecocardiografia com sobrecarga farmacológica, utilizando a Dobutamina com doses baixas, ser considerada um dos métodos mais úteis e de fácil utilização na detecção da viabilidade segmentar, foram os métodos de estudo com radionuclídeos que inicialmente chamaram a atenção para o problema da reversibilidade. A utilização de *stress* farmacológico também foi iniciada com métodos isotópicos, nomeadamente a cintigrafia de Tálcio com dipiridamol e a angiografia de radionuclídeos com dobutamina.

A Ecocardiografia de sobrecarga com Dobutamina em baixas doses, 5 µg/Kg/min, avalia a capacidade do miocárdio de aumentar a sua contractilidade em resposta ao estímulo adrenérgico. Como é óbvio, as alterações segmentares produzidas vão influenciar a função global.

As catecolaminas, das quais a mais utilizada tem sido a Dobutamina, produzem no miocárdio, normalmente perfundido, um aumento da sua espessura por efeito inotrópico e melhoria da cinética segmentar. Quando se utilizam perfusões de Dobutamina com doses mais altas, manifesta-se o efeito cronotrópico das catecolaminas que também contribui para aumentar a espessura do miocárdio. O efeito vasodilatador da Dobutamina vai produzir uma redução das dimensões da cavidade ventricular esquerda e deve ser considerado como factor que pode *simular* a melhoria da função ventricular global<sup>7</sup>.

Na sequência do enfarte de miocárdio e quando a artéria relacionada com o enfarte se encontra ocluída, a ausência de espessura do segmento envolvido está asso-

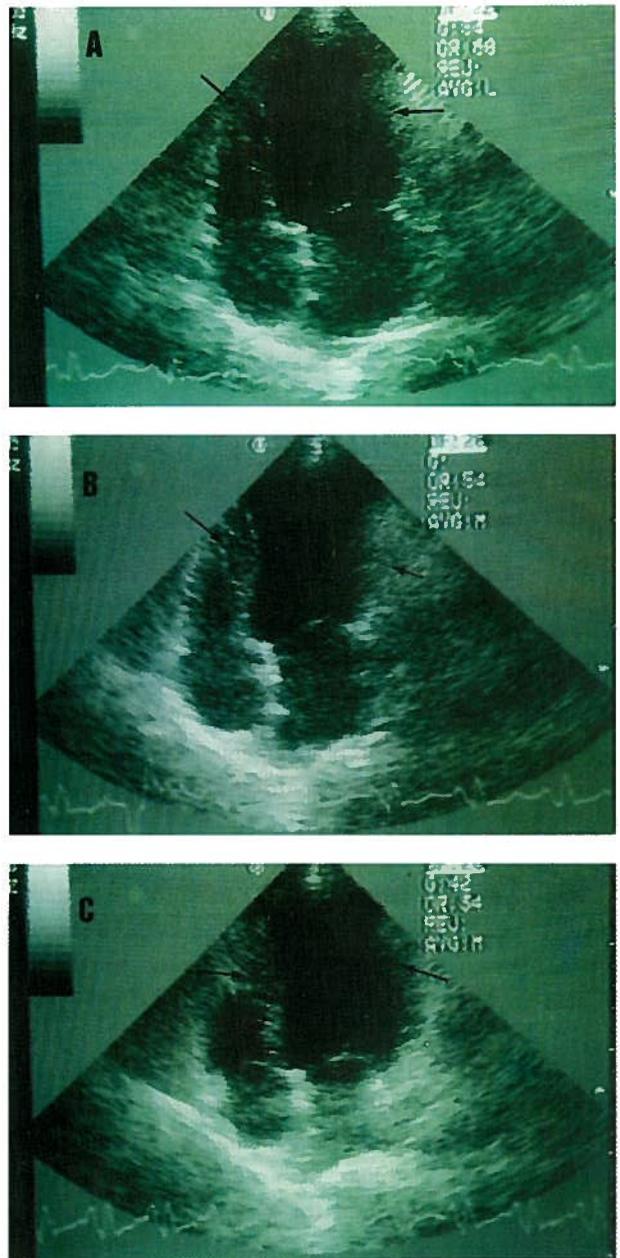


Fig. 1 - Imagens ecocardiograficas em sístole antes (A), após (B) dose baixa de Dobutamina e após doses elevadas (C) de Dobutamina. Espessamento sistólico do septo interventricular (viável) e agravamento da motilidade regional apical e lateral (isquémicas) nas ultimas fases.

ciada a perda de tecido muscular. Se persistir a espessura do segmento envolvido após o enfarte de miocárdio a probabilidade de existir tecido viável é muito grande.

Existe uma relação linear entre o espessamento sistólico da parede ventricular e o fluxo miocárdio anterógrado no miocárdio não-pós-isquémico e não-pós-enfarto. Mas à medida que o fluxo miocárdico vai diminuindo também o espessamento da parede vai reduzindo. Quando o fluxo miocárdico atinge valores correspondentes a 30%

**STRESS  
(2mCi)**

**REST with  
re injection (1 mCi)**

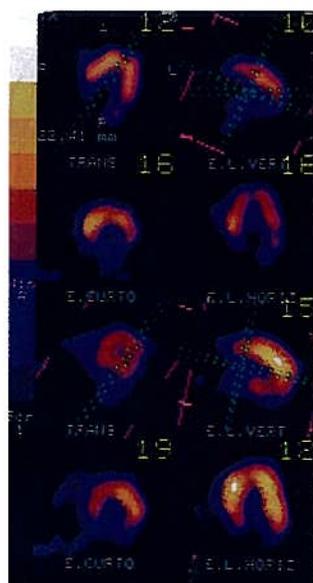


Fig. 2 - Imagens cintigráficas de Tálío 201 em doente com enfarte do miocárdio da parede inferior com visualização desta última após reinjecção, sinal de viabilidade segmentar.

do normal verifica-se que o espessamento desaparece. Este espessamento é feito praticamente à custa do endocárdio e com uma modesta contribuição do epicárdio e do miocárdio propriamente dito<sup>7</sup>.

Quando a artéria relacionada com o enfarte de miocárdio está patente, exemplo típico de miocárdio *stunned*, este facto pode implicar a existência de miocárdio viável com recuperação do função ventricular ao longo do tempo, tempo este relacionado com a quantidade e localização da necrose miocárdica. Nestas circunstâncias, a Dobutamina em baixas doses pode demonstrar tecido viável no segmento relacionado com o episódio de enfarte ou por melhoria da função segmentar ou por aumento do espessamento sistólico. Se a quantidade de tecido muscular cardíaco perdido for grande, podem ser necessárias doses mais elevadas de Dobutamina para demonstrar espessamento muscular segmentar sempre que se tenha em consideração que a artéria patente pode ter um fluxo limitado<sup>8,9</sup>.

Pelas razões acima apontadas e com a avaliação destes parâmetros, a Ecocardiografia de sobrecarga com Dobutamina em baixas doses vai ganhando terreno na preferência dos cardiologistas para diagnóstico de presença de segmentos viáveis. Tem sido publicados estudos de comparação com o método *gold-standard* de diagnóstico de viabilidade, a Tomografia de Emissão de Positrões, e com a cintigrafia de Tálío 201 nas suas diversas modalidades. Todos eles apontam para excelentes valores de sensibilidade e especificidade do método<sup>8-10</sup>.

A avaliação das alterações segmentares por Ecocar-

diografia Transesofágica veio trazer à metodologia uma identificação mais precisa das alterações segmentares alargando o espectro dos doentes que podem ser avaliados aqueles que não possuem janela ecocardiográfica.

A literatura sobre o valor da Ecocardiografia de sobrecarga farmacológica aponta para valores de sensibilidade e especificidade de 80% no diagnóstico de viabilidade. A nossa casuística em doentes com enfarte do miocárdio prévio com artéria patente ou circulação colateral também mostrou uma correlação de 100% da Ecocardiografia de *stress* farmacológico com Dobutamina e a Cintigrafia de Tálío 201 com reinjecção. Apenas nos segmentos que apresentavam vasos ocluídos foi difícil encontrar sinais que fossem a favor de diagnóstico de viabilidade. Na globalidade a capacidade diagnóstica foi de 88%<sup>11</sup>.

Outra metodologia aplicada neste diagnóstico é a Ecocardiografia de contraste que utiliza a injecção de microbolhas na circulação. Dado que estas microbolhas ficam no espaço microvascular do tecido miocárdico, produzem opacificação dos segmentos visualizados. Os mesmos pressupostos teóricos que foram discutidos para a Ecocardiografia de sobrecarga com Dobutamina são postos para esta forma de utilização da Ecocardiografia.

Contudo, o facto de estas microbolhas terem dimensões de quatro a seis  $\mu$  podem reflectir a presença de microcirculação patente na zona previamente necrosada. É difícil encontrar correlação desta metodologia com os dados angiográficos mas todos os trabalhos publicados apontam para o facto de que a perfusão microvascular possa ser um indicador de viabilidade celular.

## MÉTODOS ISOTÓPICOS

Como foi descrito em relação às metodologias descritas, uma das utilizações mais importantes dos radioisótopos são os métodos de cintigrafia de Tálío 201 e com compostos Sestamibi utilizados em estudos de perfusão.

O Tálío 291 é um elemento catiónico que se distribui no miocárdio de acordo com o fluxo sanguíneo regional. Como, é um análogo do Potássio, a captação miocárdica de Tálío 201 está dependente do funcionamento da bomba de troca celular sódio-potássio e dependente do ATP. Além desta condicionante, o Tálío 201 é um indicador difusível com fluxos reduzidos de circulação regional e com a capacidade de redistribuição e acumulação no miocárdio a partir de outros órgãos.

A avaliação da capacidade diagnóstica destes métodos para detecção de miocárdio viável tem sido comparada

com o método *goldstandard* de viabilidade, a Tomografia de Emissão de Positrões<sup>5</sup>.

Tem sido objecto de discussão qual será o melhor protocolo de utilização quando se pretende fazer uma avaliação correcta de segmentos viáveis.

A comparação de protocolos de utilização *esforço-redistribuição-reinjecção* ou *repouso-redistribuição* demonstrou que o primeiro destes protocolos identificou mais segmentos viáveis e quasi o mesmo número de defeitos irreversíveis<sup>13</sup>.

Esta problemática está relacionada com o tipo de protocolo utilizado para detecção de miocárdio viável que pode ser:

- stress- redistribuição-reinjecção
- stress- reinjecção- 24 horas
- repouso- redistribuição (esta última com especial aplicação nos doentes com disfunção ventricular esquerda).

A captação de Tálío 201 após o esforço e a avaliação dos defeitos que melhoram após 3 ou 4 horas, são indicadores seguros de viabilidade. Contudo o inverso, a ausência de captação de Tálío 201, nas imagens de redistribuição, nem sempre necessariamente indica presença de necrose pois um segmento submetido a isquémia grave pode ser visualizado como tecido irreversível. No estudo de Dilsizian e Bonow é possível observar que 25% dos defeitos de perfusão que nas imagens de redistribuição de 3-4 horas parecem ser irreversíveis se só o estudo de esforço e reinjecção são comparados. Se for feita a aquisição de imagens ao fim de 24 horas depois da reinjecção demonstrou-se nova redistribuição. Assim, se na aquisição de imagens for eliminada a redistribuição de 3-4 horas e for feita só a reinjecção, podem ser mal analisados processos ainda viáveis<sup>13,14</sup>.

Em doentes com disfunção ventricular esquerda, muito especialmente após um episódio de enfarte de miocárdio, nos quais o diagnóstico de viabilidade tem grandes implicações, o protocolo que parece estar mais adequado é o de *repouso-redistribuição*<sup>14,15</sup>.

Neste sub-grupo de doentes com enfarte do miocárdio prévio, as imagens obtidas em repouso e após redistribuição (que pode ser efectuado muito precocemente), permite a identificação de zonas que podem corresponder a necrose transmural, necrose subendocárdica, miocárdio viável hipoperfundido e, finalmente, miocárdio *stunned* viável. Também pode acontecer que estas últimas zonas apareçam com perfusão normal (embora com valores de fluxo sanguíneo regional reduzidos) e, nestas circunstâncias, só a quantificação da captação destes segmentos em comparação com zonas distantes

permite determinar redução de captação de Tálío 201 mas ainda persistente e indicadora de viabilidade.

A utilização de duplo traçador, neste caso o Tálío 201 e o Índium 111 com Antimiosina tem vantagens. Este composto tem especial afinidade para o tecido miocárdico necrosado pois para que a Antimiosina tenha acesso e se ligue ámiosina, a célula tem que estar destruída o que é um sinal de irreversibilidade. A comparação e correlação (concordância e discordância) entre os dois tipos de imagens que correspondem a zonas de necrose (*uptake de antimiosina*) e a zonas de viabilidade (*uptake de Tálío 201*) com zonas de transição entre elas pode fornecer uma indicação mais precisa do tecido viável e do tecido irreversível e suas respectivas fronteiras<sup>7</sup>.

A utilização da tomografia de Tc <sup>99</sup>M-Sestamibi no diagnóstico de viabilidade tem sido objecto de discussão. Em causa está a integridade mitocondrial que, na ausência de captação, poderia significar disrupção celular sem viabilidade.

Os trabalhos de Piwnica-Worms vieram trazer um certo debate sobre o tema. Pelas suas propriedades biológicas nomeadamente a retenção no tecido enfartado torna este composto muito sensível no diagnóstico de tecido inviável. O *uptake* do Tc-Sestamibi através da membrana celular está dependente da presença de gradientes electroquímicos dessa mesma membrana e também das mitcondrias e por esta razão, quando presente, assinalava a presença de célula miocárdica íntegra e viva<sup>17</sup>.

Contudo, o papel do Te-Sestamibi no diagnóstico de tecido viável ainda não está suficientemente provado. Os estudos realizados por Udelson contrariam os estudos de Maurea embora as metodologias não fossem iguais. Existe um consenso entre os autores que, para afirmar inequivocamente o valor do Tc-Mibi são necessários maior número de estudos especialmente elaborados com esta finalidade e de possível comparação entre eles<sup>17</sup>.

## TOMOGRAFIA DE EMISSÃO DE POSITRÕES (PET)

Esta tecnologia tem a capacidade de avaliar a viabilidade tecidual com base na perfusão residual e actividade metabólica das regiões isquémicas.

Os traçadores mais utilizados com o PET são o C 11, o O 15 e o N 13. Os mais utilizados são a amónia marcada com o N 15 como marcador de perfusão e o F 18 marcado com deoxyfluorglucose (FDG) que identifica a utilização da glucose exógena. Este composto é transportado através da membrana celular e fosforilado em FDG4-fosfato dentro do miocito. Este composto representa den-

tro das células a fosforilação da glucose e ao detectar por métodos de imagem o FDG tecidual, indirectamente é possível medir a utilização da glucose exógena.

O miocárdio pode usar vários substratos para o seu metabolismo energético. A oxidação das cadeias longas de ácidos gordos é a maior fonte de energia de fosfatos embora após a ingestão de hidratos de carbono, a glucose possa ser uma importante fonte de metabolismo oxidativo.

Schelbert et al compararam seis estudos de investigação clínica com um total de 113 doentes e 522 segmentos com função comprometida e avaliados com cintigrafia de Tálzio 201 com sete estudos com um total de 117 doentes com 384 segmentos avaliados por PET-FDG. A comparação mostrou que o estudo com PET identificou com maior precisão a viabilidade miocárdica<sup>18</sup>.

Pensa-se hoje que os doentes com má função ventricular deviam ser estratificados com os estudos com PET que antecederiam os estudos angiográficos. Neste grupo de doentes, o valor predictivo do PET (Carrel et al) foi de 83% em comparação com os estudos de Tálzio 201 (Ragosta et al) em que o valor predictivo foi de 65%<sup>19,20</sup>.

#### FFA

Estes compostos, ácidos gordos marcados com o Iodo 123 foram propostos por Machula et al em 1980, para avaliação não invasiva do metabolismo cardíaco pelas seguintes razões: -1) os ácidos gordos são o *fuel* mais importante como fonte de energia do músculo cardíaco em repouso; 2) o *uptake* regional está directamente relacionado com o fluxo coronário regional; 3) a degradação dos FFA na B oxidação é muito sensível a perda de Oxigénio; 4) sabe-se que em algumas cardiomiopatias ocorrem alterações do metabolismo dos FFA. Por estas razões, os ácidos gordos marcados com Iodo 123 podem vir a ter um importante papel na identificação de tecido viável.

A utilização destes compostos em estudos tomográficos embora promissora está limitada pela utilização do Iodo 123. A investigação clínica e investigacional destes compostos tem demonstrado a sua grande apetência pelo tecido necrosado<sup>21</sup>.

#### IODO 123-MARCADO COM METAIODOBENZYLGUANIDINA (MIBG)

A utilização destes compostos está relacionada com o facto de que a estimulação do Sistema Nervoso Simpático ser um dos mecanismos de compensação existentes no coração em falência por depleção da reserva de Norepinefrina do músculo cardíaco. Nestas circun-

tâncias, a retenção de MIBG está reduzida, sugerindo que a utilização destas substâncias pode ser utilizada para avaliar a actividade pré-sináptica do coração em insuficiência cardíaca<sup>22</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

1. RAHIMTOOLA SH: The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211-21.
2. BOILI R: Myocardial "stunning" in man. *Circulation* 1992; 86:1671-1691.
3. BRAUNWALD E, KIONER RA: The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66:1146-9.
4. SHAHBUDIN H, RAHIMTOOLA: From Coronary Artery Disease to Heart Failure: Role of the Hibernating Myocardium. *Am J Cardiol* 1995;75: 16E-22E.
5. DILSIZIAN V, BONOW IL: Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993; 87:1-20.
6. MARBAN E: Myocardial stunning and hibernation. The physiology behind the colloquialisms. *Circulation* 1991; 83: 681-8.
7. Myocardial Viability. Detection and Clinical Relevance. Edit by A.S. Iskandrian and EE van der Wall. Kluwer Academic Publishers, 1994.
8. L Piérard, M Christian, De Landshecre, Christian Berthe, Pierre Rigo, H Kulbertus. 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(5): 1021-31.
9. SMART, SAWADA, RYAN T, SEGAR D, ATHERTON D, BERKOVITZ K, BOURDILLON P, FEIGENBAUM H: Low-Dose Dobutamine Echocardiography detects reversible dysfunction after Thrombolytic Therapy of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1993; 88:405-15.
10. CIGARROA C, DEFILIPPI C, BRICKNER E, ALVAREZ L, WAIT M, GRAYBURN P: Dobutamine Stress Echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation* 1993; 88: 430-36.
11. MORAIS H, FONSECA C, CANTINHO G, NOGUEIRA JS, ALEIXO A, SALES LUÍS A: Segmental viability after myocardial infarction evaluated by Thallium-201 reinjection with patency vessel angiography and echo-dobutamine correlation. (abstract) of *Nuclear Cardiol* 1995; 2:8
12. PANZA J, DILSIZIAN V, LAURIENZO J, CUIEL IL, KATSIYIANNIS P: Relation between Thallium uptake and contractile response to Dobutamine. *Circulation* 1995; 91:990-998.
13. DILSIZIAN V, PERRONE-FILARDI P, ARRIGHI J et al: Concordance and discordance between Stress-Redistribution-Reinjection and Rest-Redistribution Thallium imaging for assessing viable myocardium. *Circulation* 1993; 88:941-952.
14. DILSIZIAN V, BONOW R: Differential uptake and apparent 201~ washout after Thallium Reinjection. *Circulation* 1992;85: 1032-38.
15. MAES A, FLAMENG W, NNUYTS J et al: Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium. Correlation with PET findings. *Circulation*, 1994;90: 735-745.
16. BONOW II, DILSIZIAN V, CUOCOLO A, BACHARACH S: Identification of Viable Myocardium in patients with chronic Coronary Arterial Disease and Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 1991; 83:26-37.
17. UDELSON J, COLEMAN P, METHERRALL J et al: Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction. *Circulation* 1994;89:2552-2561.
18. SCHELBERT H: Merits and limitations of radionuclide approaches to viability and future developments. *J Nuclear Cardiol* 1994; 1:586-596.
19. RAGOSTA M, BEILER G, WATSON D, KAUL S, GIMPLE L:

Quantitative planar rest-redistribution  $^{201}\text{Tl}$  imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function *Circulation* 1993; 82: 1630-41.

20. YAMAMOTO Y, DE SILVA II, RHODES C et al: A new strategy for the assessment of viable myocardium and regional myocardial blood flow using  $^{15}\text{O}$ -Water and dynamic Positron Emission

Tomography. *Circulation* 1992; 86:167-178.

21. Sven Reske Experimental and clinical experience with iodine 123-labeled iodophenylpentadecanoic acid in Cardiology. *J Nuclear Cardiol* 1994; 1:S58-564.

22. MEDET P, VALETTE H, RANDÉ J et al: Iodine 123-labeled metaiodobenzylguanidine imaging in heart disease. *J Nuclear Cardiol* 1994; 1:S79-S85.

