

Test da sforzo: correlazione tra morfologia dell'onda di lesione e severità della sottostante coronaropatia

Elia De Maria*⁽¹⁾, Antonio Curnis*, Michele Capasso^o, Maurizio Marconi[#], Marco Capretti[#]

* Laboratorio di Cardiostimolazione ed Elettrofisiologia - Spedali Civili - Brescia

^o U.O. di Cardiologia - Laboratorio di Emodinamica - A.O. "S.G.Moscato" - Avellino

[#] U.O. di Cardiologia - Clinica San Camillo - Brescia

⁽¹⁾ Il Dr. De Maria sta effettuando un Master Universitario di II livello in Elettrofisiologia e Cardiostimolazione organizzato dall'Università degli Studi di Brescia e dall'Università dell'Insubria di Varese (Prof. Salerno Uriarte; Dr Antonio Curnis)

Riassunto

Il sottoslivellamento di ST da sforzo può essere: giunzionale, "upsloping" (ascendente), orizzontale e "downsloping" (discendente). Il sottoslivellamento "downsloping" e quello orizzontale si associano maggiormente a cardiopatia ischemica. Scopo del nostro studio è stato di valutare se la morfologia dell'onda di lesione (orizzontale vs "downsloping") all'ECG da sforzo sia predittiva del grado di severità della sottostante coronaropatia.

Materiali e metodi

Sono stati selezionati 41 pazienti (29 maschi e 12 femmine), con test ergometrico positivo per ischemia inducibile con sottoslivellamento di ST di tipo "downsloping" (gruppo 1; 16 pazienti) o orizzontale (gruppo 2; 25 pazienti). Tutti sono stati poi sottoposti a miocardioscintigrafia e coronarografia.

Risultati

I pazienti del gruppo 1 presentavano un quadro scintigrafico di maggiore severità e una maggiore incidenza di malattia coronarica multivasale rispetto ai pazienti del gruppo 2. All'analisi multivariata si evidenziava una associazione tra morfologia di ST di tipo "downsloping" con la presenza di deficit perfusivi gravi alla miocardioscintigrafia e con malattia multivasale alla coronarografia.

Conclusioni

I nostri risultati suggeriscono che la morfologia del sottoslivellamento del segmento ST durante sforzo è un indicatore di severità della coronaropatia. In particolare, un sottoslivellamento ST di tipo orizzontale è frequentemente associato con una malattia coronarica di minore gravità, mentre il sottoslivellamento di tipo "downsloping" si associa ad una malattia più estesa e severa.

Parole chiave: Cardiopatia ischemica, Test da sforzo, Morfologia onda di lesione

Summary

ST segment depression during exercise ECG can be: junctional, upsloping, horizontal and downsloping. Downsloping and horizontal ST depression are better linked with the presence of coronary artery disease (CAD). Aim of our work was to evaluate if ST segment depression (horizontal vs downsloping) at exercise ECG is predictive of the extent of coronary lesions.

Materials and methods

We studied 41 patients (29 man and 12 women), with positive exercise test and downsloping (group 1; 16 patients) or horizontal (group 2; 25 patients) ST segment depression. All patients also underwent radionuclide stress imaging study and coronary angiography.

Results

Patients in group 1 had greater number and size of perfusion defects at radionuclide stress imaging study and more severe coronary stenosis at coronary angiography in comparison with patients in group 2. At multivariate analysis there was an association between downsloping ST segment depression and the presence of severe perfusion defects and multivessel disease.

Conclusions

Our data suggest that ST segment depression morphology during exercise test is a marker of the extent of CAD. In particular, horizontal ST depression is linked with a less severe extent of coronary lesions while downsloping ST depression is associated with more severe CAD.

Key words: CAD, Exercise ECG, ST segment depression morphology



Introduzione

La diagnosi di cardiopatia ischemica nasce, spesso, dalla storia clinica e da alterazioni elettrocardiografiche rilevate mediante un test ergometrico. Il sottoslivellamento del segmento ST costituisce la manifestazione più frequente d'ischemia miocardica indotta dallo sforzo. Di solito, le anomalie del segmento ST divengono manifeste solo quando l'ischemia determina un'alterazione generalizzata del flusso sanguigno subendocardico. La depressione del segmento ST indotto dall'esercizio è stata classificata in quattro tipi in rapporto alla sua morfologia: giunzionale, "upsloping" (ascendente), orizzontale e "downsloping" (discendente)^{1,2}. Una relazione tra tipo di sottoslivellamento del segmento ST indotto dallo stress e severità della malattia coronarica è riportata in letteratura^{3,4}. Kurita et al. hanno dimostrato che il sottoslivellamento ST di tipo **giunzionale** raramente si associa a malattia coronarica; anche il sottoslivellamento di tipo **"upsloping"** non è sicuro segno di ischemia miocardica⁵. Infatti, un sottoslivellamento ST di tipo "rapid upsloping" solo in pochi casi si associa a coronaropatia; tale associazione cresce di poco nel tipo "slow upsloping", in particolare in quelle popolazioni che presentano i classici fattori di rischio per cardiopatia ischemica e quando il sottoslivellamento del segmento ST sia $\geq 1,5$ mm^{1,2,6,7}. Al contrario, il sottoslivellamento del segmento ST di tipo **"downsloping"** e quello di tipo orizzontale si associano maggiormente a cardiopatia ischemica. Sebbene questi due tipi di alterazioni del segmento ST siano indicativi d'ischemia, l'esatta relazione tra essi e il danno coronarico rimane ancora poco chiara^{1,2,6}. Lo **scopo del nostro studio** è stato valutare se la morfologia dell'onda di lesione all'elettrocardiogramma da sforzo (orizzontale vs "downsloping") sia predittiva del grado di severità della sottostante coronaropatia.

Materiali e metodi

Popolazione in studio

Da un gruppo di 845 pazienti consecutivi che hanno praticato una prova da sforzo nel periodo compreso tra aprile 2001 e maggio 2002, sono stati selezionati 41 pazienti (29 maschi e 12 femmine), il cui test ergometrico risultava essere positivo per ischemia miocardica inducibile dallo sforzo con sottoslivellamento di ST di tipo orizzontale o "downsloping". Le caratteristiche cliniche dei partecipanti allo studio sono riportate in tabella 1. I criteri d'esclusione sono stati: l'angina instabile, un infar-

to miocardico acuto recente (precedenti 8 settimane), le valvulopatie di grado severo, l'ipertrofia ventricolare sinistra di grado severo, le cardiomiopatie, il blocco di branca sinistra, la pre-ecitazione ventricolare, il trattamento con digitale e le anomalie elettrolitiche. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a wash-out farmacologico da β -bloccanti, Calcio-antagonisti e Nitrati prima degli esami ergometrico e scintigrafico. Inoltre, tutti i partecipanti allo studio hanno fornito il loro consenso informato scritto.

Test ergometrico

Il test ergometrico su cicloergometro è stato condotto secondo il protocollo di Bruce modificato, con un carico iniziale di 25 Watt e incrementi consecutivi di 25 Watt ogni due minuti⁸. L'esercizio veniva interrotto quando si osser-

vava una delle seguenti condizioni: dolore toracico severo (3°/4° classe, criteri di Kattus)⁹; dispnea severa ($>7/10$ sulla scala di Borg)¹⁰; marcata alterazione della pressione arteriosa (rapido incremento >20 mmHg o PAS >240 mmHg o PAD >130 mmHg); quando si otteneva la frequenza cardiaca desiderata (almeno 85% della frequenza cardiaca massima predetta per l'età) oppure quando il test risultava positivo (vedi oltre). Durante lo sforzo sono stati registrati un ECG standard a 12 derivazioni e la pressione arteriosa. Il Doppio Prodotto (DP: frequenza cardiaca massima x PAS: bpm x mmHg) è stato considerato come indice di consumo miocardico d'ossigeno. Un sottoslivellamento del segmento ST di tipo orizzontale o "downsloping" ≥ 1 mV, misurato dall'isoelettrica

del segmento PR a 80 ms dal punto J, in almeno due derivazioni contigue, è stato definito significativo di ischemia indotta dallo sforzo, in accordo alle linee guida dell'American Heart Association^{11,12}.

Scintigrafia miocardica

L'esame scintigrafico è stato effettuato con una gamma camera per scintillazione Elscint SP4 dotata di un collimatore ad alta risoluzione e di un'orbita semicircolare, somministrando una dose di 15 mCi di Tc-99m-MIBI tra i 30 e i 60 secondi prima della fine del test ergometrico su lettoergometro (protocollo Bruce modificato) ed il giorno successivo a riposo. Le immagini venivano registrate 1 ora dopo la somministrazione del radionuclide, cominciando dalla posizione obliqua anteriore destra a 30° e con determinazioni ogni 3° fino a raggiungere la proiezione obliqua posteriore sinistra. Veniva effettuata la ricostruzione dell'immagine e venivano ottenute le sezioni dell'asse corto, dell'asse lungo orizzontale e dell'asse lungo verticale, in accordo con le raccomandazioni di American College of Cardiology, American Heart Association e Society of Nu-

N° totale dei pazienti	845
N° totale dei pazienti selezionati	41
Età	55±6
♂	29 (70.73%)
♀	12 (29.27%)
Iperensione arteriosa	22 (53.66%)
Diabete mellito	10 (24.39%)
Dislipidemia	16 (39.02%)
IMC ≥ 25	11 (26.83%)
Pregresso IMA	14 (34.15%)
Fumatori	33 (80.48%)
<i>IMC: Indice Massa Corporea; IMA: infarto miocardico acuto</i>	

Tab. 1 - Caratteristiche cliniche dei pazienti studiati.

clear Medicine¹³. I risultati ottenuti sono stati interpretati indipendentemente da due osservatori che non hanno assistito al test ergometrico e all'esame scintigrafico. Un *difetto di perfusione reversibile* è stato definito come difetto di captazione nelle immagini da stress che parzialmente o completamente si risolveva nelle immagini a riposo in ≥ 2 segmenti o tagli contigui. Ciò è stato considerato diagnostico d'ischemia miocardica reversibile. Un *difetto di perfusione fisso* è stato definito come difetto di captazione nelle immagini da stress in ≥ 2 segmenti o tagli contigui che persisteva nelle immagini a riposo. L'immagine SPECT è stata divisa in tredici segmenti, con un punteggio che andava da 1 a 5 secondo la gravità dell'ischemia. Ogni segmento veniva valutato secondo la seguente scala: 1= normale; 2= difetto minimo; 3= difetto lieve; 4= difetto moderato; 5= difetto grave (simile alla captazione di fondo)^{13,25,26}.

Cateterismo cardiaco

Il cateterismo cardiaco è stato eseguito con tecnica di Judkins dopo una media di due mesi dall'esame ergometrico e due settimane dall'esame scintigrafico. La procedura includeva la ventricolografia e l'angiografia coronarica. Sono state effettuate almeno 4 proiezioni (ortogonali 2x2) per la coronaria sinistra e 2 proiezioni (ortogonali) per la coronaria destra. La sede della stenosi coronarica è stata designata in accordo alla classificazione dell'American Heart Association¹⁴. La severità della stenosi coronarica è stata espressa in percentuale d'ostruzione del lume arterioso: 100%, 99%, 90%, 75%, 50% e 25%. Una stenosi coronarica $\geq 50\%$ è stata definita come significativa. Una stenosi di un ramo marginale ottuso di grosso calibro è stata considerata stenosi dell'arteria circonflessa. Stenosi coronariche aventi una percentuale inferiore al 50% non sono state considerate significative di lesione¹⁴. È stata valutata anche la presenza di circolo collaterale; in accordo alla classificazione di Cohen e Rentrop, il grado di riempimento collaterale è stato valutato come segue: 0=nessuna collateralizzazione, 1=riempimento dei soli rami laterali, 2=parziale riempimento del segmento epicardico, e 3=completo riempimento del segmento epicardico. Il circolo collaterale è stato considerato presente quando il riempimento era di grado 2 o 3, assente quando il riempimento era di grado 0 o 1^{15,16}.

Analisi statistica

Le variabili continue sono state espresse come valore medio \pm DS. Le variabili quantitative sono state analizzate usando il test t di Student. I dati categorici sono stati espressi come proporzione e sono stati comparati tramite il test "chi quadro". Un valore di P $<0,05$ è considerato statisticamente significativo.

Risultati

Test ergometrico

In rapporto alla morfologia del segmento ST riscontrato all'acme dello sforzo abbiamo suddiviso i pazienti in due gruppi: il **gruppo 1** era costituito da 16 soggetti (39%) aventi all'elettrocardiogramma da sforzo un sottoslivellamento del segmento ST di tipo "downsloping"; il **gruppo 2** era composto da 25 soggetti (61%) che presentavano un sottoslivellamento del segmento ST di tipo "orizzontale". La morfologia del segmento ST durante l'esercizio non si è modificata da orizzontale a "downsloping" (o viceversa) in nessun paziente. Il massimo sottoslivellamento del segmento ST all'elettrocardiogramma a 12 derivazioni durante l'esercizio è stato a carico della derivazione V4 in 10 pazienti (24%), V5 in 17 pazienti (41%), V6 in 7 pazienti (17%), DI in 2 pazienti (5%), DII in 4 pazienti (10%), e DIII in un solo paziente (3%)¹⁷. Tra i pazienti con sottoslivellamento ST di tipo "downsloping" e i pazienti con sottoslivellamento ST di tipo orizzontale non abbiamo rilevato differenze significative per le variabili cliniche basali (Tab. 2). Al contrario, il gruppo con sottoslivellamento ST di tipo "downsloping" presentava una percentuale maggiore, statisticamente significativa, d'infarto miocardico pregresso (56% vs 20%; p $<0,005$) ed angina da sforzo (69% vs 28%; P $<0,005$) rispetto al gruppo con ST di tipo orizzontale. Non vi sono state differenze statisticamente significative per quanto riguarda la frequenza cardiaca di picco (105 \pm 18 vs 112 \pm 17 battiti/minuti; P=ns), la pressione arteriosa sistolica (162 \pm 26 vs 170 \pm 12 mmHg; P=ns), il Doppio Prodotto (23.320 \pm 4.769 vs 25290 \pm 4649 battiti/minuti x mmHg; P=ns) e l'entità del sottoslivellamento di ST durante l'esercizio.

	Gruppo 1 (n=16)	Gruppo 2 (n=25)
Età	55 ± 9	58 ± 8
Sesso	3 (♀)	9 (♀)
Durata (minuti)	6.6 ± 1.7	6.7 ± 1.9
Watt	70 ± 30	77 ± 25
Picco della FC (battiti/minuti)	105 ± 18	112 ± 17
% FC prevista	78 ± 9	72 ± 12
PA sistolica (mmHg)	162 ± 26	170 ± 12
Doppio Prodotto	23'320 ± 4'768	25'290 ± 4'649
Angina	11 (68.75%)	7 (28%) P <0.005
Pregresso IMA	9 (56.25%)	5 (20%) P < 0.005
Diabete Mellito	4 (25%)	6 (24%) P ns
Iperensione Arteriosa	8 (50%)	14 (56%) P ns
Dislipidemia	6 (37.5%)	10 (40%) P ns
Fumo di sigarette	12 (75%)	19 (76%) P ns

Tab. 2 - Parametri clinici e risposte al test ergometrico.

gina da sforzo (69% vs 28%; P $<0,005$) rispetto al gruppo con ST di tipo orizzontale. Non vi sono state differenze statisticamente significative per quanto riguarda la frequenza cardiaca di picco (105 \pm 18 vs 112 \pm 17 battiti/minuti; P=ns), la pressione arteriosa sistolica (162 \pm 26 vs 170 \pm 12 mmHg; P=ns), il Doppio Prodotto (23.320 \pm 4.769 vs 25290 \pm 4649 battiti/minuti x mmHg; P=ns) e l'entità del sottoslivellamento di ST durante l'esercizio.

Scintigrafia miocardica

I risultati dell'esame scintigrafico sono riportati in tabella 3. I pazienti del **gruppo 1** presentavano un quadro scintigrafico di maggiore severità rispetto ai pazienti del **gruppo 2**. All'analisi multivariata si evidenziava una associazione tra presenza di diabete mellito, angina durante il test e morfologia del sottoslivellamento di ST di tipo "downsloping" con la presenza di un deficit perfusivo grave alla miocardiografia (p<0,05).

SPECT	Gruppo 1 (n=16)	Gruppo 2 (n=25)	"P"
Difetti lievi	1(6.25%)	12(48%)	<0,005
Difetti moderati	5(31.25%)	8(32%)	"
Difetti gravi	10(62.5%)	5(20%)	"
N. di segmenti miocardici	> 3	≤3	

Tab. 3 - Risultati della SPECT.

Caterismo Cardiaco

I risultati riguardanti il caterismo cardiaco sono riportati in tabella 4 e in figura 1. Nel **gruppo 1**, 1 paziente presentava malattia monovasale, 6 pazienti malattia bivasale e i restanti 9 pazienti malattia trivasale; tutti i pazienti di quest'ultimo gruppo presentavano una stenosi ≥75%. Inoltre, il 69% dei pazienti "downsloping" (9 con malattia trivasale e 2 con malattia bivasale) aveva circolo collaterale di II o III grado. Nel **gruppo 2**, 15 pazienti erano affetti da malattia monovasale (7 con stenosi ≥50%, 8 ≥75%), 4 pazienti malattia bivasale con stenosi ≥75%, 1 paziente presentava malattia trivasale con stenosi ≥75%, e i rimanenti 5 pazienti presentavano coronarie integre. L'unico paziente con malattia trivasale presentava circolo collaterale di II grado; i restanti avevano circolo collaterale grado 0-I. Il gruppo con morfologia "downsloping" presentava una maggiore percentuale, statisticamente significativa, di pazienti con malattia trivasale e con circolo collaterale di grado più elevato, rispetto al gruppo con morfologia orizzontale (P <0,005). All'analisi multivariata predittori indipendenti di malattia trivasale sono risultati la presenza di diabete, il fumo di sigaretta (P<0,01) e la morfologia di ST di tipo "downsloping".

Discussione e conclusioni

Da quando Master e Rosenfeld hanno sviluppato il test da sforzo a "2-step", il test ergometrico è stata largamente uti-

lizzato per identificare i pazienti con malattia coronarica^{18,19}. Questo test è decisamente molto specifico ma non molto sensibile e spesso bisogna ricorrere ad altre metodiche più o meno invasive, quali la scintigrafia miocardica e il caterismo cardiaco, per diagnosticare e stratificare il

rischio della malattia coronarica^{20,21}. Diversi autori hanno cercato di correlare la morfologia del sottoslivellamento del segmento ST indotto dallo sforzo con le immagini scintigrafiche e coronarografiche, al fine di individuare quelle alterazioni morfologiche del segmento ST più indicative di danno coronarico^{6,22,23}.

L'associazione di una particolare morfologia del segmento ST con malattia coronarica, sarebbe di grande aiuto diagnostico e prognostico, evitando l'uso (talvolta eccessivo) di metodiche invasive e in alcuni casi pericolose per il paziente. A tale proposito, il nostro studio si è proposto di valutare e comparare la morfologia del segmento ST con il quadro scintigrafico e coronarografico, in particolar modo delle due morfologie di ST che maggiormente sono considerate specifiche di ischemia: orizzontale e discendente. Per poter valutare la probabilità e la gravità della malattia coronarica vengono utilizzati, usualmente, diversi criteri; tra questi l'entità, il momento di comparsa e la durata del sottoslivellamento del segmento ST, oltre alla sua persistenza durante la fase di recupero. D'altronde è riportato in letteratura che quanto minore è il carico di lavoro e/o il Doppio Prodotto ai quali si osserva l'alterazione elettrocardiografica, tanto più sfavorevole è la prognosi e tanto

più probabile la presenza di malattia multivasale. In tale ambito un'informazione aggiuntiva, quale quella fornita dalla morfologia del sottoslivellamento del segmento ST, può consentire di stratificare meglio la prognosi del paziente con sospetta o accertata cardiopatia ischemica, pianificando il suo iter diagnostico e terapeutico^{1,2,24,25}. Dei 41 soggetti selezionati nel nostro studio, 36 pazienti (88%) con test ergometrico positivo presentavano una cardiopatia ischemica accertata angiograficamente e difetti di perfusione alla SPECT. Nel gruppo di pazienti con ST di tipo orizzontale

si è osservato un numero significativo di soggetti (cinque) che, pur presentando quadro scintigrafico positivo per ischemia miocardica, avevano coronarie angiograficamente integre. Tutti e cinque i pazienti sono risultati sintomatici al test ergometrico, hanno presentato sottoslivellamento del segmento ST di tipo orizzontale in più derivazioni e difetti multipli di perfusione miocardica alla SPECT. Possiamo ipotizzare che questi pazienti possano essere affetti da "angina microvascolare" o "ridotta riserva vasodilatatoria arteriolare"^{1,4,26}. Nel gruppo di pazienti con morfologia di tipo "downsloping", invece, nessuno aveva coronarie indenni alla coronarografia; tra questi pazienti il 94% aveva malattia multivasale ed in particolare, il 57% malattia trivasale e il 37% bivasale (P <0,005). Il sottoslivellamento "downsloping" del segmento ST suggerisce la presenza di malattia multivasale, specialmente con interessamento dei tre vasi coronarici e del tronco comune. A conferma dei nostri dati, Goldschlager et al hanno dimostrato una correlazione diretta tra tipo di sottoslivellamento del segmento ST indotto dall'esercizio e severità della cardiopatia ischemica²¹.

Nel suddetto studio, più pazienti con morfologia "downsloping" rispetto a quelli con morfologia orizzontale, presentavano un circolo collaterale ≥II grado (P <0,005). Il circolo collaterale si è manifestato più comunemente nei pazienti con malattia trivasale e con sottoslivellamento di tipo "downsloping". Come dimostrato in letteratura, poiché la riserva coronarica delle arterie stenotiche non è sufficiente a soddisfare la domanda di ossigeno del miocardio, il circolo collaterale si sviluppa per perfondere il miocardio ischemico²⁷.

In conclusione i nostri risultati suggeriscono che la morfologia del sottoslivellamento del segmento ST durante sforzo è un indicatore della severità della coronaropatia e della cardiopatia ischemica. In particolare, un sottoslivellamento ST di tipo orizzontale è frequentemente associato con una malattia coronarica di minore gravità, mentre il sottoslivellamento di tipo "downsloping" si associa ad una malattia più estesa e severa.

Bibliografia

- Braunwald E. Heart Disease - A textbook of Cardiovascular Medicine - VI Edition 2001; chapter 6:129-155.
- Ellestad MH. ECG patterns and their significance. Stress Testing Principles and practice - Edition 4. Centro Scientifico Editore. 1997; Vol II: 250-291.
- Ellestad MH et al. Stress testing in the management of ischemic heart disease. Angiology 1977; 28: 149-159.
- Hustead R et al. The failure of multi-lead ST depression to predict severity of ischemia. Circulation 1993; 104:II-22.
- Kurita A, Chaitman BR et al. Significance of Exercise-Induced Junctional ST Depression in Evaluation of Coronary Artery Disease. The American J Cardiol 1977; 40: 492-497.

- Watanabe T., Harumei K. et al. Correlation between exercise-induced ischemic ST-segment depression and myocardial blood flow quantified by positron emission tomography. American Heart Journal 1998; Vol 136; N° 3: 533-542.
- Stuart RJ and Ellestad MH. Upsloping in exercise testing. Am J Cardiol 1976;37:19.
- Bruce RA and Blackman JR. Exercise testing in adult normal subjects and cardiac patients. Pediatrics 1963; 32 (suppl):742.
- Kattus AA et al. Treadmill exercise test for capacity and adaptation in angina pectoris. J Occup Med 1968; 10:627-635.
- Borg GA. Psychophysiological bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc. 1982; 14:377-387.
- Fletcher GF et al. Exercise standards: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation; 91: 580-615.

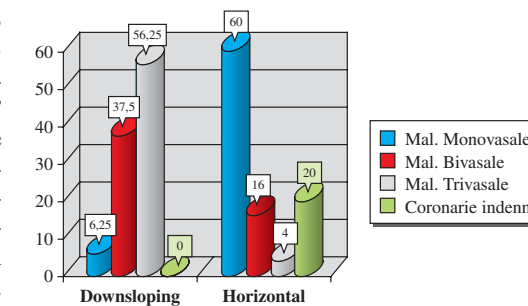


Fig. 1 - Incidenza di malattia coronarica associata con il pattern elettrocardiografico al test da sforzo.

- Ritchie JL, Bateman TM et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: a report of the American Heart Association/ American Collage of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. Circulation 1995; 91: 1278-1303.
- Ryan TJ, Bauman WB et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the American Heart Association/American Collage of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). Circulation 1993; 88: 2987-3007.
- Akutsu Y, Hara T et al. Functional role of coronary collaterals with exercise in infarct-related myocardium. Int J Cardiol 1995; 51: 47-55.
- Cohen M and Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. Circulation 1986; 74: 469-476.
- Mark DB et al. Localizing coronary artery obstructions with the exercise treadmill test. Ann Intern Med 1987; 106:53.
- Brody AJ. Masters two-step exercise test in clinically unselected patients. JAMA 1959; 171:1195.
- Master AM, Rosenfeld I et al. Criteria for the clinical application of the two-step exercise test: obviation of false negative responses. JAMA 1961; 178: 283-289.
- Bartel et al. Graded exercise stress tests in angiographically documented coronary artery disease. Circulation 1974; 49:348.
- Goldschlager N et al. Treadmill stress tests as indicators of presence and severity of coronary artery disease. Ann Intern Med 1976; 277-286.
- Hosaya Y et al. The clinical significance of exercise-induced ST segment changes in patients with previous inferior myocardial infarction. Am Heart J 1990; 120:554-561.
- Khoury Z et al. Correlation of exercise-induced ST depression in precordial electrocardiographic leads after inferior wall acute myocardial infarction with thallium-201 stress scintigraphy, coronary angiography and two-dimensional echocardiography. Am J Cardiol 1994; 73:868-871.
- Taylor AJ et al. Patients with greater than 2 mm of ST depression do not have a greater ischemic burden by thallium-201 scintigraphy. Circulation 1992; 86 (Suppl): 138.
- Carli MD, Czernin J et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. Circulation 1995; 91: 1944-1951.
- Cannon et al. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol 1988; 61:1338-1343.
- Yamamoto H et al. Development of collateral function with repetitive coronary occlusion in a canine model reduces myocardial reactive hyperemia in the absence of significant coronary stenosis. Circ Res 1984; 55:623-632.