

운동부하후 심초음파도에 의한 확장성 심근병증과 허혈성 심질환의 감별진단

국립의료원 내과

이상민 · 김용준 · 김석연 · 전용덕 · 이홍순 · 유수웅 · 이학중

= Abstract =

Differential Diagnosis between Dilated Cardiomyopathy and Ischemic Heart Failure with Post-exercise Echocardiography

Sang Min Lee, M.D., Yong Joon Kim, M.D., Seok Yeon Kim, M.D.,
Yong Duk Jeon, M.D., Hong Soon Lee, M.D.,
Soo Woong Yoo, M.D., Hak Choong Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, National Medical Center, Seoul, Korea

Background : Ischemic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy may be clinically indistinguishable and cardiac catheterization is often required to differentiate between them. And many noninvasive methods including myocardial Thallium scan have showed non-specific results in differentiating between them.

Methods : We studied the change of echocardiographic ejection fraction after exercise in 8 patients with ischemic heart failure and 9 patients with dilated cardiomyopathy and have assessed the usefulness of this noninvasive technique in distinguishing between the two groups.

Results : All patients with ischemic cardiomyopathy displayed the significant decrease of ejection fraction at 5 minutes after exercise($p < 0.01$) and recovery of ejection fraction at 15 minutes after exercise($35.25 \pm 6.56\% \rightarrow 28.75 \pm 7.89\% \rightarrow 34.38 \pm 8.50\%$). Respectively, all patients with dilated cardiomyopathy showed the significant increment of ejection fraction at 5 minutes($p < 0.005$) and 15 minutes($p < 0.05$) after exercise compared with the pre-exercise value($29.44 \pm 6.17\% \rightarrow 46.33 \pm 11.93\% \rightarrow 35.00 \pm 5.68\%$).

Conclusion : Our results suggest that echocardiographic ejection fraction at post-exercise 5 minutes, will be the adjunctive method to differentiate between ischemic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy.

KEY WORDS : Ischemic heart failure · Dilated cardiomyopathy · Post-exercise echocardiography.

확장성 심근병증과 허혈성 심질환은 일반적으로 임상적으로 감별되어질 수 있다. 그러나 양 질환 모두가 좌심실 기능손상, 심비대및 울혈성 심부전 등의 소견을 보이는 유사한 임상상을 나타낼 수 있으며, 이 경우 양 질환의 감별진단이 어렵다. 또한 허혈성 심질환에서 흉통을 동반하지 않거나 심전도상의 변화를 나타내지 않는 경우도 흔히 있으며, 확장성 심근병증에서도 흉통을 동반하거나 전방 Q파(anterior Q wave)와 poor R-wave progression과 같은 심근경색증과 유사한 심전도상의 이상을 나타내기도 한다¹⁻⁴⁾. 이러한 허혈성 심질환과 확장성 심근병증간의 확실한 감별진단은 각기 질환의 자연사, 예후및 치료가 다르기 때문에 아주 중요하나, 지금까지는 심장조영술및 관상동맥조영술등의 관혈적 검사를 흔히 필요로 하였다.

이에, Bulkley등이 비관혈적 진단방법으로 Thallium-201을 이용한 심근관류스캔으로의 양 질환의 감별진단의 가능성을 제시하였고⁵⁻⁷⁾, Saltissi등에 의한 운동부하 심근관류스캔⁵⁾, Feigenbaum등의 관상동맥경화의 경흉적 초음파진단⁸⁾등이 시도되어졌으며 최근에는 ¹¹C-palmitate등을 이용한 심근대사 양전자방출 단층촬영(Positron Emission Tomography)이 시도되어 상당히 좋은 결과가 보고되고 있으나 여전히 특이한 성적을 보이지 못하고 있는 상태이다.

최근 심초음파술이 허혈성 심질환에 있어서 예민한 진단적 수단임이 밝혀진 이래^{9,10)}, 운동부하 심초음파술이 Wann등에 의해 시도되어졌고, 이것이 수축기 심실기능 평가에 주된 잇점이 있으며 침범 관상동맥 영역의 국소적 심벽운동 장애 평가를 가능하게 하였고, 진단에 있어서의 예민도를 개선시키는 것으로 밝혀진 바 있다¹¹⁻¹⁷⁾. 또한 Kihara 등은 동물실험에서 심근허혈이 좌심실 수축기능을 손상시킴을 관찰하였고, 그 기전으로 Ca^{++} 에 대한 심근의 민감도 감소 내지는 수축단백과 Ca^{++} 의 상호작용의 방해등을 제시한 바 있으며¹⁸⁾, Brundage등은 관동맥 확장성형술후의 심실기능의 개선을 관찰한 바 있다¹⁹⁻²¹⁾. 그리고 최근에는, 급성 심근경색증 후, 협착 관상동맥으로부터 혈류를 공

급받는 심근뿐만 아니라 비협착 혈관 공급부위의 심근조직도 경색팽창(infarct expansion), 심실확장(ventricular dilatation)과 같은 재성형(remodelling)을 통하여 수축기능 손상이 발생한다고 알려져 있으며²²⁾, 미세혈관 협심증(microvascular angina)에서도 운동시 국소적 심벽운동장애및 좌심실 구혈율의 상대적 감소를 관찰한 보고도 있다²³⁾.

이에, 저자들은 임상적으로 감별이 힘든 허혈성 심부전과 확장성 심근병증에 의한 심부전의 감별진단을 위해, 병력, 심전도, 심초음파도, 동위원소및 관상동맥조영술등을 통하여 진단받았던 허혈성 심질환에 의한 심부전증 환자군과 확장성 심근병증에 의한 심부전증 환자군을 대상으로 운동부하 전후에 있어서, 심초음파도상의 구혈율의 변화를 비교 관찰하여 그 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

대상환자는 국립의료원을 내원한 허혈성 심부전증 환자군 8명, 확장성 심근병증에 의한 심부전증 환자군 9명으로 모두 17명을 대상으로 하였고 모든 대상환자는 심초음파도상 구혈율이 50% 미만을 조건으로 하였다. 허혈성 심부전증 환자군 8례 중 4례는 임상증상상 30분 이상 지속되는 전흉부 통증, 심전도상 뚜렷한 병적 Q파, 심근효소의 저명한 증가 중 2개 이상을 만족하는 심근경색의 병력을 가진 경우 허혈성 심부전증으로 분류하였고, 심근경색의 병력이 불분명한 협심증 환자 4례는 관상동맥조영술을 시행하여 주 관상동맥 1개 이상에서 75%이상의 협착을 보이는 경우를 대상으로 하였다. 확장성 심근병증 환자군 9례는 허혈성 심질환의 병력이 없고 정상 관상동맥조영술 소견을 보인 8례를 포함하였고 관상동맥조영술을 시행하지 못한 1례는 산후 확장성 심근병증 환자로 운동부하 Thallium-201 심근스캔상 정상소견을 보인 경우였다(Table 1, Table 2).

운동부하는 Hellige treadmill로 modified Bruce protocol에 의해 시행되어졌고 심박수와 심전도가 지속적으로 관찰되어졌으며 최대운동성취는 흉통, 호흡곤란 또는 피로의 증상이 나타날 경우 운동의 종말점으로 하여 조절하였다²⁴⁾.

심초음파도는 Aloka Co, Color Doppler를 사용하여

Table 1. Age and Sex Distribution

Disease Age\sex	Ischemic CMP		Dilated CMP		Total
	Male	Female	Male	Female	
20~39	1	0	0	1	2
40~59	2	1	6	0	9
60~	2	2	1	1	6
Total	5	3	7	2	17

Table 2. Diagnostic Criteria

- A. Ischemic heart failure
1. Decreased ejection fraction on Echocardiogram
E.F.< 50%
 2. History of myocardial infarction
(Sypmtoms, ECG changes, Enzymes)
or Coronary angiographic findings
- B. Dilated cardiomyopathy
1. Decreased ejection fraction on Echocardiogram
E.F.< 50%
 2. No history of ischemic heart disease
 3. Normal coronary angiographic findings or Normal Thallium scan

와위 또는 와위에서 15~45° 좌경시킨 상태에서 제 3~5 늑간, 흉골 좌면으로 부터 4cm 이내에서 직경 2cm의 2.5 혹은 3.5MHz의 transducer를 사용하여 운동전, 운동후 5분, 운동후 15분에 각각 2-dimensional echocardiogram과 M-mode echocardiogram을 기록하여 구혈율을 측정하였다.

본 연구에서의 모든 결과는 평균±표준편차

(mean±SD)로 표시하였으며 통계의 검정을 위해 paired t-test를 사용하였고 유의수준은 p값 0.05 미만으로 하였다.

결 과

허혈성 심부전증 환자군 8례에서는 구혈율이 운동부하 검사전 35.25±6.56%였고 운동 5분후 28.75±7.89%로 감소하였으며 운동 15분 후에는 34.38±8.50%로 운동전 수준으로 회복되었다. 확장성 심근병증 환자군 9례에서는 구혈율이 운동부하 검사전 29.44±6.17%에서 운동 5분후 46.33±11.93%로 증가하였으며 운동 15분후 35.00±5.68%로 다시 감소해가는 소견을 보였다(Table 3, Fig. 1-4).

각 환자군에서의 운동부하검사 전후의 구혈율의 차이를 paired t-test를 시행한 결과, 허혈성 심부전증 환자군에서는 운동 5분후의 구혈율이 운동전에 비해 p값 0.01 미만으로 의미있게 감소하였고 운동 15분후에는 운동전에 비해 의미있는 차이를 보이지 않고 운동전 수준으로 회복되었다. 확장성 심근병증 환자군에서는 운동 5분후의 구혈율이 운동전에 비해 p값 0.005 미만으로 의미있게 증가하였고 운동 15분후의 구혈율은 운동 5분후에 비해 감소하는 경향을 보였으나 운동전에 비해 p값 0.05 미만으로 의미있게 증가된 수준을 유지하였다.

고 안

관혈류로 부터의 심근의 산소이용은 안정시에도

Table 3. Echocardiographic Ejection Fraction(%) before and after Exercise

Ischemic heart failure				Dilated cardiomyopathy			
Pt	Before	After		Pt	Before	After	
		5min	15min			5min	15 min
1.	33	27	27	1.	28	41	31
2.	31	15	26	2.	27	31	41
3.	30	28	34	3.	22	29	22
4.	39	28	43	4.	18	59	36
5.	37	30	32	5.	34	42	40
6.	37	31	36	6.	33	56	38
7.	48	44	50	7.	36	51	36
8.	27	27	27	8.	33	63	35
				9.	34	45	36
Mean±SD	35.25±6.56	28.75±7.89	34.38±8.50		29.44±6.17	46.33±11.93	35.00±5.68

EF(%)

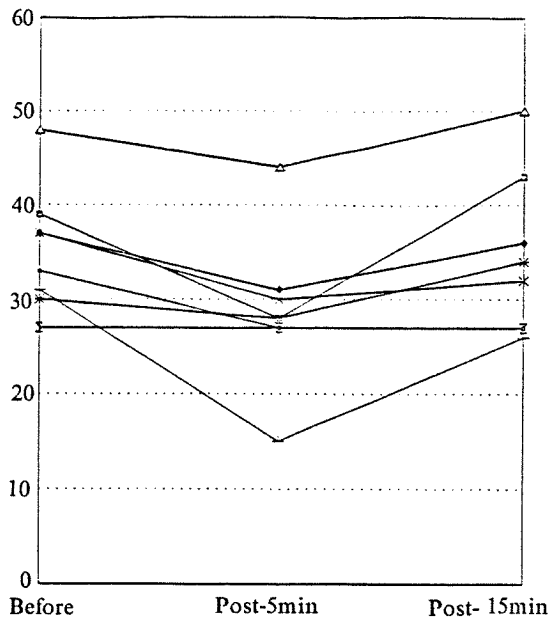


Fig. 1. The changes of echocardiographic ejection fraction(EF: %) before, 5 min and 15 min after exercise in each patient with ischemic heart failure.

EF(%)

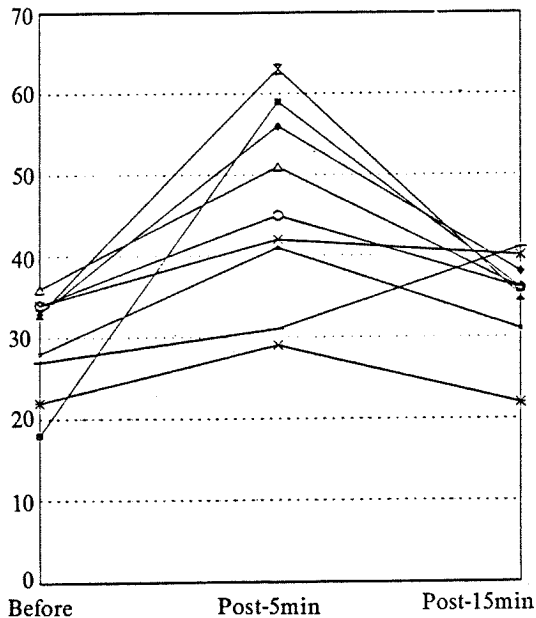


Fig. 2. The changes of echocardiographic ejection fraction(EF: %) before, 5 min and 15 min after exercise in each patient with dilated cardiomyopathy.

EF(%)

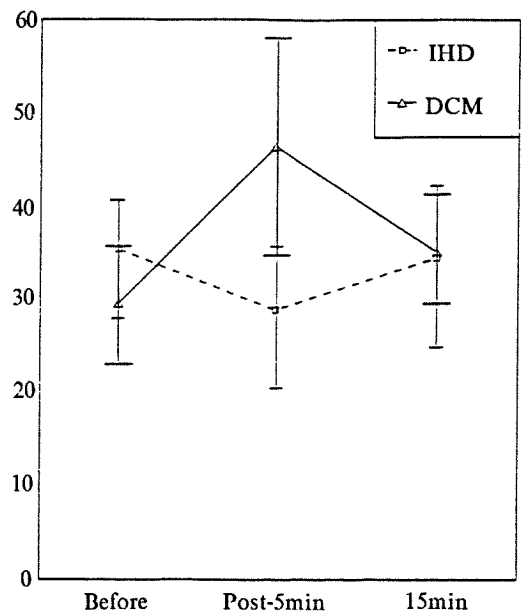


Fig. 3. Mean ejection fraction(%) before and after exercise in ischemic heart failure and dilated cardiomyopathy. In ischemic heart failure, the curve shows markedly decreased EF at post-exercise 5 min($p < 0.01$). And in dilated cardiomyopathy, the curve shows remarkably increased EF at post-exercise 5 min($p < 0.005$) and also maintained increased value at post-exercise 15 min($p < 0.05$) compared with resting state.

거의 최대이며 심근의 증가된 산소 요구량을 충족시키는 유일한 기전은 관상동맥 부위에서의 저항을 감소시킴으로써 관혈류를 증가시키는 것이다²⁵⁾. 이러한 관혈류를 증가시킬 수 있는 여분의 능력 즉, coronary flow reserve는²⁶⁻³¹⁾ myogenic factor, $O_2 \cdot CO_2 \cdot$ adenosine과 같은 metabolic factor, EDRF (Endothelium-derived relaxing factor)와 같은 혈관활성물질들에 의해서 형성되어지는 "autoregulation"에 의한것으로 알려져 있다³¹⁻³³⁾. 그러나, 관상동맥질환, 고혈압, 심근병증등의 병적인 상태에서는 이러한 autoregulation의 손상 또는 능력의 한계로 인해 coronary flow reserve가 감소 또는 전무한 상태가 된다³¹⁾.

Epstein등은 관상동맥협착 원위부의 혈관이 안정시 거의 최대로 확장되어 있으므로 autoregula-

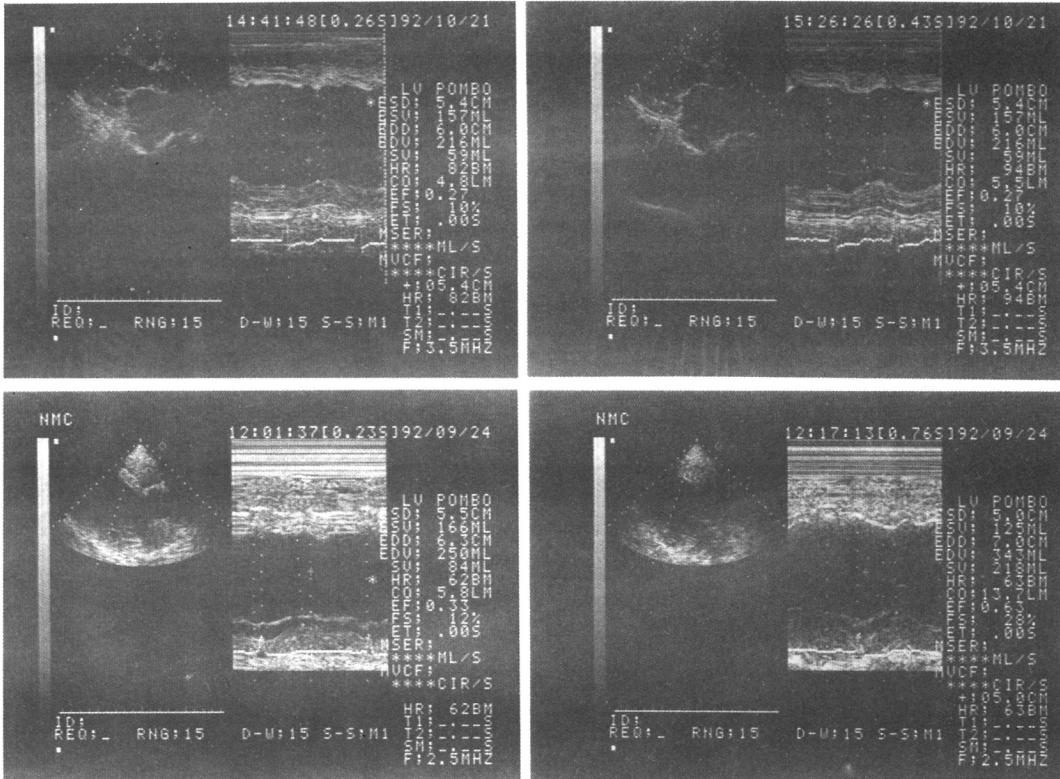


Fig. 4. 2-Dimensional and M-mode echocardiogram before(left) and 5 min(right) after exercise.

upper : 63 year-old female with inferior wall infarction showed no change of ejection fraction before and after exercise.

lower : 53 year-old male with dilated cardiomyopathy showed marked increase of ejection fraction after exercise(63 %, postexercise 5 min) compared with resting state(33 %)

tion이 손상되어 있음을 관찰하였고³³⁾, Lee등은 운동시 정상혈관 공급부위의 혈류가 국소 혈관 확장을 통해 증가되는 반면, 협착혈관 공급부위의 혈류는 그렇지 못함으로 인해서 국소혈류의 불일치가 심화됨을 관찰하였고, 이로써 subcritical coronary stenosis시의 운동유발에 의한 국소 심기능 손상을 설명하였다³⁴⁾. 또한 Epstein등은 관상동맥질환에서 운동이나 약제를 이용한 혈관확장 유발이 협착 원위부의 혈관내압을 하강시킴으로써 pressure gradient를 증가시키며 이로 인해 협착부위의 vessel collapse가 발생하여 협착정도가 심해지며 원위부의 혈관확장이 증가됨으로써 심내막하 관류손상이 심화됨을 관찰하였다³⁵⁾. Gordon등은 초기의 동맥경화증시의 특징적인 혈관내피 기능손상이 혈관확장 기능을 손상시킴으로써 운동시의 비정상적 관혈관 운동을 야기시킬 수 있음을 주장한 바 있다³⁶⁾.

한편, Cannon등은 흉통을 동반하면서 관상동맥 조영술상 정상 관동맥소견을 보인 확장성 심근병증 환자에서 대사성 자극(cardiac pacing)과 억제자극(dipyridamole)에 대한 혈관확장 반응의 손상과 혈관수축 자극(ergonovine)에 대한 민감도가 증가함을 관찰하였다³⁷⁾. 또한 Pasternac등의 연구에서 potential subendocardial supply의 주된 결정인자인 DPTI(diastolic pressure-time index) area와 심근 산소 요구량을 반영하는 SPTI(systolic pressure-time index) area의 비를 비교하였는데 건강대조군이 안정시 0.89 ± 0.18 에서 coronary sinus pacing시 0.65 ± 0.10 으로 소폭 감소한데 반해, 확장성 심근병증 환자군에서는 0.90 ± 0.23 에서 pacing시 0.55 ± 0.04 로 더 많은 감소를 보였다³⁾. 이는 확장성 심근병증에서 운동시 관상동맥 혈류가 증가하기는 하나 요구량 증가에 충분히 대응하지 못하는 것을 시

사하는 결과이다.

허혈성 심부전군과 확장성 심근병증군과의 심부전을 유발하는 기전이 양군에서 모두 정확하게 밝혀진 바 없다. 그러나, 허혈성 심부전은 허혈성 심기능 저하, 미만성 섬유화, 다발성 심근경색 중 하나 또는 그 이상의 조합에 의해 유발되는 것으로 생각되어지고 있으며³⁸⁾, 그중 허혈이 좌심실 수축기능을 손상시키는 기전은 Ca^{++} 에 대한 심근의 민감도 감소 내지는 수축단백과 Ca^{++} 의 상호 작용의 방해등이 제시된 바 있다¹⁸⁾. 또한 최근, 급성 심근 경색증후, 경색부위뿐만이 아닌 비경색 부위의 좌심실의 크기, 모양 및 두께의 변화가 발생하는 심실 재성형(remodelling)이 흔히 발생함을 관찰하였다²²⁾. 이 중, 경색 부위의 추가적 심근 괴사가 아닌 경색 영역의 급성 확장과 심근벽의 얇아짐(thinning)으로 정의되어지는 경색 팽창(infarct expansion)은 급성 심근 경색증후 수 주내에 발생하는 것으로 알려져 있고, 사체부검결과 급성 심근 경색증을 경험한 환자의 1/4 이상에서 심한 경색 팽창이 발생하는 것으로 밝혀진 바 있다³⁹⁻⁴⁰⁾. 또한 생존 심근 부위의 비후화(hypertrophy)후 발생하는 심실 확장(ventricular dilatation)은 급성 심근 경색증후 수개월 내지는 수년후까지 지속적으로 발생하는 것으로 보이며, 이러한 재성형(remodelling)의 결과 좌심실의 기능 상실에 따른 심부전이 발생하는 것으로 알려져 있다^{41,42)}.

본 저자들이 시행한 허혈성 심부전환자에서의 운동부하후 심초음파도상 관찰된 좌심실 구혈율의 감소는, 상기한 심근경색증후의 심실 재성형으로 인한 심실 기능 손상등에 추가하여, 좌전하행지 협착시의 좌심실 전벽 운동감소와 좌회선지 협착시의 좌심실 후벽의 운동감소로 설명될 수 있으며, 우관상동맥 협착시에는 후심실분지(posterior ventricular branch)에서 공급받는 좌심실 후벽이 영향을 받기 때문인것으로 추측된다.

한편, 확장성 심근병증은 심근생검상 간질성 섬유화, 세포침착, 세포비대 및 심근세포퇴화(degeneration)의 소견을 보이며⁴³⁾, 세포수준에서의 수축기능 손상의 원인은 불명확하나 여러연구에서 병적 심근조직에서의 calcium handling의 이상을 공통적으로 발견하였고⁴⁴⁾, 추정되는 원인으로는 membrane-associated beta-adrenoceptor의 농도의 감소와

receptor가 contractile apparatus를 자극하는 trasmission pathway의 변화등이 제시되고 있다^{45,46)}.

또한, 확장성 심근병증에서는 허혈성 심질환에서 볼 수 있는 passive collapse와 coronary steal이 발생하지 않으며 endothelial vasoactive substances의 분비손상의 정도가 작음으로 인해 운동시 EDRF(endothelium-derived relaxing factor)의 분비증가가 상당히 있을 것으로 생각되며, autoregulation의 손상도 허혈성 심질환에 비해 경하여 coronary flow reserve도 상당히 남아있는 것으로 생각된다. 또한 일반적인 심부전시의 β_1 -adrenoceptor의 downregulation과 같은 presynaptic defect와 심근 Norepinephrine의 고갈과 같은 postsynaptic defect로 인한 수축반응의 둔화가⁴⁷⁻⁴⁸⁾ 역시 확장성 심근병증에서도 심화되어 있으나, 운동과 같은 교감신경 자극에 대한 반응이 상당히 남아 있는 것이 아닌가 생각된다. 그러므로, 확장성 심근병증에서의 안정시나 운동시의 calcium handling의 변화, 교감신경 자극에 대한 반응 변화, 운동시 심근 산소요구량 증가에 대한 관혈류 공급증가등이 심근 수축기능에 어떠한 영향을 미칠것인가에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

저자들이 경험한 본 연구의 결과는, 적은 대상이기는 하나 허혈성 심부전증 환자군 8례 중 6례에서 운동 5분후 뚜렷한 구혈율의 감소, 1례에서는 경미한 감소를 보였고 감소를 보인 이들 7례에서 운동 15분후 운동전 수준으로 회복하였으며, 나머지 1례에서는 계속 같은 수치의 낮은 구혈율을 유지하였다. 반면, 확장성 심근병증에 의한 심부전증 환자군 9례 전 환자에서 운동 5분후 의미있는 구혈율의 증가를 보였고 8례에서는 운동후 15분에 5분후에 비해 구혈율의 감소 추세를 보였으나 여전히 운동전에 비해 의미있게 증가되어 있었고 1례에서는 운동 5분후 경미한 구혈율의 증가를 보였으나 운동후 15분에 구혈율이 더욱 증가하는 소견을 보였다. 본 연구에서 나타난 허혈성 심부전군에서의 운동부하후 구혈율의 감소는 다른 연구에서의 결과로 추정될 수 있는 소견이나, 확장성 심근병증에서의 운동부하후의 구혈율의 증가는 다른 연구에서 관찰 시도된 바 없는 결과이다.

본 연구 결과 지금까지 비관혈적인 검사방법으로 감별하기 힘든 양 질환군의 일부 즉, 운동후 큰폭의

구혈율의 변화를 보이는 환자군에 있어서, 특이적 감별진단방법으로서 운동부하후 5분에 있어서 심초음파도에 의한 구혈율의 변화의 측정이 도입될 수 있음을 강력히 제시하고 있다. 따라서 운동부하 심근관류스캔 및 ^{11}C -palmitate를 이용한 심근대사 스캔등과 더불어 보조적인 방법으로서의 운동부하후 심초음파도에 의한 구혈율의 측정이 허혈성 심부전 및 확장성 심근병증에 의한 심부전증의 감별진단에 도움을 줄것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

확장성 심근병증과 허혈성 심질환은 흔히 심비대, 좌심실 기능 손상 및 심부전등 비슷한 임상적 양상을 보일 수 있으며, 진행된 심부전증 환자에서의 이들 두 질환의 감별은 흔히 관상동맥조영술등의 관혈적 검사를 필요로 한다.

이에 저자들은 비관혈적 방법인 운동부하후 심초음파도를 시행하여 두 질환의 감별을 시도하였다.

방 법 :

허혈성 심부전 환자 8명과 확장성 심근병증에 의한 심부전 환자 9명을 대상으로, 안정시, 운동부하후 5분, 운동부하후 15분에 각각 심초음파술을 시행하여, 심초음파도상의 구혈율을 측정하여, 그 변화를 비교 관찰하였다.

결 과 :

1) 허혈성 심부전 환자군은 구혈율이 운동부하 검사전 $35.25 \pm 6.56\%$ 에서 운동 5분후에 $28.75 \pm 7.89\%$ 로 감소하였고($p < 0.01$), 운동 15분후에는 $34.38 \pm 8.50\%$ 로 운동전 수준으로 회복하였다.

2) 확장성 심근병증 환자군에서는 구혈율이 운동부하검사전 $29.44 \pm 6.17\%$ 에서 운동 5분후 $46.33 \pm 11.93\%$ ($p < 0.005$), 15분후 $35.00 \pm 5.68\%$ ($p < 0.05$)로 각각 의미있게 증가하는 소견을 보였다.

결 론 :

이상의 결과로, 운동부하검사 5분후 심초음파도를 이용한 구혈율의 측정은 확장성 심근병증과 허혈성 심질환의 감별진단에 도움을 줄 것으로 생각된다.

Reference

- 1) Unverferth DV, Magorien RD, Lewis RP, Leier CV : *The role of subendocardial ischemia in perpetuating myocardial failure in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy*. *Am Heart J* 105 : 176, 1983
- 2) Opherk D, Schwarz F, Mall G, Manthey J, Baller D, Kübler W : *Coronary dilatatory capacity in idiopathic dilated cardiomyopathy : analysis of 16 patients*. *Am J of Cardiol* 51 : 1657, 1983
- 3) Pasternac A, Noble J, Streulens Y, Elie R, Henschke C, Bourassa MG : *Pathophysiology of chest pain in patients with cardiomyopathies and normal coronary arteries*. *Circulation* 65 : 778, 1982
- 4) Wilensky RL, Yudelma P, Cohen AI, Fletcher RD, Atkinson J, Virmani R, Roberts WC : *Serial electrocardiographic changes in idiopathic dilated cardiomyopathy confirmed at necropsy*. *Am J Cardiol* 62 : 276, 1988
- 5) Saltissi S, Hockings B, Croft DN, Webb-Peploe MM : *Thallium-201 myocardial imaging in patients with dilated and ischemic cardiomyopathy*. *Br Heart J* 46 : 290, 1981
- 6) Dunn RF, Uren RF, Sadick N, Bautovich GB, McLaughlin A, Hiroe M, Kelly DT : *Comparison of thallium-201 scanning in idiopathic dilated cardiomyopathy and severe coronary artery disease*. *Circulation* 66 : 804, 1982
- 7) Iskandrian AS, Hakki A, Kane S : *Resting thallium-201 myocardial perfusion patterns in patients with severe left ventricular dysfunction : Differences between patients with primary cardiomyopathy, chronic coronary artery disease or acute myocardial infarction*. *Am Heart J* 111 : 700, 1986
- 8) Feigenbaum H : *Transthoracic ultrasonic visualization of coronary atherosclerosis*. *J Am Soc Echo* 2 : 253, 1989
- 9) Wohlgeleer D, Cleman M, Highman HA, Fetterman RC, Duncan JS, Zaret BL, Jaffe CC : *Regional myocardial dysfunction during coronary angioplasty : evaluation by two-dimensional echocardiography and 12 lead electrocardiography*. *J Am Coll*

Cardiol 7 : 1245, 1986

- 10) Surruys PW, Wijns W, Van den Brand M, Meij S, Slager C, Schuurbijs JCH, Hugenholtz PG, Brower RW : *Left ventricular performance, regional blood flow, wall motion and lactate metabolism during transluminal angioplasty*. *Circulation* 70 : 25, 1984
- 11) Feigenbaum H : *Exercise echocardiography*. *J Am Soc Echo* 1 : 161, 1988
- 12) Armstrong WF : *Echocardiography in coronary artery disease*. *Prog Cardiovasc Dis* 30 : 267, 1988
- 13) Berberich SN, Zager JRS, Plotnick GD, Fisher ML : *A practical approach to exercise echocardiography : immediate postexercise echocardiography*. *J Am Coll Cardiol* 3 : 284, 1984
- 14) Armstrong WF, O'Donnell J, Dillon JC, McHenry PL, Morris SN, Feigenbaum H : *Complementary value of two-dimensional exercise echocardiography to routine treadmill exercise testing*. *Ann Intern Med* 105 : 829, 1986
- 15) Maurer G, Nanda NC : *Two-dimensional echocardiographic evaluation of exercise-induced left and right ventricular asynergy : correlation with thallium scanning*. *Am J Cardiol* 48 : 720, 1981
- 16) Ryan T, Armstrong WF, O'Donnell JA, Feigenbaum H : *Risk stratification after acute myocardial infarction by means of exercise two-dimensional echocardiography*. *Am Heart J* 114 : 1305, 1987
- 17) Wann LS, Faris JV, Childress RH, Dillon JC, Weyman AE, Feigenbaum H : *Exercise cross-sectional echocardiography in ischemic heart disease*. *Circulation* 60 : 1300, 1979
- 18) Kihara Y, Grossman W, Morgan JP : *Direct measurement of changes in intracellular calcium transients during hypoxia, ischemia, and reperfusion of the intact mammalian heart*. *Circ Res* 65 : 1029, 1989
- 19) Brundage BM, Massie BM, Botvinick EH : *Improved regional ventricular function after successful surgical revascularization*. *J Am Coll Cardiol* 3 : 902, 1984
- 20) Lavovitz AJ, Lewen M, Kern MJ, Vandormael M, Mrosek DG, Byers SL, Pearson AC, Chaitman BR : *The effects of successful PTCA on left ventricular function : assessment by exercise echocardiography*. *Am Heart J* 117 : 1003, 1989
- 21) Broderick T, Sawada S, Armstrong WF, Ryan T, Dillon JC, Bourdillon PDV, Feigenbaum H : *Improvement in rest and exercise-induced wall motion abnormalities after coronary angioplasty : an exercise echocardiographic study*. *J Am Coll Cardiol* 15 : 591, 1990
- 22) Pfeffer MA, Braunwald E : *Ventricular remodeling after myocardial infarction*. *Circulation* 81 : 1161, 1990
- 23) Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Rosing DR, Leon MB, Watson RM, Epstein SE : *Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial arteries, and abnormal vasodilator reserve*. *Circulation* 71 : 218, 1985
- 24) Bruce RA, Kusmi F, Hosmer D : *Maximal oxygen intake and normographic assessment of functional aerobic impairment of cardiovascular disease*. *Am Heart J* 85 : 546, 1973
- 25) Navel EG, Selwyn AP, Ganz P : *Paradoxical narrowing of atherosclerotic coronary arteries induced by increases in heart rate*. *Circulation* 81 : 850, 1990
- 26) Hoffman JIE : *A critical view of coronary reserve*. *Circulation* 75 : (suppl 1)I-6, 1987
- 27) Klocke FJ : *Measurements of coronary flow reserve : defining pathophysiology versus making decisions about patient care*. *Circulation* 76 : 1183, 1987
- 28) Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M : *Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity*. *J Am Coll Cardiol* 15 : 459, 1990
- 29) Marcus ML, Harrison DG, White CW, Hiratzka LF : *Assessing the physiological significance of coronary obstruction in man*. *Can J Cardiol Suppl A* : 195A, 1986
- 30) Bradley AJ, Alpert JS : *Coronary flow reserve*. *Am Heart J* 122 : 1116, 1991
- 31) Coffman JD, Gregg DE : *Oxygen metabolism and oxygen debt repayment after myocardial ischemia*. *Am J Physiol* 201 : 881, 1961
- 32) Spark HV, Bardenheuer H : *Regulation of adenosine formation by the heart*. *Circ Res* 58 : 193, 1986
- 33) Epstein SE, Cannon RO, Talbot TL : *Hemodynamic principles in control of coronary blood flow*. *Am J Cardiol* 56 : 8E, 1985

- 34) Lee JD, Tajimi T, Guth B, Seitelberger R, Miller M, Ross J : *Exercise-induced regional dysfunction with subcritical coronary stenosis. Circulation* 73 : 596, 1986
- 35) Epstein SE, Cannon RO, Talbot TL : *Homodynamic principles in control of coronary blood flow. Am J Cardiol* 56 : 9E, 1985
- 36) Gordon JB, Ganz P, Nabel EG, Fish D, Zabede J, Mudge GH, Alexander RW, Selwyn AP : *Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. J Clin Invest* 83 : 1946, 1989
- 37) Cannon RO, Cunnion RE, Parrillo JE, Palmeri ST, Tucker EE, Schenke WH, Epstein SE : *Dynamic limitation of coronary flow reserve in patients with dilated cardiomyopathy and chest pain. J Am Coll Cardiol* 10 : 1190, 1987
- 38) Burch GE, Giles TD, Colcolough HL : *Ischemic cardiomyopathy. Am Heart J* 79 : 291, 1970
- 39) Hutchins GM, Bulkley BH : *Infarct expansion versus extension : two different complications of acute myocardial infarction. Am J Cardiol* 41 : 1127, 1978
- 40) Pirolo JS, Hutchins GM, Moore GW : *Infarct expansion : Pathophysiologic analysis of 204 patients with a single myocardial infarct. J Am Coll Cardiol* 7 : 349, 1986
- 41) McKay RG, Pfeffer MA, Pasternak RC : *Left ventricular remodelling following myocardial infarction : A corollary to infarct expansion. Circulation* 74 : 693, 1986
- 42) Ginzton LE, Conant R, Rodrigues DM, Laks MM : *Functional significance of hypertrophy of the noninfarcted myocardium after myocardial infarction in humans. Circulation* 80 : 816, 1989
- 43) Schaper J, Froede R, Hein S, Buck A, Hashizume H, Speiser B, Friedl A, Bleese N : *Impairment of the myocardial ultrastructure and changes of the cytoskeleton in the dilated cardiomyopathy. Circulation* 83 : 504, 1991
- 44) Wikman-Coffelt J, Stefenelli T, Wu ST, Parmley WW, Jasmin G : $[Ca^{2+}]_i$ Transients in the cardiomyopathic hamster heart. *Circ Res* 68 : 45, 1991
- 45) Limas CJ, Goldenberg IF, Limas C : *Autoantibodies against beta-adrenoceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy. Circ Res* 64 : 97, 1989
- 46) Böhm M, Gierschik P, Jakobs KH, Schnabel P, Kemkes B, Erdman E : *Localization of a "postreceptor" defect in human dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol* 64 : 812, 1989
- 47) Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB : *Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic receptor density in failing hearts. N Engl J Med* 307 : 205, 1982
- 48) Heilbrunn SM, Shah P, Bristow MR, Valentine HA, Ginsburg R, Fowler MR : *Increased β -receptor density and improved hemodynamic response to catecholamine stimulation during long-term metoprolol therapy in heart failure from dilated cardiomyopathy. Circulation* 79 : 483, 1989