

Stunning, hibernation ed insufficienza cardiaca nei pazienti con malattia coronarica: il ruolo centrale di una ridotta riserva coronarica

Mariella Montano, Paolo G. Camici

MRC Clinical Sciences Centre, Imperial College of Science Technology and Medicine, Hammersmith Hospital, London, UK

Key words:
Coronary artery disease; Heart failure; Imaging; Myocardial ischemia.

Hibernating myocardium can be defined as a chronic, but reversible left ventricular dysfunction that may contribute to congestive heart failure in patients with coronary artery disease. The dysfunction can improve after coronary revascularization and therefore its identification and treatment become central in the management of patients with heart failure secondary to coronary artery disease. Hibernating myocardium can be detected by several techniques (echocardiography performed during the infusion of dobutamine, single photon and positron emission tomography-PET, and magnetic resonance imaging), but none of these techniques can be considered unequivocally superior to the others for the identification of hibernating myocardium.

As PET technology has advanced, the noninvasive quantification of absolute regional myocardial blood flow has become possible. The measurement of myocardial blood flow by PET has contributed to the demonstration that transmural blood flow in hibernating muscle is generally within the normal range while the coronary flow reserve is invariably and severely impaired. These findings have contributed to a new pathophysiological theory of hibernation where repetitive ischemia and stunning are considered as the initial mechanisms that might start the process of myocardial hibernation.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (9): 727-732)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 18 agosto 2003; accettato il 25 agosto 2003.

Per la corrispondenza:

Prof. Paolo G. Camici

MRC Clinical
Sciences Centre
Hammersmith Hospital
Du Cane Road
London W12 0NN
UK
E-mail: paolo.camici@
csc.mrc.ac.uk

Il miocardio ibernato può essere definito come uno stato di disfunzione contrattile cronica in pazienti con malattia coronarica aterosclerotica, parzialmente o completamente reversibile mediante il ripristino di un adeguato flusso sanguigno miocardico¹.

L'importanza clinica di questo fenomeno è notevole, dal momento che è ormai noto che esso contribuisce in maniera significativa, in una quota importante di pazienti con cardiopatia ischemica, al peggioramento della funzione ventricolare sinistra ed allo sviluppo di insufficienza cardiaca. Se si pensa, infatti, che l'insufficienza cardiaca ha un'eziologia ischemica in circa il 70% dei casi e che in questi pazienti il grado di compromissione della funzione ventricolare sinistra è il fattore prognostico più importante, diviene evidente che il riconoscimento del miocardio ibernato ed il suo trattamento svolgono un ruolo cruciale nella gestione di questi pazienti². In particolare la rivascolarizzazione coronarica viene ad assumere un nuovo ruolo nel trattamento dell'insufficienza cardiaca ischemica³.

Miocardio ibernato significa, essenzialmente, tessuto disfunzionante ma vitale, ed

il suo riconoscimento è reso possibile dal ricorso a tecniche di imaging in grado di svelarne la presenza.

L'esame ecocardiografico^{4,5} eseguito durante l'infusione di dosi crescenti di dobutamina è una metodica ampiamente utilizzata in clinica ed abbastanza accurata per dimostrare la presenza di miocardio ibernato. Infatti la ripresa di un'attività contrattile in segmenti di miocardio cronicamente disfunzionanti, in risposta a basse dosi di dobutamina (5-10 µg/kg/min) rappresenta la dimostrazione della presenza di una riserva inotropica e, quindi, di vitalità in queste regioni. D'altro canto l'infusione di alte dosi di dobutamina (30-40 µg/kg/min) può indurre in questi stessi segmenti un peggioramento della funzione regionale⁶. È questa la cosiddetta doppia risposta, che si può osservare in alcuni pazienti, caratterizzata per l'appunto da un miglioramento della funzione a basse dosi seguita da un peggioramento della stessa in risposta ad alte dosi di dobutamina.

L'uso delle tecniche di imaging nucleare si fonda, invece, sulla dimostrazione dell'integrità delle membrane cellulari [tomo-

grafia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT) con tallio-201 (^{201}Tl) o composti marcati con tecnezio-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$)^{7,8} o della capacità da parte dei miociti di captare glucosio esogeno (tomografia ad emissione di positroni-PET con ^{18}F -fluorodesossiglucosio)⁹.

Nessuna delle tecniche attualmente disponibili per l'identificazione della vitalità miocardica può essere considerata inequivocabilmente superiore alle altre, ed è probabile che l'accuratezza di queste metodiche dipenda anche dal grado di disfunzione ventricolare sinistra.

Per esempio in caso di grave disfunzione contrattile, l'eco-dobutamina potrebbe essere incapace di mettere in evidenza la riserva inotropica in una regione di miocardio che, sebbene ancora vitale, presenta delle alterazioni strutturali tali da non consentire un immediato recupero di funzionalità (la sensibilità di questa metodica è di circa l'86%). D'altro canto nel caso di una funzione ventricolare sinistra globalmente e marcatamente depressa, l'eco-dobutamina potrebbe sovrastimare la contrattilità di una particolare regione miocardica solo relativamente ben funzionante rispetto a quelle remote (la specificità è di circa l'81%). La metodica che presenta la migliore accuratezza nei casi di grave compromissione della funzione di pompa del ventricolo sinistro è la PET dal momento che tutti i segmenti di miocardio vitale preservano la capacità di captare con ^{18}F -fluorodesossiglucosio indipendentemente dal grado di alterazioni strutturali.

In realtà la conoscenza dei limiti di ciascuna metodica e delle caratteristiche del miocardio ibernato è, ovviamente, proceduta di pari passo, ricevendo grande impulso dall'introduzione di nuove tecniche. Ciò si è tradotto in una vera e propria rivoluzione di conoscenze ritenute fino a non molti anni fa certe.

L'iniziale definizione di miocardio ibernato includeva tre caratteristiche principali¹⁰:

- il flusso sanguigno miocardico a riposo è cronicamente ridotto ad un livello tale da essere responsabile della disfunzione contrattile;
- ci sono conseguenze dell'ischemia tissutale (rimodellamento senza necrosi);
- una riserva contrattile può essere dimostrata nel miocardio ibernato.

Per quanto riguarda la prima caratteristica, per esempio, le regioni di miocardio ibernato esibiscono spesso una ridotta perfusione a riposo quando questa viene valutata con SPECT dopo somministrazione di ^{201}Tl o composti marcati con $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Il limite di questa metodica è che essa non consente una quantificazione assoluta (cioè in ml/min/g) del flusso miocardico. In realtà con la SPECT è possibile solo una stima semi-quantitativa della perfusione che si basa sul confronto dell'uptake del tracciante nei segmenti disfunzionanti in confronto a quello nelle zone remote normofunzionanti. Questo approccio tuttavia non permette di sapere se il "difetto" osservato in una zona disfunzionante è dovuto ad una reale riduzione di flusso nella stessa o se,

invece, risulta da un aumento di flusso nelle zone di controllo¹¹ con un flusso pressoché normale nelle aree apparentemente ipoperfuse. È evidente che da ciò può risultare una sopravvalutazione dell'estensione delle regioni con ridotta perfusione. Inoltre i segmenti di miocardio che non si contraggono sono più sottili rispetto a quelli normofunzionanti e questo fatto contribuisce ad un'apparente riduzione della radioattività in queste zone (*partial volume effect*) che può ulteriormente contribuire a magnificare l'entità del difetto di perfusione nelle zone disfunzionanti¹². D'altro canto bisogna considerare che i livelli di flusso sanguigno nel miocardio normale, preso come riferimento, sono spesso più alti dei livelli basali a riposo, particolarmente nei pazienti con una bassa frazione di eiezione, in cui un compensatorio incremento della contrattilità in queste zone è richiesto per sostenere la funzione di pompa. Così quello che potrebbe sembrare un grave difetto di perfusione nelle regioni di miocardio disfunzionante, potrebbe essere in realtà la conseguenza di un aumentato flusso nelle regioni remote. Infine le immagini di uptake e ritenzione dei radionuclidi riflettono la concentrazione del tracciante per grammo di tessuto nella regione di interesse. Se per esempio ipotizziamo una situazione in cui in un'area disfunzionante metà del tessuto è vitale mentre l'altra metà è fibrotica, con un normale flusso nella componente vitale e un flusso pressoché assente in quella cicatriziale, l'uptake del tracciante (^{201}Tl o composti marcati con $^{99\text{m}}\text{Tc}$) per grammo di tessuto non può essere più alto del 50% del valore normale per l'intero segmento, ma ciò ovviamente non riflette il flusso realmente diretto al tessuto vitale.

La gran parte di queste limitazioni possono essere superate ricorrendo alla PET, che consente un'accurata quantificazione del flusso sanguigno miocardico assoluto (ml/min/g)¹³. La PET, come dice il suo stesso nome, si avvale di radionuclidi che emettono positroni. Questi ultimi sono prodotti artificialmente mediante l'uso di acceleratori (ciclotroni) e sono caratterizzati dal contenere un eccesso di protoni a livello nucleare. Ciò rende queste molecole altamente instabili e per raggiungere un equilibrio più stabile, esse emettono spontaneamente un positrone [un elettrone carico positivamente (e^+) che risulta dalla suddivisione di un protone in un neutrone che rimane nel nucleo ed un positrone che viene emesso]. Il positrone viaggia nei tessuti per pochi millimetri, fino a quando incontra un elettrone (e^-). Questo incontro $e^+ - e^-$ si traduce nell'annichilazione delle due particelle con liberazione di una coppia di fotoni che si spostano in direzioni diametralmente opposte con un'energia di 511 keV. La camera PET registra solo il segnale generato dal contemporaneo raggiungimento di una coppia di rivelatori posizionati lungo gli estremi di una linea retta da parte dei due fotoni (Fig. 1). Questa "collimazione elettronica" aumenta la risoluzione spaziale di questa metodica rispetto a quelle che utilizzano traccianti a fotone singolo (SPECT) e consente di effettuare delle valutazioni quantitative dei

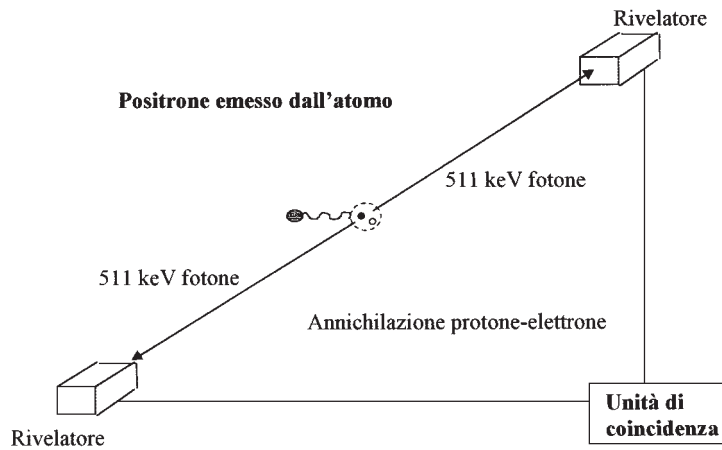


Figura 1. Il positrone emesso dal tracciante viaggia nel tessuto per pochi millimetri; quando incontra un elettrone si verifica l'annichilazione delle due particelle con il rilascio di una coppia di fotoni di energia pari a 511 keV. Questi fotoni si spostano lungo una stessa traiettoria, ma in direzione diametralmente opposta, sicché rivelatori posizionati sui lati opposti del punto in cui si è verificato il decadimento vengono raggiunti pressoché contemporaneamente dai due fotoni. Il raggiungimento quasi contemporaneo di due rivelatori posizionati agli estremi di una stessa linea genera un segnale che viene registrato dal circuito della camera della tomografia ad emissione di positroni.

fenomeni studiati. La possibilità di quantificare il flusso sanguigno miocardico assoluto ha permesso, in particolare, di eliminare gli errori legati ad una stima per confronto del flusso diretto a regioni diverse.

Ma se i primi traccianti utilizzati per la quantificazione del flusso miocardico, come l'ammoniaca marcata con ^{13}N ($^{13}\text{NH}_3$), consentivano di misurare il flusso per unità di massa contenuto in un dato volume di interesse, senza alcuna possibilità di distinguere all'interno di questo volume tra tessuto vitale e tessuto cicatriziale, un ulteriore passo in avanti si è fatto con l'introduzione dell'acqua marcata con ^{15}O (H_2^{15}O), che consente di quantificare il flusso diretto prevalentemente al tessuto vitale, dal momento che, a differenza dell' $^{13}\text{NH}_3$, si distribuisce in maniera trascurabile al tessuto fibrotico. Ciò è di fondamentale importanza quando il tessuto contenuto in un dato volume di interesse si presenta estremamente eterogeneo (una mistura, cioè, fra tessuto necrotico e vitale), poiché in questi casi interessa cono-

scere il flusso sanguigno diretto proprio al tessuto vitale^{14,15}. Infatti, poiché a livello della componente fibrotica il flusso sanguigno è molto basso, se non se ne "trascura" il peso in termini di massa considerata, si rischia di sottostimare il flusso diretto al miocardio vitale, erroneamente calcolato come media tra valori di flusso molto diversi tra di loro come nel caso della SPECT. Ebbene recenti studi condotti con la PET hanno dimostrato che nella maggioranza dei casi il flusso sanguigno miocardico a riposo nelle regioni "ibernato" è entro i limiti di normalità, sebbene definire quale siano i limiti di normalità per il flusso miocardico a riposo sia tutt'altro che semplice, vista la grande eterogeneità che esiste anche nei soggetti normali (Fig. 2)¹⁶.

Ciò che invece caratterizza il miocardio ibernato è una grave riduzione della riserva coronarica^{15,17} (il rapporto, cioè, tra il flusso miocardico misurato durante iperemia indotta da adenosina o dipiridamolo e il flusso a riposo) e la compromissione di quest'ultima è tan-

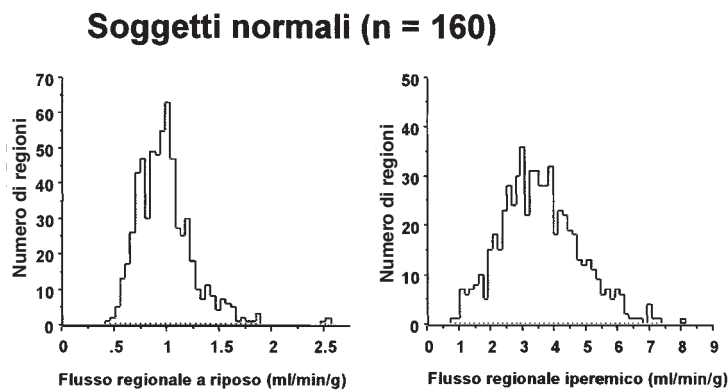


Figura 2. Usando la tomografia ad emissione di positroni con l'acqua marcata con ^{15}O è stato possibile misurare il flusso sanguigno miocardico basale e durante iperemia indotta con l'infusione di dipiridamolo o adenosina in un'ampia popolazione di soggetti volontari sani ($n = 160$). Come si può notare esiste una notevole eterogeneità sia per quanto riguarda il flusso sanguigno miocardico basale che quello durante iperemia e ciò rende conto della notevole difficoltà nello stabilire i limiti inferiori del normale flusso miocardico¹⁶.

to più severa quanto più è grave la stenosi del vaso epicardico. Infatti in presenza di una stenosi di un vaso epicardico un adeguato flusso sanguigno miocardico a riposo può essere garantito dalla vasodilatazione dei vasi di resistenza coronarici, che permette di compensare la caduta di pressione causata dalla stenosi stessa. È ovvio che la vasodilatazione arteriolare richiesta per mantenere un flusso basale normale è tanto maggiore quanto maggiore è la stenosi del vaso a monte¹⁸. Quando il mantenimento di un normale flusso a riposo richiede la vasodilatazione massimale delle arteriole a valle del vaso stenotico, la riserva coronarica si esaurisce e ogni incremento della richiesta metabolica da parte del miocardio non può essere accompagnata da un adeguato incremento di apporto di ossigeno e pertanto si verifica ischemia.

L'esaurimento della riserva a valle di un vaso stenotico può spiegare il peggioramento della funzione che si verifica con l'infusione di alte dosi di dobutamina in alcuni segmenti di miocardio ibernato.

La dimostrazione che il flusso sanguigno a riposo nei segmenti di miocardio ibernato è preservato ha importanti implicazioni patogenetiche.

Stunning e hibernation, fino a poco tempo fa considerate come due entità distinte potrebbero, in realtà, essere strettamente correlate. Infatti per stunning miocardico si intende una disfunzione contrattile dimostrabile dopo un breve (5-15 min) periodo di ischemia e che, benché reversibile, persiste temporaneamente anche dopo il ripristino di un normale flusso miocardico (*mismatch* tra funzione e flusso). Nel miocardio ibernato invece si riteneva inizialmente che ci fosse una consensuale riduzione di flusso e funzione (*match* tra funzione e flusso); ma come abbiamo detto ciò non trova conferma in studi più recenti. A distinguere, quindi, i due fenomeni c'è solo la loro durata, mentre non vi sono differenze per quanto riguarda l'eziologia ischemica; è probabile che da un punto di vista eziopatogenetico stunning e hibernation siano due fasi diverse di un unico spettro¹⁹.

È stato dimostrato che, nell'animale da esperimento, ripetuti episodi di ischemia si traducono in più duraturi periodi di stunning. È probabile che nei pazienti con cardiopatia ischemica frequenti episodi di ischemia miocardica, spesso asintomatici, si verifichino frequentemente nel corso delle normali attività quotidiane. Questi potrebbero portare ad uno stunning ripetitivo e tradursi in uno stato di ibernazione per così dire funzionale, in cui la disfunzione potrebbe essere prontamente reversibile mediante un intervento di rivascolarizzazione, che ripristina la riserva coronarica^{20,21}. D'altro canto il perdurare di questo stato di ridotta riserva coronarica, che rende il miocardio suscettibile a ripetuti episodi di ischemia potrebbe con il tempo causare l'instaurarsi delle alterazioni strutturali, metaboliche e funzionali, che possono essere dimostrate nelle regioni di miocardio ibernato dei pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra. Si passerebbe così da

una fase di "ibernazione funzionale" ad una fase di "ibernazione strutturale"²² (Fig. 3).

Ed infatti tra le caratteristiche riconosciute, già da tempo, come proprie del miocardio ibernato, c'è un particolare substrato anatomico-patologico, essenzialmente caratterizzato da:

- una progressiva perdita di proteine contrattili, senza perdita di volume cellulare, dal momento che quelle vengono rimpiazzate dal glicogeno;
- numerosi, piccoli mitocondri possono essere trovati nelle aree adiacenti alle zone perinucleari, ricche di glicogeno;
- cambiamenti sono presenti anche a livello nucleare, dove eterocromatina può essere dimostrata anche a livello del nucleoplasma;
- infine si ha anche una sostanziale perdita di reticolo sarcoplasmatico.

Queste modificazioni anatomico-patologiche sono suggestive di un processo di de-differenziazione cellulare²³, con l'acquisizione di un fenotipo simile a quello dei miociti embrionali/fetali, caratteristica quest'ultima che recentemente è stata confermata dalla scoperta che nel miocardio ibernato viene attivata l'espressione di geni codificanti per proteine strutturali normalmente presenti solo nelle cellule fetali.

Modificazioni sono state riconosciute anche a livello metabolico. Il miocardio ibernato esibisce un aumentato uptake di glucosio in condizioni basali, il quale non è riconducibile ad un incremento del metabolismo anaerobico come durante ischemia. Ciò che però è emerso da studi recenti è che nei pazienti con cardiopatia ischemica è spesso presente un certo grado di insulino-resistenza a livello del miocardio. Questi cambiamenti nel metabolismo del glucosio sembrano essere il risultato di un'aumentata espressione del trasportatore di membrana GLUT-1, che è il trasportatore di membrana del glucosio non insulino-dipendente, e di una riduzione di quello GLUT-4, la cui espressione sulle membrane dei miociti viene stimolata dalla presenza dell'insulina: ulteriore caratteristica quest'ultima che rende i miociti del miocardio affetto da cardiopatia ischemica simili a quelli fetali²⁴.

È importante notare che se questa condizione di "ibernazione", ovvero di suscettibilità a frequenti episodi di ischemia, persiste i miociti vanno incontro a morte per necrosi o apoptosi. Questo perché il miocardio ibernato anche se sembra adottare un fenotipo che lo rende meno vulnerabile all'ischemia (come se il miocardio passasse da uno stato funzionale ad uno di sopravvivenza), continua in realtà a "soffrire"²⁵. Da qui la necessità di sottoporre i pazienti con evidenza di miocardio ibernato ad interventi di vascolarizzazione nel più breve tempo possibile²⁶.

Quanto detto ci da la possibilità di fare qualche riflessione sull'ultima delle tre caratteristiche ritenute proprie del miocardio ibernato (la presenza di una riserva contrattile). È ovvio che quando i miociti presentano una grave perdita di materiale contrattile il recu-

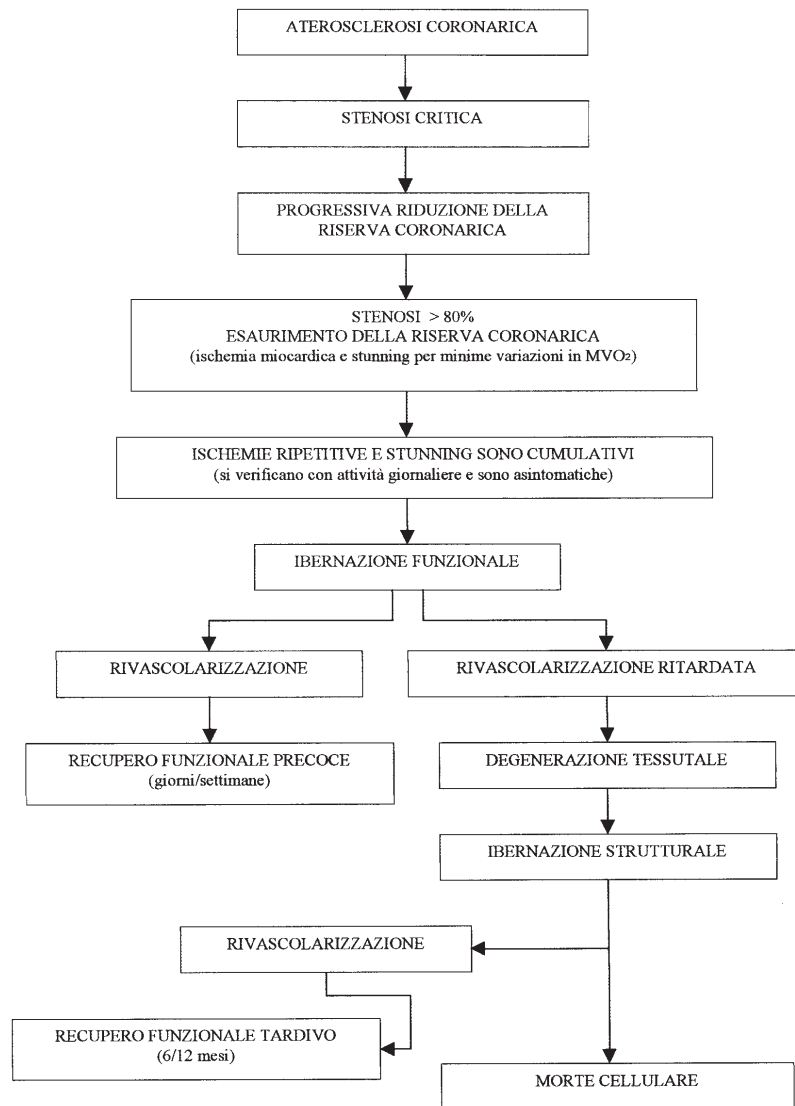


Figura 3. Diagramma che illustra il percorso fisiopatologico che porta al miocardio ibernato o alla morte cellulare.

pero funzionale può avvenire ma non nell'immediato, richiedendo la sintesi *de novo* di proteine: ciò può spiegare l'impossibilità di svelare una riserva contrattile a carico di regioni del miocardio ventricolare sinistro, comunque vitali.

È stato dimostrato che il recupero della funzione contrattile dopo un intervento di rivascolarizzazione può avvenire anche in tempi molto lunghi, addirittura diversi mesi²⁷.

A questo poi può essere aggiunto che del tutto recentemente è stato osservato che, parallelamente al progressivo recupero della funzione contrattile, si verifica anche un progressivo, ma lento recupero della riserva coronarica nelle regioni sottoposte a rivascolarizzazione, il che autorizza a supporre che uno stato di ibernazione esista anche a livello del microcircolo coronarico, dove le cellule endoteliali potrebbero essere danneggiate dai ripetuti episodi di ischemia (*microvascular stunning*)²⁸.

Da quanto detto risulta evidente che importanti passi avanti sono stati fatti nella comprensione di questo complesso fenomeno, ma è altrettanto certo che l'"ibernazione" rappresenta un campo di ricerca ancora oggi di grande fascino, dal momento che molto rimane da scoprire circa i sofisticati meccanismi che regolano il flusso coronarico ed i meccanismi fisiopatologici che sottendono questa condizione.

Riassunto

Il miocardio ibernato è un tessuto cronicamente disfunzionante che può contribuire ad un'insufficienza cardiaca in pazienti affetti da malattia coronarica aterosclerotica. Il ripristino di un adeguato flusso sanguigno tramite rivascolarizzazione coronarica può consentire la ripresa della sua funzione contrattile e contribuire ad un sostanziale miglioramento dell'insufficienza cardia-

ca. Il riconoscimento ed il trattamento del miocardio ibernato assumono, quindi, un ruolo cruciale nei pazienti con cardiopatia ischemica e ridotta funzione ventricolare sinistra. Esistono diverse metodiche per diagnosticare questa condizione (ecocardiogramma durante infusione di dobutamina, scintigrafia miocardica a fotone singolo, tomografia ad emissione di positroni e risonanza magnetica nucleare), ma nessuna di esse presenta una specificità e sensibilità assolute.

L'unica metodica che consente una quantificazione del flusso sanguigno diretto alle diverse regioni miocardiche è la tomografia ad emissione di positroni, la quale ha permesso di compiere importanti passi in avanti nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici sottesi alla condizione di ibernazione. In particolare la scoperta che il flusso sanguigno a riposo è preservato nella maggioranza dei casi, mentre la riserva coronarica è invariabilmente e gravemente compromessa, ha consentito di superare la vecchia visione dicotomica che contrapponeva stunning e hibernation, che possono invece essere considerati due fasi dello stesso fenomeno.

Parole chiave: Coronaropatia; Imaging; Insufficienza cardiaca; Ischemia miocardica.

Bibliografia

1. Wijns W, Vatner SF, Camici PG. Hibernating myocardium. *N Engl J Med* 1998; 339: 173-81.
2. Hamer AW, Takayama M, Abraham KA, et al. End-systolic volume and long-term survival after coronary artery bypass graft surgery in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1994; 90: 2899-904.
3. Louie HW, Laks H, Milgarter E, et al. Ischemic cardiomyopathy: criteria for coronary revascularization and cardiac transplantation. *Circulation* 1991; 84 (Suppl): III290-III295.
4. La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversibly dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 617-26.
5. Severi S, Underwood R, Mohiaddin RH, Boyd H, Paterni M, Camici PG. Dobutamine stress: effects on regional myocardial blood flow and wall motion. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1187-95.
6. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 663-70.
7. Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993; 87: 1-20.
8. Zaret BL, Wackers FJ. Nuclear cardiology, I. *N Engl J Med* 1993; 329: 775-83.
9. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314: 884-8.
10. Camici PG, Wijns W, Borgers M, et al. Pathophysiological mechanisms of chronic reversible left ventricular dysfunction due to coronary artery disease (hibernating myocardium). *Circulation* 1997; 96: 3205-14.
11. Vanoverschelde JL, Wijns W, Depre C, et al. Mechanisms of chronic regional posts ischemic dysfunction in humans: new insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993; 87: 1513-23.
12. Parodi O, Schelbert HR, Schwaiger M, Hansen H, Selin C, Hoffman EJ. Cardiac emission computed tomography: underestimation of regional tracer concentrations due to wall motion abnormalities. *J Comput Assist Tomogr* 1984; 8: 1083-92.
13. Phelps ME, Mazziotta JC, Schelbert HR. Positron emission tomography and autoradiography: principles and applications for the brain and the heart. New York, NY: Raven Press, 1986.
14. De Silva R, Yamamoto Y, Rhodes CG, et al. Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. *Circulation* 1992; 86: 1738-42.
15. Marinho NV, Keogh BE, Costa DC, Lammertsma AA, Ell PG, Camici PG. Pathophysiology of chronic left ventricular dysfunction: new insights from the measurement of absolute myocardial blood flow and glucose utilization. *Circulation* 1996; 93: 737-44.
16. Chareonthaitawee P, Kaufmann PA, Rimoldi O, Camici PG. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 151-61.
17. Klocke F. Measurements of coronary flow reserve: defining pathophysiology versus making decisions about patient care. *Circulation* 1987; 76: 1183-9.
18. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1782-8.
19. Camici PG, Rimoldi OE. Myocardial blood flow in patients with hibernating myocardium. *Cardiovasc Res* 2003; 57: 302-11.
20. Barnes E, Hall RJ, Dutka DP, Camici PG. Absolute blood flow and oxygen consumption in stunned myocardium in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 420-7.
21. Barnes E, Dutka DP, Khan M, Camici PG, Hall RJ. Effect of repeated episodes of reversible myocardial ischemia on myocardial blood flow and function in humans. *Am J Physiol* 2002; 282: H1603-H1608.
22. Camici PG, Dutka DP. Repetitive stunning, hibernation, and heart failure: contribution of PET to establishing a link. *Am J Physiol* 2001; 280: H929-H936.
23. Ausma J, Schaart G, Thone F, et al. Chronic ischemic viable myocardium in man: aspects of de-differentiation. *Cardiovasc Pathol* 1995; 4: 29-37.
24. Paternostro G, Camici PG, Lammertsma AA, et al. Cardiac and skeletal muscle insulin resistance in patients with coronary heart disease. A study with positron emission tomography. *J Clin Invest* 1996; 98: 2094-9.
25. Elsasser A, Schlepper M, Klovekorn WP, et al. Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia. *Circulation* 1997; 96: 2920-31.
26. Schwarz ER, Schaper J, vom Dahl J, et al. Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1577-85.
27. Bax JJ, Poldermans D, Schinkel AFL, et al. Perfusion and contractile reserve in chronic dysfunctional myocardium: relation to functional outcome after surgical revascularization. *Circulation* 2002; 106 (Suppl 1): I14-I18.
28. Spyrou N, Khan MA, Rosen SD, et al. Persistent but reversible coronary microvascular dysfunction after bypass grafting. *Am J Physiol* 2000; 279: H2634-H2640.