

HIBERNUJÍCÍ MYOKARD A JEHO VÝZNAM PRO KLINICKOU PRAXI

MUDr. Jana Gandalovičová

Mount Sinai Hospital, New York, USA

Článek se zabývá termínem hibernující myokard, patofyziologií tohoto jevu, možnostmi detekce a jeho významem pro klinickou praxi. Vysvětluje význam a důležitost nálezu viabilního myokardu pro další terapeutický postup u pacientů s ischemickou kardiomyopatií s omezenou funkcí levé komory.

Úvod

Myšlenka, že lze odvrátit myokardiální dysfunkci revascularizací, zcela změnila za posledních 20 let terapii ischemické choroby srdeční. Hypokinetické, dyskinetické nebo zcela akinetické oblasti myokardu, které byly dříve považovány za irreverzibilně zničené ischemickou příhodou, se mohou nacházet ve stavu „hibernace“. S tímto revolučním názorem přišli Diamond a Rahimtoola na přelomu 70. a 80. let (19). Možnost znovuobnovení funkce má výrazný dopad nejen u ischemické dysfunkce levé komory (LK), ale i u chronické stabilní anginy a stavech po infarktu myokardu. Porušená funkce může být limitována na malou oblast myokardu s relativně normální ejekční frakcí, nebo může postihovat větší oblast, kde již dochází k výraznému omezení ejekční frakce LK a následně projevům srdečního selhání. K detekci oblastí viabilního (životaschopného) myokardu se používají nukleární metody, echokardiografie a magnetická rezonance. Výskyt hibernujícího myokardu je odhadován u 50 % případů ischemické kardiomyopatie s těžce redukcí ejekční frakcí (3).

Hibernující a omráčený myokard

Termín „hibernující myokard“ znamená oblast srdečního svalu, jehož kontraktilní funkce je porušena, ale může být revascularizací zlepšena. Jedná se o chronický stav způsobený trvalou hypoperfuzí a následným snížením metabolismu v důsledku zmenšeného příjmu kyslíku. Je nutné tento stav odlišit od tzv. „omráčeného myokardu“ (stunned myocardium) používaného k označení prolongované postischemické regionální dysfunkce, kde již došlo k obnově průtoku. Příčinou stunningu je pravděpodobně reverzibilní poškození vápníkového kanálu sarkoplazmatického retikula oxidačním stresem a následné hromadění vápníku v cytoplazmě a tím inhibice aktinomyozinového komplexu. Dochází také velmi pravděpodobně k poškození troponinu I.

Co se týče hibernujícího myokardu, stále probíhají diskuze, zda stav hibernace je způsoben konstantní klidovou ischemií v důsledku hypoperfuze, nebo opakovanými epizodami ischemie za normální perfuze, nebo oběma způsoby. Techniky molekulární biologie se snaží objasnit podstatu probíhajících změn na molekulární úrovni – zda jde o diferenciaci nebo degeneraci buněk hibernujícího myokardu.

Patofyziologie hibernujícího myokardu

Metabolismus a produkce energie

Koncept myokardiální hibernace spočívá v tom, že v myocytech dochází ke zpomalení metabolické aktivity

(adaptační down-regulace), aby byla zachována jejich integrita. Nejedná se tudíž o následek energetického deficitu. V normálně fungujících myocytech jsou převážně metabolizovány volné mastné kyseliny aerobní beta oxidací, což je náročný proces na spotřebu kyslíku. Naopak hibernující myocyty získávají energii cestou anaerobní glykolýzy, která sice není energeticky výhodná, ale není tak závislá na přísunu kyslíku. Vychytávání glukózy je proto hibernující tkání zvýšeno, čehož se využívá následně v diagnostice. Na modelech krátké trvající hibernace hladiny ATP zpočátku klesají, ale postupně se vrací k normálu. Stejně tak klesá zpočátku i pH, stoupá laktát, ale následně dochází k návratu k normálu za pokračující hypoxie. Nejpravděpodobnějším vysvětlením je adaptační snížení kontraktilní funkce a tak resultující pokles energetických nároků (13).

Tkáňová perfuze

Nejkontroverznějším aspektem patofyziologického mechanismu hibernujícího myokardu je průtok krve v klidovém stavu (16). Původně se předpokládalo, že snížená funkce hibernujícího myokardu je následkem redukování krevního proudu stenotickými arteriemi. Hibernace tak představovala adaptaci myokardu se snížením kontraktility v důsledku chronické redukce klidového průtoku krve myokardem. Snížená funkce tak korelovala se sníženým průtokem. Ale hibernující myokard byl následně detekován v oblastech, kde klidový průtok byl srovnatelný s oblastmi normálně funkčního myokardu. Následně ale v těchto místech byla zjištěna snížená koronární průtoková rezerva. Nález vcelku normálního klidového průtoku v hibernujícím myokardu vedl k úvahám, že v patogenezi se za těchto okolností musí uplatňovat i komponenta „omráčeného“ myokardu (11). Objevily se názory, že i rekurtní ischemie může být zodpovědná za snížení funkce. V mnoha studiích, které využívaly k detekci hibernujícího myokardu PET (pozitronová emisní tomografie) se ukázalo, že bazální průtok byl snížen přinejmenším o 20–30 % (13). Nejblíže realitě bude nejspíše kombinace obou procesů ve vývoji hibernujícího myokardu.

Buněčné změny

Biopsie z oblasti hibernujícího myokardu ukazují, že hibernace je chronickým progresivním a degenerativním procesem. Ve světelné a elektronové mikroskopii lze nalézt známky nadbytku glykogenu, vakuolizaci, lipidové kapičky, ztrátu myofilament a rozdíly ve velikosti a tvaru jader a mitochondrií. Intersticiu obsahuje buněčnou debris, nadbytek kolagenu, makrofágy a fibroblasty. Lze také detekovat apoptotické buňky (apoptóza = programovaná smrt buňky) (13).

Kontraktilita

Přesný mechanismus porušené kontraktilní funkce hibernujícího myokardu není znám. Zdá se, že alterace adrenergických receptorů, adenosinu, ani draslíkových kanálů závislých na ATP nejsou za stav zodpovědné. Kontraktilita zprostředkovaná vápníkem je snižena, ale ne snížením senzitivity k vápníku, ale sníženou silou kontrakce. Výzkum se proto zaměřuje hlavně na regulační proteiny sarkoplazmatického retikula vzhledem k jejich roli u pokročilé ischemické kardiomyopatie. Alterace exprese těchto regulačních proteinů vede k dysfunkci sarkoplazmatického retikula a tím k snížení síly kontrakce. Aplikováním této hypotézy na zvířecích modelech hibernujícího myokardu bylo zaznamenáno snížení m-RNA pro Ca²⁺-ATPázu sarkoplazmatického retikula, též zvanou SERCA2. SERCA2 je regulační protein, jehož hlavní rolí je vychytávání kalcia zpět do sarkoplazmatického retikula následně po kontrakci (10). Další kalcium regulující proteiny, např. kalsekvestrin, ale nejsou v hibernujícím myokardu postiženy, to znamená, že se jedná o specifický efekt pouze na určité proteiny sarkoplazmatického retikula. Tím, že je v procesu hibernace zpomalen vychytávání kalcia v myocyty, se snižují nároky na kyslík, což vede k adaptaci myocyty. Dále se zkoumá možná role oxidu dusnatého (NO), kde NO snižuje spotřebu kyslíku a uchovává senzitivitu ke kalcium během ischemie.

Ve srovnání se zdravou tkání vykazuje hibernující myokard snížené hladiny kontraktilních proteinů – aktinu a myozinu, stejně tak i cytoskeletálních proteinů – desminu (jeho mutaci lze detekovat u dědičné dilatační kardiomyopatie). Jednou z jejich rolí je pomoc při transmisi kontraktilní síly mezi jednotlivými myocyty. Sniženo je i množství proteinů zodpovědných za udržování klidového napětí. Bylo dále popsáno snížení konnexinu 43, hlavního proteinu gap junkce. Gap junkce se skládá z transmembránových kanálů, jimiž se koordinuje elektrická aktivita mezi jednotlivými myocyty. Down regulace proteinů gap junkce může být příčinou abnormalit pohybu stěny myokardu v hibernujícím stavu. To, že spíše půjde o degenerativní proces než dediferenciaci v myocytech, svědčí absence fetálních proteinů (vimentin).

Metody k detekci viabilního myokardu

Elektrokardiografie (EKG)

Zkoumalo se, zda by morfologie QRS komplexu mohla napomoci k určení viability myokardu. V jedné studii byla spolu s povrchovým EKG využita k detekci hibernujícího myokardu současně PET (pozitronová emisní tomografie). Nepodařilo se najít žádnou korelaci mezi přítomností viabilní tkáně při PET vyšetření a EKG. Bylo zajímavé, že 25 % oblastí, které korespondovaly s patologickými Q vlnami, nebyly vyšetřením PET označeny jako živé, to znamená, že viabilní myokard může koexistovat v oblastech s patologickými Q kmity (4).

Zobrazovací metody

K detekci hibernujícího myokardu se používá několik metod, ale až prudkým technologickým vývojem v oblas-

ti nukleární kardiologie se započala éra enormního zájmu k určení viability tkáně.

Pozitronová emisní tomografie

Bývá některými označována jako „zlatý standard“ k detekci hibernujícího myokardu. Využívá principu, že hibernující tkáň je nedostatečně prokrvena, ale stále metabolicky aktivní. Metabolická aktivita se měří vychytáváním analogů glukózy, např. 18 F-2- fluoro-2-deoxyglukózy (18-FDG). FDG vstupuje do buněk, je metabolizována a zůstává ve viabilních buňkách po 40–60 minut. Za podmínek hibernace dochází ke zvýšenému vychytu 18-FDG, protože je to právě glukóza, která je hibernujícími myocyty přednostně metabolizována. Perfúze bývá určena vychytem izotopu amonia. Nesoulad mezi perfúzí a metabolickou aktivitou určenou PET (perfusion/metabolism mismatch) svědčí pro hibernující tkáň, tj. pro myokard, jehož funkce by se dala zlepšit revaskularizací. Ke zlepšení senzitivity testu se používá zátěžová varianta (dipyridamol).

Echokardiografie (ECHO)

Je další metodou, která se začala paralelně vyvíjet vedle nukleárních metod k detekci viabilní tkáně. Běžně se nyní užívá dobutaminová echokardiografie a nověji kontrastní echokardiografie. U dobutaminové echokardiografie se využívá fenoménu zvaného kontraktilní rezerva. Při nízkých dávkách dobutaminu dochází u viabilní tkáně ke zlepšení kontrakce, naopak při vyšších dávkách se funkce opět horší, tzv. bifázická odpověď. Při nižších dávkách dobutaminu dochází při kontrakci k zapojení hibernujících segmentů, při vyšších dávkách inotropní nároky překročí perfúzní rezervu v důsledku přítomnosti proximální stenózy, která je zodpovědná za hibernaci tkáně. Absence odpovědi na dobutamin je typická pro neviabilní tkáň. Postupně se horšící odpověď svědčí pro oblast myokardu perfundovaného kriticky stenotickou cévou, kde jakákoliv inotropní zátěž způsobí zhoršení ischemické dysfunkce, protože stenotická arterie není schopna zvýšeného přísunu metabolického substrátu. Přetrvávání zlepšené kontraktility u vyšších dávek charakterizuje myokard zásobovaný dostatečným průtokem, často bývá nálezem po nedávno proběhlém infarktu myokardu (IM) (1). Kontrastní echokardiografie využívá k echo kontrastu mikrobublin naplněných plyny o vysoké molekulární hmotnosti (difundují z bublin mnohem pomaleji do krve, jsou tak stabilnější). Mikrobubliny mají reologické vlastnosti podobné erytrocytům, při i. v. aplikaci volně plouvají do koronární mikrocirkulace, mapují tak cestu erytrocytů. Na rozdíl od izotopů nevstupují do myocytů. Mohou tak hodnotit stav mikrovaskulatury (tzv. mikrovaskulární integritu) myokardiálních segmentů distálně od oblasti epikardiálních stenóz, a tak určit, zda je příslušný segment viabilní. Pokud se tkáň nezobrazí echo kontrastem, nález svědčí pro neviabilní myokard (12). Další echokardiografickou metodou je měření tloušťky stěny v diastole (počítá se průměr ze 3 měření). Hodnota < 5 mm svědčí pro neviabilní myokard a tudíž proti možnosti zlepšení dysfunkce revaskularizací, pokud je tloušťka stěny ≥ 5 mm, zlepšení je velmi pravděpodob-

né. Specifická testu není velká (24–28 %), proto je nutné vyšetření ověřit ještě dalším testem (dobutaminovou echokardiografií nebo scintigrafií) (14).

Scintigrafie

Využívá k zobrazení několika druhů izotopů. Nejčastěji se používají 201 Thallium a Technecium-99m sesta-MIBI (derivát isonitrátu Tc). Obraz se registruje pomocí rotující kamery (SPECT - single photon emission computed tomography), ta mnoha pohledy dovolí za pomoci počítače znázornění ve třech rovinách. Tak se zrekonstruuje trojrozměrný obraz srdce. Thallium je dobře vychytáváno zdravou tkání, vstupuje do buněk, při námaze se vychytá ještě zvyšuje, současně je pomalu vyplavován (wash-out). Pokud je vychytávání thallia sníženo během zátěže, ale přesto dojde k jeho extrakci během následujících 3–4 hodin, jedná se o viabilní tkáň (proces zvaný redistribuce). V nekrotické a jizevnaté tkáni se izotop nevychytává vůbec. Reinjekce izotopu po 24 hodinách zvýší senzitivitu i specifitu vyšetření. Tc-99m sesta MIBI je izotop o vyšší energii, což umožňuje lepší kontrast, na rozdíl od thallia se neredistribuuje. Protože prochází do mitochondrii pasivně, je možné podstoupit zobrazení v delším časovém intervalu po i. v. aplikaci izotopu než u thalliové scintigrafie.

Magnetická rezonance (MRI)

Má vysokou rozlišovací schopnost, nezatěžuje nemocné zařízením, ale je to metoda velmi nákladná. I zde se dá použít inotropní stimulace k rozlišení viability tkáně. MRI doplněné kontrastem (gadolinium) velmi dobře ozřejmí perfuzi myokardu. Poslední pokroky v této technologii díky MRI spektroskopii za využití atomů vodíku, fosforu, sodíku a draslíku umožňují zobrazit buněčný metabolismus. Stále je spíše experimentální metodou.

Každá z uvedených metod má svá omezení. Dobutaminová echokardiografie není tak senzitivní (84 %), má tendenci podceňovat oblasti viability. Není schopna zobrazit všechny vyšetřované segmenty zvláště u některých pacientů. Naopak je metodou nejvíce specifickou, a proto má nejvyšší předpověď hodnotu. Navíc je lehce dostupná a není drahá.

Thalliová scintigrafie je také ve srovnání se stress PET méně senzitivní, občasné fixní defekty, které by neměly svědčit pro viabilní tkáň, se přesto zlepšily vaskularizací. Není schopna rozlišit endokardiální a epikardiální viabilní myokard.

PET je velmi senzitivní, zátěžový PET až 97 % (11), hlavním jeho omezením je cena vyšetření a jeho dostupnost. Nedovede rozlišit endo a epikardiální oblasti viability.

Tabulka 1. Sensitivita a specifita jednotlivých zobrazovacích metod

zobrazovací metoda	senzitivita	specifita
F-18 FDG PET (PET mismatch)	88 %	73 %
dobutaminová echokardiografie	84 %	81 %
dob. ECHO s bifázickou křivkou	80 %	90 %
Tl-201 SPECT klid-redistribuce	90 %	54 %
Tl-201 SPECT reinjekce	86 %	47 %
Tc-99m sestaMIBI SPECT	83 %	69 %

MRI je metodou budoucnosti, umožňuje podat informace o funkci a metabolismu zároveň, dokonale zobrazuje strukturu tkání. Cena vyšetření je však astronomická.

Mnohé studie, které zkoumaly 3 testované techniky – dobutaminové ECHO, scintigrafii a PET – mezi nimi neznamenaly statisticky signifikantní rozdíly v určení viability v souvislosti s indikací k revaskularizaci. Tam, kde není vyšetření PET dostupné, lze zvýšit senzitivitu kombinací echokardiografie a Thallium SPECT (tabulka 1. – zpracováno podle Bax et al (7), zkratky v textu).

Klinický význam detekce hibernujícího myokardu

Narůstající počet pacientů s ischemickou kardiomyopatií znamená velký klinický problém. Redukovaná ejekční frakce LK (EF LK) pod 40 % s sebou přináší velmi špatnou prognózu, pokud jsou pacienti léčeni jen konzervativně. Potenciální reverzibilita chronické dysfunkce LK revaskularizací u této skupiny pacientů představuje nesmírně důležitou klinickou rozvahu. Chirurgická revaskularizace bypassem zaznamenala zlepšení přežití a funkčního stavu za dramatického zvýšení ejekční frakce LK u nemocných s redukovanou EF LK (18). Zda ale revaskularizovat všechny je předmětem debat kvůli relativně vysoké peri a postoperační mortalitě a morbiditě. Právě zde se hraje svoji roli vyšetření existence hibernujícího myokardu charakterizovaného svojí schopností funkční reverzibility. Detekce viabilního myokardu, tj. myokardu ve stadiu hibernace, tak může předpovídat klinický benefit z revaskularizace. Nadále zlepšované perkutánní a minimálně invazivní techniky revaskularizace mohou snížit riziko výkonnosti u těchto pacientů.

V prvních studiích viability myokardu bylo demonstrováno, že u pacientů s ischemickou kardiomyopatií podstupujících revaskularizaci je množství viabilní tkáně v korelaci se zlepšením symptomů po zákroku (8). Tento fakt byl potvrzen i dalšími studiemi. K detekci byly použity metody dobutaminového ECHO, scintigrafie nebo PET. V některých studiích bylo popsáno i zlepšené celkové přežití pacientů. Tento náález nebyl ale potvrzen všemi studiemi, ale jde vesměs o studie malého počtu pacientů z jednotlivých center.

V několika studiích byl popsán zvýšený výskyt infarktu myokardu, srdeční zástavy a smrti u pacientů s ischemickou kardiomyopatií, u nichž byl detekován hibernující myokard, ale kteří byli léčeni pouze konzervativně. Smrt byla nejčastěji náhlá, což vedlo k hypotéze, že hibernující segmenty mohou mít sklon k arytmiím. Bylo navrženo, že pacienti s viabilní tkání benefitují pouze z invazivního přístupu (9).

V tomto roce byla zveřejněna metaanalýza 24 studií zabývajících se detekcí viabilní tkáně a současně udávajících přežití zahrnutých pacientů s ischemickou kardiomyopatií. Zkoumala celkové množství 3 088 pacientů s ejekční frakcí $32 \pm 8\%$ sledovaných po dobu 25 ± 10 měsíců. K detekci viability byly opět použity ECHO, scintigrafie a PET. Celkem 35 % pacientů podstoupilo revaskularizaci, zbylých

65 % bylo léčeno konzervativně. U 42 % pacientů byly detekovány oblasti viabilní tkáň. Mezi těmito pacienty ti, kteří podstoupili revaskularizaci, měli roční mortalitu 3,2 %, zatímco u těch, kteří byli léčeni pouze medikamentózně, činila roční mortalita 16 %. *Toto reprezentuje téměř 80 % relativní redukci rizika smrti pro pacienty léčené invazivně.* U pacientů bez prokázané viabilní tkáň se roční mortalita významně nelišila (7,7 % pro revaskularizační skupinu vs. 6,2 % pro farmakologickou skupinu), i když o něco vyšší mortalita je u skupiny podstupující invazivní výkon. Dále u pacientů s průkazem viabilní tkáň byl popsán vztah nepřímé úměry mezi EF LK a redukcí rizika smrti revaskularizací, tj. čím se snižuje EF, tím se zvyšuje prospěch revaskularizace. Naproti tomu žádný prospěch z revaskularizace nebyl popsán u pacientů bez detekce viabilní tkáň za jakékoliv hodnoty EF LK. Tato analýza jasně ukázala vztah mezi revaskularizací a zlepšeným přežíváním pacientů s ischemickou kardiomyopatií, u kterých byla detekována viabilní tkáň. Naopak žádný benefit z revaskularizace nebyl zaznamenán u těch pacientů, kde nebyly nalezeny známky viabilní tkáň (2).

Tématem stále probíhajících debat je, jak velké množství hibernující tkáň je potřeba, aby bylo dosaženo klinicky významného zlepšení. Bývá citováno 20 % (5), ale i 50 % vyšetřovaných segmentů (17). Realita asi bude někde mezi tím. V jedné studii, která přímo vztahovala masu viabilní tkáň k efektu na EF LK po revaskularizaci, bylo popsáno signifikantní zlepšení EF LK při detekci 4 a více viabilních segmentů, tj. cca 30 % LK (po 3 měsících od revaskularizace byl popsán nárůst EF LK o 7 %, funkční NYHA třída klesla z 3,2 na 1,6) (6).

V případě pacientů s chronickou nemocí koronárních arterií přináší detekce viabilní tkáň také cenné informace co se týče předpokládaného prospěchu z revaskularizace.

V diagnóze viability myokardu **u akutního infarktu myokardu** nejsou k dispozici zatím přesná kritéria. Jestliže platí pro chronickou stabilní anginu, že při PET vyšetření ložiska hypoperfundovaná, ale metabolicky aktivní svědčí pro viabilní tkáň, u akutního IM byly zaznamenány ložiska nekrózy, které se později staly jizvami, které přesto byly metabolicky aktivní. Tento nálezn byl způsoben do nekrózy infiltrujícími neutrofily metabolizujícími glukózu (15). Tudiž u akutního IM zvýšená metabolická aktivita definovaná vychytem FDG při PET může nastat jak u viabilní, tak neviabilní tkáň. Vhodnější může být echokardiografické vyšetření s dobutaminem k určení kontraktilní rezervy a kontrastní ECHO k detekci mikrovaskulární integrity.

U pacientů po infarktu myokardu se jeví jako velmi úspěšná dobutaminová echokardiografie v určení těch pacientů, kteří by mohli benefitovat z revaskularizace. Pokud při nízkých dávkách dobutaminu dojde ke ztlušťování stěny myokardu, které přetrvává i přes vysoké dávky dobutaminu, nejspíše dojde ke spontánnímu znovuobnovení funkce. Na druhé straně zhoršení funkce buď během malých dávek nebo následující zhoršení ve vysokých dávkách po přechodném zlepšení při nízkých dávkách implikuje, že ke znovuobnovení kontraktilní funkce bude nutná revaskularizace.

Schéma 1. Navržený algoritmus k určení, kdo z pacientů se srdečním selháním bude benefitovat z revaskularizace



Závěr

Nyni již nikdo nepochybuje, že detekce viabilního myokardu hraje velmi důležitou úlohu v klinickém rozhodování, jak dále postupovat u pacientů s ischemickou kardiomyopatií. U těch, kde byla nalezena viabilní tkáň a kteří následně podstoupí revaskularizaci, dochází ke zlepšení kontraktilní funkce, úlevě od symptomů a, jak bylo nedávno potvrzeno, i k prodloužení života. Stručně řečeno: nálezn viabilní tkáň v dostatečném množství u ischemické kardiomyopatie je indikací k revaskularizaci (angioplastikou nebo bypassesem). Ti, u kterých se nedá viabilní tkáň prokázat, mohou být ušetřeni rizika nemalé operační morbidity a mortality, protože jim revaskularizace žádný prospěch nepřinese. Byl navržen algoritmus k určení pacientů s chronickým srdečním selháním, kteří by měli mít prospěch z revaskularizace (17) (schéma 1). K detekci hibernujícího myokardu se používá zátěžová echokardiografie, scintigrafie, pozitronová emisní tomografie, nověji magnetická rezonance. Hlavně dobutaminová echokardiografie je dostupným vyšetřením, které nemá sice nejvyšší senzitivitu ve srovnání s PET, ale je velmi specifické. Výzkum nadále probíhá v oblasti molekulární biologie k lepšímu pochopení procesu hibernace, zlepšení metod detekce a jasnější definici množství potřebné hibernující tkáň ke zlepšení funkce myokardu.

Z materiálů prezentovaných během přednáškového cyklu Controversies in Cardiology při Cardiovascular Institute, The Mount Sinai Medical Center, NYU.

Literatura

1. Alfridi I, et al. Dobutamine Echocardiography in Myocardial Hibernation: Optimal Dose and Accuracy in Predicting Recovery of Ventricular Function After Coronary Angioplasty. *Circulation* 1995; 91(3): 663-670.
2. Allman KC, Shaw LJ, et al. Myocardial Viability Testing and Impact of Revascularization on Prognosis in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction: A Meta-Analysis. *JACC* 2002; 39: 1151-1158.
3. Al-Mohammad A, Mahy IR, et al. Prevalence of hibernating myocardium in patients with severely impaired ischaemic left ventricles. *Heart* 1998; 80(6): 559-564.
4. Al-Mohammad A, Norton MY, et al. Can the surface electrocardiogram be used to predict myocardial viability? *Heart* 1999; 82(6): 663-667.
5. Auerbach MA, et al. Prevalence of myocardial viability as detected by positron emission tomography in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Circulation*, 1999; 99: 2921-2926.
6. Bax JJ, Poldermans D, et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *JACC* 1999; 34: 163-169.
7. Bax JJ, Wijns W, et al. Accuracy of Currently Available Techniques for Prediction of Functional Recovery After Revascularization in Patients With Left Ventricular Dysfunction Due to Chronic Coronary Artery Disease: Comparison of Pooled Data. *JACC* 1997; 30: 1451-1460.
8. Di Carli MF, et al. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 3436-3444.
9. Eitzman D, et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *JACC* 1992; 20: 559-565.
10. Fallavollita JA, et al. Regional alterations in SR Ca²⁺-ATPase, phospholamban and HSP-70 expression in chronic hibernating myocardium. *Am J Heart Circ Physiol* 1999; 277: H1418-1428.
11. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ, et al. Efficacy of coronary angioplasty for the treatment of hibernating myocardium. *Heart* 1999; 82: 210-216.
12. Galiuto L and Illiceto S. Myocardial Contrast Echocardiography in the Evaluation of Viable Myocardium After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81(12A): 29G-32G.
13. Heusch G and Schultz RU. The biology of Myocardial Hibernation. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2000; 10: 108-114.
14. La Canna G, et al. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of noninvasive tests, singly and in combination, for diagnosis of hibernating myocardium. *Eur Heart J* 2000; 21: 1358-1367.
15. Mesotten L, et al. PET radiopharmaceuticals used in viability studies in acute myocardial infarction: a literature survey. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 3-6.
16. Pagano D, et al. Effects of coronary revascularization on myocardial blood flow and coronary vasodilator reserve in hibernating myocardium. *Heart* 2001; 85: 208-212.
17. Pagano D, Townend JN, Bonser RS. What is the role of revascularization in ischaemic heart failure. *Heart* 1999 81: 8-9.
18. Shah BR, et al. Revascularization improves survival in ischemic cardiomyopathy regardless of electrocardiographic criteria for prior small-to-medium myocardial infarcts. *Am Heart J* 2002; 143: 111-117.
19. Wijns W, Vatner SF and Camici PG. Hibernating Myocardium. *N Engl J Med* 1998; 339: 173-181.