

Digital subtraction angiography による局所心筋灌流の定量的評価

Quantitative assessments of regional myocardial perfusion by digital subtraction angiography

池田 久雄
芝尾 敬吾
葉 昌義
田辺 章弘
島松 昌由
冷牟田浩司
大北 泰夫
杉 健三
古賀 義則*
宇津 典彦*
戸嶋 裕徳

Hisao IKEDA
Keigo SHIBAO
Masayoshi YOH
Akihiro TANABE
Masayoshi SHIMAMATSU
Kouji HIYAMUTA
Yasuo OHKITA
Kenzo SUGI
Yoshinori KOGA*
Fumihiko UTSU*
Hironori TOSHIMA

Summary

Regional myocardial perfusion was evaluated by computerized washout analysis of digital subtraction angiography (DSA) images. Diatrizoate meglumine (76% Urografin), 2 to 3 ml, was manually injected into the left main coronary artery. For 26 patients with ischemic heart disease (IHD), 14 patients with cardiomyopathy, and eight patients with normal coronary angiograms, DSA images of myocardial perfusions were obtained in the right anterior oblique projection. These were digitized into an image-processing computer. Time-density curves were constructed in four segments of the left ventricle perfused by the left anterior descending coronary artery (LAD) and the contrast decay half-lives ($T^{1/2}$) were calculated from the decay phases of the curves, using mono-exponential least square fits.

The mean $T^{1/2}$ was significantly longer in patients with 75% or more LAD narrowing than in those with normal coronary arteries. By contrast, patients with 50% or less LAD narrowing had $T^{1/2}$ comparable to those with normal coronary arteries. In patients with IHD, there was a significant curvilinear relationship of $T^{1/2}$ with percent stenosis of the LAD. This indicates that a decrease in regional myocardial flow develops rapidly in coronary stenosis of 70-80% or more.

In patients with comparable coronary stenosis, $T^{1/2}$ was significantly longer in the asynergic regions than in those with normal wall motion, but $T^{1/2}$ was shorter in regions perfused by collateral vessels. These findings indicate that left ventricular contraction and collateral flow could contribute to regional

久留米大学医学部 第三内科
*同 循環器病研究所
久留米市旭町 67 (〒830)

The Third Department of Internal Medicine and
*Institute of Cardiovascular Disease, Kurume University, School of Medicine, Asahi-machi 67, Kurume 830

Received for publication December 5, 1984; accepted January 22, 1985 (Ref. No. 29-33)

myocardial perfusion. In addition, patients with hypertrophic and dilated cardiomyopathy had prolonged $T^{1/2}$ despite normal coronary angiograms, suggesting abnormalities in intramural coronary arteries.

Thus, $T^{1/2}$ derived by computerized washout analysis of DSA myocardial image proved to be a useful index for quantitative evaluation of regional myocardial perfusion.

Key words

Digital subtraction angiography

Regional myocardial perfusion

Contrast decay half-life ($T^{1/2}$)

はじめに

局所心筋灌流動態は冠動脈疾患のみならず、各種心疾患において極めて重要な病態診断情報であり、実験的には従来から電磁流量計¹⁾や microsphere 法²⁾などを用いて詳細に検討されて来た。しかし臨床的には krypton³⁾, xenon^{4,5)}などによる radioisotope 法が用いられて来たが、これは放射性物質を使用するための特別な施設と検出器を必要とし、我が国では一般化するに到っていない。最近、これに代って持続熱希釈法^{6,7)}が用いられつつあるが、本法では全冠血流量や前壁領域の血流量(大心静脈血流量)は測定し得ても、例えば冠狭窄部位における局所心筋灌流は評価し得ない。したがって各種心疾患における局所心筋灌流動態やその臨床的意義に関しては、なお不明な点が少ない。

一方、digital subtraction angiography (DSA) は、静脈系からの造影剤注入によって動脈系の画像を得るために開発されたものであるが、その他に videodensitometry 法を用いて DSA 像の画像解析を行なうことにより、機能的かつ定量的評価が可能である特徴を有する。その特性を応用し、本研究では、冠動脈造影により得られた左冠動脈領域の DSA 心筋イメージの濃度情報をコンピューター解析し、局所心筋灌流の定量的評価を試みた。

対 象

対象は久留米大学第三内科に入院し、精査を行った虚血性心臓病 26 例、肥大型心筋症 11 例、拡張型心筋症 3 例、対照群 8 例の計 48 例(男性 40

例、女性 8 例)である。なお虚血性心臓病では狭心症 8 例、心筋梗塞 18 例で、このうち前壁梗塞 15 例、下壁梗塞 3 例であった (Table 1)。

全例に冠動脈造影を施行し、対照群及び心筋症群では冠動脈病変がないことを確認した。虚血性心臓病の左冠動脈狭窄度は中樞、末梢部を問わず、最も強い狭窄部において、AHA 基準に従い分類し、また冠動脈狭窄実測径も併せて測定した。局所壁運動異常も AHA 基準に従い、冠側副血行路は定性的に、1) good, 2) poor 及び 3) none に分類した。

方 法

1. 作像手順

検討に用いた DSA 装置は東芝製 Digiformer-X (DFP-02A 型) で、撮影は super pulse image mode (30 フレーム/秒) で施行した。DSA による心筋イメージは、選択的左冠動脈造影施行時に、第 1 斜位で患者を吸気相で呼吸停止させ、造影剤

Table 1. Subjects

	No. of cases	Sex (M/F)	Age (yr)
Control	8	5/3	48.0±11.7
IHD	26	25/1	51.4±7.4
Angina	8	8/0	55.0±7.1
MI	15	17/1	50.0±7.4
Anterior	15	17/1	50.0±7.4
Inferior	3		
HCM	11	8/3	33.4±15.2
DCM	3	2/1	43.0±2.6

IHD=ischemic heart disease; MI=myocardial infarction; HCM=hypertrophic cardiomyopathy; DCM=dilated cardiomyopathy.

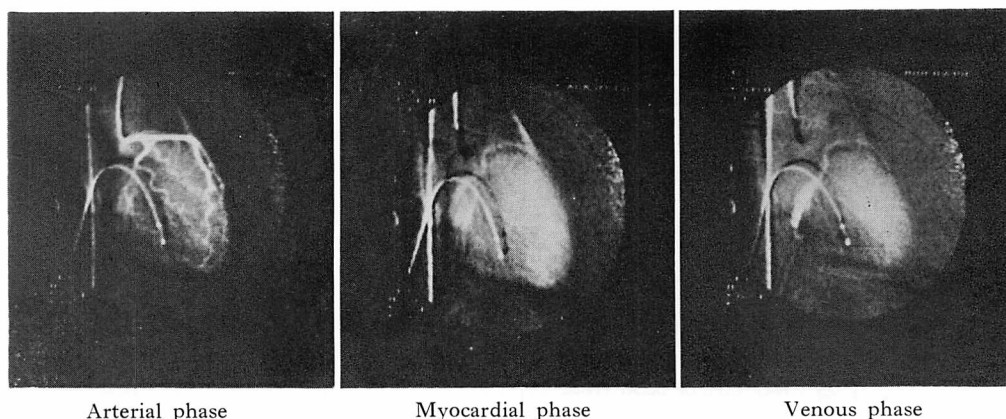


Fig. 1. Digital subtraction angiography (DSA) images of arterial (left), myocardial (center) and venous (right) phases in the right anterior oblique projection.

Diatrizoated meglumine (76% Urografin) of 2 to 3 ml is injected manually into the left main coronary artery and DSA images are serially obtained at 30 frames/second.

注入2~3秒前から20秒間撮影した。なお造影剤は76% Urografin, 平均2~3 mlを注入した。

Fig. 1に得られた動脈相, 心筋相, 静脈相の経時的なDSA画像を示す。通常の冠動脈造影法に比べ, 造影剤は少量であるにもかかわらず, コントラスト分解能の優れた画像が得られ, 明瞭な心筋相が観察された。

2. 画像解析

画像解析には核医学データ処理装置として開発された東芝製GMS-55A解析装置を使用した。まず, DSA装置で得られたデジタル信号をD/A変換し, アナログ信号としてVTRに収録した。そして収録したVTR像を再度インターフェイスを通じてA/D変換し, その448画面をイメージメモリー(リアルタイムにして約15秒)として, 画像解析装置に転送した(マトリックスサイズ64×64/1画面, 濃度情報としては8ビット256段階/1画素)。転送後, **Fig. 1**に示した心筋相の拡張期像で**Fig. 2**左に示すように左室を8分割し, ROI-4が心尖部に一致するように関心領域(ROI)を設定した。したがって左冠動脈支配領域はROI-1からROI-4に相当し, ROI-1は心基部, ROI-2, 3は前壁側壁部, ROI-4は心尖部と

考えられ, 今回はこの4分画で検討した。そして各分画ごとに**Fig. 2**右のような時間-濃度曲線を作成した。この時間-濃度曲線では造影剤濃度が心拍ごとに上昇し, ピークに達した後, 次第に消失していく様子が観察される。そこでこのカーブの下行脚を指数関数で近似して, 造影剤濃度がピーク値と注入前のベースラインの差の1/2に減少するまでの消失時間($T^{1/2}$)を算出⁸⁾し, この値を局所心筋灌流の指標とした。なお指数関数近似後の曲線が無限大に近くなる例や, 徐脈で指数関数近似に問題がある例は, 今回の検討から除外した。

結 果

$T^{1/2}$ と冠狭窄度との関係を**Fig. 3**に示す。75%以上の冠狭窄群では, 対照群および50%以下の冠狭窄群に比べ, 各分画で有意な $T^{1/2}$ の延長が認められた。一方, 50%以下の冠狭窄群と対照群との間には, 心基部領域を除き, 統計学的に有意差はみられなかった。なお心基部領域の $T^{1/2}$ は, 他の領域に比べ, より強い延長が認められたが, これはcoronary sinus flowが影響したものと考えられた。さらに冠動脈狭窄の程度との関係を詳細に検討するために, 冠動脈の実測径を

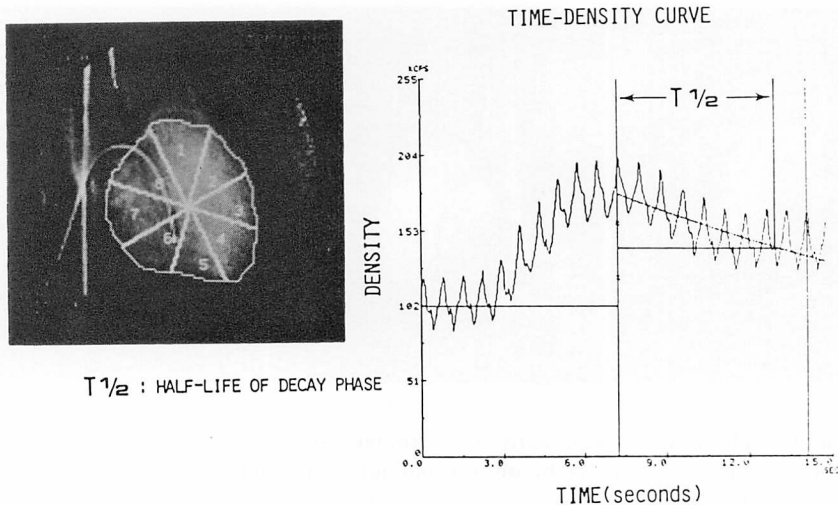


Fig. 2. Computerized time-density curve analysis of myocardial digital subtraction angiogram (DSA).

DSA image of myocardial perfusion is digitized by an image-processor and time-density curve is constructed in the 4 segments of the left ventricle perfused by the left anterior descending coronary artery. Contrast decay half-life ($T^{1/2}$) is calculated from the decay phase of the curve using a mono-exponential least square fit.

測定し, $T^{1/2}$ と比較した (Fig. 4). なお $T^{1/2}$ の値は関心領域 1 から 4 までの平均値で表現し, 図中の gray zone は対照群の $\text{mean} \pm 2\text{SD}$ を示す. その結果, 冠狭窄の程度が強くなるにつれ $T^{1/2}$ は延長し, 特に冠狭窄が 70% から 80% になると, 急速にその延長が観察され, 両者の間に $r=0.82$ と良好な curvilinear な関係が認められた.

虚血性心臓病で, 局所心筋灌流に影響を及ぼす因子としては, 冠狭窄度の他に, 局所壁運動異常と冠側副血行路が考えられる. そこで冠狭窄の程度を AHA 基準に従い, 50% 以下, 90% 以下, 及び 99% から 100% の 3 群に分類し, 心尖部の局所壁運動異常の有無と $T^{1/2}$ の関係を検討した. その結果, Fig. 5 のように冠狭窄が同程度であっても, 局所壁運動異常を有する例ではより著明に $T^{1/2}$ の延長がみられ, 局所壁運動異常を呈する例の $T^{1/2}$ は 8.1 ± 2.1 秒と, これを有しない例 ($T^{1/2} = 5.6 \pm 1.6$ 秒) との間に $p < 0.01$ の有意差が認められた. また図中, ※印で示した症例は, 有効な冠側副血行路が観察された症例であるが, これら

の例の $T^{1/2}$ は 7.7 ± 1.5 秒で, 冠側副血行路を認めない例の $T^{1/2}$ (9.4 ± 2.1 秒) に比べ, より短縮する傾向を示した. なお $T^{1/2}$ が 9.5 秒の例は, 側副血行路は見られるものの, その発達が悪かった例である.

次に肥大型心筋症 11 例および拡張型心筋症 3 例の各分画における $T^{1/2}$ を, 対照群と対比して検討した. なお関心領域 1 は冠静脈洞血流の影響を受けるため, 検討から除外した. 心筋症群では肥大型, 拡張型共に明らかな冠動脈病変は認めないにもかかわらず, Fig. 6 のように, 各分画で $T^{1/2}$ の延長する例が少なからず認められ, 対照群との間に有意差を認めた. したがって, 本症においても局所心筋灌流動態の異常が示唆され, これは冠細小動脈病変によるものと推測された.

考 察

1. 局所心筋灌流の指標としての $T^{1/2}$

最近開発された DSA 装置では, X 線テレビの電気信号を A/D 変換し, 対数増幅後, 画像間の

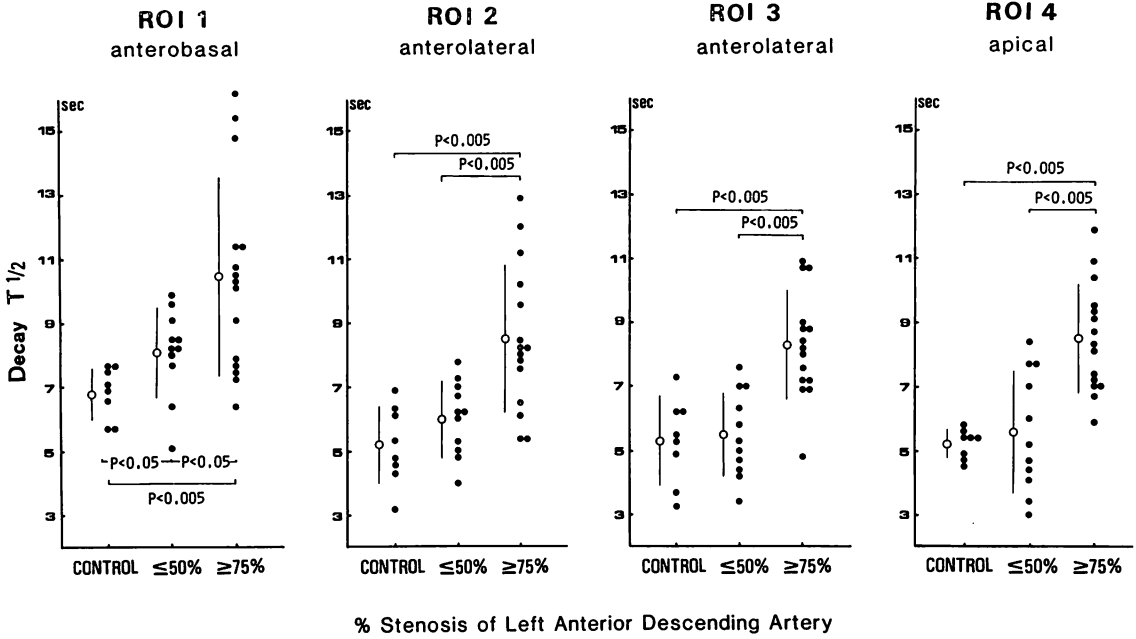


Fig. 3. The relationship between $T^{1/2}$ and degree of the left anterior descending coronary artery (LAD) stenosis.

Mean $T^{1/2}$ is significantly longer in patients with LAD narrowing of 75% or more than in those with normal coronary arteries. In contrast, patients with LAD narrowing of 50% or less have $T^{1/2}$ comparable to that in cases with normal coronary arteries.

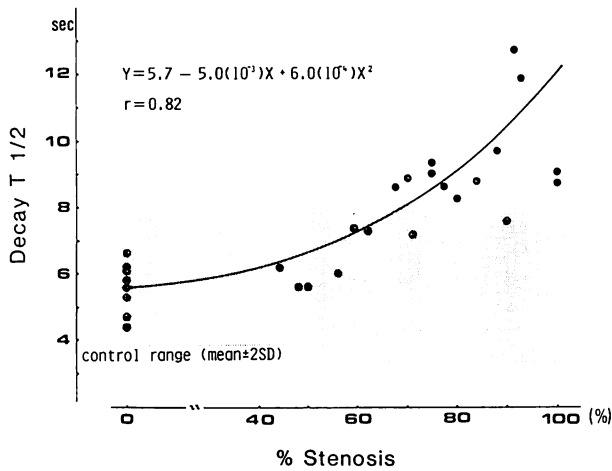


Fig. 4. Relationship between $T^{1/2}$ and percent stenosis of the left anterior descending coronary artery.

A significant curvilinear relationship is observed between these indices, indicating that a decrease in myocardial perfusion appears in coronary stenosis of 70–80% or more.

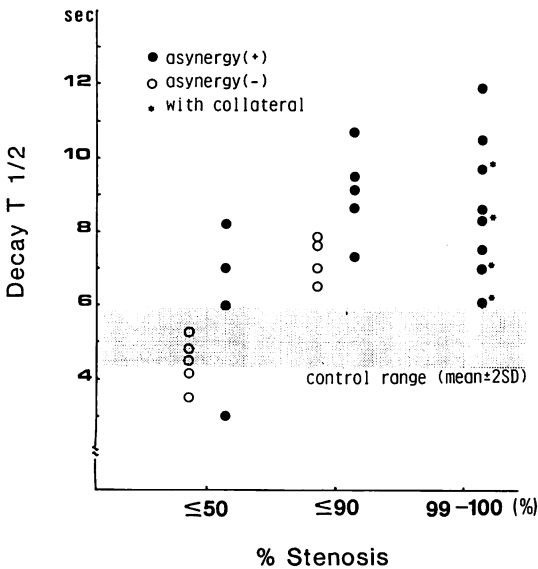


Fig. 5. Effect of asynergy and collateral flow on $T^{1/2}$.

$T^{1/2}$ is significantly longer in patients with asynergy than in patients with normal wall motion despite the same degree of coronary stenosis. In the cases of coronary stenosis of 99% or more, $T^{1/2}$ is shorter in patients with collateral vessel than in those without it.

加算, 減算, 濃度変換などのコンピューター処理を行い, 画像の形態的診断のみならず, videodensitometry 法を用い, その濃度情報の変化を定量解析するというような, 機能的な診断も可能になってきた. 我々も左室 phantom を作製し, 基礎的検討を行ない, その容量変化と濃度情報の変化との間に良好な直線相関があることを確認しており⁹⁾, DSA 画像の濃度情報の変化は, 十分信頼し得るものと考えられた. そこで本研究では DSA で得られた心筋イメージに関心領域を設定し, まず一心拍における時間-濃度曲線を作成した. このようにして得られた一心拍における時間-濃度曲線は, 従来より報告されている冠血流パターンにきわめて類似した^{10,11)}が, この分析からは心筋灌流の指標は見出し得なかった. その原因としては, 1) 現在, 我々が使用している DSA 装置には, 心電図などの生体情報の入力装置がな

く, 正確な時相分析が出来ないこと, 2) 得られた時間-濃度曲線は心容量の変化に伴う background 値の影響など, 多くのアーチファクトが混在していることが考えられた. このように DSA 心筋イメージの一心拍における濃度変化の解析から, 心筋灌流の定量的評価は, 現段階では困難であるものと考えられた.

一方, 従来より, 種々の標識物質による心筋の通過時間や消失時間をもって, 局所心筋灌流状態の評価が試みられている. Bernstein ら¹²⁾は水素電極を用い, また Sarelus ら¹³⁾は蛍光標識した赤血球の心筋内通過時間を用いて, 心筋灌流動態を評価し, また Cannon ら⁴⁾や Holman ら⁵⁾は xenon の心筋内からの洗い出し時間が, 局所心筋灌流の程度と良く相関したことを報告している. 最近, Maurer ら¹⁴⁾や Ten Cate ら¹⁵⁾はコントラストエコー法を用い, 心筋内コントラスト強度の時間経過をコンピューター解析し, 対照群に比べ, 冠動脈狭窄群では有意に心筋内通過時間が延長したと報告している. さらに Maurer ら¹⁶⁾は心筋内コントラスト通過時間をコントラストエコー法と DSA 法と比較し, 両方法での心筋内通過時間が良く近似したと報告している. したがって局所心筋灌流の定量的評価を行なう場合, 現状ではコントラスト剤や造影剤濃度の絶対値や一心時相での変化をもって評価するよりも, 時間経過に伴う相対的变化を用いた方がより妥当であると考えられる. そこで本研究では DSA 法により得られた心筋イメージに関心領域を設定し, 各分画ごとに作成した時間-濃度曲線において, 造影剤濃度がピーク値の 1/2 になるまでの時間 ($T^{1/2}$) を算出し, これを指標として, 局所心筋灌流動態の定量的評価を行なった.

2. 虚血性心臓病と $T^{1/2}$

虚血性心臓病においては, 当然, まず冠狭窄の程度が局所心筋灌流量の第 1 の規定因子と考えられる. 実験的には, 従来より, 冠狭窄の程度と冠血流量との関係は種々検討されており¹⁾, 一般に安静時には冠狭窄が 80 から 90% に達すると, 急

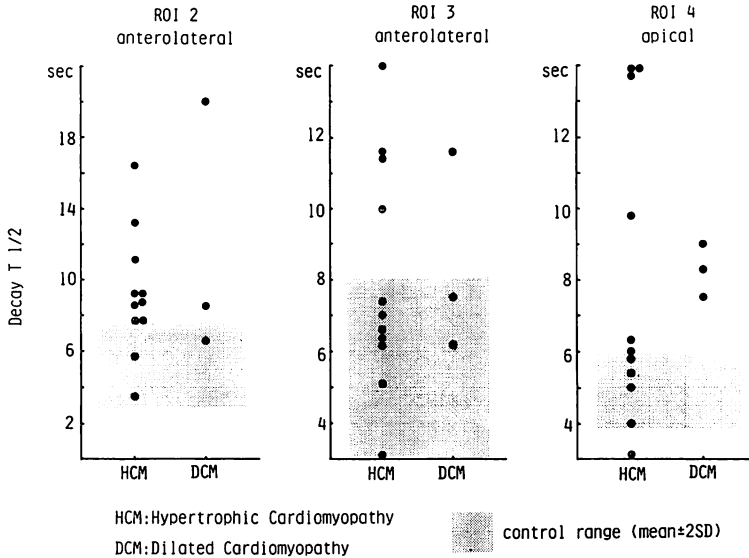


Fig. 6. Patients with hypertrophic and dilated cardiomyopathy showing longer $T^{1/2}$ than those with normal coronary arteries, despite normal artery angiogram.

激に冠血流量が低下すると報告されている。本研究でも、75%以上の有意冠狭窄群では、各分画で有意に $T^{1/2}$ は延長したが、一方、対照群と50%以下の冠狭窄群との間には有意差を認めなかった。更に詳細に冠動脈径を実測し、 $T^{1/2}$ との関係を検討してみると、 $T^{1/2}$ は冠狭窄が強くなるにつれ延長し、特に冠狭窄が70から80%になると、急速にその延長がみられ、両者の間に良好なcurvilinearな関係が見られた。しかし本研究では、2~3 ml といえ、少量の造影剤を使用しており、このため反応性充血の影響を考慮する必要がある。Gouldら¹⁾は実験的に冠狭窄の程度と冠血流量との関係を検討し、安静時冠血流量の低下は冠狭窄が80%から90%で出現し、また造影剤注入による反応性充血時には、50%前後の冠狭窄で冠血流量は低下し始め、70%で急速に低下すると報告している。本研究の結果でも冠狭窄70%から80%前後で局所心筋灌流の低下が出現しており、これは反応性充血時の従来の報告とほぼ一致しているものと思われ、したがって本法は、局所心筋灌流の評価法として、極めて有用である

と考えられた。

第2の局所心筋灌流の規定因子は心筋収縮動態と考えられ、最近の超音波クリスタル法を用いた検討でも、冠血流減少度と心筋収縮動態には相関があるという報告が多い¹⁷⁻¹⁹⁾。そこで本研究では、虚血性心臓病で最も局所壁運動異常を認めやすい心尖部領域での $T^{1/2}$ と、局所壁運動異常との関係を検討した。その結果、冠狭窄が同程度であっても、局所壁運動異常を認める例では $T^{1/2}$ が有意に延長した。このことは局所心筋収縮動態が $T^{1/2}$ 、すなわち局所心筋灌流に関与していることを示す所見と考えられる。一般に拡張期に心筋外冠動脈から流入してきた心筋内血液は、収縮期に筋内心圧が加わり、冠静脈に流出して行くと言われており^{10,20)}、本研究でも、冠静脈での時間-濃度曲線は、収縮にピークを有する phasic pattern を示した。したがって、局所壁運動異常が存在すれば、冠静脈系に対する心筋収縮による血液の squeezing 効果¹⁰⁾が減少し、局所心筋灌流が低下するものと推測され、このため時間-濃度曲線はなだらかになり、造影剤濃度の消失時間 ($T^{1/2}$) が

延長したものと考えられた。

冠側副血行路の有無と $T^{1/2}$ の関係の検討では、高度冠狭窄例でも冠側副血行路を認める例では、認めない例に比べ、 $T^{1/2}$ はより短縮する傾向を示した。もちろん本研究では左冠動脈に選択的に造影剤を注入しており、右冠動脈からの側副血行路を介する血流は造影剤を含まない。このため側副血行路からの血流は、局所心筋内の造影剤濃度を希釈する。しかし心筋からの造影剤の消失速度は、その希釈度とは無関係に、狭窄中枢部からと側副血行路からの血流量により決定されるものと考えられる。したがって、造影剤を含まない血流が混入して来ても、 $T^{1/2}$ は、狭窄中枢部からの血流と、側副血行路を介する血流を合わせた局所心筋灌流を的確に反映し得るものと考えられる。以上より、今回の結果は、冠側副血行路が局所心筋灌流に有効に寄与していることを示す所見と解された。また冠側副血行路を認めても、その発達が良い例では $T^{1/2}$ も延長しており、冠側副血行路の良・不良が大きく局所心筋灌流に影響を及ぼすものと推測された。従来、冠側副血行路の有用性についての検討は、心機能や局所壁運動の指標をもって評価されて来た²¹⁾が、この様に $T^{1/2}$ は、定性的にしか把握し得なかつた局所心筋灌流動態の定量評価を可能とし、ことに冠側副血行路などの詳細な検討に有用と考えられた。しかし今回は症例が少なく、今後、更に検討を重ねたい。

3. 特発性心筋症と $T^{1/2}$

肥大型および拡張型心筋症の $T^{1/2}$ を対照群と対比した結果では、心筋症群では明らかな冠動脈病変は認められなかったにも関わらず、 $T^{1/2}$ は各 segment で有意に延長した。肥大型心筋症では、剖検例で、50% の例に冠細小動脈病変が見られることが報告されており²²⁾、最近、これが胸痛、運動時の ST 下降などと関連した重要な所見であるものと注目されている^{23,24)}。今回の検討で、肥大型心筋症では、前壁側壁部領域で 59%、心尖部領域で 55% の症例で $T^{1/2}$ の延長がみられ、冠細小動脈病変を反映した所見と解された。今後、

肥厚部位や臨床病態との関係など更に検討して行きたい。拡張型心筋症でも同様に、冠細小動脈病変²⁵⁾や spasm の関与²⁶⁾が示唆されている。もちろん本症では、前述のような $T^{1/2}$ に対する心筋収縮の低下の影響を考慮する必要があるが、本法はこのような非冠動脈疾患の局所心筋灌流の評価にも有用と思われ、更に症例を重ねて検討する必要があると考えられた。

ま と め

DSA で得られた心筋イメージを用いて、分画ごとに時間-濃度曲線を作成し、造影剤濃度が 1/2 に減少するまでの時間 ($T^{1/2}$) を算出し、局所心筋灌流動態の定量的評価を行なった。

1. $T^{1/2}$ は冠狭窄が強くなるにつれ延長し、両者の間に良好な curvilinear な関係が見られた。特に冠狭窄が 70 から 80% 以上になると、急速に $T^{1/2}$ が延長し、局所心筋灌流の低下が出現するものと考えられた。

2. 冠狭窄が同程度であっても、左室 asynergy を呈する例での $T^{1/2}$ はより延長し、左室心筋収縮が局所心筋灌流に関与しているものと考えられた。

3. 冠側副血行路を認める例は、認めない例に比べ、 $T^{1/2}$ はより短縮する傾向が見られた。したがって、冠側副血行路は局所心筋灌流に有効なものと推測された。

4. さらに $T^{1/2}$ は、心筋症などの非冠動脈疾患の局所心筋灌流異常の評価にも有用と考えられた。

要 約

Digital subtraction angiography (DSA) を用い、冠動脈造影時の左室心筋内の造影剤濃度変化をコンピューター解析し、局所心筋灌流の指標を求め、局所心筋灌流動態の定量的評価を試みた。

対象は虚血性心臓病 26 例、肥大型心筋症 11 例、拡張型心筋症 3 例、対照群 8 例である。選択的左冠動脈造影法は 76% Urografin, 平均 2~3 ml を

用い、第1斜位にて撮影した。得られた DSA 左室心筋像に関心領域を設定し、各分節ごとに時間-濃度曲線を作成した。そしてカーブの下行脚を指数関数で近似し、造影剤濃度が 1/2 に減少するまでの時間 ($T^{1/2}$) を局所心筋灌流の指標とした。

$T^{1/2}$ と冠狭窄度との検討では、75% 以上の冠狭窄群では、対照群及び 50% 以下の冠狭窄群に比べ、各分節で $T^{1/2}$ は有意に延長した。一方、50% 以下の冠狭窄群と対照群との間には有意差はなかった。さらに $T^{1/2}$ と実測した冠動脈径との検討では、両者は curvilinear な関係で、冠狭窄が 70~80% になると急速に $T^{1/2}$ が延長し、局所心筋灌流の低下が出現するものと考えられた。

$T^{1/2}$ を用い、局所心筋収縮が局所心筋灌流に及ぼす影響を検討した。その結果、冠狭窄が同程度であっても、左室 asynergy を呈する例では、より強い $T^{1/2}$ の延長がみられ、局所心筋収縮が局所心筋灌流に関与しているものと考えられた。

冠側副血行路との検討では、冠側副血行路を認める例の $T^{1/2}$ は冠側副血行路を認めない例の $T^{1/2}$ に比べ、より短縮する傾向を示した。したがって冠側副血行路は局所心筋灌流に有効に寄与しているものと推測された。

さらに肥大型および拡張型心筋症の $T^{1/2}$ を対照群と対比した結果では、心筋症群では明らかな冠動脈病変は認めなかったにも拘わらず、 $T^{1/2}$ は各分節で有意に延長し、冠細小動脈病変を反映した所見と解された。

なお本研究に用いた DSA 装置は日本自転車振興会昭和 58 年度公益事業補助金により購入された。

文 献

- Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW: Physiologic basic for assessing critical coronary stenosis. *Am J Cardiol* **33**: 87, 1974
- Armstrong WF, Mueller TM, Kinney EL, Tickner EG, Dillon JC, Feigenbaum H: Assessment of myocardial perfusion abnormalities with contrast-enhanced two-dimensional echocardiography. *Circulation* **66**: 166, 1982
- Selwyn AP, Force G, Fox K, Jonathan A, Steiner R: Patterns of disturbed myocardial perfusion in patients with coronary artery disease: Regional myocardial perfusion in angina pectoris. *Circulation* **64**: 83, 1981
- Cannon P, Sciacca R, Fowler D, Weiss D, Schmidt D, Casarella W: Measurement of regional myocardial blood flow in man: Description and critique of the method using Xenon-133 and a scintillation camera. *Am J Cardiol* **36**: 783, 1975
- Holman BL, Cohn PF, Adams DF, See JR, Roberts BH, Idoine J, Gorlin R: Regional myocardial blood flow during hyperemia induced by contrast agent in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* **38**: 416, 1976
- Fuchs RM, Brinker JA, Maugham WL, Weisfeldt ML, Yin FCP: Coronary flow limitation during the development of ischemia: Effect of atrial pacing in patients with left anterior descending coronary artery disease. *Am J Cardiol* **48**: 1029, 1981
- Wilson JR, Martin JL, Untereker WJ, Laskey W, Hirshfeld JW: Sequential changes in regional coronary flow during pacing-induced angina pectoris: Coronary flow limitation precedes angina. *Am J Cardiol* **107**: 269, 1984
- Cohen LS, Elliott WC, Gorlin R: Measurement of myocardial blood flow using Krypton 85. *Am J Physiol* **206**: 997, 1964
- Utsu F, Ikeda H, Koga Y, Shibao K, Shimamatsu M, Furuta Y, Ohkita Y, Sugi K, Toshima H: Computer videodensitometry of digital subtraction angiography for measurement of the cardiac volume. *Kurume Med J* **31**: 317, 1984
- Tillmanns H, Ikeda S, Hansen H, Sarma JSM, Fauvel JM, Bing RJ: Microcirculation in the ventricle of the dog and turtle. *Circulat Res* **34**: 561, 1974
- Chlian WM, Marcus ML: Phasic coronary blood flow velocity in intramural and epicardial coronary arteries. *Circulat Res* **50**: 775, 1982
- Bernstein H, Skelton R, Gol H, Irving D, Corday E: Myocardial transit time: A new technic for evaluating coronary circulation. *Am J Cardiol* **9**: 777, 1962
- Sarelius I, Duling B: Direct measurement of microvessel hematocrit, red cell flux, velocity, and transit time. *Am J Physiol* **243**: H1018, 1982
- Maurer G, Ong K, Haendchen R, Torres M, Tei

- C, Wood F, Meerbaum S, Shah P, Corday E: Myocardial contrast two-dimensional echocardiography: Comparison of contrast disappearance rates in normal and underperfused myocardium. *Circulation* **69**: 418, 1984
- 15) Ten Cate FJ, Drury JL, Meerbaum S, Feinstein JNS, Shah PM, Corday E: Myocardial contrast two-dimensional echocardiography: Experimental examination at different flow levels. *J Am Coll Cardiol* **3**: 1219, 1984
- 16) Maurer G, Whiting J, Ong K, Torres M, Wood F, Pfaff JM, Drury JM, Meerbaum S, Corday E, Swan HJC: Computerized washout analysis of simultaneous two-dimensional echocardiographic and digital angiographic myocardial contrast opacification. *J Am Coll Cardiol* **1**: 645, 1983 (abstr)
- 17) Vatner SF: Correlation between acute reduction in blood flow and function in conscious dogs. *Circulat Res* **47**: 201, 1980
- 18) Gallagher KP, Kumada T, Koziol JA, McKown MD, Kemper WS, Ross J Jr: Significance of regional wall thickening abnormalities relative to transmural myocardial perfusion in anesthetized dogs. *Circulation* **62**: 1266, 1980
- 19) Nakamura Y, Hayashi J, Mori H, Ogawa S, Ohsuzu F, Takahashi M, Hattori S, Hirokawa M: The changes in pattern of myocardial shortening by reduction of regional coronary blood flow. *Jpn Heart J* **21**: 225, 1980
- 20) Tomonaga G: Evaluation of phasic blood flow velocity in great cardiac vein by laser doppler method. *J Jap Coll Angiol* **23**: 243, 1983 (in Japanese)
- 21) Levin DC: Pathways and function of the coronary collateral circulation. *Circulation* **50**: 831, 1974
- 22) James TN, Marshall TK: De subitaneous mortibus: XII. Asymmetrical hypertrophy of the heart. *Circulation* **51**: 1149, 1975
- 23) Goodwin JF: An appreciation of hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Med* **68**: 797, 1980
- 24) Pasternac A, Nobel 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
- 25) Opherck D, Schwarz F, Mall G, Manthey J, Baller D, Kubler W: Coronary dilatatory capacity in idiopathic dilated cardiomyopathy: Analysis of 16 patients. *Am J Cardiol* **51**: 1657, 1983
- 26) Factor SM, Sonnenblick EH: Hypothesis: Is congestive cardiomyopathy caused by a hyper-reactive myocardial microcirculation (microvascular spasm)? *Am J Cardiol* **50**: 1149, 1982