

## 急性心筋梗塞における責任冠動脈内圧測定の意義：慢性期左室機能の回復に関与する因子の検討

## Clinical Significance of Pressure Measurement in the Infarct-Related Coronary Artery in Acute Myocardial Infarction: Evaluation of Variables Predicting Recovery of Left Ventricular Function in the Convalescent Stage

上村 竜太  
高山 守正  
関戸 司久  
木内 要  
高野 照夫

Ryota UEMURA, MD  
Morimasa TAKAYAMA, MD  
Morihiisa SEKIDO, MD  
Kaname KIUCHI, MD  
Teruo TAKANO, MD, FJCC

### Abstract

Early reperfusion and good antegrade flow are essential in restoring better regional left ventricular function in acute myocardial infarction, but they do not always correlate with the extent of recovery. This study evaluated coronary circulation using the new "pressure wire" technique to measure the direct pressure of the coronary circulation including antegrade and collateral flow before and after reperfusion in patients with acute myocardial infarction, and to clarify the influence of these variables on recovery of left ventricular function in the convalescent stage.

Fifty six consecutive patients with first acute myocardial infarction underwent percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) for totally occluded or severely narrowed infarct-related lesion and evaluation of coronary circulation using pressure wire. Left ventriculography was analyzed at 1 month after the onset in 41 patients. Treatment variables including reperfusion time, reperfusion modality, Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) grade after PTCA, and pressure wire variables were compared with parameters of left ventricular function.

Reperfusion time was not related to regional wall motion evaluated by the SD chord of left ventriculography in the infarcted zone. Pressure wire measurements showed a correlation between fractional flow reserve measured after PTCA and infarcted regional wall motion ( $r = 0.558, p < 0.01$ ). Patients with infarct-related lesion in the right coronary artery showed the magnitude of left ventricular regional wall motion was related to fractional collateral flow reserve ( $_{\max}Q_c/Q_n$ ) during PTCA ( $r = 0.768, p < 0.05$ ), but no such relationship was observed in patients with infarct-related lesion in the left anterior descending artery. Fractional flow reserve measured after PTCA varied widely in patients with the same TIMI flow grade, so did not vary with it.

The pressure wire technique enables assessment of the collateral circulation distal to infarct-related lesion quantitatively before reperfusion in patients with acute myocardial infarction. The fractional flow reserve derived by coronary pressure after reperfusion was significantly related to the recovery of regional wall motion in the infarcted area in the convalescent stage. The fractional flow reserve after reperfusion with PTCA is a better parameter than TIMI flow grade for predicting recovery of regional left ventricular function after myocardial infarction.

—J Cardiol 2000; 35(4): 247-255

日本医科大学付属病院 集中治療室, 第一内科: 〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5

Division of Coronary and Intensive Care Unit, The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo

Address for reprints: UEMURA R, MD, Division of Coronary and Intensive Care Unit, The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Sendagi 1-1-5, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603

Manuscript received August 19, 1999; revised December 10, 1999; accepted December 13, 1999

## Key Words

■ Myocardial infarction, treatment (acute)  
 ■ Angioplasty      ■ Ventricular function

■ Coronary circulation (coronary pressure)  
 ■ Tech assessment (pressure wire)

## はじめに

急性心筋梗塞の梗塞責任冠動脈への再灌流治療に経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) 療法が導入されたが、バルーン形成術では再灌流に成功しても再閉塞が5-15%に、慢性期再狭窄は25-45%に認められた<sup>1-3)</sup>。最近はステント留置が普及し、再閉塞、再狭窄の頻度も低下し、慢性期左室機能の回復により長期予後の改善に寄与している<sup>4)</sup>。再灌流療法は再灌流までの時間が短く、かつ十分な梗塞責任冠動脈の血流を確保することが死亡率の減少に極めて重要とされる<sup>5,6)</sup>。しかし、同一再灌流時間で、かつ再灌流後の Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 分類が同じⅢ度の血流であっても、慢性期左室機能は一定でない。加えて冠閉塞時の側副血流<sup>7,8)</sup>、発症前からのプレコンディショニング効果<sup>9)</sup>、open artery theoryに代表される再灌流後の冠灌流量<sup>10,11)</sup>や残存する心筋虚血<sup>12)</sup>などが、虚血心筋の障害とその回復に関係し、慢性期左室機能を左右すると考えられている。

最近、開発された pressure wire は、0.014 inch の太さのワイヤーに圧マノメーターが装着されていて、冠動脈内に直接挿入し、冠動脈病変末梢での冠灌流圧の定量評価を可能とする。本研究は、これを用いて急性心筋梗塞急性期の PTCA 治療前後における梗塞責任冠動脈の血行動態を評価し、再灌流治療前後の冠血行動態と慢性期の左室機能の回復度との関係を検討することである。

## 対象と方法

### 1. 対象の臨床背景と初期治療

本研究の対象は、1997年1月-1998年12月に当施設に入院した急性心筋梗塞361例のうちで、初回梗塞であり、かつ冠動脈造影で内径狭窄率が90%以上と診断され、急性期にPTCAが行われ、その前後に pressure wire による冠血行動態が評価された連続56例のうち、慢性期に左室造影が施行された41例とした。対象患者の臨床背景を Table 1 に示した。

急性心筋梗塞の診断は、30分以上続く胸痛発作、心電図で隣接する2誘導以上でのST上昇、心臓超音波検査での局所壁運動異常、血清クレアチンキナーゼ値が正常上限の2倍以上であることにより判定された。

対象患者は全例に酸素吸入、抗血小板薬が投与され、ヘパリンは5,000Uの1回静注後に200U/kg/24hrを持続静注し、加えてニトログリセリンを0.2-0.5 μg/kg/minで持続静注した。血栓溶解療法施行例ではチソキナーゼ1,440×10<sup>4</sup>Uの静注が用いられた。緊急または急性期冠動脈造影で認められた狭窄率90%以上の梗塞責任冠動脈に対してはヘパリン5,000Uを追加後、PTCAを施行した。

対象とした41例を梗塞責任冠動脈の再灌流様式により分類すると、自然再灌流11例、血栓溶解療法による再灌流7例、完全閉塞に対するPTCA施行23例であった。PTCAの施行では発症後24時間以内のTIMI分類0-I度に対するPTCAは16例、発症後24時間以内のTIMI II-III度に対するPTCAは8例、発症後24時間を超えたPTCAは17例に認められ、24時間以降に行った17例のうち7例は完全閉塞例であった。

再灌流時間は自覚症状の発症から再灌流までの時間とし、自然再灌流例や血栓溶解療法例での再灌流の評価は自覚症状の消失、心電図上ST上昇の緩和、再灌流性不整脈のいずれか複数の出現により判定された。PTCAによる再灌流の評価は造影上、TIMI II度以上への改善とした。

### 2. Pressure wire による冠内圧測定

0.014 inch 冠動脈用圧センサー付ガイドワイヤー (Radi Medical Systems 製) をオーバーザワイヤー型 PTCA バルーンに通し、病変末梢部へ挿入し、最大血管充血時 (アデノシン三リン酸を右冠動脈に25 μg、左冠動脈に50 μg 注入した20-30秒後) に、冠動脈入口部圧 (ガイディングカテーテル圧, Pa)、狭窄部末梢圧 (pressure wire 圧, Pd)、右心房圧 (Pv) を測定した。つぎにバルーンを病変部で60秒間拡張し、拡張30秒後に再び上記3部位の圧を測定した。この場合のPdは

**Table 1 Patient characteristics**

Number of patients	41
Age (yr, mean ± SD)	62.6 ± 9.9
Sex (male)	35 (85.4%)
Infarct-related lesion	
Right coronary artery	9
Segment 1	3
Segment 2	3
Segment 3	3
Left anterior descending artery	28
Segment 6	12
Segment 7	16
Left circumflex coronary artery	4
Segment 11	2
Segment 12	1
Segment 13	1
Reperfusion	
Spontaneous	11
Thrombolysis	7
PTCA	23

PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Pwと呼ばれ、冠動脈楔入圧を表す<sup>13)</sup>。これらの圧から以下のパラメーターを計算した。

$$\text{Fractional flow reserve (FFR)} = (P_d - P_v) / (P_a - P_v)$$

FFRは充血時の病変部最大血流量と正常部最大血流量の商であり、側副血流を含めた冠動脈狭窄の機能的重症度を表す<sup>14,15)</sup>。

$$\text{Fractional collateral flow reserve (maxQc/Qn)} \\ = (P_w - P_v) / (P_a - P_v)$$

maxQcとは病変部完全閉塞時における補充可能最大側副血流量であり、maxQnは正常部最大血流量を表す<sup>13)</sup>。

### 3. 慢性期左室機能の評価

左室機能の評価は梗塞発症約1ヵ月後の左室造影により行い、左室拡張末期容積係数、左室駆出率を計測した。また梗塞部局所壁運動をセンターライン法で評価し、各chordの値が標準値に比べて-2標準偏差(SD)以下を梗塞部局所壁運動低下と判定し、低下域の平均SD値と低下chord値の総和を求めた<sup>16)</sup>。

### 4. 統計処理

各測定値はいずれも平均±SDで記載し、平均値の

**Table 2 Variables analyzed by multivariate regression**

Treatment variables
1) Reperfusion time
2) Prodomata
3) Reperfusion modality
4) PTCA strategy
5) Mean aortic pressure
6) TIMI grade after PTCA
Pressure wire variables
7) FFR before PTCA
8) maxQc/Qn during PTCA

TIMI=Thrombolysis in Myocardial Infarction classification; FFR=fractional flow reserve; maxQc/Qn=maximal quantification of coronary collateral blood flow/maximal quantification of normal coronary flow (myocardial blood flow)=fractional collateral flow reserve. Other abbreviation as in Table 1.

比較は対応のないt検定、連続変数の相関には単回帰分析、カテゴリ変数には $\chi^2$ 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定とした。さらに急性心筋梗塞での左室機能回復に関与する因子として、Table 2に示す8項目について、重回帰分析による多変量解析を行った。

## 結 果

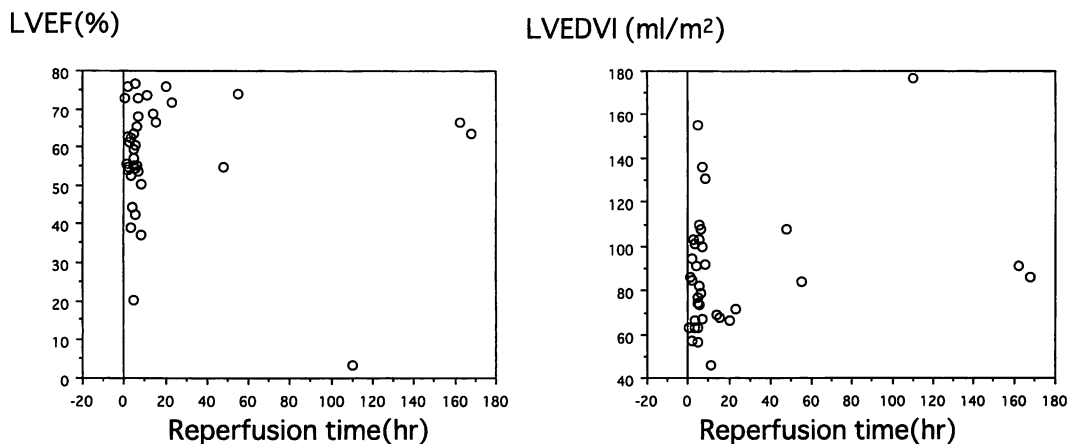
### 1. 再灌流時間と左室機能

再灌流時間の判定が4例で不能であった。37例の再灌流時間の中間値は5.5時間(最小値0.5時間、最大値168時間)であった。Fig. 1に示すように、再灌流時間と左室拡張末期容積、左室駆出率との間には相関関係はなかった。また梗塞部平均SD値、梗塞部低下chordの総和と再灌流時間との間にも相関関係はなかった。

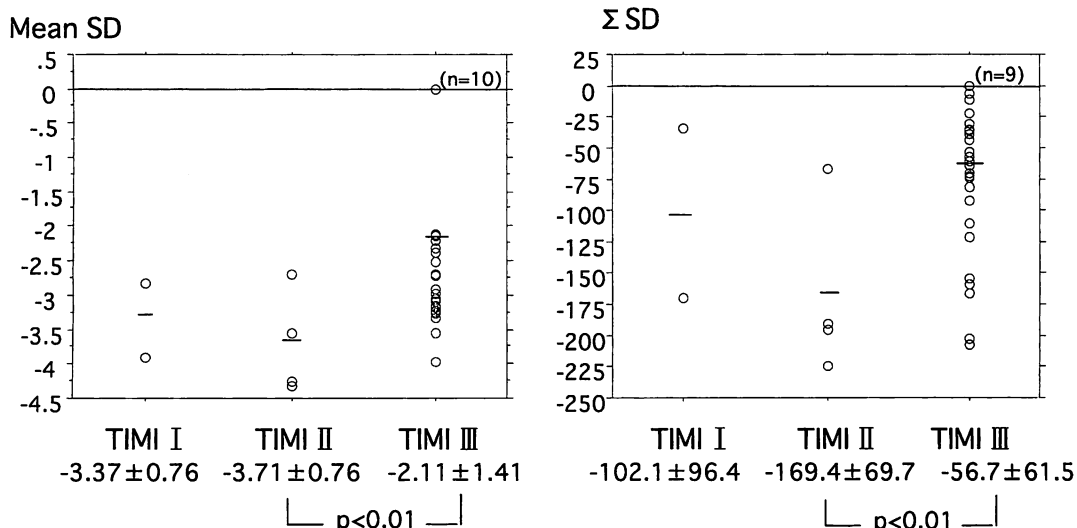
### 2. 再灌流後のTIMI gradeと左室機能

再灌流療法後のTIMI gradeをみると、TIMI I度は2例(I度群)、II度は4例(II度群)、III度は35例(III度群)であった。I度群は病変血管径が小さく、ステント留置が不可能であった。II度群のうち3例がステント留置をされ、狭窄度は25%以下で血行再建は十分であったが、造影剤のrun offが不良であった。

慢性期の梗塞部平均SD値(Fig. 2-左)はTIMI III度群がII度群に比べて有意に高く(-2.11 ± 1.41 vs -3.71 ± 0.76,  $p < 0.01$ )、梗塞部低下chordの総和(Fig. 2-右)もTIMI III度群で有意に高値を示した(-56.7 ±



**Fig. 1 Comparison between left ventricular function and reperfusion time**  
 LVEF = left ventricular ejection fraction; LVEDVI = left ventricular endodiastolic volume index.



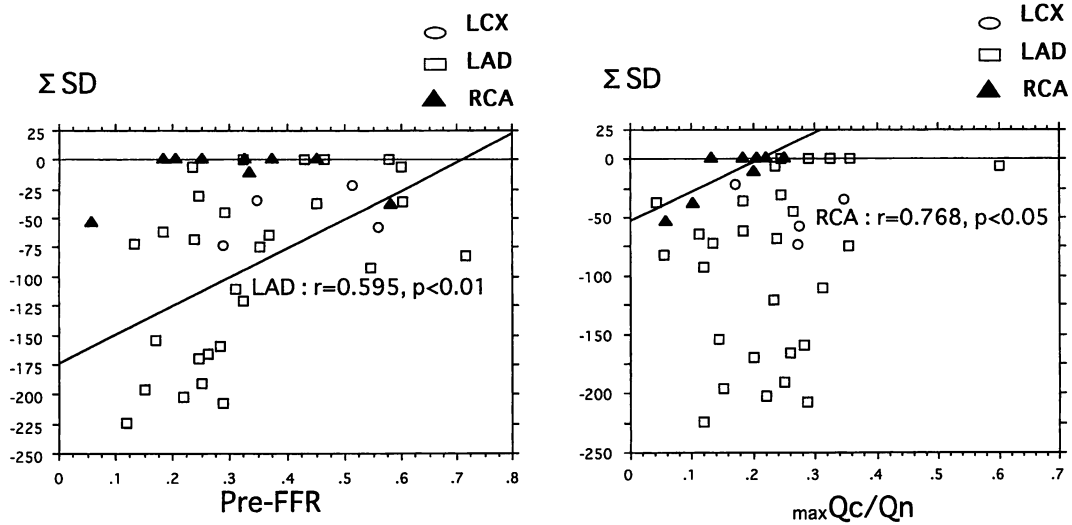
**Fig. 2 Comparison between left ventricular regional wall motion of infarcted area in the convalescent stage and TIMI flow grade after PTCA**  
 Abbreviations as in Tables 1, 2.

61.5 vs  $-169.4 \pm 69.7$ ,  $p < 0.01$ ).

**3. PTCA 前および PTCA 中の冠血行動態と慢性期左室機能**

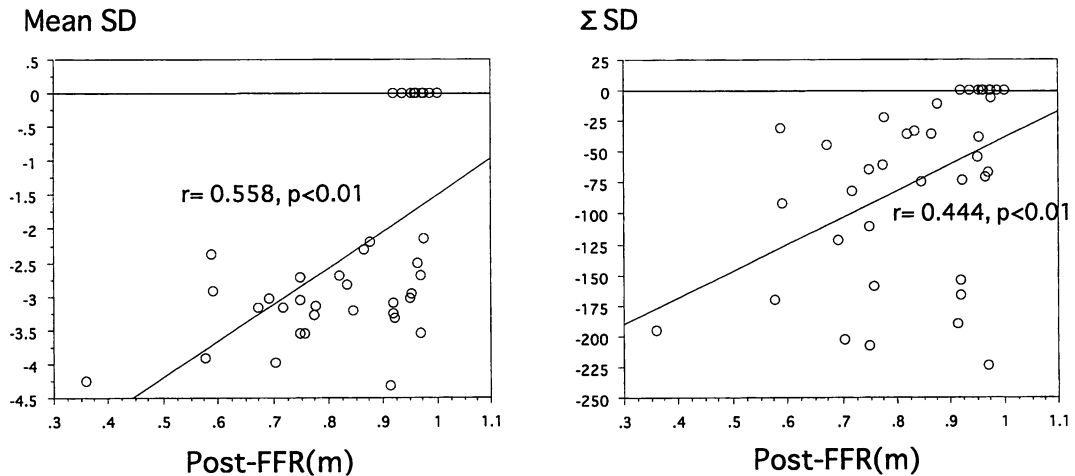
完全閉塞例における PTCA 前の FFR 値は、責任病変へのバルーン拡張による閉塞時の値を用いた。全例における FFR 値の平均は  $0.35 \pm 0.16$ 、PTCA 施行中の  $\max Qc/Qn$  値の平均は  $0.22 \pm 0.10$  であった。PTCA 前の FFR 値、 $\max Qc/Qn$  値のいずれも病変血管による差はなかった。梗塞部への冠灌流圧を示す PTCA 前の FFR 値、完全閉塞時の側副血流を表す  $\max Qc/Qn$  と慢性期左室機能との関係を調べると、Fig. 3 のように、急性

心筋梗塞全例における検討では PTCA 前の FFR 値、 $\max Qc/Qn$  値と慢性期梗塞部局所壁運動との間には相関関係はなかった。しかし病変血管別の検討では、左前下行枝例で PTCA 前の FFR 値と  $\Sigma SD$  の間に有意な相関があり ( $r = 0.595$ ,  $p < 0.01$ )、pre-FFR 0.35 以上の例では全例で  $\Sigma SD$  が  $-100$  以上で、それ未満の例に比べて慢性期の左室壁運動が良好であった ( $p < 0.01$ )。一方、PTCA 中の  $\max Qc/Qn$  値と  $\Sigma SD$  との間には左前下行枝において明らかな関係はないものの、右冠動脈例においては有意な相関関係が認められた ( $r = 0.768$ ,  $p < 0.05$ )。



**Fig. 3 Comparison between left ventricular regional wall motion and intracoronary pressure variables**

LCX = left circumflex coronary artery; LAD = left anterior descending artery; RCA = right coronary artery. Other abbreviation as in Table 2.



**Fig. 4 Comparison between left ventricular regional wall motion and intracoronary pressure variables after PTCA**

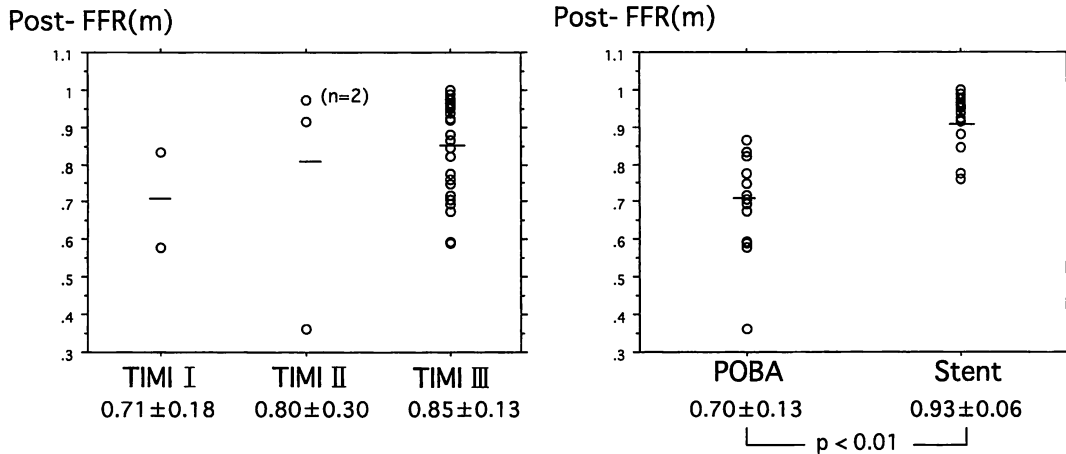
Abbreviations as in Tables 1, 2.

**4. PTCA 後の FFR 値と慢性期左室機能**

PTCA 後に得られた FFR 値の平均は  $0.83 \pm 0.15$  と前の FFR 値より有意に上昇した ( $p < 0.01$ )。PTCA 後の FFR 値と平均 SD 値 ( $r = 0.558, p < 0.01$ )、 $\Sigma$  SD 値 ( $r = 0.444, p < 0.01$ ) は Fig. 4 のように有意な相関を示した。

**5. PTCA 後の FFR 値と TIMI grade**

Fig. 5-左に示すように、TIMI I-III 度の各群間において PTCA 後の FFR 値に差はなかった。複雑病変をも含めた場合、同じ TIMI grade であっても、PTCA 後の FFR 値に大きな偏りが認められた。また、PTCA 後の FFR 値 (Fig. 5-右) はバルーン形成術 (plane old balloon angioplasty: POBA) 群に比べてステント留置群で有意に高値であった ( $0.70 \pm 0.13$  vs  $0.93 \pm 0.06, p <$



**Fig. 5 Comparison between TIMI grade, stent implantation and intracoronary pressure variables after PTCA**  
 POBA = plane old balloon angioplasty. Other abbreviations as in Tables 1, 2.

**Table 3 Multiple regression analysis**

	Regression coefficient	t value	p value
<b>Parameters relating to LVEF</b>			
FFR after PTCA	15.9	0.775	0.445
Reperfusion time	0.08	0.892	0.381
TIMI grade	8.08	1.611	0.119
Reperfusion modality	-7.49	-1.903	0.069
<b>Parameters relating to mean SD</b>			
FFR after PTCA	3.78	2.581	<0.01
Reperfusion time	-0.02	-0.322	0.750
TIMI grade	0.26	0.667	0.511
Reperfusion modality	-0.87	-3.086	<0.01

Abbreviations as in Tables 1, 2, Fig. 1.

0.01). ステント群はPOBA群よりも平均SD値が低値であった(-1.93 ± 1.55 vs -2.94 ± 0.96, p < 0.05).

**6. 慢性期左室機能に関与する因子**

急性心筋梗塞の急性期における8因子(**Table 2**)が慢性期左室機能に及ぼす影響を多変量解析により検定した。慢性期の梗塞部局所壁運動を示す平均SD値と密接に関与する因子は、PTCA後のFFR値と従来から報告されている再灌流手技であり、再灌流時間や再灌流後のTIMI gradeは関与しなかった(**Table 3**)。

**考 察**

**1. Pressure wire による冠動脈内圧測定**

Pressure wireは心筋血管床の最大充血時に正常冠動脈圧と狭窄部末梢の冠灌流圧を測定して、FFRを算出することによって、冠動脈狭窄の機能的重症度が判定できる<sup>14,15</sup>。FFR値が0.75未満の症例では虚血が誘発され、PTCAの適応の決定に有用とされる<sup>17</sup>。一方、PTCAのバルーン拡張中の冠動脈楔入圧からfractional collateral flow reserve(maxQc/Qn)を計算することによって、冠動脈閉塞時最大側副血流圧を定量できる。側副血流の発達は冠動脈狭窄の重症度に左右され<sup>18</sup>、従来

から Rentrop 分類による 4 段階の評価が用いられてきた。バルーン閉塞時の心筋虚血と Rentrop 分類による側副血流との密接な関与が報告されている<sup>19)</sup>。さらに、急性心筋梗塞症例において側副血流の存在は梗塞範囲を縮小するとされる<sup>20)</sup>。バルーン閉塞時の  $\max Qc/Qn$  が高値であれば閉塞時の虚血も軽度であり、その値が 0.24 以上であれば側副血流が十分に安静時虚血は出現しないとされている<sup>21)</sup>。加えて de Bruyne ら<sup>22)</sup>は pressure wire より得られる FFR の値と冠動脈血流速度を測定する flow wire により算出される冠血流予備能などの値を比較し、pressure wire は測定簡便性、数値の再現性、心行動態からの非依存性の点で flow wire による評価より優れ、冠循環を最も鋭敏に示す評価法であるとした。

## 2. 再灌流時間と TIMI flow grade

急性心筋梗塞による急性期死亡の減少と再灌流後の左室機能保持を導く重要な因子は、短い再灌流時間、良好な再灌流血流、再灌流障害の防止の 3 大要素とされる。再灌流時間と予後に関する検討では、2 時間以内の超早期に再灌流が得られた例は梗塞サイズも明らかに小さく<sup>23)</sup>、4 時間以降の例に比べて死亡率の減少も著明と報告されている<sup>5,6)</sup>。しかし、再灌流までの時間が 3-4 時間を過ぎると、梗塞部局所壁運動の改善には心筋代謝需要量<sup>24)</sup>や側副血流<sup>7,8)</sup>などが関与し、再灌流時間との関係は必ずしも密接でないとされる。また、遅延再灌流例においても慢性期左室機能の改善がみられるとの報告も散見する<sup>25,26)</sup>。本研究においても再灌流時間は梗塞部壁運動回復と有意な相関関係が認められなかった。これは対象症例に発症 2-3 時間以内の超早期再灌流例が少ないこと、および遅延再灌流で梗塞部壁運動回復例が複数あったことによると考えられる。

再灌流の成否には TIMI 再灌流分類が現在も広く使われており<sup>27)</sup>、当初は TIMI 0-I 度の血流から II 度になれば梗塞は進展しないとされたが、その後 III 度の血流は II 度に比較して梗塞心筋保護効果が大きいと報告された<sup>28)</sup>。一方、再灌流例の中には PTCA 後の造影により責任病変は良好に開存したが、末梢部への造影遅延を示す例や<sup>29)</sup>、心筋シンチグラムにより灌流欠損が認められる no reflow 現象の存在が示唆されている<sup>30)</sup>。この原因として虚血部微小循環での内皮傷害をはじめ

とする種々の要因が推測され、再灌流後の順行性血流を障害する重大な因子とされる。再灌流直後の flow wire を用いた研究では、心筋コントラストエコー図法により確認された no reflow を呈した梗塞責任血管で、再灌流直後の特徴的な流速波形が報告されている<sup>31)</sup>。本研究でも PTCA 後の TIMI III 度の例は慢性期左室機能の回復が良好であったが、同じ TIMI III 度であっても慢性期左室機能の回復は一定でなく、TIMI 基準による評価の限界が示唆された。また造影遅延の原因が血行再建不十分によるものか、no reflow 現象によるものかの判断は、造影所見のみからでは難しい。

## 3. 再灌流治療における冠血行動態と慢性期左室機能

本研究では再灌流時間のさまざまな 41 例の急性心筋梗塞につき、その急性期に pressure wire による冠血行動態諸値と慢性期左室壁運動が評価された。左室機能の回復に関与する因子として、梗塞前のプレコンディショニング効果や側副血流の程度、さらに TIMI III 度血流の重要性が唱えられているが、これらは半定量評価であり、定量性の高い方法が求められる。梗塞部壁運動の回復に関与する因子を検討したところ、PTCA 後の FFR 値が平均 SD 値と  $r = 0.558$ ,  $p < 0.01$ ,  $\Sigma SD$  とは  $r = 0.444$ ,  $p < 0.01$  と有意な正相関を示した。これは再灌流後の冠灌流圧が良好なほど、慢性期の梗塞部壁運動は回復することを示し、ステント留置例が多く再狭窄がまれであったことも含めて、虚血の再発なく良好な回復を促す要因の一つと考えられた。

一方、PTCA バルーン拡張中の  $\max Qc/Qn$  値については、右冠動脈の責任病変例は 10 例と少数だが、 $\Sigma SD$  との間に正の相関を示し、左前下行枝の責任病変例では関連がなかった。これは PTCA 中の  $\max Qc/Qn$  値で表される側副血流はその絶対値が低いこと、さらに右冠動脈に比べて左前下行枝のような灌流域の広い心筋での突然の血流途絶に対しては側副血流による心筋傷害防止の限界が推測された。

## 4. 本研究の限界と問題点

本研究は pressure wire を用いた冠血行動態の評価が急性心筋梗塞における臨床所見に反映するかどうかを前向きに検討した研究である。しかし、単一施設での限られた症例数での検討であり、かつ超早期の再灌流

例が少なく、今後さらに多数例での検討および心筋シンチグラムなど他の局所血流評価法と比較して結論を得る必要があろう。

## 結 語

急性心筋梗塞の再灌流治療における pressure wire を

用いた冠血行動態の測定は、従来不可能であった梗塞領域の冠動脈床における側副血流の定量評価を可能とした。併せて再灌流治療後のFFRの測定により、これまで梗塞後の左室機能回復に対して用いられてきたTIMI gradeによる半定量評価よりも優れたパラメーターである可能性が示唆された。

## 要 約

急性心筋梗塞における梗塞責任冠動脈への再灌流治療は、死亡率減少に有効と立証されているが、同じ良好な再灌流血流でも慢性期左室機能は一定でなく、その予測法は定まっていない。新手法の pressure wire を用いて冠灌流圧の定量評価を行い、急性心筋梗塞急性期の冠血行動態と慢性期左室機能回復との関係を明らかにした。

初回急性心筋梗塞症例で90%以上の内径狭窄率が認められ、急性期に経皮的冠動脈形成術(PTCA)が行われ、その前後に pressure wire で冠灌流圧を評価した56例のうち、慢性期の左室造影が行われた41例を対象とした。急性期における再灌流時間、再灌流方法、術後TIMI gradeなどの従来慢性期左室機能に関与するとされた6因子と、pressure wire で測定される冠血行動態値の2因子を評価項目とし、慢性期左室造影による左室機能と梗塞部局所壁運動との関係を重回帰分析で検討した。

再灌流時間は慢性期の梗塞部局所壁運動とは関与しないが、再灌流方法は局所壁運動の程度に関与した。一方、pressure wire により得られる諸値では、PTCA後のfractional flow reserve (FFR) 値が梗塞部局所壁運動の程度に最も関与した( $r = 0.558$ ,  $p < 0.01$ )。責任病変が右冠動脈の症例では、PTCA中fractional collateral flow reserve ( $_{max}Qc/Qn$ ) 値が梗塞部局所壁運動と相関した( $r = 0.768$ ,  $p < 0.05$ )が、左前下行枝にこの関係はみられなかった。また同じTIMI gradeでもPTCA後のFFR値は一定でなく、TIMI分類I-III度の各群においてPTCA後のFFR値に差は認められなかった。

Pressure wire は急性心筋梗塞急性期において梗塞責任血管での冠血行動態の定量評価を可能とした。梗塞部壁運動の回復には再灌流直後の冠灌流圧の比重が大きく関与し、その評価には半定量的なTIMI gradeよりも pressure wire で得られるFFR値のほうが良いパラメーターと考えられた。

*J Cardiol* 2000; 35 (4): 247-255

## 文 献

- 1) Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, Vlietstra RE, Strzelecki M, Puchrowicz-Ochocki S, O'Neill WW, for the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group: A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; **328**: 673-679
- 2) The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators: A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; **336**: 1621-1628
- 3) Brodie BR, Grines CL, Ivanhoe R, Knopf W, Taylor G, O'Keefe J, Weintraub RA, Berdan LG, Tchong JE, Woodlief LH, Califf RM, O'Neill WW: Six-month clinical and angiographic follow-up after direct angioplasty for acute myocardial infarction: Final results from the primary angioplasty registry. *Circulation* 1994; **90**: 156-162
- 4) Antoniucci D, Santoro GM, Bolognese L, Valenti R, Trapani M, Fazzini PF: A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: Results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 1234-1239
- 5) Newby LK, Rutsch WR, Califf RM, Simoons ML, Aylward PE, Armstrong PW, Woodlief LH, Lee KL, Topol EJ, Van de Werf F, for the GUSTO-I Investigators: Time from symptom onset to treatment and outcomes after thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1646-1655
- 6) Wilcox RG, von der Lippe G, Olsson CG, Jensen G, Skene AM, Hampton JR, for the ASSET study group: Trial of tissue plasminogen activator for mortality reduction in acute myocardial infarction: Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis (ASSET). *Lancet* 1988; **II**: 525-530



- 7) Milavetz JJ, Giebel DW, Christian TF, Schwartz RS, Holmes DR Jr, Gibbons RJ: Time to therapy and salvage in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 1246–1251
- 8) Behrenbeck T, Pellikka PA, Huber KC, Bresnahan JF, Gersh BJ, Gibbons RJ: Primary angioplasty in myocardial infarction: Assessment of improved myocardial perfusion with technetium-99m isonitrite. *J Am Coll Cardiol* 1991; **17**: 365–372
- 9) Lawson CS: Preconditioning in man: Progress and prospects. *J Mol Cell Cardiol* 1995; **27**: 961–967
- 10) Kim CB, Braunwald E: Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium: The open artery hypothesis. *Circulation* 1993; **88**: 2426–2436
- 11) Welty FK, Mittleman MA, Lewis SM, Kowalker WL, Healy RW, Shubrooks SJ, Muller JE: A patent infarct-related artery is associated with reduced long-term mortality after percutaneous transluminal coronary angioplasty for postinfarction ischemia and an ejection fraction < 50%. *Circulation* 1996; **93**: 1496–1501
- 12) Leung WH, Lau CP: Effects of severity of the residual stenosis of the infarct-related coronary artery on left ventricular dilation and function after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 307–313
- 13) Pijls NH, Bruyne BD: *Coronary Pressure*. Kluwer Academic Publishers, Amsterdam, 1997; pp 60–79
- 14) De Bruyne B, Pijls NH, Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Sys SU, Heyndrickx GR: Transstenotic coronary pressure gradient measurement in humans: In vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 119–126
- 15) Pijls NH, De Bruyne B, Peels K, Van der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek JJ, Koolen JJ: Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1703–1708
- 16) Sheehan FH, Bolson EL, Dodge HT, Mathey DG, Schofer J, Woo HW: Advantages and applications of the centerline method for characterizing regional ventricular function. *Circulation* 1986; **74**: 293–305
- 17) Pijls NHJ, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FALE, Bonnier HJRM, El Gamal MIH: Fractional flow reserve: A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; **92**: 3183–3193
- 18) Piek JJ, van Liebergen RAM, Koch KT, Peters RJG, David GK: Clinical, angiographic and hemodynamic predictors of recruitable collateral flow assessed during balloon angioplasty coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 275–282
- 19) Cohen M, Rentrop KP: Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: A prospective study. *Circulation* 1986; **74**: 469–476
- 20) Rogers WJ, Hood WP Jr, Mantle JA, Baxley WA, Kirklint JK, Zorn GL, Nath HP: Return of left ventricular function after reperfusion in patients with myocardial infarction: Importance of subtotal stenoses or intact collaterals. *Circulation* 1984; **69**: 338–349
- 21) Pijls NHJ, Bech GJW, El Gamal MIH, Bonnier HJRM, De Bruyne B, Van Gelder B, Michels HR, Koolen JJ: Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 1522–1528
- 22) de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NHJ, Heyndrickx GR, Wijns W: Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans: Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation* 1996; **94**: 1842–1849
- 23) Matherly DG, Sheehan FH, Schofer J, Dodge HT: Time from onset of symptoms to thrombolytic therapy: A major determinant of myocardial salvage in patients with acute transmural infarction. *J Am Coll Cardiol* 1985; **6**: 518–525
- 24) Harrison JK, Califf RM, Woodlief LH, Kereiakes D, George BS, Stack RS, Ellis SG, Lee KL, O'Neill W, Topol EJ, and the TAMI Study Group: Systolic left ventricular function after reperfusion therapy for acute myocardial infarction: An analysis of determinants of improvement. *Circulation* 1993; **87**: 1531–1541
- 25) Topol EJ, Califf RM, Vandormael M, Grines CL, George BS, Sanz ML, Wall T, O'Brien M, Schwaiger M, Aguirre FV, Young S, Popma JJ, Sigmon KN, Lee KL, Ellis SG, and the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction-6 Study Group: A randomized trial of late reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; **85**: 2090–2099
- 26) Pfisterer ME, Buser P, Osswald S, Weiss P, Bremerich J, Burkart F: Time dependence of left ventricular recovery after delayed recanalization of an occluded infarct-related coronary artery: Findings of a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 97–102
- 27) The TIMI Study Group: The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; **312**: 932–936
- 28) Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL, Moreno F, Anderson JL, for the TEAM-2 Investigators: Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery?: Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**: 1–10
- 29) Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmaas AD, Carrozza JP Jr, Kuntz RE, Baim DS: Incidence and treatment of 'no-reflow' after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1994; **89**: 2514–2518
- 30) Schofer J, Montz R, Mathey DG: Scintigraphic evidence of the "no reflow" phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1985; **5**: 593–598
- 31) Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, Higashino Y, Okamura A, Masuyama T, Hori M, Fujii K, Minamino T: Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; **94**: 1269–1275