

## Trombolitik Tedavi Alan Akut Miyokard Enfarktüsülü Hastalarda No Reflow Fenomeni: Anjiyografi ve Tc-99m Tetrofosmin Rest Miyokard Perfüzyon Spect ile Erken Dönemde Karşılaştırma

Fevziye Canbaz\*, Tarık Başoğlu\*, Mehmet Elçik \*\*, Banu Kırtıloğlu\*, Murathan Şahin\*,  
Selahattin Albayrak\*, Oktay Yapıcı\*

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp\* ve Kardiyoloji\*\* Anabilim Dalları,  
SAMSUN

Turk J Nucl Med, 2002; 11 (3): 143-149

**ABSTRACT:** Assessment of early myocardial perfusion in infarct related regions has clinical importance in the management of patients. Angiographic no-reflow phenomenon (ANRP), defined as <TIMI (Trombolysis In Myocardial Infarction) III flow without mechanical obstruction, does not always rule out perfusion anomalies in the related myocardial tissue. The aim of our study was to investigate the NRP by comparing angiographic and scintigraphic findings in patients with acute myocardial infarction(AMI) after trombolytic therapy(TT). Eighteen patients with the diagnosis of AMI underwent echocardiography (ECHO), coronary angiography (CA) and rest Tc99m-Tetrofosmin myocardial perfusion SPECT within 4-10 days following TT. The ECHO wall motion score(ECWS) was determined by dividing the sum of segmental motion scores by 16, the total number of segments. The blood flow in the infarct related artery was evaluated visually using TIMI grading system and semi-quantitatively using TIMI-frame count (TFC) method during CA. Scintigraphic perfusion was scored using a 4 grade system in 20 left ventricular segments. A defect score (DS : the sum of perfusion scores) and a defect score index (DSI : DS / number of segments in the infarct related region) were calculated. In six patients meeting the ANRP criteria (TIMI<III), scintigraphic no-reflow (SNRP) was also observed. Five of 12 (42 %) patients having TIMI III (re-flow) had SNRP. In global evaluation, DS was significantly correlated with ECWS and TFC ( $r=0,56, p=0,02; r=0,67, p=0,006$ ). The ECWS and TIMI correlations with DSI were  $r=0,53, p=0,02$  and  $r=-0,61, p=0,007$  respectively. In TIMI III group, DS and ECWS; DS and TFC; DSI and ECWS were moderately correlated ( $r=0,56, p=0,005; r=0,61, p=0,003; r=0,66, p=0,02$ ). There was a significant difference in DSI, ECWS and TFC values between TIMI III and TIMI < III groups ( $p=0,002, p=0,000, p=0,02$ ). Conclusion: Scintigraphic NRP occurs in a non-negligible number of patients presenting with angiographic re-flow following TT. Thus, myocardial SPECT should be routinely performed in patients with TIMI III findings after TT to improve the diagnostic reliability of CA in the evaluation of successful recanalization.

**Key Words:** No-reflow phenomenon, coronary angiography, echocardiography, Tetrofosmin SPECT

**ÖZET:** İnfarkt ile ilgili bölgede miyokardiyal perfüzyonun erkenden değerlendirilmesi hasta planlamasında klinik bir öneme sahiptir. Mekanik obstrüksiyon olmaksızın TIMI(Trombolysis In Myocardial Infarction) < III akım olarak tanımlanan anjiyografik no reflow, ilgili miyokardiyal dokuda her zaman perfüzyon anomalilerini ekarte ettirmez. Çalışmamızda akut MI'lı hastalarda trombolitik tedavi (TT) den sonra no reflow fenomenini anjiyografik (ANRF) ve sintigrafik bulgularla karşılaştırarak incelemek amaçlanmıştır. Metod: Akut MI tanısı alan 18 hastaya TT'yi takiben 4-10 gün içinde ekokardiyografi (EKO), anjiyografi ve Tc-99m Tetrofosmin rest perfüzyon SPECT uygulandı. EKO incelemede her hastada, segmental duvar hareketi değerlerinin toplamının toplam segment sayısı olan 16'ya bölünmesiyle duvar hareket skoru (DHS) hesaplandı. Anjiyografide infarkt ile ilgili arter akımı, vizüel olarak TIMI akım derecesi ve semikantitatif TIMI görüntü sayısı(TGS) esas alınarak belirlendi. Sintigrafik incelemede infarkt ile ilişkili miyokard perfüzyonu 20 segment üzerinden 4'lü skor sistemine göre değerlendirildi. Her bir hastada defekt skoru (DS) (perfüzyon skor toplamı); defekt skor indeksi (DSİ : DS / ilgili arterin beslediği segment sayısı) hesaplandı. Bulgular: Anjiyografik

NRF kriterlerini (TIMI < III) taşıyan 6 hastanın tümünde sintigrafik no-reflow (SNRF) izlendi. Anjiyografide normal akım (TIMI III) tespit edilen 12 hastanın 5'inde (% 42) SNRF saptandı. Genel değerlendirilmede DS'u DHS ve TGS ile anlamlı derecede korelasyon gösterdi ( $r=0,56$ ,  $P=0,02$ ;  $r=0,67$ ,  $p=0,006$ ). DSI'nin DHS ve TIMI ile korelasyon değerleri  $r=0,53$ ,  $p=0,02$  ve  $r=-0,61$ ,  $p=0,007$  bulundu. TIMI III grubunda DS ve DHS; DS ve TGS; DSI ve DHS orta derecede korele idi ( $r=0,56$ ,  $p=0,005$ ;  $r=0,61$ ,  $p=0,003$ ;  $r=0,66$ ,  $p=0,02$ ). TIMI III ve TIMI<III grupları arasında DSI, DHS and TGS değerlerinde anlamlı derecede fark bulunmaktaydı (sırasıyla  $p=0,002$ ,  $p=0,000$ ,  $p=0,02$ ). Sonuç: Sintigrafik NRF trombolitik tedavi sonrası, anjiyografide reflow tespit edilen hastaların önemli bir kısmında görülmektedir. Bu nedenle myokardiyal SPECT, TT tedaviden sonra TIMI III akıma sahip hastalarda, başarılı rekanalizasyon tedavisinin değerlendirilmesinde, koroner anjiyografinin güvenilirliğini artırmada rutin olarak uygulanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** No-reflow fenomeni, koroner anjiyografi, ekokardiyografi, Tetrofosmin SPECT

### Giriş

Akut miyokard enfarktüsü (MI) geçiren hastaların önemli bir kısmında, trombolitik veya mekanik rekanalizasyon tedavileri sonrasında no reflow fenomeni (NRF) gelişmektedir (1-4). No reflow fenomeni anjiyografik (ANRF) ve sintigrafik (SNRF) olarak tanımlanmıştır (5-9). Anjiyografik noreflow fenomeni mekanik obstrüksiyon olmaksızın TIMI (Trombolysis In Myocardial Infarction) sınıflamasına göre infarkt'tan sorumlu epikardiyal arterde 1. veya 2. dereceden akımın olmasıdır. Sintigrafik no-reflow fenomeni ise koroner anjiyografide infarktla ilişkili damarda obstrüksiyon noktasının distaline akım mevcutken ilgili bölgede myokardiyal perfüzyonun yokluğu olarak tanımlanmıştır (6). Patofizyolojik olarak çeşitli inflamasyon medyatörleri ve mekanizmalar tartışılmakla birlikte sonuçta perfüzyon bozukluğu nedeninin mikrovasküler disfonksiyon olduğu kabul görmektedir. Reperfüzyon tedavisi sonrasında mikrovasküler disfonksiyon gelişimi hastalarda kötü prognoz göstergesidir (10). Mikrovasküler fonksiyonun değerlendirilmesinde koroner anjiyografi, ekokardiyografi, doppler-sonografi, magnetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi gibi çeşitli teknikler üzerinde çalışılmaktadır (8). Literatürde SNRF ile ilgili genel olarak çok sınırlı sayıda makale saptanmış olup, antitrombolitik tedavi (TT) sonrasında Tc-99m-Tetrofosmin ile no-reflow fenomeninin değerlendirilmesine ilişkin çalışma bulunamamıştır (3-5). Çalışmamızda akut MI

lı hastalarda TT sonrasında anjiyografik ve sintigrafik no-reflow fenomeninin Tc-99m-Tetrofosmin ajanı kullanılarak karşılaştırılması amaçlanmıştır.

### Gereç ve Yöntem

Akut MI tanısı (10 anterior, 8 inferior) alan ve yaş ortalaması  $56 \pm 11$  olan 14'ü erkek 4'ü kadın 18 hastaya TT'yi (12 hastada streptokinaz, 6 hastada tPA) takip eden 4-10 gün içinde iki boyutlu ekokardiyografi (EKO), koroner anjiyografi ve Tc-99m Tetrofosmin rest perfüzyon SPECT uygulandı.

Ekokardiyografik incelemede parasternal uzun aks, apikal dört boşluk, apikal iki boşluk kardiyak pencereler kullanıldı. Her hastada sol ventrikül segmental duvar hareketleri vizüel olarak 5 derece (1= normal, 2= hipokinezi, 3=akinezi, 4=diskinezi, 5=anevrizma) üzerinden değerlendirildi. Elde edilen toplam değerler 16 sabit sayısına (toplam segment sayısı) bölünmesiyle her bir hastada duvar hareket skoru (DHS) hesaplandı.

Anjiyografik değerlendirmede infarkt ile ilgili arter akımı, TIMI (Trombolysis In Myocardial Infarction) akım sınıflaması (TIMI 0= Perfüzyon yok, TIMI I= Perfüzyon olmaksızın penetrasyon, TIMI II= Parsiyel perfüzyon, TIMI III= Komplet Perfüzyon) ve TIMI görüntü sayısı (TGS: Sine-anjiyografide, infarkt ile ilişkili arterde önceden belirlenmiş sınır işaretine kadar kontrast maddenin ulaşması için geçen görüntü kare sayısı) esas alınarak belirlendi (11,12).

Tüm hastalara koroner anjiyografiden 2 gün sonra 740 MBq Tc-99m Tetrafosmin'in İV. enjeksiyonu sonrası 60.dakikada rest miyokardiyal perfüzyon SPECT uygulandı. SPECT inceleme supine pozisyonda 64x64 matrixde, 1.45 büyütme faktörü kullanarak, her bir frame 25 sn. olacak şekilde 180° lik toplam 64 projeksiyonda gerçekleştirildi. Çalışma çift dedektörlü gama kamera kullanarak paralel delikli, düşük enerjili, yüksek çözünürlüklü kolimatörler ile yapıldı. SPECT incelemede infarkt ile ilişkili myokard perfüzyonu 18 segment koronal kesitlerden (apikal, midventriküler ve bazal düzeylerden anterior, anteroseptal, inferoseptal, inferior, inferolateral ve anterolateral duvarlarda) ve 2 segment tek orta vertikal kesitten (apikal duvarlarda) olmak üzere toplam 20 segment üzerinden yapıldı. Değerlendirmede 4'lü perfüzyon skor sistemi (0=Normal, 1= Hafif hipoperfüzyon, 2= İleri hipoperfüzyon 3= Defekt) kullanıldı. Her bir hastada perfüzyon skor değerleri toplanarak defekt skoru (DS); DS' nun ilgili arterin beslediği toplam segment sayısına bölünmesiyle defekt skor indeksi (DSİ) hesaplandı.

İstatistiksel analizde Spearman Korelasyon ve Mann Whitney-U testleri kullanıldı. P < 0,05 değeri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Anjiyografik incelemede infarktın sorumlu arterin 18 hastanın 8' inde sağ koroner (RCA) , 8' inde sol koroner (LAD) ve 2' sinde sirkumflex (CX) olduğu tespit edildi.

TIMI akım sınıflamasına göre RCA' da 5 hastada TIMI III, 1 hastada TIMI I ve 2 hastada TIMI 0 akım izlendi. İnfarkt ile ilişkili arterin LAD olduğu 5 hastada TIMI III, 1 hastada TIMI II, 1 hastada TIMI I ve 1 hastada TIMI 0 akım görüldü. Lezyonun CX de tespit edildiği 2 hastada ise TIMI III düzeyinde akım saptandı. TIMI görüntü sayısı tüm hastalarda ortalama 47±17 olarak saptandı. (TGS normal değeri<27 görüntü

karesi) Biri anterior diğeri inferior MI olmak üzere sadece 2 hastada infarkt alanında Rentrop sınıflamasında göre 2. dereceden kollateral akım izlendi. Diğer hastalarda kollateral akım mevcut değildi (Rentrop 0) .

Ekokardiyografik incelemede ortalama DHS 1,6 ± 0,5 olarak hesaplandı. Perfüzyon SPECT inceleme sonucu ortalama DS'u 8,8±3,9 , DSİ 1±0,3 olarak hesaplandı.

Anjiyografik kriterlere göre, 18 hastanın 6'sında (% 33) ANRF (TIMI< III) mevcuttu. Anjiyografik NRF kriterlerini taşıyan bu 6 hastanın tümünde infarkt ile ilgili arterin beslediği miyokardiyal alanda perfüzyon defekti mevcuttu (SNRF uyumu %100). Anjiyografide normal akım (TIMI= III) tespit edilen 12 hastanın 5 ' inde (%42) SNRF saptandı. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde % 33 ANRF(6/18)' ye karşın % 61 oranında SNRF (11/18) olduğu saptandı. Genel olarak DS ile DHS ve TGS arasında (r= 0,56, p= 0,02 ; r= 0,67, p= 0,006) iyi derecede korelasyon saptandı. Defekt skor indeksi ile DHS ve TIMI akım sınıflaması arasında (r=0,53, p= 0,02 ; r = - 0,61, p=0,007) korelasyon değerleri anlamlı bulundu . TIMI III akım saptanan hastalarda, DS ile DHSI (r= 0,56, p=0,05) ve TGS (r= 0,61, p= 0,03) ; DSI ile DHS(r=0,66, p= 0,02) arasında orta derecede korelasyon bulundu (Tablo 2).

TIMI değeri III'ün altında olan hasta grubunda SPECT, ekokardiyografik ve anjiyografik bulgular arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

TIMI < III hastalarında saptanan DSI , DHS ve TFC değerleri TIMI III hastalarından anlamlı derecede yüksek bulundu. (1,22 ± 0,28 , 0,90±0,25, p= 0,02 ; 2,05 ± 0,29, 1,40 ± 0,43, p= 0,00 ve 104 ± 49, 32,75± 20 p= 0,02)

**Tablo 1.** Tüm hastaların SPECT, EKO ve anjiyografik bulguları

HASTA NO	SPECT		EKO	ANJİOGRAFİ	
	DS	DSİ	DHS	TIMI	TFC
1	4	0.67	1.2	3	18
2	6	0.67	1.1	3	24
3	6	1	1.3	3	22
4	16	1.45	1.3	3	82
5	9	0.82	1.5	3	48
6	11	1	2.6	3	37
7	10	0.91	1.1	3	56
8	3	0.5	1.2	3	30
9	6	1	1.3	3	14
10	12	1.09	1.8	3	23
11	4	0.67	1	3	17
12	6	1	1.5	3	22
13	12	1.09	2.3	2	139
14	12	1.09	2.3	1	126
15	7	1.17	1.6	1	49
16	10	1.67	2.3	0	-
17	16	1.45	1.9	0	-
18	8	0.89	1.9	0	-

DS: Defekt Skoru, DSI: Defekt Skor İndeksi DHS: Duvar hareket skoru,  
TIMI: Trombolysis In Myocardial Infarction, TFC: TIMI Frame Count

**Tablo 2.** Tüm hastalar ve TIMI=3 grubunda SPECT bulgularıyla anjiyografik ve ekokardiyografik bulguların karşılaştırılması

		TIMI	TGS	DHS
DS	TIMI 0, I,II,III	r=-0,36 p=0,14	r=0,67 p=0,006	r= 0,56 p= 0,02
	TIMI III	-	r=0,61 p=0,03	r= 0,56 p= 0,05
DSI	TIMI 0, I,II,III	r=-0,-61 p=0,007	r= 0,48 p= 0,07	r= 0,53 p= 0,02
	TIMI III	-	r= 0,17 p= 0,58	r= 0,66 p= 0,02

TIMI :Trombolysis In Myocardial Infarction), TGS: TIMI Görüntü Sayısı  
DHS: Duvar hareket skoru DS: Defekt Skoru, DSI: Defekt Skor İndeksi



**Şekil 1.** 76 yaşında anteroseptal MI tanısı alan ve 3. saatte tPA uygulanan erkek hastada koroner anjiyografide LAD'de TIMI III akımına karşın Tc-99m Tetrafosmin rest SPECT çalışmasında anterior, anteroseptal ve septal bölgede perfüzyon defektlerini gösteren koronal ve vertikal kesitler.

(Anjiyografi: LAD'de %70 darlık, TGS= 82 ; EKO-DHSI : 1,3 , SPECT: DS=16, DSI=1,45)



**Şekil 2.** 54 yaşında inferoposterior MI tanısı alan, 1. saatte streptokinaz uygulanan ve anjiyografide RCA'da TIMI I akım saptanan erkek hastanın Tc-99m Tetrafosmin rest SPECT çalışmasında, koronal ve vertikal SPECT kesitlerinde inferior ve bazale yakın inferoseptal bölgede perfüzyon defektleri izleniyor.

(Anjiyografi: RCA'da % 90 darlık, TGS= 49 ; EKO-DHSI: 2,3 ; SPECT: DS= 7 DSI=1,17)

### Tartışma

Akut MI sonrası hastanın prognozunu belirleyen en önemli faktör sol ventrikül fonksiyonlarıdır. Sol ventrikül fonksiyonlarının myokardiyal doku hasarı ile direkt ilişkili olduğu gösterilmiştir (13-14). İnfarktüs sonrasında sol ventrikül fonksiyonlarını büyük ölçüde reperfüzyon tedavisinin başarısı belirler (15). Akut MI'da trombolitik tedavinin amacı infarktten sorumlu arterde erken açıklığı sağlayarak iskemik myokardiyal dokuda nekroz oluşumunu önlemek veya azaltmaktır.

Yapılan çalışmalarda infarktten sorumlu arterde sağlanan TIMI III akımı ile sağkalım arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir (Mortalite oranı: TIMI III akımda: % 4 ; TIMI II akımda: % 7.9 ; TIMI I akımda: % 8,4; TIMI 0 akımda % 9,2) (14-17). Bu nedenle günümüzde trombolitik tedavi etkinliğinin belirlenmesinde birinci derecede kullanılan tam açıklık parametresi TIMI III akımdır. Ancak TIMI III akım her zaman doku düzeyinde etkin bir reperfüzyonun sağlandığı anlamına gelmemektedir. Anjiyografide TIMI III akım görülmesine

rağmen doku perfüzyonunun olmaması myosit hasarının geri dönüşümsüz olduğunu gösterir. No-reflow olarak tanımlanan bu mikrosirkülasyon bozukluğunun patofizyolojisinde öncelikle mikrovasküler yapının bozulması yer almaktadır (5,18-21). İrreverzibl myosit hasarı, reperfüzyon injurisi, bilinmeyen multipl distal embolinin varlığı sorumlu tutulan diğer mekanizmalardır (19).

No-reflow sıklığı vakaların klinik tanımlarının, tanıda kullanılan yöntem ve tanı kriterlerinin farklılığından dolayı çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Anjiyografik NRF tanı kriteri alındığında, no-reflow oranı, stabil anjina pektorisli hastalara yapılan perkütan girişimler sonrasında % 1.5, akut MI' lı hastalara yapılan girişim sonrasında % 25, safen greftlere yapılan girişimsel tedaviden sonra % 4, nativ damarlardaki girişimsel tedaviden sonra ise % 1.7 olarak bulunmuştur (22,23).

Doku perfüzyonu çalışmalarında NRF sıklığı daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Akut MI sonrasında PTCA yapılarak reflow sağlanan hastaların % 32' sinde anjiyografik olarak reperfüzyonun tanısı konduktan sonra intrakoronar Tc-99m MAA enjeksiyonu ile myokardiyal SPECT ile SNRF gösterilmiştir (7). Tc-99m Tetrofosminin IV. kullanılarak akut MI sonrası PTCA yapılan hastalarda SNRF oranı % 43 olarak hesaplanmıştır (5). Miyokardiyal kontrast madde kullanarak

yapılan EKO çalışmalarında NRF sıklığı literatürde % 23-29 oranında belirtilmektedir (24-28). Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile myokardiyal kan akımı ve glukoz utilizasyonu değerlendirilmesi ile TIMI III hasta grubunda NRF sıklığı % 30 oranında rapor edilmiştir. Hastaların çoğunda akut dönemde bölgesel myokardiyal kan akımı ileri derecede bozuk olan bölgelerde, PET NH3 / FDG takip çalışmaları ile canlı myokardın olmadığı gözlenmiştir (29). Görüldüğü gibi doku perfüzyonunu gösteren modalitelerle yapılan çalışmalarda TIMI III akıma sahip olan hastaların önemli bir kısmında no-reflow gösterilmiştir. Bu nedenle reperfüzyonun değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılan anjiyografik TIMI akım sınıflaması reperfüzyon tedavisinin başarısını göstermede yeterli olmamaktadır. Mikrovasküler fonksiyonun değerlendirilmesinde ve dolayısıyla anjiyografik değerlendirmede ortaya konan damar açıklığının miyokard perfüzyonuna ne derecede katkı gösterdiğinin belirlenmesinde doku perfüzyon sintigrafisi günümüzde seçilecek basit ve non-invazif bir yöntemdir. Elde etmiş olduğumuz sonuçların literatürde bulunan çalışma sonuçları ile uyumlu olması, Tc-99m Tetrofosmin ajanının TT sonrası SNRF değerlendirmesinde güvenle kullanılabileceği lehindedir.

Sintigrafik NRF'nin uzun dönem seyrini izlemek için sintigrafik ve anjiyografik takip çalışmaları gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Kitazume H, Iwama T, Kubo I, Ageishi Y, Suziki A. No-reflow phenomenon during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1998; 112:211-215.
2. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmass AD, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS. Incidence and treatment of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 1994; 89:2514-2518.
3. Morishima I, Takahito S, Mokuno S, Taga S, Shimauchi A, Oki Y, Kondo J, Tsuboi H, Sassa H. Clinical significance of no-reflow phenomenon observed on angiography after successful treatment of acute myocardial infarction with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1995; 130:239-243.
4. Abbo KM, Dooris M, Glazier S. No-reflow after percutaneous coronary intervention: Clinical and angiographic characteristics, treatment and outcome. *Am J Cardiol.* 1995; 75: 778-782.
5. Hamada S, Nakamura S, Sugiura T. Early detection of the no-reflow phenomenon in reperfused acute myocardial infarction using technetium-99m tetrofosmin imaging. *Eur J of Nuc Med.* 1999; 26: 208-214.
6. Ishiara M, Sato H, Tateishi H. Attenuation of no-reflow phenomenon after coronary angioplasty for acute myocardial infarction with intracoronary papaverine. *AM Heart J.* 1996; 132: 959-963.

7. Kondo M, Nakano A, Saito D, Shimono Y. Assessment of microvascular no-reflow phenomenon using technetium-99m macroaggregated albumin scintigraphy in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 898-903.
8. Schofer J, Montz R, Mathey DG. Scintigraphic evidence of the "no reflow" phenomenon in human beings after coronary thrombolysis. *J Am Coll Cardiol*. 1985; 5:593-8.
9. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J*. 2001; 22: 729-39.
10. Michaels AD, Gibson CM, Barron HV. Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction: focus on the roles of platelet and inflammatory mediators in the no-reflow phenomenon. *Am J Cardiol*. 2000; 85:50B-60B.
11. TIMI Study Group. The Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Trial: phase 1 findings. *N Eng J Med*. 1985; 311: 932-6.
12. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E. TIMI Frame Count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996; 93: 879-888.
13. Kloner RA, Shook T, Przylenk K, Davis VG, Junio L, Matthews RV, Burstein S, Gibson CM, Poole K, Cannon CP, McCabe CH, Braunwald E. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4: a clinical correlate to preconditioning? *Circulation*. 1995; 91: 37-47.
14. White HD, Cross DB, Elliot JM, Norris RM, Yee TW. Long-term prognostic importance of patency of the infarct-related coronary artery after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Circulation*. 1994; 89: 61-67.
15. The GUSTO Angiographic investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N England J Med*. 1993; 329: 1615-1622.
16. Leung WH, Lau CP. Effects of severity of the residual stenosis of the infarct-related coronary artery on left ventricular dilatation and function after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20: 307-313.
17. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction. Potential mechanisms and early predictors. *Circulation*. 1993; 87: 755-763.
18. Arteaga C, Revel D, Zhao S, Hadour G, Forrat R, Oksendal A, Canet E. Myocardial low reflow assessed by Dy-DTPA-BMA-enhanced first-pass MR imaging in a dog model. *J Mag Res Imag*. 1999; 9: 679-684.
19. Jeremy RW, Links JM, Becker LC. Progressive failure of coronary flow during reperfusion of myocardial infarction: documentation of the no reflow phenomenon with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16:695-704.
20. Bates ER, Krell MJ, Dean EN, O'Neill WW, Vogel RA. Demonstration of the no-reflow phenomenon by digital coronary arteriography. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 177-178.
21. Ito H, Okamura A, Iwakura K. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996; 93: 1993-1999.
22. Morishima I, Sone T, Okumura K, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, Matsui H, Toki Y, Ito T, Hayakawa T. Angiographic no-reflow phenomenon as a predictor of adverse long-term outcome in patients treated with percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36: 1202-1209.
23. Piana RN, Paik GY, Moscucci M, Cohen DJ, Gibson CM, Kugelmass AD, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS. Incidence and treatment of no-reflow after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 1994; 89:2514-2518.
24. Cotter B, Duong A, Ohmori K, Kwan OL, Bhargava V, DeMaria A. Evaluation of QW7437, a third generation ultrasonic contrast agent capable of myocardial opacification: dose response characteristics, time-course, hemodynamic responses and detection of coronary occlusion. *Circulation*. 1996; 94(suppl I): 575.
25. Grayburn PA, Erickson JM, Escobar J, Womack L, Velasco CE. Peripheral IV myocardial contrast echocardiography using a 2% dodecafluoropentane emulsion: identification of myocardial risk area and infarct size in the canine model of ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 1340-1347.
26. Dittrich HC, Bales GL, Kuvellas T, Hurnt RM, McFerran BA, Greener Y. Myocardial contrast echocardiography experimental coronary artery occlusion with a new intravenously administered contrast agent. *J AM Soc Echocardiogr*. 1995; 8: 465-474.
27. Lindner JR, Firsche C, Wei K, Goodman NC, Skyba DM, Kaul S. Myocardial contrast echocardiography during acute myocardial infarction using intermittent harmonic imaging and intravenous MRX-115. *Circulation*. 1996; 94(suppl I): 575.
28. Porter TR, Xie F, Kricsfeld A, Kilzer K. Noninvasive identification of acute myocardial ischemia and reperfusion with contrast ultrasound using IV PESDA. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26: 33-40.
29. Maes A, Nuyts J. Hibernating myocardium and the 'no reflow' phenomenon: a study of absolute regional myocardial perfusion and glucose metabolism using positron emission tomography in chronic and acute heart disorders. *Verh K Acad Geneesk Belg*. 1997; 59:133-60.