

# Radyonüklid Ventrikülografi Sırasında Birlikte Uygulanan Soğuk İzometrik Egzersizin Koroner Arter Hastalığı Tanısındaki Değeri

Uz.Dr. İsmail EREN, Uz.Dr. Vedat SANSOY, Uz.Dr. Mefkürre PLATİN,  
Uz.Dr. Afife BERKYÜREK, Uz.Fzt. Burhan POLAT, Prof.Dr. Deniz GÜZELSOY,  
Prof.Dr. Cem'i DEMİROĞLU

*Istanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Haseki, İstanbul*

## ÖZET

*Soğuk uyarı (SU) ve izometrik egzersiz (İE) birlikte uygulanırken yapılan radyonüklid ventrikülografinin (RVg) koroner arter hastalığı (KAH) tanısındaki değerini araştırmak amacıyla 10 normal ve 20 KAH'lı olguya çifte stress sırasında RVg yapıldı. Ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) her iki grupta da test sonunda azaldı, ancak KAH'lı olgulardaki azalma normallere göre anlamlı olarak fazlaydı (%  $9.8 \pm 6.1$ 'e karşı %  $0.6 \pm 2.7$ ,  $p < 0.001$ ). EF'ünde test sonunda % 4'den fazla bir azalma KAH bulgusu olarak kabul edildiğinde, testin duyarlılığı % 80, özgüllüğü % 100 olarak bulundu. KAH'lı olguların % 80'inde test sırasında yeni duvar hareket bozukluğu (DHB) saptanırken normal olguların hiçbirinde DHB oluşmadı.*

*Sonuç olarak RVg sırasında SU ve İE ile uygulanan çifte stressin egzersiz yapamayan hastalarda KAH tanısında değeri yüksek bir yöntem olduğu yargısına varıldı.*

**Anahtar kelimeler:** Soğuk uyarı, izometrik egzersiz, radyonüklid ventrikülografi, koroner arter hastalığı

Koroner arter hastalığının (KAH) tanısında egzersiz testi (ET), egzersiz talyum sintigrafisi ve egzersiz radyonüklid ventrikülografi (RVg) en sık kullanılan noninvazif tanı yöntemleridir. Bu yöntemlerin ortak özelliği hepsinde stress olarak egzersizin kullanılmasıdır. Ancak KAH'lı olguların bir bölümü çeşitli nedenlerle egzersiz yapamamakta veya yeterli egzersiz yapamamaları nedeniyle testin tanı değeri düşük olmaktadır. Bu hastalarda egzersize alternatif olarak değişik stress yöntemleri denenmiştir. Bunlar arasında intravenöz veya oral verilen dipiridamol, kol ergometresi, izometrik egzersiz (İE), soğuk uyarı

(SU), atriyal pacing, katekolamin perfüzyonu gibi yöntemler çeşitli araştırmalara konu olmuştur (1).

Çalışmamızda tek başına tanı değerleri sınırlı olan SU ve İE birlikte uygulanarak RVg yapılmış ve sol ventrikül fonksiyonlarındaki stress sonrası değişimler değerlendirilerek, bu yöntemin KAH tanısında ET'ne alternatif olup olamayacağı araştırılmıştır.

## MATERYEL ve METOD

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsüne göğüs ağrısı nedeniyle başvuran 30 olgu yer aldı. KAH'lı olguların 2'si kadın, 8'i erkek, yaş aralığı 32-70, yaş ortalaması  $51.5 \pm 11.5$ , normal olguların 2'si kadın, 18'i erkek, yaş aralığı 38-68, yaş ortalaması  $53.1 \pm 8.9$  du. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı.

KAH bulunan olgularımızın tümünde stabil angina pectoris mevcutu. Miyokard infarktüsü (Mİ) geçiren olgular çalışmaya alınmadı. Mİ tanısı için anamnez ve EKG bulguları yanında koroner anjiyografi ve/veya ventrikülografinin de tanıyı desteklemesi şartı arandı. Kapak hastalığı, kardiyomiyopatisi, sol ventrikül hipertrofisi bulunan olgular çalışmaya alınmadı.

Normal grubu oluşturan olguların hiçbirinde koroner anjiyografi ve ekokardiyografi ile patolojik bulgu saptanmadı.

Tümüne koroner anjiyografi yapılmış olan olgularda istirahatte ve SU ve handgrip ile İE uygulanırken RVg yapıldı.

**Radyonüklid ventrikolografi:** Tüm olgulara RVg en az üç saatlik açlık durumunda, sabahları yapıldı. Test öncesi beta bloker grubu ilaçların 48 saat önce, kalsiyum antagonisti ve nitratların 12 saat önce kesilmesi sağlandı. Digitalis grubu ilaç kullanımları çalışmaya alınmadılar. İşlem olgular gama kamera altında sırt üstü yatar konumdayken uygulandı. RVg multiple-gated (MUGA) yöntemiyle yapıldı (2). Görüntüler 45 derece sol ön oblik konumda kaydedildi. Bilgiler Siemens Scintiview II bilgisayar aracılığıyla disketlerde toplandı. Bilgisayar programı aracılığıyla istirahat ve test sırasındaki ejeksiyon fraksiyonları (EF) otomatik olarak hesaplandı ve ventrikulografi bölgesel duvar hareketleri yönünden değerlendirildi. Duvar hareketleri değerlendirilmesinde üç çalışmacıdan en az ikisinin uyumu arandı.

**İzometrik handgrip:** Test öncesinde maksimal istemli kasılma gücü (MİKG) saptandı. Bu amaçla grip dinamometre (Takei Kiki Kogyo, Japonya) aleti kullanıldı. Her iki grup için MİKG ayakta, dominant elle, kol nötral pozisyonda bedenle 30 derece açı yapacak şekilde yanda handgripi olabildiğince sıkımları istenerek ve bu işlem kişiler birer dakika dinlendirilerek üç defa tekrarlandıktan sonra saptandı. Test sırasında olguların MİKG'nün % 50 si düzeyinde bir güçle 3 dakika süre ile dominant elle aleti sıkımları istendi. Handgrip dirsek 90 derece fleksiyonda, önkol pronasyonda, el bileği nötral pozisyonda olacak şekilde yerleştirildi. Test sırasında olguların rahat nefes alıp vermeleri, nefeslerini tutmamaları hatırlatıldı.

**Soğuk uyarı:** SU sol eli stiloid çıkıntı hizasına kadar 0-2 derece C'lık buzlu su içinde 3 dakika tutmak suretiyle yapıldı. Soğuk uyarının sürekliliğini sağlamak amacıyla test süresince buzlu su karıştırıldı.

İstirahatte hasta yatar konumda iken 45 derece sol ön oblik konumda RVg kaydı yapıldıktan sonra olgunun konumu bozulmaksızın, sol eli buzlu su içine sokuldu, aynı anda sağ elindeki handgrip'i sıkması istendi. Bir dakika sonra RVg kaydına başlandı ve iki dakikalık kayıttan sonra işlem sonlandırıldı. İşlem sırasında ritm monitörden izlendi, belirli aralıklarla EKG kaydı ve kan basıncı ölçümleri yapıldı, olguların yakınmaları kaydedildi.

Test sonuçları koroner anjiyografi sonuçları bilinmeden değerlendirildi.

**Koroner anjiyografi:** Selektif koroner anjiyografik incelemeler Judkins tekniği ile her damarı değişik projeksiyonlarda değerlendirilerek yapıldı. Koroner anjiyografi değerlendirmelerinde anjiyografiyi yapan ve stress testi sonuçlarını bilmeyen hekimlerin raporları esas alındı. Sol ana koroner arterdeki % 50, diğer damarlarda veya bunların büyük dallarının başındaki % 70 darlıklar KAH ölçütü olarak alındı. Altı hastada üç damar hastalığı, 6'sında iki damar hastalığı, 8'inde tek damar hastalığı mevcuttu.

İstatistik değerlendirmelerde Student's t testi kullanıldı. Değerlendirilen parametre bulunan olgu sayıları belirlenip koroner anjiyografi sonuçlarıyla karşılaştırılarak testin gerçek ve yalancı negatiflikleri belirlendi. Formüllere göre duyarlılık ve özgüllük değerleri hesaplandı.

## BULGULAR

Normal olgularda test sırasında semptom, EKG değişikliği veya ritim bozukluğu gelişmedi. KAH'lı 20 olgunun 2'sinde göğüs ağrısı, 1'inde sık ventrikül erken atımları gelişti. Bu grupta da iskemik EKG değişikliği gözlenmedi.

Normal olguların izometrik handgrip sırasında uyguladıkları ortalama iş yükü  $20.4 \pm 5.9$  KgW, KAH'lı olguların ortalama iş yükü ise  $19.2 \pm 3.3$  KgW olarak bulundu. Her iki grup arasında izometrik egzersiz sırasında uyguladıkları iş yükü açısından anlamlı fark saptanmadı.

Normallerde ve KAH'lı olgularda RVg sırasında yapılan çifte stress testinde elde edilen ortalama değerler Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 10 normal olgunun istirahat EF'ları % 59-75 arasında, ortalama %  $67.3 \pm 5.9$  bulundu. 20 KAH'lı olgunun istirahat EF'ları % 39-72 arasında, ortalama %  $59.9 \pm 8.5$  du. Her iki grubun istirahat EF'ları arasındaki fark anlamlıydı ( $p < 0.05$ ). Test sonrası EF normal olgularda % 61-76 arasında ortalama %  $66.7 \pm 4.9$ , KAH'lı olgularda % 29-68 arasında, ortalama %  $50.1 \pm 10.7$  idi. Her iki grubun test sonrası EF'ları arasındaki fark ileri derecede anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). Test sonrası ve istirahat EF'ları arasın-

Tablo 1: Normallerde ve KAH'lı olgularda RVg sırasında yapılan çifte stress testinde elde edilen ortalama değerler. (Ortalama + standart sapma olarak gösterilmiştir.)

	Normal	KAH	Fark Anlamlılığı
İstirahat EF (%)	67.3±5.9	59.9±8.5	p<0.05
Test sonu EF (%)	66.7±4.9	50.1±10.7	p<0.001
dEF (%)	-0.6±2.7	-9.8±6.1	p<0.001
dKH (vuru/dak)	13.9±6.4	20.8±11.3	AD
dSKB (mmHG)	34±20	44±20	AD

dEF: Test sonu ve istirahat ejeksiyon fraksiyonları arasındaki fark

dKH: Test sonu ve öncesi kalp hızları arasındaki fark

dSKB: Test sonu ve öncesi sistolik kan basınçları arasındaki fark

AD: Anlamlı değil

Tablo 2: Çeşitli ejeksiyon fraksiyonu değişimi (dEF) ölçütlerine göre ikili stress testi sırasında elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
dEF <%-5	80	100
dEF <%-4	80 (16/20)	100 (10/10)
dEF <%-3	80	90
dEF <%-2	80	80
dEF <%-1	80	70
dEF <%0	80	40

daki farkın (dEF) ortalaması normallerde  $\% -0.6 \pm 2.7$ , KAH'lılarda  $\% -9.8 \pm 6.1$  bulundu. Her iki grubun ortalama dEF'leri arasındaki fark ileri derecede anlamlıydı ( $p < 0.001$ ).

Tek damar hastalığı bulunan 8 olguda ortalama dEF  $\% -7.4 \pm 6.4$ , iki veya üç damar hastalığı olan on iki olguda ise  $\% -11.3 \pm 5.6$  olarak bulundu. Her iki grup arasındaki fark anlamlı değildi.

Çeşitli EF değişimi ölçütlerine göre elde edilen duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Testte anormallik ölçütü olarak dEF <%-4 kabul edildiğinde, testin KAH tanısındaki duyarlılığı  $\% 80$ , özgüllüğü  $\% 100$  olarak saptandı.

Normal olguların hiçbirinde test sonrası duvar hareket bozukluğu saptanmadı. KAH'lı 16 olguda ( $\% 80$ ) test sonrası yeni duvar hareket bozukluğu gözlemlendi.

Test sonu ve test öncesi ortalama kalp hızı farkı (dKH) normallerde  $13.9 \pm 6.4$  vuru/dak., KAH'lı olgularda  $20.8 \pm 11.3$  vuru/dak., test sonu ve öncesi ortalama sistolik kan basıncı farkı (dSKB) normallerde

$34 \pm 20$  mmHg, KAH'lı olgularda  $44 \pm 20$  mmHg idi. Her iki parametre yönünden gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

## TARTIŞMA

SU'nun gerek doğal ortamda gerekse laboratuvar şartlarında angina oluşturduğu bilinmektedir. İlk kez 1932 yılında Hines ve Brown (3) tarafından tanımlanan SUT kalp hızı ve kan basıncında ani artışa neden olmaktadır, bu iki değerlerin çarpımı olan double product'ın miyokard oksijen tüketimini belirlediği bilinmektedir. KAH'lı olgularda SU'nun alfa adrenerejik sistem aracılığıyla koroner arter direncinde ani bir artışa ve koroner kan akımında azalmaya neden olduğu da bildirilmiştir (4-6). Mudge ve ark. (5) SU ile normal koroner arterlerde değişim olmazken KAH'lı olgularda koroner damar direncinde ortalama  $\% 27$  artış saptamışlardır. Görüldüğü gibi SU miyokarda hem oksijen ihtiyacını artırarak, hem de koroner kan akımını azaltarak iskemi oluşturmaktadır. Buna karşılık dinamik egzersiz ile oluşturulan iskemi genellikle oksijen ihtiyacının artırılmasına bağlıdır. Koroner arter direncindeki artma ET'ne göre SUT'inde

daha düşük double product değerlerinde iskemi oluşmasına neden olabilir. Ayrıca duyarlı kişilerde fokal koroner arter spazmı oluşabilmektedir (7).

SUT sırasında göğüs ağrısı veya ST segment çökmesi oluşmasının KAH'nı saptamadaki duyarlılığı düşük, özgülüğü yüksek bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda göğüs ağrısının KAH'lı olguların % 12, 1 mm ST segment çökmesinin de % 15 kadarında saptandığı bildirilmiştir (8-11). SUT en sık olarak RVg sırasında uygulanmış ve EF değişimleri ile gelişen duvar hareket bozuklukları değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda normallerde ve KAH'lı olgularda test sırasında ortaya çıkan EF değişimleri konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (8-14). Test sonrasında normallerde EF'unda % 7 kadar düşme bildirenler (9,13,14) olduğu gibi % 2-3 artış saptayan çalışmalar (8,12) da olmuştur. KAH'lı olgularda EF düşmesine daha sık rastlanmakla birlikte, anormal yanıt tanımındaki değişiklikler nedeniyle % 33 ile % 79 arasında değişen duyarlılık ve % 38 ile % 100 arasında değişen özgülük değerleri bildirilmiştir (8-14). Egzersiz ve SUT sırasında yapılan RVg sonuçları karşılaştırıldığında da çeşitli çalışmalarda farklı yargılara varılmıştır (8,9,13,14). KAH'lı olgularda SUT sırasında yapılan RVg'de oluşan yeni duvar hareket bozukluğu oranı % 11 ile % 79 arasında değişen değerler arasında bildirilmiş, özgülük ise bütün çalışmalarda yüksek bulunmuştur (8,9,13).

İE'in normal kişilerde ve KAH'lı olgulardaki fizyolojik etkileri aynıdır. Kalp hızında ve kardiyak outputta hafif artma, sistolik ve diastolik kan basınçlarında belirgin yükselme olur. Otururken veya yatarken yapılan egzersize yanıtlar farklı bulunmamıştır (15). İE sırasında sistolik kan basıncındaki artma ani ve o sıradaki aerobik gereksinime göre fazladır. Buna karşılık izotonik egzersiz sırasında bu artış kademeli, ve aerobik gereksinime göre orantılıdır (16). Maksimal izotonik egzersiz sırasındaki kalp hızı, oksijen tüketimi ve kardiyak output değerleri de maksimal İE'e göre daha fazladır.

Çeşitli çalışmalarda İE sırasında ağrı veya ST segment çökmesi olmasının KAH tanısındaki duyarlılığının % 0-50 arasında olduğu bildirilmiştir (17,18). Bu değerler dinamik egzersiz sırasında elde edilen değerlerden oldukça düşüktür. Bunun nedeni İE sırasında ulaşılan double product değerinin do-

layısıyla miyokard oksijen tüketiminin daha düşük olmasına ve İE sırasında oluşan diastolik basınçtaki artışın koroner perfüzyonunu korumasına bağlanmış- tur (17,18). RVg sırasında yapılan İE'in KAH tanısındaki değeri SUT'ne göre daha yüksek bulunmakla birlikte normallerle KAH'lılar arasındaki fark tanı koymayı sağlayacak düzeyde bulunmamış (10, 19,20), yeni duvar hareket bozukluğu (DHB) oluşmasının kalitatif değerlendirilmesinin de duyarlılığı düşük (% 45 den az) bulunmuştur (19,20).

Çalışmamızda çifte stress sırasında normallerde göğüs ağrısı veya EKG değişikliği gelişmezken, 20 KAH'lı olgunun 2'sinde (% 10) göğüs ağrısı, 1'inde sık VEA oluştu, bu grupta da iskemik EKG değişikliği saptanmadı. RVg veya ekokardiografi sırasında tek başına SU veya İE ile yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş, ağrı veya iskemik EKG bulgusu gelişmeden sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun olduğu gösterilmiştir (8-10,12,16,17,21-24). Hayvan deneylerinde de laktat oluşumu ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun iskemik EKG değişikliklerinden önce ortaya çıktığı saptanmıştır (25).

Test sırasında normal olgularda dEF % $-0.6 \pm 2.7$  olarak bulundu, bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi. KAH'lı olgularda ise dEF % $-9.8 \pm 6.1$  idi, anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). Her iki grup dEF yönünden karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). Test sırasında EF'nun % 4'den daha fazla düşmesi KAH bulgusu olarak kabul edildiğinde testin duyarlılığı % 80, özgülüğü % 100 olarak saptandı.

Çalışmamızda uygulanan çifte stress yöntemini uygulayan bir başka çalışmaya literatürde rastlanmadığından bir karşılaştırma yapamıyoruz. Ancak saptadığımız tanı değerleri bu yöntemleri tek başına uygulayan çalışmalarda, dEF ve duvar hareket bozukluğu oluşumu ölçütlerine göre elde edilen değerlere üstün bulundu.

Sonuç olarak çifte stress yöntemi uygulanması kolay, güvenli ve tanı değeri yüksek bir yöntem olarak görüldü ve egzersiz yapamayan hastalarda RVg sırasında uygulanmasının KAH tanısında yararlı olacağı yargısına varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Stratmann HG, Kennedy HL: Evaluation of coronary artery disease in the patient unable to exercise: Alternatives to exercise stress testing. *Am Heart J* 117:1344, 1989
2. Eren İ, Sansoy V, Özcan M, Güzelsoy D, Berkürek A, Platin M, Akbeniz Ş, Demiroğlu C: Sağlıklı erkeklerde istirahat ve egzersiz radyonüklid ventrikülografi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 18:39, 1990
3. Hines EA, Brown GE: The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressure: data concerning 571 normal and hypertensive subjects. *Am Heart J* 11:1, 1936
4. Neill WA, Duncan DA, Kloster F, Mahler DJ: Response of the coronary circulation to cutaneous cold. *Am J Med* 56:471, 1974
5. Mudge GH, Grossman W, Mills RM, Lesch M, Braunwald E: Reflex increase in the coronary vascular resistance in patients with ischemic heart disease. *N Engl J Med* 295:1333, 1976
6. Malacoff RF, Mudge GH, Homan BL, Idoine J, Bifolck L, Cohn PF: Effect of the cold pressor test on regional myocardial flow in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 106:78, 1983
7. Raizner AE, Chahine RA, Ishimori T, et al: Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test. Hemodynamic, arteriographic and quantitative angiographic observations. *Circulation* 62:925, 1980
8. Manyari DE, Nolewajka AJ, Purves P, Donner A, Kostuk WJ: Comparative value of the cold pressor test and supine bicycle exercise to detect subjects with coronary artery disease using radionuclide ventriculography. *Circulation* 65:571, 1982
9. Verani MS, Zacca NM, DeBauche TL, Miller RR, Chahine RA: Comparison of cold pressor and exercise radionuclide angiocardiology in coronary artery disease. *J Nucl Med* 23:770, 1982
10. Northcote RJ, Cooke MBD: How useful are the cold pressor test and sustained isometric handgrip exercise with radionuclide ventriculography in the evaluation of patients with coronary artery disease? *Br Heart J* 57:319, 1987
11. Özcan M, Sansoy V, Güzelsoy D, ve ark: Soğuk uyarı testinin koroner arter hastalığı tanısında duyarsızlığı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 17:74, 1989
12. Wainwright RJ, Brennand-Roper DA, Cueni TA, Sowton E, Hilson AJW, Maisey MN: Cold pressor test in detection of coronary heart disease and cardiomyopathy using technetium-99m gated blood-pool imaging. *Lancet* 2:320, 1979
13. Wasserman AG, Reiss L, Katz RJ, et al: Insensitivity of the cold pressor stimulation test for the diagnosis of coronary artery disease. *Circulation* 67:1189, 1983
14. Dymond DS, Caplin JL, Flatman W, Burnett P, Banim S, Spurrell R: Temporal evolution of changes in left ventricular function induced by cold pressor stimulation: An assessment with radionuclide angiography and gold 195m. *Br Heart J* 51:557, 1984
15. Quarry VM, Spodick DH: Cardiac response to isometric exercise. Comparative effects with different postures and levels of exertion. *Circulation* 49:905, 1974
16. Bruce RA: Methods of exercise testing. Step test, bicycle, treadmill, isometrics. *Am J Cardiol* 33:715, 1974
17. Haissly JC, Messin R, Degre S, Vandermoten P, Demaret B, Denolin H: Comparative response to isometric (static) and dynamic exercise tests in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 33:791, 1974
18. Helfant RH, Banka VS, DeVilla MA, Pine R, Kabde V, Meister SG: Use of bicycle ergometry and sustained handgrip exercise in the diagnosis of presence and extent of coronary heart disease. *Br Heart J* 35:1321, 1973
19. Bodenheimer MM, Banka VS, Fooshee CM, Gillespie JA, Helfant RH: Detection of coronary heart disease using radionuclide determined regional ejection fraction at rest and during handgrip exercise: correlation with coronary arteriography. *Circulation* 58:640, 1978
20. Peter CA, Jones RH: Effects of isometric handgrip and dynamic exercise on left ventricular function. *J Nucl Med* 21:1131, 1980
21. Bapineedu G, Nanda NC: Cold pressor test during two-dimensional echocardiography: Usefulness in detection of patients with coronary disease. *Am Heart J* 107:278, 1984
22. Mitamura H, Ogawa S, Hori S, Yamazaki H, Handa S, Nakamura Y: Two-dimensional echocardiographic analysis of wall motion abnormalities during handgrip exercise in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 48:711, 1981
23. Shea MJ, Deanfield JE, DeLandsheere CM, Wilson RA, Kensett M, Selwyn AP: Asymptomatic myocardial ischemia following cold provocation. *Am Heart J* 114:469, 1987
24. Upton MT, Rerych SK, Newman GE, Cobb FR, Jones RH: Detecting abnormalities in left ventricular function during exercise before angina and ST-segment depression. *Circulation* 62:341, 1980
25. Waters DD, Luz P, Wyatt HL, Swan HJC, Forrester JS: Early changes in regional and global left ventricular function induced by reduction in regional coronary perfusion. *Am J Cardiol* 39:537, 1977