

Bases physiopathologiques de la sidération myocardique*

Physiopathology of myocardial stunning

B. Ghaleh · X. Monnet · A. Berdeaux

Reçu le 7 octobre 2011 ; accepté le 26 novembre 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé La sidération myocardique se définit comme une dysfonction contractile réversible survenant au décours d'une ischémie myocardique brève alors que les débits sanguins régionaux myocardiques sont normaux et en l'absence de nécrose myocardique. Initialement décrit expérimentalement, il est reconnu que ce phénomène existe dans un certain nombre de situations pathologiques chez l'Homme. Les mécanismes sont complexes et font intervenir la production de radicaux libres de l'oxygène, des perturbations de l'homéostasie calcique et une anomalie du couplage excitation-contraction. Enfin, la compréhension de la sidération myocardique a également permis de mieux cerner une autre dysfonction ventriculaire gauche dénommée hibernation myocardique. Il apparaît aujourd'hui que la sidération et l'hibernation myocardiques sont intimement liées. *Pour citer cette revue : Réanimation 21 (2012).*

Mots clés Sidération myocardique · Hibernation

Abstract Myocardial stunning is defined as a reversible contractile dysfunction that occurs after a brief myocardial ischemia while regional myocardial blood flows are normal

B. Ghaleh (✉)

Plateforme de ressources biologiques,
AP-HP, groupe hospitalier Henri-Mondor,
51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny,
F-94000 Créteil, France
e-mail : bijan.ghaleh@inserm.fr

X. Monnet

Service de réanimation médicale,
AP-HP, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

A. Berdeaux

Fédération de cardiologie,
AP-HP, groupe hospitalier Henri-Mondor, Créteil, France

* Cet article correspond à la conférence faite par l'auteur au congrès de la SRLF 2012 dans la session : *Dysfonctions cardiaques réversibles*.

and no necrosis is observed. Initially described experimentally, this phenomenon has been assessed in several pathological situations in humans. The related mechanisms are complex and involve production of radical oxygen species, abnormal calcium homeostasis, and altered excitation-contraction coupling. Finally, the investigation of myocardial stunning has allowed to better understand another condition that occurs with left ventricular dysfunction, called hibernating myocardium. It now seems that myocardial stunning and hibernation are closely linked. *To cite this journal: Réanimation 21 (2012).*

Keywords Myocardial stunning · Hibernation

Introduction

L'ischémie myocardique est l'une des principales causes de morbidité dans les pays industrialisés. Parmi les nombreuses conséquences néfastes qu'elle est susceptible d'entraîner (altération de la fonction endothéliale coronaire, modification du métabolisme cellulaire...), la dysfonction contractile du ventricule gauche figure au premier plan, et le degré d'altération de la fonction systolique ventriculaire gauche constitue un facteur pronostique essentiel. Cette anomalie contractile est souvent associée à l'infarctus du myocarde consécutif à une ischémie myocardique prolongée. Cependant, en 1975, Heyndrickx et al. [1] ont montré qu'une ischémie myocardique trop brève pour engendrer une nécrose entraînait également une dysfonction contractile régionale. Ce phénomène a été dénommé sidération myocardique ou *myocardial stunning* selon la terminologie anglo-saxonne en 1982 par Braunwald et Kloner [2]. Cette découverte a suscité de très nombreux travaux expérimentaux à la recherche de ses mécanismes, et la preuve de son existence en clinique humaine a également été apportée par la suite. Loin d'être une « mise au repos réparatrice », la sidération myocardique est une dysfonction contractile parfois grave.

Nous passerons en revue les principaux aspects physiopathologiques de la sidération myocardique.

Définition de la sidération myocardique

La première description expérimentale de ce phénomène a été réalisée par Heyndrickx et al. qui ont provoqué l'occlusion pendant 15 minutes de l'artère coronaire circonflexe chez des chiens éveillés chroniquement instrumentés [1]. Durant l'occlusion, l'ischémie provoquait une akinésie de la région pariétale ventriculaire gauche irriguée par l'artère occluse. À la reperfusion, alors que les débits sanguins régionaux myocardiques étaient revenus à leur état de base, la contractilité régionale ne revenait à son niveau initial que progressivement en 10 à 24 heures (Fig. 1). L'examen anatomopathologique démontrait que cette dysfonction contractile survenait en l'absence de toute lésion d'infarctus.

Cette inadéquation postischémique entre une perfusion myocardique normale et une fonction contractile altérée, sans lésion anatomopathologique, définit la sidération myocardique. Il s'agit donc d'une altération de la relation débit-fonction. Le myocarde sidéré conserve une réserve contractile intacte lors d'une stimulation β -adrénergique endogène ou exogène. Par ailleurs, la sidération myocardique a une incidence extrêmement importante sur la fonction ventriculaire gauche en termes d'asynchronie intraventriculaire et de contraction postsystolique, à savoir ce mouvement contractile paradoxal qui survient après la fermeture de la valve aortique [3].

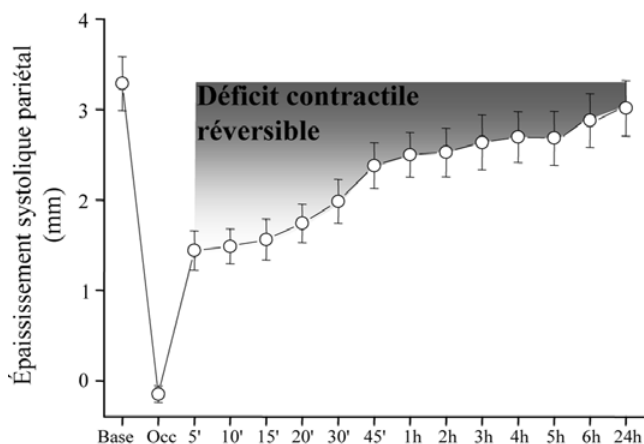


Fig. 1 Illustration du concept de sidération myocardique : évolution expérimentale de l'épaisseur systolique pariétale du ventricule gauche à l'état de base (B), au cours d'une occlusion brève (« Occ », durée : 10 minutes) de l'artère coronaire circonflexe et pendant les 24 premières heures de reperfusion (données expérimentales personnelles)

L'intensité et la récupération de la dysfonction contractile dépendent évidemment de la sévérité et de la durée de l'épisode ischémique à l'origine de la sidération, mais les résultats varient également selon le modèle expérimental étudié [4–6] et la pathologie rencontrée. La multiplicité des espèces et des préparations expérimentales utilisées a parfois conduit à des résultats discordants, mais des schémas mécanistiques ont malgré tout pu être proposés.

Physiopathologie de la sidération myocardique

Les hypothèses actuelles les plus plausibles de la sidération myocardique impliquent la production de radicaux libres de l'oxygène, des perturbations de l'homéostasie calcique et une anomalie du couplage excitation contraction. Ces différents mécanismes ne sont pas mutuellement exclusifs et la sidération myocardique résulte probablement d'un processus physiopathologique complexe et multifactoriel.

Rôle des radicaux libres oxygénés

L'hypothèse radicalaire a été avancée dans les années 1980. Un certain nombre d'auteurs ont supposé que la dysfonction contractile était due à l'effet délétère des radicaux libres oxygénés engendrés lors de la reperfusion du myocarde ischémique. À l'appui de cette hypothèse, des études montraient que l'administration de superoxyde dismutase et de catalase permettait de diminuer la dysfonction postischémique [7]. L'utilisation de la résonance paramagnétique nucléaire et de techniques d'hydroxylation aromatique de la phénylalanine ont apporté la confirmation directe de la production massive de radicaux libres oxygénés au décours immédiat de la reperfusion [8]. L'origine exacte de ces radicaux libres lors de la sidération myocardique demeure incertaine. Les xanthines oxydases apparaissent comme une source potentielle de la production des radicaux libres. Toutefois, une participation de ces enzymes à la physiopathologie de la sidération chez l'Homme est difficilement envisageable dans la mesure où leur importance dans le myocarde humain reste discutée [9]. Sans que cela ait été clairement démontré, on peut envisager un rôle de la dysfonction des chaînes respiratoires mitochondriales, de l'activation des cascades mettant en jeu des dérivés arachidoniques et de l'auto-oxydation des catécholamines [10].

Ces espèces radicalaires sont capables d'induire des lésions sur l'ensemble des constituants cellulaires. Leur réactivité avec les lipides et les protéines est à l'origine de la peroxydation des lipides membranaires, de la dénaturation des protéines et de l'inactivation d'enzymes, provoquant ainsi des altérations de la membrane plasmique et des organelles [11]. Le réticulum sarcoplasmique représente une cible majeure de ces radicaux libres puisqu'on observe une

altération de la libération et de la recapture du calcium. De plus, des modifications des échanges $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, l'inhibition de la Na^+/K^+ -ATPase et l'altération de l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) ont été décrites. Les radicaux libres induisent aussi une perte de sensibilité au calcium des myofibrilles du myocarde sidéré [12–15].

Hypothèse calcique

L'hypothèse calcique revêt deux grands aspects : l'apparition d'une surcharge calcique cytosolique et la diminution de la sensibilité au calcium de l'appareil contractile.

La surcharge calcique est le principal point de départ des anomalies contractiles observées [16]. Elle résulte d'altérations ioniques cellulaires secondaires à l'ischémie qui induit une acidose (Fig. 2). Pendant l'ischémie, une surcharge sodique intervient du fait de la réduction de l'efflux actif de sodium concomitant d'un influx permanent de sodium via le canal sodique à inactivation lente [17]. L'échangeur Na^+/H^+ interviendrait également. Ces mouvements sodiques sont soutenus par l'ouverture du symport $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$, autre mécanisme cellulaire alcalinisant [18]. Au cours de la reperfusion, le pH interstitiel remonte brutalement et le déséquilibre entre les concentrations intra- et extracellulaires de protons active aussi l'échangeur sodium-proton. Cette activation est associée à un flux entrant d'ions Na^+ . Tous ces mouvements conduisent à une surcharge sodique qui provoque en contrepartie l'entrée massive de calcium via l'échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ qui était inhibé pendant l'ischémie du fait de l'acidose cellulaire. Cet échangeur voit son activité diminuer dans le sens d'une sortie cytosolique de calcium, voire même de fonctionner en mode inverse [19]. La surcharge calcique devient à ce moment le point de départ d'un certain nombre de lésions [20]. Des stratégies tendant à contrer l'accumulation cellulaire de calcium réduisent ainsi

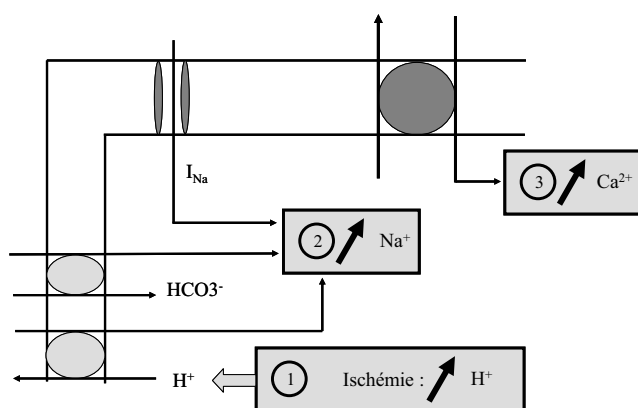


Fig. 2 Représentation schématique des principaux mouvements ioniques participant à l'apparition des surcharges sodique et calcique au cours de l'ischémie-reperfusion myocardique

le déficit contractile associé à la reperfusion. Ainsi, la reperfusion avec des solutions pauvres en calcium s'est révélée bénéfique [16]. D'un point de vue pharmacologique, les inhibiteurs calciques ou sodiques améliorent la fonction systolique postischémique.

Le mécanisme par lequel la surcharge calcique altère la contraction myocardique semble être plurifactoriel. Ainsi ont été mises en cause les calpaïnes qui sont présentes dans de très nombreux tissus dont le myocarde. Ces protéases Ca^{2+} -dépendantes sont activées par une élévation de la concentration calcique et dégradent alors d'autres protéines. Leur mise en cause dans la sidération débute en 1993 avec la démonstration qu'un inhibiteur de ces protéases, la leupeptine, améliorait la pression développée par un cœur de cobaye après une ischémie globale de 15 minutes [21]. Il apparaît que cette dégradation protéique intervient notamment au niveau des protéines constitutives de l'appareil contractile avec une dégradation de la troponine I [22]. L'étude de l'actine, de la tropomyosine, des troponines C et T et des chaînes légères de la myosine ne montre pas de différence entre les cœurs de rats sains et sidérés alors que celle de la troponine I révèle une bande supplémentaire par *Western blot* en cas de sidération. Cette protéolyse conduit à l'apparition d'un fragment C-terminal TnIc1-193 chez la souris. Il est intéressant de constater que des souris surexprimant spécifiquement ce fragment présentent aussi des dysfonctions contractiles phénotypiquement similaires à celles de la sidération myocardique [23]. In vivo, ce phénomène est inhibé par les inhibiteurs de calpaïne et par une reperfusion utilisant une solution dépourvue en calcium. Par ailleurs, la surexpression de la calpastatine humaine, inhibiteur endogène de calpaïne, permet d'améliorer la fonction contractile après une ischémie globale et une réduction de la dégradation de la troponine I dans le cœur de rat [24]. La cinétique de néosynthèse protéique réparatrice qui s'ensuit pourrait être compatible avec celle de la récupération de la fonction contractile du myocarde sidéré.

Cette hypothèse impliquant la dégradation de la troponine I reste cependant controversée [25–27]. En effet, l'activation des calpaïnes peut être indépendante de l'ischémie per se [28]. Ensuite et surtout, ce phénomène de dégradation n'a pas été observé dans des modèles expérimentaux utilisant des espèces animales autres que les rongeurs. Ainsi, la dégradation de la troponine I n'a pas été retrouvée chez le porc [26–28]. Dans une étude menée chez le chien, la sidération myocardique péri-infarctus ne s'accompagnait pas d'une dégradation de la troponine I mais plutôt de la troponine T [29]. Enfin, outre celle de la troponine, la dégradation d'autres protéines contractiles comme la myosine a été avancée [30].

Quoi qu'il en soit, la mise en évidence de la participation des calpaïnes à la sidération myocardique semble cohérente avec la réduction de la réponse au calcium des myofilaments

sidérés qui est observée alors que les mouvements calciques sont normaux [14,31]. Une telle désensibilisation au calcium peut être reproduite in vitro en exposant les trabécules cardiaques aux radicaux libres oxygénés [15]. Cependant et comme nous l'avons vu, ces travaux restent discutés. Chez le porc et le chien où l'enchaînement de l'activation des calpaïnes et de la dégradation de la troponine I est écarté, certains auteurs avancent une altération des mouvements calciques pour expliquer la sidération myocardique [27].

Altérations de l'homéostasie calcique

Les altérations de l'homéostasie calcique regroupent tout un ensemble de modifications qui affectent le fonctionnement des protéines et canaux contrôlant les flux calciques nécessaires à la contraction cardiomyocytaire. En 2001, il apparaît que les cardiomyocytes sidérés provenant de porcs soumis à une sténose coronaire présentent des réductions du courant calcique membranaire de type L et des flux calciques intracellulaires par rapport aux cardiomyocytes sains adjacents du même animal [28]. Ces altérations n'étaient pas associées à des modifications d'expression de la *sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase* (SERCA) 2a ou du phospholamban. En revanche, une diminution de la phosphorylation du phospholamban accompagnait la sidération myocardique. A contrario, les mêmes mesures réalisées sur des cardiomyocytes sidérés de rats ayant subi une occlusion coronaire de dix minutes montrent que les courants calciques sont inchangés alors qu'un déficit contractile est enregistré. Cette observation conforte l'hypothèse d'une perte de sensibilité des myofibrilles au calcium comme mécanisme de la sidération chez les rongeurs tandis que celle de non-rongeurs résulterait surtout d'une diminution des courants calciques. Par ailleurs, toujours chez le porc, la probabilité d'ouverture et la densité des récepteurs de la ryanodine (RyR) est réduite ainsi que la recapture du calcium par SERCA 2a au cours de la sidération myocardique [32].

Même si la physiopathologie de la sidération myocardique reste imparfaitement connue, l'intervention des trois grands phénomènes décrits, à savoir les radicaux libres oxygénés, l'hypothèse calcique et les altérations de l'homéostasie calcique, semble acquise (Fig. 3), et c'est sur ces hypothèses que certains auteurs proposent un schéma les intégrant [33].

Biologie moléculaire et sidération myocardique

La sidération myocardique s'accompagne d'une augmentation d'expression d'un certain nombre de gènes dont de nombreux proto-oncogènes [34] et de certains codant pour des protéines contrôlant l'homéostasie calcique comme la *Ca²⁺-ATPase*, la calséquestrine ou le phospholamban [35]. Par ailleurs, il a également été décrit le déclenchement d'un

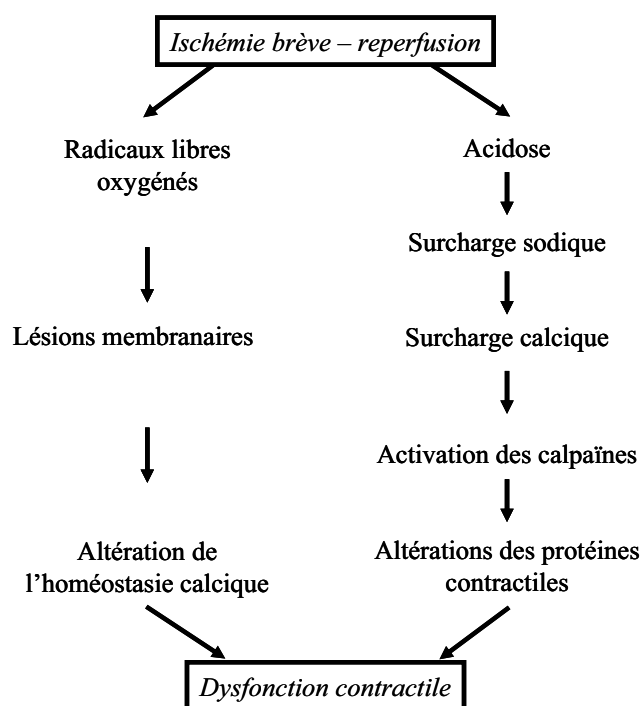


Fig. 3 Représentation schématique et simplifiée des principales hypothèses du mécanisme de la sidération myocardique

programme de survie cellulaire : la phase postischémique est caractérisée par l'expression de nombreux gènes impliqués dans la survie, la cytoprotection ou la croissance cellulaire, en suivant une cinétique de régulation similaire à celle de la sidération myocardique [36].

Sidération myocardique en clinique humaine

La sidération myocardique est un phénomène qui a été découvert et étudié essentiellement en recherche expérimentale. Cependant, il est maintenant clairement démontré qu'il peut aussi concerner le myocarde humain dans des situations cliniques variées et avoir des conséquences fonctionnelles néfastes [37]. Il faut surtout insister sur la difficulté de diagnostiquer la sidération myocardique chez l'Homme. Ce n'est qu'en 1999 que Guy Heyndrickx, plus de 20 ans après avoir décrit pour la première fois ce phénomène chez le chien, apporte avec une grande rigueur la première démonstration de l'existence de la sidération myocardique chez des patients ayant présenté un épisode ischémique sans nécrose myocardique (absence d'ondes Q, absence d'élévation des taux d'enzymes cardiaques circulantes) avec une sténose monotonculaire et un trouble de cinétique pariétale [38]. Alors que la sténose était traitée par angioplastie transluminale et que la perfusion myocardique (évaluée par tomographie par émission de positons) était strictement normale, cette dysfonction persistait. Aujourd'hui, il est reconnu que la

Tableau 1 Principales situations cliniques de survenue de la sidération myocardique [39–45]

Angioplastie coronaire
Angor stable
Angor instable
Postinfarctus
Chirurgie cardiaque
Hypertrophie ventriculaire gauche
Arrêt cardiaque récupéré

sidération myocardique survient dans de nombreuses situations pathologiques dont les principales sont résumées dans le Tableau 1. Selon le contexte, cette dysfonction contractile peut être très fugace ou tout au contraire persister pendant plusieurs semaines ou mois. De même selon la pathologie au cours de laquelle se manifeste la sidération myocardique, son intensité sera variable.

Sidération myocardique chronique et hibernation

La compréhension de la sidération myocardique a également permis de mieux comprendre une autre situation caractérisée par une dysfonction ventriculaire gauche dénommée « hibernation » myocardique. Celle-ci avait été décrite initialement comme un état d'hypokinésie durable résultant de l'adaptation fonctionnelle du myocarde à une réduction prolongée du débit sanguin coronaire et présentant des modifications histologiques caractéristiques [46]. Cette notion d'adaptation métabolique consécutive à une réduction de la perfusion myocardique a été battue en brèche par un certain nombre de faits expérimentaux qui remettent en cause ce concept [47] et qui suggèrent que la répétition d'épisodes de sidération myocardique conduit à une dysfonction contractile et des modifications tissulaires identiques à celles de l'hibernation [48,49]. Ainsi, la sidération myocardique chronique et l'hibernation sont intimement liées [50].

Conclusion

La sidération myocardique a évolué d'un concept initial de laboratoire à une entité clinique reconnue. Ses mécanismes ont fait l'objet de nombreuses investigations et malgré l'incertitude qui existe encore sur certaines hypothèses, un schéma physiopathologique général a pu être établi. Même s'il s'agit d'un phénomène transitoire, les conséquences de la sidération myocardique peuvent avoir un retentissement hémodynamique et fonctionnel important, notamment lorsque cette sidération devient chronique.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, et al (1975) Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 56:978–85
- Braunwald E, Kloner RA (1982) The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66:1146–9
- Monnet X, Lucats L, Colin P, et al (2006) Reduction in postsystolic wall thickening during late preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292:H158–H64
- Shen YT, Vatner SF (1996) Differences in myocardial stunning following coronary artery occlusion in conscious dogs, pigs and baboons. *Am J Physiol* 270:H1312–H22
- Monnet X, Colin P, Ghaleh B, et al (2004) Heart rate reduction during exercise-induced myocardial ischemia and stunning. *Eur Heart J* 25:579–86
- Couvreux N, Lucats L, Tissier R, et al (2006) Differential effects of postconditioning on myocardial stunning and infarction: a study in conscious dogs and anesthetized rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291:1345–50
- Przyklenk K, Kloner RA (1986) Superoxyde dismutase plus catalase improve contractile function in the canine model of the “stunned myocardium”. *Circ Res* 58:148–56
- Bolli R, Patel BS, Jeroudi MO, et al (1988) Demonstration of free radical generation in “stunned” myocardium of intact dogs with the use of the spin trap alpha-phenyl N-tert butyl nitron. *J Clin Invest* 82:476–85
- Heyndrickx GR (2003) Myocardial stunning: an experimental act with a large clinical audience. *Arch Mal Cœur Vaiss* 96:665–70
- Opie LH (1998) The heart physiology, from cell to circulation. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia
- Bolli R (1990) Mechanism of myocardial “stunning”. *Circulation* 82:723–38
- Reeves JP, Bailey CA, Hale CC (1986) Redox modification of sodium-calcium exchange activity in cardiac sarcolemmal vesicles. *J Biol Chem* 261:4948–55
- Kim MS, Akera T (1987) O₂ free radicals: cause of ischemia-reperfusion injury to cardiac Na⁺-K⁺-ATPase. *Am J Physiol* 252:H252–H7
- Gao WD, Atar D, Backx PH, Marban E (1995) Relationship between intracellular calcium and contractile force in stunned myocardium. Direct evidence for decreased myofilament Ca²⁺ responsiveness and altered diastolic function in intact ventricular muscle. *Circ Res* 76:1036–48
- Gao WD, Liu Y, Marban E (1996) Selective effects of oxygen free radicals on excitation-contraction coupling in ventricular muscle. Implications for the mechanism of stunned myocardium. *Circulation* 94:2597–604
- Marban E, Kitakaze M, Koretsune Y, et al (1990) Quantification of [Ca²⁺]_i in perfused hearts. Critical evaluation of the 5F-BAPTA and nuclear magnetic resonance methods as applied to the study of ischemia and reperfusion. *Circ Res* 66:1655–67
- Baetz D, Bernard M, Pinet C, et al (2003) Different pathways for sodium entry in cardiac cells during ischemia and early reperfusion. *Mol Cell Biochem* 242:115–20
- Karmazyn M (1999) The role of the myocardial sodium-hydrogen exchanger in mediating ischemic and reperfusion

- injury. From amiloride to cardiporide. *Ann N Y Acad Sci* 874:326–34
19. Grinwald PM (1982) Calcium uptake during post-ischemic reperfusion in the isolated rat heart: influence of extracellular sodium. *J Mol Cell Cardiol* 14:359–65
 20. Ferrari R (1995) Metabolic disturbances during myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Cardiol* 76:17B–24B
 21. Matsumura Y, Kusuoka H, Inoue M, et al (1993) Protective effect of the protease inhibitor leupeptin against myocardial stunning. *J Cardiovasc Pharmacol* 22:135–42
 22. Gao WD, Atar D, Liu Y, et al (1997) Role of troponin I proteolysis in the pathogenesis of stunned myocardium. *Circ Res* 80:393–9
 23. Murphy AM, Kogler H, Georgakopoulos D, et al (2000) Transgenic mouse model of stunned myocardium. *Science* 287:488–91
 24. Maekawa A, Lee JK, Nagay T, et al (2003) Overexpression of calpastatin by gene transfer prevents troponin I degradation and ameliorates contractile dysfunction in rat hearts subjected to ischemia-reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 35:1277–84
 25. Sherman AJ, Klochke FJ, Decker RS, et al (2000) Myofibrillar disruption in hypocontractile myocardium showing perfusion-contraction matches and mismatches. *Am J Physiol* 287: H1320–H34
 26. Thomas SA, Fallavollita JA, Lee TC, et al (1999) Absence of troponin I degradation or altered sarcoplasmic reticulum uptake protein expression after reversible ischemia in swine. *Circ Res* 85:446–56
 27. Kim SJ, Depre C, Vatner SF (2003) Novel mechanisms mediating stunned myocardium. *Heart Fail Rev* 8:143–53
 28. Kim SJ, Kudej RK, Yatani A, et al (2001) A novel mechanism for myocardial stunning involving impaired Ca^{2+} handling. *Circ Res* 89:831–7
 29. Colantonio DA, Van Eyk JE, Przyklenk K (2004) Stunned peri-infarct canine myocardium is characterized by degradation of troponin T, not troponin I. *Cardiovasc Res* 63:217–26
 30. White MY, Cordwell SJ, McCarron HC, et al (2003) Modifications of myosin-regulatory light chain correlate with function of stunned myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 35:833–40
 31. McDonald KS, Moss RL, Miller WP (1998) Incorporation of the troponin regulatory complex of post-ischemic stunned porcine myocardium reduces myofilament calcium sensitivity in rabbit psoas skeletal muscle fibers. *J Mol Cell Cardiol* 30:285–96
 32. Valdivia C, Hegge JO, Lasley RD, et al (1997) Ryanodine receptor dysfunction in porcine stunned myocardium. *Am J Physiol* 273:H796–H804
 33. Bolli R, Marban E (1999) Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev* 79:609–34
 34. Brand T, Sharma HS, Fleischmann KE, et al (1992) Proto-oncogene expression in porcine myocardium subjected to ischemia and reperfusion. *Circ Res* 71:1351–60
 35. Frass O, Sharma HS, Knoll R, et al (1993) Enhanced gene expression of calcium regulatory proteins in stunned porcine myocardium. *Cardiovasc Res* 27:2037–43
 36. Depre C, Tomlinson JE, Kudej RK, et al (2001) Gene program for cardiac cell survival induced by transient ischemia in conscious pigs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:9336–41
 37. Bolli R (1992). Myocardial “stunning” in man. *Circulation* 86:1671–91
 38. Gerber BL, Wijns W, Vanoverschelde JL, et al (1999) Myocardial perfusion and oxygen consumption in reperfused noninfarcted dysfunctional myocardium after unstable angina: direct evidence for myocardial stunning in humans. *J Am Coll Cardiol* 34:1939–46
 39. Visser CA, David GK, Kan G, et al (1986) Two-dimensional echocardiography during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J* 111:1035–41
 40. Rinaldi CA, Masani ND, Linka AZ, Hall RJ (1999) Effect of repetitive episodes of exercise induced myocardial ischaemia on left ventricular function in patients with chronic stable angina: evidence for cumulative stunning or ischaemic preconditioning? *Heart* 81:404–11
 41. Jeroudi MO, Cheirif J, Habib G, Bolli R (1994) Prolonged wall motion abnormalities after chest pain at rest in patients with unstable angina: a possible manifestation of myocardial stunning. *Am Heart J* 127:1241–50
 42. Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al (1993) Time course of functional improvement in stunned myocardium in risk area in patients with reperfused anterior infarction. *Circulation* 87:355–62
 43. Leung JM (1993) Clinical evidence of myocardial stunning in patients undergoing CABG surgery. *J Card Surg* 28:370–8
 44. Fine DG, Clements IP, Callahan MJ (1989) Myocardial stunning in hypertrophic cardiomyopathy: recovery predicted by single photon emission computed tomographic thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 13:1415–8
 45. Deantonio HJ, Kaul S, Lerman BB (1990) Reversible myocardial depression in survivors of cardiac arrest. *Pacing Clin Electrophysiol* 13:982–5
 46. Rahimtoola SH (1989) The hibernating myocardium. *Am Heart J* 117:211–21
 47. Kudej RK, Ghaleh B, Sato N, et al (1998) Ineffective perfusion-contraction matching in conscious, chronically instrumented pigs with an extended period of coronary stenosis. *Circ Res* 82:1199–205
 48. Shen YT, Vatner SF (1995) Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs. Hibernation versus stunning? *Circ Res* 76:479–88
 49. Heusch G (1998) Hibernating myocardium. *Physiol Rev* 78:1055–85
 50. Wijns W, Vatner SF, Camici P (1998) Hibernating myocardium. *N Engl J Med* 339:173–81