

NORMAL KORONER ANJİOGRAFİSİ BULUNAN HASTALARDA MİYOKARD PERFÜZYON SPECT'TE İZLENEN DEFEKT LOKALİZASYONLARI İLE KORONER ARTER HASTALIĞI İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LOCALIZATION OF MYOCARDIAL PERFUSION DEFECTS AND RISK FACTORS FOR CORONARY ARTERY DISEASE IN PATIENTS WITH NORMAL CORONARY ANGIOGRAPHY

Yasemin ŞANLI*, Cüneyt TÜRKMEN*, Handan TOKMAK*, Ayşe MUDUN*,
Hüseyin OFLAZ**, Berrin UMMAN**, Sema CANTEZ*

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, miyokard perfüzyon SPECT'te iskemik perfüzyon defekti olan, koroner anjiyografisi normal bulunan kişilerde, koroner arter hastalığı için prediktif risk faktörlerinin dağılımı ve risk faktörleri ile perfüzyon defektlerinin lokalizasyonları arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Miyokard perfüzyon SPECT'te iskemi düşündüren perfüzyon defekti olan ve sintigrafiden sonra en fazla üç ay içerisinde yapılan koroner anjiyografileri normal bulunan toplam 69 hasta (47 kadın, 22 erkek; ortalama yaş: 53±10 yıl) retrospektif olarak incelendi. Ellibeş (%80) hastaya yürüme bandında egzersiz, 14 (%20) hastaya farmakolojik stres testi yapıldı. Görüntülemeye tek gün stres/rest protokolü uygulandı. Çalışmada istatistik yöntemi olarak Fisher's exact test ve ki-kare testleri kullanıldı.

Bulgular: Hastaların 44'ünde hipertansiyon, 32'sinde hiperlipidemi, 12'sinde diabet öyküsü vardı. Efor testi hastaların 19'unda (%27,5) pozitif olarak bulundu. Cinsiyet ile koroner arterlerden sağ koroner arter (RCA), hipertansiyon ile ise sirkumfleks (Cx) alanı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Kadınlarda anterior ve erkeklerde inferior duvarda perfüzyon defektlerinin daha sık görüldüğü izlendi.

Sonuç: Koroner anjiyografileri normal bulunan kadın hastalarda meme, erkek hastalarda diafragma attenüasyonu ve hipertansiyonu bulunan hastalarda lateral duvar perfüzyon defektleri yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir.

Anahtar kelimeler: Miyokard perfüzyon sintigrafisi, normal koroner anjiyografi, meme ve diafragma attenüasyonu

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the relationship between the risk factors for systemic vascular diseases and the localization of the perfusion defects in patients having ischemic perfusion defects in myocardial SPECT with normal coronal angiography.

Materials and methods: In this retrospective study, a total of 69 (47 female, 22 male, mean age 53±10 years) patients with ischemic perfusion defect in myocardial SPECT with normal coronal angiography in three months after the myocardial SPECT were enrolled. Of these patients; 55 (80%) and 14 (20%) had treadmill exercise and pharmacological stress tests, respectively. Imaging of these patients was performed with single day stress and rest protocol. Fisher's exact test and Chi-square tests were used for statistical analysis.

Results: Risk factors for systemic vascular diseases were as follows: hypertension in 44, hyperlipidemia in 32, diabetes in 12 patients. Effort test was found to be positive in 19 (29.7%) of the patients. Gender was significantly associated with occlusion of the right coronary artery, while hypertension was significantly associated with the occlusion of the circumflex artery. Among predictive risk factors, patients with hypertension had more lateral wall perfusion defects compared with the patients with other risk factors. In addition, anterior perfusion defects were more encountered in female patients, while inferior perfusion defects were more detected in male patients.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 07.07.2005

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

Conclusion: Breast attenuation in women and diaphragm attenuation in men and lateral wall perfusion defects in hypertensive patients with normal coronary angiography having myocardial perfusion defects may lead to false positive interpretations.

Key words: Myocardial perfusion scintigraphy, normal coronary angiography, breast and diaphragma attenuation

GİRİŞ

Koroner arter hastalığının (KAH) belirlenmesinde miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS)'nin doğruluğu bir çok çalışmada altın standart olan koroner anjiografi (KA) kullanılarak değerlendirilmiştir (12). Belirgin koroner arter darlığını Talyum-201 miyokard perfüzyon SPECT ile göstermedeki duyarlılık ve özgüllük sırasıyla, %84 ve %88 olarak bildirilmiştir. KAH şüphesi olan ve KA yapılan tipik göğüs ağrılı hastaların yaklaşık %10-30'unda koroner arterler normal bulunmaktadır (13). KA'de belirgin bir koroner arter darlığı olmayan hastalarda, anormal MPS, yalancı pozitiflik olarak kabul edilir. MPS'nin özgüllüğünü görüntüleme tekniği, yumuşak dokulardaki attenüasyon, çeşitli KAH dışı kalp hastalıkları ve yorumlama gibi pek çok faktör etkilemektedir. MPS'nde yanlış pozitif sonuçlar; kadınlarda, anginası olan normal koroner arterli kişilerde (sendrom X), sol dal bloğu, kardiyomiyopati ve mitral valv prolapsusu olan hastalarda görülebilmektedir (12). Kliniğimizde yaptığımız bu retrospektif çalışmada MPS iskemi açısından pozitif, en fazla 3 ay içinde yapılan koroner anjiografileri normal olarak bulunan 69 hastanın MPS'ndeki yalancı pozitifliğin nedenini; cinsiyet, hipertansiyon (HT), diyabet (DM) ve hiperlipidemi (HL) gibi predispozan faktörlerle arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uygulanan MPS bulguları anormal olan ve sintigrafiden sonra üç ay içerisinde yapılan KA'leri normal bulunan 47 kadın, 22 erkek, toplam 69 hasta (yaş ortalaması: 53±10 yıl) retrospektif olarak incelendi. KAH, miyokard infarktüsü (Mİ), kalp kapak hastalığı ve kardiyomyopatisi (KMP) olan, koroner bypass cerrahisi, koroner anjioplasti öyküsü bulunan hastalar çalışmada dışı bırakıldı.

Egzersiz Testi

Ellibeş (%80) hastaya Bruce protokolüne göre yürüme bandında egzersiz, 14 (%20) hastaya dipiridamol (0.56 mg/kg) enjeksiyonu ile farmakolojik stres testi yapıldı. Efor testi göğüs ağrısı varlığında, en az 1 mm olan horizontal ya da downsloping iskemik ST-T değişikliklerinde pozitif olarak kabul edildi.

Görüntüleme

Tek gün stres/rest protokolü ile 42 (%60) hastaya Talyum-201, 27 (%39) hastaya Teknesyum-99m Tetrofosmin kullanılarak yapıldı. SPECT görüntüleri çift dedektörlü ADAC Vertex Plus gama kamerada, düşük enerjili geniş alanlı, yüksek rezolüsyonlu, paralel delikli kolimatörler kullanılarak alınmıştır. Üç mCi Talyum-201 enjeksiyonundan sonra 10.dakikada stres, 3. saatte rest görüntüleri; Tc-99m tetrofosmin ile 8/22 (stres/rest) mCi tetrofosmin enjeksiyonundan 30-60 dakika sonra hasta sırtüstü pozisyonda yatarken, 64x64 matriste, her bir "frame" streste 40 saniye, "reste" 50 saniye olacak şekilde, sağ anterior oblikten sol posterior obliğe kadar 180°'lik toplam 64 projeksiyonda gerçekleştirildi. SPECT görüntüleri sol ventrikül 10 segmente bölündükten sonra, damarsal lokalizasyona göre üç gruba ayrılarak iki nükleer tıp uzmanı tarafından yorumlandı. Grup 1 LAD (Sol Anterior Desending); anterior, septum, anteroseptal, apikal; Grup 2 RCA (Sağ koroner arter); inferior, inferobazal, inferoseptal; Grup 3 Cx (Sircumfleks); lateral, inferolateral, anterolateral segmentler olarak belirlendi.

İstatistiksel analiz

Çalışmada istatistik yöntemi olarak Fisher's exact test ve Ki-kare testleri kullanıldı.

BULGULAR

Altmışdokuz hastanın 47'si (%68) kadın, 22'si (%32) erkekti. Hastaların 44'ünde (%63) hipertansiyon, 32'sinde (%46) hiperlipidemi ve 12'sinde (%17) diabetes mellitus öyküsü vardı.

Tablo 1. Koroner anjiografide anlamlı olmayan darlık tespit edilen olguların efor testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi sonuçları

N	Efor Testi	Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	Koroner Anjiografi
1	negatif/efor	Anteroseptal+İnferior	RCA ostiumda %20 darlık
2	negatif/efor	İnferior	LAD ortasında ve RCA ortasında %20 darlık
3	pozitif/efor	Anteroseptal	RCA proksimalde %30 darlık yapan plak
4	negatif/efor	Anteroseptal+Bazale yakın inferior	LAD ortasında anlamlı darlık yapmayan plak
5	negatif/efor	Septum	LAD proksimalde anlamlı darlık yapmayan plak.
6	pozitif/dipiridamol	Septum+İnferior	Cx ortasında (%20), RCA proksimalde ve ortasında %20 darlık.
7	negatif/dipiridamol	Anterolateral	Cx arter ostiumunda %20 darlık yapan plak.

Tablo 2. Cinsiyet ve hipertansiyon ile iskeminin görüldüğü lokalizasyonlar arasında yüzde dağılım oranları

	Grup 1 (LAD)	Grup 2 (RCA)	Grup 3 (Cx)	p
Kadın	59	27,8	13,1	< 0,05
Erkek	40	56,6	3,3	< 0,05
HT(+)	50	41,6	8,3	< 0,05
HT (-)	60	33,3	0	< 0,05

HT: hipertansiyon

Tablo 3. Diabetes mellitus ve hiperlipidemi ile iskeminin görüldüğü lokalizasyonlar arasında yüzde dağılım oranları

	Grup 1 (LAD)	Grup 2 (RCA)	Grup 3 (Cx)	p
DM (+)	60	33,3	6,6	> 0,05
DM (-)	51,3	38,1	10,5	> 0,05
HL(+)	50	38	11,9	> 0,05
HL (-)	55,1	36,7	8,1	> 0,05

DM: diabetes mellitus; HL: hiperlipidemi

Dipiridamol ile farmakolojik stres testi uygulanan 14 hastanın birinde (%7), Bruce protokolüne göre egzersiz testi uygulanan 55 hastanın 18'inde (%32) test pozitif olarak yorumlandı. Efor testi pozitif olarak yorumlanan hastaların 9'unda LAD'nin, 6'sında LAD+RCA'nın, 3'ünde RCA'nın, 1'inde ise RCA+Cx'in suladığı alanlarda perfüzyon defekti izlendi.

KA sonuçları 69 hastanın 62'sinde tamamen normal olarak yorumlanmıştı. Geri kalan yedi hastanın ikisinde LAD'de, ikisinde RCA'da, birinde Cx'de, birinde Cx+RCA'da, birinde ise LAD+RCA'da anlamlı olmayan (< %50) darlık tespit edilmişti. Bu hastaların ikisinde efor testi pozitif olarak bulundu. Yedi olgunun altısında MPS'nde tespit edilen iskemik lokalizasyonlar ile KA'de anlamlı darlık olmamasına rağmen darlık izlenen damarlar arasında uyum vardı. Sadece bir hastada MPS'nde anteroseptalde iske mi izlenirken, KA'de RCA proksimalde %30 darlık yapan plak tespit edilmişti (Tablo 1).

Kadın hastaların 35'inde (%74,4) bir, 10'unda (%21,2) iki, 2'sinde (%4,2) üç segment defekti; erkek hastaların 15'inde (%68,1) bir, 6'sında (%27,2) iki, 1'inde (%4,5) üç segment defekti saptandı. MPS'de 69 hastada toplam 91 iskemik alan tespit edildi. Erkek hastalarda inferior duvarı sulayan RCA'da, hipertansiyonu olan hastalarda ise lateral duvarı sulayan Cx'te iske mi daha sık izlendi. Cinsiyet ile RCA'da, HT ile Cx'te izlenen iskemik değişiklikler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 2).

DM ve HL ile MPS'de perfüzyon defekti izlenen segment dağılımları arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 3).

KA'de yedi hastada (%10,1) anlamlı olmayan darlık tespit edilmiştir. Bu hastaların altısında (% 8,6) MPS'nde aynı damarsal lokalizasyonlarda perfüzyon defektleri izlendi.

TARTIŞMA

KAH'nın tanısında kullanılan MPS'nin doğruluğunun araştırılmasında pek çok çalışma KA'yi altın standart olarak kabul etmiştir. Buna göre iskemik perfüzyon bulguları olan hastalarda KA'de belirgin koroner arter darlığı olmaması, sintigrafinin yanlış pozitif sonuç olduğunu düşündürmektedir (3).

MPS'nin özgünlüğünü etkileyen pek çok faktör vardır. Bunlar içinde düşük kalitede görüntüleme, yumuşak doku attenüasyonuna bağlı artefaktlar, KMP, mitral valv prolapsusu (MVP), intramiyokardial kitleler ve yapısal anomaliler gibi klinik durumlar sayılabilir. İmaj kalitesini arttırmaya yönelik teknikten kaynaklanan yapay defektleri azaltma amacı ile çekimler ve imaj işleme sürecinde attenüasyon-düzeltilmesi uygulanmaktadır (2, 8). Buna rağmen anginası olup KA'si normal olan seçilmiş hasta grubunda reversibl perfüzyon defekti görme oranının %27'e kadar ulaştığı bildirilmektedir (10).

Yumuşak doku attenüasyonuna bağlı artefaktlar sıklıkla MI gibi sabit perfüzyon defekti şeklinde görülmektedir. Gated SPECT, bu artefaktların miyokardial infarktten ayırımında yardımcı olmaktadır. Sabit defektin yanısıra azalmış duvar hareketleri ve sistolik duvar kalınlaşmasının değerlendirilmesi gated görüntülemenin sağladığı avantajlardır. Fleischmann ve ark.nın yaptıkları çalışmada bilinen klinik Mİ hikayesi olmayan, "gated" incelemede sol ventrikülün duvar hareketleri ve sistolik kalınlaşması normal olarak bulunan hastalarda; erkeklerde inferior duvarda, kadınlarda ise anterior duvarda attenuasyona bağlı sabit defektlerin izlendiği, bu defektlerin geçirilmiş MI'dan ayırımında gated incelemenin üstünlüğü belirtilmiştir (7, 11). Çalışmamızın "gated" görüntüler şeklinde kaydedilmemiş olması sol ventrikülün duvar hareketleri ve sistolik kalınlaşması hakkında yorumsuz kalınlaşma neden olmuştur.

MPS'de izlenen perfüzyon defektlerinin gerçek ya da yanlış pozitif olup olmadığını araştırmak amacı ile bazı çalışmalar yapılmıştır. Anginası olan ve normal koroner arterleri bulunan hastalarda koroner vazodilatör rezervdeki bozulmanın koroner mikrovasküler disfonksiyona bağlı olduğu belirtilmiştir (9). Aynı hasta grubunda fizyolojik ve anatomik heterojenitenin belirlenmesinde Erbel ve ark. intrakoroner sonografi ve Doppler yöntemlerinden yararlanmışlardır (6). Bu çalışmada anginası olup KA'si normal olan 44 hastanın % 48'inde intrakoroner sonografi ile sol ana koroner arterde ve LAD'de ateroskleroz ve plak formasyonu bulunmuştur. Bu hastaların yalnızca 29'una SPECT yapılmış ve % 62'sinde miyokard perfüzyon defektleri saptanmıştır. İntrakoroner Doppler'de plak formasyonu saptanan ve koroner akım rezervi azalmış hasta grubunda izlenen pozitif SPECT sonucu, plak formasyonu saptanmayan ve koroner akım rezervi normal ya da azalmış bulunan hastalara göre daha sık bulunmuştur. Bu nedenle miyokard perfüzyon SPECT'te tespit edilen pozitif sonuçlar gerçek pozitiflik olarak kabul edilmiştir. Plak formasyonu olmayan hastaların sadece küçük bir bölümünde (%16) intrakoroner sonografi ile koroner akım rezervinde azalma gösterilmiştir (gerçek mikrovasküler disfonksiyon) (6). Hasta grubumuzda KA'de plak formasyonu bulunmayan 62 hastanın 12'sine (%19) dipiridamol ile farmakolojik stres testi uygulanmış, bu hastalarda dipridamol ile koroner akım rezervindeki değişiklik sonucu MPS'nde iskemik bulgular izlenmiştir. Bu bulgular henüz KA'de değişikliklerin saptanmadığı mikrovasküler disfonksiyonu yansıtabilir. Ayrıca KA'de anlamlı olmayan darlık tespit edilen yedi hastanın altısında (% 8,6) MPS'nde aynı damarsal lokalizasyonlarda izlenen perfüzyon defektleri bu hastalarda gerçek pozitifliği düşündürmüştür. Ancak hasta sayısının yetersizliği yorumlamada gerçek pozitifliğin ifade edilmesini engellemektedir. Familial hiperkolesterolemili (5) ve sistemik hipertansiyonu (9) olan asemptomatik hastalarda da perfüzyon anomalileri tanımlanmıştır. Hipertansiyon koroner akım rezervindeki azalmaya ve sol ventrikül hipertrofisine bağlı olarak sintigrafide lateral duvarda perfüzyon defektine neden olmaktadır (4). Bizim çalışmamızda da sistemik hipertansiyonu olan hastalarda Cx'in suladığı alanlarda daha sık perfüzyon defekti izlenmiştir. Sistemik hipertansiyonu bulunmayan hastalara göre bu bölgede izlenen perfüzyon defektleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p<0,05) (14).

Yokoyama ve ark. (14) yaptıkları çalışmada, insüline bağımlı olmayan DM olan hastalarda miyokardiyal kan akımı, PET ile 13N-ammonia kullanılarak hesaplanmıştır. İnsüline bağımlı olmayan DM'u olan hastalarda, esansiyel hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar ile, miyokardiyal akım rezervi arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır. Buna karşılık ağır insülin direnci olan hastalar ile hafif insülin direnci olan hastalar arasında miyokardiyal akım rezervi arasındaki ilişki anlamlı olarak bulunmuştur (1, 14). Çalışmamızda DM öyküsü bulunan 12 hastada izlenen perfüzyon defekt lokalizasyonları ile DM öyküsü bulun-

mayan hastalar arasındaki ilişki araştırılmış, anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

KAH, MI, MVP, kalp kapak hastalığı, koroner bypass cerrahisi ve koroner anjioplasti öyküsü olan hastalar artefaktlardan doğacak yanlış iskemik yorumlamalardan uzaklaşmak amacı ile çalışma dışı bırakılmıştır. KA'si normal bulunan 69 vakanın MPS'nde 50'sinde bir, 16'sında iki, üçünde üç segment defekti yorumlanmıştır. Bu hastaların fischer exact test ve ki-kare testleri kullanılarak yapılan iskemik alanı ile prediktif faktörler arasındaki ilişki araştırıldığında; erkek hastalarda inferior duvarda, kadın hastalarda anterior duvarda, hipertansif hastalarda ise lateral duvarda perfüzyon defektlerinin daha sık olduğu, aralarındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu görülmüştür (p< 0,05).

MPS'de reversibl perfüzyon defektleri; koroner sirkülasyonda anormal vazodilatör kapasite ve anjiografide belirlenememiş gizli aterosklerotik değişiklikler olan hasta grubunda açıklanabilmektedir. Ancak bunun dışında tanımlanamayan perfüzyon defektleri MPS'nin yanlış pozitifliğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın limitasyonlarını KA'leri normal olup, MPS'de perfüzyon defekti bulunan hasta grubumuzda koroner akım hızındaki değişikliklerin incelenememesi ve gerçek pozitif miyokard perfüzyon defektlerinin saptanmasında yorumlamada katkı sağlayan "GATED" inceleme yapılmaması oluşturmuştur. Ayrıca, KA'de anlamlı olmayan darlık saptanan damarların suladığı alanlarda MPS'de iskemik değişikliklerin izlendiği altı hasta, hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle anlamlı olmayan darlıkta izlenen perfüzyon defekti bulgusuna bağlı olduğu sonucuna varmamızı engellemektedir. Bu nedenle daha geniş hasta grubunda bulgunun değerlendirilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızda MPS'nde erkeklerde diafragma attenüasyonunun inferior duvarda, kadınlarda meme dokusunun anterior duvarda ve hipertansiyonun sol ventrikül hipertrofisine yol açması sonucu lateral duvarda perfüzyon defekti yapabildiği, dolayısıyla yanlış pozitif sonuçlara neden olabildiği görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Ambrosi P, Habib G, Kreitman B, Metras D, Riberi A, Faugere G, Bernard P, Luccioni R. Thallium perfusion and myocardial hypertrophy in transplanted heart recipients with normal or near-normal coronary arteriograms. Eur Heart J 1994; 15: 1119-1123.
2. Araujo LI, Jimenez-Hoyuela JM, McClellan JR, Lin E, Viggiano J, Alavi A. Improved uniformity in tomografic myocardial perfusion imaging with attenuation correction and enhanced acquisition and processing. J Nucl Med 2000; 41: 1139-1144.
3. Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Rosing DR, Leon MB, Watson RM, Epstein SE. Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. Circulation 1985; 71: 218-226.
4. Cecil MP, Pilcher WC, Eisner RL, Chu TH, Merlino JD, Patterson RE. Absence of defects in SPECT thallium-201 myocardial images in patients with systemic hypertension and left ventricu-

- lar hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 43-46.
5. Dayanikli F, Grambow D, Muzik O, Mosca L, Rubenfire M, Schwaiger M. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. *Circulation* 1994; 90: 808-817.
 6. Erbel R, Ge J, Bockisch A, Kearney P, Gorge G, Haude M, Schumann D, Zamorano J, Rupprecht HJ, Meyer J. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1996; 17: 880-889.
 7. Fleischmann S, Koepfli P, Namdar M, Wyss CA, Jenni R, Kaufmann PA. Gated (99m) Tc-tetrofosmin SPECT for discriminating infarct from artifact in fixed myocardial perfusion defects. *J Nucl Med* 2004; 45: 754-759.
 8. Heller GV, Links J, Bateman TM, Ziffer JA, Ficaro E, Cohen MC, Hendel RC. American Society of Nuclear Cardiology and Society of Nuclear Medicine joint position statement: attenuation correction of myocardial perfusion SPECT scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 229-230.
 9. Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, von Dohlen TW, Prisant LM. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 43-51.
 10. Inobe Y, Kugiyama K, Morita E, Kawano H, Okumura K, Tomiguchi S, Tsuji A, Kojima A, Takahashi M, Yasue H. Role of adenosine in pathogenesis of syndrome X: assessment with coronary hemodynamic measurements and thallium-201 myocardial single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 890-896.
 11. Mobasser S, Hendel RC. Cardiac imaging in women: use of radionuclide myocardial perfusion imaging and echocardiography for acute chest pain. *Cardiol Rev* 2002; 10:149-160.
 12. Verna E, Ceriani L, Giovanella L, Binaghi G, Garancini S. "False positive" myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries: insights from intravascular sonography studies. *J Nucl Med* 2000; 41: 1935-1940.
 13. Wieneke H, Zander C, Eising EG, Haude M, Bockisch A, Erbel R. Non-invasive characterization of cardiac microvascular disease by nuclear medicine using single-photon emission tomography. *Herz* 1999; 24: 515-521.
 14. Yokoyama I, Yonekura K, Ohtake T, Yang W, Shin WS, Yamada N, Ohtomo K, Nagai R. Coronary microangiopathy in type 2 diabetic patients: relation to glycemic control, sex, and microvascular angina rather than to coronary artery disease. *J Nucl Med* 2000; 41: 978-985.
-