

# Koroner Yavaş Akım Olgularında Atriyal "Pacing" Yöntemi ile İskemik Cevabın Araştırılması

Dr. Bengi YAYMACI, Dr. Sinan DAĞDELEN, Dr. Onur DEMİRKOL, Dr. Birol SAY, Dr. Füsün GÜZELMERİÇ, Doç. Dr. Yelda BAŞARAN, Doç. Dr. İsmet DİNDAR  
Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

## ÖZET

Fiks koroner lezyon olmayıp, anjiyografik olarak koroner yavaş akım saptanan hastalarda göğüs ağrısının patofizyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada amacımız koroner yavaş akım olgularında atriyal "pacing" yoluyla iskemi yaratarak laktat üretimini ve aortovenöz oksijen içerik farkını belirleyip, metabolik anlamda iskemi varlığını göstermektir.

Çalışmaya koroner anjiyografi yapılarak TIMI "frame count" yöntemi ile koroner yavaş akım saptanan 34 vaka alındı. Tüm hastalara miyokard perfüzyon tomografisi yapılarak, istirahat ve sters görüntüleri alındı. Hastalarda atriyal "pacing" yapılmadan önce ve sonra laktat alımı (extraction) ve arteriovenöz oksijen (AVO2) içeriği saptandı. Hastalar yanıtı göre sınıflandırıldı. 28 hastada (18E, 10K, yaş ortalaması 54.42±9.61)(Grup I), metabolik anlamda iskemi saptanmazken 6 hastada (4E, 2K, yaş ortalaması 60±5.767) (Grup II) iskemi saptandı.

Tüm hastalara eforlu miyokard perfüzyon tomografisi yapılarak istirahat ve stress görüntüleri alındı.

Grup I'de AVO2 içeriğinde "pacing" sonrası anlamlı artış yoktu (57.375±2.05, 57.96±2.65; p<0.061) Grup II'de istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (58.233±2.107, 68.35±2.15; p<0.028). İki grubun AVO2 içerikleri karşılaştırıldığında bazal değerler arasında anlamlı fark bulunmazken (p<0.43), "pacing" sonrası fark anlamlı olarak bulunmuştur (p<0.001). "Pacing" öncesi ve sonrası laktat alım oranları karşılaştırıldığında, hem Grup I (0.244±0.10, 0.154±0.15; p<0.028) hem de Grup II'de (0.230±0.18, -0.471±0.27; p<0.01) atriyal pacing sonrası laktat alımının daha belirgin olarak düştüğü saptanmıştır.

İki grup arasında bazal laktat alımı açısından fark yokken (p<0.786), pacing sonrası Grup II'de laktat alımının çok daha düşük olduğu ve laktat alımının laktat üretimine dönüştüğü gözlenmiştir (p<0.0001). 34 hastanın % 82.4'ünde metabolik olarak iskemi saptanmamıştır. Metabolik olarak iskemi saptanan hastaların % 83.3'ünde perfüzyon sintigrafisi (+) olarak bulunmuştur.

Bu bulgulara göre koroner yavaş akım saptanan hasta grubunun önemli bir bölümünde göğüs ağrısı miyokard iskemisinden kaynaklanmamaktadır. Bu hasta grubunda

Alındığı tarih: 8 Mayıs, revizyon 17 Ekim 2000  
Yazışma adresi: Dr. Bengi Yaymacı, Karlıdere Cad. Cumhuriyet Sitesi B 4 Blok D: 16, Bulgurlu, İstanbul  
Tlf: 0 (542) 315 5636 Faks: 0 (212) 219 1137

perfüzyon sintigrafisinin iskemiye belirlemek açısından duyarlı olduğunu söylemek mümkündür.

**Anahtar kelime:** Koroner yavaş akım, atriyal pacing, miyokard metabolizması

Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanmayan ve başka bir kardiyak patolojisi bulunmayan vakalarda göğüs ağrısının etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir (1,2). Bu hasta grubunda vazomotor bozukluklar, anormal O<sub>2</sub>-hemogloblin disosiasyonu, mikrovasküler hastalıklar, miyokard hücrelerinin metabolik bozuklukları göğüs ağrısına yol açabilmektedir (3,4). Göğüs ağrısı olmasına rağmen koroner arterlere ait lezyonun saptanmadığı koroner yavaş akım vakaları ilk kez 1972 yılında Tambe ve arkadaşları tarafından farkedilmiştir (5). Koroner yavaş akımın nedenine yönelik pekçok görüş ortaya atılmış olsa da bugün en çok kapiller düzeyde dolaşım bozukluğu üzerinde durulmaktadır (6).

Aortovenöz oksijen içeriği farkındaki artış ve laktat üretimi miyokardın iskemiye karşı verdiği biyokimyasal yanıtlardandır (7). Koroner yavaş akımın etyopatogenezi ile ilgili pekçok çalışma yapılmasına rağmen, iskemi varlığını gösterir herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu çalışmada amacımız koroner yavaş akım olgularında atriyal pacing yoluyla iskemi yaratarak laktat üretimini ve aortovenöz oksijen içerik farkını belirleyip, metabolik anlamda iskemi varlığını göstermektir.

## MATERYEL ve METOD

Çalışmaya Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1996-1999 tarihleri arasında koroner anjiyografilerinde yavaş akım saptanan toplam 34 vaka alındı. Vakaların hiçbirinde diabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozukluğu, aritmi, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi veya dilatasyonu, kapak disfonksiyonu, bağ dokusu hastalığı yoktu. Hastaların 10'unda klinik olarak kararsız angina, 24'ünde kararlı angina saptandı.

Tüm hastalarda laktat alımı ve AVO<sub>2</sub> içerik değerlerine göre metabolik iskemiyin varlığına karar verilerek iki grup oluşturuldu. Buna göre metabolik iske mi saptanmayan 28 hasta (18E, 10K, yaş ortalaması 54.42±9.61) grup I, metabolik iske mi saptanan (laktat alımı, laktat üretimine dönüşen ve AVO<sub>2</sub> içeriği belirgin olan) 6 hasta (4E, 2K, yaş ortalaması 60±5.76) grup II olarak kabul edildi.

**Miyokard perfüzyon tomografisi:** Tüm hastalarda Tc-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrit (MIBI) ile yapılan miyokard perfüzyon tomografisinde istirahat ve stress görüntüleri alındı. İlaç tedavileri 48 saat önceden kesildi. 296-370 MBq (8-10mCi) Tc-99m MIBI hızla intravenöz verildikten 60 dakika sonra istirahat görüntüleri alındı. Hastanın görüntülerini almadan 30 dakika önce hepatobiliyer aktiviteyi artırmak için çukolata ve süt verildi. Görüntüler sophia DX 7 France gamma kamera ile alındı. Başlangıç görüntüsü 45° sağ ön oblik pozisyonda alınırken ardından 180°'ye ulaşına dek 30 dakikada 32 kesit alındı. İstirahat görüntüleri alındıktan 3-4 saat sonra standart Bruce protokolü ile egzersiz testi yapıldı. Hedeflenen maksimal hızın (220-yaş) %85'ine ulaşıldığında 814-1110MBq (22-30mCi) Tc-99m MIBI enjeksiyonu yapılarak, egzersize bir iki dakika daha devam edildi. İstirahat görüntülerinin alınış şekline benzer şekilde stress görüntüleri alındı. Görüntülerin değerlendirilmesinde SPECT analiz metodu kullanıldı (8).

**Koroner anjiyografi:** Koroner anjiyografiden 48 saat önce tüm hastaların ilaçları kesildi. Tüm hastalarda Siemens coroscop anjiyografi cihazı ile sol oblik, sağ oblik ve horizontal pozisyonda çekimler yapıldı. Herhangi bir şüphe oluşturmayacak ve koroner arterlerin en distal kesimine dek görülecek şekilde görüntüler alındı. Şüpheli lezyonlarda standart pozlar dışında çeşitli pozlar alınarak lezyonun olmadığı gösterildi. Opak madde otomatik enjektör yoluyla verildi. Anjiyografiler iki deneyimli gözlemci tarafından değerlendirildi. Koroner yavaş akım tanısı konulurken TIMI "frame count" yöntemi kullanıldı. Koroner arterin başlangıcından, en distal noktasına kadar dolması için geçen kare sayısı kaydedildi. Opak maddenin koroner arter ostiumuna verildiği ve koroner arterin görüldüğü kare ilk, opak maddenin distal noktayı ilk görüntülemesi için gerekli kare ise son kare olarak kabul edildi (9). Sol ön inen arter için distal bifurkasyon, sirkumflex arter için distal bifurkasyon sonu ve sağ koroner arter için posterolateral dalın ilk yan dalı distal nokta olarak alındı. İlk ve son kare arasındaki fark kare sayısı olarak değerlendirildi. Daha önce kliniğimizde koroner anjiyografileri yapıp, koroner arterleri normal olarak bulunan 100 hastanın her koroner arteri için aynı yöntemle kare sayıları bulundu. Bu değerler sol ön inen arter için 35.4±3.3, sirkumflex arter için 22.5±4.5, sağ koroner arter için 21.5±2.8 olarak bulundu. Bu değerlerin üzerindeki değerler koroner yavaş akım olarak kabul edildi.

**Atriyal pacing:** Koroner yavaş akım saptanan hastalardan kriterlerimize uyanları seçilerek yeniden koroner anjiyografileri yapıldı ve herhangi bir fiks lezyon varlığı daha fazla sayıda pozla araştırıldı. Fiks lezyon saptanmayan hastalarda sağ ve sol femoral venden 6 French kılıf ile girildi. Sol taraftan pacemaker kateteri sağ atriyuma yerleştirilirken sağ taraftan 6 French sons kateterle koroner sinüse girildi. Koroner sinüste opak madde veriterek lokalizasyonun doğruluğu kontrol edildi. Sağ femoral arterden 6

French pigtail kateter aort köküne yerleştirildi. Aort kökü ve koroner sinüsten istirahatte kan alındı. Daha sonra hastanın kalp hızının 20 üzerinde hızla atriyal pacing başlatıldı. Her 3 dakikada bir hız 20 /dk artırılarak 160 /dk ya dek ulaşıldıktan 3 dakika sonra aort kökü ve koroner sinüsten kan örnekleri alındı. Atriyal pacing esnasında ≥ 3 mm ST depresyonu veya göğüs ağrısı oluştuğunda işlem durdurularak 3 dakika içerisinde koroner sinüs ve aort kökünden kan örnekleri alındı. Her vakada kan örnekleri pacing öncesi ve sonrası ikişer adet alınarak değerlerin ortalaması esas alındı. Bütün hastalardan alınan bazal ve maksimal kan örneklerinden O<sub>2</sub> satürasyonunun yanısıra hemoglobin, hematokrit, laktat düzeyleri bakıldı. Laktat analizi için Boehringer Mannheim enzimatik monotest kullanıldı. O<sub>2</sub> satürasyonları ve O<sub>2</sub> içeriği heparinize edilmiş kanda teorik oksijen taşıma kapasitesi ile hesaplandı. Oksijen içeriği için;

"Hemoglobin (gr/dl) x 1.36 (mlO<sub>2</sub>/grHb) x 10 x % O<sub>2</sub> satürasyonu = Oksijen içeriği (ml/L)"

Formülü kullanıldı (10).

Arteriel ve venöz O<sub>2</sub> içerik farkı, arteriel O<sub>2</sub> içeriğinden venöz O<sub>2</sub> içeriğini çıkararak hesaplandı (11).

"(Lac aort-Laccv) / Lac aort" formülü kullanıldı.

Atriyal pacing esnasında koroner sinüsten alınan kanda laktat değerinin yükselmesi, laktat üretiminin yani iskemik cevabın varlığının göstergesi olarak kabul edildi.

#### İstatistiksel analiz

Tüm veriler ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. Grup içi değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon signed rank testi kullanılırken, gruplararası değerlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında oluşu istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

## BULGULAR

İki grup arasında klinik özellikler açısından (yaş, cinsiyet, semptomlar) fark gözlenmezken, sintigrafik bulgular arasında anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara ait klinik bulguların karşılaştırılması

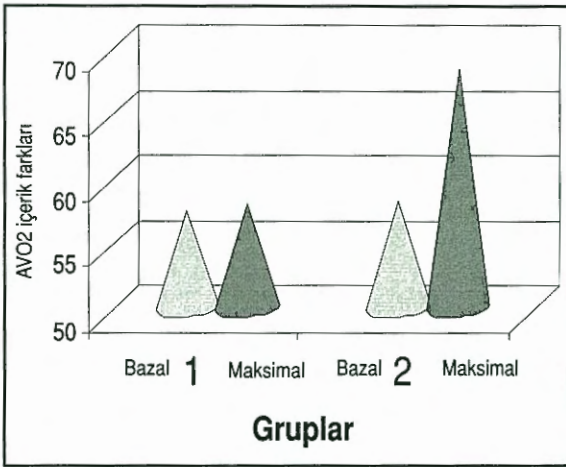
	Grup I (n=28)	Grup II (n=6)	p
Yaş ort. (yıl)	54.42±9.61	60.0±5.76	AD
Erkek / Kadın	18/10	4/2	AD
Kararsız/kararlı Angina	8/20	2/4	AD
Perfüzyon Defekti (+)	1	5	< 0.002
Laktat alımı bazal	0.244±0.10	0.230±0.18	< 0.9
Laktat alımı maximum	0.154±0.15	-0.471±0.27	< 0.0001
AVO <sub>2</sub> içeriği bazal	57.375±2.05	58.233±2.107	< 0.43
AVO <sub>2</sub> içeriği maximal	57.96±2.65	68.35±2.15	< 0.001

\*AD= İstatistiksel olarak anlamlı değil



Atriyal pacing esnasında hiçbir hastada önemli bir komplikasyon ve ciddi aritmi gözlenmedi. Yalnızca 1 hastada ST depresyonunun 3 mm'yi geçmesi nedeniyle atriyal pacing erken sonlandırıldı. Grup II'deki hastalardan 3'ünde pacingin son döneminde anlamlı ST depresyonu izlenirken tüm hastalarda göğüs ağrısı saptandı. Grup I'deki hastaların 22'sinde göğüs ağrısı olurken hiçbirinde EKG değişikliği izlenmedi. Tablo I'de, Grup I ve Grup II'ye ait hastaların bazal ve atriyal pacing sonrasında saptanan arteriovenöz oksijen (AVO2) içerik farkları ile laktat alım değerleri gösterilmiştir. Grup I'de AVO2 içeriğinde pacing sonrası anlamlı artış gözlenmezken ( $57.375 \pm 2.05$ ,  $57.96 \pm 2.65$ ;  $p < 0.061$ ) Grup II'de anlamlı artış saptanmıştır ( $58.233 \pm 2.107$ ,  $68.35 \pm 2.15$ ;  $p < 0.028$ ).

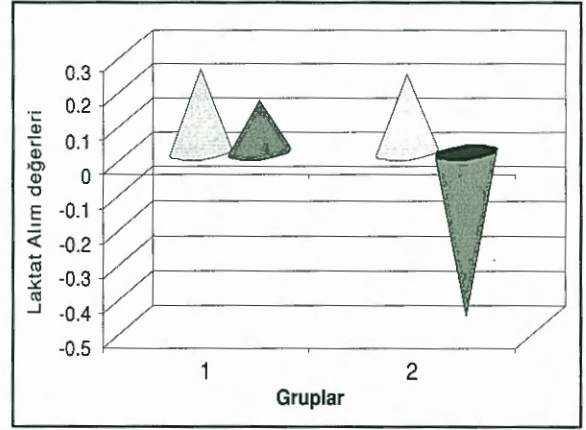
İki grubun AVO2 içerik farkları karşılaştırıldığında bazal değerler arasında anlamlı fark bulunmazken ( $p < 0.43$ ), pacing sonrası fark anlamlı olarak bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Şekil 1).



Şekil 1. Her iki grubun AVO2 içerik farklarının karşılaştırılması ( $p < 0.061$ ,  $p < 0.028$ )

Pacing öncesi ve sonrası laktat alım oranları karşılaştırıldığında, hem Grup I ( $0.244 \pm 0.10$ ,  $0.154 \pm 0.15$ ;  $p < 0.028$ ) hem de Grup II'de ( $0.230 \pm 0.18$ ,  $-0.471 \pm 0.27$ ;  $p < 0.01$ ) atriyal pacing sonrası laktat alımının düştüğü saptanmıştır. İki grup arasında bazal laktat alımı açısından fark yokken ( $p < 0.786$ ), pacing sonrası Grup II'de laktat alımının çok daha düşük olduğu ve laktat alımının laktat üretimine dönüştüğü gözlenmiştir ( $p < 0.0001$ ) (Şekil 2).

Bu sonuçlara göre koroner yavaş akım saptanan toplam 34 hastanın %17.6'sında metabolik anlamda is-



Şekil 2. Laktat değerlerinin karşılaştırılması ( $p < 0.028$ ,  $p < 0.01$ )

kemi saptanırken %82.4'ünde iske mi saptanmamıştır. Metabolik olarak iske mi saptanan hastaların %83.3'ünde perfüzyon sintigrafisi (+) olarak bulunmuştur.

Sol sistemde koroner yavaş akım saptanan 4 hastada anterior, sağ sistemde koroner yavaş akım saptanan 2 hastada inferior bölgede perfüzyon defekti saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Uzun yıllar anginal yakınmaları olup koroner anjiyografileri normal olan hastalar dikkat çekmekle birlikte ilk kez bu hastalar Kemp ve arkadaşları tarafından "sendrom x" olarak tanımlanmıştır (3). Bu hasta grubunda ağrıların kalp kökenli olup olmadığı ve miyokard iskemisinin varlığı tartışma konusudur. Yapılmış olan çalışmalar sonucu koroner arterleri normal olup, tipik göğüs ağrısı olan hastaların çok az kısmında miyokard iskemisinin varlığını düşündüren metabolik deliller saptanabilmiştir (7,12-14). Ancak bu çalışmalarda hasta grubunda hipertansif, LBBB, sol ventrikül hipertrofili hastaların da yer almış olması bulguların değerini azaltmaktadır.

Rosano ve arkadaşları (15) daha homojen bir hasta grubuyla çalışmışlar ve sendrom X'li hastalarda iske miyi destekler nitelikte anlamlı bir delil olmadığını saptamışlardır.

Sendrom X'in bir alt grubu olup olmadığı tartışılan koroner yavaş akım bulgusu, ilk kez 1972'de Tambe ve arkadaşları (5) tarafından bildirilmiştir. Yavaş akıma, küçük damarlardaki rezistans artışının yolaçtığına öne sürmüşlerdir. Von Lierde tarafından bildirilen

bir vakada, koroner kan akımının ve rezervinin normal olduğu, epikardiyal yavaş akım nedeninin tamamen koroner arter ektazisinden kaynaklandığı iddia edilmiştir (16). Yapılan çeşitli çalışmalarda histopatolojik bulgular miyokard hipertrofisi, ödem ve tonus artışından kaynaklanan fonksiyonel kapiller obstrüksiyon varlığını göstermektedir (17,18). Bugüne dek koroner yavaş akımla ilgili olarak sınırlı sayıda çalışma yapılmış olup bu patolojinin metabolik yönüne değinilmemiştir. Çalışmamız koroner yavaş akımın metabolik etkileriyle ilgili ilk çalışma olması nedeniyle ilgi çekicidir.

Camici ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sendrom X'li hastalarda pacing ile yaratılan iske mi sonucu miyokardiyal laktat, alanin ve O<sub>2</sub> tüketiminde anlamlı değişiklikler olduğunu görmüşler ancak bu bulguların iske mi ile korelasyon göstermediğini saptamışlardır (13). Bu çalışma 12 hasta ile yapılmış ve hiçbir vakada koroner yavaş akım bildirilmemiştir. Daha önce yapılmış çalışmalarda koroner yavaş akımlı hastalarda iskemik stress ile miyokardiyal iske minin gerek klinik, gerek sintigrafik, gerekse kate terizasyon ile hemodinamik bulguları gösterilmiş, miyokardiyal oksijen tüketiminin arttığı bildirilmiş ve koroner yavaş akımın miyokard iske misine neden olup medikal takip gerektiren klinik bir antite olduğu ifade edilmiştir (18,19). Bununla beraber şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda koroner yavaş akımın yaptığı miyokardiyal iskemik stresin metabolik eşdeğerleri veya derecelendirilmesi ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızın sonucunda koroner yavaş akım olan hastalarda atriyal pacing ile yapılan miyokardiyal stress sonucu bir grup hastada laktat alımı azalırken bir grup hastada laktat üretiminin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca bazal şartlarda ve pace marker ile yaratılan iske mi sonrası alınan kan örneklerinde O<sub>2</sub> tüketiminde artış saptanmıştır.

Toplam 6 hastada laktat üretiminin olması ve O<sub>2</sub> tüketiminin artmış olarak bulunmasına rağmen genel anlamda iske minin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Miyokardiyal iske mi yokluğunda göğüs ağrısı ade nozin salınımından (20,21) veya miyokardiyal inters tisyumdaki K<sup>+</sup> akümü lasyonundan kaynaklanabilir (22).

Hasta sayısının fazla olmayışı, iske minin tüm meta bolik parametrelerine bakılmayışı çalışmamızı sınırlayıcı faktörlerdir. Bu nedenle multivariye analizi

yapılamamıştır. Daha fazla hasta sayısı ve daha çok metabolik parametre ile daha değerli analizler yapılabilir kanısındayız.

Bu çalışmada dikkat çekici diğer bir unsur da perfüzyon defekti saptanan hastaların önemli bir bölümünde (%83.3) metabolik anlamda iske mi saptanmasıdır. Dolayısıyla sintigrafinin (+) oluşu bu hasta grubunda yalancı (+) lik olarak değerlendirilmemeli, bizi ileri tetkik yapmaya ve yeterli medikasyonu uygulamaya sevk etmelidir. Koroner yavaş akımlı olgularda böyle iki ayrı alt grubun oluşması, koroner kan akım rezervinin muhtemelen bazı hastalarda daha da azalmasına bağlı olabilir. Bu yönde daha çok sayıda hastada koroner rezerv bakılarak daha iyi bilgi sahibi olmak mümkündür.

Bu hasta grubunda ağırlı uyaranlara karşı artmış bir stimülasyon söz konusudur. Shapiro ve arkadaşları (23), Canon ve arkadaşları (24), Lagerquist ve arkadaşları (25) normal anjiyografiye karşın tipik göğüs ağrısı olan sendrom X'li kişilerde ağrıya duyarlılığın arttığını çeşitli yöntemlerle göstermişlerdir. Rosano ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışma sendrom X grubunda çok az kişide metabolik olarak iske mik delillerin bulunduğunu göstermiş ve genel olarak sendrom X grubunda metabolik anlamda iske minin olmadığını savunmuşlardır. ST depresyonları ve göğüs ağrılarının sebebi olarak koroner kan akım rezervinin azalışı öne sürülmüştür. Çalışmamızda da yalnızca %17.6'lık bir hasta grubunda metabolik olarak iske mi saptanırken %82.4'lük bir kesimde metabolik anlamda iske mi saptanmamıştır. Bu nedenle Rosano ve arkadaşlarının (15) sendrom X için ifade ettikleri görüşü biz de koroner yavaş akımlı hasta grubu için kısmen paylaşmaktayız ve metabolik anlamda iske minin bu grup hastaların önemli bir kısmında olmadığını savunmaktayız. Bu hastalarda %17.6'lık kesimde sintigrafinin (+)liği, klinik ve elektrokardi-yografik bulgular bir grup koroner yavaş akımlı hastada iske minin olabileceğini ya da daha öncede ifade ettiğimiz gibi koroner rezervin azalmış olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak koroner yavaş akım saptanan hasta grubunun önemli bir bölümünde göğüs ağrısının miyokard iske misinden kaynaklanmadığını ve bu hasta grubunda perfüzyon sintigrafisinin iske miyi belirlemek açısından duyarlı olduğunu söylemek mümkündür.



## KAYNAKLAR

1. **Isner JM, Salem DN, Banas Jr JS, Levine HJ:** Long term clinical course of patients with normal coronary arteriography follow-up study of 121 patients with normal or nearly normal coronary arteriograms. *Am Heart J* 1980;102:645-53
2. **Seizer A:** Cardiac ischemic pain in patients with normal coronary arteriograms. *Am J Med* 1977;63:661-5
3. **Kemp HG, Elliott WC, Gorlin RD:** The anginal syndrome with normal coronary arteriography, *Trans Assoc Am Physicians* 1967;80: 59-65
4. **Neill WA, Kassebaum DG, Judkins MP:** Myocardial hypoxia as the basis for angina pectoris in a patient with normal coronary arteriograms. *N Engl J Med* 1968; 279: 789-94
5. **Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E:** Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries. A new angiographic finding. *Am Heart J* 1972;84:66-71
6. **Kaski JC, Kousoulis D, Galassi Ar, Mcfadden E:** Epicardial coronary artery tone and reactivity in patients with normal coronary arteriograms and reduced coronary flow reserve (syndrome X). *J Am Coll Cardiol* 1991;8:50-4
7. **Greenberg MA, Grose RM, Reuburger N, Silverman R:** Impaired coronary vasodilator responsiveness as a cause of lactate production during pacing induced ischemia in patients with angina pectoris and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:743-51
9. **Gibson CM, Cannon CP, Daley WL:** TIMI frame count. A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88
10. **Kozan Ö, Ergene O, Deligönül U:** Coronary sinus lactate extraction and oxygen content in patients with angina pectoris and normal coronary arteries under atrial pacing. *Koşuyolu Heart J* 1993;1:233-40
11. **Grossman W:** Cardiac catheterization and angiography, Third edition, Philadelphia, Lea and Febiger, 1986; p. 111
12. **Crake T, Canepa-Anson R, Spapiro L, Poole-Wilson PA:** Continuous recording of coronary sinus oxygen saturation during atrial pacing in patients with coronary artery disease or with syndrome X. *Br Heart J* 1988;59:31-8
13. **Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R:** Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1461-70
14. **Mammoharsingn P, Parker JO:** Angina pectoris with normal coronary arteriograms: hemodynamic and metabolic response to atrial pacing. *Am Heart J* 1975;90:555-61
15. **Rosano GMC, Kaski JC, Arie S, Percine WI:** Failure to demonstrate myocardial ischemia in patient with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus PH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart Journal* 1996;17:1175-80
16. **Von Lierde J, Vrolix M, Sionis D, De Geest H, Piesens J:** Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diag* 1991;23:117-2
17. **Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y:** Histologic evidence for small vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986;74:964-72.
18. **Mangieri E, Machiarelli G, Ciavoletta M, Barilla F:** Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;37:375-81
19. **Cesar CAM, Ramires JAF, Serrano CV:** Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Brazil J Med Biol Research* 1996;29:605-13
20. **Maseri A, Carea F, Kaski JC, Crake T:** Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:499-506
21. **Rasano GMC, lindsay DC, Poole-Wilson PA:** Syndrome X: an hypothesis for cardiac pain without ischemia. *Cardiologia* 1991;36:885-95
22. **Poole-Wilson PA:** Potassium and the heart. *Clin Endocrin Met* 1984;13:249-68
23. **Shapiro LM, Crake T, Poole-Wilson PA:** Is altered cardiac sensation responsible for chest pain syndromes and normal coronary angiograms. *Acta Med Scand Supplementum* 1985;694:58-68
24. **Cannon RO, Quyyumi AA, Schenke WH:** Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1359-66
25. **Lagerqvist B, Syleven C, Waldenstrom A:** Lower threshold for adenosine-induced chest pain in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br Heart J* 1992;68:282-5