

Sendrom X'li Hastalarda Talyum Sintigrafisi Bulguları

Doç. Dr. Osman YEŞİLDAĞ, Doç. Dr. İrem BERNAY, Uz. Dr. Ender ÖRNEK*,
Dr. Murathan ŞAHİN **, Prof. Dr. Olcay SAĞKAN*

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kardiyoloji* ve Nükleer Tıp** Anabilim Dalları, Samsun

ÖZET

Tipik stabil angina pectoris semptomlu hastalardan koroner angiografileri normal olup ortalama yaşları 45 ± 1.7 (30-58) olan 20'sinde (10 erkek, 10 kadın) semptomla sınırlı maksimal treadmill efor testi yapılmış ve akabinde talyum-201 miyokard perfüzyon sintigrafisi (SPECT ile) uygulanmıştır. Bu çalışma, talyum sintigrafisi sonucunu etkileyebilecek hiçbir hastalığı bulunmayan, anginası olan ve koroner angiografileri normal olan hastalarda yapılmıştır. Hastaların 13'ünde (% 65), istirahat EKG'sinde iskemi (9 hasta), sağ dal bloğu (2 hasta), sık ventriküler ekstrasistoller (1 hasta), atriyal fibrilasyon (1 hasta) görülmüş; 7 hasta (% 35) normal bulunmuştur.

Egzersiz testi 16 hastada (% 80) pozitif (≥ 1 mm ST depresyonu) bulunurken, 4 hastada (% 20) negatif tespit edilmiştir. Talyum sintigrafisi hastaların 19'unda (% 95) anormal bulunurken sadece 1 hastada normal (% 5) saptanmıştır. Talyum testi (-) bulunan tek hastada ise istirahat EKG'si ve efor testi anormal bulunmuştur. Talyum testinde özellikle septum ve anterior segmentlerin daha fazla perfüzyon defekti gösterdiği saptanmıştır. İstirahat EKG'si ve efor testi (-) olan 2 hastada talyum testinin (+) bulunuşu sendrom X tanısı yönünden bu testin önemini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak tipik stabil anginası olup, koroner angiogramları normal bulunan 20 hastanın 19'unda talyum defektleri olduğunun gösterilmesi mikrovasküler anginanın (sendrom X) sanıldığından daha yaygın olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Sendrom X, talyum sintigrafisi, koroner arter hastalığı

Göğüs ağrısı olan hastalarda koroner angiografinin normal oluşu önemli tanısal problemler doğurmaktadır. Bu vakaların bir kısmında ağrı kalp dışı nedenlere bağlı, sıklıkla kas-iskelet sistemi ve özofagus ile ilgilidir (1). Hastaların ancak küçük bir kıs-

mında miyokard iskemisinin kanıtını saptamak mümkün olmaktadır. Bunlar da koroner mikrovasküler disfonksiyon söz konusudur (2). Pacing ile lak-tat üretimindeki artış miyokard iskemisinin insensitif bir kanıtı olabilir (3). Ayrıca bu hastalarda koroner vasküler rezervin azaldığı değişik tekniklerle gösterilmiştir (4-6). Bu çalışmada anginası olan ve koroner angiografileri normal bulunan 20 hastada talyum sintigrafisi bulguları incelenmiştir.

MATERYEL ve METOD

Son 2 yıl içinde hastanemizde koroner angiografi yapılan Talyum testi uygulanan 20 hasta retrospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınma kriteri olarak:

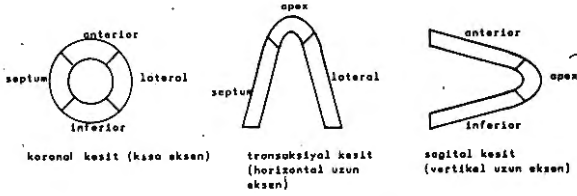
- 1) Koroner angiografilerinin tamamen normal olması,
- 2) Hastalara egzersiz talyum sintigrafisi yapılmış olması,
- 3) Diğer bir kardiyovasküler anormalliği, hipertansiyon ve diabeti olmaması,
- 4) Sol dal bloğu olmaması,
- 5) Hastaların eforla tipik angina pectoris hikayesi veremeleri alınmıştır.

Özellikle hastalarda eforla ortaya çıkan, dinlenince veya sublingual nitrat almakla geçen, retrosternal, baskı veya sıkıştırıcı tarzda göğüs ağrısı hikayesi olması şart aranmıştır. Atipik vasıfta, değişik lokalizasyonlu, müphem ağrıları olanlar çalışmaya alınmamıştır. Koroner angiografiden önce tüm hastalara semptomla sınırlı treadmill egzersiz testi yapılmış, J noktasından sonra 1 mm veya daha fazla ST çökmesi olması ve bunun 0.8 s devam etmesi halinde test (+) kabul edilmiştir.

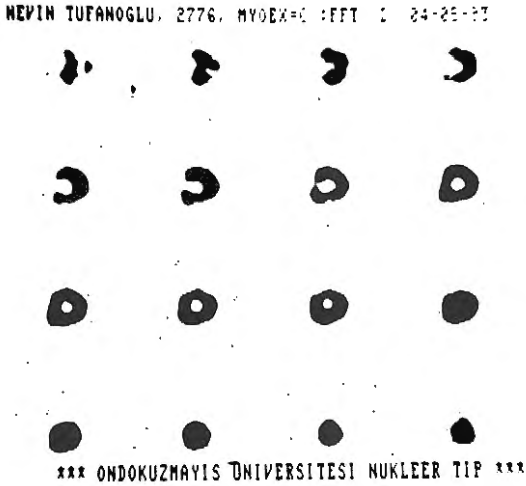
Talyum sintigrafisi: Bruce protokolüne göre maksimal efor anında 2.5 mCi Tl-201 klorür IV verildikten sonra 1' efora devam edilmiş, efor sonlandırıldıktan 5-8' sonra hastalar Philips Diagnost Gama kameraya alınarak SPECT çalışması, sol arka oblik ile sağ ön oblik (135° - 315°) arasındaki 180° lik açıda 6° aralıklarla, her biri $30''$ 'lik 30 görüntü 64×64 matrikste alınmak suretiyle yapılmıştır.

Egzersiz çalışmasının bitiminden 2.5 saat sonra hasta dinlenme anında 1 mCi Tl-201 klorür re-enjeksiyonu yapılmış ve egzersiz verilerinin elde edilmesinde uygulanan

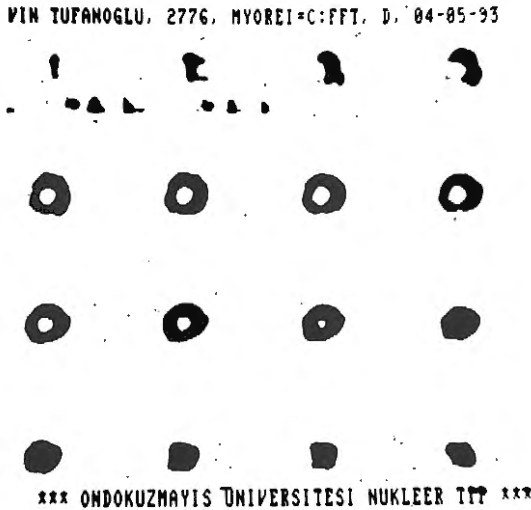
Alındığı tarih: 25 Eylül 1993, revizyon 23 Şubat 1994
Yazışma adresi: Yrd. Doç. Dr. Osman Yeşildağ, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 55139 Samsun



Şekil 1. Talyum sintigrafisinde elde edilen kesitlerin şematik görünümü.



Şekil 2. Sendrom X'li hastalardan birinde egzersizden hemen sonra çekilen talyum sintigrafisinde septal iskeminin tomografik görünümü (koronal kesit).



Şekil 3. Aynı hastada istirahat döneminde re-enjeksiyon sonrası çekilen talyum sintigrafisinde iskeminin düzeldiği görülüyor (koronal kesit).

protokole uygun olarak re-enjeksiyon görüntüleri elde edilmiştir. Egzersiz ve re-enjeksiyon görüntülerinden daha sonra transaksial (horizontal uzun eksen), koronal (kısa eksen) ve sagittal (vertikal uzun eksen) kesitler elde edilmiş ve bu kesitler birbiriyle vizüel olarak karşılaştırılmıştır (Şekil 1).

Egzersiz kesitlerinde perfüzyon defekti gösterip, re-enjeksiyon kesitlerinde dolan alanlar reversibl defekt (iskemi) olarak değerlendirilmiştir (Şekil 2,3). Ayrıca egzersiz kesitlerinde normal perfüzyon gösterip, re-enjeksiyon kesitlerinde perfüzyon defekti gösteren alanlar reverse-distribüsyon olarak kaydedilmiştir.

BULGULAR

Klinik ve elektrokardiyografik özellikler: İncelenen 20 hastanın ortalama yaşı 45 ± 1.7 (30-58) olup, 10'u kadın, 10'u erkekti. Hiçbirinin EKG'sinde daha önce enfarktüs geçirdiğini düşündürür bulguya rastlanmadı.

İstirahat EKG'si 7 hastada (% 35) normal bulundu. EKG anormalliği saptanan 13 hastanın 9'unda iskemi, 2 hastada sağ dal bloğu, 1 hastada sık ventriküler ekstrasistoller, 1 hastada atriyal fibrilasyon saptandı. Hiçbir hastanın EKG'sinde sol ventrikül hipertrofisine ait kriterler tespit edilmemiştir.

Hastalardan 12'si (% 60) nitrat, 8'i (% 40) kalsiyum antagonisti, 3'ü (% 15) β -bloker, 6'sı (% 30) aspirin alırken, ilaç almayan 5 (% 25) hasta mevcuttu. Egzersiz testi 16 (% 80) hastada pozitif (≥ 1 mm ST depresyonu) bulunurken 4 (% 20) hastada negatif tespit edilmiştir. Talyum sintigrafisi hastaların 19'unda (% 95) pozitif bulunurken, 1 (% 5) hastada normal saptanmıştır. İstirahat EKG'si ve efor testi patolojik olan 10 hastanın hepsinde talyum sintigrafisinde perfüzyon defekti gösterilmiştir.

EKG ve efor testi normal olan 2 hastada talyum testi (+) bulunmuştur (Tablo 1). İstirahat EKG'si normal olan 7 hastanın 5'inde efor testi pozitif bulunurken, 2'sinde negatif bulunmuş, fakat bunların tümünde talyum testinde iskemi gösterilmiştir. Efor testi negatif olan 4 hastanın hepsinde de talyum testi (+) bulunmuştur. Talyum testi (-) bulunan tek hastada ise istirahat EKG'si ve efor testi anormal bulunmuştur. Talyum testinde özellikle septal ve anterior segmentlerin daha fazla perfüzyon defekti gösterdiği saptanmıştır (Tablo 2).

TARTIŞMA

Diagnostik amaçla yapılan koroner angiografilerin yaklaşık % 10-30'u normal bulunmaktadır ⁽¹⁾. Kliniğimizde bu oran yaklaşık % 20 civarındadır. İlk

Tablo 1. Hastaların EKG, efor testi ve talyum sintigrafisi bulguları

Hastalar	Yaş	Cins	İstirahat EKG'si	Efor testi	Talyum sint. per-füzyon defekti saptanan segmentler
1	AA	55	E Sağ dal bloğu	-	IS, A, AP
2	FK	52	K Anterolateral iskemi	+	AS, S
3	NT	50	K Yaygın ön duvar iskemisi	+	Ap, AS, AL
4	MG*	54	K Anterolateral SEL	+	Negatif
5	VA	39	K Yaygın ön duvar SEL	+	A, IS
6	FA	58	E Yaygın ön duvar iskemisi	+	I, Apl
7	MK	30	K Normal	-	AL, AS
8	YK	40	E Sağ dal bloğu	+	IS, IL
9	FD	48	K Yaygın ön duvar iskemisi	-	AS, S
10	TT	35	E Sık VES	+	A, S
11	OS	41	E Normal	+	IS
12	MB	46	E Normal	+	AL, L
13	AY	38	K Normal	-	AS, S
14	KD	38	E Normal	+	A, S
15	GŞ	51	K Inferior ve AL iskemi	+	AS, S, IS
16	KK	40	E Atriyal fibrilasyon	+	I, AS, S
17	ED	53	K Lateral iskemi	+	AI, A, AL
18	SA	46	K Normal	+	A, AS, S, IS, I
19	SB	51	E Anterolateral iskemi	+	A, AS, AL, İS
20	KB	42	E Normal	+	AS, A

A: anterior, Ap: apikal, AS: anteroseptal, S: septal, IL: inferolateral, I: inferior, AL: anterolateral, L: lateral, Apl: apikoinferior, VES: ventriküler ekstrasistol, SEL: subendokardiyal lezyon.

Tablo 2. Hastalarda defektif talyum uptake'i olan segmentlerin sayısı

Segment	No	Segment	No
IS	7	IL	1
A	8	I	3
Ap	2	AL	5
AS	9	L	1
S	7	Apl	1

ISO: inferoseptal, A: anterior, Ap: apikal, AS: anteroseptal, S: septal, IL: inferolateral, I: inferior, AL: anterolateral, L: lateral, Apl: apikoinferior.

kez 1967'de Kemp ve ark. (7) anginası olan ve koroner angiografileri normal bulunan hastaları rapor etmişlerdir. Sendrom X terimi ilk kez 1973'de Arbogast ve Bourassa'nın (8) koroner arter stenozu olan ve koroner arterleri normal bulunan iki grup hastayı karşılaştıran bir makalesi ile ilgili olarak (yazdığı bir editorial içinde) yine Kemp tarafından kullanılmıştır (9).

Kemp'in tanımladığı sendrom X tanısı için sol ventrikül hipertrofisi diabetik kalp hastalığı, kardiyomi-

yopatiler, kapak hastalıkları (mitral valv prolapsusu dahil), koroner vazospazm ve nonkardiyak nedenli göğüs ağrıları (özofagus orijinli, kas-iskelet sistemine ait, hiperventilasyon) ekarte edilmelidir. Bazıları tanı için egzersiz ile iskemik EKG değişiklikleri oluşmasını şart koşmaktadırlar.

Literatürde sendrom X tanımlanmasında tam bir görüş birliği olmayıp, bir belirsizlik vardır. Bütün hastalarda egzersiz testinin (+) oluş şartı aranmamaktadır (10). Tweddel ve ark. (11) egzersiz testi negatif olan hastaları talyum testi pozitif olduğu için sendrom X grubuna sokmuşlardır. Bizim 20 hastamızdan 4'ünde de egzersiz testi (-) bulunmuştur.

Holdright ve ark. (12) angina tipinde göğüs ağrıları olanlarda pozitif egzersiz testi ve normal koroner angiografi bulunursa bunların büyük ölçüde yalancı (+) egzersiz testi olduğunu göstermişlerdir. Hatta atriyal pacing esnasında hasta göğüs ağrısından şikayet edip EKG'de iskemi ile uyumlu değişiklikler ortaya çıktığı zaman koroner sinüs oksijen saturasyonu normal bulunan vakalar vardır (10). Bunlarda iskemi göğüs ağrısının sebebi değildir. Bu nedenle sendrom X, değişik patolojilere bağlı olarak semptom veren ve homojen olmayan hasta gruplarını da içine alan bir tanımlamadır. Bu hastalarda göğüs ağrısı miyokard iskemisine bağlı olur veya olmayabilir.

Bu hastalığı koroner arter hastalığından ayıran klinik özellikler, kadınlarda sık görülmesi, göğüs ağrısının atipik ve egzersizle ilişkisiz olabilmesi, istirahat ağrısının yaygın oluşu, iskeminin hemodinamik ve metabolik bulguları ile ağrının korelasyon göstermeyişi, egzersiz EKG'si ile semptomların ilişkisiz oluşu, konvansiyonel antianginal ilaçlara yetersiz cevap olarak söylenebilir (13).

Histolojik araştırmalar bu hastalığın anatomik olmaktan çok fonksiyonel olduğunu ortaya koymuştur. Fakat hastaların çoğunda endokardiyal biyopsilerde vasküler anormallik bulunmazken, sol ventrikül miyokard biyopsilerinde ultrastrüktüel olarak, mitokondrilerde şişme olduğu da öne sürülmüştür (14).

Koroner akım rezervi yönünden araştırıldığında bu hastalarda hem pacing ve hem de farmakolojik strese karşı rezervin kısıtlı olduğu gösterilmiştir (4-6).

Ayrıca vazokonstriktör etkilere karşı hassasiyet artışı da söz konusudur (15). Anormal vazokonstriksiyon yerinin prearterioler ufak intramural damarlar olduğu düşünülmekte ve bu hastalığa daha tanımlayıcı bir terim olarak mikrovasküler angina adı da verilmektedir (16).

Endotele bağımlı vazodilatasyonda bozulmanın sendrom X'li hastalarda miyokard iskemisi ve angina patogenezinin katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (15). Bu bozulma primer endotel hücre disfonksiyonu sonucu husule gelebileceği gibi koroner arteriogramda görülemeyen mikroskopik aterosklerotik lezyonlar sonucu da oluşabilir.

İntakt ve fonksiyonel endotelde asetilkolin, EDRF (endotelial dependent relaxation factor) salınımına yol açarak vazodilatasyon yaparken, endotel hasarı varsa aksine vazokonstriksiyona yol açmaktadır (17). Vazodilatör rezerv anormalliğinin tam nedeni bilinmemekle birlikte sempatik tonus artışının en önemli hipotez olduğu düşünülmektedir (18). Alfa1 adrenerjik reseptör blokörlerinin koroner akım rezervindeki azalmayı düzelttikleri gösterilmiştir. Montorsi ve ark. (19) nifedipine ile angina eşliğinde artış, ST segment çökmesinde azalma ile birlikte, plazma noradrenalin düzeylerinde belirgin düşme olduğunu göstermişlerdir. Endotelinin epikardiyal koroner konstriksiyonu yapmaksızın masif transmural iskemiye yol açabildiği gösterilmiştir (20). Bu hastalarda i.v. dipridamolden önce ve sonra pozitron emisyon tomografi ile yapılan çalışmalarda perfüzyon rezervinin düşük olduğu gösterilmiştir (21). Bu hastaların bazılarında özofagus dismotilitesi, bronş düz kaslarında metakolinle bronkokonstriksiyon oluşu düz kas fonksiyonlarında jeneralize bir bozukluğu düşündürmektedir (17).

Dean ve ark. (22), sendrom X'li hastalarda glukoz yüklenmesini takiben insülin konsantrasyonunun çok arttığını göstermişler ve hiperinsülineminin sendrom X patogenezinde rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bir hipoteze göre ufak intramural koroner arterlerde eforla fazla miktarda adenozin salındığı ve bunun da miyokard kan akımı maldistribüsyonuna yol açarak iskemi oluşturduğu öne sürülmüştür (23). Aynı çalışmada adenozin reseptörlerinin aminofilin ile in-

hibe edilmesi sonucu sendrom X'li hastalarda egzersiz ile ortaya çıkan göğüs ağrısının düzeldiği ve EKG'de mevcut iskemik değişikliklerin kaybolduğu gösterilmiştir.

Objektif olarak miyokard iskemisi gösterilemeyen ve göğüs ağrısı tanımlayan hastalarda ağrı eşliğinin düşük olduğu da öne sürülmüştür (15). Bu hastaların bir kısmında angiografi esnasında koroner damara verilen boyanın geç temizlendiği (slow washout) ve zorlukla ilerlediği (slow slow fenomeni) saptanmış ve bunun mikrovasküler yapıdaki anormalliklerin kaynaklanabileceği düşünülmüştür (17-24). Biz de hastalarımızdan birinde benzer anormalliğe rastladık.

Bu hastalarda angina pectoris nedeninin küçük koroner damarlarda muhtemelen bir vazospazm olabileceği de öne sürülmüştür (25-27). Sendrom X tanısı için koroner spazmın ekarte edilmesi gerektiği konusu tartışmalıdır. Çünkü spazm angiografide saptanmayan küçük damarlarda olabilir (18). Ayrıca spazm kardiyak iskeminin çok ender rastlanan bir nedenidir (2). Biz hastalarımıza bu nedenle spazmı ortaya koymak amacıyla ergonovin testi uygulamadık. Tweddel ve ark. (11) da çalışmalarında koroner spazmı ekarte etmek için ergonovin testi uygulamamışlardır. Bu nedenle bir grup hastamızın bu sınıfa girebileceğini kabul etmek gerekiyor. Ayrıca yaptığımız efor testlerinin hiçbirinde spazmı düşündüren ST elevasyonuna rastlamadık.

Sendrom X tanısı için egzersiz testinin mutlaka (+) olması gerektiği konusu da tartışmalıdır (2,11,28). Tweddel ve ark. (11) sendrom X'li hastaların % 70'inde egzersiz testinin (-) olduğunu bildirmişlerdir. Konvansiyonel egzersiz stres testi insensitif bir test olup özellikle sendrom X'li bayanlarda spesifitesi de düşüktür (29). İstirahat EKG'si ve efor testi (-) olan 2 hastamızda talyum testi (+) bulunmuştur. Bu iki hastanın da bayan oluşu efor testinin yalancı (-) olabileceği akla getirmektedir. Bu nedenle özellikle bayan hastalarda sendrom X tanısı yönünden talyum testinin önemi büyüktür.

Bu nedenle tanı için egzersiz testi yerine miyokard perfüzyonunu en iyi ortaya koyan talyum-201 miyokard perfüzyon sintigrafisinin daha geçerli olduğu öne sürülmüştür (11). 1979 yılında Meller ve ark. (30)

talyum sintigrafisi yapılan, göğüs ağrısı olan ve koroner angiografisi normal bulunan hastalarda % 15-45 oranında regional dağılım veya egzersiz sonrası kinetik anormallikler bulunmuşlardır. Tweddel ve ark.⁽¹¹⁾ ise, 1992'de sendrom X'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada % 98 oranında talyum defekti olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu oran % 95 olup Tweddel ve ark.'nı doğrulamaktadır. Bu oranın artması kullanılan yöntemin (SPECT) daha gelişmiş ve hassas olması ile açıklanabilir. Talyum testinin yalancı (+) çıkmasını önlemek için, sol ventrikül hipertrofisi, sol dal bloğu, mitral valv prolapsusu, diabet, kardiyomyopati olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiş, ayrıca bayanlarda meme atenuasyonuna ve diyafragmatik atenuasyona bağlı yalancı (+) defektif görünümü ekarte etmek için her 3 kesitte de defektin sebat etmesi şartı aranmıştır.

Sendrom X'in kesin tanımı için yaygın, dağınık, klinik ve laboratuvar anormalliklerinin yol açtığı mevcut kavram kargaşasının ortadan kaldırılması zamanı gelmiş görünmektedir.

Literatürde sendrom X olarak tanımlanan hastalarda göğüs ağrısı ve normal koroner arterler bulunuşu ortak bir özellik olmakla birlikte aşağıdaki kombinasyonlar da bulunabilir: Pozitif veya negatif efor testi, normal veya anormal laktat metabolizması, koroner sinüste normal veya anormal oksijen satürasyonu, normal veya anormal regional miyokard perfüzyonu, egzersiz veya pacing stres esnasında normal veya anormal duvar hareketi, Doppler ekokardiyografide anormal sol ventrikül doluş paterni^(27,31-34). Bu hastalarda sol dal bloğu bulunanlar dışında prognozun mükemmel olduğu konusunda görüş birliği mevcuttur^(17,24).

Sonuç olarak bu çalışmada anginası olup koroner angiografileri normal bulunan hastalarda talyum testinin yüksek oranda (+) bulunuşu bu hastalığın sınıldığından daha yaygın olduğunu düşündürülebilir. Fakat çalışmamızın retrospektif nitelikte oluşu ve göğüs duvar ağrısına sahip bir kontrol grubunun yokluğu çalışmamızın kısıtlayıcı yönüdür. Bu nedenle bulgularımızın ihtiyatla yorumlanması ve daha geniş hasta gruplarında başka araştırmalarla desteklenmesi gerekir. Ayrıca bu hastalığın genellikle bayan hastalarda daha sık görülmesine⁽¹³⁾ karşın çalışmamızda erkek hastaların fazlalığını da vaka sa-

yımızın azlığına bağlıyoruz. Bu kısıtlamalara karşın talyum sintigrafisi miyokard perfüzyonunu göstermekte diğer testlere göre daha duyarlı olduğu için sendrom X tanısını koymak için bu grup hastalarda rahatça kullanılabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Dart AN, Alban Davies H, Dalal J, et al: "Angina" and normal coronary arteriograms: a follow-up study. Eur Heart J 1:97, 1980
2. Anonymous: Syndrome X Lancet ii: 1247, 1987
3. Boudoulas H, Cobb TC, Leighton RF, Wilt SM: Myocardial lactate production in patients with angina-like chest pain and angiographically normal coronary arteries and left ventricle. Am J Cardiol 34:501, 1974
4. Collins P: Coronary flow reserve (editorial). Br Heart J 69:279, 1993
5. Geltman ME, Hones G, Senneff M, et al: Increased myocardial perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal coronary arteries. J Am Coll Cardiol 16:586, 1990
6. Vrints C, Bult H, Hitter E, et al: Impaired endothelium-dependent cholinergic coronary vasodilation in patients with angina and normal coronary arteriograms. J Am Coll Cardiol 19:21, 1992
7. Kemp HG, Elliot WC, Gorlin R: The anginal syndrome with normal coronary angiography. Trans Assoc Am Phys 80:59, 1967
8. Arbogast R, Bourassa MG: Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: comparison with patients having significant coronary artery disease. Am J Cardiol 32:257, 1973
9. Kemp HG: Left ventricular function in patients with anginal syndrome and normal coronary arteriograms. Am J Cardiol 32:375, 1973
10. Poole-Wilson PA, Crake T: The enigma of syndrome X. Int J Microcirc Clin Exp 8:423, 1989
11. Tweddel CA, Martin W, Hutton M: Thallium scans in syndrome X. Br Heart J 68:48, 1992
12. Holdright DR, Rosano GM, Sarrel PM, et al: The ST segment -the herald of ischemia, the siren of misdiagnosis, or syndrome X? Int J Cardiol 35:293, 1992
13. Rosen SD, Camici P: Syndrome X: radionuclide studies of myocardial perfusion in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. Eur J Nucl Med 19:311, 1992
14. Opherk D, Zebe H, Weihe E: Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes in the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms (Syndrome X). Circulation 63:817, 1981
15. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T: Mechanism of angina pectoris in syndrome X. J Am Coll Cardiol 17:499, 1991
16. Cannon RO, Epsteins E: "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol 61:1338, 1988
17. Assey ME: The puzzle of normal coronary arteries in the patient with chest pain: What to do? Clin Cardiol 16:170, 1993

18. **Montorsi P, Fabbiochi F, Loaldi A, et al:** Coronary adrenergic hyperactivity in patients with syndrome X and abnormal electrocardiogram at rest. *Am J Cardiol* 17:1698, 1991
19. **Montorsi P, Cozzi S, Loaldi A, et al:** Acute coronary vasomotor effect of nifedipine and therapeutic correlates in syndrome X. *Am J Cardiol* 66:302, 1990
20. **Larkin SW, Clarke JG, Keogh BE, et al:** Intracoronary endothelin induces myocardial ischemia by small vessel constriction in the dog. *Am J Cardiol* 64:956, 1989
21. **Geltman EM, Henes G, Senneff MJ:** Increased myocardial perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 16:586, 1990
22. **Dean JD, Jones CJ, Hutchison SJ, et al:** Hyperinsulinaemia and microvascular angina (Syndrome X). *Lancet* 337 (8739):456, 1991
23. **Emdin M, Picano E, Lattanzi F, L'Abbate A:** Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 14:1450, 1989
24. **Voelker W, Euchner U, Dittmann H, Karsch K:** Long-term clinical course of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Clin Cardiol* 14:307, 1991
25. **Kawakami K, Shimada T, Nakayama K, et al:** Angina pectoris due to possible vasospasm of small coronary arteries. *Clin Cardiol* 14:775, 1991
26. **Cannon RO, Schenke WH, Leon MB, et al:** Limited coronary flow reserve after dipyridamole in patients with ergonovine-induced coronary vasoconstriction. *Circulation* 75:163, 1987
27. **Cannon RO, Leon MB, Watson RM, et al:** Chest pain and "normal" coronary arteries: role of small coronary arteries. *Am J Cardiol* 61:43, 1988
28. **Conti CR:** What is syndrome X? *Clin Cardiol* 16:1, 1993
29. **Epstein SE, Cannon RO, Bonow RO:** Exercise testing in patients with microvascular angina. *Circulation* 83:III-73-III-76, 1991
30. **Meller J, Goldsmith SJ, Rudin A, et al:** Spectrum of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 43:717, 1979
31. **Nadazdin A, Shahi M, Foale RA:** Impaired left ventricular filling during ST-segment depression provoked by dipyridamole infusion in patients with syndrome X. *Clin Cardiol* 14:821, 1991
32. **Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL, et al:** Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 71:218, 1985
33. **Picano E, Lattanzi F, Masini U, Distante A, L'Abbate A:** Usefulness of a high-dose dipyridamole-echocardiography test for diagnosis of syndrome X. *Am J Cardiol* 60:508, 1987
34. **Schofield PM, Brooks NH, Bennett PH:** Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Br Heart J* 56:327, 1986