

SO SÁNH GIÁ TRỊ CỦA SPECT XẠ HÌNH TUỔI MÁU CƠ TIM VỚI Tc99m - SESTAMIBI VỚI ĐIỆN TIM GẮNG SỨC TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH ĐỘNG MẠCH VÀNH

Lê Ngọc Hà⁽¹⁾, Phạm Thị Minh Bảo⁽¹⁾, Đào Tiến Mạnh⁽¹⁾, Lê Mạnh Hà⁽¹⁾, Tạ Mạnh Cường⁽²⁾

(1): Khoa Y học hạt nhân bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108

(2): Viện Tim Mạch Việt Nam

TÓM TẮT

Mục đích: Nhằm so sánh giá trị của xạ hình SPECT tưới máu cơ tim Tc99m-MIBI và điện tim gắng sức trong chẩn đoán bệnh động mạch vành. **Phương pháp:** 174 bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã biết có bệnh động mạch vành, tuổi trung bình $54,6 \pm 8,3$ được tiến hành chụp xạ hình SPECT tưới máu cơ tim với Tc99m-MIBI, điện tim gắng sức và đối chiếu với kết quả chụp chụp động mạch vành. **Kết quả:** Độ nhạy và độ đặc hiệu của xạ hình SPECT tưới máu cơ tim trong chẩn đoán bệnh động mạch vành là 96,4% và 66,6%. Trong 3 nhánh chính động mạch vành, động mạch liên thất trước được phát hiện với độ nhạy cao nhất (90,0%) và độ đặc hiệu cao nhất (74%). Độ nhạy, đặc hiệu của điện tim gắng sức trong chẩn đoán bệnh động mạch vành thấp hơn so với xạ hình SPECT tưới máu cơ tim (75% so với 96,4% và 62,8% so với 66,6%). Có sự khác biệt rõ rệt về độ nhạy, đặc hiệu của điện tim gắng sức và xạ hình SPECT tưới máu cơ tim trong chẩn đoán bệnh động mạch vành, sự phù hợp của hai phương pháp là 72,4% với hệ số $k = 0,38$; $p < 0,001$. **Kết luận:** Xạ hình SPECT tưới máu cơ tim với Tc99m-MIBI là phương pháp chẩn đoán không chảy máu có độ nhạy, đặc hiệu cao hơn rõ rệt so với điện tim gắng sức trong chẩn đoán bệnh động mạch vành.

Abstract

Aim: The purpose of this study was to compare the accuracy of gated SPECT MPS with technetium-99m sestamibi and Exercise Electrocardiographic Test (EET) in diagnosis of patients with CAD. **Methods:** One hundred and seventy-four suspected or known CAD patients, mean age 54.6 ± 8.3 ys, underwent gated SPECT MPS with technetium-99m sestamibi, EET correlating with coronary angiography. **Results:** The overall sensitivity for the detection of CAD was 96.4% and specificity was 66.6%. Among the three major coronary arteries, the sensitivity and specificity were the highest for detecting the left anterior descending artery stenosis (90.0% and 74.0 respectively). The sensitivity, specificity of EET for CAD diagnosis was significantly lower in comparison with MPS (75% versus 96.4% and 62.8% versus 66.6%, respectively). There was a significant difference between MPS and EET as regards sensitivity, specificity for the overall diagnosis of CAD and the overall agreement between these two methods was 72.4%, $k = 0.38$; $p < 0.001$. **Conclusion:** Technetium-99m sestamibi gated SPECT MPS is a sensitive non-invasive technique for the detection of CAD with higher sensitivity and specificity in comparison with EET in diagnosis of CAD.

Key words: Myocardial Perfusion Scintigraphy (MPS) - Exercise Electrocardiographic Test (EET) - Coronary Artery Disease (CAD).

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu máu cơ tim cục bộ (TMCTCB) một trong những bệnh tim mạch phổ biến nhất ở và là nguyên nhân tử vong hàng đầu các nước công nghiệp phát triển, bệnh cũng có xu hướng tăng

nhanh ở Việt Nam trong những năm gần đây. Hầu hết các trường hợp TMCTCB là do nguyên nhân vữa xơ động mạch gây hẹp lòng động mạch vành, làm mất sự cân bằng giữa cung cấp và tiêu thụ ôxy của cơ tim dẫn tới các biểu hiện lâm sàng như: cơn đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, suy tim, ... Các khám xét lâm sàng và kỹ thuật thăm dò hiện đại đã cho phép phát hiện, chẩn đoán mức độ và tiên lượng bệnh để có các biện pháp dự phòng và điều trị thích hợp, trong đó xạ hình tưới máu cơ tim (myocardial perfusion scintigraphy: MPS) có một vai trò rất quan trọng. Dựa trên nguyên lý về sự khác biệt mật độ phóng xạ của các chất đánh dấu đồng vị phóng xạ đưa tới các vùng cơ tim và được cơ tim bắt giữ tương ứng với dòng máu cung cấp từ các nhánh động mạch vành. Vùng cơ tim được cung cấp máu bởi động mạch vành bình thường sẽ bắt giữ chất đánh dấu phóng xạ trong pha nghỉ và pha gắng sức tương tự như nhau, trái lại, mật độ phóng xạ giảm đi rõ rệt trong pha gắng sức ở các vùng cơ tim được cung cấp máu bởi các động mạch vành bị hẹp và sự thiếu hụt phóng xạ này có thể được phục hồi trong pha nghỉ. Kỹ thuật tưới máu cơ tim cho phép chẩn đoán bệnh TMCTCB với độ nhạy và độ đặc hiệu cao. MPS cũng được sử dụng để phát hiện hẹp tái diễn động mạch vành và đánh giá kết quả sau khi tiến hành các thủ thuật tái tạo động mạch vành. Tuy nhiên, MPS mới được ứng dụng ở Việt Nam trong những năm gần đây, mục đích nghiên cứu này của chúng tôi nhằm: *So sánh giá trị chẩn đoán của xạ hình SPECT tưới máu cơ tim với Tc99m-MIBI và điện tim gắng sức trong chẩn đoán bệnh động mạch vành.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng: 174 bệnh nhân đã được chẩn đoán hoặc nghi ngờ bị BMV. Các bệnh nhân này được khám lâm sàng, chụp MPS và điện tim gắng sức (ĐTGS). Chụp động mạch vành được thực hiện trong khoảng thời gian 1 tuần sau khi chụp MPS. Các bệnh nhân có các bệnh tim mạch khác như viêm cơ tim, bệnh cơ tim không thiếu máu cục bộ, bệnh van tim... không được đưa vào nghiên cứu này.

Quy trình Điện tim gắng sức và chụp Xạ hình tưới máu cơ tim: ĐTGS được thực hiện bằng xe đạp lực kế theo qui trình chuẩn của Bruce. Bệnh nhân được ngừng các thuốc ức chế beta, ức chế men chuyển và các thuốc giãn mạch khác ít nhất 24 giờ trước khi làm MPS. Digitalis phải được ngừng 2 tuần trước khi làm MPS. Điện tâm đồ (với các đạo trình V2, DII, V5) được theo dõi liên tục trong nghiệm pháp gắng sức. Ngừng NPGS khi có đau ngực, bệnh nhân quá mệt, khó thở, chóng mặt, loạn nhịp tim nặng, giảm huyết áp tâm thu ở giai đoạn sớm của gắng sức ≥ 20 mmHg hoặc đoạn ST thiếu máu cục bộ chênh xuống 0.2 mV. Nghiệm pháp gắng sức với tần số tim đích tối đa được thực hiện theo tiêu chuẩn gắng sức của Hội tim mạch Mỹ năm 1995 [4]. Tại thời điểm đỉnh gắng sức, 99m-Tc MIBI với liều thay đổi theo trọng lượng bệnh nhân (15 - 20 mCi) được tiêm tĩnh mạch và gắng sức tiếp tục ở tải trọng tối đa khoảng 1 - 2 phút. Chụp xạ hình được thực hiện sau 40-60 phút sau khi tiêm được chất phóng xạ. Đối với những bệnh nhân không thể thực hiện gắng sức, bệnh nhân được sử dụng Dipyridamole với liều 0,56 mg/kg tiêm tĩnh mạch trong 4 phút. Liều 99mTc- MIBI được tiêm tĩnh mạch sau 3-5 phút khi tiêm Dipyridamole. Chụp

SPECT pha nghỉ được thực hiện 24 giờ sau pha gắng sức, tiêm tĩnh mạch $15\text{-}20\text{mCi } ^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$, hình ảnh SPECT được thu nhận sau 60 phút. Các bệnh nhân được cho ăn nhẹ bữa ăn giàu chất béo sau khi tiêm xạ nhằm giảm hoạt tính phóng xạ ở gan mật.

Qui trình thu nhận SPECT: Thu nhận SPECT được thực hiện với máy Gamma camera STACAM 4000i với collimator song song, năng lượng thấp, đa mục đích, với độ phân giải cao, thu nhận ở 64 vị trí theo quỹ đạo quay của đầu collimator 180° từ vị trí 45° chệch trước phải đến vị trí 45° chệch sau trái, 20 giây/1 ảnh [4,6].

Mô tả hình ảnh: Hình ảnh SPECT được phân tích bởi 2 bác sỹ y học hạt nhân không được biết kết quả ĐTGS và chụp mạch vành, sử dụng hình ảnh chụp cắt lớp theo các trục cắt ngang và trục dài và chia thành 17 đoạn đối với mỗi bệnh nhân. Mỗi đoạn được đánh giá theo thang điểm qui ước sử dụng hệ thống bậc thang 5 điểm của Cedars - Sinai (dựa theo mật độ phóng xạ: 0 điểm - bình thường; 1 điểm - giảm tưới máu nhẹ - mật độ phóng xạ 60 - 80%; 2 điểm - giảm tưới máu mức độ vừa - mật độ phóng xạ 40 - 59%; 3 điểm - giảm tưới máu nặng - mật độ phóng xạ < 40% và 4 điểm - rất nặng - mật độ phóng xạ 0%). Hình ảnh MPS được coi là dương tính khi số điểm ≥ 2 được quan sát thấy ở ít nhất 1 đoạn. Tổn thương bệnh lý đa mạch (multi-vessel disease) được xác định khi hình ảnh MPS bất thường lớn hơn vùng phân bố của 1 động mạch vành [7].

Chụp động mạch vành: Thực hiện bằng máy chụp mạch Digitex UX 2400 của hãng Shimadzu (Nhật Bản), sử dụng ống thông Judkins. Chụp lần lượt các nhánh chính ĐMV trên nhiều bình diện, các kết quả được phân tích bởi 2 bác sỹ tim mạch có kinh nghiệm và không được biết về kết quả SPECT tưới máu cơ tim. Hình ảnh tổn thương được xác định khi mức độ hẹp $\geq 50\%$ đường kính các thân động mạch chính (động mạch liên thất trước, động mạch mũ, động mạch vành phải). Hẹp thân chung ĐMV được coi là khi có tổn thương ở 2 động mạch liên thất trước và động mạch mũ.

Phân tích thống kê: Sử dụng thuật toán thống kê y học theo phần mềm SPSS 10.0. Các số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học, sử dụng student t-test với giá trị $P < 0,05$ được coi là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Đối chiếu các kết quả MPS, ĐTGS với kết quả chụp động mạch vành. Thiết lập và sử dụng ma trận quyết định (decision matrix) để tính toán các giá trị: độ nhạy (sensitivity), đặc hiệu (specificity), tỷ lệ dương tính giả (False positive rate: FPR), tỷ lệ âm tính giả (False negative rate: FNR), giá trị tiên đoán dương (Positive predictive value: PPV), giá trị tiên đoán âm (Negative predictive value: NPV), $\text{NPV} = \text{âm tính thật} \times 100 / (\text{âm tính giả} + \text{âm tính thật})$, độ chính xác (Accuracy). Đánh giá khả năng phù hợp chẩn đoán giữa các phương pháp MPS và ĐTGS theo hệ số Kappa ($k = 0 - < 0,2$: phù hợp quá ít; từ $0,2 - < 0,4$: phù hợp thấp; $0,4 - < 0,6$: phù hợp vừa; $0,6 - < 0,8$: phù hợp khá và từ $0,8 - 1$: phù hợp cao).

KẾT QUẢ

Đặc điểm bệnh nhân: Các đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu được đưa ra ở bảng 1. Tổng số gồm 174 bệnh nhân với độ tuổi trung bình là 54,6. Có 143 bệnh nhân nam

(82,2%) và 31 nữ (17,8%). 8,0% BN có tiền sử nhồi máu cơ tim, 35,4% tăng huyết áp, 5,7% đái tháo đường, 47,1% rối loạn lipid máu

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân

Tuổi (năm, $X \pm SD$): 54, 6 $\pm$ 8, 32

Nam: 143 (82, 2 %) Nữ: 31 (18, 7 %)

Triệu chứng và các yếu tố nguy cơ:

- Đau thắt ngực điển hình:	44 (25,3 %)
- Tiền sử nhồi máu cơ tim:	14 (8,0 %)
- Tăng huyết áp:	62 (35,4 %)
- Đái tháo đường:	8 (5,7 %)
- Tăng lipid máu:	82 (47,1 %)
- Hút thuốc lá:	40 (22, 9 %)

Kết quả điện tim gắng sức: 147 bệnh nhân được làm ĐTGS với thời gian gắng sức trung bình 9,2 phút. Tần số tim đạt được mức trên 85% tần số tim dự tính theo tuổi ở 97,1% bệnh nhân. Nghiệm pháp gắng sức phải ngừng sớm ở 5 bệnh nhân do đau ngực, thay đổi điện tim bệnh lý, quá mệt mỏi, tụt huyết áp, các loạn nhịp tim nặng. Tần số tim trung bình tăng từ 77,1 $\pm$ 9,8 khi nghỉ lên 168 $\pm$ 17,8 nhịp/phút ở đỉnh gắng sức ($p < 0,01$), huyết áp tăng đáng kể từ 135,8 $\pm$ 22,9/82,9 $\pm$ 12,1 lên 185,26 $\pm$ 28,4/95,6 $\pm$ 17,26 mmHg ($p < 0,01$). Điện tim gắng sức dương tính với độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác lần lượt là 75%; 62,8% và 71,4%.

Hình ảnh SPECT: Bảng 2 cho thấy MPS có độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác chung cũng như cho từng nhánh động mạch vành. Độ nhạy, độ đặc hiệu trong chẩn đoán bệnh mạch vành là 83,0% và 72%. Động mạch liên trước có độ nhạy cao nhất (90%) và đặc hiệu cao nhất (74%). Bảng 3 cho thấy sự phù hợp giữa 2 phương pháp chẩn đoán không xâm nhập có sự phù hợp khá tốt giữa xạ hình tưới máu cơ tim và điện tim gắng sức (72,4%, $k = 0,38$) trong chẩn đoán bệnh mạch vành.

Bảng 2. Giá trị của SPECT 99m Tc-MIBI MPS trong chẩn đoán bệnh mạch vành

	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	PPV	NPV
Toàn bộ	96,4%	66,6 %	82,4%	69,2 %
LAD	90,0%	74%	75,0%	83,3 %
LCx	78,6%	72,5%	64,2%	78,4 %
RCA	82,4%	62,2%	58,4%	84,5%

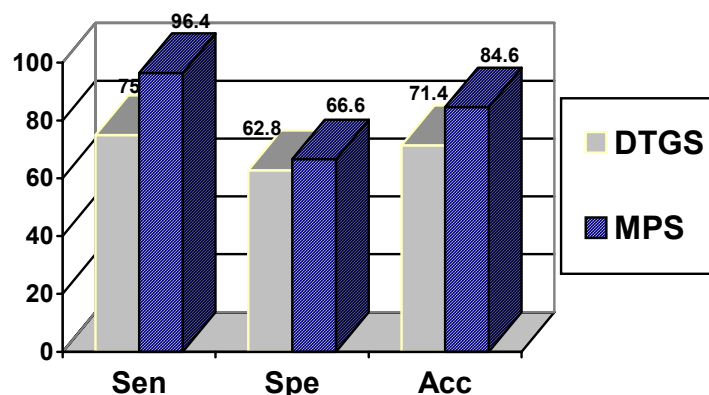
PPV: giá trị dự báo dương tính, NPV: giá trị dự báo âm tính, LAD: động mạch liên thất trước, LCx: động mạch mũ, RCA: động mạch mũ.

Bảng 3. Sự phù hợp chẩn đoán giữa ĐTGS và MPS

Kỹ thuật chẩn đoán		Xạ hình tưới máu cơ tim	
		Dương tính	Âm tính
Điện tim gắng sức	Dương tính	33	18
	Âm tính	30	93

Sự phù hợp quan sát: 126/174 (72,4 %) , $k = 0,38$; $p < 0,01$.

Hình 1: So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác giữa MPS, ĐTGS trong chẩn đoán bệnh mạch vành



Sen: Độ nhạy; Spe: Độ đặc hiệu; Acc: Độ chính xác.

BÀN LUẬN

Việc chọn lựa kỹ thuật không xâm nhập trong chẩn đoán bệnh mạch vành là rất quan trọng để tránh các nguy cơ cũng như tốn kém không cần thiết của phương pháp chụp mạch vành. Trong thực hành lâm sàng, điều này phụ thuộc vào kinh nghiệm cũng như hiểu biết của các bác sĩ tim mạch [8]. Ở các nước công nghiệp phát triển, phương pháp chụp xạ hình tưới máu cơ tim đã đóng một vai trò lớn trong việc đánh giá các bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã biết có bệnh động mạch vành, ngày nay phương pháp này đã trở thành một qui trình chẩn đoán được sử dụng thường xuyên nhất, hơn cả phương pháp điện tim gắng sức và thậm chí so với chụp động mạch vành. Ở những nước đang phát triển việc sử dụng phương pháp chụp xạ hình tưới máu cơ tim để quản lý thường xuyên các bệnh nhân bệnh mạch vành đã và đang được ứng dụng với mức độ ít hơn [1,5]. Nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra độ nhạy và độ đặc hiệu chung đối với hình ảnh xạ hình chụp với Tc99m-MIBI trong việc xác định bệnh mạch vành là 96, 4% và 66,6 %. Kết quả nghiên cứu này cho thấy độ nhạy cao hơn và độ nhạy thấp hơn so với các với nhiều kết quả nghiên cứu trước với độ nhạy trung bình 80% - 92%, và độ đặc hiệu xấp xỉ 70 - 78% [1,8,10]. Sự khác biệt về độ nhạy, độ đặc hiệu phản ánh sự khác nhau về nhóm bệnh nhân được lựa chọn trong nghiên cứu liên quan đến nhiều bệnh lý như tăng huyết áp, đái tháo đường, nhồi máu cơ tim cũ và một số tình trạng bệnh lý khác [12,13,14]... ảnh hưởng đến độ chính xác của kỹ thuật chẩn đoán. Theo DePuy và cộng sự [11], hình ảnh giả khuyết xạ cố định ở thành bên thường xuất hiện ở các bệnh nhân tăng huyết áp có phì đại thất trái, cơ chế của thiếu máu cục bộ cơ tim có thể được giải thích bởi sự suy giảm khả năng dự trữ giãn mạch, sự tăng hậu tải và rối loạn chức năng tâm trương. Xingping Kang và cộng sự [14] cho rằng ở các phụ nữ có bệnh đái tháo đường có khuynh hướng độ nhạy thấp hơn nhưng độ đặc hiệu cao hơn so với nhóm không có bệnh đái tháo đường và độ nhạy đối với việc xác định hẹp động mạch liên thất trước ở các bệnh nhân đái tháo đường là thấp hơn so với nhóm bệnh nhân không đái tháo đường. Ngoài cơ chế do hẹp đáng kể động mạch vành còn có một vài cơ chế sinh lý bệnh của thiếu máu cục bộ cơ tim ở các bệnh nhân này như bệnh các mạch máu nhỏ, tuần hoàn mao mạch cơ tim bất thường, tính phản ứng co mạch bị rối loạn, rối loạn chức năng nội mạc, tăng khả năng kết dính tiểu cầu, giảm khả năng biến dạng hồng cầu và tăng fibrinogen máu [14,15,16]. Nghiên cứu trên 139 bệnh nhân Kh Mak và cộng sự [15] thấy rằng độ đặc hiệu chung của xạ hình tưới máu cơ tim trong chẩn đoán bệnh mạch vành chỉ là 64,7%, tuy nhiên nếu không tính đến các bệnh nhân có tiền sử nhồi máu cơ tim thì độ đặc hiệu sẽ là 76,9%. Có nhiều nghiên cứu còn đề cập đến các yếu tố khác nữa như sự hiện diện của tuần hoàn bên, mức độ nặng và rộng của bệnh mạch vành... có thể sẽ ảnh hưởng đến độ nhạy, độ đặc hiệu của xạ hình tưới máu cơ tim trong chẩn đoán bệnh mạch vành [15,16]. Về mặt được chất phóng xạ, một vài nghiên cứu đã chỉ ra rằng chất lượng hình ảnh là tốt hơn khi sử dụng 99mTc-sestamibi và tetrofosmin, tuy nhiên cả 2 được chất này đều cho độ nhạy và độ đặc hiệu tương đương nhau trong chẩn đoán bệnh mạch vành so với hình ảnh chụp với Tl - 201 [3,16,17]. Trong số 3 nhánh động mạch chính trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán đối với từng mạch riêng rẽ là tương đương với kết quả của các nghiên cứu trước đó. Độ nhạy và đặc hiệu trong chẩn đoán hẹp nhánh liên thất trước là cao hơn so với 2 nhánh

mạch còn lại. Các giá trị này thay đổi trong các nghiên cứu phụ thuộc vào đặc điểm phân bố của động mạch vành, tình trạng tuần hoàn bên... [9,15,16].

Nghiên cứu này cũng đã cho thấy độ nhạy nhạy và độ đặc hiệu của điện tim gắng sức trong chẩn đoán bệnh mạch vành là 75% và 62,8%. Các kết quả này tương tự so với các kết quả đã công bố trong các y văn trước đây với độ nhạy trung bình 68% (23% - 100%) và độ đặc hiệu xấp xỉ 77% (17% - 100%) [5].

Theo các nghiên cứu trước đây, độ chính xác của phương pháp xạ hình tưới máu cơ tim trong chẩn đoán bệnh mạch vành là cao hơn hẳn so với điện tim gắng sức. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự phù hợp quan sát giữa 2 phương pháp chẩn đoán này là 72,4%, tuy nhiên, hệ số k chỉ ở mức 0,38 với $p < 0,001$.

Hạn chế của nghiên cứu : Vì số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu này không nhiều nên chưa cho phép chúng tôi phân tích các kết quả theo các phân nhóm giới, tuổi, các bệnh kết hợp như đái tháo đường, tăng huyết áp... Hơn nữa khó tránh khỏi các sai số tham chiếu trước và sau xét nghiệm, các bệnh nhân có nghi ngờ mắc bệnh mạch vành cao, các bệnh nhân không thể gắng sức luôn được nghiên cứu chụp xạ hình với “gắng sức” dipyridamole và các bệnh nhân có kết quả xạ không bình thường thường được chụp động mạch vành. Tuy nhiên, chụp động mạch vành thường không được chỉ định với các bệnh nhân có hình ảnh xạ hình bình thường. Vì những lý do này chúng tôi đang tiến hành một nghiên cứu quy mô lớn hơn để có thể so sánh khách quan về mức độ chính xác của các kỹ thuật này trong thời gian tới.

KẾT LUẬN

Phương pháp Gated SPECT xạ hình tưới máu cơ tim với ^{99m}Tc -sestamibi là kỹ thuật không xâm lấn có giá trị với độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn so với điện tim gắng sức trong chẩn đoán bệnh động mạch vành. Tỷ lệ phù hợp quan sát giữa 2 phương pháp khá cao, tuy nhiên, sự phù hợp chẩn đoán (hệ số kappa) của MPS và ĐTGS còn tương đối thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. P. M. Bao, L. N. Ha, V. D. Bien. Comparison of myocardial perfusion imaging with $\text{Tc}^{99\text{m}}$ -tetrofosmin to exercise electrocardiographic test and dobutamine stress echocardiography in detection of coronary artery disease. World Journal of Nuclear Medicine, Vol. 1, Suppl 1, May 2002, S 68 - 69.
2. Mario S. Verani, James T. Willerson. Impact of nuclear cardiac imaging on the present and future practice of cardiology. Eur J Nucl Med (2000) 27 (Suppl): S 21-S26.
3. Diwakar Jain. Technetium-99m labeled myocardial perfusion imaging agents. Seminars in Nuclear Medicine, Vol XXIX, No 3 (July) 1999: pp 221-236.
4. Fletcher G. F, Frolicher V. F, Hartley L. H et al. AHA medical scientific statement - special report exercise standard. Circulation 1995. 91: 580 – 613.

5. AHC/ACC Task Force Report. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. *Circulation* Vol 91, No4 1995; 1278-1313.
6. Steven C. Port. Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1999; 6 (2): 47- 84.
7. Jamshid Maddahi et al. Cost-effective selection of patients for coronary angiography. *J Nucl Cardiol* 1997 ;4: S 141-51.
8. M. Schwaiger, M. Bourguignon, R. Giubbini et al. The clinical role of myocardial perfusion scintigraphy: A cardiologist's guide. *Dialogues in nuclear cardiology* No.7. Gibbs Associates Limited, 1999: 3-24.
9. DePuey ED, Guertler-Krawczynska E, Perkins JV, Robbins WL, Whelchel JD, Clemens SD, Alteration in myocardial thallium-201 distribution in patients with chronic systemic hypertension undergoing single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol* 1988; 62: 234-238.
10. Xing Kang, Daniel S. Berman, Howard Levin et al. Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *American Heart Journal*. 1999 Vol 137 No5: 949-57.
11. Klein R. Klein BEK, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complication in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 124: 90-96.
12. Vanzetto G, Halimi S, Hammoud T et al. Prediction of cardiovascular events in clinically selected high-risk NIDDM patients. Prognostic value of exercise stress test and thallium-201 single-photon emission computed tomography. *Diabetes Care* 1999; 22 (1): 19-26.
13. KH. Mak , ES Ang et al. Myocardial perfusion imaging with technetium-99 sestamibi SPECT in the evaluation of coronary artery disease. *Australian Radiology* (1995) 39, 112-117
14. Zaret BL, Rigo P, Wackers FJT et al. Myocardial perfusion imaging with technetium-99m tetrofosmin: comparison to thallium-201 imaging and coronary angiography in a phase III multicenter trial. *Circulation* 1995; 91: 313 –19.
15. O'Keefe JH, Barnhart CS, Bateman TM. Comparison of stress echocardiography and stress myocardial perfusion scintigraphy for diagnosing coronary artery disease and assessing its severity. *Am J Cardiol* 1995. 77: 25D -34D.
16. Mario Robert O. Bonow. Diagnosis and risk stratification in coronary artery disease: Nuclear cardiology versus stress echocardiography. *Journal of Nuclear cardiology*. Vol 4, No 2. 1999; S 172-8.

17. S. Verani. Stress myocardial perfusion imaging versus echocardiography for the diagnosis and risk stratification of patients with known or suspected coronary artery disease. Seminar in nuclear medicine. Cardiovascular nuclear medicine (part II). Vol XXIX. No4. 1999.
18. E. Gordon DePuey et al. Update imaging guidelines for nuclear cardiology procedures - part 1. Journal of Nuclear Cardiology, 2001. Vol 8, N. 1: G1 - 58.