

당뇨병 환자에서 심근관류 SPECT를 이용한 심혈관질환 평가

건국대학교 의학전문대학원 핵의학교실
정현우

Evaluation of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes Mellitus Using Myocardial Perfusion SPECT

Hyun Woo Chung

Departments of Nuclear Medicine, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

The number of patients with diabetes mellitus increases every year. Compared with the nondiabetic population, diabetic patients have an increased risk of developing cardiovascular disease and an increased risk for death from myocardial infarction or congestive heart failure. In diabetic patients, compared with people without diabetes, coronary artery disease is often silent, more advanced at diagnosis, and associated with an unfavorable prognosis. To maximize the effect of appropriate treatment, it is important to stratify patients according to their risk of future clinical events as early as possible. Commonly used noninvasive tests in coronary artery disease include exercise ECG, stress echocardiography, coronary CT and MRI, and stress myocardial perfusion SPECT. The generally used radioisotopes for myocardial perfusion SPECT are ^{201}Tl and technetium-based agents such as $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin. Stress myocardial perfusion SPECT provides information on perfusion and function including wall motion, ejection fraction, and myocardial viability. Also, the hemodynamic significance of coronary artery stenosis can be assessed. Stress myocardial perfusion SPECT provides quantifiable data and identifies patients with diabetes who are at low and high risk for future adverse cardiovascular events. These risk stratification data are useful in planning appropriate treatment strategies for patients with diabetes. [J Korean Diabetes 2012;13:191-195]

Keywords: Myocardial perfusion SPECT, Coronary artery disease, Diabetes mellitus

서론

전세계적으로 당뇨병 환자는 해마다 증가하고 있다. International Diabetes Federation은 현재와 같은 추세로 증가하면 2030년에는 전세계에서 4억3천8백만 명이 당뇨병을 가지게 될 것으로 예측하고 있다[1]. 세계적으로 제1형과 제2형 당뇨병 모두가 증가하고 있지만, 비만과 산업화로 인한 활동량 저하, 고령화 등으로 인하여 제2형 당뇨병이 더 빠르게 증가하고 있다. 당뇨병은 많은 합병증을 유발하지만 특히 여러 심각한 심혈관계 합병증의 발생 위험을 증가시킨다. 심혈관계 질환은 당뇨병 환자들의 가장 흔한 사망원인으로 약

80%를 차지하며, 당뇨병 환자들에서 심혈관계 질환으로 인한 사망률은 당뇨병이 없는 환자들에 비하여 2~4배 높다[2].

당뇨병 환자들에서 심혈관질환을 적절히 치료하려면 관상동맥질환의 유무를 최대한 빨리 알아내고, 어떤 환자들에서 관상동맥질환 발병이 높은지를 알아내는 것이 중요하다. 특히 당뇨병 환자들은 관상동맥질환 증상이 뚜렷하게 나타나지 않는 경우가 많아 병이 상당히 진행된 상태에서 진단되는 경우가 많다[3,4]. 관상동맥질환의 예방을 위하여는 당뇨병 치료와 함께 관상동맥질환 위험인자들을 치료하는 것이 가장 중요하지만, 진단을 위하여 침습적인 심혈관 조영술 이전에 비침습적

검사법인 운동부하 심전도, 부하 심장초음파, 부하 심근관류 SPECT 그리고 심장 CT와 MRI가 많이 이용되고 있다.

여기에서는 당뇨병 환자에서 관상동맥질환의 위험을 진단하는데 이러한 검사법들 중 핵의학 영상검사인 심근관류 SPECT에 대하여 알아보겠다.

본 론

1. 방사성의약품

1) ^{201}Tl

^{201}Tl 은 사이클로트론에서 생산되며 69~83 keV (88%)의 X-선과 135, 165, 167 keV (12%)의 감마선을 낸다. 물리화적인 반감기는 74시간이나 생물학적인 반감기는 58시간으로 약간 짧다. 일일 투여량은 111~167 MBq (3~4.5 mCi)이다[5,6].

^{201}Tl 은 세포막에 존재하는 Na/K ATPase에 의하여 세포내에 저류되어 세포내의 칼륨풀과 평형을 이룬다. ^{201}Tl 을 주사한 직후 영상에서 ^{201}Tl 의 심근섭취는 심근관류상태를 반영하고, 2~24시간 이후의 지연영상에서는 칼륨풀의 분포를 반영한다. Na/K ATPase의 활성이 유지되는 것이 ^{201}Tl 의 세포내 유지에 중요한 역할을 하므로 지연영상은 심근의 생존능 영상으로 이해하여야 한다. 저산소증 상태의 심근에서 ^{201}Tl 섭취는 감소하지 않는데 비하여 배출은 감소한다. 따라서 관상동맥협착에 의하여 관류가 감소하였으나 생존능이 있는 심근은 주사 직후 관류영상에서는 결손을 보이지만 상대적으로 느린 배출과 지속적인 ^{201}Tl 의 재섭취로 인하여 2~24시간 이후의 지연영상에서는 정상 심근과 유사한 정도로 ^{201}Tl 의 섭취가 증가한다. 이를 재분포(redistribution) 현상이라 한다. 관류감소 정도가 심하여 지연영상에서도 ^{201}Tl 의 재분포가 충분하지 못한 경우, 소량(37 MBq)의 ^{201}Tl 을 재주사하여 생존심근을 찾을 수 있다.

2) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI (sestamibi)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI (methoxyisobutylisonitrile)는 감마카메라 영상을 얻기에 이상적인 140 keV의 감마선을 방출하며 물리화적인 반감기가 6시간으로 짧아서 많은 양을 투여할 수 있어 ^{201}Tl 보다 우수한 질의 영상을 얻을 수 있다. 몸에서 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI의 배출은 느려서 생물학적 반감기는 물리학적 반감기에 가깝다. 지용성 물질은 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI는 수동확산으로 심근세포 세포막과 미토콘드리아막을 통과한다. 미토콘드리아막의 음성전하가 세포막보다 크기 때문에 1가의 양이온을

형성하는 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI는 대부분 미토콘드리아 내에 포획된다. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI도 재분포를 하지만 심근세포에 섭취/배출되는 속도가 매우 느려 임상적으로 의미는 없다[7,8].

3) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin은 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI와 같은 1가 양이온이다. 일회통과추출률은 약 54%로 ^{201}Tl 이나 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI에 비하여 낮으나 관상동맥질환을 찾는 진단성능은 ^{201}Tl 이나 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI와 유사하다. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin의 심장에 대한 섭취와 배출은 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI와 비슷하나 간에서의 배출이 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI보다 빨라 주사 후 영상을 상대적으로 빨리 얻을 수 있다[9,10].

2. 부하검사법

1) 운동부하검사법

답차(treadmill) 혹은 자전거 측력계(bicycle ergometer)를 이용한 운동부하는 환자가 견딜 수 있는 최대한의 운동부하를 가하여 심근의 산소요구도를 증가시키고 이차적으로 심근관류를 증가시킨다. 맥박과 일회심박출량이 증가하여 심장박출량(cardiac output)을 증가시키고, 증가된 심장박출량에 의하여 심근관류를 증가시킨다. 안정 시에 비해 2~3배 심근관류가 증가한다. 관상동맥협착이 있는 심근에 증가된 산소요구도를 충족시킬만한 정도의 심근관류가 공급되지 않으면 심근은 허혈상태에 빠지는데 이를 필요허혈(demand ischemia)이라 한다. 운동부하에 의한 흉통 발생여부, 심전도 변화, 혈압의 변화를 같이 평가할 수 있다. 최소한 4시간 이상의 금식상태에서 검사를 진행하고, 최대 맥박증가 예측치의 85% 이상 도달하여야 충분한 운동부하가 가해졌다고 할 수 있다[11].

2) 약물부하검사법

(1) 혈관확장제 - 아데노신/디피리다몰

관상동맥협착이 90%에 이를 때까지도 휴식기 심근관류는 정상을 유지할 수 있다. 이것은 협착 관상동맥 원위부의 소동맥이 확장되어 심근관류에 대한 저항을 감소시켜 일정한 정도의 심근관류는 유지할 수 있기 때문이다. 소동맥의 확장에 의하여 심근관류가 안정 시에 비하여 증가할 수 있는 여유분인 관상동맥 혈류여유량(CFR; coronary flow reserve)는 관상동맥 협착이 진행할수록 소모된다. 혈관확장제를 투여하여 CFR이 감소한 심근을 찾는다. 혈관확장제는 아데노신, 디피리다몰, 아데노신 A2a 수용체 작용제, 아데노신

삼인산(ATP) 등이 있다[12,13].

아데노신은 혈관의 평활근세포와 내피세포에서 생성되며 세포 밖으로 분비된 후 세포막에 있는 다양한 아데노신 수용체에 결합하여 작용을 나타낸다. 관상동맥 혈관 확장은 평활근세포에서 A2a 수용체에 대한 아데노신의 작용에 의해 adenylate cyclase의 활성이 증가하고 cAMP의 농도가 증가하는데 따른다. 아데노신 주사에 의하여 70~80%의 환자는 가벼운 부작용을 호소하나 길항제인 아미노필린 주사가 필요한 경우는 드물다. 아데노신의 혈중 반감기가 2~10초로 매우 짧아 주사를 중단하는 것으로 대부분의 부작용 조절이 가능하다. 아데노신에 의한 부작용을 줄이고자 선택적인 A2a 수용체 작용제를 사용하는 방법들이 제안되고 있다[14].

디피리다몰은 아데노신의 세포 내 섭취를 억제하고 adenosine deaminase를 억제하여 아데노신의 분해를 감소시킴으로써 세포 간질의 아데노신 농도를 증가시킨다. 디피리다몰 부작용 빈도는 아데노신보다 적으나 작용 반감기가 30분으로 길어 부작용 조절을 위하여 125~250 mg의 아미노필린 주사가 필요하다[15].

(2) 도부타민

도부타민은 주로 β_1 수용체에 작용하는 교감신경 작용제이다. 심근의 수축력과 맥박, 그리고 혈압을 상승시켜 심근의 산소요구도를 증가시키고 이차적으로 심근관류를 증가시킨다. 심근관류의 증가 정도는 안정시의 2~3배로써 혈관확장제보다는 낮으나 운동부하와 비슷한 정도이다. 도부타민 주사에 의해서 맥박수가 증가하나 운동부하 시만큼 증가하지는 않는다. 천식으로 테오필린제제를 사용 중이거나 심한 저혈압으로 혈관확장제를 사용하기 어려울 때 도부타민 부하의 적응증이 된다[16].

3. 심근관류 SPECT

심근관류 SPECT는 심근관류결손의 정도와 범위를 평가할 뿐만 아니라 심근벽 운동, 심박출률, 심근 생존능과 같은 기능평가를 함께 할 수 있다. 특히, ^{99m}Tc -MIBI를 이용하여 얻은 좌심실 박출률은 위험 평가 인자로 유용하다[17]. 심근관류 SPECT로 얻은 심박출률은 다른 검사법으로 얻은 결과와 높은 상관관계를 보이며, 허혈성과 비허혈성 심근병증을 구분하는데 도움을 준다. 많은 연구들이 심근관류 SPECT의 진단 정확도와 예후 평가에 중요성을 보고하였다. 총 12,000명 이상의 환자를 대상으로 한

14개 연구의 메타분석에서 비정상 심근관류 SPECT 소견을 보이는 경우 매년 7.4%의 비치명적 심근경색이나 사망의 위험이 있으나, 정상 심근관류 SPECT 소견을 보이는 경우는 매년 0.6%의 위험이 있었다. 또한 심근관류 SPECT의 결과를 이용하여 환자의 치료 방침을 결정하는데 이용할 수 있다[18-20].

4. 당뇨병 환자에서 심근관류 SPECT의 가치

당뇨병 환자들은 무증상으로 심근허혈이 나타나는 비율이 높다. 이러한 점은 운동 부하 검사로 협심증이나 흉통이 나타나지 않을 수 있어 진단을 어렵게 만든다. 하지만 여러 연구들에서 심근관류 SPECT는 당뇨병 환자나 당뇨병이 없는 환자 모두에서 좋은 진단 성적을 보고하고 있다[21-23]. 관상동맥질환이 의심되거나 알려진 환자들에서 심근관류 SPECT의 관상동맥질환 진단 성적은 당뇨병 유무에 따른 영향을 받지 않는다고 보고되어 있다[24]. 또한 당뇨병 환자들에서는 심근관류 SPECT의 결과에 따라 심장사나 비치명적 심근경색의 위험을 예측할 수 있다고 보고되고 있다. 심근관류 SPECT상 정상인 당뇨병 환자들은 이러한 사건이 일어날 확률이 낮다(1~2%/년). 경증의 이상 소견을 보이는 당뇨병 환자들은 이러한 위험률이 3~4%, 중등도 이상의 이상 소견을 보이는 경우는 위험률이 7% 이상으로 보고되고 있다[25].

관상동맥질환 증상이 있는 환자들에서 심근관류 SPECT를 시행하고 추적관찰한 결과 당뇨병 환자들은 비당뇨병 환자들에 비하여 유의하게 높은 심장사와 심근경색, 재관류술 실시율을 보였다[26]. 이 경우에 당뇨병 환자와 비당뇨병 환자 모두에서 심근관류 SPECT의 비정상 소견은 유의한 독립적인 위험 예측인자이었다. 비정상 심근관류 SPECT 소견은 검사 전 임상 평가나 당뇨병 유병에 따른 평가보다도 사망이나 심근경색의 더 큰 위험 예측 인자이었다.

최근 들어 관상동맥 CT와 MRI의 발달로 관상동맥 협착을 비침습적으로 평가할 수 있게 되었다. 하지만 최근의 연구들에서 기능적으로 유의하지 않은 관상동맥 협착에 재관류술을 시행하는 경우는 오히려 심장 사건의 위험을 증가시키고, 협심증 증상도 감소시키지 못하는 것으로 알려지고 있다[27-29]. 따라서 재관류술 시행 결정에 있어서 전통적인 해부학적인 협착 정도뿐만 아니라 기능적 유의성 평가가 중요해지고 있다. 관상동맥 협착은 50%에서 90% 사이, 특히 50%에서 70%사이에서 매우 넓은 범위의 기능적 유의성을 보이는 것으로 보고되고 있다[30]. 관상동맥 질환의 정도를 진단하고 심근의 생존능을 평가하는데 있어서 심근관류

SPECT와 부하 심초음파를 비교하면, 심근관류 SPECT가 더 예민하고, 부하 심초음파가 더 특이적인 것으로 보고되어 있다[31]. 심근관류 SPECT와 부하 MRI를 비교하면 부하 MRI가 심근관류 SPECT에 비하여 다혈관 질환이나 심내막하 경색 진단에 더 좋은 진단 성적을 보였다[32,33].

결론

본고에서는 당뇨병 환자에서 관상동맥질환을 평가하는데 이용되는 심근관류 SPECT에 대하여 알아 보았다. 당뇨병 환자는 해마다 증가하고 있으며 당뇨병으로 인한 관상동맥질환은 당뇨병 환자들의 예후를 결정하는 중요한 인자이다. 따라서 당뇨병 환자는 관상동맥질환을 적절히 평가하고 치료하는 것이 필요하다.

최근에는 관상동맥질환의 적절한 치료와 위험평가를 위하여 과거에서부터 적용하던 해부학적인 진단 기준에 더하여 기능적 평가의 중요성이 점점 강조되고 있다. 심근관류 SPECT는 오랜 시간 임상에서 사용되었고 현재 많은 기관들에서 쉽게 행할 수 있는 대표적인 심근 기능 평가 검사법으로 이의 진단 성과와 예후평가 가치는 많이 알려져 있다. 그러므로, 심근관류 SPECT는 당뇨병 환자에서 현재의 관상동맥질환을 진단하고, 미래의 질환을 예측하는데 필요한 정량적인 정보를 제공한다. 이를 통한 당뇨병 환자의 위험도 평가는 적절한 치료를 계획하는데 도움을 준다.

참고문헌

- Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:311-21.
- Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart, Lung, and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association. *Circulation* 1999;100:1132-3.
- Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. *Am J Cardiol* 1997;79:134-9.
- Vanzetto G, Halimi S, Hammoud T, Fagret D, Benhamou PY, Cordonnier D, Denis B, Machecourt J. 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;22:19-26.
- Weich HF, Strauss HW, Pitt B. The extraction of thallium-201 by the myocardium. *Circulation* 1977;56:188-91.
- Strauss HW, Harrison K, Langan JK, Lebowitz E, Pitt B. Thallium-201 for myocardial imaging. Relation of thallium-201 to regional myocardial perfusion. *Circulation* 1975;51:641-5.
- Mousa SA, Cooney JM, Williams SJ. Relationship between regional myocardial blood flow and the distribution of 99mTc-sestamibi in the presence of total coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1990;119:842-7.
- Rao VV, Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D. Expression of recombinant human multidrug resistance P-glycoprotein in insect cells confers decreased accumulation of technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med* 1994;35:510-5.
- Glover DK, Ruiz M, Yang JY, Smith WH, Watson DD, Beller GA. Myocardial 99mTc-tetrofosmin uptake during adenosine-induced vasodilatation with either a critical or mild coronary stenosis: comparison with 201Tl and regional myocardial blood flow. *Circulation* 1997;96:2332-8.
- Hamada S, Nakamura S, Sugiura T, Nishiue T, Watanabe J, Hatada K, Miyoshi H, Baden M, Iwasaka T. Accuracy of technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging in the detection of spontaneous recanalization in patients with acute anterior myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 2001;28:326-33.
- Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996;93:905-14.
- Watanabe K, Sekiya M, Ikeda S, Miyagawa M, Kinoshita M, Kumano S. Comparison of adenosine triphosphate and dipyridamole in diagnosis by thallium-201 myocardial scintigraphy. *J Nucl Med* 1997;38:577-81.
- Beller GA. Myocardial perfusion imaging with thallium-201. *J Nucl Med* 1994;35:674-80.
- Bokhari S, Ficaro EP, McCallister BD Jr. Adenosine stress protocols for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2007;14:415-6.
- Heller GV, Brown KA, Landin RJ, Haber SB. Safety of early intravenous dipyridamole technetium 99m sestamibi SPECT myocardial perfusion imaging after uncomplicated first myocardial infarction. Early Post MI IV Dipyridamole Study (EPIDS). *Am Heart J* 1997;134:105-11.
- Travain MI, Wexler JP. Pharmacological stress testing. *Semin Nucl Med* 1999;29:298-318.
- Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F. Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease

- in women. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:69-77.
18. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC, Friedman JD, Zellweger MJ, Berman DS. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 1999;100:1035-42.
 19. Hachamovitch R, Shaw LJ, Berman DS. The ongoing evaluation of risk stratification using myocardial perfusion imaging in patients with known or suspected coronary disease. *ACC Curr J Rev* 1999;8:66-71.
 20. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:57-62.
 21. Paillole C, Ruiz J, Juliard JM, Leblanc H, Gourgon R, Passa P. Detection of coronary artery disease in diabetic patients. *Diabetologia* 1995;38:726-31.
 22. Boudreau RJ, Strony JT, duCret RP, Kuni CC, Wang Y, Wilson RF, Schwartz JS, Castaneda-Zuniga WR. Perfusion thallium imaging of type I diabetes patients with end stage renal disease: comparison of oral and intravenous dipyridamole administration. *Radiology* 1990;175:103-5.
 23. Bell DS, Yumuk VD. Low incidence of false-positive exercise thallium 201 scintigraphy in a diabetic population. *Diabetes Care* 1996;19:185-6.
 24. Kang X, Berman DS, Lewin H, Miranda R, Erel J, Friedman JD, Amanullah AM. Comparative ability of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography to detect coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. *Am Heart J* 1999;137:949-57.
 25. Kang X, Berman DS, Lewin HC, Cohen I, Friedman JD, Germano G, Hachamovitch R, Shaw LJ. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1999;138(6 Pt 1):1025-32.
 26. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, Borges-Neto S, Berman DS, Waters DD, Heller GV. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002;105:32-40.
 27. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE; COURAGE Investigators. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283-91.
 28. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engström T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213-24.
 29. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engström T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, De Bruyne B; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:177-84.
 30. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Van't Veer M, Pijls NH. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2816-21.
 31. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, Poldermans D. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789-800.
 32. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, Dill T, Larsson HB, Flamm SD, Marquardt M, Johansson L. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J* 2008;29:480-9.
 33. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 2003;361:374-9.