

Diferenças Relacionadas ao Sexo nos Volumes Ventriculares e na Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo Estimados por Cintilografia de Perfusão Miocárdica: Comparação entre os Programas *Quantitative Gated SPECT (QGS)* e *Segami*

Gender Differences in Ventricular Volumes and Left Ventricle Ejection Fraction Estimated by Myocardial Perfusion Imaging: Comparison of Quantitative Gated SPECT (QGS) and Segami Software Programs

Alice Tatsuko Yamada, Guilherme de Carvalho Campos Neto, José Soares Júnior, Maria Clementina P. Giorgi, Fernando Araújo, José Claudio Meneghetti, Alfredo José Mansur

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP - São Paulo, SP

Resumo

Objetivo: Analisar as diferenças relacionadas ao sexo nas medidas obtidas pelos programas *Segami* e *Quantitative Gated SPECT (QGS)*.

Métodos: Cento e oitenta e um indivíduos assintomáticos sem evidência de cardiopatia foram submetidos a estudos de perfusão miocárdica. O volume diastólico final (VDF), volume sistólico final (VSF) e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foram quantificados pelos programas *QGS* and *Segami* para avaliar a influência do sexo, idade, peso, altura, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, índice de massa corporal e área de superfície corporal.

Resultados: As médias obtidas com o método *QGS* foram VDF (mulheres = 68 ml; homens = 95 ml; $p < 0,001$) e FEVE (mulheres = 66,24%; homens = 58,7%), e com o *Segami*, VDF (mulheres = 137 ml; homens = 174 ml) e FEVE (mulheres = 62,67%; homens = 58,52%). Foram observadas diferenças significantes entre homens e mulheres no VDF ($p < 0,001$) e VSF ($p < 0,001$), que persistiram após o ajuste em relação à área de superfície corporal.

Conclusão: Os volumes ventriculares foram significativamente menores e a FEVE foi significativamente maior em mulheres, de acordo com os programas *QGS* e *Segami*.

Palavras-chave: tomografia computadorizada por emissão de fóton único, sexo, volume sistólico.

Summary

Objectives: To test for gender differences in the measurements obtained by *Segami* and *Quantitative Gated SPECT (QGS)* software programs.

Methods: 181 asymptomatic individuals without heart disease were submitted to myocardial perfusion imaging. End-diastolic volumes (EDV), end-systolic volumes (ESV) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were measured by *QGS* and *Segami* software programs to evaluate the influence of gender, age, weight, height, heart rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, body mass index and body surface area.

Results: The means in the *QGS* method were: EDV (women= 68 ml; men= 95 ml; $p < 0.001$), LVEF (women= 66.24%; men= 58, 7%) and *Segami*: EDV (women= 137 ml; men= 174 ml), LVEF (women= 62.67%; men= 58, 52%). There were significant differences between men and women in the EDV ($p < 0.001$), ESV ($p < 0.001$) and LVEF ($p = 0.001$) that persisted after adjusting for body surface area.

Conclusion: Ventricular volumes were significantly lower and LVEF was significantly higher in women, estimated by *QGS* or *Segami* software programs.

Key words: Tomography, emission-computed, single-photon; sex; stroke volume.

Introdução

Os volumes ventriculares e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) podem ser calculados por

meio de imagens de perfusão miocárdica com tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) com o auxílio de diferentes programas.

O programa *Quantitative Gated SPECT (QGS)* do Cedars-Sinai usa um esquema de detecção de bordas para avaliar os volumes ventriculares e a FEVE. Demonstrou-se que esses parâmetros são influenciados pelo sexo, com volumes ventriculares menores e FEVE maior para mulheres¹. No entanto, a subestimação não-linear dos volumes miocárdicos

Correspondência: Alice Tatsuko Yamada •

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas (INCOR) – Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP

E-mail: alice.yamada@incor.usp.br

Artigo recebido em 05/04/06; revisado recebido em 01/06/06; aceito em 03/07/06.

com utilização do programa QGS pode ter causado hiper-redução dos volumes ventriculares e aumento da FEVE em mulheres, comparado com os homens, pois a subestimação aumenta com volumes menores².

O programa Segami, desenvolvido por pesquisadores da Universidade de Stanford, define a posição da parede ventricular por meio de parâmetros estatísticos de distribuição da taxa de contagem. Em simulações realizadas em computador, métodos que não requerem detecção de bordas para o cálculo da FEVE demonstraram ser mais acurados na obtenção de imagens de pacientes com coração pequeno³. A influência do sexo sobre as medidas do ventrículo esquerdo pelo programa Segami é menos conhecida.

O objetivo deste estudo foi avaliar as diferenças relacionadas ao sexo dos volumes do ventrículo esquerdo e da FEVE quantificados por meio de imagens de perfusão miocárdica com o auxílio dos programas QGS e Segami em indivíduos assintomáticos sem evidência de cardiopatia.

Métodos

Delimitação do estudo – De julho de 1998 a julho de 2001, foi formada uma coorte de indivíduos assintomáticos sem evidência de coronariopatia. Nessa coorte, realizou-se um estudo transversal para avaliar as diferenças nos volumes e na fração de ejeção do ventrículo esquerdo obtidos com perfusão miocárdica por *gated SPECT*. Essa coorte foi formada em um ambulatório de um grande hospital universitário especializado em cardiologia que também fornece cuidados primários e secundários.

A avaliação dos indivíduos assintomáticos incluiu exame médico, eletrocardiograma e radiografia do tórax. Os que apresentaram resultados normais nesses três exames foram considerados aptos e convidados a participar do estudo.

Depois de assinarem um termo de consentimento livre e esclarecido, os participantes foram submetidos a testes de eletrocardiografia de esforço em esteira, exames laboratoriais e cintilografia de perfusão miocárdica (*gated SPECT*).

Critérios de inclusão – indivíduos com mais de 18 anos que não tinham sintomas cardíacos e apresentaram exame físico, eletrocardiograma e radiografia torácica normais.

Critérios de exclusão - Indivíduos com história de doença cardiovascular, hipertensão sistêmica, infecção por Trypanosoma cruzi (doença de Chagas), diabetes melito, concentração de

hormônio estimulador da tireóide abaixo de 0,05 ou acima de 8 mg/dl, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, insuficiência renal, doenças inflamatórias crônicas, doenças osteoarticulares, anemia crônica ou neoplasia; resultado anormal no eletrocardiograma de 12 derivações em repouso, ecocardiograma ou teste ergométrico em esteira.

Amostra do estudo – cento e oitenta e um indivíduos foram inscritos no estudo, 85 (47%) homens e 96 (53%) mulheres. As idades variaram de 20 a 80 anos (média de 43,8; desvio padrão de 12,2). As características basais da população do estudo são apresentadas na tabela 1.

Teste ergométrico – Os testes ergométricos foram realizados no aparelho Fukuda Denshi MI-8000 Star de acordo com o protocolo de Ellestad⁴. Os critérios para interrupção do exercício foram exaustão física ou frequência cardíaca máxima acima da esperada para a idade. A resposta eletrocardiográfica durante o esforço foi medida 0,08 segundo após o ponto J e comparada com os valores iniciais. A presença de isquemia miocárdica foi definida como infradesnivelamento horizontal ou descendente do segmento ST ≥ 1 mm ou infradesnivelamento ascendente $\geq 1,5$ mm.

Estudo de perfusão miocárdica (Gated SPECT) – Os indivíduos foram submetidos a um protocolo de cintilografia com Tc-99m sestamibi (296 MBq) em repouso não-sincronizada com eletrocardiograma e cintilografia com Tc-99m sestamibi (1110 MBq) após esforço realizados no mesmo dia. A aquisição de imagens foi iniciada no máximo 30 minutos após o término do exercício com a utilização de gama-câmara de duas cabeças equipada com colimadores de baixa energia e alta resolução (ADAC Vertex Plus). As imagens foram obtidas em 180° (64 projeções) durante aproximadamente 20 minutos. O intervalo R-R foi dividido em oito partes, correspondentes a diferentes momentos do ciclo cardíaco. Com base na duração de um ciclo básico definido no início da aquisição de imagens, estabeleceu-se uma variação máxima de 20% para os ciclos subsequentes. As imagens foram reconstruídas com algoritmo iterativo utilizando-se filtro de passagem baixa de 5,0 e frequência de corte de 0,7 ciclos/cm. Os conjuntos de imagens transaxiais resultantes foram reorientados para conjuntos de eixo curto, aos quais foram aplicados algoritmos dos programas QGS e Segami.

A determinação dos volumes ventriculares e da FEVE foi descrita em detalhes e previamente validada com a utilização dos programas QGS⁵ e Segami⁶.

Tabela 1- Características basais de pacientes em relação ao sexo

Variável	Mulheres (n = 96)	Homens (n = 85)	valor de p
Idade (anos)	43,5 \pm 1,3	44,2 \pm 1,3	0,724
Frequência cardíaca (batidas por minuto)	68,9 \pm 0,8	68,5 \pm 0,9	0,777
Pressão arterial sistólica (mm Hg)	122,8 \pm 1,2	125,41 \pm 1,2	0,124
Pressão arterial diastólica (mm Hg)	77,7 \pm 0,8	78,9 \pm 0,8	0,258
Índice de massa corporal (g/m ²)	26,1 \pm 0,5	26,2 \pm 0,4	0,895
Área de superfície corporal (m ²)	1,67 \pm 0,02	1,92 \pm 0,02	<0,001

Média \pm Erro padrão (EP)

Artigo Original

Um observador verificava a delimitação automática do ventrículo esquerdo obtida com os algoritmos e, quando necessário, fazia alterações. O método Segami requer alguma intervenção por parte do operador para delimitar e definir o valor de radiação de fundo a ser subtraído das imagens sincronizadas. A delimitação é feita por meio da colocação manual de um elipsóide ao redor do ventrículo esquerdo para excluir a atividade do ventrículo direito e de estruturas extracardíacas. A retirada da radiação de fundo é realizada por meio da subtração da densidade média de contagens medidas em uma pequena área de interesse traçada na base ventricular nos quadros referentes ao final da diástole. Em seguida, o miocárdio é posicionado nas coordenadas tridimensionais ao longo dos raios originados no centro da cavidade ventricular. A posição da parede ventricular é calculada como o primeiro momento da distribuição das contagens ao longo de cada raio. Essa informação é usada para calcular o volume do ventrículo esquerdo.

Variáveis do estudo – Estudamos o volume diastólico final do ventrículo esquerdo, o volume sistólico final do ventrículo esquerdo e a FEVE calculados pelo programa QGS e comparamos com os valores obtidos pelo programa Segami em relação ao sexo, idade, peso corporal, altura, índice de massa corporal, frequência cardíaca e pressões sistólica e diastólica.

Análise estatística – Os dados são apresentados como média + 1 desvio padrão. O teste *t* de Student foi utilizado para comparar as características basais e os parâmetros ventriculares de homens e mulheres. A relação entre idade e medidas ventriculares foi analisada com o coeficiente de correlação de Pearson. Os grupos foram comparados pela análise de covariância (ANCOVA), levando-se em consideração os efeitos de outras variáveis. A comparação entre os programas QGS e Segami foi feita por meio do coeficiente de correlação de

Pearson, coeficiente de correlação intraclasse (CCI) e teste *t* de Student pareado. Valores de *p* < 0,05 foram considerados estatisticamente significantes.

Conselho de ética – O estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética e Pesquisas em Seres Humanos da instituição (Protocolo SDC 296/97/90; Cappesq 615/97), e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido antes de serem incluídos.

Resultados

Imagens de perfusão miocárdica - Nenhum indivíduo apresentou defeito de captação no exame de perfusão miocárdica após esforço.

Comparação entre os sexos - A comparação das características basais entre homens e mulheres demonstrou que a área de superfície corporal era significativamente menor em mulheres. Não houve diferenças estatisticamente significantes em relação à idade, frequência cardíaca e pressões sistólica e diastólica entre homens e mulheres (tab. 1).

Os volumes ventriculares foram significativamente menores e a FEVE foi significativamente maior em mulheres, calculados pelos programas QGS e Segami (tab. 2).

Os volumes diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo estavam relacionados com a área de superfície corporal. Na estimativa feita pelo programa QGS, os coeficientes de correlação foram $r = 0,584$ para o volume diastólico final e $r = 0,536$ para o volume sistólico final ($p < 0,001$). Nas medidas obtidas pelo programa Segami, os coeficientes de correlação foram $r = 0,502$ para o volume diastólico final e $r = 0,459$ para o volume sistólico final ($p < 0,0001$).

A FEVE apresentou uma relação inversa com a área de superfície corporal nos dois programas, como foi demonstrado por $r = -0,412$ para o programa QGS e $r = -0,193$ para o

Tabela 2 – Comparação dos volumes ventriculares e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre homens e mulheres com ajuste para a área de superfície corporal (ANCOVA)

Variável	Sexo	Média não-ajustada	Média ajustada	Valor de p
Quantitative Gated SPECT (QGS)				
Volume diastólico final (ml)	Mulheres	68,13	73,37	<0,001
	Homens	95,12	89,23	
Volume sistólico final (ml)	Mulheres	23,73	26,54	<0,001
	Homens	41	37,93	
Fração de ejeção (%)	Mulheres	66,24	65,37	<0,001
	Homens	58,07	59,11	
Segami				
Volume diastólico final (ml)	Mulheres	137,82	144,37	<0,001
	Homens	174,98	167,55	
Volume sistólico final (ml)	Mulheres	51,64	54,44	<0,001
	Homens	74,55	71,39	
Fração de ejeção (%)	Mulheres	62,67	62,58	0,001
	Homens	58,52	58,62	

programa Segami ($p < 0,009$).

Após o ajuste para a área de superfície corporal dos volumes ventriculares e da FEVE, as diferenças entre homens e mulheres persistiram (tab. 2).

Comparação entre os programas QGS e Segami - Na comparação dos programas QGS e Segami, os volumes calculados pelo Segami foram sistematicamente maiores (tab. 2).

Os resultados da correlação de Pearson entre as medidas volumétricas obtidas com os programas Segami e QGS giraram em torno de 0,7. Entretanto, os coeficientes de correlação intraclasse mostraram fraca concordância, e as diferenças foram significantes (tab. 3).

Foi realizada uma análise de Bland-Altman para comparar as medidas de FEVE obtidas com os programas Segami e QGS em homens (Gráfico 1) e mulheres (Gráfico 2). As curvas revelaram uma tendência para valores menores (diferenças negativas) com o programa Segami, comparado com o programa QGS, e para fração de ejeção maior, principalmente em mulheres.

Valores de referência para medidas de fração de ejeção e volume do ventrículo esquerdo - Com base nos percentis 5 e 95, o limite inferior de normalidade para FEVE pelo método QGS foi de 44% para homens e 51% para mulheres, e pelo método Segami foi de 48,3% para homens e 53% para mulheres. Os valores de referência para volumes ventriculares e FEVE são apresentados na tabela 4.

Diferenças relacionadas à idade - Em nosso estudo, não foi constatada correlação entre idade e medidas ventriculares estimadas pelo programa QGS. No programa Segami, houve correlação entre volumes e idade, com coeficientes baixos (abaixo de 0,20). Os valores das correlações são mostrados na tabela 5.

Discussão

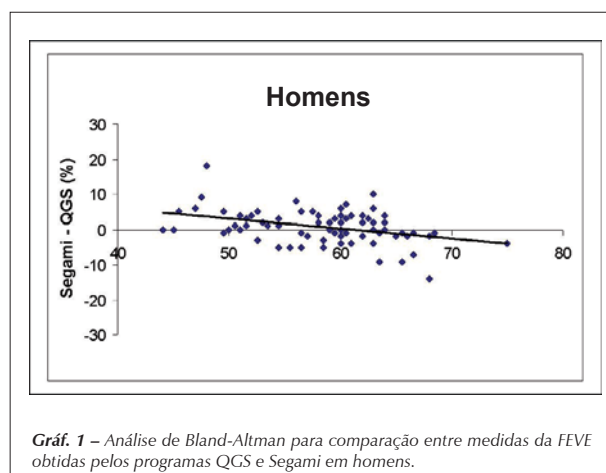
Nosso estudo avaliou uma amostra da população brasileira sem cardiopatia, abrangendo uma ampla faixa etária (entre 20 e 80 anos) e descobriu alguns valores de referência para volumes ventriculares e FEVE para homens e mulheres, medidos pelos programas QGS e Segami.

Diferenças relacionadas ao sexo - Rozanski e cols.⁷ e De Bondt e cols.¹, utilizando o programa QGS, observaram que os volumes ventriculares e a FEVE apresentavam diferenças significantes entre homens e mulheres. As mulheres tinham volumes menores e valores maiores de fração de ejeção. A correção dos valores em relação à área de superfície corporal não eliminou essas diferenças. No entanto, a subestimação não-linear dos volumes miocárdicos calculados pelo programa QGS, sobretudo em corações pequenos, pode estar associada a essa diferença. Já foi demonstrado previamente que, no programa QGS, a resolução limitada da gama-câmara pode subestimar em até 15% o volume ventricular esquerdo para um volume de 101 ml, 25% para um volume de 52 ml e 50% para um volume de 37 ml².

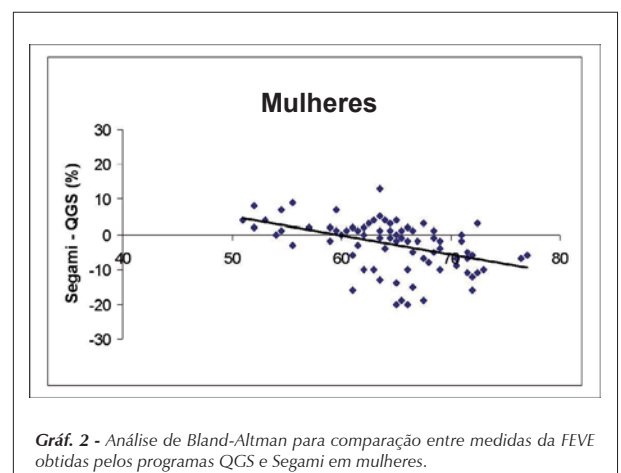
Tabela 3 – Resultados das comparações entre volumes ventriculares e fração de ejeção do ventrículo esquerdo medidos pelos programas Quantitative Gated SPECT (QGS) and Segami

Variável	Coeficientes de correlação		Comparação entre médias		
	Pearson	CCI	QGS Média ± EP	Segami Média ± EP	Teste t pareado
Volume diastólico final	0,784	0,190	80,80 ± 1,81	155,27 ± 2,80	<0,001
Volume sistólico final	0,800	0,332	31,85 ± 1,17	62,40 ± 1,64	<0,001
Fração de ejeção	0,554	0,526	62,40 ± 0,63	60,72 ± 0,49	0,002

EP: Erro padrão; CCI: coeficiente de correlação intraclasse



Gráf. 1 – Análise de Bland-Altman para comparação entre medidas da FEVE obtidas pelos programas QGS e Segami em homens.



Gráf. 2 - Análise de Bland-Altman para comparação entre medidas da FEVE obtidas pelos programas QGS e Segami em mulheres.

Artigo Original

Tabela 4 – Valores de referência para volumes ventriculares e fração de ejeção do ventrículo esquerdo estimados pelos programas *Quantitative Gated SPECT (QGS)* e *Segami*

	Mulheres		Homens	
	Percentil 5	Percentil 95	Percentil 5	Percentil 95
QGS				
Volume diastólico final (ml)	48,25	95,15	60,30	144,20
Volume sistólico final (ml)	11,85	41,15	18,30	69,80
Fração de ejeção (%)	51	78	44	70
Segami				
Volume diastólico final (ml)	99,80	192,30	120	248,10
Volume sistólico final (ml)	37,85	78,15	46	111,70
Fração de ejeção (%)	53	70,15	48,30	66,70

Tabela 5 – Correlação entre idade e volumes ventriculares e fração de ejeção do ventrículo esquerdo estimados pelos programas *Quantitative Gated SPECT (QGS)* e *Segami*

	Correlação de Pearson	Sig. (bicaudal)
QGS		
Volume diastólico final	-0,136	0,068
Volume sistólico final	-0,125	0,093
Fração de ejeção	0,090	0,226
Segami		
Volume diastólico final	-0,196	0,008
Volume sistólico final	-0,161	0,030
Fração de ejeção	0,013	0,857

Nosso estudo demonstrou que as mulheres tinham volumes significativamente menores e valores de FEVE significativamente maiores em ambos os programas. A correção dos valores em relação à área de superfície corporal não eliminou essas diferenças. As diferenças entre os sexos observadas com o método Segami indicam que essas mesmas diferenças encontradas no método QGS não são causadas por artefato do programa.

Comparação entre os programas QGS e Segami - Everaert e cols.⁸ compararam os programas QGS e Segami em 40 pacientes. Esses autores encontraram uma excelente correlação entre os dois métodos para o cálculo da FEVE ($r = 0,93$) e constataram que os volumes ventriculares calculados pelo programa Segami eram maiores que os calculados pelo programa QGS. Nosso estudo também demonstrou que o programa Segami apresentava sistematicamente volumes ventriculares maiores. Isso pode ser explicado pelas diferenças na modelagem do ventrículo esquerdo entre algoritmos, tamanho de pixel e parâmetros de reconstrução⁹. Os resultados dos testes de correlação de Pearson para comparações entre as medidas de volumes ventriculares obtidas com os programas Segami e QGS foram altos. Entretanto, os coeficientes de correlação intraclasse apresentaram fraca concordância, e as

diferenças foram significantes.

Esses resultados indicam que as medidas dos volumes ventriculares avaliadas por programas distintos (QGS e Segami) podem não ser clinicamente intercambiáveis para o acompanhamento de determinado paciente.

Em nosso estudo, as medidas de FEVE nos dois programas demonstraram fraca correlação ($r = 0,554$). A comparação das médias revelou uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,002$). Entretanto, a diferença foi tão pequena que não alcançou significância clínica, muito provavelmente porque programas quantitativos que utilizam informações sobre densidade de contagem (Segami) para a determinação da função sistólica são menos influenciados pela magnitude do volume esquerdo e pela resolução da imagem do que os algoritmos baseados em detecção das bordas (QGS).

A análise de Bland-Altman revelou boa correlação entre os programas QGS and Segami, mas não para valores maiores de FEVE, principalmente em mulheres. Valores de FEVE na faixa mais alta foram observados com maior frequência no programa QGS, principalmente em mulheres. No entanto, o QGS é o programa mais utilizado clinicamente, e o seu valor prognóstico já foi validado anteriormente.

Uma limitação do nosso estudo foi a falta de um padrão de referência, o que impediu uma análise de qual dos dois programas foi o mais acurado.

Valores de referência para volumes ventriculares e FEVE - O número de pacientes deste estudo não permitiu que fossem estabelecidos limites normais para FEVE e volumes ventriculares. Contudo, os valores de referência obtidos com os 181 pacientes para o método QGS (FEVE $\geq 44\%$ para homens e $\geq 51\%$ para mulheres) foram semelhantes aos obtidos por Rozanski e cols.⁷ (FEVE $\geq 41\%$ para homens e $\geq 49\%$ para mulheres e Ababneh e cols.¹⁰ (FEVE $\geq 43\%$ para homens e $\geq 50\%$ para mulheres).

Diferenças relacionadas à idade - Não foi detectada variação significativa nos volumes ventriculares e na FEVE em relação à idade pelo método QGS. Entretanto, Slotwiner e cols.¹¹, em uma grande série de 464 adultos clinicamente normais, descobriram um leve porém significativo aumento na FEVE e uma redução no tamanho do ventrículo com a idade. De

Bondt e cols.¹, utilizando a análise de variância, descobriram diferenças relacionadas à idade apenas no grupo de mulheres ≥ 65 anos que tinham VDF e VSF significativamente menores e valores de FEVE significativamente maiores.

Em nosso estudo, empregando o método Segami, observamos correlação entre volumes ventriculares e idade, com baixos coeficientes (abaixo de 0,20). A ausência de diferença significativa relacionada à idade pelo método QGS e a fraca correlação pelo método Segami podem ter sido consequência do baixo número de indivíduos em algumas faixas etárias.

Concluindo, os dados provenientes desta amostra de

indivíduos sem indícios de cardiopatia demonstraram que os volumes ventriculares e a FEVE estimados pelos programas QGS e Segami variam de acordo com o sexo, e que as medidas de volumes obtidas com programas deferentes podem não ser clinicamente intercambiáveis para o acompanhamento de determinado paciente.

Nenhum dos autores tem interesse financeiro em nenhum programa de software cardíaco.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflitos de interesses pertinentes.

Referências

1. De Bondt P, Van de Wiele C, De Sutter J, De Winter F, De Backer G, Dierckx RA. Age- and gender specific-differences in left ventricular cardiac function and volumes determined by gated SPECT. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28: 620-4.
2. Nakajima K, Taki J, Higuchi T, Kawano M, Taniguchi M, Maruhashi K, et al. Gated SPECT quantification of small hearts: mathematical simulation and clinical application. *Eur J Nucl Med.* 2000; 27: 1372-9.
3. Feng B, Sitek A, Gullberg GT. Calculation of the left ventricular ejection fraction without edge detection: application to small hearts. *J Nucl Med.* 2002; 43: 786-94.
4. Ellestad MH, Davis FA. *Stress testing: principles and practice.* Philadelphia: S.A. Davis; 1995.
5. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su H, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med.* 1995; 36: 2138-47.
6. Everaert H, Franken PR, Flamen P, Goris ML, Momen A, Bossuyt A. Left ventricular ejection fraction from gated SPECT myocardial perfusion studies: a method based on the radial distribution of count rate density across the myocardial wall. *Eur J Nucl Med.* 1996; 23: 1628-33.
7. Rozanski A, Nichols K, Yao SS, Malholtra S, Cohen R, DePuey G. Development and application of normal limits for left ventricular ejection fraction and volume measurements from 99mTc-sestamibi myocardial perfusion gated SPECT. *J Nucl Med.* 2000; 41: 1445-50.
8. Everaert H, Bossuyt A, Franken PR. Left ventricular ejection fraction and volumes from gated single photon emission images: comparison between two algorithms working in three-dimensional space. *J Nucl Cardiol.* 1997; 4: 472-6.
9. Hambye AS, Vervaeke A, Dobbeleir A. Variability of left ventricular ejection fraction and volumes with quantitative gated SPECT: influence of algorithm, pixel size and reconstruction parameters in small and normal-sized hearts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 12: 1606-13.
10. Ababneh AA, Sciacca RR, Kim B, Bergmann SR. Normal limits for left ventricular ejection fraction and volumes estimated with gated myocardial perfusion in patients with normal exercise test results: influence of tracer, gender, and acquisition camera. *J Nucl Cardiol.* 2000; 7: 661-8.
11. Slotwiner DJ, Devereux RB, Schwartz JE, Pickering TC, Desimone G, Ganau A, et al. Relation of age to left ventricular function in clinically normal adults. *Am J Cardiol.* 1988; 82: 621-6.