

Methoden und klinische Anwendung der Nuklearkardiologie:

Positionsbereich

M. Schäfers, Münster

im Namen des interdisziplinären Arbeitskreises "Positionsbereich Nuklearkardiologie" des Arbeitskreises "Nuklearkardiologie" der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und der Arbeitsgruppe "Nuklearkardiologische Diagnostik" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung

Mitglieder des Arbeitskreises "Positionsbereich Nuklearkardiologie" (in Appendix)

F. Bengel, München	A. Hertel, Fulda	M. Schäfers, Münster
A. Bockisch, Essen	R. Kluge, Leipzig	O. Schober, Münster
G. Breithardt, Münster	W.H. Knapp, Hannover	M. Schwaiger, München
U. Büll, Aachen	T. Krause, Bonn	T. Wichter, Münster
J. vom Dahl, Aachen	B. Nowak, Aachen	R. Zimmermann, Pforzheim
G. Hör, Frankfurt	C. Reiners, Würzburg	

1 Einleitung

Neben dem morphologischen ist der funktionelle Aspekt einer Herzerkrankung von zentraler Bedeutung für Therapieplanung und Prognoseabschätzung. Dabei sind nicht-invasive bildgebende Verfahren zunehmend in der Lage, neben der kontraktiven Funktion weitere Funktionsparameter des Herzens zu erfassen (Perfusion, Metabolismus).

Derzeit wird sowohl durch die Weiterentwicklung bestehender nicht-invasiver Diagnostik (EKG-getriggerte Myokardszintigraphie, Stress-Echokardiographie) als auch die Einführung neuer Verfahren (Magnetresonanztomographie, Mehrzeilen-Computertomographie, Elektronenstrahl-Tomographie) intensiv über die zukünftige Bedeutung der einzelnen bildgebenden Verfahren im klinischen Einsatz in der Kardiologie diskutiert.

In diesem Kontext ist Intention des vorliegenden Positionsbereiches, basierend auf vorangegangenen Publikationen der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (1-3) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (3), der Society of Nuclear Medicine (4,5) sowie der American Heart Association (6), einen aktuellen Überblick über die nuklearkardiologischen Verfahren und ihre Bedeutung im klinischen Alltag der Kardiologie, zu geben.

2 Methodische Grundlagen der Nuklearkardiologie

Zum besseren Verständnis und zur Einführung in die Thematik wird hier zunächst ein Überblick über die technischen Grundlagen der Nuklearkardiologie gegeben. Die Darstellung ist intentionsgemäß kurz, es sei auf die einschlägige Literatur verwiesen (1-8).

2.1 Technische Prinzipien

2.1.1 Gammakamera/SPECT

Nuklearmedizinische Untersuchungen werden in der Regel nach i.v.-Injektion gamma-strahlender Radiopharmaka durchgeführt; die Messung der Radioaktivitätsverteilung innerhalb des Körpers erfolgt mit der Gammakamera (NaI-Kristall), bei kardiologischen Fragestellungen in der Regel mittels Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT), der rotierenden Gammakamera. Hierdurch wird im Gegensatz zur planaren Akquisition die überlagerungsfreie und vollständige dreidimensionale Darstellung verschiedener Parameter des linksventrikulären Myokards möglich. Die SPECT ist daher sicherlich derzeitiger Stand der Technik und nur in Ausnahmefällen (mobile Kamera in Notfall- und Intensivstationen) durch die planare Aufnahmetechnik zu ersetzen.

Mit der SPECT-Technik können Verteilungen geeigneter Radiopharmaka im linksventrikulären Myokard gemessen oder der intrakardiale Blutpool herzphasenabhängig (Äquilibrium-Blutpool-Szintigraphie) dargestellt werden; die Beurteilung ergibt relative Aussagen (z.B. relative Perfusion im Vergleich zu einem Referenzareal). Probleme der SPECT-Technik beruhen hauptsächlich auf einer inhomogenen Strahlenschwächung (Absorption) im Bereich des Thorax (Mamma, Lunge, Diaphragma, Leber etc.) sowie auf Artefakten durch Strahlung von Radioaktivität aus dem Herzen benachbarten Organen. Ersteres kann ggf. durch verfügbare Absorptionskorrekturen verbessert werden (9-12). Mit der Verwendung einer externen Strahlenquelle werden hierbei die integralen Absorptionsfaktoren im Thorax des Patienten entlang jeder Projektionsrichtung der Rotation gemessen und in Schwächungstomogrammen rekonstruiert, die zur Korrektur der Emissionstomogramme der SPECT-Akquisition dienen. Die Verringerung von Artefakten durch Einstrahlung aus benachbarten Organen erfordert eine entsprechende Patientenvorbereitung (Nüchterninjektion, Reduktion der Leberaktivität durch

Essen im Anschluß an die Injektion des Radiopharmakons) (1).

2.1.2 Positronen-Emissions-Tomographie

Während bei der konventionellen Gammakamera die Kristalle feststehen oder ggf. um den Patienten rotieren (SPECT), sind diese bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) angeordnet (Kristallmaterial: Wismuth-Germanat, BGO; Lutetium-Oxyorthosilikat, LSO). Sie sind für die Messung von hochenergetischen Photonen (511 keV) geeignet. Diese Photonen entstehen als sogenannte Vernichtungsstrahlung (Annihilation) eines Positronen-Strahlers durch Wechselwirkung mit dem Gewebe und werden als Photonenpaar in einem Winkel von 180° vom Ort der Entstehung diametral emittiert. Mittels PET wird durch das gleichzeitige Auftreffen (Koinzidenz) der beiden Photonen an unterschiedlichen Kristallen des Tomographen die Positronenvernichtung räumlich detektierbar.

Ein prinzipieller Vorteil dieses Verfahrens gegenüber der SPECT-Technik ist die Möglichkeit der absoluten Quantifizierung der dreidimensionalen Radioaktivitätsverteilung in vivo mit einer für die meisten klinischen Fragestellungen ausreichenden Auflösung (≤ 1 cm oder besser). Zusätzlich ist eine hohe zeitliche Auflösung zu erreichen, die eine dynamische Akquisition der Radiopharmaka-Kinetik erlaubt. Über geeignete kinetische Modelle sind so Quantifizierungen, etwa der regionalen Perfusion oder des Stoffwechsels, in physiologischen Einheiten (z.B. Glukoseverbrauch in $\mu\text{mol} \times \text{min}^{-1} \times \text{g}^{-1}$ Gewebe) möglich. PET-Tomographen sind im Vergleich zu SPECT-Systemen in Anschaffung und Unterhaltung kostenintensiver, die räumliche Nähe zu einem Zyklotron (Positronenstrahler) ist zusätzlich zumindest für kurzlebige PET-Radiopharmaka von Bedeutung. Hieraus resultiert, dass die PET-Technik, regional z.T. sehr unterschiedlich, nicht so flächendeckend verfügbar ist wie die SPECT-Technik (3).

2.1.3. Koinzidenzkameras

Neuartige Doppelkopf-SPECT-Systeme sind auch mit integrierter Koinzidenzoption verfügbar. Dies ist gerade in Bezug auf die mögliche Senkung der Kosten in Beschaffung und im Unterhalt der Geräte (ein flexibles Kamerasystem anstelle von zwei getrennten Kamerasystemen für SPECT und PET) interessant. Die klinische Wertigkeit z.B. bei Einsatz von ^{18}F -FDG zur Vitalitätsdiagnostik ist noch nicht abschließend geklärt (s. 3.1.2.3).

2.1.4 EKG-Triggerung

Die technisch neueste klinisch verfügbare Weiterentwicklung sind die EKG-getriggerte SPECT und PET. Durch getrennte Datenakquisition für einzelne Phasen der Herzaktion ist zusätzlich zu den durch die Verteilung des Radiopharmakons bestimmten Parametern (Perfusion, Metabolismus etc.) die Beurteilung regionaler und globaler Funktionsparameter möglich (Ejektionsfraktion, enddiastolisches und endsystolisches Volumen, regionale Wanddickenzunahme und -bewegung). Dies geschieht ohne zusätzliche Strahlenexposition und ist mit nur geringem zeitlichen Mehraufwand realisierbar (1,13,14).

2.1.5 Kombinationssysteme

Durch Einführung neuartiger Kombinationsgeräte (SPECT/CT = SPE-XCT; PET/CT = PE-XCT) wird derzeit versucht, die bildgebenden Eigenschaften der einzelnen Emissions-Tomographiesysteme zu verbessern. Die Kombination der Transmission einer Röntgenröhrentechnik mit einem Emissionssystem kann hierbei zur Berechnung der Schwächungskorrektur für die Szintigraphie, zur hochauflösenden morphologischen Abbildung des interessierenden Körperabschnittes sowie letztlich einer Bildfusion von Morphologie und Funktion führen (15). Zukünftig sind auch Entwicklungen in Kombination mit Magnetresonanz-Verfahren denkbar, erste Ansätze sind bereits experimentell realisiert.

2.1.6 Radiopharmaka und klinische Untersuchungsprotokolle

Im folgenden soll ein Überblick über klinisch etablierte Radiopharmaka gegeben werden, die im Abschnitt "Klinische Anwendungen" einen Stellenwert haben. Gerade in Bezug auf die exakten Untersuchungsprotokolle wird auf einschlägige Literatur verwiesen (16,17).

2.1.6.1 Myokardiale Perfusion

Die Untersuchung der myokardialen Perfusion ist das klinisch führende und vorrangige Verfahren der Nuklearkardiologie. Seit Mitte der 70er Jahre wird das Kalium-Analog ^{201}Tl (^{201}Tl), das proportional zum regionalen Blutfluß über die Na^+/K^+ -ATPase zellulär aufgenommen wird,

zur Myokardperfusionsszintigraphie eingesetzt. Trotz der hohen Extraktionsrate von ^{201}Tl führten insbesondere die suboptimalen Bildgebungsbedingungen von ^{201}Tl (lange Halbwertszeit, niedrige Gamma-Energie = Absorption, Verfügbarkeit, Auger-Elektronen-Strahlenexposition etc.) zur Einführung der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Radiopharmaka (MIBI, Tetrofosmin), die im Vergleich zu ^{201}Tl verbesserte Bildgebungseigenschaften aufweisen und dadurch die diagnostische Genauigkeit erhöhen. Während bei der ^{201}Tl -Myokardperfusionsszintigraphie die i.v. Injektion unter ergometrischen Stressbedingungen und eine unmittelbar anschließende Akquisition mit der SPECT, sowie zusätzlich 3-4 Stunden später (Umverteilung des Radiopharmakons=Redistribution), standardmäßig erfolgt, wird bei $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Radiopharmaka die Akquisition jeweils nach einer Injektion (Stress, Ruhe) im Abstand von mindestens 30 Minuten durchgeführt. Auch eine Kombination aus beiden Radiopharmaka (^{201}Tl -Ruhe, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Stress) ist wegen der unterschiedlichen Gamma-Energiespektren von ^{201}Tl und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ durchführbar (Doppelnuklid-Technik). Die jeweiligen Untersuchungsprotokolle variieren z.T. erheblich. Dies macht eine individuelle Auswahl des geeigneten Protokolls unter verschiedenen Aspekten (Kameraverfügbarkeit, Komfort für Patienten speziell bei 2-Tages-Protokoll, Gewicht der Patienten, Möglichkeit der Absorptionskorrektur etc.) erforderlich, erschwert jedoch auch die Vergleichbarkeit von Studien im zeitlichen Verlauf oder im Rahmen von Studienprotokollen. Prinzipiell ist die Aussagekraft der Perfusionsmyokardszintigraphie stark abhängig von verwendeter Technik und gewähltem Protokoll (planar/SPECT, 1-/2-/3-Kopf-Kamera, $^{201}\text{Tl}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, EKG-Triggerung, Absorptionskorrektur etc.)

Wegen der erreichbaren Zählstatistik und der höheren räumlichen Auflösung sind die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Perfusionsradiopharmaka dem Einsatz von ^{201}Tl bei der EKG-getriggerten Akquisition grundsätzlich überlegen.

Da sowohl ^{201}Tl als auch die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Perfusionsradiopharmaka abhängig vom Funktionszustand der Myozyten zellulär akkumulieren, sind beide Substanzen auch zur Differenzierung einer Narbe von minderperfundiertem, vitalem Myokard einsetzbar (18). Hierfür existieren entsprechende Untersuchungsprotokolle (z.B. Applikation unter Nitroglycerin-Gabe und optimaler antianginöser Therapie, ^{201}Tl -Reinjektion) (1,6).

Für die PET sind die am häufigsten verwendeten Perfusionsradiopharmaka ^{13}N -Ammoniak ($^{13}\text{NH}_3$), ^{15}O -Wasser (H_2^{15}O) und ^{82}Rb (^{82}Rb). Während ^{82}Rb prinzipiell als

Generatorprodukt vor Ort zur Verfügung stehen kann (in Deutschland ist ^{82}Rb bislang jedoch nicht kommerziell erhältlich), erfordert die Anwendung von $^{13}\text{NH}_3$ und H_2^{15}O wegen der kurzen physikalischen Halbwertszeiten der Positronenstrahler ^{13}N und ^{15}O (10 min bzw. 2 min) ein Zyklotron.

Bei den physiologischen und auch den Bildgebungseigenschaften finden sich signifikante Unterschiede zwischen den PET-Perfusionsradiopharmaka. H_2^{15}O diffundiert frei durch die Gewebemembranen, unterliegt also keinem energieabhängigem Transport; H_2^{15}O ist daher für einen weiten Flußbereich das ideale Radiopharmakon zur absoluten Quantifizierung des myokardialen Blutflusses, entsprechende Modelle existieren hierfür. Ein Nachteil von H_2^{15}O ist der durch die schnelle Entwicklung eines Äquilibriums zwischen Myokard und Intravasalraum geringe Bildkontrast zwischen Myokardgewebe und Herzkammern, der eine visuelle Befundung nicht erlaubt. Auch wegen der komplizierten Analyse der dynamischen PET-Datensätze hat H_2^{15}O in der nuklearkardiologischen Routine-Diagnostik bislang noch keinen Stellenwert, sehr wohl aber im Bereich der Forschung. Weiterentwicklungen der Analyse-Algorithmen (Faktor-Analyse, ROI-Analyse) können in Zukunft den Einsatz in der klinischen Routine ermöglichen. Die beiden alternativen Perfusionsradiopharmaka ^{82}Rb und $^{13}\text{NH}_3$ werden bei niedrigen und mittleren Flüssen proportional in den Herzmuskel aufgenommen, bei hohen Flüssen nimmt die Extraktionsrate aus dem Blut ab. Beide Radiopharmaka sind letztlich wie ^{201}Tl vom Metabolismus des Kardio-Myozyten abhängig, geben also nicht isoliert die Perfusion wieder. Die $^{13}\text{NH}_3$ -PET liefert exzellente Perfusionsbilder des Herzens, die visuell analysiert werden können, daher ist $^{13}\text{NH}_3$ das Radiopharmakon der Wahl für klinische Routine-Fragestellungen, wenn ein Zyklotron vorhanden ist. Zusätzlich kann eine Quantifizierung des Blutflusses mit den genannten Einschränkungen erfolgen.

Prinzipiell sind die Perfusionsradiopharmaka für den Ischämienachweis unter verschiedenen Belastungsbedingungen einsetzbar. Die Auswahl der Belastungsmodalität sollte hierbei individuell vom Patienten und der Fragestellung bestimmt sein. Standardtechnik für die myokardiale Perfusionsszintigraphie ist die maximale oder symptomlimitierte körperliche Belastung mittels Ergometer oder Laufband. Für Ausbelastung und Belastungsabbruch gelten die in der Kardiologie üblichen Kriterien (19-23). Wenn die Belastung nur submaximal zu erreichen ist, verringert sich die Sensitivität der Methode signifikant (24). Bei Patienten, bei denen eine maximale körperliche Belastung nicht möglich ist, bieten pharmakologische Belastungstests eine

Alternative. Hierfür stehen zwei Gruppen von Pharmaka zur Verfügung - Vasodilatoren (Adenosin, Dipyridamol) und Katecholamine (Dobutamin). Die entsprechenden Protokolle sowie Kontraindikationen sind der Literatur zu entnehmen (25-31). Da Studien unter ergometrischen Belastungen mit den kurzlebigen PET-Perfusionsradiopharmaka schwierig sind und Bildqualität und Quantifizierung durch Bewegungsartefakte stark limitiert sind, werden in der Regel medikamentöse Belastungen mit Vasodilatoren (s.o.) durchgeführt (3,32).

Generell ist bei allen Verfahren zur Messung der Myokardperfusion die Begleitmedikation, speziell antianginös wirksame Substanzen, zu beachten. Speziell β -Blocker, die den Herzfrequenzanstieg unter Belastung vermindern, und die Gabe von Nitraten führen zu einer niedrigeren Sensitivität aller Verfahren, diese Medikamente sind ggf. rechtzeitig vorher abzusetzen (24,33-38). Hierbei sind die evtl. langen pharmakologischen Halbwertszeiten sowie Rebound-Effekte (moderne β -Blocker) zu beachten.

Trotz dieser Einschränkungen weisen die szintigraphischen Verfahren auch unter diesen Bedingungen eine höhere Sensitivität als das Belastungs-EKG auf (39). In Ausnahmesituationen (Nachweis der Wirksamkeit von medikamentöser antianginöser Therapie) erfolgt die Belastungsuntersuchung unter laufender kardialer Medikation.

Zahlreiche Studien konnten bei unauffälligem Koronarangiogramm belastungsinduzierte Perfusionsdefekte oder auch Glukosestoffwechseldefekte bei Vorliegen eines Linksschenkel-Blockbildes nachweisen, die bei der Frage nach KHK zu einer falsch-positiven Aussage führen können. Diese Defekte sind häufig im Septum lokalisiert und scheinen im Falle der Perfusionsdefekte eine geringere Inzidenz bei pharmakologischen Belastungen aufzuweisen (40-48).

Der Befund einer reversen Redistribution mit ^{201}Tl wird in der Literatur kontrovers diskutiert und ist bislang nicht abschließend geklärt (49-51).

2.1.6.2 Beurteilung der kardialen Pumpfunktion

Die Blutpool-Szintigraphie dient der Untersuchung der regionalen und globalen myokardialen Kontraktilität und wird als first-pass oder Äquilibrium-Technik durchgeführt. Grundlage ist in jedem Fall eine i.v. Injektion eines sich vorwiegend im Blutpool befindlichen Radiopharmakons. In der Regel sind dies $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte Erythrozyten (autologe in vitro-Technik). Im Falle der

first-pass-Technik wird planar in hoher zeitlicher Auflösung eine dynamische Akquisition gestartet und so der Verlauf des Bolus durch das venöse System in den rechten Vorhof, rechten Ventrikel, Lunge, linken Vorhof und linken Ventrikel abgebildet. Hieraus lassen sich die rechts- und linksventrikuläre Ejektionsfraktion berechnen. Bei der Äquilibrium-Technik werden nach intravenöser Injektion und Verteilung EKG-getriggerte planare oder auch SPECT-Aufnahmen durchgeführt, auch hieraus läßt sich die linksventrikuläre Pumpfunktion unter Ruhe und Stressbedingungen berechnen (2,52). Diese Methode wird derzeit zunehmend durch die EKG-getriggerte Myokardperfusionsszintigraphie (GSPECT) ersetzt, die bei geringerem Aufwand (keine Blutmarkierung) neben der Bestimmung des Kontraktionsverhaltens auch die Beurteilung der Ruhe-/Stressperfusion zuläßt.

2.1.6.3 Myokardialer Stoffwechsel

Bei der Untersuchung des myokardialen Stoffwechsels ist die klinisch vorrangige Frage die Vitalität des Herzmuskels. Diese wird neben dem Einsatz der SPECT mit ^{201}Tl oder den $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Perfusionsradiopharmaka derzeit am häufigsten mittels ^{18}F -Desoxyglukose-PET (^{18}F -FDG-PET) untersucht wird. ^{18}F -FDG wird hierbei wie Glukose über Glukosetransporter in den Myozyten aufgenommen und durch die zelluläre Hexokinase phosphoryliert. Unterschiede in der Affinität des FDG zur Hexokinase im Vergleich zur Glukose werden diskutiert (53). Während Glukose-6-phosphat weiter verstoffwechselt wird, ist dies für ^{18}F -FDG-6-phosphat nicht möglich; die Substanz akkumuliert im Myozyten. Da der Glukosestoffwechsel im Normalzustand nur etwa 30% des myokardialen Gesamtstoffwechsels ausmacht, ist die Erhöhung des Plasmainsulinspiegels durch orale Glukosegabe (Glukose-Load) (54), Gabe des Fettsäurenkensors Olbetam (Acipimox®) (55,56) und/oder durch hyperinsulinämische Clamp-Technik (54-56) (kontinuierliche intravenöse Gabe einer standardisierten Insulinmenge, Stabilisierung des Plasmaglukosespiegels über Glukoseinfusion) während der PET-Untersuchung erforderlich. Die Daten des PET-Tomographen können sowohl statisch als auch dynamisch zur Quantifizierung akquiriert werden. Entsprechende Modelle zur Abschätzung des Glukoseverbrauches existieren (57-59). In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass standardisierte Untersuchungsbedingungen, die gerade für die Quantifizierung des Glukosestoffwechsels unabdingbar sind, nur durch Einsatz der aufwendigen Clamp-Technik erreicht werden können.

Klinisch wird in der Regel der Vergleich mit einer PET-Perfusionsstudie, soweit verfügbar, oder

auch mit einer Myokardperfusion-SPECT erfolgen, um die typischen Match-/Mismatch-Befunde (s.u.) erheben und bewerten zu können.

Die Konstellation eines inversen Perfusions-/Metabolismus-Mismatch (erhaltene Perfusion bei vermindertem Metabolismus) in NH_3 -/FDG-PET-Studien wurde in der subakuten Phase eines Myokardinfarktes bei Vorliegen einer Mehrgefäß-KHK beobachtet, hier wird das pathophysiologische Modell des myokardialen "Stunning" diskutiert (60).

In experimentellen Studien wurde festgestellt, dass mittels ^{11}C -Acetat-PET der Sauerstoffverbrauch des Myokards quantifiziert werden kann. Vergleichende Studien mit ^{18}F -FDG-PET zur Vitalitätsdiagnostik erbrachten eine ähnliche diagnostische Genauigkeit, die ^{11}C -Acetat-PET hat jedoch keine klinische Verbreitung gefunden (3,61,62). Dies mag am ehesten mit der fehlenden Verfügbarkeit von ^{11}C -markierten Radiopharmaka zu begründen sein.

Untersuchungen mit radioaktiv markierten Fettsäuren zur Vitalitätsdiagnostik sind in großer Anzahl publiziert, haben jedoch in der klinischen Routine keinen Stellenwert.

2.1.6.4 Sympathische Innervation

Zur Bestimmung der sympathischen Myokardinnervation steht klinisch derzeit nur ^{123}I -meta-Iodobenzylguanidin (MIBG) zur Verfügung, das als Noradrenalin-Analogon wie Noradrenalin über den sogenannten "uptake-1"-Mechanismus in die postganglionäre sympathische Präsynapse aufgenommen und vesikulär gespeichert wird (63-65). Typischerweise erfolgen die planaren oder SPECT-Akquisitionen früh (20 min) und spät (4 h) nach i.v. Applikation. Ausgewertet werden die regionale Radiopharmakonverteilung sowie die Auswaschrage (Washout) von den frühen zu den späten Aufnahmen.

PET-Radiopharmaka zur Untersuchung und Quantifizierung der prä- (^{11}C -Hydroxyephedrin) und postsynaptischen (^{11}C -CGP 12177) sympathischen Myokardinnervation stehen derzeit ausschließlich für Fragestellungen in der Forschung zur Verfügung (65). Weitere Radiopharmaka zur quantifizierenden Rezeptordiagnostik für wissenschaftliche Fragestellungen befinden sich in Entwicklung.

2.2 Datenverarbeitung/Quantifizierung

Sowohl aus der SPECT- als auch aus der PET-Akquisition resultieren nach der Rekonstruktion der Rohdaten volumetrische Projektionen der Radioaktivitätsverteilung im Gesichtsfeld der Kamera. Diese Daten werden typischerweise standardisiert in drei Schnittebenen (Kurzachse, horizontale und vertikale Langachse) rekonstruiert und dokumentiert, um das gesamte linksventrikuläre Myokard visuell beurteilen zu können (66,67). Bei der Beurteilung der Szintigraphien ist eine Qualitätskontrolle in Bezug auf Patientenbewegung (Movie-Funktion), Zählstatistik, Einstrahlung aus benachbarten Organen etc. unerlässlich, um Fehldiagnosen aufgrund von Artefakten zu vermeiden.

Quantifizierende Auswertungen der Szintigramme sind durch semi- bzw. vollautomatische Konturfundungsalgorithmen und Darstellung möglich, z.B. in sogenannten Polarmaps oder dreidimensional. Diese Techniken weisen in der Regel eine gegenüber der visuellen Analyse verbesserte Reproduzierbarkeit sowie die Möglichkeit des automatischen Vergleiches mit einem Kollektiv herzgesunder Probanden auf (1).

Die Analyse der Kontraktionsparameter aus EKG-getriggerten Datensätzen ist zwar visuell möglich, wegen der besseren Reproduzierbarkeit und der Möglichkeit der Quantifizierung (z.B. Ejektionsfraktion) ist jedoch die semi-/vollautomatische Analyse durch geeignete Konturfundungs-Algorithmen in jedem Fall zu bevorzugen (68-70). Eine entsprechende Software ist auf den aktuellen Kamerasystemen in der Regel standardmäßig implementiert.

Bei Einsatz der PET mit dynamischer Akquisition besteht die Möglichkeit einer absoluten Quantifizierung der zu untersuchenden Prozesse (z.B. Perfusion, Metabolismus). Für die entsprechenden Auswertungen stehen jedoch in der Regel standardmäßig noch keine kommerziell erhältlichen Softwarepakete zur Verfügung, die Quantifizierung wird daher fast ausschließlich im Bereich der Forschung eingesetzt (3).

2.3 Strahlenexposition

Während durch Einsatz von ^{201}Tl aus einer kombinierten Stress-/Ruheuntersuchung inkl. Re-Injektion eine Strahlenexposition von etwa 20 mSv resultiert, ist durch den derzeit vorwiegenden Einsatz von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Perfusionsradiopharmaka die Strahlenexposition pro Untersuchung

gesunken. Sie beträgt für eine kombinierte Stress-/Ruheuntersuchung im 1-Tages-Protokoll etwa 10 mSv. Die nuklearkardiologischen Untersuchungen mit PET sind, hauptsächlich bedingt durch die kurzen Halbwertszeiten der Positronenstrahler, mit einer niedrigeren Strahlenexposition verbunden (^{18}F -FDG-PET: ca. 5 mSv; H_2^{15}O -PET: ca. 2 mSv). Zusammenfassend bewegen sich alle nuklearkardiologischen Untersuchungsverfahren für Patient und Personal in jedem Fall in der Spanne der Strahlenexpositionen üblicher radiologischer Verfahren, im Vergleich zur Koronarangiographie sogar erheblich darunter (71,72).

2.4 Kosten-Nutzen-Analyse

Die Kosteneffizienz ist im Bereich Nuklearkardiologie Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, hier sei wegen der Zielsetzung dieses Positionsbereiches auf einschlägige Literatur verwiesen (73-76).

3 Klinische Anwendungen

Im folgenden Abschnitt werden Indikationen für die nuklearkardiologischen Verfahren vorgestellt und anhand der vorliegenden Literatur diskutiert. Hinter jedem Abschnitt ist in einer kurzen Tabelle eine Indikationsliste zu finden, die die Wertigkeit der nuklearkardiologischen Verfahren bei den häufigsten klinischen Fragestellungen in Korrelation zu den klinisch etablierten kardiologischen Diagnostikverfahren Anamnese/Belastungs-EKG, Koronar-angiographie sowie Echokardiographie zusammenfaßt.

3.1 Koronare Herzerkrankung (KHK)

Die Diagnose einer KHK erfolgt entweder klinisch (z.B. nach Myokardinfarkt) oder im Rahmen einer Koronarangiographie. Im letzteren Fall wird nur das Vorhandensein von hämodynamisch wirksamen Koronarstenosen als Kriterium herangezogen. Stenosen geringeren Ausmaßes, die oft keine Beschwerden in Folge von belastungsabhängigen Durchblutungsstörungen hervorrufen, führen damit nicht zur Diagnose der KHK, sondern werden häufig deskriptiv als Koronarsklerose bezeichnet.

Üblicherweise hat die Erfassung von hämodynamisch relevanten Stenosen eine Bedeutung für Interventionen (PTCA, Bypass-Chirurgie). Dagegen hat jedoch die Erkennung auch geringgradiger Stenosen prognostische Bedeutung im Hinblick auf das Auftreten von Komplikationen im Spontanverlauf. Dies begründet sich in dem Umstand, dass ein beträchtlicher Teil von Rupturen eines arteriosklerotischen Plaques mit Entwicklung einer instabilen Angina pectoris oder akutem Herzinfarkt auf Boden zunächst hämodynamisch nicht relevanter Stenosen entsteht.

Der Nachweis derartiger geringgradiger Veränderungen der Koronararterien kann ein entscheidender Anlaß sein, Maßnahmen der Prävention einzuleiten.

Koronarangiographie und nuklearkardiologische Untersuchungsverfahren ersetzen sich somit nicht gegenseitig, sondern sind häufig komplementär in Ihrem Informationsgehalt.

3.1.1 Primärdiagnostik der KHK

Die Anwendung und Auswahl unterschiedlicher diagnostischer Methoden zur Abklärung eines KHK-Verdachtess sollte prinzipiell an der individuellen Wahrscheinlichkeit für die KHK (Symptomatik, Risikofaktoren, Alter etc.) orientiert sein.

Von wegweisender Bedeutung ist die Anamnese (inkl. Risikofaktoren), die im Zusammenhang mit typischer belastungsabhängiger Angina pectoris bereits eine so hohe diagnostische Vorhersagekraft haben kann, dass die invasive Koronarangiographie primär indiziert ist. Die nicht-invasiven nuklearkardiologischen Verfahren können jedoch hier für Verlaufsbeobachtungen sinnvoll sein.

Bei der Primärdiagnostik der KHK wird zunächst standardmäßig ein Belastungs-EKG durchgeführt werden, Sensitivität und Spezifität dieses Verfahrens zur Erkennung einer KHK sind jedoch häufig begrenzt.

Durch Einsatz der Myokardperfusions-SPECT unter Belastungs- (ergometrisch oder medikamentös) und Ruhebedingungen läßt sich die nicht-invasive Erkennung stenosierender, hämodynamisch relevanter Koronargefäßveränderungen deutlich verbessern, die Sensitivität dieses Verfahrens liegt bei ca. 90% bei einer Spezifität von ca. 80%. Gerade im Bereich der mittelgradigen Wahrscheinlichkeit von hämodynamisch relevanten Koronargefäßveränderungen besitzt die Myokardperfusions-SPECT eine hohe Trennschärfe (77-79). Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens ist die gleichzeitig mögliche Aussage in Bezug auf die Lokalisation der betroffenen Gefäßareale. Diagnostische Probleme bestehen bei der Myokardperfusions-SPECT im Falle einer diffusen 3-Gefäß-KHK (fehlendes Referenzareal) sowie bei ausgeprägter Adipositas (Absorption).

Ein alternatives nicht-invasives Verfahren ist die Stress-Echokardiographie, mit der im Gegensatz zur Myokardperfusionsszintigraphie nicht die Perfusion sondern die funktionellen Auswirkungen einer Myokardischämie untersucht werden. Nach der heutigen Datenlage gibt es Hinweise, dass die Stress-Echokardiographie ein ähnliches Potential zur Erkennung von hämodynamisch relevanten Koronargefäßveränderungen besitzt wie die Myokardperfusionsszintigraphie. So ergab eine Zusammenfassung von 11 Studien an insgesamt 808 Patienten für die Myokardperfusionsszintigraphie eine Sensitivität von 83% mit einer

Spezifität von 77%, für die Stress-Echokardiographie eine Sensitivität von 78% mit einer Spezifität von 86% (80).

Derzeit wird der zusätzliche Wert der EKG-getriggerten SPECT-Akquisition in der Primärdiagnostik der KHK diskutiert (81), in einer Studie an 1680 Patienten fanden Sharir et al. einen zusätzlichen Wert der Kontraktionsparameter aus der Analyse der EKG-getriggerten SPECT (82).

Durch Einsatz der Myokardperfusions-PET lassen sich Sensitivität und Spezifität in der Primärdiagnostik von hämodynamisch relevanten Koronargefäßveränderungen (je >90%) weiter steigern, dieses Verfahren ist derzeit als nicht-invasiver »Goldstandard« anzusehen (83), wegen der Verfügbarkeit und Kosten (s.o.) derzeit jedoch nicht klinisch verbreitet.

Risikoberufsgruppen (Piloten, Lastkraftwagenfahrer, Zugführer) stellen für die Myokardperfusionsszintigraphie mit SPECT oder auch PET zum Ausschluß von hämodynamisch relevanten Koronargefäßveränderungen ggf. ein Präferenzkollektiv dar (84).

Aktuelle Studien an großen Kollektiven von Patienten mit der Frage von hämodynamisch relevanten Koronargefäßveränderungen konnten den additiven Wert der Myokardperfusions-SPECT gegenüber klinischen invasiven und nicht-invasiven Verfahren in Bezug auf die Vorhersage zukünftiger kardialer Ereignisse belegen (85-87).

Tab. 1: Indikationsliste "V.a. KHK"

Anamnese/EKG	Koronar-angiographie	Echokardiographie	Perfusion SPECT/PET	Pumpfunktion GSPECT/RNV
++	++	++	++	(+)

Fazit: Bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit ist die Myokardszintigraphie ein etabliertes Verfahren zum Nachweis bzw. Ausschluß von hämodynamisch relevanten Koronargefäßveränderungen

++ herausragender Stellenwert, + Stellenwert, (+) Stellenwert in ausgewählten Situationen, 0 kein Stellenwert

3.1.2 Chronische Myokardischämie/Bekannte KHK

Den nuklearkardiologischen Verfahren kommt bei bekannter KHK und chronischer Myokardischämie gerade für die Therapieplanung und -kontrolle sowie für die Prognoseabschätzung eine zentrale Rolle zu, da sie die *funktionelle* Bedeutung der bekannten *morphologischen* Veränderungen der Koronargefäße für regionale Durchblutung oder Vitalität des Myokards erfassen.

3.1.2.1 Myokardischämie

Bei Patienten mit bekannter KHK besteht die größte Erfahrung bei der Bestimmung der Myokardperfusion mit dem Radiopharmakon ^{201}Tl . Studien mit den neueren $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Perfusionsmarkern Sestamibi und Tetrofosmin beschreiben vergleichbare Sensitivitäten und Spezifitäten (je zwischen 80 und 90%) (88-91). Generell ist die SPECT-Akquisition der planaren Akquisition wegen einer genaueren Ischämie-lokalisierung und der erhöhten Sensitivität bei ebenfalls verbesserter Spezifität vorzuziehen (92).

Die Myokardperfu-sionsbestimmung mit PET bietet zur Evaluation einer Myokardischämie bei bekannter KHK im Vergleich zu den SPECT-Verfahren eine weitere Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit, die Sensitivitäten und Spezifitäten zur Erkennung einer Myokardischämie liegen hier über 90%. Diese Verfahren sind daher als nicht-invasiver Goldstandard der Ischämiediagnostik anzusehen (83,93-95). Ein weiterer Vorteil der Myokardperfu-sions-Bestimmung mit PET ist die Möglichkeit der in der Praxis noch nicht etablierten absoluten Quantifizierung des regionalen Blutflusses. Dies bietet die Chance, gerade bei einer 3-Gefäß-Erkrankung des Herzens und somit fehlendem Referenzareal, die regionale und globale Perfusion zu beurteilen (96-98).

In der Diagnostik der Myokardischämie erlangt die Stress-Echokardiographie in Folge der Verfügbarkeit und der Einfachheit der Durchführung zunehmend an Bedeutung. Die gegebene Untersucher-Abhängigkeit sowie die nicht immer gegebene Untersuchbarkeit aller Myokardanteilen können die Aussagekraft der Methode einschränken.

Wie bei der Primärdiagnostik der KHK besteht keine 100%ige Übereinstimmung der nuklearkardiologischen Befunde mit dem »Referenzverfahren« Koronarangiographie. Dies ist

darin begründet, dass die nuklearkardiologischen Verfahren sämtlich funktionelle Analysen darstellen, während die Koronarangiographie ein morphologisch bildgebendes Verfahren ist. So besteht beispielsweise für den Blutfluß keine enge Korrelation des angiographischen Stenosegrades mit der funktionellen Bedeutung der Koronarstenosen (99).

Bei bekannter KHK bestehen für die Myokardperfusionsszintigraphie zum Nachweis von Ischämie und Vitalität eine Vielzahl von Indikationen.

Im Falle symptomatischer und asymptomatischer (Routinekontrolle oder EKG-Veränderungen) Patienten kann durch die Myokardperfusionsszintigraphie der Ausschluß bzw. Nachweis einer Myokardischämie erfolgen. Häufig wird die Frage der funktionellen Relevanz einer bekannten Koronarstenose und die Effizienz vorhandener Kollateralen vor revaskularisierenden Maßnahmen bzw. der Erfolgskontrolle nach stattgehabter Revaskularisation an die Myokardperfusionsszintigraphie gestellt (99-101). Auch die medikamentöse Beeinflussbarkeit einer bekannten Myokardischämie mit geeigneten Medikamenten kann mit der Myokardperfusionsszintigraphie belegt und dokumentiert werden (102).

Die Radionuklidventrikulographie hat im Bereich der Ischämiediagnostik keinen klinischen Stellenwert, da dieses Verfahren nur indirekt Ischämie (regionale Kontraktionsstörung und/oder globaler EF-Abfall unter Belastung) nachweisen kann und zusätzlich mit methodischen (zweidimensional, Bewegungsartefakte etc.) Problemen behaftet ist. Die Weiterentwicklung der EKG-getriggerten Myokardperfusionsszintigraphie oder FDG-PET-Untersuchung mit der Möglichkeit der Bestimmung der Wandverdickung hat das Potential, ähnlich der Stressechokardiographie, jedoch in direkter Korrelation zu Metabolismus/Perfusion den Verlauf der regionalen Kontraktionsparameter (dreidimensional) unter adrenerger Stimulation (inotrope Reserve) und gleichzeitig die Perfusion zu bestimmen (103). Kontrollierte prospektive Studien mit ausreichender Patientenzahl liegen derzeit jedoch noch nicht vor.

3.1.2.2 Linksventrikuläre Pumpfunktion

Die Möglichkeit der objektiven und quantifizierten Beurteilung der Ejektionsfraktion und des regionalen Kontraktionsverhaltens mit Blutpool- oder Myokardkonturverfahren, auch im Verlauf unter Therapie, begründet den Stellenwert dieser nuklearkardiologischen Verfahren bei der Beurteilung des Schweregrades der KHK, z.B. auch zur Evaluation einer bestehenden Dyspnoe.

Die Quantifizierung der Ejektionsfraktion unter Belastungsbedingungen (ergometrisch vs. medikamentös) ist für die Radionuklidventrikulographie bereits lange etabliert, der gesicherte Vergleich mit den Ergebnissen der EKG-getriggerten Myokardperfusions-SPECT unter Katecholaminbelastung steht noch aus (104).

3.1.2.3 Vitalitätsnachweis vor Revaskularisation

Vor revaskularisierenden Maßnahmen (PTCA, Bypass) ist die Beurteilung von kontraktionsgestörtem Myokard hinsichtlich der Differenzierung einer Narbe gegenüber vitalem, ischämischen Herzmuskel ("hibernating myocardium", "stunned myocardium") entscheidend, da nur der vitale, ischämische Herzmuskel funktionell von einer Wiederherstellung der Perfusion profitiert (105-107). Nuklearkardiologische Verfahren zur Beurteilung der Perfusion und des Metabolismus haben bereits seit langem einen hohen Stellenwert in der präoperativen Vitalitätsdiagnostik.

Zunächst wurde in der nuklearkardiologischen Vitalitätsdiagnostik ^{201}Tl eingesetzt, das durch die Na^+/K^+ -ATPase-abhängige zelluläre Aufnahme ein Marker der zellulären Integrität ist. Das verwandte Stress-/Redistributionsprotokoll unterschätzt jedoch die Vitalität in irreversiblen Defekten der ^{201}Tl -Aufnahme in bis zu 50% der Fälle (108) und ist daher klinisch nicht akzeptabel. Erst der Einsatz der Aufnahme der späten (24 bis 72 h p.i.) ^{201}Tl -Redistributionsakquisition (109) als auch v.a. die Einführung der ^{201}Tl -Reinjektionstechnik bzw. reinen ^{201}Tl -Ruheapplikation (unter optimaler kardialer Medikation incl. Nitroglycerin) brachten eine deutliche Verbesserung der Myokardvitalitätsdiagnostik (110). Mit letzterer Technik ist ein positiv prädiktiver Wert der ^{201}Tl -Myokard-SPECT von etwa 85% bei einem negativen prädiktiven Wert von etwa 80% in Bezug auf funktionelle Erholung des Kontraktionsverhalten nach Revaskularisation (Goldstandard) zu erreichen (111-114).

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte Perfusionsradiopharmaka (Sestamibi, Tetrofosmin) setzen für die zelluläre Aufnahme ebenfalls eine intakte Zellmembran voraus und können daher, vergleichbar mit ^{201}Tl , zur myokardialen Vitalitätsdiagnostik eingesetzt werden. In korrelierenden Studien wurde eine gute Übereinstimmung der klinischen Genauigkeit der Vitalitätsdiagnostik zwischen der ^{201}Tl -Reinjektionstechnik und der $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ruhe-Myokardszintigraphie gefunden, speziell wenn letztere nach Gabe von Nitroglycerin erfolgt (115-117).

Durch den Einsatz der EKG-getriggerten Akquisition von Myokardperfusions-SPECT oder ^{18}F -FDG-PET-Studien stehen gleichzeitig und zusätzlich zu dem Status der Perfusion und des Metabolismus auch Daten über Ventrikelvolumina, Ejektionsfraktion und regionale Kontraktion ähnlich einer Stressechokardiographie zur Verfügung, die die myokardiale Vitalitätsdiagnostik weiter verbessern können (13,118-120).

Klinischer Goldstandard der myokardialen Vitalitätsdiagnostik ist die Messung der regionalen myokardialen Glukoseaufnahme mit ^{18}F -FDG-PET, die im Vergleich zur Vitalitätsdiagnostik mit Perfusionsmarkern eine weitere Verbesserung der Differenzierung zwischen vitalem und vernarbtem Myokard erbringt (121-124). In Korrelation mit einer parallel durchgeführten Bestimmung der Myokardperfusion (SPECT oder PET) scheinen die sogenannten »Mismatch«-Befunde (regional deutliche Perfusionseinschränkung bei normalem oder gesteigertem Glukoseverbrauch) dem pathophysiologischen Zustand des "hibernating myocardium" zu entsprechen. Diese Areale profitieren von einer Revaskularisation durch funktionelle Erholung (125-130). Die positive und negative Vorhersagewahrscheinlichkeit liegt bei 72-95% bzw. 75-100% (131).

Zusätzlich ist die FDG-PET v.a. bei Patienten mit einer deutlichen LV-Funktionsstörung vor interventioneller oder chirurgischer Revaskularisation oder zur Entscheidung - Revaskularisation vs. Herztransplantation - in der Lage, das perioperative und postoperative Risiko abzuschätzen und den Nutzen der Revaskularisation vorherzusagen (132,133). Diese Indikation gewinnt durch die Tatsache, dass zunehmend Patienten paradoxerweise durch Verbesserung der Therapien der KHK ausgeprägte Stadien der Herzinsuffizienz erreichen, an Bedeutung.

Der Unterschied in der Vorhersagegenauigkeit zwischen den SPECT-Verfahren und der ^{18}F -FDG-PET läßt sich durch den physiologischen Unterschied der Meßgrößen (Perfusions/Stoffwechsel-Marker $^{201}\text{Tl}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Isonitrite vs. Stoffwechselmarker ^{18}F -FDG) und z.T. meßtechnisch durch die in der Regel fehlende Absorptionskorrektur der SPECT-Verfahren erklären. Studien mit gemessener SPECT-Absorptionskorrektur weisen auf eine weitere Verbesserung der Vitalitätsdiagnostik der SPECT-Verfahren durch die Absorptionskorrektur hin (9). Auch die ^{18}F -FDG-SPECT (mit Koinzidenzkameras) kann u.U. zukünftig zur myokardialen Vitalitätsdiagnostik einen Beitrag leisten (134-136), jedoch fehlen derzeit Vergleichsstudien.

3.1.2.4 Risikoabschätzung/Prognose

Abschätzung und Bestimmung von Risiko und Prognose bei Patienten mit bekannter KHK besitzen, nicht zuletzt durch die Kostendiskussion im Gesundheitswesen, einen zunehmenden Stellenwert.

Die nuklearkardiologisch bestimmte linksventrikuläre Ruhe-Ejektionsfraktion ist ein bedeutender Parameter für die Abschätzung der Langzeitprognose bei Patienten mit bekannter KHK (137,138). Ein weiterer prognostischer Marker bei der KHK ist die linksventrikuläre Pumpfunktion unter Belastungsbedingungen, ein Abfall der Ejektionsfraktion unter Belastung ist mit einer deutlich eingeschränkten 3-Jahres-Überlebensrate assoziiert (139). Auch die maximal erreichte Ejektionsfraktion unter Belastung scheint ein wichtiger prognostischer Indikator bei bekannter KHK zu sein (52,140-141). Diese Parameter können prinzipiell auch durch Stress-Echokardiographie mit den oben genannten Einschränkungen erhoben werden.

Im Gegensatz zu Stress-Echokardiographie ist Myokardperfusions-SPECT jedoch parallel zur Bestimmung des Kontraktionsverhaltens auch zur Messung der linksventrikulären Perfusion (Ausdehnung und Ausprägung von Perfusionsdefekten) in der Lage. Dieser kommt für die Abschätzung der Prognose, speziell bei niedriger bis mittlerer Prävalenz der KHK, eine große Bedeutung zu (142-149). Hierdurch lassen sich prognostische Informationen gewinnen, die derzeit durch kein anderes Verfahren zu erhalten sind (150). Zukünftige Entwicklungen im Bereich Echokardiographie (Perfusionsmessung durch Einsatz von Kontrastmitteln) oder Magnetresonanz-Tomographie zeichnen sich derzeit ab.

Beispielsweise stellt sich die ^{201}Tl -Myokardperfusionszintigraphie in einer Nachbeobachtungsstudie an über 1100 Patienten mit niedriger bis mittlerer Wahrscheinlichkeit einer KHK als zuverlässiges Verfahren zur Vorhersage der Gesamt-Mortalität und schwerwiegender kardialer Ereignisse heraus, während klinische Daten und das Belastungs-EKG keine prognostische Bedeutung aufweisen (85).

In einer Zusammenschau von Studien an mehr als 12.000 Patienten mit stabiler Angina pectoris, mit akuten Koronarsyndromen und Patienten vor nicht-kardialen Operationen konnte nachgewiesen werden, dass sowohl reversible als auch fixierte Defekte in $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi-Perfusionszintigraphien einen hohen prädiktiven Wert bezüglich der Vorhersage von kardialen Ereignissen (kardialer Tod, Myokardinfarkt) haben. Patienten mit unauffälligem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi-

Perfusionsszintigramm zeigten eine Ereignisrate von 0,6 % jährlich (dies entspricht etwa der Ereignisrate bei altersentsprechenden Kontrollpersonen), während Patienten mit auffälligem ^{99m}Tc-Sestamibi-Perfusionsszintigramm eine 12-fach höhere Ereignisrate aufwiesen. Die Ereignisrate war hierbei signifikant korreliert mit der Ausprägung der szintigraphischen Veränderungen (151). Ferner konnte der prognostische Wert der ²⁰¹Tl-Myokardperfusionsszintigraphie bei bekannter KHK unter medikamentöser Therapie belegt werden (152).

Eine kombinierte Evaluation von Perfusion und Funktion mittels Einsatz der EKG-getriggerten Akquisition scheint die prognostische Information weiter zu verbessern (153). Dies ist bereits seit längerem für den kombinierten Einsatz von Myokardperfusionsszintigraphie und Radionuklidventrikulographie bekannt (154,155).

Bei Vorliegen einer regionalen Kontraktionsstörung hat die Untersuchung der Perfusion in Kombination mit der Untersuchung des Glukosestoffwechsels auch einen prognostischen Stellenwert. Zahlreiche Untersuchungen konnten zeigen, dass die regional reduzierte Perfusion bei gleichzeitig erhaltenem, z.T. sogar erhöhtem Glukosestoffwechsel diejenigen Patienten identifiziert, die ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufweisen; die Revaskularisation führt bei diesen Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose, nicht jedoch die medikamentöse Therapie (156-160).

Der Einsatz der Myokardszintigraphie in der Risiko-orientierten Diagnostik und Therapie der KHK ist bislang, gerade für die in Deutschland gegebenen Bedingungen, hinsichtlich der Kosten nicht ausreichend untersucht, scheint jedoch im Rahmen US-amerikanischer Bedingungen zu Kosteneinsparungen zu führen (74).

Tab. 2: Indikationsliste "Bekannte KHK"

	Anamnese/ EKG	Koronar- angiographie	Echokardio- graphie	Perfusion SPECT/PET	Metabolismus FDG-PET ¹⁾	Pumpfunktion GSPECT/RNV
Ischämienachweis	+	+	++	++	0	+
Vitalitätsnachweis	(+)	(+)	++	++	++	+
Prognose	0	(+)	(+)	++*	++	++
- vor nicht-kardialer OP	0	(+)	(+)	++*	0	++
Therapiekontrolle	+	+	+	++	0	+

Fazit: Bei bekannter KHK haben nuklearkardiologische Verfahren einen sehr gut dokumentierten klinischen Stellenwert innerhalb der Therapieentscheidung und -kontrolle. Gleiches gilt für die Prognoseabschätzung.

++ herausragender Stellenwert, + Stellenwert, (+) eingeschränkter Stellenwert, 0 kein Stellenwert,

* PET: Erste Daten vergleichbar mit SPECT

¹⁾ SPECT: endgültige Beurteilung zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich

3.1.3 Akute Ischämie/akuter Myokardinfarkt

Im Falle der akuten Koronarsyndrome (instabile Angina pectoris, akuter Myokardinfarkt) kommt klinisch primär der Anamnese, der klinischen Symptomatik, dem Ruhe-EKG und den Enzymbestimmungen der größte Stellenwert zu. Erst wenn dies zu keinem eindeutigen Resultat führt, können die nuklearmedizinischen Verfahren in die Diagnostikstrategie einbezogen werden. Neuere Untersuchungen legen die diagnostische und prognostische Wertigkeit der nuklearkardiologischen Verfahren, auch unter dem Gesichtspunkt der Kosten-Nutzen-Relation, nahe (161,162).

Bei unklaren Thoraxschmerzen ist die Diagnose einer Ruheischämie (Perfusionsausfall) durch Ruheinjektion eines Perfusionsmarkers (²⁰¹Tl, ^{99m}Tc-Isonitrite) auch in der Notfallsituation und im Intensivstationsbereich (mobile Kamera) möglich. Ein unauffälliges Perfusionszintigramm schließt eine relevante Ruheischämie aus (Ausnahme diffuse hochgradige 3-Gefäß-KHK), eine Differenzierung zwischen Infarkt und Ruheischämie ist jedoch bei pathologischem Befund nicht möglich (163,164).

Die Prognose von Patienten mit akutem Myokardinfarkt kann bereits 2-4 Tage nach Infarkt durch

die Myokardperfusionsszintigraphie zuverlässig und ohne Risiko für den Patienten (Dipyridamol/Adenosin-Belastung) bestimmt werden, hier scheint die Myokardperfusionsszintigraphie der Echokardiographie überlegen zu sein (161,165-169).

Der Einsatz dieses prognostischen Vefahrens ist jedoch auf dem Hintergrund, dass aktuelle Studien einen deutlichen Vorteil der invasiven Strategie bei Myokardinfarkt in Bezug auf die Prognose nahelegen, relativiert.

In jedem Fall kann jedoch ein nuklearkardiologischer Vitalitätsnachweis eine Wertigkeit in der Therapieplanung haben.

Tab. 3: Indikationsliste "Akute Ischämie/akuter Myokardinfarkt"

	Anamnese/ Belastungs- EKG	Koronar- angiographie	Echokardio- graphie	Perfusion SPECT/PET	Metabolismus PET	Pumpfunktion GSPECT/RNV
- akut						
- Primärdiagnostik	++	++	++	(+)	0	+ ¹⁾
- Therapiekontrolle	+	++	++	++	0	(+)
- Hospitalphase						
- Ischämienachweis	+	+	++	+++*	*	+
- Prognose	0	(+)	(+)	+++*	*	++
- Vitalität	(+)	(+)		++	++	(+)

Fazit: Der Einsatz nuklearkardiologischer Verfahren beim akuten Koronarsyndrom ist grundsätzlich möglich, tritt im klinischen Alltag jedoch oft aus logistischen Gründen hinter alternativen Verfahren zurück. Domäne nuklearmedizinischer Techniken ist die gut belegte prognostische Information.

++ herausragender Stellenwert, + Stellenwert, (+) eingeschränkter Stellenwert, 0 kein Stellenwert

* PET: Erste Daten vergleichbar mit SPECT

¹⁾ Rechtsventrikulärer Infarkt

3.1.4 Endotheliale Dysfunktion

Die absolute Quantifizierung des myokardialen Blutflusses durch den Einsatz der PET ($^{13}\text{NH}_3$, H_2^{15}O) ermöglicht die Untersuchung auch diffuser koronarer Prozesse, z.B. der endothelialen Dysfunktion. Zahlreiche Studien konnten so mit speziellen Meßprotokollen (»cold pressor«-Test, Adenosin) eine eingeschränkte Perfusionsreserve bei unterschiedlichen pathologischen Konstellationen ohne Vorliegen einer signifikant stenosierenden KHK nachweisen (170-176). Gerade dies könnte zukünftig in der Entscheidung und Kontrolle einer Therapie von Risikofaktoren für Arteriosklerose von Bedeutung sein.

4 Nicht-ischämische Herzerkrankungen

4.1 Dilatative Kardiomyopathie

Die Messung der regionalen und globalen Pumpfunktion mittels Radionuklidventrikulographie im Rahmen einer dilatativen Kardiomyopathie besitzt eine klinische Bedeutung in der Primärdiagnostik (177,178), Therapiekontrolle (179) und Prognoseabschätzung (180,181). Durch die Verfügbarkeit von Echokardiographie als auch zunehmend der Magnetresonanztomographie treten nuklearkardiologische Verfahren hier jedoch zunehmend in den Hintergrund.

Szintigraphische Studien der sympathischen Innervation des linksventrikulären Myokards mit ^{123}I -MIBG-SPECT zeigen einen prädiktiven Wert dieser Technik zur prätherapeutischen Abschätzung der Wirksamkeit von β -Blockern (182-184).

Messungen myokardialer Stoffwechselfparameter (^{18}F -FDG-PET, ^{123}I -BMIPP-SPECT) zeigen einen prädiktiven Wert sowohl für die Abschätzung eines β -Blocker-Therapieerfolges als auch hinsichtlich der individuellen Prognose (185,186).

Diese Studien haben jedoch durch die heutzutage standardmäßige Medikation mit β -Blockern nur Relevanz in der Untersuchung der Pathophysiologie.

Die Perfusionsszintigraphie bei Kardiomyopathien kann prinzipiell zur Differenzierung zwischen ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie beitragen.

4.2 Hypertrophe Kardiomyopathie

Szintigraphische Verfahren, dies gilt auch für die Radionuklidventrikulographie, haben bei der Primärdiagnostik der hypertrophen Kardiomyopathie keine klinische Bedeutung. Diagnostische Probleme können entstehen, wenn bei Vorliegen einer HOCM (Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie) gleichzeitig Angina pectoris besteht. Hier kann die Myokardperfusionsszintigraphie zum Ausschluß bzw. Nachweis einer begleitenden hämodynamisch relevanten Koronargefäßveränderung durchgeführt werden (187). Die Spezifität der Myokardperfusionsszintigraphie ist jedoch begrenzt: Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie zeigen im Perfusions-Szintigramm häufig auch ohne entsprechende Gefäßbeteiligung belastungsinduzierte Ischämien (188). Bei jüngeren Patienten scheinen

belastungsinduzierte Ischämien eine ungünstige Prognose anzuzeigen (189).

4.3 Toxische Kardiomyopathien

Die Entwicklung einer Kardiomyopathie im Rahmen der Chemotherapie einer malignen Erkrankung ist eine gefürchtete Nebenwirkung. Die Radionuklidventrikulographie mit Quantifizierung der Ejektionsfraktion in Ruhe und ggf. unter Belastung ermöglicht wie die Echokardiographie die Erkennung und Abschätzung des Verlaufes und der Prognose einer durch die Chemotherapie induzierten Kardiomyopathie (190-194). Untersuchungen mit der Frage einer kardiotoxischen Kardiomyopathie mittels Radionuklidventrikulographie sollten 10-14 Tage nach letztem Chemotherapiezyklus durchgeführt werden. Studien mit ^{111}In -Antimyosin (Myozyten-Nekrosemarker) und ^{123}I -MIBG scheinen bereits frühzeitig, mutmaßlich vor Entwicklung einer relevanten linksventrikulären Dysfunktion, zelluläre und neuronale Schäden im Rahmen einer Chemotherapie nachweisen zu können (195,196), ahben jedoch derzeit keine klinische Bedeutung erlangt.

Tab. 3: Indikationsliste: »Kardiomyopathien«

	Anamnese/ EKG	Koronar- angiographie	Echo- kardiographie	Perfusion <i>PET/SPECT</i>	Pumpfunktion <i>GSPECT/RNV</i>
Primärdiagnostik/Verlauf	+	+	++	0	++
Ischämisch vs. Dilatativ	(+)	+	+	+	0
HOCM Prognose	(+)	0	++	+	0
Kardiotoxische Chemotherapie	0	+	++	0	++

++ herausragender Stellenwert, + Stellenwert, (+) eingeschränkter Stellenwert, 0 kein Stellenwert

4.4 Myokarditis

Grundsätzlich ist die Diagnostik einer Myokarditis mit Radiopharmaka, die eine myokardiale Entzündungsaktivität darstellen können, möglich. Hierzu gehören ^{67}Ga (unspezifischer Entzündungsmarker), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markiertes Pyrophosphat oder ^{111}In -markierte Antimyosin-Antikörper. Diese Tracer zeigen jedoch im Vergleich zur Histologie eine relativ geringe Treffsicherheit, bedingt durch geringe Sensitivität bei guter Spezifität, und sind somit nur im positiven Fall aussagekräftig (197-199). Die Radionuklidventrikulographie kann bei der Diagnostik der globalen und regionalen Funktionsstörung des links- und rechtsventrikulären Myokards als Alternative zur Echokardiographie hilfreich sein. Dies ist insbesondere in Bezug auf die Prognoseabschätzung der Fall (200), da die Morbidität und Mortalität der Myokarditis weitgehend von der Ausprägung der Störungen der Pumpfunktion abhängen.

4.5 Pädiatrische Nuklearkardiologie

In der pädiatrischen Nuklearkardiologie sind die meisten Untersuchungen vorerst als wissenschaftlich orientiert anzusehen (Koronaranomalien wie Bland-White-Garland-Syndrom, Kawasaki-Syndrom). Zur Kardiotoxizitätsprüfung bei Kindern unter Chemotherapie fehlen fundierte Daten.

4.6 Herzklappenerkrankungen

Durch den Einsatz der Radionuklidventrikulographie ist bei Fragestellungen im Zusammenhang mit Herzklappenerkrankungen sowohl die Quantifizierung der links- und rechtsventrikulären Ejektionsfraktion als auch die Abschätzung der Volumina möglich (201,202). First-pass- als auch Äquilibrium-Techniken sind zur Bestimmung der Ausprägung von Mitral- und Aorteninsuffizienzen und zur Abschätzung des Pendelvolumens geeignet (203,204). Zur Planung des optimalen Zeitpunktes einer Klappenrekonstruktion oder eines Klappenersatzes ist bereits die Ruhe-Ejektionsfraktion ein klinisch relevanter Parameter, der Verlauf nach erfolgtem Eingriff kann zusätzlich noch zuverlässig beurteilt werden (205-208). Durch die Kombination der First-Pass- und der Äquilibrium-RNV kann die Regurgitationfraktion bei Aorteninsuffizienz festgestellt werden. Der Messung des Abfalls der Ejektionsfraktion unter Belastungsbedingungen

kommt eine zusätzliche Bedeutung zu. Diese Parameter können adjuvant zur Optimierung des Zeitpunktes des Klappenersatzes verwandt werden (209).

4.7 Tachyarrhythmien

Mit der Erkenntnis, dass zahlreiche unterschiedliche Tachyarrhythmien mit einer Fehlfunktion des autonomen Nervensystems einhergehen, nimmt derzeit das Interesse an invasiver und nicht-invasiver Diagnostik der myokardialen Innervation zu. Hierzu stehen Substanzen wie ¹²³I-MIBG für SPECT und ¹¹C-Hydroxyephedrin für PET zur Messung der präsynaptischen sympathischen Innervation zur Verfügung, der radioaktiv markierte β -Blocker CGP 12177 zur Messung der postsynaptischen β -Rezeptordichte mit PET. Bei einer Vielzahl von idiopathischen Tachyarrhythmien (idiopathische ventrikuläre Tachykardie, idiopathisches Kammerflimmern) (210,211), Tachyarrhythmien bei morphologischen Myokardveränderungen (arrhythmogene rechtsventrikuläre Erkrankung, hypertrophe Kardiomyopathie, dilatative Kardiomyopathie, koronare Herzerkrankung) (212-220), aber auch bei potentiell arrhythmogenen Systemerkrankungen (221,222) wurden mit diesen Techniken Störungen der sympathischen Myokardinnervation festgestellt. Die klinische Implementierung dieser Techniken in Diagnostik und Therapieplanung/-kontrolle steht noch aus.

4.8 Herztransplantation

Abstoßungsdiagnostik. Goldstandard bei der Diagnostik einer Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation ist die transvenöse Endomyokardbiopsie. Zur nicht-invasiven Diagnostik wurden neben einer Reihe elektrokardiographischer, laborchemischer und bildgebender Verfahren ¹¹¹Indium-markierte Antimyosin-Antikörper eingesetzt, die in tierexperimentellen Arbeiten eine gute Korrelation zwischen Intensität und Lokalisation der myokardialen Antimyosin-Antikörperanreicherung und dem histologisch definierten Abstoßungsgrad zeigten (223). Dieser Antikörper steht zwischenzeitlich jedoch kommerziell nicht mehr zur Verfügung. Weitere radioaktiv markierte Antikörper, wie beispielsweise ¹¹¹In-anti-MHC class II Antigen oder ¹¹¹In-Troponin I-Antikörper, wurden ebenfalls untersucht, sind jedoch bislang klinisch nicht etabliert (224).

Die Radionuklidventrikulographie kann durch den Nachweis einer verminderten

linksventrikulären Ejektionsfraktion ebenfalls einen Hinweis auf eine Transplantatabstoßung liefern (225,226). Hier ist die Echokardiographie jedoch in der Regel überlegen, da diastolische Funktionsstörungen im Verlauf einer Abstoßungsreaktion den systolischen zeitlich vorausgehen.

Vaskulopathie. Insbesondere in der Spätphase nach Transplantation stellt die Transplantatvaskulopathie die Hauptursache für Morbidität und Letalität dar. Die frühzeitige Erkennung der Transplantatvaskulopathie ist daher von entscheidender klinischer Bedeutung. Die diagnostische Wertigkeit der Perfusionsszintigraphie ist bislang nur in kleinen Patientengruppen untersucht (227,228), hierbei scheint die Zunahme der Inhomogenität der linksventrikulären Anreicherung ein Maß für die Vaskulopathie zu sein (229). Der quantitativen Messung der Perfusionsreserve mittels PET könnte zukünftig ein diagnostisches Potential zur Erkennung der Transplantatvaskulopathie zukommen (230-232).

Re-Innervation. Bei der Herztransplantation kommt es zu einer vollständigen Denervierung des transplantierten Organs. Im weiteren Verlauf nach Transplantation weisen jedoch klinische Zeichen (wie Änderung der Herzfrequenzvariabilität, Verminderung der Herzfrequenz) auf eine Re-Innervation des Transplantates hin. Der Nachweis der Re-Innervation ist bereits frühzeitig mittels ^{123}I -MIBG-SPECT (233,234) und ^{11}C -Hydroxyephedrin-PET möglich (235). Die Re-Innervation scheint hierbei von anterobasal nach apikal fortzuschreiten.

5 Zukünftige Entwicklungen

Bei der hohen Inzidenz und Prävalenz der koronaren Herzerkrankung, die unverändert den größten Teil der Todesfälle in den Industrieländern bedingt, sind Diagnose und Therapie dieser Erkrankung von herausragender gesellschaftlicher und ökonomischer Bedeutung. So liegt beispielsweise in der nicht-invasiven Darstellung vulnerabler arteriosklerotischer Plaques eine große Herausforderung. Erste Ansätze, die auf der Markierung unterschiedlicher Komponenten der vulnerablen Plaques beruhen (Makrophagen, Endothelin-Rezeptoren), zeigen bereits die prinzipielle Machbarkeit (236,237).

Derzeit befindet sich die Anwendung der PET im Bereich der »Gen-Diagnostik« noch im experimentellen Stadium (^{18}F -Gancyclovir-PET), erscheint jedoch gerade im Zusammenhang mit dem Versuch einer kardialen Gentherapie zukunftssträftig (238).

6 Zusammenfassung

Nuklearkardiologische Verfahren ermöglichen die nicht-invasive Diagnostik unterschiedlicher Partialfunktionen des Herzens, wobei viele dieser Funktionen mit keinem anderen Verfahren (z.B. Innervation) bildgebend zu untersuchen sind. Diese Verfahren ergänzen die morphologische Diagnostik im Hinblick auf Therapieplanung und -kontrolle. Ferner besitzen sie eine erhebliche prognostische Bedeutung, die derzeit, auch unter dem Aspekt der Kosten-Nutzen-Relation, einen immer größeren klinischen Stellenwert erlangt.

Nach heutigem Kenntnisstand ist davon auszugehen, dass eine adäquate zielgerichtete nuklearkardiologische Diagnostik - insbesondere bei Hochrisikopatienten - zur Kostenreduktion bei verbesserter diagnostischer und therapeutischer Qualität beitragen kann.

Zukünftig wird sich die Nuklearkardiologie der Konkurrenz alternativer bildgebender Verfahren (Kernspintomographie, Elektronenstrahl-Tomographie, Mehrschicht-Computertomographie) stellen müssen; mit der Weiterentwicklung dieser Verfahren wird zunehmend die Erfassung funktioneller Aspekte des Herzens ermöglicht, die nuklearkardiologischen Methoden werden sich daher vermutlich in Richtung der molekularen Bildgebung weiterentwickeln. Erste Studien zeigen bereits die prinzipielle Möglichkeit der Erkennung vulnerabler arteriosklerotischer Plaques.

7. Referenzen

1. Knapp WH. Leitlinie zur Myokard-Perfusions-Szintigraphie. *Nuklearmedizin* 1999;38:226-9.
2. Kleinhans E. Leitlinie für die Äquilibrium-Radionuklid-Ventrikulographie. *Nuklearmedizin* 1999;38:230-2.
3. Schwaiger M. Indikationen für die klinische Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie in der Kardiologie. Positionenbericht der Arbeitsgruppe PET-Kardiologie der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und des Arbeitskreises Nuklearkardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Z Kardiol* 1996;85:453-68.
4. Strauss HW, Miller DD, Wittry MD, Cerqueira MD, Garcia EV, Iskandrian AS, Schelbert HR, Wackers FJ. Procedure guideline for myocardial perfusion imaging. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1998;39:918-23.
5. Wittry MD, Juni JE, Royal HD, Heller GV, Port SC. Procedure guideline for equilibrium radionuclide ventriculography. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1997;38:1658-61
6. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ, O'Rourke RA, Parisi AF, Verani MS. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Committee on Radionuclide Imaging)--developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Nucl Cardiol* 1995;2:172-92.
7. Nitz DW, Schwaiger M (Hrsg.): Kardiologie I. Nuklearmediziner 1999; 22, Heft 2 + 3.
8. Schicha H, Schober O (Hrsg.). Nuklearmedizin. Schattauer Verlag, Stuttgart, 2000.
9. Gallowitzsch HJ, Unterweger O, Mikosch P, Kresnik E, Sykora J, Grimm G, Lind P. Attenuation correction improves the detection of viable myocardium by thallium-201 cardiac tomography in patients with previous myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Eur J Nucl Med* 1999;26:459-66.
10. Ficaro EP, Fessler JA, Shreve PD, Kritzman JN, Rose PA, Corbett JR. Simultaneous transmission/emission myocardial perfusion tomography. Diagnostic accuracy of attenuation-corrected ^{99m}Tc-sestamibi single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1996;93:463-473.
11. Kluge R, Sattler B, Seese A, Knapp WH. Attenuation correction by simultaneous emission-transmission myocardial single-photon emission tomography using a technetium-99m-labelled radiotracer: impact on diagnostic accuracy. *Eur J Nucl Med* 1997;24:1107-1114.
12. Schulz G, Ostwald E, Schreckenberger M, Sabri O, Müller B, vom Dahl J, Büll U. Transmissions-Messung zur Schwächungskorrektur der PET nach Applikation von 18-FDG: Einfluß auf die Bestimmung der regionalen myokardialen Speicherwerte. *Nuklearmedizin* 1998;37:166-170.
13. Hör G, Kranert WT, Maul FD, Schröder O, Karimian-Tatriz A, Geb O, Baum RP, Scherer UW. Gated metabolic positron emission tomography (GAPET) of the myocardium: ¹⁸F-FDG-PET to optimize recognition of myocardial hibernation. *Nucl Med Commun* 1998;19:535-545.
14. Kluge R, Kanpp WH. EKG-getriggerte SPECT des Myokards. *Nuklearmediziner* 1996;19:127-133.
15. Büll U, Bartenstein P, Kirsch CM, Schicha H. Kombinationssysteme für SPECT, Koinzidenz, PET und CT. *Nuklearmedizin* 2000;39:3-6.
16. Büll U, Schwaiger M. Herz, Kreislauf, Gefäße. In: Büll U, Schicha H, Biersack HJ, Knapp WH, Reiners C, Schober O. Nuklearmedizin. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999, 208-283.
17. Hör G, Krause BJ, Tillmanns HH. Kardiologische Nuklearmedizin. Ecomed Verlagsgesellschaft Landsberg, 1997.
18. Crane P, Laliberte R, Heminway S, Thoolen M, Orlandi C. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention. *Eur J Nucl Med* 1993;20:20-25.
19. Mead WF. Maximal exercise testing. Bruce protocol. *J Fam Pract* 1979;9:479-90.
20. Gaul G. Stress testing in persons above the age of 65 years: applicability and diagnostic value of a standardized maximal symptom-limited testing protocol. *Eur Heart J* 1984;5 Suppl E:51-3.
21. Myers J, Froelicher VF. Exercise testing. Procedures and implementation. *Cardiol Clin* 1993;11:199-213.
22. Lear SA, Brozic A, Myers JN, Ignaszewski A. Exercise stress testing. An overview of current guidelines. *Sports Med* 1999;27:285-312.

23. Löllgen H, Ulmer HV, Crean P. Recommendations and standard guidelines for exercise testing. Report of the Task Force Conference on Ergometry, Titisee 1987. *Eur Heart J* 1988;9:3-37.
24. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E. Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: analysis of 461 patients. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1477-86.
25. Nguyen T, Heo J, Ogilby JD, Iskandrian AS. Single-photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine-induced coronary hyperemia: correlation with coronary arteriography, exercise thallium imaging and two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1375-83.
26. Gupta NC, Esterbrooks DJ, Hilleman DE, Mohiuddin SM. Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:248-57.
27. Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J, Intravenous Dipyridamole Thallium Imaging Study Group. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. *Circulation* 1990;81:1205-9.
28. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD, Waters DD, Heller G, Stanton EB, Bom HS, Leppo J, Nattel S. Safety of dipyridamole testing in 73,806 patients: the Multicenter Dipyridamole Safety Study. *J Nucl Cardiol* 1995;2:3-17.
29. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:384-9.
30. Abreu A, Mahmarian JJ, Nishimura S, Boyce TM, Verani MS. Tolerance and safety of pharmacologic coronary vasodilation with adenosine in association with thallium-201 scintigraphy in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:730-5.
31. Johnston DL, Daley JR, Hodge DO, Hopfenspirger MR, Gibbons RJ. Hemodynamic responses and adverse effects associated with adenosine and dipyridamole pharmacologic stress testing: a comparison in 2,000 patients. *Mayo Clin Proc* 1995;70:331-6.
32. Gould KL. PET perfusion imaging and nuclear cardiology. *J Nucl Med* 1991;32:579-606.
33. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E. Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: analysis of 461 patients. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1477-1486.
34. Steele P, Sklar J, Kirch D, Vogel R, Rhodes CA. Thallium-201 myocardial imaging during maximal and submaximal exercise: comparison of submaximal exercise with propranolol. *Am Heart J* 1983;106:1353-1357.
35. Hockings B, Saltissi S, Croft DN, Webb-Peploe MM. Effect of adrenergic blockade on thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Br Heart J* 1983;49:83-89.
36. Martin GJ, Henkin RE, Scanlon PJ. -Blockers and the sensitivity of the thallium treadmill test. *Chest* 1987;92:486-487.
37. Zacca NM, Verani MS, Chahine RA, Miller RR. Effect of nifedipine on exercise-induced left ventricular dysfunction and myocardial hypoperfusion in stable angina. *Am J Cardiol* 1982;50:689-695.
38. Aoki M, Sakai K, Koyanagi S, Takeshita A, Nakamura M. Effect of nitroglycerin on coronary collateral function during exercise evaluated by quantitative analysis of thallium-201 single photon emission computed tomography. *Am Heart J* 1991;121:1361-1366.
39. Esquivel L, Pollock SG, Beller GA, Gibson RS, Watson DD, Kaul S. Effect of the degree of effort on the sensitivity of the exercise thallium-201 stress test in symptomatic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989;63:160-165.
40. Althoefer C, Vom Dahl J, Kleinhans E, Uebis R, Hanrath P, Buell U. ^{99m}Tcm-methoxyisobutylisonitrile stress/rest SPECT in patients with constant complete left bundle branch block. *Nucl Med Commun* 1993;14:30-5.
41. Althoefer C, vom Dahl J, Bares R, Stocklin GL, Buell U. Metabolic mismatch of septal beta-oxidation and glucose utilization in left bundle branch block assessed with PET. *J Nucl Med* 1995;36:2056-9.
42. Hirzel HO, Senn M, Nuesch K, et al. Thallium-201 scintigraphy in complete left bundle branch block. *Am J Cardiol* 1984;53:764-769.
43. DePuey EG, Guertler-Krawcznska E, Robbins WL. Thallium-201 SPECT in coronary artery disease patients with left bundle branch block. *J Nucl Med* 1988;29:1479-1485.
44. Burns RJ, Galligan L, Wright LM, Lawand S, Burke RJ, Gladstone PJ. Improved specificity of myocardial thallium-201 single-photon emission computed tomography in patients with left bundle branch block by dipyridamole. *Am J Cardiol* 1991;68:504-508.
45. Rockett JF, Wood WC, Moinuddin M, Loveless V, Parrish B. Intravenous dipyridamole thallium-201 SPECT imaging in patients with left bundle branch block. *Clin Nucl Med* 1990;15:401-407.

46. O'Keefe JH Jr, Bateman TM, Silvestri R, Barnhart C. Safety and diagnostic accuracy of adenosine thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise and those with left bundle branch block. *Am Heart J* 1992;124:614-621.
47. Zanco P, Desideri A, Mobilia G, Cargnel S, Milan E, Celegon L, Buchberger R, Ferlin G. Effects of left bundle branch block on myocardial FDG PET in patients without significant coronary artery stenoses. *J Nucl Med* 2000;41:973-977.
48. Althoefer C, vom Dahl J, Bares R, Stöcklin GL, Büll U. Metabolic mismatch of septal beta-oxidation and glucose utilization in left bundle branch block assessed with PET. *J Nucl Med* 1995;36:2056-2059.
49. Hecht HS, Hopkins JM, Rose JG, Blumfield DE, Wong M. Reverse redistribution: worsening of thallium-201 myocardial images from exercise to redistribution. *Radiology* 1981;140:177-181.
50. Maddahi J, Berman DS. Reverse redistribution of thallium-201. *J Nucl Med* 1995;36:1019-1021.
51. Soufer R, Dey HM, Lawson AJ, Wackers FJ, Zaret BL. Relationship between reverse redistribution on planar thallium scintigraphy and regional myocardial viability: a correlative PET study. *J Nucl Med* 1995;36:180-187.
52. Hör G, Zoller A, Klepzig H Jr, Hartmann A, Maul FD, Hertel A, Gürtner C, Kranert T, Baum RP. Klinische Relevanz der Äquilibrium-Radionuklidventrikulographie. *Med Klin* 1994;89:442-452.
53. Hariharan R, Bray M, Ganim R, Doenst T, Goodwin GW, Taegtmeier H. Fundamental limitations of [¹⁸F]2-deoxy-2-fluoro-D-glucose for assessing myocardial glucose uptake. *Circulation* 1995;91:2435-2444.
54. Knuuti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen U, Saraste M, Harkonen R, Ahonen A, et al. Euglycemic hyperinsulinemic clamp and oral glucose load in stimulating myocardial glucose utilization during positron emission tomography. *J Nucl Med* 1992;33:1255-1262.
55. Bax JJ, Veening MA, Visser FC, van Lingen A, Heine RJ, Cornel JH, et al. Optimal metabolic conditions during fluorine-18 fluorodeoxyglucose imaging: a comparative study using different protocols. *Eur J Nucl Med* 1997;24:35-41.
56. Schröder O, Hör G, Hertel A, Baum R. Combined hyperinsulinaemic glucose clamp and oral acipimox for optimizing metabolic conditions during ¹⁸F-fluorodeoxyglucose gated PET cardiac imaging: comparative results. *Nucl Med Commun* 1998;19:867-74.
57. Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985;5:584-590.
58. Gambhir SS, Schwaiger M, Huang SC, Krivokapich J, Schelbert HR, Nienaber CA, et al. Simple noninvasive quantification method for measuring myocardial glucose utilization in humans employing positron emission tomography and fluorine-18 deoxyglucose. *J Nucl Med* 1989;30:359-366.
59. Ohtake T, Kosaka N, Watanabe T, Yokoyama I, Moritan T, Masuo M, et al. Noninvasive method to obtain input function for measuring tissue glucose utilization of thoracic and abdominal organs. *J Nucl Med* 1991;32:1432-1438.
60. Yamagishi H, Akioka K, Hirata K, Sakanoue Y, Takeuchi K, Yoshikawa J, Ochi H. A reverse flow-metabolism mismatch pattern on PET is related to multivessel disease in patients with acute myocardial infarction. *J Nucl Med* 1999;40:1492-1498.
61. Kotzerke J, Hicks RJ, Wolfe E, Herman WH, Molina E, Kuhl DE, Schwaiger M. Three-dimensional assessment of myocardial oxidative metabolism: a new approach for regional determination of PET-derived carbon-11-acetate kinetics. *J Nucl Med* 1990;31:1876-1883.
62. Porenta G, Cherry S, Czernin J, Brunken R, Kuhle W, Hashimoto T, Schelbert HR. Noninvasive determination of myocardial blood flow, oxygen consumption and efficiency in normal humans by carbon-11 acetate positron emission tomography imaging. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1465-1474.
63. Dae MW. Imaging of myocardial sympathetic innervation with metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Cardiol* 1994;1:S23-30.
64. Merlet P, Valette H, Dubois-Rande JL, Mardon K, Pouillart F, Bourachot ML, Castaigne A, Syrota A. Iodine 123-labeled metaiodobenzylguanidine imaging in heart disease. *J Nucl Cardiol* 1994;1:S79-85.
65. Schäfers M, Schober O, Lerch H. Cardiac sympathetic neurotransmission scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1998;25:435-41.
66. Clausen M et al., Arbeitsgemeinschaft Standardisierung. Allgemeine Empfehlungen zur standardisierten Bilddokumentation. *Nuklearmedizin* 1997;36:53-54.
67. Cardiovascular Imaging Committee, American College of Cardiology. Standardization of cardiac tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:255-6.
68. DePuey EG, Nichols K, Dobrinsky C. Left ventricular ejection fraction assessed from gated technetium-99m-sestamibi SPECT. *J Nucl Med* 1993;34:1871-6.

69. Iskandrian AE, Germano G, VanDecker W, Ogilby JD, Wolf N, Mintz R, Berman DS. Validation of left ventricular volume measurements by gated SPECT 99mTc-labeled sestamibi imaging. *J Nucl Cardiol* 1998;5:574-8.
70. Biedenstein S, Schäfers M, Stegger L, Kuwert T, Schober O. Three-dimensional contour detection of left ventricular myocardium using elastic surfaces. *Eur J Nucl Med* 1999;26:201-7.
71. Kranert WT, Hör G. Strahlenexposition bei Herzuntersuchungen. In: Hör G, Krause BJ, Tillmanns HH. *Kardiologische Nuklearmedizin*. Ecomed Verlagsgesellschaft Landsberg, 1997.
72. Schober O, Lottes G. Positronen-Emissions-Tomographie und Strahlenexposition. *Nuklearmedizin* 1994;33:174-177.
73. Underwood SR, Godman B, Salyani S, Ogle JR, Ell PJ. Economics of myocardial perfusion imaging in Europe-the EMPIRE Study. *Eur Heart J* 1999;20:157-166.
74. Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, Marwick TH, Lauer MS, Heller GV, Iskandrian AE, Kesler KL, Travin MI, Lewin HC, Hendel RC, Borges-Neto S, Miller DD. The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:661-669.
75. Dietlein M, Roths U, Lauterbach KW, Schicha H. Ist die Kosten-Nutzen-Analyse wichtig für kardiologische Fragestellungen? *Nuklearmediziner* 1999;22:175-182.
76. Patterson RE, Eisner RL, Horowitz SF. Comparison of cost-effectiveness and utility of exercise ECG, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, and coronary angiography for diagnosis of coronary artery disease. *Circulation* 1995;91:54-65.
77. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E. Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: analysis of 461 patients. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1477-86.
78. DePasquale EE, Nody AC, DePuey EG, Garcia EV, Pilcher G, Bredlau C, Roubin G, Gober A, Gruentzig A, D'Amato P, et al. Quantitative rotational thallium-201 tomography for identifying and localizing coronary artery disease. *Circulation* 1988;77:316-27.
79. Matzer L, Kiat H, Wang FP, Van Train K, Germano G, Friedman J, Berman DS. Pharmacologic stress dual-isotope myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *Am Heart J* 1994;128:1067-76.
80. O'Keefe JH Jr, 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;75:25D-34D.
81. Borges-Neto S, Shaw LK. The added value of simultaneous myocardial perfusion and left ventricular function. *Curr Opin Cardiol* 1999;14:460-3.
82. 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;100:1035-1042.
83. vom Dahl J. Examination of myocardial perfusion with positron emission tomography: a clinically useful and valid method? *Herz* 1997;22:1-15.
84. Underwood SR. Myocardial perfusion imaging and pilot certification. *Eur Heart J Suppl* 1999;1:D84-D93.
85. Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, Comet M, Denis B, Machecourt J. Long-term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients : study in 1137 patients with 6-year follow-up. *Circulation* 1999;100:1521-7.
86. Soman P, Parsons A, Lahiri N, Lahiri A. The prognostic value of a normal Tc-99m sestamibi SPECT study in suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1999;6:252-6.
87. Amanullah AM, Berman DS, Erel J, Kiat H, Cohen I, Germano G, Friedman JD, Hachamovitch R. Incremental prognostic value of adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:725-30.
88. Kiat H, Maddahi J, Roy LT, Van Train K, Friedman J, Resser K, Berman DS. Comparison of technetium 99m methoxy isobutyl isonitrite and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods. *Am Heart J* 1989;117:1-11.
89. Kahn JK, McGhie I, Akers MS, Sills MN, Faber TL, Kulkarni PV, Willerson JT, Corbett JR. Quantitative rotational tomography with ²⁰¹Tl and 99mTc 2-methoxy-isobutyl-isonitrite. A direct comparison in normal individuals and patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989;79:1282-93.

90. Maddahi J, Kiat H, Friedman JD, Berman DS, Van Train KK, Garcia EV. Technetium-99m-sestamibi myocardial perfusion imaging for evaluation of coronary artery disease. In: Zaret BL, Beller GA, eds. Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions. St. Louis, Mo: Mosby; 1993:191-200.
91. Verani MS. Thallium-201 and technetium-99m perfusion agents: where we are in 1992. In: Zaret BL, Beller GA, eds. Nuclear Cardiology: State of the Art and Future Directions. St. Louis, Mo: Mosby; 1993:216-224.
92. Fintel DJ, Links JM, Brinker JA, Frank TL, Parker M, Becker LC. Improved diagnostic performance of exercise thallium-201 single photon emission computed tomography over planar imaging in the diagnosis of coronary artery disease: a receiver operating characteristic analysis. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:600-612.
93. Go RT, Marwick TH, MacIntyre WJ, et al. A prospective comparison of rubidium-82 PET and thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Med* 1990;31:1899-1905.
94. Stewart RE, Schwaiger M, Molina E, et al. Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1303-1310.
95. Grover-McKay M, Ratib O, Schwaiger M, et al. Detection of coronary artery disease with positron emission tomography and rubidium-82. *Am Heart J* 1992;123:646-652.
96. Choi Y, Huang SC, Hawkins RA, Kim JY, Kim BT, Hoh CK, Chen K, Phelps ME, Schelbert HR. Quantification of myocardial blood flow using ¹³N-ammonia and PET: comparison of tracer models. *J Nucl Med* 1999;40:1045-1055.
97. Muzik O, Duvernoy C, Beanlands RS, Sawada S, Dayanikli F, Wolfe ER Jr, Schwaiger M. Assessment of diagnostic performance of quantitative flow measurements in normal subjects and patients with angiographically documented coronary artery disease by means of nitrogen-13 ammonia and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:534-540.
98. Kaufmann PA, Gnecci-Ruscione T, Yap JT, Rimoldi O, Camici PG. Assessment of the reproducibility of baseline and hyperemic myocardial blood flow measurements with ¹⁵O-labeled water and PET. *J Nucl Med* 1999;40:1848-1856.
99. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, Marcus ML. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984;29:819-24.
100. Marcus ML, Skorton DJ, Johnson MR, Collins SM, Harrison DG, Kerber RE. Visual estimates of percent diameter coronary stenosis: a battered gold standard. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:882-885.
101. Hör G, Kober G, Maul FD, Klepzig H, Standke R, Bittner G, Kanemoto N, Happ J, Baum RP. Nuclear cardiology results before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): 1978-1986. *Nucl Med Comm* 1987;8:127-137.
102. Goller V, Clausen M, Henze E, Giesler M, Schmidt A, Kochs M, Hombach V. Reduction of exercise-induced myocardial perfusion defects by isosorbide-5-nitrate: assessment using quantitative Tc-99m-MIBI-SPECT. *Coron Artery Dis* 1995;6:245-249.
103. Everaert H, Vanhove C, Franken PR. Low-dose dobutamine gated single-photon emission tomography: comparison with stress echocardiography. *Eur J Nucl Med* 2000;27:413-418.
104. Adam WE, Tarkowska A. Evaluation of myocardial function using gated blood pool procedures. In: Pabst HW, Adam WE, Ell P, Hör G, Kriegel H. Handbook of Nuclear Medicine, Vol 2 (Heart), Verlag G. Fischer, Stuttgart, New York 1992, 73-89.
105. Rahimtoola SH. Concept and evaluation of hibernating myocardium. *Annu Rev Med* 1999;50:75-86.
106. Schwarz ER, Schaper J, vom Dahl J, Althoefer C, Grohmann B, Schoendube F, Sheehan FH, Uebis R, Buell U, Messmer BJ, Schaper W, Hanrath P. Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1577-1585.
107. vom Dahl J, Althoefer C, Sheehan FH, Buechin P, Uebis R, Messmer BJ, Buell U, Hanrath P. Recovery of regional left ventricular dysfunction after coronary revascularization. Impact of myocardial viability assessed by nuclear imaging and vessel patency at follow-up angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:948-958.
108. Gibson RS, Watson DD, Taylor GJ, et al. Prospective assessment of regional myocardial perfusion before and after coronary revascularization surgery by quantitative thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:804-815.
109. Kiat H, Berman DS, Maddahi J, et al. Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects: an accurate marker of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1456-1463.
110. Zimmermann R, Mall G, Rauch B, Zimmer G, Gabel M, Zehelein J, Bubeck B, Tillmanns H, Hagl S, Kübler W. Residual ²⁰¹Tl activity in irreversible defects as a marker of myocardial viability. Clinicopathological study. *Circulation* 1995;91:1016-1021.

111. Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NMT, Leon MB, Bonow RO. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990;323:141-146.
112. Ohtani H, Tamaki N, Yonekura Y, et al. Value of thallium-201 reinjection after delayed SPECT imaging for predicting reversible ischemia after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1990;66:394-399.
113. Bartenstein P, Hasfeld M, Schober O, Matheja P, Schäfers M, Budde T, Hammel D, Scheld H, Breithardt G. ²⁰¹Tl reinjection predicts improvement of left ventricular function following revascularization. *Nuklearmedizin* 1993;32:87-90.
114. Schäfers M, Matheja P, Hasfeld M, Bartenstein P, Lerch H, Breithardt G, Scheld H, Schober O. The clinical impact of thallium-201 reinjection for the detection of myocardial hibernation. *Eur J Nucl Med* 1996;23:407-13.
115. Nicolai E, Cuocolo A, Acampa W, Varrone A, Pace L, Salvatore M. Exercise-rest Tc-99m-tetrofosmin-SPECT in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction: direct comparison with Tl-201 reinjection. *J Nucl Cardiol* 1999;6:270-7.
116. Batista JF, Perezto O, Valdes JA, Sanchez E, Stusser R, Rochela LM, Lopez D, Garcia EV. Improved detection of myocardial perfusion reversibility by rest-nitroglycerin Tc-99m-MIBI: comparison with Tl-201 reinjection. *J Nucl Cardiol* 1999;6:480-6.
117. Peix A, Lopez A, Ponce F, Morales J, de la Vega AR, Chesa CS, Maltas AM, Garcia-Barreto D. Enhanced detection of reversible myocardial hypoperfusion by technetium 99m-tetrofosmin imaging and first-pass radionuclide angiography after nitroglycerin administration. *J Nucl Cardiol* 1998;5:469-76.
118. Gunning MG, Anagnostopoulos C, Davies G, Knight CJ, Pennell DJ, Fox KM, Pepper J, Underwood SR. Simultaneous assessment of myocardial viability and function for the detection of hibernating myocardium using ECG-gated ^{99m}Tc-tetrofosmin emission tomography: a comparison with ²⁰¹Tl emission tomography combined with cine magnetic resonance imaging. *Nucl Med Commun* 1999;20:209-14.
119. Stollfuss JC, Haas F, Matsunari I, Nerverve J, Nekolla S, Ziegler S, Schwaiger M. 99mTc-tetrofosmin SPECT for prediction of functional recovery defined by MRI in patients with severe left ventricular dysfunction: additional value of gated SPECT. *J Nucl Med* 1999;40:1824-31.
120. Levine MG, McGill CC, Ahlberg AW, White MP, Giri S, Shareef B, Waters D, Heller GV. Functional assessment with electrocardiographic gated single-photon emission computed tomography improves the ability of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging to predict myocardial viability in patients undergoing revascularization. *Am J Cardiol* 1999;83:1-5.
121. Althoefer C, Kaiser HJ, Dorr R, Feinendegen C, Beilin I, Uebis R, Buell U. Fluorine-18 deoxyglucose PET for assessment of viable myocardium in perfusion defects in 99mTc-MIBI SPET: a comparative study in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1992;19:334-42.
122. Althoefer C, vom Dahl J, Biedermann M, Uebis R, Beilin I, Sheehan F, Hanrath P, Buell U. Significance of defect severity in technetium-99m-MIBI SPECT at rest to assess myocardial viability: comparison with fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1994;35:569-574.
123. Althoefer C, vom Dahl J, Buell U, Uebis R, Kleinhans E, Hanrath P. Comparison of thallium-201 single-photon emission tomography after rest injection and fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1994;21:37-45.
124. Büll U, Foroutan Y, Hellwig D, Kaiser HJ, Schulz G, Sabri O, Schreckenberger M, vom Dahl J. Vergleich von relativer ¹⁸F-DG-Aufnahmemit metabolischer Rate (MRGlukose) im Myokard bei KHK, klassifiziert mit ^{99m}Tc-MIBI. *Nuklearmedizin* 1995;34:223-228.
125. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986;314:884-888.
126. Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, et al. Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1989;64:860-865.
127. Nienaber CA, Brunken RC, Sherman CT, et al. Metabolic and functional recovery of ischemic human myocardium after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:966-978.
128. Eitzman D, Al-Aouar Z, Kanter HL, et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:559-565.
129. vom Dahl J, Althoefer C, Sheehan FH, Buechin P, Schulz G, Schwarz ER, Koch KC, Uebis R, Messmer BJ, Buell U, Hanrath P. Effect of myocardial viability assessed by technetium-99m-sestamibi SPECT and fluorine-18-FDG PET on clinical outcome in coronary artery disease. *J Nucl Med* 1997;38:742-8.

130. Bax JJ, Visser FC, van Lingen A, Cornel JH, Fioretti PM, van der Wall EE. Metabolic imaging using F18-fluorodeoxyglucose to assess myocardial viability. *Int J Card Imaging* 1997;13:145-55.
131. Anagnostopoulos C, Underwood SR. The detection of myocardial viability and hibernation. *Nucl Med Commun* 2000;21:1-6.
132. Haas F, Haehnel CJ, Picker W, Nekolla S, Martinoff S, Meisner H, Schwaiger M. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1693-700.
133. Landoni C, Lucignani G, Paolini G, Zuccari M, Galli L, Di Credico G, Rossetti C, Pelenghi S, Gilardi MC, Fazio F, Grossi A. Assessment of CABG-related risk in patients with CAD and LVD. Contribution of PET with [18F]FDG to the assessment of myocardial viability. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999;40:363-72.
134. Bax JJ, Valkema R, Visser FC, Poldermans D, Cornel JH, van Lingen A, Krenning EP, Rambaldi R, Roelandt JR, Visser CA, Fioretti PM. Detection of myocardial viability with F-18-fluorodeoxyglucose and single photon emission computed tomography. *G Ital Cardiol* 1997;27:1181-6.
135. Bax JJ, Visser FC, Elhendy A, Poldermans D, Cornel JH, van Lingen A, Boersma E, Sloof GW, Fioretti PM, Visser CA. Prediction of improvement of regional left ventricular function after revascularization using different perfusion-metabolism criteria. *J Nucl Med* 1999;40:1866-73.
136. DePuey EG, Ghesani M, Schwartz M, Friedman M, Nichols K, Salensky H. Comparative performance of gated perfusion SPECT wall thickening, delayed thallium uptake, and F-18 fluorodeoxyglucose SPECT in detecting myocardial viability. *J Nucl Cardiol* 1999;6:418-28.
137. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979;60:1259-1269.
138. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982;66:562-568.
139. Jones RH, Floyd RD, Austin EH, Sabiston DC Jr. The role of radionuclide angiocardigraphy in the preoperative prediction of pain relief and prolonged survival following coronary artery bypass grafting. *Ann Surg* 1983;197:743-754.
140. Pryor DB, Harrell FE Jr, Lee KL, et al. Prognostic indicators from radionuclide angiography in medically treated patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1984;53:18-22.
141. Lee KL, Pryor DB, Pieper KS, et al. Prognostic value of radionuclide angiography in medically treated patients with coronary artery disease: a comparison with clinical and catheterization variables. *Circulation* 1990;82:1705-1717.
142. Hendel RC, Layden JJ, Leppo JA. Prognostic value of dipyridamole thallium scintigraphy for evaluation of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:109-116.
143. Iskandrian AS, Heo J, Decoskey D, Askenase A, Segal BL. Use of exercise thallium-201 imaging for risk stratification of elderly patients with coronary disease. *Am J Cardiol* 1988;61:269-272.
144. Kaul S, Lilly DR, Gasho JA, et al. Prognostic utility of the exercise thallium-201 test in ambulatory patients with chest pain: comparison with cardiac catheterization. *Circulation* 1988;77:745-758.
145. Staniloff HM, Forrester JS, Berman DS, Swan HJC. Prediction of death, myocardial infarction, and worsening chest pain using thallium scintigraphy and exercise electrocardiography. *J Nucl Med* 1986;27:1842-1848.
146. Stratmann HG, Mark AL, Walter KE, Williams GA. Prognostic value of atrial pacing and thallium-201 scintigraphy in patients with stable chest pain. *Am J Cardiol* 1989;64:985-990.
147. Younis LT, Byers S, Shaw L, Barth G, Goodgold H, Chaitman BR. Prognostic importance of silent myocardial ischemia detected by intravenous dipyridamole thallium myocardial imaging in asymptomatic patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1635-1641.
148. Kaul S, Finkelstein DM, Homma S, Leavitt M, Okada RD, Boucher CA. Superiority of quantitative exercise thallium-201 variables in determining long-term prognosis in ambulatory patients with chest pain: a comparison with cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:25-34.
149. Alazraki NP, Krawczynska EG, Kosinski AS, DePuey EG 3rd, Ziffer JA, Taylor AT Jr, Pettigrew RI, Vansant JP, Shaw LJ, Weintraub WS, King SB 3rd. Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomography for patients with multivessel coronary artery disease after revascularization (the Emory Angioplasty versus Surgery Trial [EAST]). *Am J Cardiol* 1999;84:1369-74.
150. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:535-543.

151. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:57-62.
152. Kamal AM, Fattah AA, Pancholy S, Aksut S, Cave V, Heo J, Iskandrian AS. Prognostic value of adenosine single-photon emission computed tomographic thallium imaging in medically treated patients with angiographic evidence of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1994;1:254-61.
153. Petretta M, Cuocolo A, Nicolai E, Acampa W, Salvatore M, Bonaduce D. Combined assessment of left ventricular function and rest-redistribution regional myocardial thallium-201 activity for prognostic evaluation of patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1998;5:378-86.
154. Hör G, Kanemoto N, Standke R, Maul FD, Klepzig H Jr, Kober G, Kaltenbach M. Transluminal angioplasty: control of efficiency by nuclear medical methods after non-operative dilatation of critical coronary artery stenoses. *Herz* 1980;5:168-176.
155. Hör G, Scherer UW, Hertel A, Baum RP. Positronenemissionstomographie des Herzens. In: Unger F. (Hrsg). *Herzerkrankungen und Interventionsmöglichkeiten*, Springer Verlag, Berlin 1998, 237-263.
156. Eitzman D, al-Aouar Z, Kanter HL, vom Dahl J, Kirsh M, Deeb GM, Schwaiger M. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:559-65.
157. Tamaki N, Kawamoto M, Takahashi N, Yonekura Y, Magata Y, Nohara R, Kambara H, Sasayama S, Hirata K, Ban T, et al. Prognostic value of an increase in fluorine-18 deoxyglucose uptake in patients with myocardial infarction: comparison with stress thallium imaging. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1621-7.
158. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, Go RT, Fix JS, James KB, Sapp SK, MacIntyre WJ, Thomas JD. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994;90:2687-94.
159. Di Carli MF, Davidson M, Little R, Khanna S, Mody FV, Brunken RC, Czernin J, Rokhsar S, Stevenson LW, Laks H, et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994;73:527-33.
160. Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco-Batlles D, Brunken RC, Fromm B. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:997-1004.
161. Kim SC, Adams SL, Hendel RC. Role of nuclear cardiology in the evaluation of acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 1999;30:210-8.
162. Stowers SA, Eisenstein EL, Th Wackers FJ, Berman DS, Blackshear JL, Jones AD Jr, Szymanski TJ Jr, Lam LC, Simons TA, Natale D, Paige KA, Wagner GS. An economic analysis of an aggressive diagnostic strategy with single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and early exercise stress testing in emergency department patients who present with chest pain but nondiagnostic electrocardiograms: results from a randomized trial. *Ann Emerg Med* 2000;35:17-25.
163. Christian TF, Clements IP, Gibbons RJ. Noninvasive identification of myocardium at risk in patients with acute myocardial infarction and nondiagnostic electrocardiograms with technetium-99m-sestamibi. *Circulation* 1991;83:1615-1620.
164. Heller GV, Stowers SA, Hendel RC, Herman SD, Daher E, Ahlberg AW, Baron JM, Mendes de Leon CF, Rizzo JA, Wackers FJ. Clinical value of acute rest technetium-99m tetrofosmin tomographic myocardial perfusion imaging in patients with acute chest pain and nondiagnostic electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1011-7.
165. Stratmann HG, Tamesis BR, Younis LT, Wittry MD, Amato M, Miller DD. Prognostic value of predischARGE dipyridamole technetium 99m sestamibi myocardial tomography in medically treated patients with unstable angina. *Am Heart J* 1995;130:734-40.
166. Dakik HA, Mahmarian JJ, Kimball KT, Koutelou MG, Medrano R, Verani MS. Prognostic value of exercise ²⁰¹Tl tomography in patients treated with thrombolytic therapy during acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:2735-42.
167. Mahmarian JJ, Pratt CM, Nishimura S, Abreu A, Verani MS. Quantitative adenosine ²⁰¹Tl single-photon emission computed tomography for the early assessment of patients surviving acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;87:1197-210.
168. Brown KA, Heller GV, Landin RS, Shaw LJ, Beller GA, Pasquale MJ, Haber SB. Early dipyridamole (99m)Tc-sestamibi single photon emission computed tomographic imaging 2 to 4 days after acute myocardial infarction predicts in-hospital and postdischarge cardiac events: comparison with submaximal exercise imaging. *Circulation* 1999;100:2060-6.

169. Santoro GM, Sciagra R, Buonomici P, Consoli N, Mazzoni V, Zerauscek F, Bisi G, Fazzini PF. Head-to-head comparison of exercise stress testing, pharmacologic stress echocardiography, and perfusion tomography as first-line examination for chest pain in patients without history of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1998;5:19-27.
170. Campisi R, Czernin J, Schoder H, Sayre JW, Schelbert HR. L-Arginine normalizes coronary vasomotion in long-term smokers. *Circulation* 1999;99:491-497.
171. Campisi R, Czernin J, Schoder H, Sayre JW, Marengo FD, Phelps ME, Schelbert HR. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity. *Circulation* 1998;98:119-125.
172. Böttcher M, Bøtker HE, Sonne H, Nielsen TT, Czernin J. Endothelium-dependent and -independent perfusion reserve and the effect of L-arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Circulation* 1999;99:1795-1801.
173. Dayanikli F, Grambow D, Muzik O, Mosca L, Rubenfire M, Schwaiger M. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. *Circulation* 1994;90:808-817.
174. Guethlin M, Kasel AM, Coppentrath K, Ziegler S, Delius W, Schwaiger M. Delayed response of myocardial flow reserve to lipid-lowering therapy with fluvastatin. *Circulation* 1999;99:475-481.
175. Guethlin M, Bengel FM, Schwaiger M. Nuclear imaging and endothelial dysfunction. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 279-281.
176. Baller D, Notohamiprodjo G, Gleichmann U, Holzinger J, Weise R, Lehmann J. Improvement in coronary flow reserve determined by positron emission tomography after 6 months of cholesterol-lowering therapy in patients with early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:2871-2875.
177. Bulkley BH, Hutchins GM, Bailey I, Strauss HW, Pitt B. Thallium-201 imaging and gated blood pool scans in patients with ischemic and idiopathic congestive cardiomyopathy: a clinical and pathologic study. *Circulation* 1977;55:753-760.
178. Greenberg JM, Murphy JH, Okada RD, Pohost GM, Strauss WH, Boucher CA. Value and limitations of radionuclide angiography in determining the cause of reduced left ventricular ejection fraction: comparison of idiopathic dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1985;55:541-544.
179. Volpe M, Rao MA, Cuocolo A, Russo R, Nappi A, Mele AF, Enea I, Trimarco B, Condorelli M. Radionuclide monitoring of cardiac adaptations to volume loading in patients with dilated cardiomyopathy and mild heart failure. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 1995;92:2511-8.
180. Suzuki T, Kanda T, Nagaoka H, Kubota S, Iizuka T, Nagai R, Kobayashi I. Predictive value of left ventricular response to exercise in patients with dilated cardiomyopathy--assessment by radionuclide ventriculography. *Angiology* 1997;48:497-502.
181. Nagaoka H, Isobe N, Kubota S, Iizuka T, Imai S, Suzuki T, Nagai R. Myocardial contractile reserve as prognostic determinant in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy without overt heart failure. *Chest* 1997;111:344-50.
182. Fukuoka S, Hayashida K, Hirose Y, Shimotsu Y, Ishida Y, Kakuchi H, Eto T. Use of iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial imaging to predict the effectiveness of beta-blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med* 1997;24:523-9.
183. Suwa M, Otake Y, Moriguchi A, Ito T, Hirota Y, Kawamura K, Adachi I, Narabayashi I. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for prediction of response to beta-blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1997;133:353-8.
184. Momose M, Kobayashi H, Iguchi N, Matsuda N, Sakomura Y, Kasanuki H, Kusakabe K, Okawa T. Comparison of parameters of 123I-MIBG scintigraphy for predicting prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Nucl Med Commun* 1999;20:529-35.
185. Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T, Yonekura K, Inoue Y, Kobayakawa N, Aoyagi T, Sugiura S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M. Role of positron emission tomography using fluorine-18 fluoro-2-deoxyglucose in predicting improvement in left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med* 1998;25:736-43.
186. Yoshinaga K, Tahara M, Torii H, Kihara K. Predicting the effects on patients with dilated cardiomyopathy of beta-blocker therapy, by using iodine-123 15-(p-iodophenyl)-3- R,S-methylpentadecanoic acid (BMIPP) myocardial scintigraphy. *Ann Nucl Med* 1998;12:341-7.

187. Rubin KA, Morrison J, Padnick MB, Binder AJ, Chiaramida S, Margouloff D, Padmanabhan VT, Gulotta SJ. Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: evaluation of anginal symptoms with thallium-201 myocardial imaging. *Am J Cardiol* 1979;44:1040-1045.
188. O'Gara PT, Bonow RO, Maron BJ, et al. Myocardial perfusion abnormalities assessed by thallium-201 emission computed tomography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1987;76:1052-1060.
189. Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia is a frequent cause of cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:796-804.
190. Schäfers M, Dutka D, Rhodes CG, Lammertsma AA, Hermansen F, Schober O, Camici PG. Myocardial presynaptic and postsynaptic autonomic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 1998;82:57-62.
191. Alexander J, Dainiak N, Berger HG, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiography. *N Engl J Med* 1979;300:278-283.
192. Palmeri ST, Bonow RO, Myers CE, et al. Prospective evaluation of doxorubicin cardiotoxicity by rest and exercise radionuclide angiography. *Am J Cardiol* 1985;58:607-613.
193. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy: seven year experience using serial radionuclide angiography. *Am J Med* 1987;82:1108-1109.
194. Suzuki J, Yanagisawa A, Shigeyama T, Tsubota J, Yasumura T, Shimoyama K, Ishikawa K. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by radionuclide angiography. *Angiology* 1999;50:37-45.
195. Carrio I, Estorch M, Berna L, Lopez-Pousa J, Taberner J, Torres G. Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity. *J Nucl Med* 1995;36:2044-9.
196. Takano H, Ozawa H, Kobayashi I, Hamaoka S, Nakajima J, Nakamura T, Sato K, Kimura H, Naito A, Obata S, Koizumi K, Tamura K. Myocardial sympathetic dysinnervation in doxorubicin cardiomyopathy. *J Cardiol* 1996;27:49-55.
197. Kuhl U, Lauer B, Souvatzoglu M, Vosberg H, Schultheiss HP. Antimyosin scintigraphy and immunohistologic analysis of endomyocardial biopsy in patients with clinically suspected myocarditis--evidence of myocardial cell damage and inflammation in the absence of histologic signs of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1371-6.
198. Mitsutake A, Nakamura M, Inou T, Kikuchi Y, Takeshita A, Fujimi S. Intense, persistent myocardial avid technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in acute myocarditis. *Am Heart J* 1981;101:683-4.
199. O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA, Subramanian R, Scanlon PJ, Gunnar RM. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. *Circulation* 1984;70:58-62.
200. Mendes LA, Picard MH, Dec GW, Hartz VL, Palacios IF, Davidoff R. Ventricular remodeling in active myocarditis. Myocarditis Treatment Trial. *Am Heart J* 1999;138:303-8.
201. Massardo T, Gal RA, Grenier RP, Schmidt DH, Port SC. Left ventricular volume calculation using a count-based ratio method applied to multigated radionuclide angiography. *J Nucl Med* 1990;31:450-456.
202. Levy WC, Cerqueira MD, Matsuoka DT, Harp GD, Sheehan FH, Stratton JR. Four radionuclide methods for left ventricular volume determination: comparison of a manual and an automated technique. *J Nucl Med* 1992;33:763-770.
203. Urquhart J, Patterson RE, Packer M, et al. Quantification of valve regurgitation by radionuclide angiography before and after valve replacement surgery. *Am J Cardiol* 1981;47:287-291.
204. Rigo P. Quantification of mitral insufficiency by radionuclide techniques. *Eur Heart J* 1991;12(suppl B):15-18.
205. Hochreiter C, Niles N, Devereux RB, Kligfield P, Borer JS. Mitral regurgitation: relationship of noninvasive descriptors of right and left ventricular performance to clinical and hemodynamic findings and to prognosis in medically and surgically treated patients. *Circulation* 1986;73:900-912.
206. McKay RG, Safian RD, Lock JE, et al. Assessment of left ventricular and aortic valve function after aortic balloon valvuloplasty in adult patients with critical aortic stenosis. *Circulation* 1987;75:192-203.
207. Bonow RO, Lakatos E, Maron BJ, Epstein SE. Serial long-term assessment of the natural history of asymptomatic patients with chronic aortic regurgitation and normal left ventricular systolic function. *Circulation* 1991;84:1625-1635.
208. Bonow RO, Dodd JT, Maron BJ, et al. Long-term serial changes in left ventricular function and reversal of ventricular dilatation after valve replacement for chronic aortic regurgitation. *Circulation* 1988;78:1108-1120.

209. Klepzig H Jr, Standke R, Maul FD, Hör G, Kaltenbach M. Combined first-pass and equilibrium radionuclide ventriculography for non-invasive quantification of aortic and/or mitral regurgitation-comparison with the left/right ventricular stroke count ratio. *Z Kardiol* 1986;75:24-27.
210. Mitrani RD, Klein LS, Miles WM, Hackett FK, Burt RW, Wellman HN, Zipes DP. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1344-53.
211. Schäfers M, Wichter T, Lerch H, Matheja P, Kuwert T, Schäfers K, Borggreffe M, Breithardt G, Schober O. Cardiac ¹²³I-MIBG uptake in idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation. *J Nucl Med* 1999;40:1-5.
212. Schäfers M, Lerch H, Wichter T, Rhodes CG, Lammertsma AA, Borggreffe M, Hermansen F, Schober O, Breithardt G, Camici PG. Cardiac sympathetic innervation in patients with idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:181-6.
213. Wichter T, Hindricks G, Lerch H, Bartenstein P, Borggreffe M, Schober O, Breithardt G. Regional myocardial sympathetic dysinnervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An analysis using ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy. *Circulation* 1994;89:667-83.
214. Schäfers M, Dutka D, Rhodes CG, Lammertsma AA, Hermansen F, Schober O, Camici PG. Myocardial presynaptic and postsynaptic autonomic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res* 1998;82:57-62.
215. Nakajima K, Bunko H, Taki J, Shimizu M, Muramori A, Hisada K. Quantitative analysis of ¹²³I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake in hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990;119:1329-37.
216. Murata K, Kusachi S, Murakami T, Nogami K, Murakami M, Hirohata S, Tominaga Y, Komatsubara I, Tsuji T. Relation of iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy to endomyocardial biopsy findings in patients with dilated cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1997;20:61-6.
217. Ungerer M, Hartmann F, Karoglan M, Chlistalla A, Ziegler S, Richardt G, Overbeck M, Meisner H, Schomig A, Schwaiger M. Regional in vivo and in vitro characterization of autonomic innervation in cardiomyopathic human heart. *Circulation* 1998;97:174-80.
218. Merlet P, Delforge J, Syrota A, Angevin E, Maziere B, Crouzel C, Valette H, Loisançe D, Castaigne A, Rande JL. Positron emission tomography with ¹¹C CGP-12177 to assess beta-adrenergic receptor concentration in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1993;87:1169-78.
219. Hartikainen J, Mustonen J, Kuikka J, Vanninen E, Kettunen R. Cardiac sympathetic denervation in patients with coronary artery disease without previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;80:273-7.
220. Wichter T, Schäfers M, Rhodes CG, Borggreffe M, Lerch H, Lammertsma AA, Hermansen F, Schober O, Breithardt G, Camici PG. Abnormalities of cardiac sympathetic innervation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: quantitative assessment of presynaptic norepinephrine reuptake and postsynaptic beta-adrenergic receptor density with positron emission tomography. *Circulation* 2000;101:1552-8.
221. Scognamiglio R, Avogaro A, Casara D, Crepaldi C, Marin M, Palisi M, Mingardi R, Erle G, Fasoli G, Dalla Volta S. Myocardial dysfunction and adrenergic cardiac innervation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:404-12.
222. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Dayanikli F, Ficaro E, Sandford T, Wieland DM, Pfeifer MA, Schwaiger M. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation* 1998;98:961-8.
223. Schuetz A, Kemkes BM, Breuer M, et al. Kinetics and dynamics of acute rejection after heterotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:289-299.
224. Isobe M, Sekiguchi M. Staging of cardiac rejection by simultaneous administration of ¹²³I-antimyosin and ¹¹¹In-anti MHC class II antibodies. *Acta Cardiol* 1996;51:515-520.
225. Follansbee WP, Kiernan JM, Curtiss EI, Zerbe TR, Mock C, Kormos RL. Changes in left ventricular systolic function that accompany rejection of the transplanted heart: a serial radionuclide assessment of fifty-three consecutive cases. *Am Heart J* 1991;121:548-556.
226. Lee KJ, Wallis JW, Miller TR, Bolman RM. The clinical utility of radionuclide ventriculography in cardiac transplantation. *J Nucl Med* 1990;31:1933-1939.
227. Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B, et al. Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant. *Am J Cardiol* 1991;67:243-247.
228. Rodney RA, Johnson LL, Blood DK, Barr ML. Myocardial perfusion scintigraphy in heart transplant recipients with and without allograft atherosclerosis: a comparison of thallium-201 and technetium-99m in sestamibi. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:1730-1780.

229. Puskas C, Kosch M, Kerber S, Jonas M, Weyand M, Breithardt G, Scheld HH, Schober O. Progressive heterogeneity of myocardial perfusion in heart transplant recipients detected by thallium-201 myocardial SPECT. *J Nucl Med* 1997;38:760-765.
230. Weis M, Hartmann A, Olbrich HG, Hör G, Zeiher AM. Prognostic significance of coronary flow reserve on left ventricular ejection fraction in cardiac transplant recipients. *Transplantation* 1998;65:103-108.
231. Allen-Auerbach M, Schoder H, Johnson J, Kofoed K, Einhorn K, Phelps ME, Kobashigawa J, Czernin J. Relationship between coronary function by positron emission tomography and temporal changes in morphology by intravascular ultrasound (IVUS) in transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:211-219.
232. Kushwaha SS, Narula J, Narula N, Zervos G, Semigran MJ, Fischman AJ, Alpert NA, Dec GW, Gewirtz H. Pattern of changes over time in myocardial blood flow and microvascular dilator capacity in patients with normally functioning cardiac allografts. *Am J Cardiol* 1998;82:1377-1381.
233. Dae MW, De Marco T, Botvinick EH, et al. Scintigraphic assessment of MIBG uptake in globally denervated human and canine hearts--implications for clinical studies. *J Nucl Med* 1992;33:1444-1450.
234. Gürtner C, Klepzig H, Jr., Lelbach S, et al. Sympathetic reinnervation following heart transplantation--a double-tracer study with ¹²³I-MIBG and ²⁰¹Tl. *Nuklearmedizin* 1994;33:106-112.
235. Bengel F, Ueberfuhr P, Ziegler S, Nekolla S, Reichart B, Schwaiger, M. Serial assessment of sympathetic reinnervation after orthotopic heart transplantation. A longitudinal study using PET and C-11 hydroxyephedrine. *Circulation* 1999;99:1866-1871.
236. Carrio I, Pieri PL, Narula J, Prat L, Riva P, Pedrini L, Pretolani E, Caruso G, Sarti G, Estorch M, Berna L, Riambau V, Matias-Guiu X, Pak C, Ditlow C, Chen F, Khaw BA. Noninvasive localization of human atherosclerotic lesions with indium 111-labeled monoclonal Z2D3 antibody specific for proliferating smooth muscle cells. *J Nucl Cardiol* 1998;5:551-557.
237. Johnström P, Davenport AP. Imaging of atherosclerotic plaques using [¹⁸F]-BQ3020, a PET radioligand for the endothelin-B receptor. *J Nucl Comm* 2000;21:573.
238. Phelps ME. PET: the merging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med* 2000;41:661-681.