

**KLINISCHER STELLENWERT DER MYOKARD-
PERFUSIONS-SZINTIGRAPHIE UND DER FIRST-PASS
RADIONUKLIDVENTRIKULOGRAPHIE FÜR DIE
DIAGNOSTIK DER TRANSPLANTATVASKULOPATHIE BEI
PATIENTEN NACH ORTHOTOPER
HERZTRANSPLANTATION**

MARCUS HACKER

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NUKLEARMEDIZIN
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

VORSTAND: PROF. DR. MED. KLAUS HAHN

**KLINISCHER STELLENWERT DER MYOKARD-PERFUSIONS-
SZINTIGRAPHIE UND DER FIRST-PASS
RADIONUKLIDVENTRIKULOGRAPHIE FÜR DIE DIAGNOSTIK DER
TRANSPLANTATVASKULOPATHIE BEI PATIENTEN NACH
ORTHOTOPER HERZTRANSPLANTATION**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Marcus Hacker

aus Eggenfelden

2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

Der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Hahn

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. J. Koglin

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. A. Tausig

Dekan: Prof. Dr.med. Dr.h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2002

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG **8**

1.1.	Theoretische Grundlagen	9
1.1.1.	Krankheitsbild der Transplantatvaskulopathie	9
1.1.2.	Diagnostik und Therapie der Transplantatvaskulopathie	10
1.1.2.1.	Diagnostik	10
1.1.2.2.	Prophylaxe und Therapie	12
1.1.3.	Prinzip der Myokard-Perfusions-Szintigraphie	13
1.1.4.	Prinzip der Single Photon Emissions Computer Tomographie	14
1.1.5.	Patientenspezifische Schwächungskorrektur und Streustrahlungskorrektur	15
1.1.6.	Prinzip der First-Pass Radionuklidventrikulographie	18
1.1.7.	Studienziele	18

2. METHODIK **19**

2.1.	Studienprotokoll	19
2.2.	Myokard-Perfusions-Szintigraphie	19
2.2.1.	Durchführung	19
2.2.2.	Auswertung der Myokard-Perfusions-Szintigraphie	21
2.2.3.	Interobserver-Variabilität	25
2.3.	First-Pass Radionuklidventrikulographie	25
2.3.1.	Durchführung	25

2.3.2.	Auswertung	26
2.4.	Selektive Koronarangiographie	28
2.4.1.	Gerät und verwendete Materialien	28
2.4.2.	Durchführung	28
2.4.3.	Semiquantitative angiographische Bildauswertung	29
2.5.	Follow-Up	30

3. ERGEBNISSE **31**

3.1.	Patienten- und Untersuchungscharakteristika	31
3.2.	Ergebnisse der Myokard-Perfusions-Szintigraphie	34
3.2.1.	Untersuchungsverlauf	34
3.2.2.	Dobutaminbelastung	36
3.2.3.	Ergebnisse der qualitativen Auswertung der Myokard-Perfusions-Szintigraphie	37
3.2.4.	Semiquantitativ-visuelle Auswertung der Myokard-Perfusions-Szintigraphie	38
3.2.4.1.	Verteilungen der Parameter Summed Stress Score, Summed Rest Score und Summed Difference Score	38
3.2.4.2.	Die ROC-Analyse für Summed Stress Score, Summed Rest Score und Summed Difference Score	41
3.2.4.3.	Gütekriterien für den Summed Stress Score	45
3.2.4.4.	Gütekriterien für den Summed Difference Score	47
3.2.4.5.	Schwellenwert für die Myokard-Perfusions-Szintigraphie	50
3.2.5.	Vergleich der qualitativen Befundung mit der semiquantitativ-visuellen Auswertung der Myokardszintigramme	50
3.2.5.1.	Vergleich der Ergebnisse beider Auswertemethoden	50

3.2.5.2.	Interobserver-Variabilität _____	51
3.2.5.	Korrelation des Summed Stress Scores mit patientenspezifischen Parametern _____	53
3.2.6.	Korrelation der Myokard-Perfusions-Szintigraphie mit der Koronarangiographie _____	55
3.3.	Ergebnisse der First-Pass Radionuklidventrikulographie _____	59
3.3.1.	Untersuchungsverlauf _____	59
3.3.2.	Dobutaminbelastung _____	61
3.3.3.	Ergebnisse für die LVEF _____	62
3.3.4.	Korrelation der First-Pass Radionuklidventrikulographie mit den kardialen Ereignissen _____	65
3.3.5.	Korrelation der LVEF mit patientenspezifischen Parametern _____	66
3.3.6.	Korrelation der First-Pass Radionuklidventrikulographie mit der Koronarangiographie _____	68
3.4.	Ergebnisse der Koronarangiographie _____	71
3.4.1.	Korrelation detektierter Koronarstenosen mit dem Auftreten kardialer Ereignisse _____	71

4. DISKUSSION **74**

5. ZUSAMMENFASSUNG **88**

6. LITERATURVERZEICHNIS **92**

1. Einleitung

Christiaan Barnard führte 1967 in Capetown, Südafrika, erstmals erfolgreich eine Herztransplantation am Menschen durch [12]. Damals limitierten hauptsächlich intra- und perioperative Komplikationen wie die akute Organabstoßung oder Infektionen die Lebenszeit der Organempfänger. Heute, mehr als 30 Jahre später, ist es gelungen, die akuten Komplikationen weitgehend zu beherrschen. Die Zahl der langzeitüberlebenden Patienten ist seitdem mit derzeit 1-, 5- und 10-Jahresüberlebensraten von 79%, 65% und 45% stetig angestiegen [50, 63], so daß die Erkennung und Behandlung von Spätkomplikationen wie des arteriellen Hypertonus, der chronischen Niereninsuffizienz oder von Malignomen in den Vordergrund gerückt sind [108].

Eine der wichtigsten kardialen Spätkomplikationen und Haupttodesursache ab dem ersten Jahr nach Transplantation ist die Transplantatvaskulopathie [75]. Hierbei handelt es sich um eine aggressive und oftmals rasch progrediente Form der koronaren Herzerkrankung (KHE), 40% - 50% der Patienten weisen 5 Jahre nach Transplantation koronarangiographisch sichtbare Gefäßveränderungen auf [42]. Gegenstand aktueller Forschung sind nicht nur Pathogenese und Verlauf dieser Krankheit, sondern ebenso eine frühzeitige und effektive Diagnostik und Therapie, um den transplantierten Patienten ein verbessertes Langzeitüberleben bei hoher Lebensqualität zu ermöglichen.

1.1.Theoretische Grundlagen

1.1.1. Krankheitsbild der Transplantatvaskulopathie

Verschiedene Studien mit minimal invasiven Methoden wie dem intravaskulären Ultraschall (IVUS) sowie histopathologische Untersuchungen haben versucht, die komplexen Veränderungen, die der Transplantatvaskulopathie (TVP) zugrunde liegen, zu charakterisieren und das Ausmaß der Progredienz des Krankheitsbildes zu determinieren [8, 17, 64, 85-87, 107, 110-113].

So wurden multiple kardiale Gefäßveränderungen beschrieben, die von der konzentrischen fibrösen Intimaverdickung über die kompensatorische, durch atherosklerotische Plaques induzierte Lumenerweiterung bis hin zur umschriebenen Vasokonstriktion reichen. Neben proliferierenden Muskelzellen konnten Makrophagen und T-Lymphozyten in den betroffenen Gefäßabschnitten beobachtet werden, so daß vermutlich kleine Endothelverletzungen am Anfang einer Kaskade stehen, die zu einem diffusen Nebeneinander dilatierter und konstringierter Gefäßabschnitte führt und als positives oder negatives Remodeling bezeichnet wird [156].

Initial okkludieren häufig kleine intrakardiale Gefäßäste, noch bevor die größeren epikardialen Gefäße einen Befall zeigen. Es resultieren umschriebene kleine Infarkte, die im Anfangsstadium meist ohne hämodynamische Relevanz bleiben. Im weiteren Krankheitsverlauf zeigen sich auch epikardiale Gefäße des Spenderherzens befallen, extrakardiale Gefäße des Patienten bleiben ausgespart [70, 103, 156].

Pathophysiologisch scheint ein immunmodulierter Mechanismus hauptverantwortlich für oben genannte Gefäßveränderungen zu sein, diskutiert werden außerdem Alloantigen unabhängige Risikofaktoren wie Glucoseintoleranz, Insulinresistenz, Hyperlipidämie, Homocysteinämie, CMV-Infektion oder Alter des Spenderherzens als mögliche Einflußfaktoren [94].

1.1.2. Diagnostik und Therapie der Transplantatvaskulopathie

Myokard und Herzkranzgefäße des Menschen werden von dichten Geflechten des sympathischen Nervensystems innerviert. Die Herztransplantation führt zur totalen Denervation dieser Nervenfasern [53, 160] und nur etwa 10-30% der Patienten erfahren eine (partielle) sympathische Reinnervation, so daß eine Vielzahl keine ischämietypischen Beschwerden als Vorboten von Komplikationen hat [8]. Oftmals stellen Herzversagen, Myokardinfarkt oder plötzlicher Herztod die klinische Erstmanifestation der TVP dar, wenn diese nicht früh genug erkannt und entsprechend therapiert werden kann [64].

Multiple stille Myokardinfarkte führen zu einem Beschwerdebild, das dem der Herzinsuffizienz vor Transplantation ähnelt und sich in fehlender Belastungstoleranz oder Dyspnoe äußert. Der fehlende körpereigene Schutzmechanismus bedingt ein konsequent und regelmäßig durchgeführtes Nachsorgekonzept, mit dem sich TVP-assoziierte Gefäßschäden so rechtzeitig diagnostizieren lassen, daß sie gut therapiert werden können.

1.1.2.1. Diagnostik

Aufgrund der häufig fehlenden Warnsymptome wie Angina pectoris, stellt die Diagnostik TVP-assoziiierter Gefäßveränderungen ein zentrales Problem in der Nachsorge herztransplantierte Patienten dar.

Als unverzichtbarer diagnostischer Standard wird in vielen Zentren die jährlich oder halbjährlich durchgeführte selektive Koronarangiographie (KA) angesehen. Der Vergleich mit gesunden Referenzsegmenten erlaubt es, pathologisch veränderte Gefäßabschnitte zu detektieren. Ohne weitere invasive Verfahren wie intravaskulärer Ultraschall oder intrakoronare Doppler- und Druckmessungen können diffuse langstreckige Stenosen der Diagnostik ebenso entgehen wie mikroangiopathische und intrakardiale Gefäßveränderungen. Aus zahlreichen Publikationen ist außerdem bekannt, daß die Ausprägung von Gefäßveränderungen zum Teil unterschätzt wird [4, 158], was die Sensitivität des Verfahrens beeinträchtigt [71]. Durch die Entwicklung kleinster flexibler Ultraschallsonden ergab sich in den letzten Jahren zunehmend die Möglichkeit der intravaskulären Ultraschallbildgebung (IVUS) zur TVP-Diagnostik.

Hierfür wird ein Katheter mit einem an der Spitze befestigten kleinen Ultraschallkopf in die Koronargefäße vorgeschoben. Im Unterschied zur KA ist es mit IVUS möglich, den Aufbau epikardialer Gefäßwände darzustellen und so Veränderungen frühzeitig zu erfassen [139]. Der IVUS stellt heute eine wichtige Untersuchungsmodalität zum Verständnis der Pathoanatomie TVP-typischer Gefäßveränderungen dar. Trotzdem kann dieses Verfahren wegen des hohen apparativen und personellen Aufwandes nicht bei allen Patienten und hier nicht für alle Gefäße in der Routinediagnostik eingesetzt werden. Kleine und intrakardiale Koronarien entziehen sich dieser Diagnostik.

Neben der Beurteilung der Koronarmorphologie stehen Verfahren zur Verfügung, die funktionelle Parameter messen und hiermit therapierelevante und prognostisch wertvolle Informationen auch für herztransplantierte Patienten liefern. So können Fragen der hämodynamischen Relevanz von Gefäßstenosen oder deren Auswirkung auf die Ventrikelwandbewegung durch die Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) oder die Dobutaminstreßechokardiographie (DSE) beantwortet werden. Die Radionuklidventrikulographie (RNV) bietet zusätzlich die Möglichkeit einer präzisen Berechnung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), die auch mit Hilfe der DSE abgeschätzt werden kann (fractional shortening, FS).

Mehr und mehr werden derartige Untersuchungsmethoden als Screeningverfahren eingesetzt, um die hohe Anzahl negativer Koronarangiographien zu verringern. So fanden Underwood et al. im Rahmen einer Multicenterstudie bei Patienten mit KHE, daß Diagnosealgorithmen, die nicht-invasive Verfahren wie die MPS einbezogen, kostengünstiger waren im Vergleich zur alleinig durchgeführten KA [145]. Dies ist insofern von besonderer Relevanz, da Patienten nach Herztransplantation (HTX) aufgrund der langjährigen Einnahme nephrotoxischer Medikamente verstärkt zur Ausbildung einer Niereninsuffizienz neigen, die durch die Verwendung iodhaltiger Röntgenkontrastmittel verschlechtert werden kann. Zusätzlich ist die Strahlenexposition durch vielfache Durchleuchtungsvorgänge nicht zu vernachlässigen. Andere nicht-invasive Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie, die eine direkte Messung des koronaren Blutflusses sowie der Perfusionsreserve bei Belastung erlaubt [80, 117, 129], haben sich in der Routinediagnostik der TVP bisher nicht durchgesetzt oder zeigen sich, wie das Belastungs-EKG, wenig sensitiv [132].

1.1.2.2. Prophylaxe und Therapie

Die Therapie der TVP beginnt mit der Prävention und Beherrschung von Risikofaktoren wie Hypertonus, Diabetes oder Hyperlipidämie, die zu einer Dysfunktion des Gefäßendothels führen und so die TVP-spezifischen Veränderungen noch verstärken können. Zahlreiche Untersuchungen haben sich mit der Frage beschäftigt, welche Medikamente zur Prophylaxe der TVP eingesetzt werden können und welche Immunsuppressiva, die zur Vermeidung einer Abstoßungsreaktion ohnehin eingesetzt werden müssen, einen hemmenden Effekt auf die Entwicklung der TVP ausüben können.

Kalziumantagonisten aus der Verapamil-Gruppe und ACE-Hemmer haben sich hierbei als nützlich erwiesen [8, 125]. HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren scheinen durch ihren Einfluß auf den Lipidhaushalt und durch immunmodulierende Mechanismen ebenfalls einen positiven Einfluß auszuüben [74, 79, 157]. Zur Immunsuppression wird in den meisten Zentren eine 3-fach Medikation, bestehend aus Cyclosporin, Prednison und Azathioprin, angewendet. Darüber hinaus stehen auch FK 506 und Mycophenolatmofetil zur Verfügung. Eine Vielzahl weiterer Medikamente wird in Tierversuchen erprobt, hat jedoch bisher keine breite klinische Anwendung gefunden.

Haben sich im Rahmen der TVP bereits epikardiale Gefäßstenosen entwickelt, stehen therapeutisch revaskularisierende Maßnahmen im Vordergrund. Die Bypass-Chirurgie stellt aufgrund des meist diffusen TVP-Befalles und der hohen perioperativen Mortalität kein adäquates Verfahren für herztransplantierte Patienten dar, die wenigen publizierten Erfahrungen zeigen keinen signifikanten prognostischen Vorteil für dieses Verfahren [56, 83, 88]. Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) und direkte Atherektomie zeigen unmittelbar nach dem Eingriff zufriedenstellende Erfolgsraten, mittelfristig werden Morbidität und Mortalität jedoch nicht entscheidend beeinflusst, da sich zum einen der Befall kleiner und intramuraler Gefäßäste diesen Therapieformen entzieht und zum anderen eine hohe Anzahl an Restenosierungen die Prognose erkrankter Patienten verschlechtert [38, 109]. Aus Mangel an Alternativen wird heute die Implantation intrakoronarer Stents im Rahmen der PTCA als Therapieform der Wahl gesehen [68, 161]. Mittlerweile wird versucht, die hohe Rate an In-Stent-Stenosen mit der intrakoronaren Brachytherapie zu reduzieren.

Verschiedene Studien an Patienten mit KHE konnten bereits einen günstigen Einfluß auf den Therapieverlauf nachweisen [34, 54, 101, 121, 124, 154]. Sollten intrakoronare Revaskularisationsverfahren nicht in Betracht kommen, kann die umstrittene transmyokardiale Laser-Revaskularisation durchgeführt werden [90, 92]. Als ultima ratio bleibt die Re-trans-plantation, die ein entsprechendes Spenderorgan voraussetzt und mit einer im Vergleich zum Primäreingriff erhöhten Mortalität einhergeht [44].

1.1.3. Prinzip der Myokard-Perfusions-Szintigraphie

Nuklearmedizinische Diagnostik basiert auf der Darstellung von physiologischen oder pathologischen Prozessen im lebenden Organismus. Dafür werden Radiopharmaka verwendet, deren Verteilung innerhalb des Organismus mit einem geeigneten Kamerasystem (γ -Kamera) gemessen wird. Ideale Radiopharmaka sind Substanzen, die an bestimmten (physiologischen oder pathologischen) Stoffwechselvorgängen teilnehmen, diese jedoch, da in minimalen Dosen appliziert, nicht beeinflussen oder verändern. Derartige Substanzen, sogenannte Tracer, werden mit Radionukliden markiert. Verschiedene technische Verfahren ermöglichen unterschiedliche Funktionsdarstellungen. Grundsätzlich können sogenannte planare Aufnahmen, bei denen die Aktivitätsverteilung aus einer Richtung registriert wird, von tomographischen Verfahren wie der Single Photon Emissions Computer Tomographie (SPECT, siehe 1.1.4) unterschieden werden.

Die Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) erfolgt nach intravenöser Injektion eines Radiopharmazeutikums, das geeignet ist, sowohl die Verteilung des nutritiven myokardialen Blutflusses als auch die Integrität myokardialer Zellen darzustellen. Somit kann die MPS genutzt werden, um eine relative oder absolute Verminderung des Blutflusses in bestimmten Myokardarealen nachzuweisen. Die Perfusionsverteilung kann im Ruhezustand, unter kardiovaskulärer Stimulation oder unter beiden Bedingungen erfolgen.

Für die MPS sind sowohl ^{201}Tl -Chlorid als auch die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Radiopharmazeutika $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Metoxy-Isopropyl-Isonitrit (MIBI) und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin im Einsatz.

^{99m}Tc -MIBI ist aufgrund seiner 18 Methylgruppen lipophil, was eine schnelle Diffusion durch zelluläre Membranen ermöglicht [66]. Seine Vorteile für die MPS liegen gegenüber ^{201}Tl -Chlorid in der ständigen Verfügbarkeit, der kurzen Halbwertszeit und einer für die Myokard-SPECT günstigeren Energie der emittierten γ -Strahlung.

Nach intravenöser Injektion wird das Radiopharmakon schnell durch passive Diffusion aus dem Blut eliminiert und in die Myokardzelle aufgenommen [153]. Eine enge Korrelation besteht zwischen der regionalen myokardialen Perfusion und der Aufnahme von ^{99m}Tc -MIBI in das Myokard [26, 77, 99]. Im Myokard aufgenommenes ^{99m}Tc -MIBI wird nur langsam wieder ausgewaschen, unterliegt somit keiner signifikanten Redistribution [15, 140].

Eine weitere Determinante der ^{99m}Tc -MIBI-Anreicherung im Myokard ist die Vitalität des Gewebes. Stark hypoxisch geschädigte Myokardzellen zeigen eine verminderte ^{99m}Tc -MIBI-Aufnahme [100, 131], nekrotische Myokardzellen reichern kein ^{99m}Tc -MIBI mehr an [22].

Unter Belastungsbedingungen steigt mit der Zunahme des koronaren Blutflusses die ^{99m}Tc -MIBI-Anreicherung im Myokard an [99, 122, 141]. Eine verminderte Anreicherung wird als belastungsbedingte Ischämie bei verminderter koronarer Perfusionsreserve interpretiert [24, 25, 140]. Wegen der fehlenden Redistribution ist nach der Belastungsaufnahme eine zweite ^{99m}Tc -MIBI-Injektion erforderlich, um Ischämiegebiete erkennen zu können [49, 140, 141]. Sie sollte nach weitgehendem Abklingen der Restaktivität im Myokard erfolgen. Ist das Zeitintervall zwischen beiden Injektionen kürzer als 48 Stunden, muß die Aktivität der zweiten Injektion wesentlich höher gewählt werden als die der ersten. Ein reversibler, sich in der Ruhephase auffüllender Defekt korreliert mit einer relativen Minderperfusion bis hin zur belastungsinduzierten Ischämie [84].

1.1.4. Prinzip der Single Photon Emissions Computer Tomographie

Die Single Photon Emissions Computer Tomographie (SPECT) ist ein nuklearmedizinisches Schichtbildverfahren, das es ermöglicht, zusätzlich zur Funktionsdiagnostik eine genauere Lokalisationsdiagnostik vorzunehmen, als dies mit planaren Aufnahmen möglich ist.

Ein SPECT-Kamerasystem besteht meist aus mehreren (2 bis 3) Kameraköpfen, die sich um den Patienten drehen. So erhält man Bildinformationen aus verschiedenen Blickrichtungen, die durch geeignete Computersysteme und entsprechende Rekonstruktionsalgorithmen zu Schnittbildern weiterverarbeitet werden können. Gerade bei der Myokard-Perfusions-Szintigraphie, bei der die wichtige Fragestellung der Zuordnung eines Perfusionsdefektes zu einer entsprechenden Versorgungsregion beantwortet werden soll, ist eine überlagerungsfreie Darstellung vorteilhaft.

1.1.5. Patientenspezifische Schwächungskorrektur und Streustrahlungskorrektur

Neben offensichtlichen Artefakten wie Bewegung oder Kontamination können insbesondere Schwächungsartefakte, die durch die Abschwächung der γ -Quanten auf ihrem Weg durch den Körper hervorgerufen werden und zu scheinbar geringen Aktivitätsanreicherungen in stark von Schwächung betroffenen Wandabschnitten führen, die Treffsicherheit der Myokard-Perfusions-Szintigraphie reduzieren [46, 51, 60, 62, 78]. Die aus dem Myokard emittierten γ -Quanten erreichen die γ -Kamera teilweise mit geänderter Flugrichtung und niedrigerer Energie oder überhaupt nicht, wofür im wesentlichen zwei physikalische Effekte, Compton- und Photoeffekt, verantwortlich sind. Die Häufigkeit, mit der solche Effekte auftreten, ist neben der Dichte des Gewebes, die durch den Schwächungskoeffizienten μ beschrieben wird und der Wegstrecke, die die γ -Quanten zu durchdringen haben, auch abhängig von der Photonenenergie der emittierten Quanten. Individuelle Merkmale wie Adipositas, große Brüste bei Frauen oder Dichteunterschiede innerhalb des Thorax können zu Schwächungsartefakten in nahezu allen Myokardanteilen führen (Abbildung 1).

Die Abschwächung der γ -Quanten durch den Körper kann durch die Nutzung einer externen radioaktiven Quelle quantifiziert (Transmission) und in den Algorithmus der Bildberechnung einbezogen werden. Bevorzugt kommen heute aufgrund der deutlichen Reduktion der Akquisitionszeit simultane Transmissions- und Emissionsaufnahmen zum Einsatz.

Abbildung 1: Dichteunterschiede verschiedener Thoraxorgane am Beispiel eines computertomographischen Schnittbildes. Rot: Herz, blau: Wirbelsäule, grün: Lunge

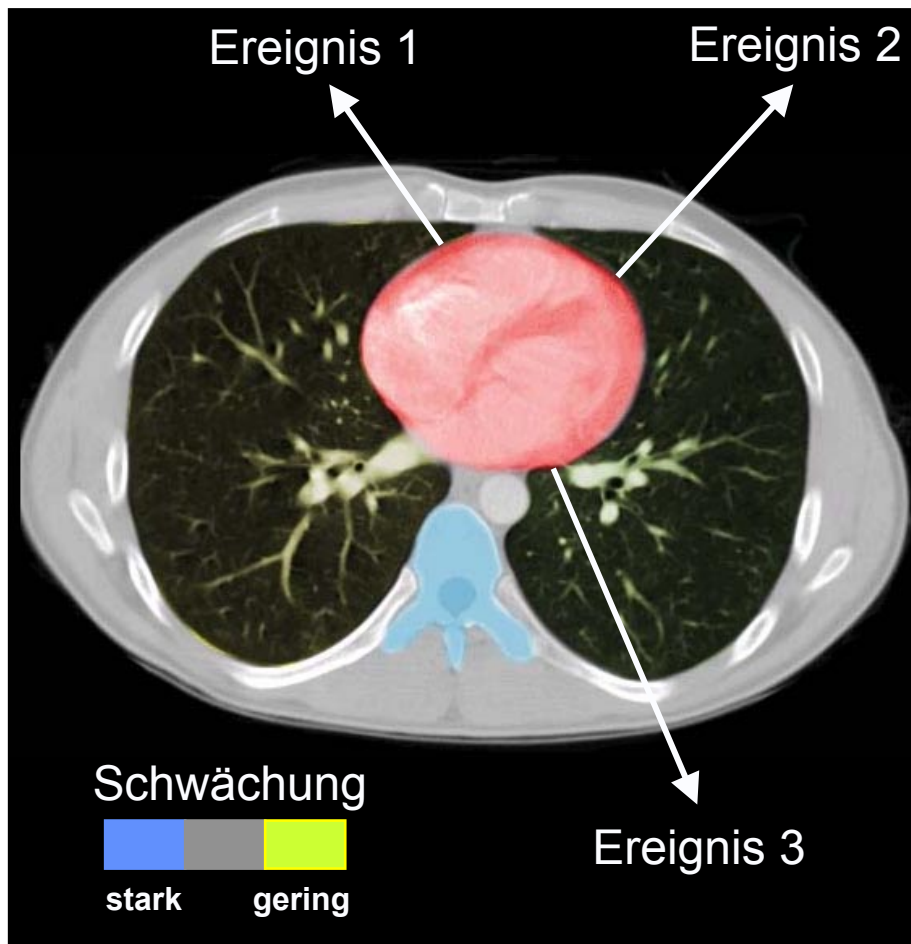


Tabelle 1: Für die Emissionsradionuklide ^{99m}Tc und ^{201}Tl häufig verwendete Transmissionsradionuklide mit ihren hauptsächlichsten Quantenenergien

Emissionsradionuklid	hauptsächlichste Quantenenergie	Transmissionsradionuklid	hauptsächlichste Quantenenergie
^{99m}Tc	140 keV	^{241}Am	60 keV
		^{153}Gd	99 keV
		^{57}Co	122 keV
		^{133}Ba	356 keV
^{201}Tl	68-80 keV	^{99m}Tc	140 keV

Für die Diskriminierung beider simultanen Messungen werden typischerweise unterschiedlich energetische γ -Strahler verwendet. Die hauptsächlich emittierte Strahlung wird durch Wahl der dazugehörenden Energiefenster akquiriert. Hierzu kommen verschiedene kommerziell verfügbare Paarungen aus Emissions- und Transmissionsradionukliden im klinischen Alltag in Frage (Tabelle 1).

Bei Messung von zwei verschiedenen energetischen Strahlungen mit der γ -Kamera kommt es regelhaft zu einem Crosstalk (Übersprechen) von Photonen in das jeweilig "fremde" Energiefenster. Den größten Effekt machen hierbei geschwächte Quanten des ursprünglich höherenergetischen Emitters, die in das niedrigere Energieniveau absinken. Dazu müssen an einem Quant mehrere der oben beschriebenen Comptoneffekte ablaufen. So kommt es bei Verwendung von ^{99m}Tc als Emissionsradionuklid und ^{153}Gd als Transmissionsradionuklid zu einer beachtenswerten Kontamination der Transmissionswerte. Dabei werden ^{99m}Tc -Emissionsquanten, die vom Körpergewebe in ihrer Energie gemindert werden, im Gadoliniumfenster mitgezählt und führen zu einer Verfälschung der Transmissionsmessung [61], bei einer simultanen Transmissionsmessung ist also eine Crosstalkkorrektur nötig.

Neben der Abschwächung ist die Streustrahlung (Scatter) ein wichtiger Faktor, der die Bildqualität der Myokard-Perfusions-Szintigraphie beeinflusst. Insbesondere durch den Einsatz von Radiopharmaka, die durch Leber und Gallenblase ausgeschieden werden, kann es zu einer sehr inhomogenen Verteilung der Streustrahlen kommen. Streustrahlung meint insbesondere diejenigen γ -Quanten, die durch Comptonereignisse abgelenkt, jedoch nicht oder nur in geringem Maße energie-gemindert werden und so zu einer Beeinträchtigung der Emissionsdaten (u.a. Verschlechterung der Ortsauflösung) führen [82].

Durch den Einsatz verschiedener Energiefenster bei der Datenakquisition kann der Streustrahlenanteil abgeschätzt und durch Korrekturfaktoren in die Rekonstruktionsverfahren eingebracht werden.

1.1.6. Prinzip der First-Pass Radionuklidventrikulographie

Mit der First-Pass Radionuklidventrikulographie (FP-RNV) lässt sich die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) exakt bestimmen. Diese kann in Ruhe oder unter Belastung berechnet werden.

Das Radiopharmakon wird hierbei als Bolus in eine große Kubital- oder Jugularvene am aufrecht und in 30°-RAO-Projektion oder frontal vor einer γ -Kamera sitzenden Patienten injiziert. Aufgrund der hohen zeitlichen Auflösung sind Multi-Kristallkameras hierfür am besten geeignet.

Innerhalb weniger Sekunden passiert der Bolus das rechte Herz, die Lungen sowie das linke Herz. Nach Akquisition der Bilddaten kann mit Hilfe von Zeitaktivitätskurven, die aus vorgewählten interessierenden Regionen (ROI) abgeleitet werden, die LVEF bestimmt werden. Die Berechnung erfolgt mit Hilfe geeigneter kommerziell erhältlicher Software.

Wie bereits von unserer Arbeitsgruppe gezeigt werden konnte, lassen sich mit ^{99m}Tc -markierten Isonitrilen valide Ergebnisse für die gleichzeitige Durchführung von FP-RNV und Myokard-Perfusions-Szintigraphie bei nur einer Injektion erreichen [143].

1.1.7. Studienziele

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem klinischen Stellenwert der Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) und der First-Pass Radionuklidventrikulographie (FP-RNV) für die Diagnostik der Transplantatvaskulopathie bei Patienten nach orthotoper Herztransplantation. Dabei wurden folgenden Punkte besonders berücksichtigt:

1. Prädiktion des Auftretens kardialer Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzversagen, plötzlicher Herztod und Intervention) innerhalb von 12 Monaten nach Durchführung von MPS und FP-RNV
2. Korrelation von MPS und FP-RNV mit den Ergebnissen der Koronarangiographie
3. Evaluation der qualitativen und semiquantitativ-visuellen Auswertung der MPS zwischen verschiedenen Untersuchern (Interobserver-Variabilität)

2. Methodik

2.1. Studienprotokoll

In das Studienprotokoll wurden orthotop [130] herztransplantierte Patienten aufgenommen, von denen 2 oder mehr Myokard-Perfusions-Szintigraphien in einem Abstand von mindestens 12 Monaten vorlagen.

Bei Beschwerdefreiheit wurde die Nachsorge der Patienten in 6- bzw. 12-monatigen Abständen in der kardiologischen Ambulanz unseres Hauses durchgeführt. Neben dem Anamnesegespräch und der körperlichen Untersuchung wurde eine Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) mit ^{99m}Tc -MIBI unter Belastungs- und Ruhebedingungen und wenn möglich eine First-Pass Radionuklidventrikulographie (FP-RNV) durchgeführt. Die Belastungsuntersuchung erfolgte mit Dobutamin im Rahmen der Stressechokardiographie. Bei Hinweis auf eine Myokardischämie oder Progredienz des Befundes wurde innerhalb der nächsten Tage selektiv eine Koronarangiographie in Interventionsbereitschaft angeschlossen.

2.2. Myokard-Perfusions-Szintigraphie

2.2.1. Durchführung

Die Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) wurde als 1-Tages-Protokoll in der Reihenfolge Belastung/Ruhe mit ^{99m}Tc -MIBI als Radiopharmazeutikum durchgeführt. Initial wurden die nüchternen Patienten (β -Blocker wurden mindestens 24h vor Durchführung der Belastung abgesetzt) einer Dobutaminstufenbelastung unterzogen. Dobutamin ist ein positiv inotrop und chronotrop wirksames adrenerges Pharmakon, das verwendet werden kann, um den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu steigern. Über einen Perfusor wurde beginnend mit 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ alle 5 min die Dosis um weitere 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ erhöht. Zur Überwachung der Herzaktionen stand ein Zwölf-Kanal-Elektrokardiogramm zur Verfügung. Der arterielle Blutdruck wurde in Ruhe und im 3-Minuten-Intervall während der Belastung protokolliert.

Als Endpunkte der Belastung galten Ausbelastung, die sich über die maximale Herzfrequenz definierte [Ziel: $(220 - LA) \times 0,85$] oder eine maximale Dobutamindosis von $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Typische AP-Beschwerden, signifikante Erregungsrückbildungsstörungen, neu aufgetretene ventrikuläre oder supraventrikuläre Arrhythmien, Hypertonus (Blutdruck $\geq 240/120$), Abfall des systolischen Blutdruckes um mehr als 40 mmHg oder andere nicht tolerierbare Nebenwirkungen führten entsprechend der internationalen Guidelines [29] ebenfalls zum Abbruch der Belastung. Auf die zusätzliche Gabe von Atropin wurde in Anlehnung an zahlreiche Publikationen für die Stressechokardiographie verzichtet, da bei herztransplantierten Patienten nach operativer Denervation keine entsprechende vagale Antwort erwartet werden kann [128, 135, 137].

Die zu applizierenden Belastungs- und Ruheaktivitäten von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI richteten sich nach dem Körpergewicht (KG) der Patienten (Belastung: $4 \text{ MBq}/\text{kg KG}$, mindestens jedoch 300 MBq ; Ruhe: $10 \text{ MBq}/\text{kg KG}$, mindestens 700 MBq). Die Injektion des Radiopharmazeutikums erfolgte bei Erreichen der geforderten Endpunkte als Bolus mit 20 ml Kochsalzlösung, um gleichzeitig die FP-RNV akquirieren zu können. Nach der Injektion wurde die Dobutaminbelastung ca. 60 Sekunden lang fortgesetzt.

Nach Abschluß der Belastung erhielten die Patienten eine Reizmahlzeit, um Bildartefakte, hervorgerufen durch intestinale oder hepatobiliäre Aktivitätsanreicherungen, zu verringern.

Die ersten Aufnahmen erfolgten entsprechend der internationalen Empfehlungen [119] ca. 60 min nach Injektion an einer Picker Prism 3000XP 3-Kopf-Kamera in SPECT-Technik (360° -Kreisbogen). Die für die dreidimensionale Rekonstruktion notwendigen Rohdaten wurden schrittweise aufgezeichnet („step and shoot“-Modus, 120 Projektionen in Winkelabständen von 3° , 10 s pro Winkelschritt).

Simultan wurden Transmissionsmessungen mit einer stationären ^{153}Gd -Linienquelle (STEP[®]) durchgeführt, die gegenüber eines der drei Kameraköpfe installiert war. Die Linienquelle bestand aus einer Bleiabschirmung, in der ein $235 \times 5,3 \text{ mm}$ großer Schlitz geöffnet werden konnte, aus dem dann kollimierte Strahlung des innerhalb der Bleiabschirmung befindlichen Transmissionsradionuklids austrat. Eine Motorsteuerung gewährleistete, daß die Quelle die optimale Position im Kollimatorfokus beibehielt. Als Kollimator diente ein Low-Energy-Cardio-Fan-Kollimator. Die Ruheinjektion erfolgte mindestens 2 h nach dem Belastungsende. Zur Vermeidung von

prolongierten Ischämien wurde allen Patienten mit einem systolischen arteriellen Blutdruck > 100 mmHg 10 min vor der Ruheinjektion eine Kapsel Nitrolingual[®] verabreicht.

Zur Bildbearbeitung wurden die Rohdaten iterativ mit und ohne Berücksichtigung der gemessenen Schwächungskorrektur (Attenuation Map) rekonstruiert. Dieser transversal rekonstruierte Datensatz wurde nach Filterung mit einem 3D-Post-Filter (Low-Pass/Butterworth, Cut-Off: 0,32, 8. Order) und Anwendung eines Off-Center Zooms (64x64 Matrix) in transversal-oblique, sagittale und coronare Schnitte reanguliert, so daß Schnittbilder entlang der Herzachse zur Beurteilung verfügbar waren. Anschließend wurden die Bildserien aus Belastung und Ruhe auf das Maximum im Herzen normiert. Gleiche Schichten der verschiedenen Schnittebenen wurden getrennt nach Belastungs- und Ruheuntersuchung zur Auswertung auf Filme ausgedruckt.

2.2.2. Auswertung der Myokard-Perfusions-Szintigraphie

Pro Patient wurde nur die im Beobachtungszeitraum als erstes durchgeführte Untersuchung gewertet, in deren Zusammenhang eine Koronarangiographie (KA) durchgeführt worden war. Stand keine Koronarangiographie zur Befundkorrelation zur Verfügung, wurde die erste im Beobachtungszeitraum durchgeführte Untersuchung gewertet, allerdings unter der Voraussetzung, dass in den nachfolgenden Jahren kein kardiales Ereignis auftrat. Trat bei einem Patienten ein kardiales Ereignis auf, wurde die im 12-Monats-Intervall vor Auftreten des Ereignisses durchgeführte Untersuchung gewertet. Bei Auftreten mehrerer kardialer Ereignisse pro Patient wurde nur das erste Ereignis gewertet.

Alle Untersuchungen wurden von zwei erfahrenen Nuklearmedizinern befundet und jeweils unabhängig voneinander ausgewertet. Dafür standen von allen Belastungs- und Ruheuntersuchungen Szintigramme mit und ohne Schwächungskorrektur sowie – falls vorhanden – Bilder der Voruntersuchungen und die Ergebnisse der First-Pass Radionuklidventrikulographie (FP-RNV) zur Verfügung. Die Ergebnisse anderer Untersuchungsmodalitäten wie Elektro- oder Echokardiographie und Koronarangiographie waren den Auswertern nicht bekannt.

Die Auswertung der Myokardszintigramme erfolgte primär qualitativ. Es wurde zwischen einem unauffälligen Normalbefund, belastungsinduzierten Defekten,

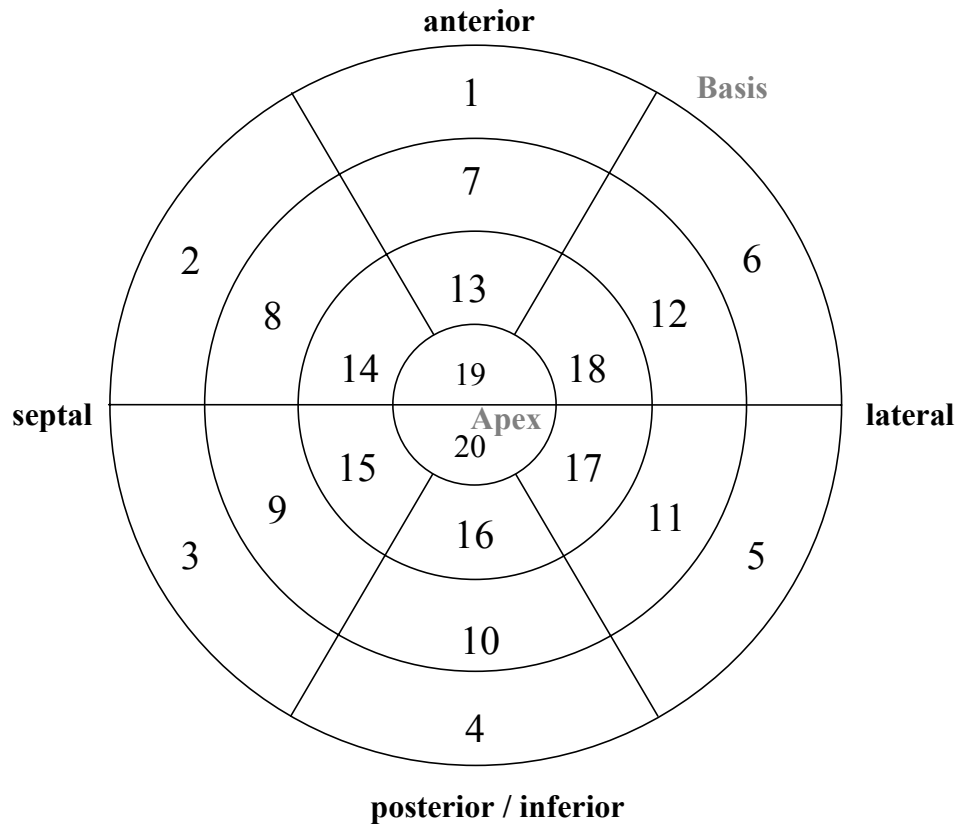
persistierenden Defekten und isolierten Ruheperfusionsstörungen differenziert. Anschließend wurde die semiquantitativ-visuelle Auswertung durchgeführt.

Dazu wurde das Myokard des linken Ventrikels in 20 Segmente unterteilt (Abbildung 2 zeigt die entsprechende Bull's Eye – Darstellung) [55]. Jedes Segment wurde mit einem Punktwert von [0-4] bedacht, dabei entsprach der Wert 0 einer normalen und der Wert 4 einer fehlenden Myokardperfusion. Der Wert 1 wurde bei einer geringen, 2 bei einer moderaten und 3 bei einer schweren Perfusionsminderung vergeben. Die Summe der einzelnen Segmente der Belastungsuntersuchung wurde als „Summed Stress Score“ (SSS), die der Ruheuntersuchung als „Summed Rest Score“ (SRS) bezeichnet.

Abbildung 3 zeigt die semiquantitativ-visuelle Auswertung am Beispiel der Berechnung des SSS. Analog wurde anhand der Ruheuntersuchung der SRS bestimmt. Anschließend wurde rechnerisch ein sogenannter „Summed Difference Score“ (SDS) gebildet, der aus der Summe der Differenzen der einzelnen Segmente des SRS und SSS resultierte und somit den Grad einer belastungsinduzierten Ischämie oder einer isolierten Ruheperfusionsstörung widerspiegelte. Theoretisch konnten die Werte für SSS, SRS und SDS zwischen 0 und 80 liegen.

Wenn die Beurteilungen der beiden Untersucher nicht übereinstimmten, wurde in einer anschließenden zweiten Sitzung ein Konsens herbeigeführt.

Abbildung 2: 20-Segment-Modell nach Hachamovitch et al. [55]



Perfusions-Score je Segment [0-4]:

0 = normale Perfusion

1 = geringe Perfusionsminderung

2 = moderate Perfusionsminderung

3 = schwere Perfusionsminderung

4 = keine / fehlende Perfusion

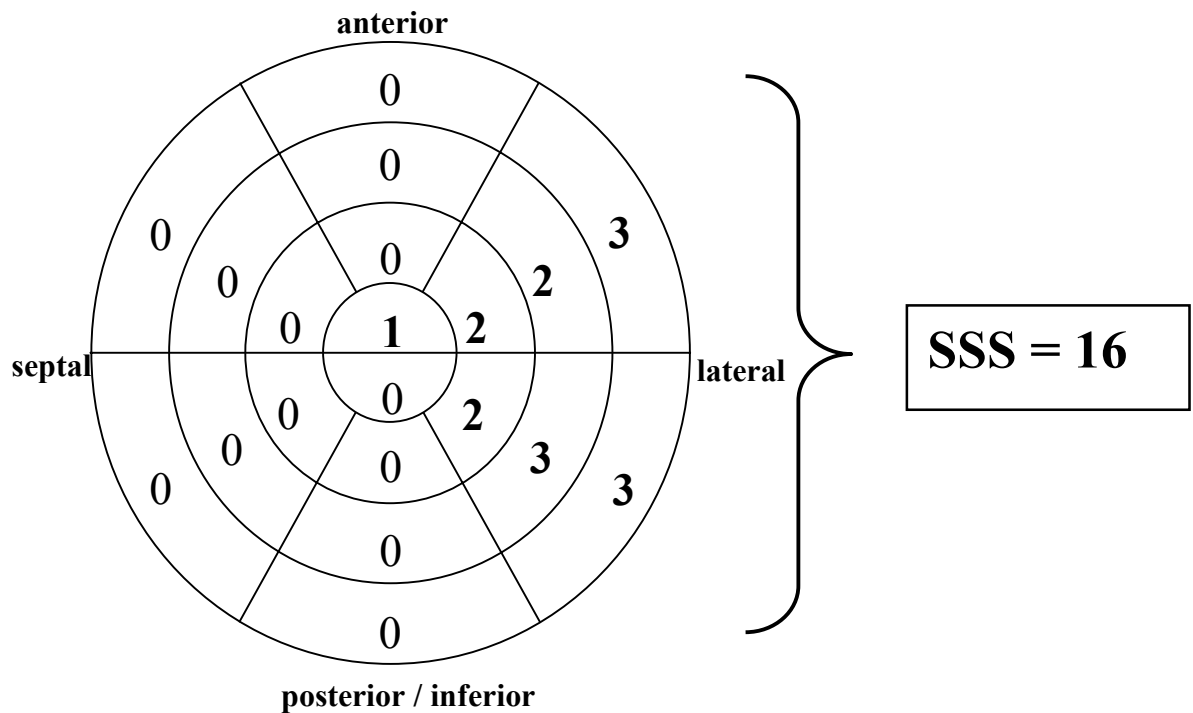
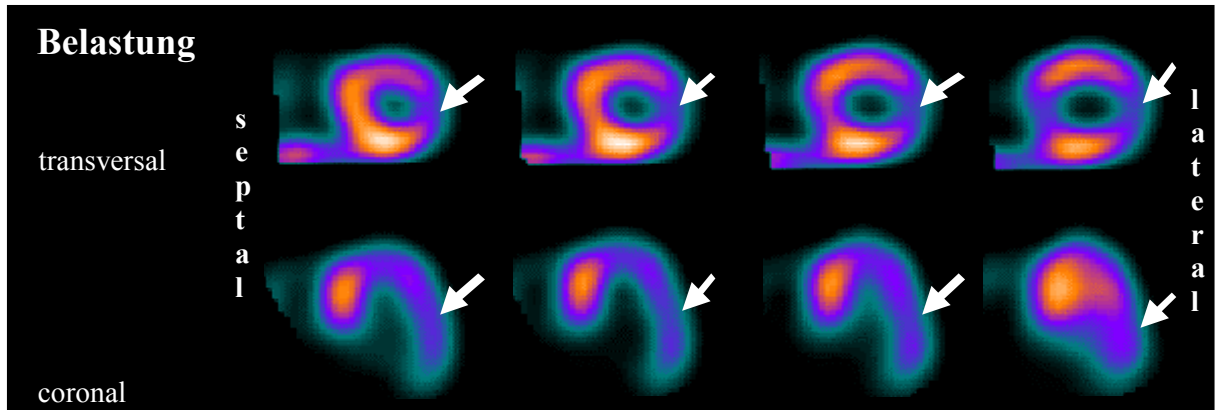
„Summed Stress Score“ (SSS) = Summe aller Segment-Scores [0-80] bei Belastung:

0 = homogene bis 80 = keinerlei Perfusion

„Summed Rest Score“ (SRS) = Summe aller Segment-Scores [0-80] in Ruhe:

0 = homogene bis 80 = keinerlei Perfusion

Abbildung 3: Beispiel einer Myokard-Perfusions-Szintigraphie (oben) mit zugehöriger Bestimmung des Summed Stress Score (SSS) (unten). Die weissen Pfeile markieren Perfusions-minderungen



2.2.3. Interobserver-Variabilität

Da in qualitative Auswertungen auch das subjektive Empfinden des Untersuchers eingeht, wurde zwischen beiden Untersuchern die Interobserver-Variabilität bestimmt.

2.3. First-Pass Radionuklidventrikulographie

2.3.1. Durchführung

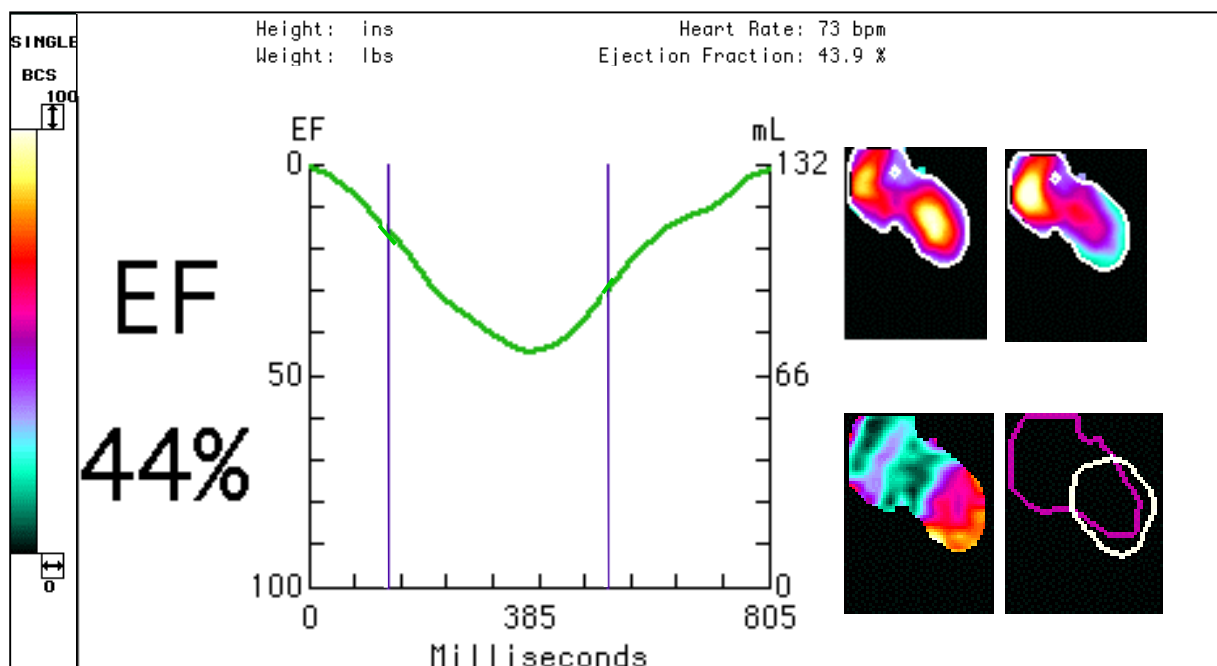
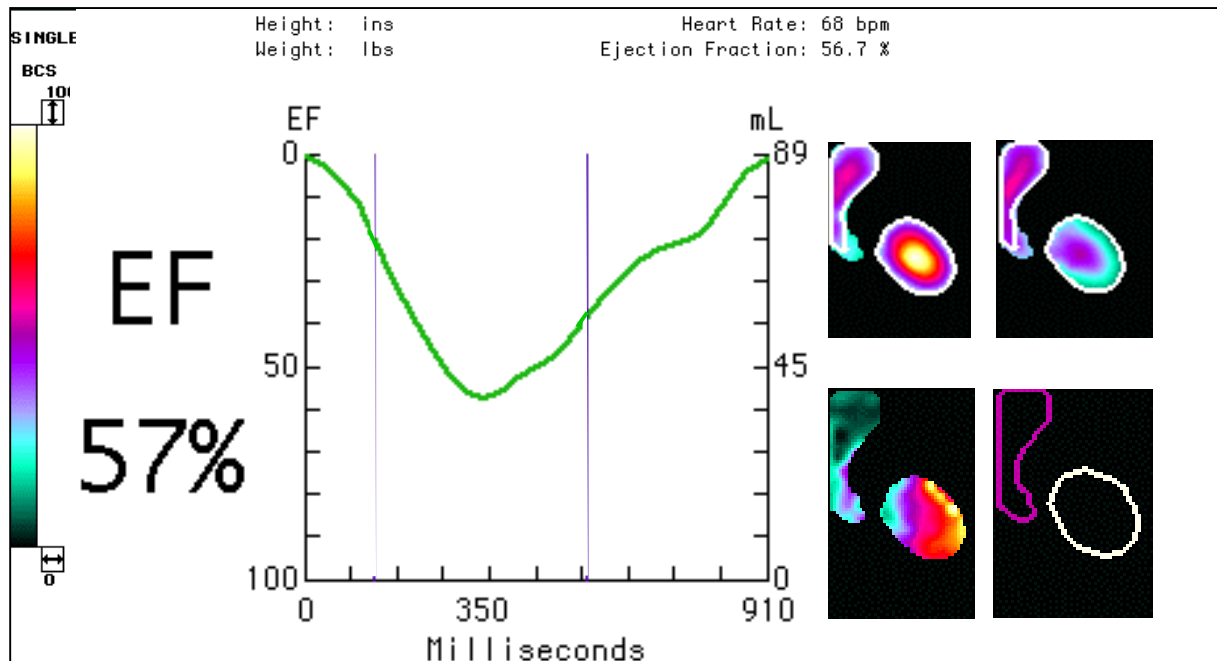
Die First-Pass Radionuklidventrikulographie (FP-RNV) wurde zusammen mit der Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) durchgeführt. Die Injektion des Radiopharmazeutikums erfolgte in der Regel über eine große Cubitalvene bei maximaler Belastung und in Ruhe im Bolus mit 20 ml Kochsalzlösung. Dabei wurde vor einer 20 ml-Spritze ein geschlossenes Schlauchsystem mit Dreiwegehahn benutzt, über welchen zuerst das Radiopharmazeutikum und danach 2-3 ml Kochsalzlösung injiziert wurden, so daß sich mit Beginn der Bolusinjektion die Aktivität bereits im Schlauch befand. Bei maximaler Dobutaminbelastung wurden die Patienten vor einer Multikristallkamera (SIM-400, Firma Picker, Low-Energy-High-Sensitivity Parallellochkollimator, FOV: 20 x 20 cm) positioniert. Um Bewegungsartefakte zu vermeiden und optimal reproduzierbare Ergebnisse zu gewährleisten, wurde eine anteriore Positionierung der Patienten der 30°-RAO-Projektion vorgezogen. Ab Injektion wurde eine dynamische Sequenz (25ms/frame) akquiriert, bis der Bolus den rechten und linken Ventrikel sicher passiert hatte. Die Daten wurden auf einem PC gespeichert und ausgewertet (Power Macintosh 7300/200, SIM 400 Image Processor Software, Version 4.3.6, Firma Picker).

2.3.2. Auswertung

Analog zur Auswertung der Myokard-Perfusions-Szintigraphie wurde pro Patient nur die im Beobachtungszeitraum als erstes durchgeführte komplette Untersuchung (Ruhe und Belastung) bewertet in deren Zusammenhang eine Koronarangiographie (KA) durchgeführt worden war. Lag keine KA zur Befundkorrelation vor, wurde die erste im Beobachtungszeitraum durchgeführte Untersuchung gewertet. Trat ein kardiales Ereignis (KE) auf, so wurde die im 12-Monats-Intervall vor Auftreten des KE durchgeführte Untersuchung gewertet. Bei Auftreten mehrerer kardialer Ereignisse pro Patient wurde nur das erste Ereignis gewertet.

Die Auswertung der Rohdaten erfolgte mit Hilfe der entsprechenden Auswertesoftware (2.3.1) analog zu den internationalen Bestimmungen [39] in einer 2-ROI-Technik nach folgendem Schema: Ein repräsentatives Bild des linken Ventrikels wurde ausgewählt und mit einer initialen „Region of interest“ (ROI) versehen. Anhand der Zeit-Aktivitätskurve dieser ROI wurden Anflutung des Bolus im rechten und linken Ventrikel sowie das Ende der linksventrikulären Phase bestimmt. Anschließend wurde die Hintergrundaktivität festgelegt und paroxysmale Extrasystolen entfernt. Enddiastolische und endsystolische ROI wurden unter Zuhilfenahme des Phasen- und Differenzbildes markiert. Die Berechnung der LVEF erfolgte automatisch (Abbildung 4).

Abbildung 4: Beispiel der Ergebnisse einer LVEF-Berechnung in Ruhe (oben) und bei Belastung (unten). Hier kam es zu einem Abfall der LVEF unter Belastung. Die Piktogramme zeigen die Lokalisation der endsystolischen (oben links) und enddiastolischen ROI (oben rechts) sowie das phasenkodierte Bild, welches zur exakten Identifikation der Ventrikelgrenzen zu Hilfe gezogen wurde (unten links). EF: Ejektionsfraktion.



2.4. Selektive Koronarangiographie

2.4.1. Gerät und verwendete Materialien

Die Koronarangiographie (KA) führten die Kollegen der kardiologischen Ambulanz am Klinikum Innenstadt an einer digitalen biplanen Röntgenanlage (Polydiagnost C LARC, Philips) durch. Zur Sondierung des Ostiums der rechten und linken Herzkranzarterie wurden in der Regel 7F Koronarkatheter (JR/JL 4 Cordis, Haan), als Röntgenkontrastmittel wurde Iopromid (Ultravist[®] 370, Schering) benutzt.

2.4.2. Durchführung

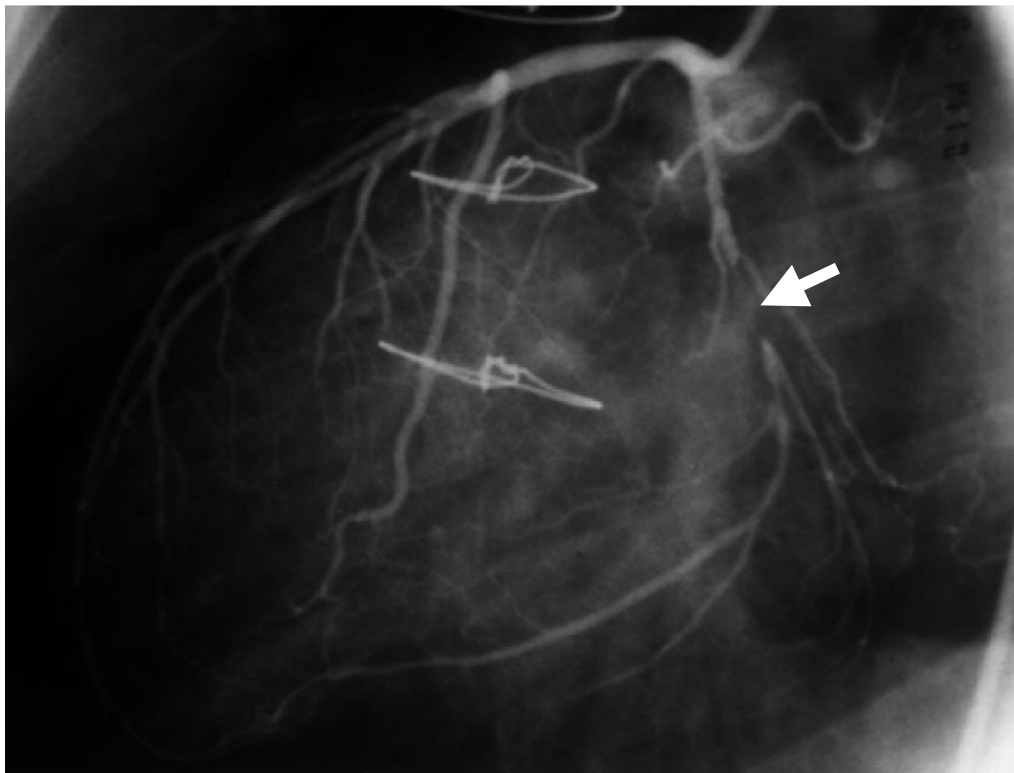
Nach steriler Abdeckung und lokaler Infiltrationsanästhesie der Leistenregion mit 1%iger Xylokainlösung erfolgte im Herzkatheterlabor in der von Judkins [73] beschriebenen Technik die Punktion einer Femoralarterie/-vene und das Einbringen einer Schleuse (in der Regel 8F). Nach intravenöser Applikation von durchschnittlich 5000 IE Heparin und sorgfältiger Entlüftung aller angeschlossenen Systeme, wurde unter Durchleuchtungskontrolle ein rechter/linker Koronarkatheter zum Ostium der Koronararterien vorgeschoben. Um Koronarspasmen möglichst auszuschließen und eine maximale Weitstellung der Gefäße zu erreichen, wurden intrakoronar 0,25 mg Nitroglycerin appliziert. Zur Darstellung der Gefäße wurde über den Katheter im Durchschnitt jeweils ca. 10 ml Röntgenkontrastmittel als Bolus injiziert. Durch multiple, standardisierte Angulationen und Rotationen der zwei möglichst orthogonalen Durchleuchtungsebenen wurde versucht, eine verkürzungs- und überlagerungsfreie Darstellung der betreffenden Koronararteriensegmente zu erzielen. Die so erhaltenen, über mehrere Herzzyklen andauernden Angiographiesequenzen wurden sowohl konventionell auf 35 mm Cineangiofilm als auch digital mit 25 Bildern pro Sekunde gespeichert.

2.4.3. Semiquantitative angiographische Bildauswertung

In die Auswertung flossen alle Koronarangiographien (KA) ein, die innerhalb des Zeitraumes von 43 Tagen vor bis ein Tag nach MPS oder FP-RNV durchgeführt worden oder bei denen im 12-Monats-Intervall kardiale Ereignisse aufgetreten waren. Pro Patient wurde nur eine KA bewertet.

Die angiographische Bildauswertung fand geblindet und ohne Kenntnis der Vorbefunde statt. Die Beurteilung der Cineangiosequenzen erfolgte durch 2 erfahrene Untersucher. Die Graduierung der Lumeneinengung wurde anhand der am stärksten betroffenen Stelle der Gefäße ermittelt und auf der Basis eines fünfstufigen Schemas eingeteilt: Grad 1 entsprach einem Normalbefund, Grad 2 geringen Wandunregelmäßigkeiten mit einer Lumenreduktion $< 30\%$, Grad 3 Wandunregelmäßigkeiten mit einer Lumenreduktion $< 50\%$, Grad 4 einer signifikanten Gefäßstenose $\geq 50\%$ und Grad 5 einer hochgradigen Gefäßstenose $\geq 75\%$ (Abbildung 5).

Abbildung 5: Beispiel einer koronarangiographisch detektierten 90%igen Stenose des Ramus circumflexus der linken Koronararterie (weisser Pfeil).



2.5. Follow-Up

Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgte über die Transplantationsambulanz, in der sich die Patienten in regelmäßigen Abständen (3, 6 bzw. 12 Monate) vorstellen. Hierbei wurden kardiale Ereignisse (KE), definiert als Tod kardialer Ursache, Myokardinfarkt oder kardiale Dekompensation mit nachfolgendem stationären Aufenthalt sowie Interventionen wie die perkutane transluminale Angioplastie (PTCA) oder chirurgische Eingriffe (Bypass-OP) registriert.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten- und Untersuchungscharakteristika

Über einen Zeitraum von 34 Monaten wurden 77 Patienten (60 Männer und 17 Frauen), zum Zeitpunkt der Untersuchung mit einem mittleren Alter von $53 \pm 11,4$ [24-76] Jahren, beobachtet und untersucht. Insgesamt führten wir 216 Myokard-Perfusions-Szintigraphien (MPS), im Mittel $7,4 \pm 3,5$ [0,3-14,9] Jahre nach Herztransplantation, jeweils mit Belastungs- und Ruheuntersuchung im Ein-Tages-Protokoll durch. In 105 Fällen wurde gleichzeitig eine First-Pass Radionuklid-ventrikulographie (FP-RNV) akquiriert, 83 mal als kombinierte Ruhe- und Belastungsuntersuchung, 15 mal nur als Ruheuntersuchung und 7 mal nur als Belastungsuntersuchung. Pro Patient wurden im Beobachtungszeitraum 3 [2-5] MPS registriert. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurden bei 63 der 77 Patienten 95 Koronarangiographien im Zeitraum von 43 Tagen vor bis ein Tag nach der MPS, respektive der FP-RNV, durchgeführt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Gesamtzahl der im Beobachtungszeitraum durchgeführten Untersuchungen. MPS: Myokard-Perfusions-Szintigraphie, FP-RNV: First-Pass Radionuklidventrikulographie, KA: Koronarangiographie

	Patienten		
	Σ	weiblich	männlich
MPS Ruhe und Belastung	216	47	169
FP-RNV Ruhe	98	19	79
FP-RNV Belastung	90	20	70
KA	95	21	74

Bei 10 der 77 Patienten (13%) traten insgesamt 16 kardiale Ereignisse (KE) auf, 9 von 60 Männern (15%) und eine von 17 Frauen (6%) waren betroffen (Tabelle 3): ein Patient starb an den Folgen seiner fortgeschrittenen TVP, ein Patient erlitt einen Myokardinfarkt, drei weitere Patienten mussten aufgrund einer kardialen Dekompensation stationär behandelt werden. In 11 Fällen wurde bei höhergradigen Koronarstenosen (>50%) eine PTCA mit oder ohne Stentimplantation vorgenommen.

Tabelle 3: Zusammenstellung der im Beobachtungszeitraum registrierten kardialen Ereignisse (KE).

	Σ	Patienten	
		weiblich	männlich
Anzahl Patienten mit KE	10	1	9
Anzahl aufgetretener KE	16	2	14
Tod kardialer Ursache	1	-	1
Myokardinfarkt	1	1	-
Herzversagen	3	1	2
PTCA / Stent	11	-	11

Tabelle 4 zeigt eine Auflistung aller Patienten, denen im Beobachtungszeitraum ein oder mehrere kardiale Ereignisse widerfuhr. Die KE traten durchschnittlich $9 \pm 3,7$ [0,2;13,2] Jahre nach Herztransplantation auf, die betroffenen Patienten waren zu diesem Zeitpunkt durchschnittlich $53 \pm 14,2$ [32;74] Jahre alt.

Tabelle 4: Patienten mit kardialen Ereignissen (KE) im Beobachtungszeitraum

	Alter	Zeitpunkt nach HTX (Jahre)	KE
Patient 1, männlich	38	4,8	PTCA
Patient 2, männlich	58	10,0	PTCA
Patient 3, männlich	65	8,0	PTCA
Patient 4, männlich	40	3,4	PTCA
	41	4,4	PTCA
Patient 5, männlich	60	11,0	kardiale Dekompensation
	60	11,5	Tod (TVP)
Patient 6, männlich	55	0,2	kardiale Dekompensation
Patient 7, weiblich	73	10,1	kardiale Dekompensation
	74	10,7	Myokardinfarkt
Patient 8, männlich	32	11,1	PTCA
	33	12,5	PTCA
	34	13,2	PTCA
Patient 9, männlich	63	12,0	PTCA
Patient 10, männlich	59	9,0	PTCA
	59	9,9	PTCA

33	■	■	■														
34						■	■	■									
35								■		■				■			
36				■	■	■											
37							■	■	■								
38										■	■						
39					■	■											
40			■	■	■												
41						■	■										
42							■	■									
43														■	■	■	
44			■	■	■	■											
45		■	■														
46								■	■	■	■						
47				■	■	■											
48														■	■	■	
49				■	■												
50										■	■						
51				■	■	■											
52				■	■												
53							■	■	■								
54										■	■	■					
55				■	■	■											
56														■	■	■	
57						■	■										
58		■	■	■													
59														■	■	■	
60								■	■	■	■						

■ = gewertete MPS, ■ = aufgetretenes kardiales Ereignis, ■ = weitere nicht gewertete MPS, ■ = parallel zur MPS durchgeführte Koronarangiographie.

Tabelle 6: Zusammenstellung der durchgeführten Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) zum Zeitpunkt nach Herztransplantation (HTX): Frauen

Pat.-Nr.	Zeitpunkt nach HTX (Jahre)															
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14	14-15	15-16
61											■	■				
62				■	■	■	■									
63				■	■											
64						■	■	■								
65	■	■														
66									■	■	■					
67									■	■						
68				■	■											
69		■	■													
70				■	■	■										
71														■	■	■
72										■	■	■				
73										■	■	■				
74									■	■	■					
75											■	■	■			
76						■	■	■								
77													■	■	■	

■ = gewertete MPS, ■ = aufgetretenes kardiales Ereignis, ■ = weitere nicht gewertete MPS, ■ = parallel zur MPS durchgeführte Koronarangiographie.

3.2.2. Dobutaminbelastung

Die Injektion des Radiopharmazeutikums ^{99m}Tc -MIBI erfolgte bei 69 von 77 der bewerteten Belastungsuntersuchungen (90%) nach Erreichen des vorgegebenen Endpunktes (2.2.1). Bei 8 Patienten mußte die Dobutaminbelastung, die simultan zur Stressechokardiographie erfolgte, vorzeitig abgebrochen werden. Gründe hierfür waren: systolischer Ventrikelkollaps aufgrund einer Obstruktion der Ausflußbahn, kein ausreichender Frequenzanstieg bei guter Inotropiesteigerung und starke Nausea. Signifikante, deszendierende ST-Streckensenkungen oder typische Angina pectoris – Beschwerden traten nicht auf.

3.2.3. Ergebnisse der qualitativen Auswertung der Myokard-Perfusions-Szintigraphie

77 Myokardszintigramme gingen in die Bewertung ein. In 28 Fällen wurden myokardiale Perfusionsdefekte registriert, 9 der 28 Patienten erlitten im Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten ein kardiales Ereignis (KE). Hiervon wiesen 8 Patienten einen belastungsabhängigen Perfusionsdefekt und ein Patient einen Ruheperfusionsdefekt auf. Andererseits erlitt einer von 49 Patienten mit unauffälliger Myokard-Perfusions-Szintigraphie ein KE. Von den 10 Patienten mit KE hatten demzufolge 9 ein pathologisches Myokardszintigramm (Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse der Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS): qualitative Auswertung. KE = kardiales Ereignis

Qualitativ	KE		Σ
	Ja	Nein	
pathologische MPS	9	19	28
normale MPS	1	48	49
Σ	10	67	n = 77

Hieraus errechnete sich für die qualitative Befundung der MPS eine Sensitivität, ein kardiales Ereignis während des folgenden 12-Monats-Intervalls zu erleiden, von 90%, eine Spezifität von 72% und eine Treffsicherheit von 74%, während sich der negativ prädiktive Wert zu 98% errechnete (Tabelle 8).

Tabelle 8: Gütekriterien der MPS: qualitative Auswertung. PPW = positiv prädiktiver Wert, NPW = negativ prädiktiver Wert

Sensitivität	90% (9/10)
Spezifität	72% (48/67)
Treffsicherheit	74% (57/77)
PPW	32% (9/28)
NPW	98% (48/49)

3.2.4. Semiquantitativ-visuelle Auswertung der MPS

3.2.4.1. Verteilungen der Parameter Summed Stress Score, Summed Rest Score und Summed Difference Score

Die semiquantitativ-visuelle Auswertung der Myokardszintigramme lieferte für jede durchgeführte Myokard-Perfusions-Szintigraphie, bestehend aus einer Belastungs- und einer Ruheuntersuchung, jeweils Werte für den Summed Stress Score (SSS), den Summed Rest Score (SRS) sowie den Summed Difference Score (SDS) (2.2.2). Im Gegensatz zu SSS und SRS, die ein Perfusionsdefizit der Belastungs- oder Ruheuntersuchung widerspiegeln, resultierte der SDS im wesentlichen aus dem Grad einer belastungsinduzierten Ischämie.

Ein Vergleich der beiden Patientenkollektive (mit und ohne KE) ergab hoch-signifikante Unterschiede (Student'scher t-Test, 2-seitig) für die drei Parameter SSS, SRS und SDS (Tabelle 9).

Tabelle 9: Vergleich der Parameter Summed Stress Score (SSS), Summed Rest Score (SRS) und Summed Difference Score (SDS) für Patienten mit und ohne kardialem Ereignis (KE)

	KE		p
	Ja	Nein	
SSS	7,5 ± 4,6 [2;16]	1,4 ± 2,1 [0;9]	< 0,001
SRS	3,0 ± 3,8 [0;10]	0,7 ± 1,2 [0;6]	< 0,001
SDS	4,5 ± 3,5 [0;13]	0,7 ± 1,4 [0;5]	< 0,001

Die Verteilungen der Patienten mit und ohne KE für die verschiedenen Parameter zeigen die Abbildungen 6-8.

Der SSS lieferte eine Häufung von Patienten ohne KE für Werte < 4, während nur ein Patient mit einem SSS < 4 ein KE während des 12 monatigen Nachbeobachtungsintervalls entwickelte (Abbildung 6).

Auch bezüglich des SRS hatten die meisten Patienten niedrige Werte < 4. 8 der 10 Patienten mit KE zeigten jedoch ebenfalls SRS-Werte < 4 (Abbildung 7).

Der größte Teil der Patienten wies einen geringen SDS (< 7) auf, lediglich zwei Patienten mit einem SDS < 3 erlitten in den folgenden 12 Monaten ein KE (Abbildung 8).

Abbildung 6: Zuordnung der verschiedenen Summed Stress Scores (SSS) zu Patientenzahl und Verteilung mit und ohne kardialen Ereignis (KE). Die senkrechte Linie (schwarz) zeigt einen möglichen Trennwert beider Kollektive bei einem SSS < 4.

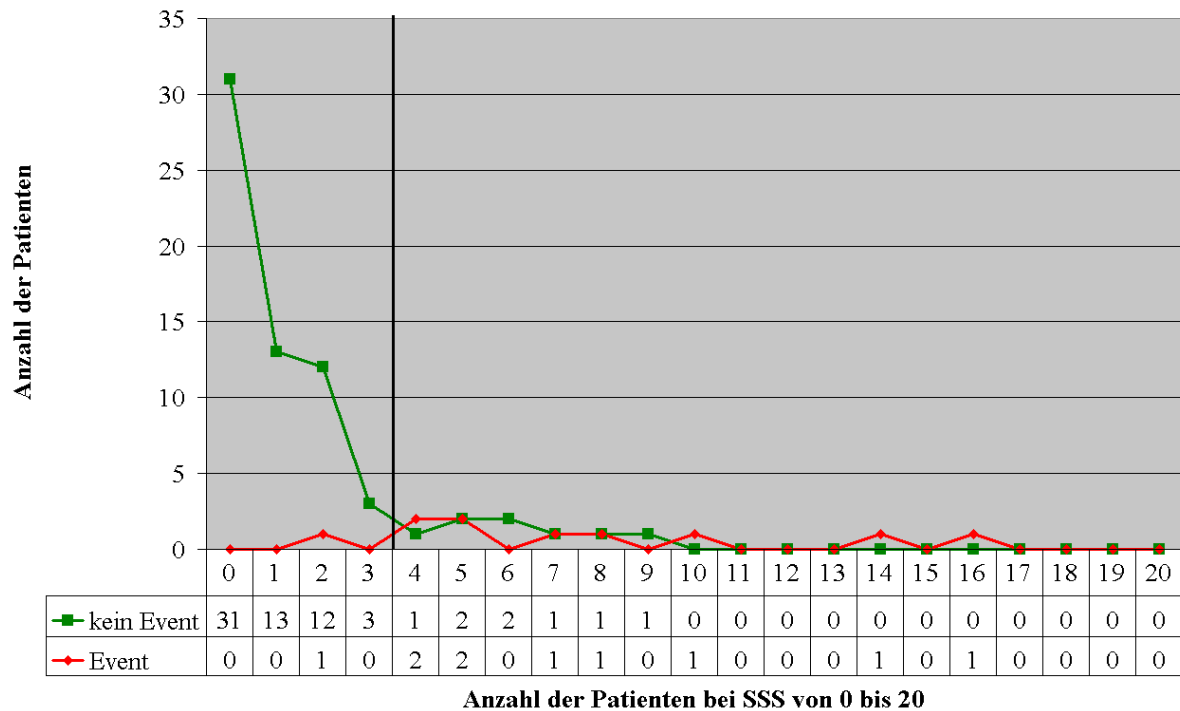


Abbildung 7: Zuordnung der verschiedenen Summed Rest Scores (SRS) zu Patientenzahl und Verteilung mit und ohne kardialen Ereignis (KE).

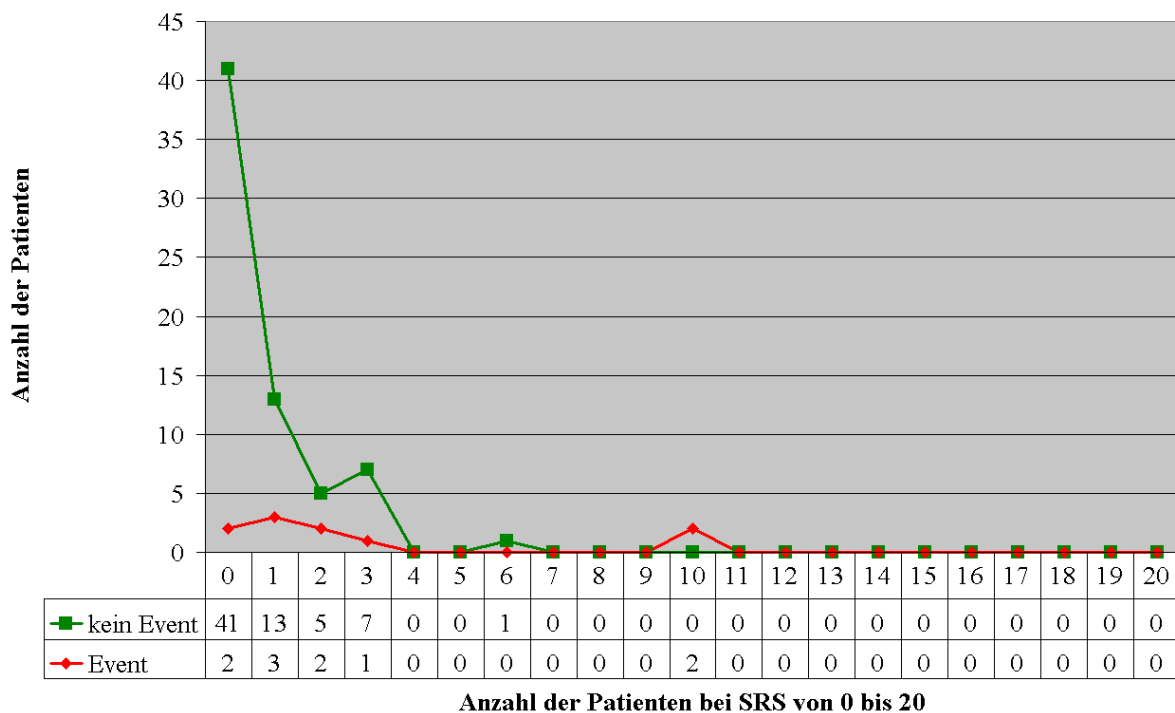
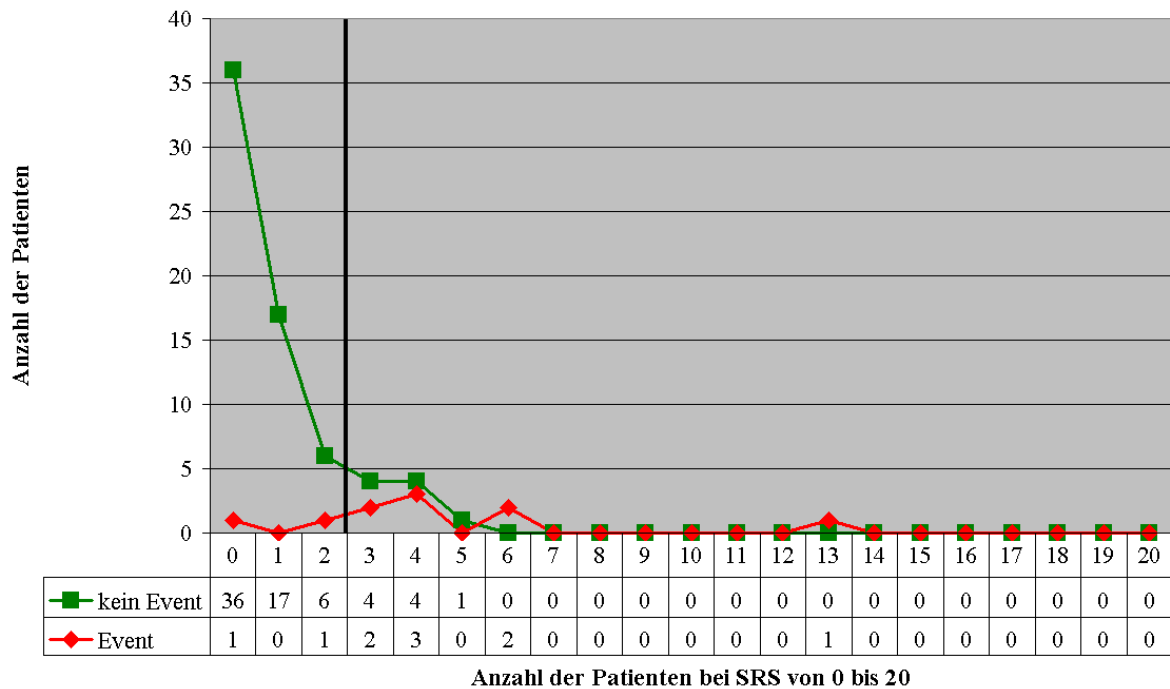


Abbildung 8: Zuordnung der Summed Difference Scores (SDS) zu Patientenzahl und Verteilung mit und ohne kardialen Ereignis (KE). Die senkrechte Linie (schwarz) zeigt einen möglichen Trennwert beider Kollektive bei einem $SDS < 3$.



3.2.4.2. Die ROC-Analyse für Summed Stress Score, Summed Rest Score und Summed Difference Score

Die ROC-Analyse („Receiver Operating Characteristic“) ist ein hilfreiches Verfahren, um die „Qualität“ eines diagnostischen Tests durch die sogenannte „Fläche unter der ROC-Kurve“ („area under the curve“) graphisch darzustellen [14, 37, 57, 58]. Als kontinuierliche Variablen erfüllten Summed Stress Score (SSS), Summed Rest Score (SRS) und Summed Difference Score (SDS) die Voraussetzung für den Einsatz als zu variierende Entscheidungsschwellen für die ROC-Analyse [96]. Die Verteilungen von Patienten mit und ohne kardialen Ereignis (KE) (3.2.4.1) wiesen SSS und SDS aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit KE für einen $SSS < 4$ bzw. für einen $SDS < 3$ als geeigneten Parameter zur Trennung beider Patientenkollektive aus. Für den SRS konnte kein entsprechender Trennwert gefunden werden.

Abbildung 9: ROC-Kurven für Summed Stress Score (SSS), Summed Rest Score (SRS) und Summed Difference Score (SDS).

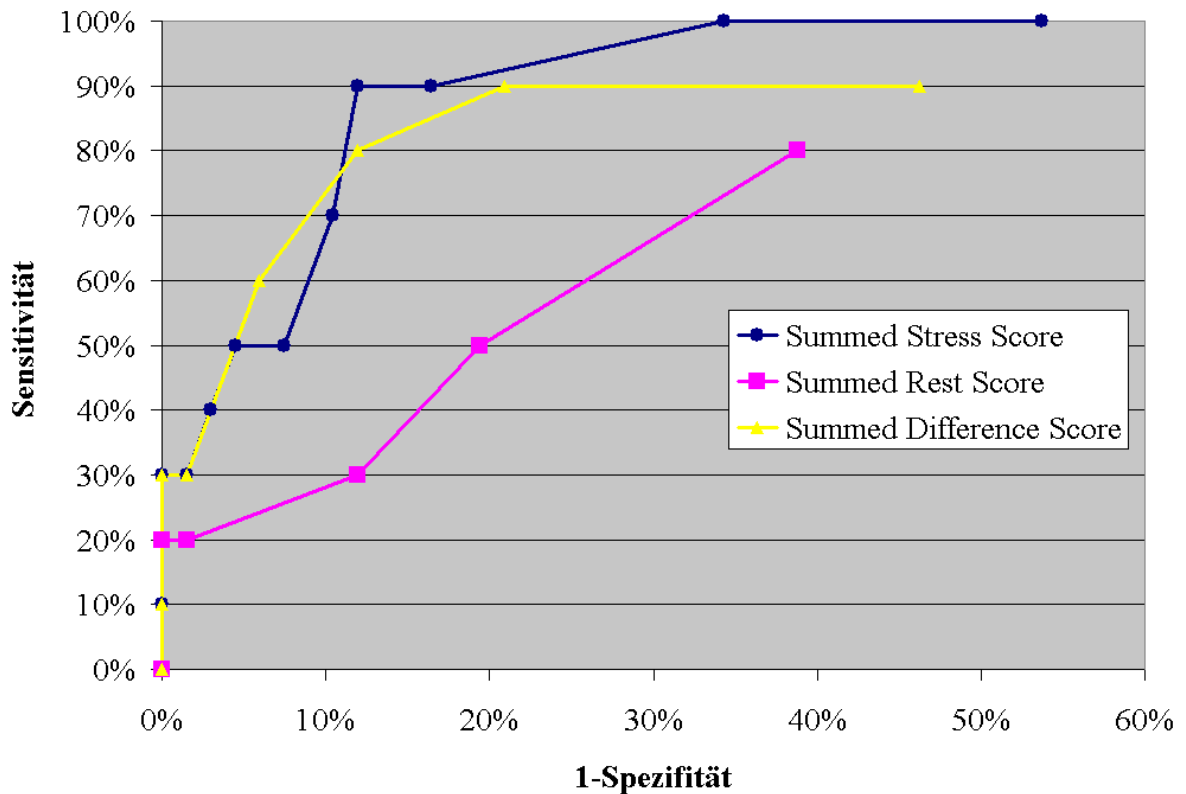


Abbildung 9 zeigt die ROC-Kurven für SSS, SRS und SDS. Visuell wiesen die Kurven für SSS und SDS in die linke obere Ecke des Koordinatensystems, was für eine gute Trennschärfe der Scores im Gegensatz zum SRS spricht. Die Fläche unterhalb der ROC-Kurven erwies sich für den SSS am größten, gefolgt vom SDS. Für den SRS errechnete sich die kleinste Fläche unter der Kurve (Tabelle 10).

Tabelle 10: Fläche unterhalb der ROC-Kurve für die Parameter Summed Stress Score (SSS), Summed Rest Score (SRS) und Summed Difference Score (SDS).

Parameter	Fläche unterhalb der ROC-Kurve
SSS	0,93
SRS	0,74
SDS	0,87

Eine Möglichkeit, um den optimalen Schwellenwert der einzelnen Parameter quantitativ zu bestimmen, ist der sogenannte Youden Index (J), der über die folgende Formel berechnet wird:

$$\text{Youden-Index (J)} = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$$

Der Youden-Index zeigt keine Abhängigkeit von der Prävalenz einer Erkrankung, da er aus den beiden Kenngrößen Sensitivität und Spezifität konstruiert ist. Seine Werte rangieren zwischen 0 und 1, wobei 0 einen offenkundig wertlosen Test und 1 einen absolut fehlerfreien Test charakterisiert. Er ist außerdem unabhängig von der relativen und absoluten Größe der beiden Patientengruppen [144].

Tabelle 11: Oben: Youden Indices (J) für verschiedene Summed Stress Scores (SSS). SSS < 4 bedeutet zum Beispiel, daß SSS-Werte von 0-3 nicht pathologisch, Werte ≥ 4 als pathologisch gewertet werden. Unten: Youden Indices für verschiedene Summed Difference Scores (SDS).

SSS <	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
J	0,5	0,7	0,7	0,8	0,6	0,4	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,0	0,0

SDS <	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
J	0,4	0,7	0,7	0,5	0,3	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Tabelle 11 zeigt die Youden-Indices für die verschiedenen Summed Stress Scores (oben) sowie für die verschiedenen Summed Difference Scores (unten). Dabei zeigt ein SSS < 4 (MPS mit einem SSS ≥ 4 wurden pathologisch bewertet, MPS mit SSS von 0-3 wurden als normal angesehen) mit 0,8 den höchsten Wert und damit die beste Trennschärfe zwischen den beiden Patientenkollektiven mit und ohne KE. Die Summed Difference Scores < 2 bzw. < 3 zeigen mit 0,7 ebenfalls noch einen hohen Wert mit guter Trennschärfe.

Die Verschiebung des Schwellenwertes in Richtung eines höheren Wertes hätte für beide Scores eine Erhöhung der Spezifität des Tests zur Folge, die Sensitivität verringerte sich allerdings deutlicher. Da die MPS in diesem Fall ein Screeningtest ist, sollte ein Wert gewählt werden, der eine möglichst hohe Sensitivität und vor allem eine möglichst geringe Anzahl falsch negativer Entscheidungen zuläßt. In diesem Zusammenhang kommt dem negativ prädiktiven Wert (NPW) eine besondere Bedeutung zu.

Der SRS wurde aufgrund der Ergebnisse nicht weiter als möglicher Schwellenwert verfolgt.

3.2.4.3. Gütekriterien für den Summed Stress Score

Die Abbildungen 10-12 zeigen die Gütekriterien Sensitivität, Spezifität, Treffsicherheit sowie positiv und negativ prädiktiver Wert für die einzelnen Summed Stress Scores (SSS) im Vergleich zu den aufgetretenen kardialen Ereignissen (Tabelle 12).

Bei einem optimierten SSS < 4 ergab sich eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 84%. Der negativ prädiktive Wert von 98% für einen SSS < 4 machte ein kardiales Ereignis innerhalb der nächsten 12 Monate bei unauffälliger Myokard-Perfusions-Szintigraphie sehr unwahrscheinlich (2%).

Tabelle 12: Korrelation des Summed Stress Scores (SSS) mit den aufgetretenen kardialen Ereignissen (KE)

MPS	KE		Σ
	Ja	Nein	
SSS \geq 4	9	8	17
SSS 0-3	1	59	60
Σ	10	67	n = 77

Abbildung 10: Die Gütekriterien Sensitivität (Sens) und Spezifität (Spez) für verschiedene Summed Stress Scores (SSS).

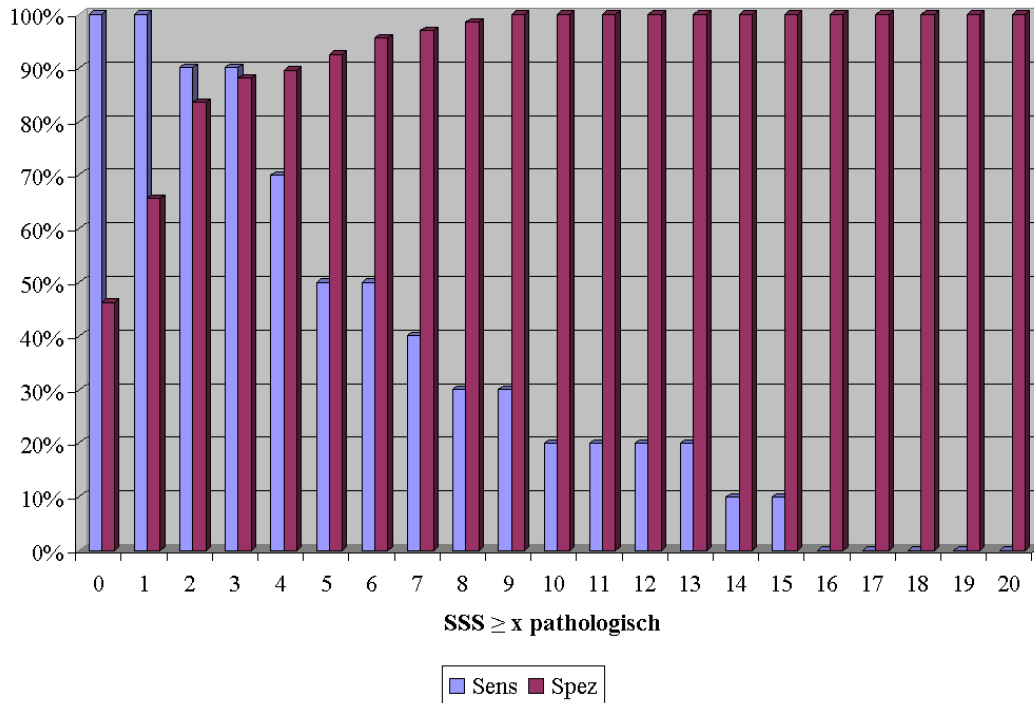


Abbildung 11: Die Gütekriterien positiv (PPW) und negativ (NPW) prädiktiver Wert für verschiedene Summed Stress Scores (SSS).

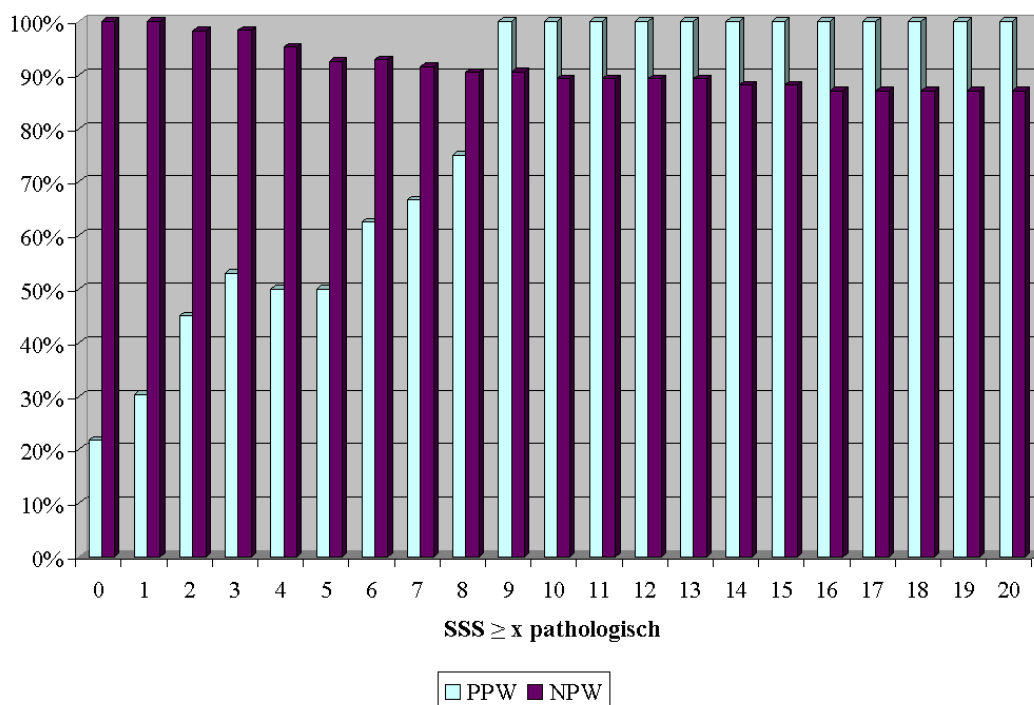
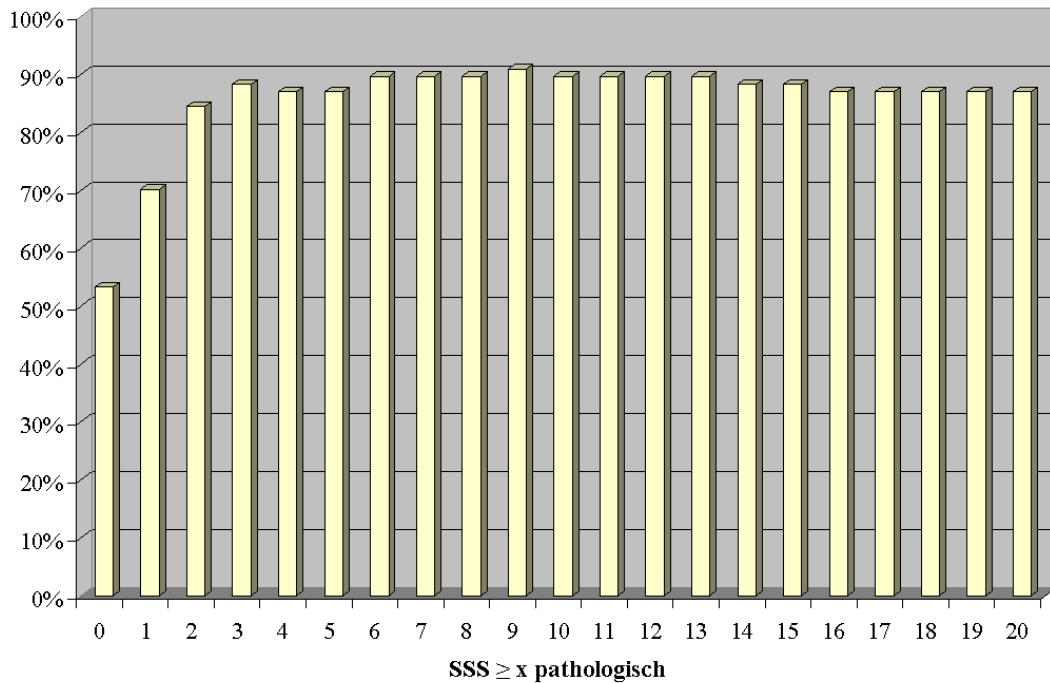


Abbildung 12: Das Gütekriterium Treffsicherheit (TS) für verschiedene Summed Stress Scores (SSS).



3.2.4.4. Gütekriterien für den Summed Difference Score

Analog zu 3.2.4.3 zeigen die Abbildungen 13-15 zeigen die Gütekriterien Sensitivität, Spezifität, Treffsicherheit sowie positiv und negativ prädiktiver Wert für die einzelnen Summed Difference Scores (SDS) im Vergleich zu den aufgetretenen kardialen Ereignissen (Tabelle 13).

Bei einem optimierten $SDS < 3$ ergab sich eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 88%. Der negativ prädiktive Wert von 97% für einen $SDS < 3$ machte ein kardiales Ereignis innerhalb der nächsten 12 Monate bei unauffälliger Myokard-Perfusions-Szintigraphie ebenfalls sehr unwahrscheinlich (3%).

Tabelle 13: Korrelation des Summed Difference Scores (SDS) mit den aufgetretenen kardialen Ereignissen (KE)

MPS	KE		Σ
	Ja	Nein	
SDS ≥ 3	8	8	16
SDS 0-2	2	59	61
Σ	10	67	n = 77

Abbildung 13: Die Gütekriterien Sensitivität (Sens) und Spezifität (Spez) für verschiedene SDS.

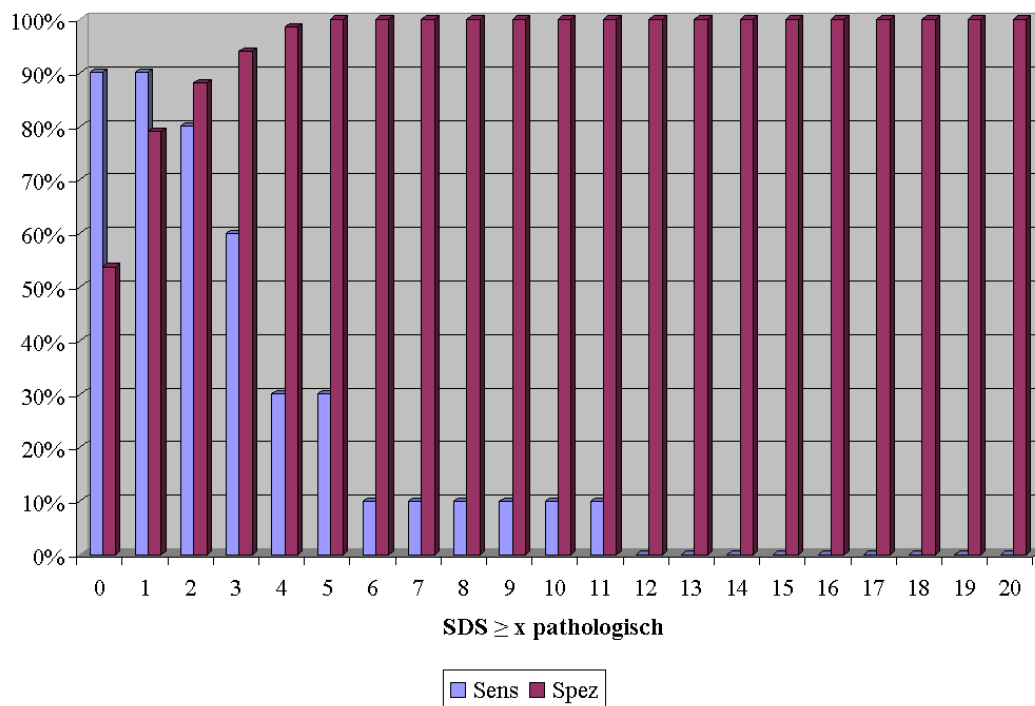


Abbildung 14: Die Gütekriterien positiv (PPW) und negativer (NPW) prädiktiver Wert für verschiedene SDS.

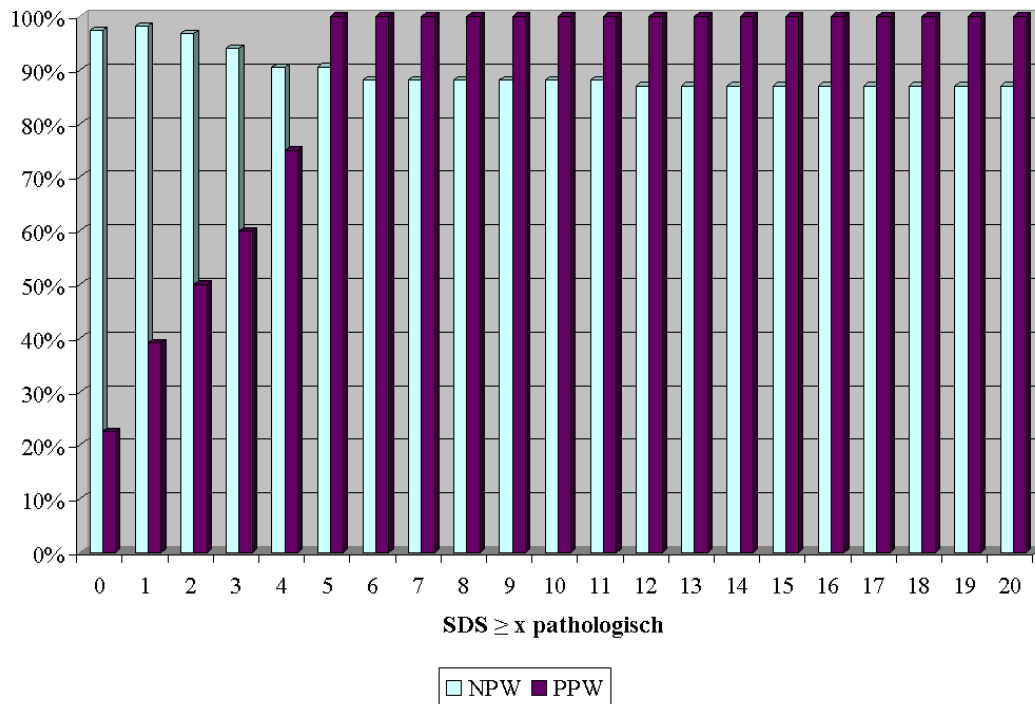
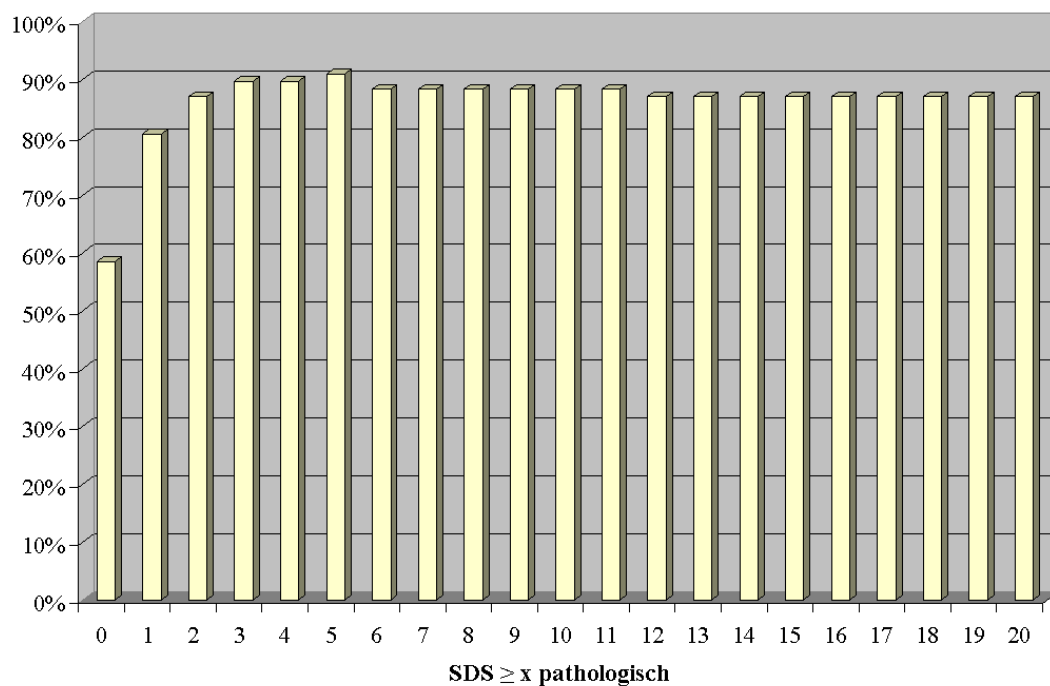


Abbildung 15: Das Gütekriterium Treffsicherheit (TS) für verschiedene SDS.



3.2.4.5. Schwellenwert für die Myokard-Perfusions-Szintigraphie

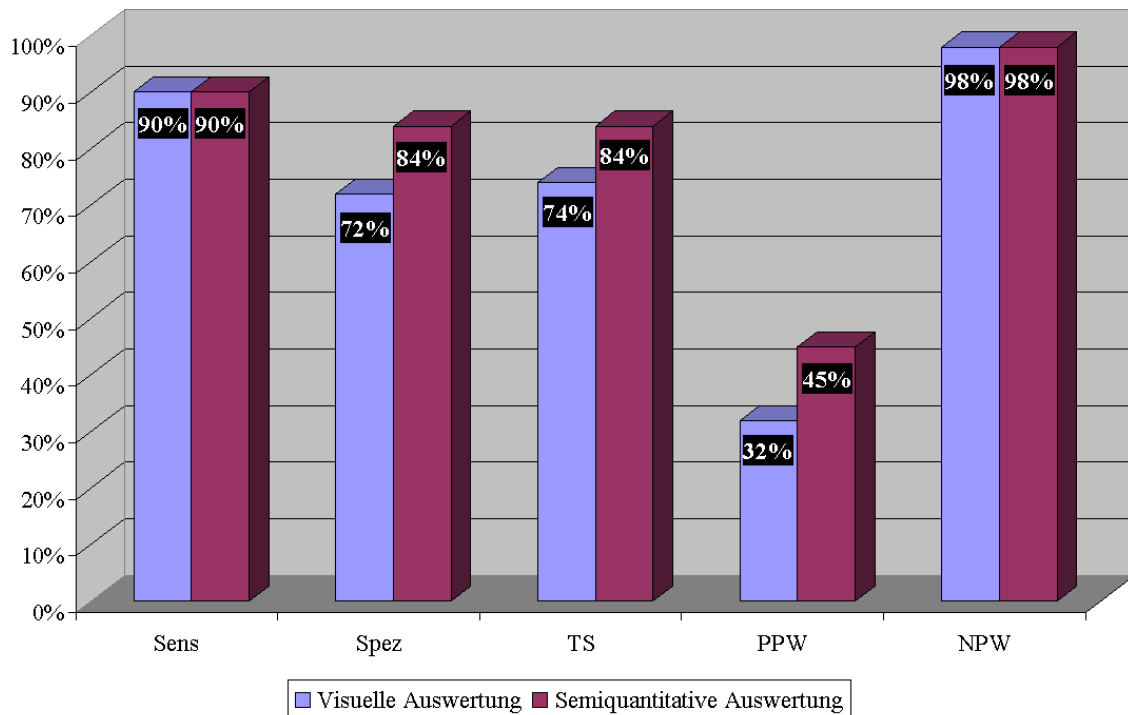
In 3.2.4.3. und 3.2.4.4. wurden Summed Stress Score (SSS) und Summed Difference Score (SDS) ausführlich auf ihre Qualität als Trennwert für optimierte Werte ($SSS < 4$ und $SDS < 3$) überprüft. Der $SSS < 4$ bot die besten Testeigenschaften und wurde deshalb für die weiteren szintigraphischen Auswertungen zugrunde gelegt. Eine Myokard-Perfusions-Szintigraphie mit einem $SSS \geq 4$ wurde demnach als pathologisch für die Entwicklung eines KE innerhalb der nächsten 12 Monate bewertet, eine Myokard-Perfusions-Szintigraphie mit SSS von 0-3 als unauffällig betrachtet.

3.2.5. Vergleich der qualitativen Befundung mit der semiquantitativ-visuellen Auswertung der Myokardszintigramme

3.2.5.1. Vergleich der Ergebnisse beider Auswertemethoden

Beide Auswertemethoden, ob qualitativ oder semiquantitativ-visuell, konnten 9 von 10 Patienten, denen im 12-Monats-Intervall ein KE widerfuhr, durch ein positives Myokardszintigramm bei Belastung identifizieren, die Sensitivität errechnete sich mit 90% für beide Methoden gleich hoch. Semiquantitativ-visuell diagnostizierten die beiden Untersucher jedoch weniger Myokardszintigramme falsch positiv, was die Spezifität und Treffsicherheit sowie den positiven prädiktiven Wert im Vergleich zur qualitativen Methode erhöhte (Abbildung 16).

Abbildung 16: Vergleich der visuellen Auswertung mit der semiquantitativ-visuellen Befundung der Myokard-Perfusions-Szintigraphie. Sens: Sensitivität, Spez: Spezifität, TS: Treffsicherheit, PPW: positiv prädiktiver Wert, NPW: negativ prädiktiver Wert.



3.2.5.2. Interobserver – Variabilität

Die Übereinstimmung der beiden Untersucher bezüglich der Interpretation einer Untersuchungsmethode, also qualitativer Befundung und semiquantitativ-visueller Befundung, lässt sich durch die Interobserver-Variabilität und den Kappa-Wert ausgedrücken. Letzterer ergibt sich aus der Übereinstimmung der Entscheidung „pathologische Myokard-Perfusions-Szintigraphie“ oder „normale Myokard-Perfusions-Szintigraphie“ nach Abzug der aus reiner Wahrscheinlichkeit übereinstimmenden Befunde. Kappa-Werte größer gleich 0,61 werden als gute Übereinstimmung unter den Beurteilern gewertet [32].

Insgesamt wurden 206 Myokard-Perfusions-Szintigraphien qualitativ sowie 214 semiquantitativ-visuell von beiden Untersuchern ausgewertet. Für die semiquantitativ-visuelle Auswertung errechnete sich ein Kappa von 0,66. Die rein qualitative

Auswertung („pathologisch“/„normal“) zeigte mit einem Kappa von 0,74 eine diskret bessere Übereinstimmung der Untersucher-Ergebnisse.

Beide Methoden zeigten insgesamt eine geringe Interobserver-Variabilität (Tabellen 14 und 15), so daß man von gut reproduzierbaren Ergebnissen auch verschiedener Befunder ausgehen konnte.

Tabelle 14: Interobserver-Variabilität für die semiquantitativ-visuelle Befundung der Myokard-Perfusions-Szintigraphie. SSS: Summed Stress Score.

Untersucher 1	Untersucher 2		Σ
	SSS < 4	SSS ≥ 4	
SSS 0-3	158	9	167
SSS ≥ 4	15	32	47
Σ	173	41	n = 214
Kappa	0,66		

Tabelle 15: Interobserver-Variabilität für die qualitative Befundung der Myokard-Perfusions-Szintigraphie.

Untersucher 1	Untersucher 2		Σ
	„normal“	„pathologisch“	
„normal“	108	6	114
„pathologisch“	20	72	92
Σ	128	78	n = 206
Kappa	0,74		

3.2.5. Korrelation des Summed Stress Scores mit patientenspezifischen Parametern

In wie weit der Parameter Summed Stress Score (SSS) von patientenspezifischen Daten wie Alter und Geschlecht oder dem Zeitpunkt nach Herztransplantation abhängig ist, sollte im Folgenden untersucht werden.

Abbildung 17 zeigt die prozentuale Verteilung des SSS getrennt für Männer und Frauen. Dabei wiesen die weiblichen Patienten im vorliegenden Kollektiv keine SSS-Werte > 9 auf. Dies führte zu einem signifikanten Unterschied zwischen den Summed Stress Scores männlicher und weiblicher Patienten ($p = 0,03$). Das Durchschnittsalter männlicher und weiblicher Patienten war nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 16).

Abbildung 17: Prozentualer Anteil der einzelnen Summed Stress Scores (SSS) bei männlichen und weiblichen Patienten.

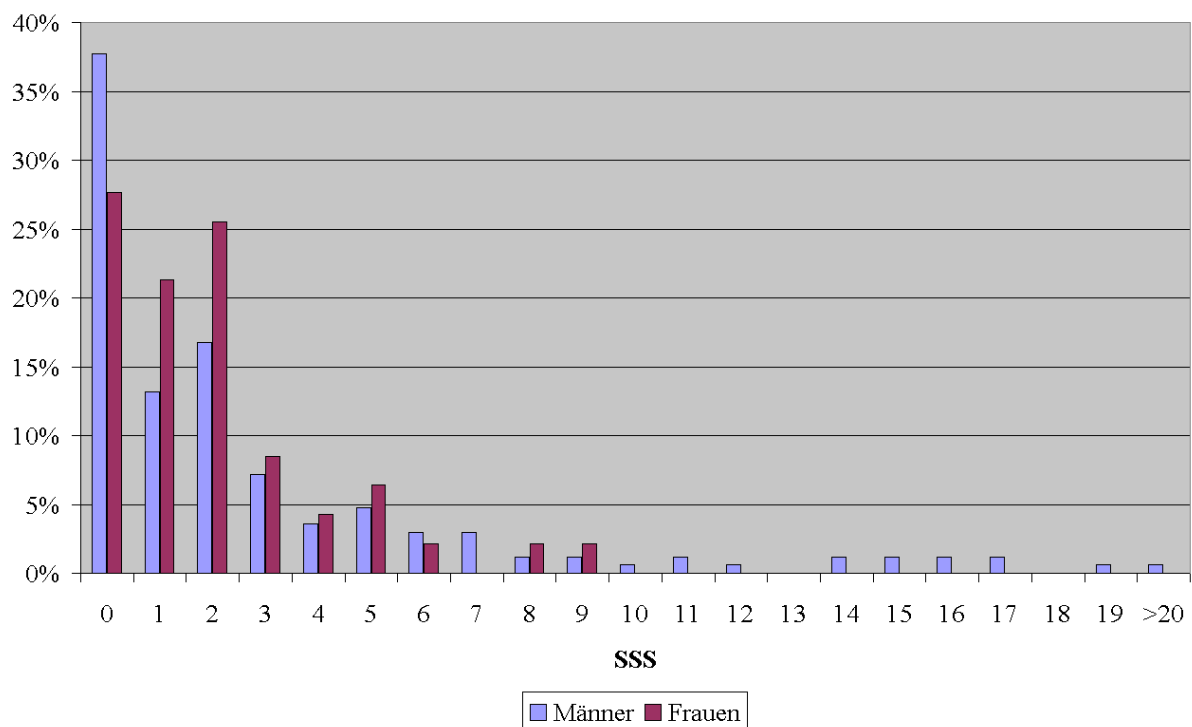


Tabelle 16: Vergleich von Summed Stress Score (SSS), Alter und Zeitpunkt nach Herztransplantation (HTX) weiblicher und männlicher Patienten.

	Patienten		p =
	männlich	weiblich	
SSS	3 ± 5,1 [0-42]	2 ± 2,1 [0-9]	0,03
Alter (Jahre)	61 ± 2,8 [24-68]	54 ± 9,2 [28-73]	0,75
Zeitpunkt nach HTX (Jahre)	6,6 ± 3,4 [0,2-14,4]	7,0 ± 3,8 [1,0-13,0]	0,69

Die folgenden Abbildungen zeigen Korrelationen zwischen dem SSS und dem Patientenalter (Abbildung 18) sowie dem SSS und dem Zeitpunkt nach Transplantation (Abbildung 19).

Abbildung 18: Korrelation des Summed Stress Score (SSS) mit dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung.

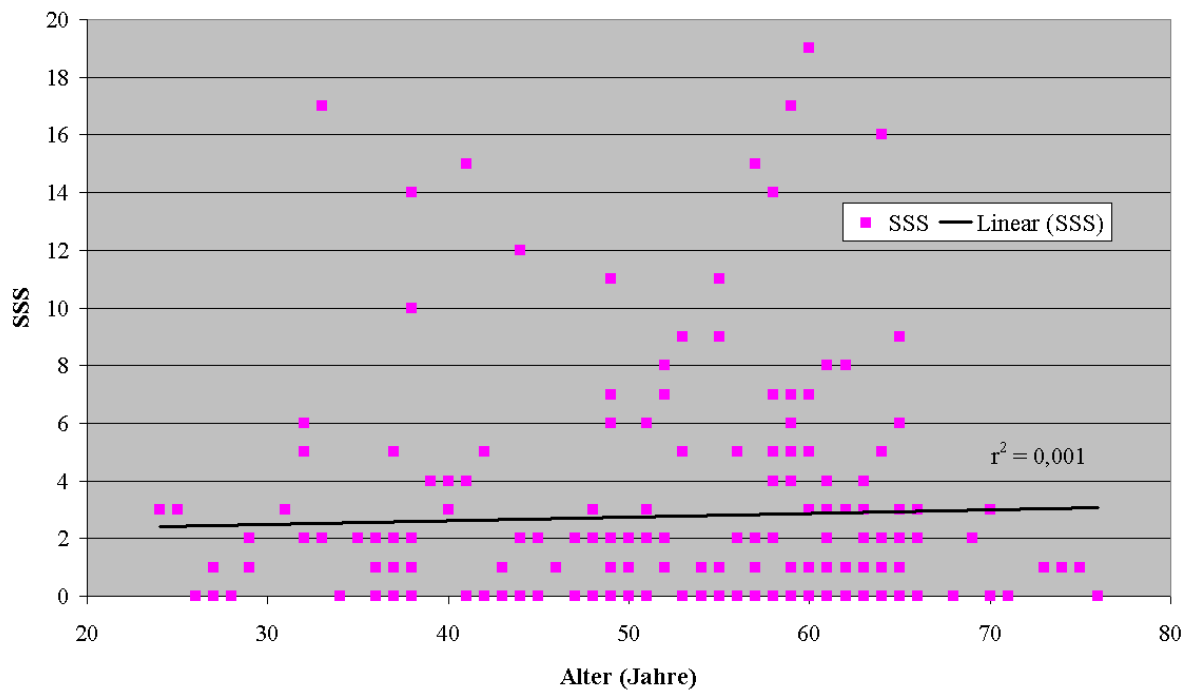
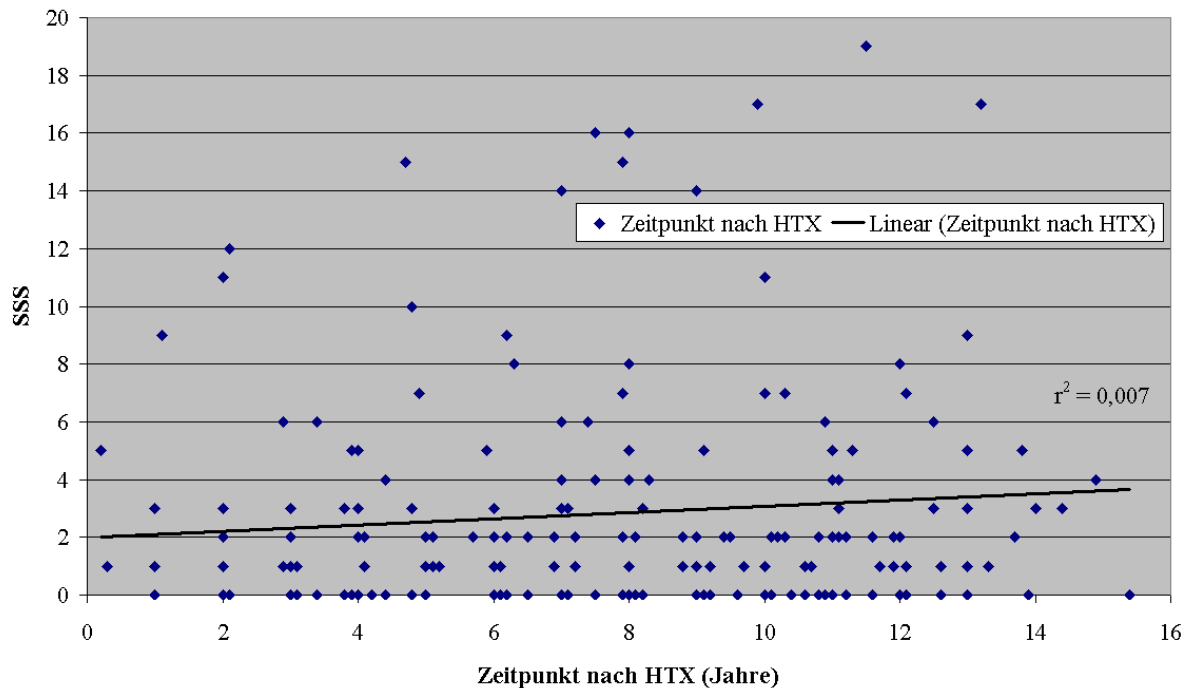


Abbildung 19: Korrelation des Summed Stress Score (SSS) mit dem Zeitpunkt nach Herztransplantation (HTX).



Der SSS zeigt keinen signifikanten Anstieg mit zunehmendem Patientenalter. Eine Korrelation des SSS mit dem Zeitpunkt nach Transplantation konnte bei einem Bestimmtheitsmaß von 0,007 ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

3.2.6. Korrelation der Myokard-Perfusions-Szintigraphie mit der Koronarangiographie

In 63 Fällen wurden parallel zur Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) Koronarangiographien (KA) durchgeführt. Alle Patienten mit Koronarstenosen $\geq 75\%$ wurden auch szintigraphisch als pathologisch gewertet (Tabelle 18). Stenosen mit einer Lumeneinengung $\geq 50\%$ waren in 9 von 11 Fällen szintigraphisch auffällig, in 2 Fällen zeigte eine Gefäßstenose $\geq 50\%$ kein Perfusionsdefizit (Tabelle 17).

Tabelle 17: Verhalten des Summed Stress Score (SSS) bei Koronarstenosen $\geq 50\%$ und $< 50\%$

	Koronarstenose		Σ
	$\geq 50\%$	$< 50\%$	
SSS ≥ 4	9	7	16
SSS 0-3	2	45	47
Σ	11	52	n = 63

Tabelle 18: Verhalten des Summed Stress Score (SSS) bei Koronarstenosen $\geq 75\%$ und $< 75\%$

	Koronarstenose		Σ
	$\geq 75\%$	$< 75\%$	
SSS ≥ 4	3	13	16
SSS 0-3	0	47	47
Σ	3	60	n = 63

Daraus errechnete sich für die MPS im Vergleich mit der KA (Stenosen $\geq 50\%$) eine Sensitivität von 82%, der negativ prädiktive Wert lag bei 96%. Im Vergleich zu koronarangiographisch detektierten Gefäßstenosen $\geq 75\%$ erhielt man eine Sensitivität der MPS von 100% bei einer Spezifität von 78% und einen negativ prädiktiven Wert von 100% (Tabelle 19).

Tabelle 19: Gütekriterien der Myokard-Perfusions-Szintigraphie mit einem Summed Stress Score (SSS) ≥ 4 (pathologisch) als Entscheidungsschwelle im Vergleich zur Koronarangiographie. PPW: positiv prädiktiver Wert, NPW: negativ prädiktiver Wert.

SSS	Koronarstenose	
	$\geq 50\%$	$\geq 75\%$
Sensitivität	82% (9/11)	100% (3/3)
Spezifität	87% (45/52)	78% (47/60)
Treffsicherheit	86% (54/63)	79% (50/63)
PPW	56% (9/16)	19% (3/16)
NPW	96% (45/47)	100% (47/47)

Demgegenüber konnten für einen Summed Difference Score (SDS) ≥ 3 Stenosen mit einer Lumeneinengung $\geq 50\%$ nur in 8 von 11 Fällen szintigraphisch auffällig befundet werden. Hier zeigte in 3 Fällen eine Gefäßstenose $\geq 50\%$ kein Perfusionsdefizit (Tabelle 20). Nur 2 von 3 Patienten mit Koronarstenosen $\geq 75\%$ wurden auch szintigraphisch als pathologisch gewertet (Tabelle 21).

Tabelle 20: Verhalten des Summed Difference Score (SDS) bei Koronarstenosen $\geq 50\%$ und $< 50\%$

	Koronarstenose		Σ
	$\geq 50\%$	$< 50\%$	
SDS ≥ 3	8	8	16
SDS 0-2	3	44	47
Σ	11	52	n = 63

Tabelle 21: Verhalten des Summed Difference Score (SDS) bei Koronarstenosen $\geq 75\%$ und $< 75\%$

	Koronarstenose		Σ
	$\geq 75\%$	$< 75\%$	
SDS ≥ 3	2	14	16
SDS 0-2	1	46	47
Σ	3	60	n = 63

Entsprechend errechneten sich für die MPS im Vergleich mit der KA (Stenosen $\geq 50\%$) für den SDS ≥ 3 als Entscheidungsschwelle eine Sensitivität von 73%, der negativ prädiktive Wert lag bei 94%. Im Vergleich zu koronarangiographisch detektierten Gefäßstenosen $\geq 75\%$ erhielt man eine Sensitivität der MPS von 67% bei einer Spezifität von 77% und einem negativ prädiktiven Wert von 98% (Tabelle 22).

Tabelle 22: Gütekriterien der Myokard-Perfusions-Szintigraphie mit einem Summed Difference Score (SDS) ≥ 3 (pathologisch) als Entscheidungsschwelle im Vergleich zur Koronarangiographie. PPW: positiv prädiktiver Wert, NPW: negativ prädiktiver Wert.

SDS	Koronarstenose	
	$\geq 50\%$	$\geq 75\%$
Sensitivität	73% (8/11)	67% (2/3)
Spezifität	85% (44/52)	77% (46/60)
Treffsicherheit	83% (52/63)	76% (48/63)
PPW	50% (8/16)	13% (2/16)
NPW	94% (44/47)	98% (46/47)

3.3. Ergebnisse der First-Pass Radionuklidventrikulographie

3.3.1. Untersuchungsverlauf

Die Tabellen 23 und 24 zeigen getrennt für männliche und weibliche Patienten die Zeitpunkte der im Beobachtungszeitraum durchgeführten First-Pass Radionuklidventrikulographie (FP-RNV) in Korrelation zum Zeitpunkt nach Herztransplantation. Analog zur Auswertung der Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) wurde pro Patient nur die im Beobachtungszeitraum als erstes durchgeführte komplette Untersuchung (Ruhe + Belastung) bewertet oder diejenige Untersuchung, die direkt mit einer Koronarangiographie korreliert werden konnte. Trat bei einem Patienten ein kardiales Ereignis auf, wurde die im 12-Monats-Intervall vor Auftreten des Ereignisses durchgeführte Untersuchung bewertet. Bei Auftreten mehrerer kardialer Ereignisse pro Patient wurde nur das erste Ereignis in die Untersuchung aufgenommen.

Tabelle 23: Zusammenstellung der durchgeführten First-Pass Radionuklidventrikulographien (FP-RNV) zum Zeitpunkt nach Herztransplantation (HTX): Männer.

Pat.-Nr.	Zeitpunkt nach HTX (Jahre)															
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14	14-15	15-16
1							■R	■								
2												■	■			
3								■R	■							
4					■											
5						■										
6												■	■			
7												■	■B			
8									■B							
9															■R	■
10													■R			
11							■									
12			■	■	■											
13										■						
14										■						
15										■B						
16					■											
17										■						
18											■	■R				
19					■											
20													■R	■	■	

Tabelle 24: Zusammenstellung der durchgeführten First-Pass Radionuklid-ventrikulographien (FP-RNV) zum Zeitpunkt nach Herztransplantation (HTX): Frauen.

Pat.-Nr.	Zeitpunkt nach HTX (Jahre)															
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10	10-11	11-12	12-13	13-14	14-15	15-16
53																
54																
55																
56																
57																
58																
59																
60																
61																
62																
63																
64																
65																
66																
67																
68																

■ = gewertete FP-RNV, ■ = aufgetretenes kardiales Ereignis, ■ = weitere nicht gewertete FP-RNV bzw. nur Ruhe- (R) oder Belastungsuntersuchung (B), ■ = parallel zur FP-RNV durchgeführte Koronarangiographie.

3.3.2. Dobutaminbelastung

Die Injektion des Radiopharmazeutikums ^{99m}Tc -MIBI erfolgte bei 49 der 60 Patienten (82%) nach Erreichen des vorgegebenen Endpunktes (2.2.1). Bei neun Patienten mußte die Dobutaminbelastung vorzeitig abgebrochen werden. Gründe hierfür waren: starke Nausea sowie fehlender Frequenzanstieg bei guter Inotropiesteigerung. Signifikante Erregungsrückbildungsstörungen oder typische Angina pectoris – Beschwerden traten nicht auf.

3.3.3. Ergebnisse für die LVEF

Analog zur Myokard-Perfusions-Szintigraphie mußte für die First-Pass Radionuklidventrikulographie (FP-RNV) ein Schwellenwert gefunden werden, der eine Trennung zwischen den Patientenkollektiven mit und ohne kardialen Ereignis (KE) ermöglichte.

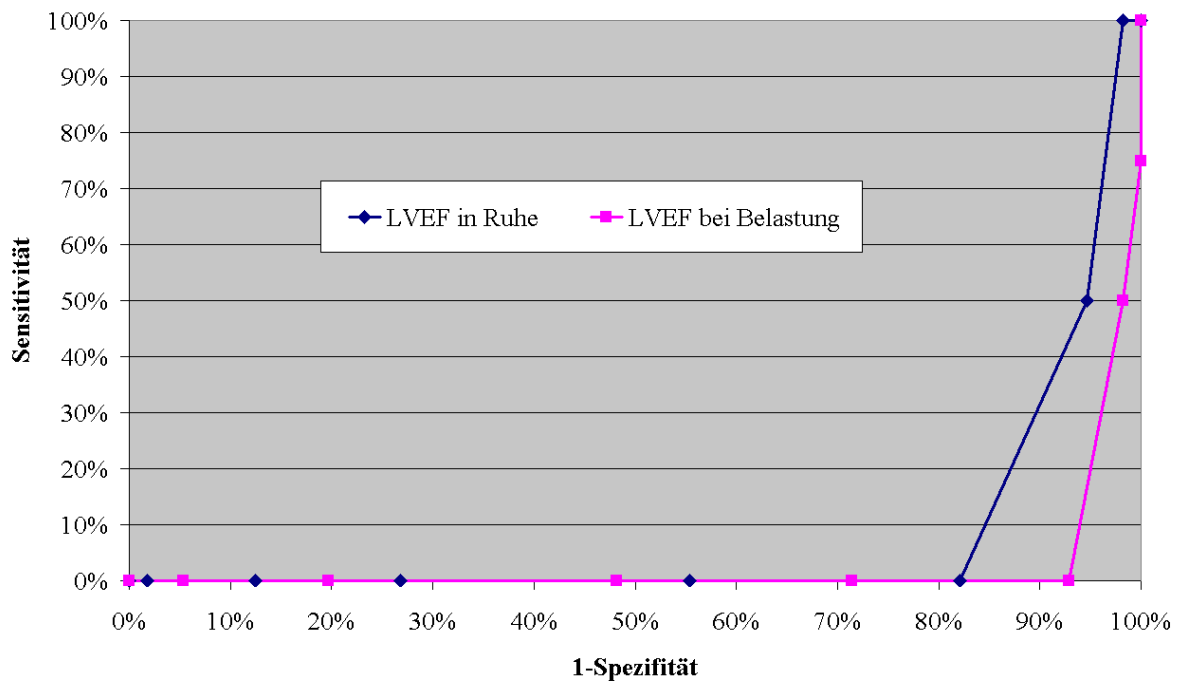
Insgesamt konnte bei 60 Patienten eine kombinierte FP-RNV mit Ruhe- und Belastungsuntersuchung durchgeführt werden. Die durchschnittliche LVEF in Ruhe betrug 60%, bei Belastung 63%. Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 4 kardiale Ereignisse registriert, in deren Vorfeld eine FP-RNV durchgeführt wurde (Tabelle 25).

Tabelle 25: Patienten mit kardialen Ereignissen (KE) in Korrelation mit der LVEF in Ruhe und bei Belastung

	Alter	Zeitpunkt nach HTX [Jahre]	LVEF [%] Ruhe	LVEF [%] Belastung	KE
Patient 1, männlich	41	4,4	51	50	PTCA
Patient 2, männlich	34	13,2	46	48	PTCA
Patient 3, männlich	63	12,0	48	41	PTCA
Patient 4, männlich	59	9,0	54	53	PTCA

Abbildung 20 zeigt die ROC-Kurven für die LVEF in Ruhe und bei Belastung. Beide Kurven weisen visuell in die rechte untere Ecke, was für eine kleine „Area under the curve“ und damit für eine schlechte und nicht lineare Korrelation der LVEF mit dem Summed Stress Score zwischen den beiden Patientenkollektiven mit und ohne KE spricht. Zu beachten ist hier die geringe Anzahl an KE.

Abbildung 20: ROC-Kurve für die LVEF in Ruhe und bei Belastung



Betrachtet man sich die Verteilungen der Ruhe- sowie der Belastungs-LVEF, so zeigt sich, daß im vorliegenden Patientenkollektiv ausschließlich Patienten mit einer LVEF < 55% - sowohl in Ruhe als auch bei Belastung - im Nachbeobachtungszeitraum von 12 Monaten ein kardiales Ereignis entwickelten (Abbildungen 21 und 22).

Der Schwellenwert der LVEF zur Trennung „kranker“ und „nicht kranker“ Patienten wurde unter Berücksichtigung dieser Verteilung und in Analogie zu den in der Literatur angegebenen Normwerten für die nachfolgenden Auswertungen sowohl für die Ruhe- als auch für die Belastungsuntersuchung auf 55% festgelegt.

Abbildung 21: Anzahl der Patienten mit und ohne kardialem Ereignis (KE) für verschiedene LVEF-Werte: Belastung

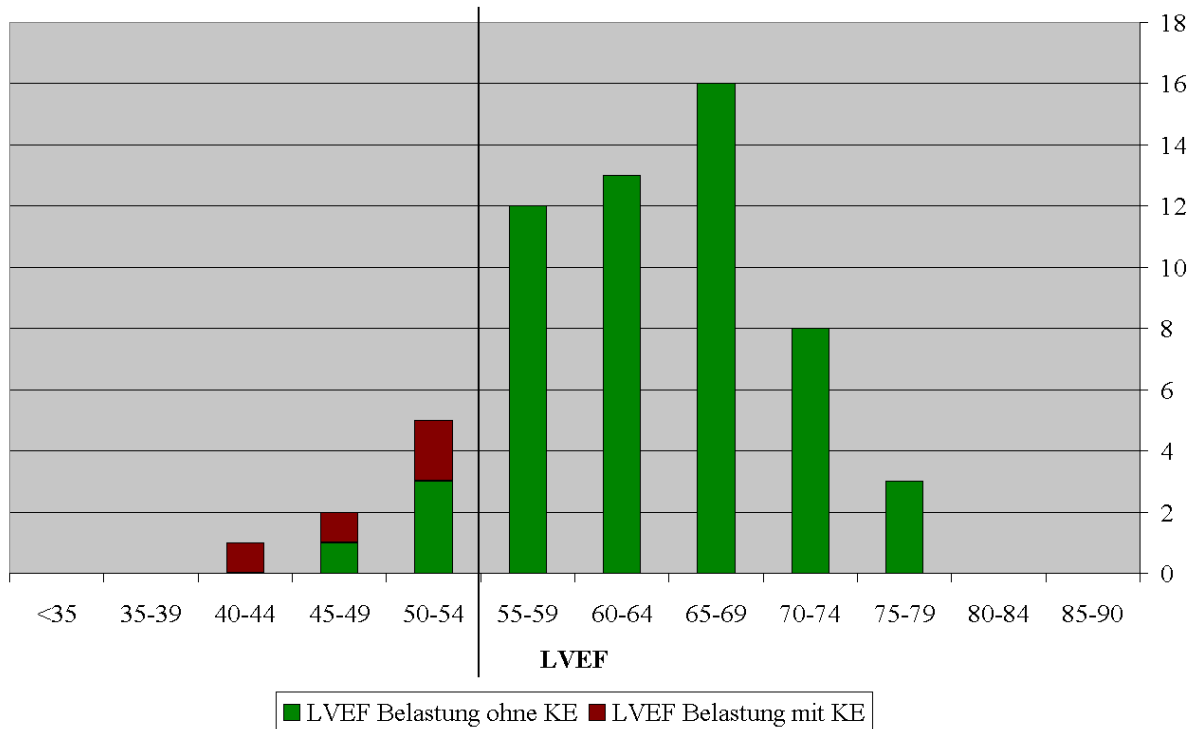
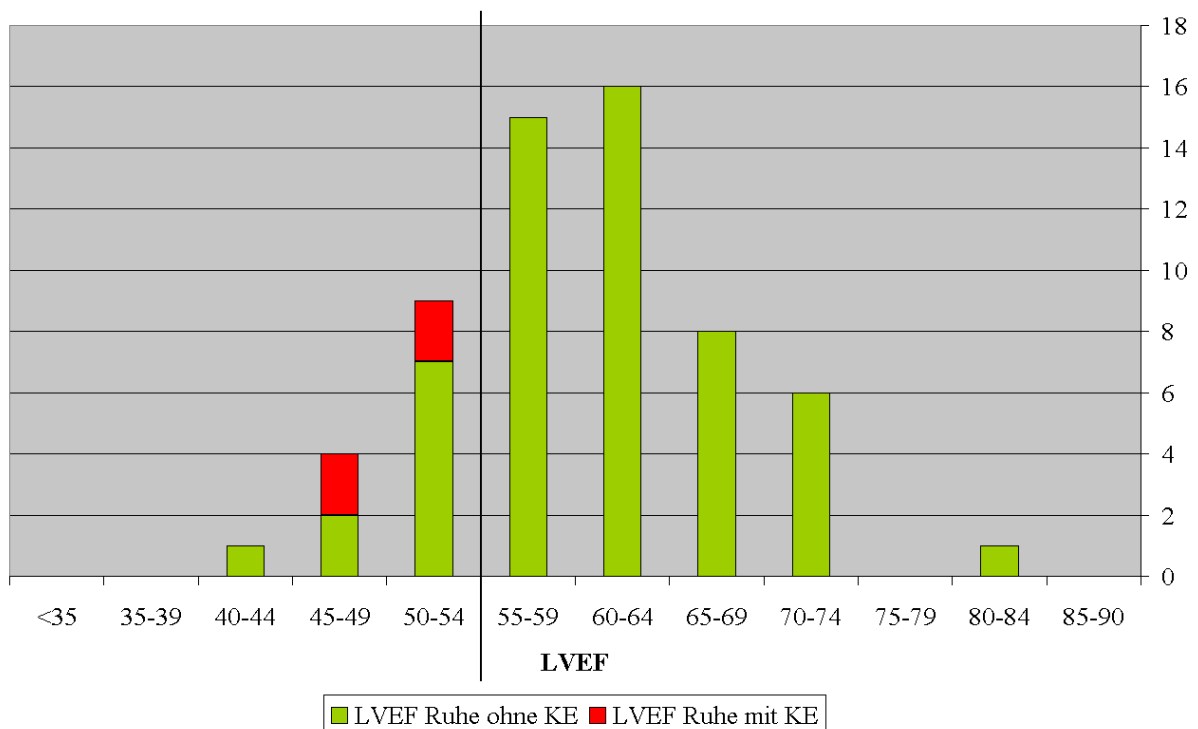


Abbildung 22: Anzahl der Patienten mit und ohne kardialem Ereignis (KE) für verschiedene LVEF-Werte: Ruhe



3.3.4. Korrelation der First-Pass Radionuklidventrikulographie mit den kardialen Ereignissen

52 von 56 Patienten ohne kardiale Ereignisse (KE) wiesen bei Belastung und 46 von 56 Patienten ohne KE wiesen in Ruhe eine LVEF $\geq 55\%$ auf. Wie in 3.3.3 bereits beschrieben, zeigten alle 4 Patienten, die in den folgenden 12-Monaten ein KE entwickelten, eine LVEF $< 55\%$ (Tabellen 26 und 27).

Tabelle 26: Verhalten der LVEF bei Belastung für Patienten mit und ohne kardialem Ereignis (KE).

FP-RNV Belastung	KE		Σ
	Ja	Nein	
LVEF ≥ 55	0	52	52
LVEF < 55	4	4	8
Σ	4	56	n = 60

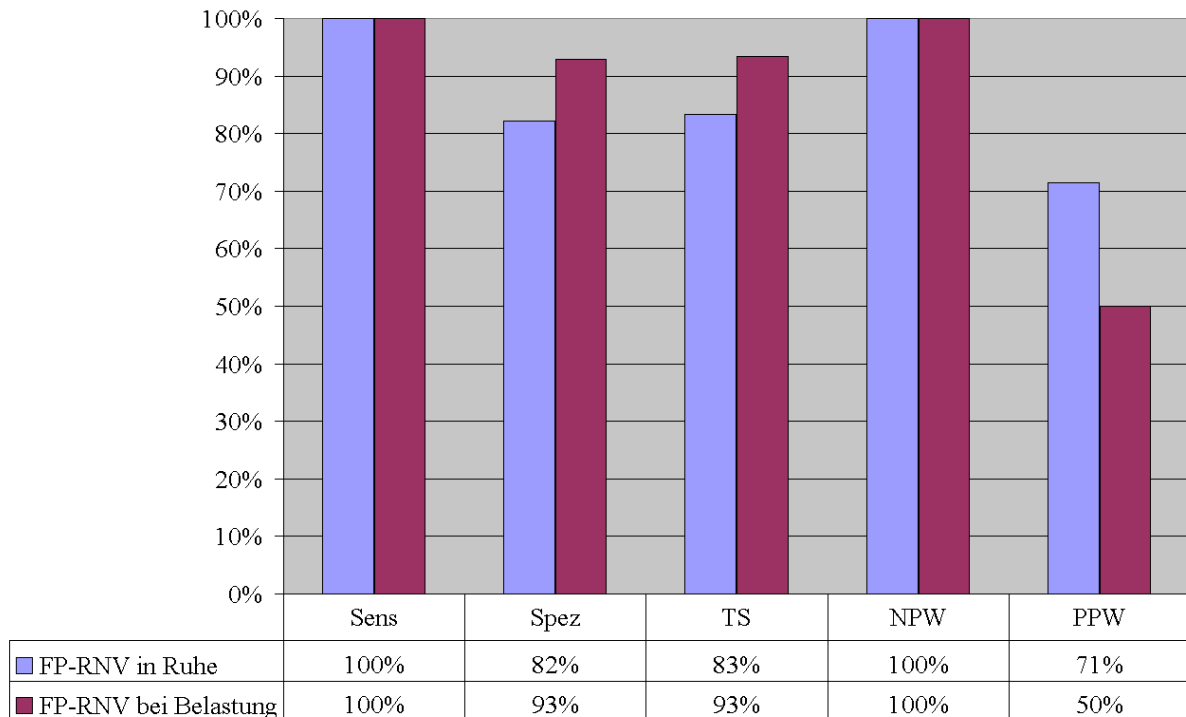
Tabelle 27: Verhalten der LVEF in Ruhe für Patienten mit und ohne kardialem Ereignis (KE).

FP-RNV Ruhe	KE		Σ
	Ja	Nein	
LVEF ≥ 55	0	46	46
LVEF < 55	4	10	14
Σ	4	56	n = 60

Daraus resultierten rechnerisch sowohl für die Belastungs- als auch für die Ruheuntersuchung Sensitivitäten sowie negativ prädiktive Werte von 100%. Die

Belastungsuntersuchung zeigte jedoch im Vergleich zur Ruheuntersuchung eine höhere Spezifität bei insgesamt höherer Treffsicherheit (Abbildung 23).

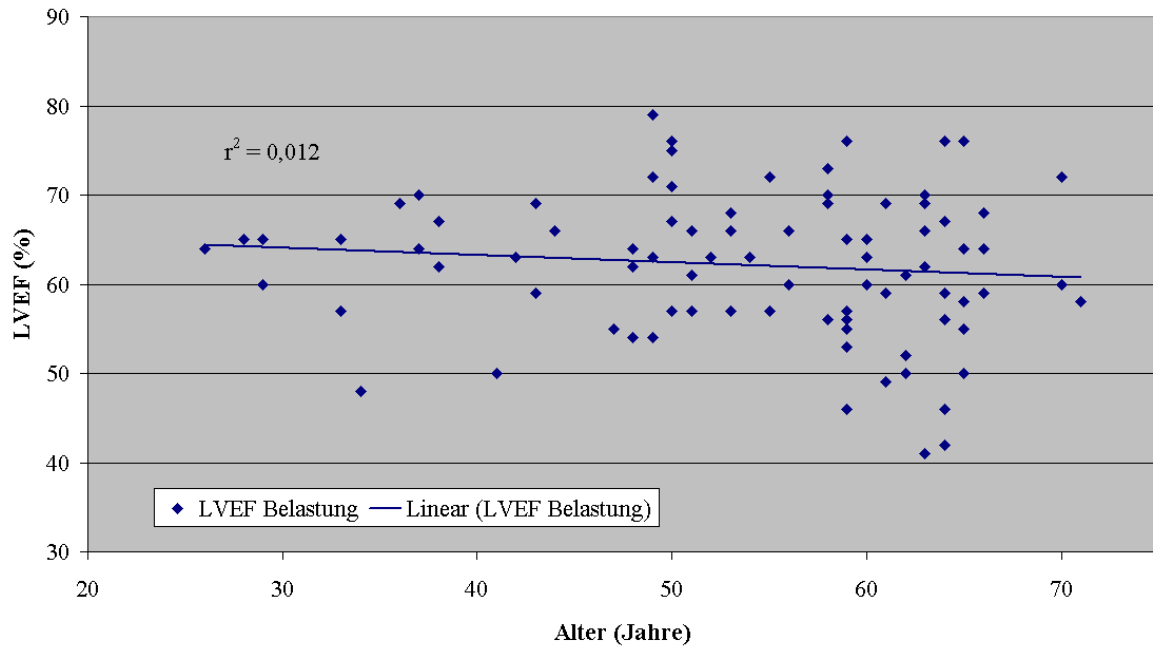
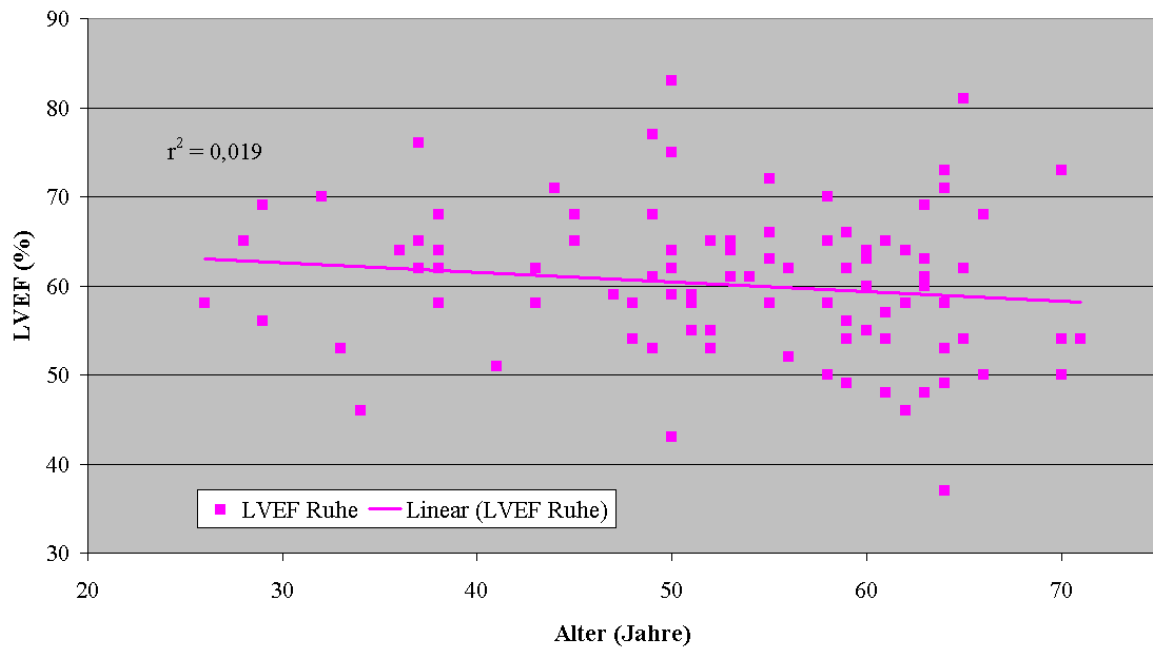
Abbildung 23: Gütekriterien der First-Pass Radionuklid Ventrikulographie (FP-RNV) in Ruhe und bei Belastung. Sens: Sensitivität, Spez: Spezifität, TS: Treffsicherheit, NPW: negativ prädiktiver Wert, PPW: positiv prädiktiver Wert.



3.3.5. Korrelation der LVEF mit patientenspezifischen Parametern

Analog zur Myokard-Perfusions-Szintigraphie wurde eine Abhängigkeit der LVEF von patientenspezifischen Parametern (Alter und Geschlecht) untersucht.

Es zeigte sich sowohl in Ruhe als auch bei Belastung eine diskrete Abnahme der LVEF mit zunehmendem Patientenalter. Eine signifikante Korrelation konnte bei einem Bestimmtheitsmaß der Regressionsgeraden von annähernd 0 nicht gefunden werden (Abbildungen 24 und 25).

Abbildung 24: Korrelation der LVEF mit dem Patientenalter: Belastung.**Abbildung 25: Korrelation der LVEF mit dem Patientenalter: Ruhe.**

Anders stellen sich die Ergebnisse bei der Korrelation der LVEF mit dem Geschlecht der Patienten dar. Während die LVEF bei Belastung keinen signifikanten Geschlechtsunterschied zeigte, wiesen männliche Patienten in Ruhe signifikant höhere LVEF-Werte auf als weibliche ($p < 0,01$) (Tabelle 28).

Tabelle 28: Korrelation der LVEF in Ruhe und bei Belastung mit dem Geschlecht der Patienten.

	Frauen (n = 14)	Männer (n = 46)	p
LVEF Ruhe	56 ± 6,4 [43;65]	62 ± 7,2 [48;83]	< 0,01
LVEF Belastung	61 ± 7,1 [49;70]	63 ± 7,3 [41;76]	0,38

3.3.6. Korrelation der First-Pass Radionuklidventrikulographie mit der Koronarangiographie

Die Befunde von 20 Koronarangiographien standen zur Korrelation mit der First-Pass Radionuklidventrikulographie (FP-RNV) zur Verfügung. Im Beobachtungszeitraum wurden 4 Stenosen $\geq 50\%$ registriert, die allesamt mit einer LVEF von $< 55\%$ sowohl in Ruhe als auch bei Belastung korrelierten. Nur 10 der 16 Patienten mit einer Gefäßstenose $< 50\%$ wiesen eine LVEF $\geq 55\%$ in Ruhe auf, während dies bei 14 von 16 Patienten bei Belastung der Fall war (Tabelle 29).

Tabelle 29: Vergleich der LVEF mit Koronarstenosen $\geq 50\%$.

Ruhe	Koronarstenosen		Σ
	$\geq 50\%$	$< 50\%$	
LVEF $< 55\%$	4	6	10
LVEF $\geq 55\%$	0	10	10
Σ	4	16	n = 20
Belastung	$\geq 50\%$	$< 50\%$	Σ
LVEF $< 55\%$	4	2	6
LVEF $\geq 55\%$	0	14	14
Σ	4	16	n = 20

Entsprechend zeigten sich sowohl für die Ruhe- als auch für die Belastungs-LVEF maximale Werte für Sensitivität und NPW von 100%, wenn man Koronarstenosen $\geq 50\%$ als Grenzwert für einen pathologischen Befund annahm. Wie schon bei der Korrelation mit den kardialen Ereignissen, zeigte sich die Belastungsuntersuchung spezifischer im Vergleich zur Ruheuntersuchung bei insgesamt erhöhter Treffsicherheit (Tabelle 30).

Tabelle 30: Gütekriterien der LVEF in Ruhe und bei Belastung im Vergleich zur Koronarangiographie (Stenosen $\geq 50\%$). PPW: positiv prädiktiver Wert, NPW: negativ prädiktiver Wert.

Koronarstenosen $\geq 50\%$	LVEF	
	Ruhe	Belastung
Sensitivität	100% (4/4)	100% (4/4)
Spezifität	63% (10/16)	88% (14/16)
Treffsicherheit	70% (14/20)	90% (18/20)
PPW	40% (4/10)	67% (4/6)
NPW	100% (10/10)	100% (14/14)

Wurde die Schwelle der KA für einen pathologischen Befund bei Stenosen $\geq 75\%$ gesetzt, fielen die Werte für Spezifität und positiv prädiktiver Wert ab (Tabellen 31 und 32).

Tabelle 31: Vergleich der LVEF mit Koronarstenosen $\geq 75\%$.

Ruhe	Koronarstenosen		Σ
	$\geq 75\%$	$< 75\%$	
LVEF $< 55\%$	2	8	10
LVEF $\geq 55\%$	0	10	10
Σ	2	18	n = 20
Belastung	$\geq 75\%$	$< 75\%$	Σ
LVEF $< 55\%$	2	4	6
LVEF $\geq 55\%$	0	14	14
Σ	2	18	n = 20

Tabelle 32: Gütekriterien der LVEF in Ruhe und bei Belastung im Vergleich zur Koronarangiographie (Stenosen $\geq 75\%$). PPW: positiv prädiktiver Wert, NPW: negativ prädiktiver Wert.

Koronarstenosen $\geq 75\%$	LVEF	
	Ruhe	Belastung
Sensitivität	100% (2/2)	100% (2/2)
Spezifität	56% (10/18)	78% (14/18)
Treffsicherheit	60% (12/20)	80% (16/20)
PPW	20% (2/10)	33% (2/6)
NPW	100% (10/10)	100% (14/14)

3.4. Ergebnisse der Koronarangiographie

3.4.1. Korrelation detektierter Koronarstenosen mit dem Auftreten kardialer Ereignisse

Bei 63 der 77 Patienten wurden im Untersuchungszeitraum ein oder mehrmals Koronarangiographien (KA) durchgeführt. Gewertet wurde pro Patient jeweils die erste im Untersuchungszeitraum durchgeführte KA bzw. diejenigen Untersuchungen, bei denen innerhalb des einjährigen Follow-Up ein kardiales Ereignis (KE) auftrat. Folgeuntersuchungen wurden nicht gewertet. Traten bei einem Patienten mehrere KE auf, so wurde lediglich das Erstereignis gewertet, nachfolgende Ereignisse, z.B. mehrmals durchgeführte Ballondilatationen, wurden nicht berücksichtigt.

Insgesamt konnten auf diese Weise 10 KE mit einem Stenosegrad in der KA korreliert werden. 9 von 10 Patienten mit KE wiesen eine höhergradige Stenose auf (6 mal 50-75%, 3 mal $\geq 75\%$), ein Patient mußte bei unauffälligem koronarangiographischen Befund aufgrund einer kardialen Dekompensation stationär behandelt werden. Tabelle 33 zeigt die im Beobachtungszeitraum aufgetretenen KE, die mit koronarangiographischen Befunden korreliert werden konnten.

Tabelle 33: Korrelation der aufgetretenen kardialen Ereignisse (KE) mit dem Grad der Gefäßstenosen. CHF = kardiale Dekompensation, Tod kard. = Tod kardialer Ursache.

KE	Koronarstenosen					Σ
	keine	< 30%	30-50%	50-75%	> 75%	
keine	23	19	9	2	0	53
PTCA	0	0	0	4	3	7
CHF	1	0	0	2	0	3
Tod kard.	0	0	0	0	0	0
Σ	24	19	9	8	3	n=63

Tabelle 34: Anzahl aufgetretener kardialer Ereignisse (KE) für Koronarstenosen $\geq 50\%$ bzw. $\geq 75\%$.

Koronarstenose	KE		Σ
	Ja	Nein	
$\geq 50\%$	9	2	11
$< 50\%$	1	51	51
Σ	10	53	n=63
$\geq 75\%$	3	0	3
$< 75\%$	7	53	60
Σ	10	53	n=63

Zur Berechnung der Sensitivität der KA im Hinblick auf die Selektion gefährdeter Patienten wurden zum einen alle Stenosen mit einer Lumeneinengung $\geq 50\%$ und zum anderen nur Stenosen mit einer Lumeneinengung $\geq 75\%$ als Schwellenwerte gewählt. Die entsprechenden Zahlenwerte sind in Tabelle 34 zusammengefaßt.

Die KA vermochte also, wenn man Koronarstenosen $\geq 50\%$ als pathologisch betrachtet, mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 98% Patienten mit KE zu detektieren. Der negativ prädiktive Wert errechnete sich zu 98%.

Wertete man hingegen nur Stenosen $\geq 75\%$ als pathologisch, so fiel die Sensitivität des Tests auf 30% bei dann maximaler Spezifität von 100% (Tabelle 35).

Tabelle 35: Gütekriterien für die Koronarangiographie in der Detektion kardialer Ereignisse. PPW: positiv prädiktiver Wert, NPW: negativ prädiktiver Wert.

	Koronarstenose	
	$\geq 50\%$	$\geq 75\%$
Sensitivität	90% (9/10)	30% (3/10)
Spezifität	98% (51/52)	100% (53/53)
Treffsicherheit	95% (60/63)	89% (56/63)
PPW	82% (9/11)	100% (3/3)
NPW	98% (51/52)	88% (53/60)

4. Diskussion

Myokard-Perfusions-Szintigraphie

Die meisten Publikationen, die bisher die Wertigkeit der Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) in der Diagnostik der Transplantatvaskulopathie (TVP) untersuchten, haben die MPS mit der Koronarangiographie (KA) (Koronarstenosen \geq 50%) verglichen (Tabelle 36).

Dieses Vorgehen ist problematisch, da zahlreiche Studien bereits eine mangelnde Sensitivität der konventionellen KA in der TVP-Diagnostik nachgewiesen haben [41]. Neben der Tatsache, daß sich intrakardiale und mikroangiopathische Gefäßveränderungen der angiographischen Diagnostik entziehen können, kann der Grad der Stenosen nur im Vergleich mit gesunden Gefäßsegmenten richtig eingeschätzt werden, was gerade bei diffusem Gefäßbefall oder konzentrischen langstreckigen Intimaverdickungen zu erheblichen Schwierigkeiten führt [18, 19, 102, 138] und oftmals in einer Unterschätzung von Präsenz und Ausdehnung der Defekte resultiert [70, 105]. Everett et al. sehen die Sensitivität der KA in der Diagnostik der TVP insbesondere in frühen Stadien als gering an, weil gerade kleine mikroangiopathische Lumenveränderungen nicht immer detektiert werden können. Andererseits konnten sie bei 28 herztransplantierten Patienten mit einer Spezifität von 81% bei einem negativen Angiogramm das Vorliegen einer TVP ausschließen, indem sie schon Lumenreduktionen größer 10% als pathologisch definierten [45]. Liegen einmal signifikante epikardiale Gefäßstenosen $>$ 70% vor, ist dies mit einer hohen 1-Jahres-Mortalität von 70-80% verbunden [76].

Mit modernen Verfahren wie der intravaskulären Ultraschallbildgebung (IVUS) konnte die Treffsicherheit in der TVP-Diagnostik, besonders im Bereich der epikardialen Koronarien, weiter erhöht werden [104]. So konnte bei unauffälligen Koronarangiogrammen herztransplantierten Patienten in 70% - 90% eine Verdickung der Gefäßintima detektiert werden [149]. Weitere Studien zeigten, daß der Grad der Intimaverdickung auch eine Wertigkeit in der Prognose von kardialen Ereignissen (KE) besitzt [95].

Ein negativer Befund in der KA, insbesondere wenn Koronarstenosen $\geq 50\%$ als Schwellenwert zu Grunde gelegt werden, ist also keineswegs als gleichbedeutend mit dem Fehlen TVP-assoziiierter Gefäßveränderungen zu werten. Dennoch dient die KA nach wie vor als „Goldstandard“ in der TVP-Diagnostik, zumal der hohe apparative und personelle Aufwand der intravaskulären Ultraschallbildgebung einen routinemäßigen Einsatz für die 3 großen Koronarien bisher nicht ermöglichte.

Viele Zentren greifen auch deswegen auf die konventionelle KA in der Primärdiagnostik der TVP zurück, weil entweder eigene Erfahrungen das Vertrauen in nicht-invasive diagnostische Verfahren wie Myokard-Perfusions-Szintigraphie oder Dobutamin-Stressechokardiographie in der Nachsorge herztransplantierten Patienten nicht fördern konnten oder weil deren Einsatz im Literaturvergleich bisher keine richtungsweisende Verbesserung der Diagnostik aufzeigte [1, 135, 151].

Publizierte Daten zur Rolle der MPS in der Nachsorge herztransplantierten Patienten zeigen variable Ergebnisse, die zwischen 21% und 100% für die Sensitivität bzw. zwischen 0% und 100% für die Spezifität schwanken (Tabelle 36). Erklärbar werden diese deutlichen Unterschiede durch die verschiedenen Untersuchungsprotokolle, die für die Durchführung und Evaluation der MPS angewandt wurden. Neben verschiedenen Radiopharmazeutika wie ^{201}Tl -Chlorid, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin wurden unterschiedliche Methoden zur myokardialen Belastung bzw. zur Steigerung der Myokardperfusion (Fahrrad- oder Laufbandergometrie, Dipyridamol- oder Dobutaminbelastung) und sogar unterschiedliche Schwellenwerte für Gefäßstenosen in der Koronarangiographie als Vergleichsgröße gewählt.

Sowohl ^{201}Tl -Chlorid als auch die $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Radiopharmaka wurden in der Diagnostik bei herztransplantierten Patienten verwendet [150]. Es fehlen zwar bisher größere Studien, die beide Pharmaka anhand von Myokard-Perfusions-Szintigraphien bei herztransplantierten Patienten verglichen, Rodney et al. kamen jedoch bei 13 herztransplantierten Patienten, die sowohl mit ^{201}Tl -Chlorid als auch mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI untersucht wurden, zu dem Schluß, daß kein signifikanter Unterschied beider Aufnahmetechniken hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit bestünde. ^{201}Tl -Chlorid wies jedoch Vorteile gegenüber den $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Radiopharmaka in der Detektion vitaler Myokardabschnitte auf [120]. Andere Autoren, die beide Radiopharmaka an Patienten mit koronarer Herzkrankheit verglichen, sahen neben

deren prognostischer Wertigkeit auch deren diagnostische Treffsicherheit als vergleichbar an [134].

Vermeintliche Vorteile des ^{201}Tl -Chlorids wie die Überschätzung der Perfusionsdefektgröße und eine damit verbundene höhere Sensitivität in der Detektion eines Defektes sowie die Möglichkeit der einmaligen Injektion und Durchführung der Ruheaufnahme zu einem späteren Zeitpunkt nach Redistribution, halten sich seit langem in der Diskussion wissenschaftlicher Veröffentlichungen [3]. Ebenso sollten jedoch die Nachteile dieses mit einer hohen Strahlenbelastung einhergehenden Radiopharmazeutikums berücksichtigt werden. Zum einen zeigen sich im Vergleich zu den $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierten Pharmaka stärkere Schwächungsartefakte, was sich insbesondere in der Diagnostik bei übergewichtigen Patienten oder bei Frauen durch Überlagerung der Mamma mit caudal gelegenen Myokardabschnitten niederschlägt [142]. Zum anderen können $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte Pharmaka aufgrund der kürzeren Halbwertszeit und des für die Szintigraphie günstigeren Energiespektrums mit höherer Aktivität appliziert werden, was zu einer höheren Countrate und damit zu einer verbesserten Bildauflösung im Vergleich zu Aufnahmen mit ^{201}Tl -Chlorid führt [23].

Besondere Aufmerksamkeit sollte auch der Wahl der Belastungsmodalität geschenkt werden, die für das jeweilige Patientengut angewandt wird, zumal eine nur submaximale Myokardbelastung die Sensitivität der Methode naturgemäß limitiert. Bei nicht transplantierten Patienten wird meist die ergometrische Belastung bevorzugt, um eine adäquate Ausbelastung zu erreichen. Bei Patienten, die durch eine isolierte ergometrische Belastung nicht ausbelastet werden können, ist eine kombiniert ergometrisch/medikamentöse Belastungsform mit Dipyridamol als vorteilhaft anzusehen [27]. Beide Belastungsformen zeigen in der TVP-Diagnostik bei herztransplantierten Patienten Schwächen, da einerseits nach operativer Denervierung in der Mehrzahl der Fälle mit einer verzögerten und verminderten chrono- und inotropen Antwort gerechnet werden muß [16]. Andererseits ist die Wirkung medikamentöser Belastungsagentien wie Dipyridamol oder Adenosin bei herztransplantierten Patienten limitiert. In Anwesenheit von mikroangiopathischen TVP-Veränderungen ist die Erhöhung des myokardialen Blutflusses und ein daraus resultierendes Steal-Phänomen oftmals reduziert [114].

Tabelle 36: Die MPS in der Diagnostik der TVP im Literaturvergleich. Sens: Sensitivität, Spez: Spezifität, KA: Koronarangiographie, k.A.: keine Angabe, KA \geq 50%: Koronarstenosen \geq 50% als Vergleichsgröße, diffus distal : diffuse Wandunregelmäßigkeiten in distalen Gefäßabschnitten.

Studie	Jahr	n =	Radio-pharmakon	Belastung	Sens	Spez	Vergleich mit
McKillop [93]	1981	7	^{201}Tl	Ergometrie	100	0	KA \geq 50%
Valantine [147]	1988	20	^{201}Tl	Ergometrie	36	78	KA \geq 50%
Smart [132]	1991	57	^{201}Tl	Dipyridamol	21	88	KA \geq 50%
Smart [133]	1991	35	^{201}Tl	Ergometrie	21	81	KA \geq 50%
Ciliberto [30]	1993	50	^{201}Tl	Ergometrie	67	100	KA \geq 50% + diffus distal
Rodney [120]	1994	25	^{201}Tl	Ergometrie	77	100	KA \geq 50% + diffus distal
Ambrosi [5]	1994	34	^{201}Tl	Ergometrie	k.A.	97	KA \geq 50%
Redonnet [118]	1995	43	^{201}Tl	Dipyridamol	58	64	KA \geq 50%
Mairesse [89]	1995	37	$^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$	Ergometrie	k.A.	84 - 92	KA \geq 50%
Howarth [65]	1996	13	^{201}Tl	Ergometrie (10), Dobutamin (2), Dipyridamol (1)	78	33	KA \geq 50%
Pouillart [115]	1999	96	^{201}Tl (Ruhe), $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ (Belastung)	Ergometrie	77	98	KA \geq 50%
Elhendy [43]	2000	50	$^{99\text{m}}\text{Tc} -$ Tetrofosmin	Dobutamin	90	55	KA \geq 50%
Carlsen [28]	2000	67	$^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI} /$ $^{99\text{m}}\text{Tc} -$ Tetrofosmin	Dipyridamol	80	92	KA \geq 50%
Bacal [9]	2001	39	^{201}Tl	Ergometrie	40	95,8	KA \geq 50%
Ciliberto [140]	2001	78	$^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$	Dipyridamol Hochdosis	92	86	KA \geq 50%

Studien auf dem Gebiet der Stressechokardiographie konnten eine Erhöhung der Sensitivität mit Dobutamin als Stressor nachweisen [2, 40, 136]. Dobutamin ist ein β_1 -Rezeptor Agonist, der über eine Erhöhung der Herzfrequenz – das transplantierte Herz reagiert äußerst sensitiv auf eine Katecholamin-Stimulation [21] - und der myokardialen Kontraktilität den Sauerstoffbedarf des Herzens steigert und so eine belastungsabhängige Minderperfusion bei Vorliegen von hämodynamisch relevanten Koronarstenosen hervorruft [106, 123]. Im Bereich der MPS liegen bisher nur wenige Erfahrungen mit dem Einsatz der Dobutaminbelastung bei Herztransplantierten vor. Erste Publikationen lassen jedoch auf eine Erhöhung der Sensitivität hoffen. Elhendy et al. fanden bei 50 Patienten eine Sensitivität der Dobutamin-MPS von 90%, hier mit ^{99m}Tc -Tetrofosmin als Radiopharmakon durchgeführt. Die Spezifität erreichte 55%, während ein negativ prädiktiver Wert von 79% gefunden wurde [43]. Als alternatives Belastungskonzept scheint auch der Einsatz einer Hochdosis-Dipyridamolbelastung gerechtfertigt. Ciliberto et al. kamen in einer aktuellen Arbeit mit dem Einsatz von ^{99m}Tc -MIBI als Radiopharmakon und eben jener Belastungsform für die MPS im Vergleich zur KA (Koronarstenosen $\geq 50\%$) zu einer Sensitivität von 92% sowie einer Spezifität von 86% [31]. Hier gelten jedoch die zuvor genannten Bedenken bezüglich des medikamentösen Effektes bei Vorliegen einer Transplantatvaskulopathie.

Für unsere Erhebungen führten wir aus den oben genannten Gründen Dobutaminbelastungen durch. Die vorgegebenen Zielpunkte konnten in 90% der Belastungstests für die MPS (3.2.2) sowie in 82% für die FP-RNV (3.3.2) bei einer äußerst geringen Rate an nicht lebensbedrohlichen Nebenwirkungen erreicht werden. Bei 63 Patienten zeigte sich für die MPS im Vergleich zur KA (Koronarstenosen $\geq 50\%$) eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 87%. Der Schwellenwert für die koronarangiographisch detektierten Stenosen von $\geq 50\%$ wurde gewählt, um eine Vergleichbarkeit mit den bisher zu diesem Thema veröffentlichten Studien zu gewährleisten. Wandunregelmäßigkeiten oder indirekte Hinweise auf mikroangiopathische Veränderungen wurden nicht gewertet.

Die Myokardszintigraphie wurde wegen der zum Teil erheblichen Anfahrtswege ambulant untersuchter Patienten entsprechend eines etablierten Eintagesprotokolls (1. Belastung, 2. Ruhe) durchgeführt.

Mit 77 Patienten ist dies die größte monozentrische Längs- und Querschnittsuntersuchung, die zur Evaluierung der Dobutamin-Myokardszintigraphie bei

herztransplantierten Patienten bisher veröffentlicht wurde. Durchschnittliches Patientenalter (53 Jahre) und Geschlechterverteilung (78% Männer, 22% Frauen) der Untersuchten sind mit denen anderer Studien auf dem Gebiet der Transplantatvaskulopathie vergleichbar. Der Untersuchungszeitpunkt nach Transplantation lag mit durchschnittlich 7,4 Jahren etwas höher als bei vergleichbaren bisher veröffentlichten Studien (2,8 bis 6,4 Jahre). Die Anzahl der im Untersuchungszeitraum aufgetretenen KE lagen mit 16 KE bei 10 Patienten in einem Zeitraum von knapp 3 Jahren etwa im Bereich der aufgetretenen KE anderer Studien. Barbir et al. registrierten in ihrer Studie zur Validierung der prognostischen Wertigkeit nicht-invasiver diagnostischer Verfahren in einem Zeitraum von 2 Jahren 31 KE bei 18 von insgesamt 91 Patienten, der Zeitpunkt der Untersuchungen nach HTX wurde hier nicht angegeben [11].

7 der 16 Patienten mit signifikanten Perfusionsstörungen (44%) zeigten in der KA keine Gefäßstenosen $\geq 50\%$, mußten also im Vergleich MPS versus KA als falsch positiv bewertet werden. Andere Autoren fanden in ihren Arbeiten eine ähnlich hohe Anzahl an „falsch positiven“ Befunden. Elhendy et al. berichteten von Perfusionsstörungen ohne signifikante Koronarstenosen (≥ 50) bei 9 von 20 Patienten (45%) [43], während Carlsen et al. bei 4 von 9 Patienten (44%) nach HTX „falsch“ positive Befunde fanden [28] (vergleiche Tabelle 36).

Neben den aus der KHK-Diagnostik bekannten pathologischen Veränderungen, die zu Perfusionsstörungen führen können, wie Myokardbrücken, Vasospasmen oder einem Linksschenkelblock, ist insbesondere eine primäre Störung der Mikrozirkulation wie sie bei der TVP ohne höhergradige Stenosen an den epikardialen Gefäßen auftritt, zu nennen. Insofern ist davon auszugehen, daß die konventionelle KA (ohne IVUS und Flußmessungen) Störungen der Mikrozirkulation, die von der MPS dargestellt werden, gar nicht erfassen kann. Die Ergebnisse der MPS sind also nur als „falsch positiv“ bezüglich höhergradiger Koronarstenosen zu bewerten, was eine gestörte Mikrozirkulation nicht ausschließt. Spes et al. konnten dies für die Stressechokardiographie im Vergleich zum IVUS zeigen [135]. Aber auch Streustrahlen- oder Schwächungsartefakte können zu falsch positiven Befunden der MPS führen. Um die Anzahl falsch positiver Befunde im Bereich der besonders für Schwächung und Streuung anfälligen Hinterwand zu minimieren, standen in der vorliegenden Arbeit zur Beurteilung der Myokardszintigramme auch

schwächungskorrigierte Aufnahmen zur Verfügung. Hendel et al. schlußfolgerten nach Auswertung der Ergebnisse einer mit 96 an KHE leidenden Patienten prospektiv durchgeführten Multicenter-Studie, daß der Einsatz von simultanen Transmissionsmessungen und eine damit verbundene nonuniforme Schwächungskorrektur zwar nicht die Sensitivität des Verfahrens signifikant verändere, wohl aber die falsch positiven Befunde minimiere [62] - ein Ergebnis, das grundsätzlich auch auf Patienten nach HTX übertragen werden kann. Studien, die den positiven Nutzen von Algorithmen zur Schwächungskorrektur bei herztransplantierten Patienten nachweisen konnten, liegen bisher nach unserem Wissen nicht vor.

In Bezug auf die vorliegende Arbeit liegt die Vermutung nahe, wenigstens bei einem Teil der „falsch positiven“ Befunde der MPS im Vergleich zur KA handele es sich um eine endothelialen Dysfunktion, hervorgerufen durch eine diffuse Mikroangiopathie, die zu einem Perfusionsdefizit, nicht aber zu signifikanten epikardialen Koronarstenosen führte. Eine Befundkonstellation, wie sie typischerweise bei Patienten nach HTX im Rahmen der TVP auftritt. Intrakoronare Dopplerflußmessungen haben gezeigt, daß sich Perfusionsdefekte in der Myokardszintigraphie nur dann demaskierten, wenn der koronare Blutfluß in diesem Gebiet signifikant reduziert war („slow-flow“-Phänomen) [159]. Verna et al. gingen den „falsch“ positiven Befunden der MPS im Vergleich zur KA weiter auf die Spur, indem sie diese bei 20 nicht-transplantierten Patienten mit Angina pectoris – Beschwerden mit den Ergebnissen des intravaskulären Ultraschalls (IVUS) korrelierten. Ihrer Meinung nach war die Bewertung von koronarangiographisch negativen belastungsabhängigen Perfusionsdefekten als „falsch“ positiv nicht gerechtfertigt, da es sich hier um angiographisch nicht erkannte okkulte atherosklerotische Veränderungen und um eine daraus resultierende gestörte Dilatationskapazität der Koronargefäße handelte [152]. Ferner gilt es zu berücksichtigen, daß beide Verfahren, KA und IVUS, methodenbedingt keine Möglichkeit bieten, intramurale Gefäße zu beurteilen [7]. Gerade der Befall solcher Gefäße („small vessel disease“) wird für zahlreiche Fälle von plötzlichem Herztod bei herztransplantierten Patienten verantwortlich gemacht [69, 146]. Ein direkter Vergleich „falsch“ positiver Befunde in der MPS mit dem IVUS bei herztransplantierten Patienten wurde bisher nicht publiziert.

Diese Erkenntnisse werfen in letzter Konsequenz die Frage auf, ob die KA als alleiniger Goldstandard in der TVP-Diagnostik ausreichend und immer notwendig ist? Diese Frage ist insofern von praktischer klinischer Bedeutung, als zahlreiche Patienten nach HTX wegen der immunsuppressiven Therapie niereninsuffizient werden und Röntgen-Kontrastmittel nicht ausreichend eingesetzt werden können.

Um diesen Überlegungen Rechnung zu tragen, wurde in der vorliegenden Arbeit die MPS nicht nur mit der KA verglichen, sondern auch mit dem klinischen Verlauf korreliert.

Neun von zehn Myokardszintigrammen der Patienten, die im 12-Monats-Intervall ein KE entwickelten, wurden sowohl qualitativ als auch nach semiquantitativ-visueller Auswertung, in der vorliegenden Studie mit einem 20-Segmentmodell nach Hachamovitch durchgeführt (2.2.2), als pathologisch eingestuft. Mit einer Sensitivität von 90% vermochte die MPS also kardiale Ereignisse bei Patienten nach HTX vorauszusagen. Ein Summed Stress Score (SSS) < 4 führte lediglich in einem von 60 Fällen zu einem falsch negativen Befund. Eine Patientin mit einem SSS von 2, visuell als „nicht krank“ befundet, musste 2 Monate nach Durchführung der Myokardszintigraphie wegen kardialer Dekompensation stationär behandelt werden. Die KA zeigte eine LCX-Stenose von 50-75%, LAD und RCA zeigten Stenosen $< 30\%$, es wurde keine FP-RNV durchgeführt.

Umgekehrt erlaubt der negativ prädiktive Wert von 98% (48/49), in den folgenden 12 Monaten kein kardiales Ereignis zu erleiden den Schluß, daß die MPS als Screeningverfahren zur Selektion herztransplantierter Patienten für eine weiterführende Diagnostik wie die KA durchaus geeignet ist.

Analog zu einer großen Studie, die Hachamovitch et al. an 2200 Patienten mit KHE zur Evaluation des prognostischen Wertes der MPS durchführten, wurden für die semiquantitativ-visuelle Auswertung SSS, Summed Rest Score (SRS) sowie Summed Difference Score (SDS) definiert. Hachamovitch fand zur Risikostratifizierung und Selektion KE-gefährdeter Patienten einen Schwellenwert für den SSS von 4 [55]. Da für die semiquantitativ-visuelle Auswertung der MPS bei herztransplantierten Patienten bisher kein solcher Schwellenwert für den SSS definiert und veröffentlicht wurde, führten wir am vorliegenden Patientengut eine ROC-Analyse durch. Der resultierende Schwellenwert bei einem SSS von 3 zeigt, daß für herztransplantierte Patienten wohl eine sensitivere Befundung nötig ist, um bei ausreichender Spezifität

ein Maximum an Event-gefährdeten Patienten zu erfassen. Der Wert aber, der dem Hachamovitchs sehr ähnlich ist, könnte auch durch die niedrige Eventrate oder die Zusammensetzung des Patientenkollektives bedingt sein.

Die Zahl falsch positiver Befunde bei der semiquantitativ-visuellen Auswertung liegt mit 8 unter der der qualitativen Befundung mit 19, was in einer höheren Spezifität und damit in einer höheren Treffsicherheit zum Ausdruck kommt. Die Weiterentwicklung solcher semiquantitativ-visuellen Auswertungen, nämlich Untersuchungen mit automatisierten computergestützten Algorithmen, lassen eine bequemere Berechnung von Defektgrößen sowie den Vergleich mit einem Normalkollektiv zu. Eine Erhöhung der prognostischen Sicherheit solcher Verfahren wurde bei Patienten mit KHE bereits nachgewiesen [35] und könnte in Zukunft auch für die TVP-Diagnostik bei herztransplantierten Patienten hilfreich sein.

Neben dem SSS konnte der SDS als Schwellenwert identifiziert werden. Im Vergleich zur Koronarangiographie lieferte ein $SDS < 3$ eine Sensitivität von 73% bei einer Spezifität von 85% und damit schlechtere Ergebnisse als der SSS. Im Gegensatz zum SSS, der keine Differenzierung zwischen belastungsinduzierter Ischämie und persistierendem Perfusionsdefekt erlaubt, kann der SDS allerdings zusätzlich Hinweise auf hämodynamisch relevante Koronarstenosen liefern, was die Entscheidung zur Durchführung einer koronarangiographischen Intervention beeinflusst. Der SRS, ebenfalls als zu variierende Entscheidungsschwelle geprüft, bot keinen für diese Fragestellung brauchbaren "Cut-Off"-Punkt, was zum einen die Unverzichtbarkeit einer Belastungsuntersuchung zur Risikostratifizierung dokumentiert. Zum anderen steht die Überlegung im Raum, ob eine Ruheuntersuchung für die Nachsorge herztransplantierten Patienten notwendig ist, zumal weder SRS noch SDS einen prognostischen Zugewinn zum SSS lieferten. Ergänzend könnte die Ruheuntersuchung nur bei auffälliger Belastungsuntersuchung durchgeführt werden, um belastungsabhängige Defekte von Myokardnarben oder persistierenden Mikrozirkulationsstörungen zu unterscheiden (SDS).

Die Korrelation des SSS mit einzelnen patientenspezifischen Parametern wie Alter, Geschlecht oder dem Zeitpunkt nach Transplantation erbrachte im vorliegenden Patientenkollektiv signifikant höhere SSS-Werte bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Patienten, ein signifikanter Altersunterschied lag zwischen beiden Gruppen dabei nicht vor. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Entwicklung der

TVP werden seit langem diskutiert. Fraund et al. untersuchten prognostische Kriterien für das Langzeitüberleben von 120 transplantierten Patienten. Es zeigte sich kein prädiktiver Einfluß von Alter und Geschlecht auf das Überleben der Patienten [50]. In einer großen Multicenter-Studie, die die Rolle nichtimmunogener Risikofaktoren in der Entwicklung der TVP mit Hilfe der IVUS-Bildgebung untersuchte, fanden Hauptmann et al. keine Assoziation zwischen Alter und Geschlecht der herztransplantierten Patienten auf der einen Seite und Intimaverdickungen im Rahmen der TVP auf der anderen Seite [59]. Bacal et al. konnten jedoch in ihrer Studie an 39 Patienten nach HTX den Body-Mass Index (BMI) als wichtigen Marker für das Vorhandensein einer TVP identifizieren [10]. Die Tatsache, daß in der vorliegenden Arbeit 15% (9 von 60) der männlichen Patienten, hingegen nur 6% (1 von 17) der weiblichen Patienten kardiale Ereignisse erlitten, kann nur als Indiz einer erhöhten Inzidenz der TVP beim männlichen Geschlecht bewertet werden, aber auch an der insgesamt niedrigen Rate an untersuchten Patienten und kardialen Ereignissen liegen. Ein signifikanter Zusammenhang des SSS mit anderen prädisponierenden Faktoren wie Alter der Patienten und dem Zeitpunkt nach Transplantation konnte mit den vorliegenden Daten nicht aufgezeigt werden. Die Inzidenz der TVP steigt innerhalb der ersten drei Jahre nach HTX bis auf 20-45% [17, 52]. Auch die Zunahme angiographisch sichtbarer TVP-Veränderungen über die Jahre nach Transplantation und damit auch mit dem Alter der Patienten wurde in mehreren Studien bereits nachgewiesen [33]. Da der SSS einen Marker für die Myokardperfusion bei Belastung darstellt und somit nur indirekt mit der Gefäßpathologie korreliert, demaskieren sich grundsätzlich nur jene Gefäßveränderungen, die mit einem belastungsabhängigen Perfusionsdefizit oder einer persistierenden Perfusionsstörung wie einer Myokardnarbe oder einer persistierenden Mikrozirkulationsstörung einhergehen, was die signifikante Erhöhung des SSS für Patienten mit kardialen Ereignissen unterstreicht (Tabelle 9).

Neben anderen Studien konnten Uretsky et al. anhand von 306 Koronarangiographien herztransplantierte Patienten mit koronarangiographischen Veränderungen, die als jede Form von Gefäßverengungen definiert wurden, als Hochrisikogruppe zur Entwicklung kardialer Ereignisse demaskieren [146]. Die vorliegende Arbeit bestätigt diese These. Mit einer Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von 98% wurden Patienten mit hohem Risiko zur Entwicklung kardialer Ereignisse erkannt. Lediglich ein 55 Jähriger

Patient, der 3 Monate nach Transplantation aufgrund einer kardialen Dekompensation stationär behandelt werden musste, wies in der KA keine Gefäßveränderungen auf. Eine Abstoßungsreaktion lag nicht vor und so bestand die Ursache seiner kardialen Dekompensation am ehesten in einer TVP-assoziierten Mikroangiopathie, was der SSS von 5, der am selben Tag im Rahmen der MPS gewonnen wurde, unterstreicht. Die FP-RNV wurde nicht bestimmt.

First-Pass Radionuklidventrikulographie

Die Radionuklidventrikulographie, insbesondere auch in First-Pass Technik, stellt ein etabliertes Verfahren zur Berechnung der LVEF dar. Die Berechnung erfolgt unabhängig von geometrischen Näherungsverfahren, ist jedoch abhängig von einer hohen ventrikulären Countrate [6].

Die prognostische Wertigkeit einer reduzierten LVEF bezüglich des Auftretens kardialer Ereignisse wurde bei KHK-Patienten bereits mehrfach nachgewiesen [13, 67, 81, 98, 116]. Getestet wurde neben den Absolutwerten in Ruhe und Belastung auch der Anstieg der LVEF bei Belastung.

Mock et al. konnten an medikamentös therapierten KHK-Patienten zeigen, daß eine reduzierte LVEF in Ruhe mit einer reduzierten Überlebensrate einhergeht [97], während Jones et al. dies für die Belastungs-LVEF nachweisen konnten [72]. Morris et al. und Mazzotta et al. maßen der Belastungsuntersuchung an Patienten nach Myokardinfarkt ein größeres Potential der Risikostratifizierung bei als der Ruheuntersuchung [91, 98]. Bei schon eingeschränkter Ruhe-LVEF scheint die Belastungsuntersuchung jedoch keinen entscheidenden diagnostischen Zugewinn liefern zu können [20].

Aufgrund der besonderen Eigenschaft der Transplantatvaskulopathie, einen mikroangiopathischen Befall kleiner intrakardialer Gefäße unter Aussparung der Koronarien zeigen zu können, kann die Berechnung der LVEF Aufschlüsse über die mikroangiopathischen Verhältnisse und damit über die Funktionalität des Myokards geben [146, 155]. Trotzdem liegen nur wenige Arbeiten vor, die sich mit der prognostischen Wertigkeit der LVEF bei herztransplantierten Patienten beschäftigten. Barbir et al. haben an 91 herztransplantierten Patienten die echokardiographisch detektierte LVEF < 60% als Prädiktor für kardiale Ereignisse gefunden, konnten dies

jedoch für die RNV nicht nachweisen [11]. Dies verwundert umso mehr, als die RNV erfahrungsgemäß niedrigere LVEF-Werte berechnet als die Streßechokardiographie [36]. Eine mögliche Erklärung liegt in der Tatsache begründet, daß die Lage des Herzens bei transplantierten Patienten stark variieren kann, was bei starren Projektionsschemata wie Barbir sie verwendete (45° oder 70° RAO), zu falschen LVEF-Werten führen kann. Die FP-RNV bietet hier insofern Vorteile, als der Bolus nach Injektion zeitlich getrennt den rechten und linken Ventrikel passiert und dadurch Überlagerungen innerhalb der entsprechenden ROI's reduziert werden.

Für die vorliegende Arbeit wurde eine frontale bzw. anteriore Projektion der 30° RAO-Projektion vorgezogen, um eine zügige Lagerung der Patienten zu erreichen und dadurch bei maximaler Dobutaminbelastung akquirieren zu können. Daraus resultieren eine hohe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sowie praktisch keine Bewegungsartefakte. Sowohl für eine Ruhe- als auch für eine Belastungs-LVEF < 55%, ergab sich eine Sensitivität von 100% für die Detektion kardialer Ereignisse.

Die LVEF unter Belastungsbedingungen zeigte in beiden Fällen eine höhere Spezifität als die Ruheuntersuchung, was ein Argument für die Bestimmung der LVEF bei Belastung liefert. Die Frage, ob die alleinige Berechnung der Belastungs-LVEF oder ob sogar die alleinige Ruheuntersuchung für die prognostische Bewertung ausreicht, konnten die vorliegenden Daten nicht beantworten, zumal alle Patienten, denen im 12-Monats-Intervall ein KE widerfuhr, sowohl eine Ruhe- als auch eine Belastungs-LVEF von < 55% zeigten.

Eine gute Korrelation konnte zwischen der LVEF und den Ergebnissen der KA dokumentiert werden. Sämtliche Patienten mit Koronarstenosen $\geq 50\%$ zeigten eine Ruhe- und Belastungs-LVEF < 55%. Weitere 6 Patienten in Ruhe und 2 Patienten bei Belastung zeigten darüberhinaus eingeschränkte LVEF-Werte, die z.B. Ausdruck einer TVP-assoziierten linksventrikulären Funktionsstörung ohne signifikante Koronarstenose sein könnten.

Limitationen der Studie und Ausblick

Die Ergebnisse von MPS und FP-RNV flossen genauso wie die Ergebnisse der parallel durchgeführten Dobutamin-Stressechokardiographie im gesamten Untersuchungszeitraum in die Entscheidungsfindung ein, ob eine Kontrollangiographie durchgeführt werden sollte. Dies führte zu der Situation, daß 14 der 77 herztransplantierten Patienten im gesamten Beobachtungszeitraum nicht koronarangiographisch untersucht wurden.

Aufgrund des langen Nachbeobachtungszeitraums, der für jeden Patienten mindestens 2 Jahre nach der ersten Myokardszintigraphie betrug, postulierten wir, daß bei unauffälliger MPS und DSE und fehlendem kardialen Ereignis im gesamten Nachbeobachtungszeitraum auch keine interventionspflichtige Koronarstenose zum Zeitpunkt der bewerteten MPS vorlag, was ein zusätzliches KE bedeutet hätte.

Darüberhinaus wurden die Daten der MPS für die vorliegende Arbeit retrospektiv noch einmal geblindet von 2 Untersuchern ausgewertet. Sowohl die qualitative als auch die semiquantitativ-visuelle Auswertung zeigten mit Kappa-Werten von 0,66 und 0,74 eine geringe Interobserver-Variabilität und damit eine gute Übereinstimmung bzw. Reproduzierbarkeit der Untersucherergebnisse.

Trotz eines Beobachtungszeitraumes von 34 Monaten war die Anzahl der aufgetretenen kardialen Ereignisse insbesondere für die Korrelation mit den Ergebnissen der FP-RNV gering. Lediglich 4 von 60 Patienten, deren LVEF berechnet werden konnte, erlitten im Beobachtungszeitraum ein KE. Die Conclusio, daß die LVEF bei herztransplantierten Patienten eine hohe prognostische Wertigkeit besitzt, muß daher kritisch betrachtet werden. Ob beide nuklearmedizinischen Verfahren, MPS und FP-RNV, zusammen die diagnostische und prognostische Aussagekraft der Einzelverfahren übertreffen, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht beantwortet werden, da beide Studien für sich bereits sehr gute Einzelergebnisse lieferten. Ein synergistischer Effekt zwischen verschiedenen nicht-invasiven Untersuchungsmodalitäten wurde für die Kombination aus MPS und DSE sowohl bei Patienten mit KHK [3, 48] wie auch bei Patienten nach HTX [31] bereits nachgewiesen.

Moderne nuklearmedizinische Untersuchungsmodalitäten wie die EKG-getriggerte SPECT-Untersuchung des Myokards könnten die Diagnostik und vor allem die

prognostische Wertigkeit der TVP weiter verbessern, da diese in einem Untersuchungsvorgang sowohl eine Beurteilung der Myokardperfusion als auch der LVEF und der Ventrikelwandbewegung erlaubt. Pouillart et al. konnten in einer Studie mit 96 Patienten nach Herztransplantation nachweisen, daß Gated SPECT, hier nach ergometrischer Belastung durchgeführt, bei einer Sensitivität der Methode von 77% zu einer hohen Spezifität von 97.7% führen kann [115]. Bisher zeigt dieses Verfahren noch Nachteile in der LVEF-Berechnung im Vergleich zu MUGA und FP-RNV wie auch bei der Darstellung der Ventrikelwandbewegung im Vergleich zur Echokardiographie.

Radiotracer wie ^{13}N -Ammoniak, ^{11}C -Acetat oder ^{15}O - H_2O , die im Rahmen der experimentellen Positronen Emissions Tomographie (PET) eingesetzt werden, ermöglichen eine absolute Quantifizierung des koronaren Blutflusses und lassen eine höhere Bildauflösung mit einer besseren Treffsicherheit in der nuklearmedizinischen Myokardperfordiagnostik erwarten [80, 117, 126, 127, 148]. Zhao et al. konnten in einer Studie mit ^{13}N -Ammoniak an herztransplantierten Patienten zeigen, daß der myokardiale Blutfluß in Ruhe mit dem Zeitpunkt nach HTX abnimmt [162]. Bisher existieren leider nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der PET-Diagnostik auf dem Gebiet der TVP. Die begrenzte Verfügbarkeit dieser noch sehr kostenintensiven Technologie macht einen routinemäßigen Einsatz für die nächsten Jahre unwahrscheinlich.

Auch die funktionelle Kernspintomographie bietet sich als Alternativverfahren der Zukunft an, indem sie Fluß- und Vitalitätsmessungen in äußerst kurzer Dauer und ohne Strahlenbelastung kombiniert [47]. Ob und in wie weit diese Technik den Weg in die Routinediagnostik, insbesondere bei herztransplantierten Patienten findet, bleibt ebenfalls abzuwarten.

5. Zusammenfassung

Das Langzeitüberleben für Patienten nach Herztransplantation wird wesentlich durch die sogenannte Transplantatvaskulopathie (TVP) limitiert. Die Pathogenese dieser oftmals rapide fortschreitenden Gefäßerkrankung ist multifaktoriell, neben klassischen Risikofaktoren der koronaren Herzerkrankung (KHE) sind insbesondere immunologische Faktoren ausschlaggebend. Die Diagnostik der TVP gestaltet sich insofern schwierig, als die Patienten wegen der Denervierung des Herzens im Rahmen des chirurgischen Eingriffes meist keine typischen pektanginösen Beschwerden als Vorboten kardialer Ereignisse verspüren. Erstmanifestationen der Erkrankung sind oft fatal und zeigen sich als kardiale Dekompensation, Myokardinfarkt oder gar als plötzlicher Herztod.

Da mit der perkutanen transluminalen Koronarangioplastie, der koronaren Bypass-OP oder der Retransplantation therapeutische Optionen vorhanden sind, ist die Diagnostik der TVP genauso unverzichtbarer Bestandteil in der Nachsorge herztransplanteder Patienten wie die Risikoabschätzung für betroffene Patienten, kardiale Ereignisse zu entwickeln.

Als unverzichtbarer diagnostischer Standard wird in vielen Zentren die jährlich oder halbjährlich durchgeführte selektive Koronarangiographie angesehen. In den letzten Jahren wurden jedoch mehr und mehr nicht-invasive Methoden wie Dobutamin-streßechokardiographie, Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) oder First-Pass Radionuklidventrikulographie (FP-RNV) in den TVP-Screeningalgorithmus integriert.

Studien, die bisher den Stellenwert der MPS in der Nachsorge herztransplanteder Patienten untersucht haben, taten dies, indem sie die MPS mit der Koronarangiographie verglichen, was als zumindest problematisch anzusehen ist, wenn man bedenkt, daß dieses invasive Verfahren selbst Limitationen insbesondere in der Diagnostik komplexer mikroangiopathischer und intramuraler Gefäßveränderungen, die das Krankheitsbild der TVP hervorrufen kann, aufweist. Unbefriedigende Ergebnisse für die diagnostische Treffsicherheit der MPS waren die Folge, weitere Gründe für das schlechte Abschneiden der MPS in der TVP-Diagnostik waren in den variablen Studienprotokollen dieser Arbeiten zu finden. Die Art der Myokardbelastung, ein entscheidender methodischer Faktor um eine hämodynamisch relevante Koronarstenose mit der MPS identifizieren zu können, oder die Wahl des Radiopharmakons sind als suboptimal einzustufen, neuere

technische Möglichkeiten wie die patientenspezifische Schwächungskorrektur wurden nicht zur Beurteilung der Myokardszintigramme herangezogen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Myokard-Perfusions-SPECT und First-Pass Radionuklidventrikulographie einerseits mit den Ergebnissen der Koronarangiographie zu vergleichen, andererseits deren Potenz in der Prädiktion kardialer Ereignisse während eines typischen Nachsorgeintervalls von 12 Monaten zu testen.

Dafür stand ein Patientenkollektiv zur Verfügung, das sich aus 77 Patienten (60 Männer und 17 Frauen), zum Zeitpunkt der Untersuchung im Mittel $53 \pm 11,4$ Jahre alt, zusammensetzte. Der Untersuchungszeitpunkt betrug durchschnittlich $7,4 \pm 3,5$ Jahre nach HTX, im Beobachtungszeitraum von 34 Monaten traten insgesamt 16 kardiale Ereignisse, definiert als Tod kardialer Ursache, Myokardinfarkt, kardiale Dekompensation und Intervention, bei 10 Patienten auf.

Die Myokard-Perfusions-Szintigraphie mit Dobutamin als Belastungsagens zeigte bei rein visueller Auswertung im Hinblick auf das Eintreten eines kardialen Ereignisses eine Sensitivität von 90% und einen negativ prädiktiven Wert von 98%. Unter Zuhilfenahme semiquantitativ-visueller Parameter konnte bei gleicher Sensitivität die Spezifität von 72% auf 84% gesteigert werden. Hier erwies sich der sogenannte Summed Stress Score (SSS), welcher die Schwere und das Ausmaß von Perfusionsdefekten der einzelnen Myokardsegmente unter Belastung repräsentiert, in der ROC-Analyse als besonders nützlich.

Als geeigneter Schwellenwert zur Selektion von Patienten, die gefährdet waren, in den folgenden 12 Monaten ein kardiales Ereignis zu entwickeln, konnte mittels ROC-Analyse ein $SSS \geq 4$ ermittelt werden. Dieser Wert liegt in der gleichen Größenordnung wie der von Hachamovitch et al. an einem großen Kollektiv von KHE-Patienten bestimmten $SSS \geq 5$. Eine Korrelation von patientenspezifischen Parametern wie Alter der Patienten und Zeitpunkt nach Herztransplantation wurde nicht gefunden, wohl aber signifikant höhere SSS-Werte bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Patienten ($p=0,03$). Weitere untersuchte Parameter wie Summed Rest Score oder Summed Difference Score erbrachten keinen diagnostischen Zugewinn.

Sowohl die qualitative als auch die semiquantitativ-visuelle Auswertemethode zeigten eine geringe Interobserver-Variabilität mit Kappawerten von 0,66 respektive 0,74, so daß man von gut reproduzierbaren Ergebnissen auch verschiedener Befunder ausgehen kann.

Der Vergleich der Myokard-Perfusions-Szintigraphie mit den Ergebnissen der Koronarangiographie in der Detektion von epikardialen Gefäßstenosen erbrachte für Koronarstenosen $\geq 50\%$ eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 87%, für Koronarstenosen $\geq 75\%$ eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 78%.

Neben der Myokardperfusion ließ sich auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), in der vorliegenden Arbeit bestimmt durch die First-Pass Radionuklidventrikulographie, für wichtige prognostische Aussagen hinsichtlich des Auftretens kardialer Ereignisse heranziehen. Die Ergebnisse von 60 First-Pass Radionuklidventrikulographien – eine Untersuchung pro Patient – wurden mit den Ergebnissen der Koronarangiographie verglichen und mit den kardialen Ereignissen (bei den 60 Patienten, die diese Untersuchung erhielten, waren es nur vier) korreliert. Dabei zeigte sich sowohl die Belastungs- als auch die Ruhe-Untersuchung bei einem Schwellenwert für die LVEF von 55% mit jeweils 100% sehr sensitiv, eine höhere Spezifität erreichte mit 93% jedoch die Belastungsuntersuchung gegenüber der Ruhestudie mit 82%. Die geringe Zahl an kardialen Ereignissen kann jedoch lediglich Trends und keine statistisch validen Aussagen liefern.

Auch im Vergleich der First-Pass Radionuklidventrikulographie mit der Koronarangiographie konnten sowohl für Koronarstenosen $\geq 50\%$ als auch $\geq 75\%$ Maximalwerte für Belastungs- und Ruhe-LVEF von 100% für die Sensitivität des Verfahrens gefunden werden. Die Spezifitäten ergaben bei Belastung Werte von 63% und 56% in Ruhe sowie von 88% und 78% bei Belastung. Aufgrund der besseren Spezifität sollte daher der Bestimmung der LVEF unter Belastungsbedingungen der Vorzug gegeben werden.

Im Rahmen dieser Studie wurde auch die Koronarangiographie auf ihr Potential bezüglich der Prädiktion kardialer Ereignisse geprüft und erzielte bei einem Schwellenwert für Koronarstenosen $\geq 50\%$ mit MPS und FP-RNV vergleichbare Werte, 90% für die Sensitivität, 98% für die Spezifität sowie 98% für den negativ prädiktiven Wert.

Sowohl Myokard-Perfusions-Szintigraphie als auch First-Pass Radionuklidventrikulographie erwiesen sich in der vorliegenden Arbeit als geeignete Screeningverfahren, um kardiale Komplikationen im Rahmen der TVP durch präventiv-therapeutische Eingriffe zu vermeiden. Semiquantitativ-visuelle Auswertemethoden zeigen sich gegenüber der qualitativen Diagnostik bei gleicher Sensitivität spezifischer, optional könnten semiquantitative, computergestützte Auswertearithmen in Zukunft für eine weitere Verbesserung der Ergebnisse hilfreich sein. Dobutamin als Agens für die Myokard-

belastung scheint bei herztransplantierten Patienten der ergometrischen oder anderen medikamentösen Belastungsformen überlegen zu sein und zeigte eine geringe Komplikationsrate.

Für die Zukunft müssen Nachsorgeschemata herztransplantierter Patienten gefunden werden, die zum einen ein hohes Maß an prognostischer Sicherheit liefern, zum anderen aber auch – ohne Einbuße an Qualität – als kostengünstig und wenig invasiv anzusehen sind. Die Koronarangiographie und damit auch der intravaskuläre Ultraschall zeigen sich hier aufgrund ihrer Invasivität und ihres begrenzt möglichen Einsatzes bei den oftmals niereninsuffizienten herztransplantierten Patienten nachteilig gegenüber nicht-invasiven Verfahren wie Myokard-Perfusions-Szintigraphie, First-Pass Radionuklidventrikulographie oder Dobutamin-Stressechokardiographie. Ob moderne Untersuchungsverfahren wie die EKG-getriggerte Myokard-SPECT, welche sowohl Aussagen über die Myokardperfusion als auch zu LVEF und Wandbewegung des linken Ventrikels liefern kann, oder die funktionelle Kernspintomographie einen Beitrag leisten können, wird sich in den nächsten Jahren erweisen.

Welches Nachsorgekonzept an den einzelnen Transplantationszentren letztlich angewandt wird, ist von der jeweiligen Verfügbarkeit der Methoden abhängig. Die prognostische Wertigkeit gerade auch der nicht-invasiven Verfahren sollte jedoch in künftige Überlegungen einfließen, um den herztransplantierten Patienten ein sicheres Nachsorgekonzept bei möglichst hoher Lebensqualität bieten zu können.

6. Literaturverzeichnis

1. Akosah KO, McDaniel S, Hanrahan JS, Mohanty PK. *Dobutamine stress echocardiography early after heart transplantation predicts development of allograft coronary artery disease and outcome.* J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(7): 1607-14.
2. Akosah KO, Mohanty PK. *Role of dobutamine stress echocardiography in heart transplant patients.* Chest, 1998. **113**(3): 809-15.
3. Alexander C, Oberhausen E. *Myocardial scintigraphy.* Semin Nucl Med, 1995. **25**(2): 195-201.
4. Alfonso F, Macaya C, Goicolea J, Iniguez A, Hernandez R, Zamorano J, Perez-Vizcayne MJ, Zarco P. *Intravascular ultrasound imaging of angiographically normal coronary segments in patients with coronary artery disease.* Am Heart J, 1994. **127**(3): 536-44.
5. Ambrosi P, Habib G, Kreitman B, Metras D, Riberi A, Faugere G, Bernard P, Luccioni R. *Thallium perfusion and myocardial hypertrophy in transplanted heart recipients with normal or near-normal coronary arteriograms.* Eur Heart J, 1994. **15**(8): 1119-23.
6. Anagnostopoulos C, Gunning MG, Davies G, Francis J, Underwood SR. *Simultaneous biplane first-pass radionuclide ventriculography using ⁹⁹Tc-tetrofosmin: a comparison with magnetic resonance imaging.* Nucl Med Commun, 1998. **19**(5): 435-41.
7. Anderson TJ, Meredith IT, Uehata A, Mudge GH, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC. *Functional significance of intimal thickening as detected by intravascular ultrasound early and late after cardiac transplantation.* Circulation, 1993. **88**(3): 1093-100.
8. Aranda JM, Hill J. *Cardiac transplant vasculopathy.* Chest, 2000. **118**(6): 1792-800.
9. Bacal F, Stolf NA, Veiga VC, Chalela WA, Grupi C, Rodrigues AC, Martinez EE, Fiorelli AI, Moreira LF, Bocchi EA, Bellotti G, Ramires JA. *Noninvasive diagnosis of allograft vascular disease after heart transplantation.* Arq Bras Cardiol, 2001. **76**(1): 29-42.
10. Bacal F, Veiga VC, Fiorelli AI, Bellotti G, Bocchi EA, Stolf NA, Ramires JA. *Analysis of the risk factors for allograft vasculopathy in asymptomatic patients after cardiac transplantation.* Arq Bras Cardiol, 2000. **75**(5): 421-8.

-
11. Barbir M, Lazem F, Banner N, Mitchell A, Yacoub M. *The prognostic significance of non-invasive cardiac tests in heart transplant recipients.* Eur Heart J, 1997. **18**(4): 692-6.
 12. Barnard CN. *The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town.* S Afr Med J, 1967. **41**(48): 1271-4.
 13. Bassevich R, Zafirir N, Sulkes J, Lubin E. *Dipyridamole first-pass radionuclide ventriculography: prediction of future cardiac events.* Am J Cardiol, 1994. **74**(12): 1229-32.
 14. Beck JR, Shultz EK. *The use of relative operating characteristic (ROC) curves in test performance evaluation.* Arch Pathol Lab Med, 1986. **110**(1): 13-20.
 15. Beller GA. *Myocardial thallium 201 perfusion imaging.* Am J Card Imaging, 1991. **5**(1): 12-20.
 16. Bengel FM, Ueberfuhr P, Schiepel N, Nekolla SG, Reichart B, Schwaiger M. *Effect of sympathetic reinnervation on cardiac performance after heart transplantation.* N Engl J Med, 2001. **345**(10): 731-8.
 17. Billingham ME. *Cardiac transplant atherosclerosis.* Transplant Proc, 1987. **19**(4 Suppl 5): 19-25.
 18. Billingham ME. *Histopathology of graft coronary disease.* J Heart Lung Transplant, 1992. **11**(3 Pt 2): 38-44.
 19. Billingham ME. *The pathologic changes in long-term heart and lung transplant survivors.* J Heart Lung Transplant, 1992. **11**(4 Pt 2): 38-44.
 20. Bonow RO. *Prognostic assessment in coronary artery disease: role of radionuclide angiography.* J Nucl Cardiol, 1994. **1**(3): 280-91.
 21. Borow KM, Neumann A, Arensman FW, Yacoub MH. *Cardiac and peripheral vascular responses to adrenoceptor stimulation and blockade after cardiac transplantation.* J Am Coll Cardiol, 1989. **14**(5): 1229-38.
 22. Boucher CA. *Detection and location of myocardial infarction using technetium-99m sestamibi imaging at rest.* Am J Cardiol, 1990. **66**(13): 32-35.
 23. Brown KA, Rowen M. *Prognostic value of a normal exercise myocardial perfusion imaging study in patients with angiographically significant coronary artery disease.* Am J Cardiol, 1993. **71**(10): 865-7.

-
24. Buell U, Dupont F, Uebis R, Kaiser HJ, Kleinhans E, Reske SN, Hanrath P. *⁹⁹Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile SPECT to evaluate a perfusion index from regional myocardial uptake after exercise and at rest. Results of a four hour protocol in patients with coronary heart disease and in controls.* Nucl Med Commun, 1990. **11**(2): 77-94.
 25. Buell U, Kaiser HJ, Dupont F, Uebis R, Kleinhans E, Hanrath P. *Methoxyisobutylisonitrile (MIBI) Tc ^{99m} SPECT to establish a correlate to coronary flow reserve, the perfusion reserve, from global and regional myocardial uptake after exercise and rest.* Eur J Nucl Med, 1990. **16**(1): 3-9.
 26. Canby RC, Silber S, Pohost GM. *Relations of the myocardial imaging agents ^{99m}Tc-MIBI and ²⁰¹Tl to myocardial blood flow in a canine model of myocardial ischemic insult.* Circulation, 1990. **81**(1): 289-96.
 27. Candell-Riera J, Santana-Boado C, Castell-Conesa J, Aguade-Bruix S, Olona M, Palet J, Cortadellas J, Garcia-Burillo A, Soler-Soler J. *Simultaneous dipyridamole/maximal subjective exercise with ^{99m}Tc-MIBI SPECT: improved diagnostic yield in coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(3): 531-6.
 28. Carlsen J, Toft JC, Mortensen SA, Arendrup H, Aldershvile J, Hesse B. *Myocardial perfusion scintigraphy as a screening method for significant coronary artery stenosis in cardiac transplant recipients.* J Heart Lung Transplant, 2000. **19**(9): 873-8.
 29. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD. *ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography.* Circulation, 1997. **95**(6): 1686-744.
 30. Ciliberto GR, Mangiavacchi M, Banfi F, Massa D, Danzi G, Cataldo G, Cipriani M, Piccalo G, Dabala A, Gronda E. *Coronary artery disease after heart transplantation: non-invasive evaluation with exercise thallium scintigraphy.* Eur Heart J, 1993. **14**(2): 226-9.
 31. Ciliberto GR, Ruffini L, Mangiavacchi M, Parolini M, Sara R, Massa D, De Maria R, Gronda E, Vitali E, Parodi O. *Resting echocardiography and quantitative dipyridamole technetium-^{99m} sestamibi tomography in the identification of cardiac*

-
- allograft vasculopathy and the prediction of long-term prognosis after heart transplantation.* Eur Heart J, 2001. **22**(11): 964-71.
32. Cohen J. *A coefficient of agreement for nominal scales.* Educational and Psychological Measurement, 1960: 37-46.
33. Costanzo MR, Naftel DC, Pritzker MR, Hellmann JK, Boehmer JP, Brozena SC, Dee WG, Ventura HO, Kirklin JK, Bourge RC, Miller LW. *Heart transplant coronary artery disease detected by angiography: a multi-institutional study of preoperative donor and recipient risk factors.* J Heart Lung Transplant, 1998. **17**(8): 744-53.
34. Danchin N, Cottin Y. *Intracoronary radiotherapy (brachytherapy) for treatment of restenosis.* Presse Med, 2001. **30**(17): 846-50.
35. De Sutter J, Van de Wiele C, D'Asseler Y, De Bondt P, De Backer G, Rigo P, Dierckx R. *Automatic quantification of defect size using normal templates: a comparative clinical study of three commercially available algorithms.* Eur J Nucl Med, 2000. **27**(12): 1827-34.
36. Delahaye F, Gare JP. *Which test for detecting accelerated coronary artery disease in the heart transplant patient?* Eur Heart J, 1997. **18**(4): 537-8.
37. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. *Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach.* Biometrics, 1988. **44**(3): 837-45.
38. Dempsey SJ, D'Amico C, Weintraub WS, Lutz J, Smith AL, Ghazzal ZM, Book WM. *Angiographic and clinical follow-up of percutaneous revascularization for transplant coronary artery disease.* J Invasive Cardiol, 2000. **12**(6): 311-5.
39. DePuey EG. *Updated imaging guidelines for nuclear cardiology procedures, part 1.* J Nucl Cardiol, 2001. **8**(1): 5-58.
40. Derumeaux G, Redonnet M, Mouton-Schleifer D, Bessou JP, Cribier A, Saoudi N, Koning R, Soyer R, Letac B. *Dobutamine stress echocardiography in orthotopic heart transplant recipients.* VACOMED Research Group. J Am Coll Cardiol, 1995. **25**(7): 1665-72.
41. Dressler FA, Miller LW. *Necropsy versus angiography: how accurate is angiography?* J Heart Lung Transplant, 1992. **11**(3 Pt 2): 56-9.
42. Eich D, Thompson JA, Ko DJ, Hastillo A, Lower R, Katz S, Katz M, Hess ML. *Hypercholesterolemia in long-term survivors of heart transplantation: an early*

-
- marker of accelerated coronary artery disease.* J Heart Lung Transplant, 1991. **10**(1 Pt 1): 45-9.
43. Elhendy A, Sozzi FB, van Domburg RT, Vantrimpont P, Valkema R, Krenning EP, Roelandt JR, Maat LP, Balk AH. *Accuracy of dobutamine tetrofosmin myocardial perfusion imaging for the noninvasive diagnosis of transplant coronary artery stenosis.* J Heart Lung Transplant, 2000. **19**(4): 360-6.
44. Ensley RD, Hunt S, Taylor DO, Renlund DG, Menlove RL, Karwande SV, O'Connell JB, Barr ML, Michler RE, Copeland JG. *Predictors of survival after repeat heart transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation, and Contributing Investigators.* J Heart Lung Transplant, 1992. **11**(3 Pt 2): 142-58.
45. Everett JP, Hershberger RE, Ratkovec RM, Norman DJ, Cobanoglu A, Ott GY, Hosenpud JD. *The specificity of normal qualitative angiography in excluding cardiac allograft vasculopathy.* J Heart Lung Transplant, 1994. **13**(1 Pt 1): 142-9.
46. Ficaro EP, Fessler JA, Shreve PD, Kritzman JN, Rose PA, Corbett JR. *Simultaneous transmission/emission myocardial perfusion tomography. Diagnostic accuracy of attenuation-corrected 99mTc-sestamibi single-photon emission computed tomography.* Circulation, 1996. **93**(3): 463-73.
47. Forder JR, Bui JD, Buckley DL, Blackband SJ. *MR imaging measurement of compartmental water diffusion in perfused heart slices.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001. **281**(3): 1280-5.
48. Forster T, McNeill AJ, Salustri A, Reijs AE, el-Said ES, Roelandt JR, Fioretti PM. *Simultaneous dobutamine stress echocardiography and technetium-99m isonitrile single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol, 1993. **21**(7): 1591-6.
49. Franceschi M, Guimond J, Zimmerman RE, Picard MV, English RJ, Carvalho PA, Tumeh SS, Holman BL. *Myocardial clearance of Tc-99m hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl isonitrile (MIBI) in patients with coronary artery disease.* Clin Nucl Med, 1990. **15**(5): 307-12.
50. Fraund S, Pethig K, Franke U, Wahlers T, Harringer W, Cremer J, Fieguth HG, Oppelt P, Haverich A. *Ten year survival after heart transplantation: palliative procedure or successful long term treatment?* Heart, 1999. **82**(1): 47-51.

-
51. Gallowitsch HJ, Sykora J, Mikosch P, Kresnik E, Unterweger O, Molnar M, Grimm G, Lind P. *Attenuation-corrected thallium-201 single-photon emission tomography using a gadolinium-153 moving line source: clinical value and the impact of attenuation correction on the extent and severity of perfusion abnormalities*. Eur J Nucl Med, 1998. **25**(3): 220-8.
 52. Gao SZ, Schroeder JS, Hunt SA, Billingham ME, Valantine HA, Stinson EB. *Acute myocardial infarction in cardiac transplant recipients*. Am J Cardiol, 1989. **64**(18): 1093-7.
 53. Glowniak JV, Turner FE, Gray LL, Palac RT, Lagunas-Solar MC, Woodward WR. *Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging of the heart in idiopathic congestive cardiomyopathy and cardiac transplants*. J Nucl Med, 1989. **30**(7): 1182-91.
 54. Gruberg L, Waksman R. *Intravascular radiation for the prevention of recurrence of restenosis in coronary arteries*. Expert Opin Investig Drugs, 2001. **10**(5): 891-907.
 55. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA. *Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease*. Circulation, 1996. **93**(5): 905-914.
 56. Halle AA, DiSciascio G, Massin EK, Wilson RF, Johnson MR, Sullivan HJ, Bourge RC, Kleiman NS, Miller LW, Aversano TR. *Coronary angioplasty, atherectomy and bypass surgery in cardiac transplant recipients*. J Am Coll Cardiol, 1995. **26**(1): 120-8.
 57. Hanley JA, McNeil BJ. *The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve*. Radiology, 1982. **143**(1): 29-36.
 58. Hanley JA, McNeil BJ. *A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases*. Radiology, 1983. **148**(3): 839-43.
 59. Hauptman PJ, Davis SF, Miller L, Yeung AC. *The role of nonimmune risk factors in the development and progression of graft arteriosclerosis: preliminary insights from a multicenter intravascular ultrasound study*. J Heart Lung Transplant, 1995. **14**(6 Pt 2): 238-242.
 60. He ZX, Scarlett MD, Mahmarian JJ, Verani MS. *Enhanced accuracy of defect detection by myocardial single-photon emission computed tomography with attenuation correction with gadolinium 153 line sources: evaluation with a cardiac phantom*. J Nucl Cardiol, 1997. **4**(3): 202-10.

-
61. Heller EN, DeMan P, Liu YH, Dione DP, Zubal IG, Wackers FJ, Sinusas AJ. *Extracardiac activity complicates quantitative cardiac SPECT imaging using a simultaneous transmission-emission approach.* J Nucl Med, 1997. **38**(12): 1882-90.
 62. Hendel RC, Berman DS, Cullom SJ, Follansbee W, Heller GV, Kiat H, Groch MW, Mahmariam JJ. *Multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of correction for photon attenuation and scatter in SPECT myocardial perfusion imaging.* Circulation, 1999. **99**(21): 2742-9.
 63. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Boucek MM, Novick RJ. *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: fifteenth official report-1998.* J Heart Lung Transplant, 1998. **17**(7): 656-68.
 64. Hosenpud JD, Shipley GD, Wagner CR. *Cardiac allograft vasculopathy: current concepts, recent developments, and future directions.* J Heart Lung Transplant, 1992. **11**(1 Pt 1): 9-23.
 65. Howarth DM, Forstrom LA, Samudrala V, Sinak LJ, McGregor CG, Rodeheffer RJ, Howarth M, Forstrom A, Sinak J, McGregor G, Rodeheffer J. *Evaluation of 201Tl SPET myocardial perfusion imaging in the detection of coronary artery disease after orthotopic heart transplantation.* Nucl Med Commun, 1996. **17**(2): 105-13.
 66. Iskandrian AS. *Is redistribution important in sestamibi myocardial imaging?* J Nucl Med, 1991. **32**(10): 1966-7.
 67. Iskandrian AS, Hakki AH, Kane SA, Goel IP, Mundth ED, Segal BL. *Rest and redistribution thallium-201 myocardial scintigraphy to predict improvement in left ventricular function after coronary arterial bypass grafting.* Am J Cardiol, 1983. **51**(8): 1312-6.
 68. Jain SP, Ramee SR, White CJ, Mehra MR, Ventura HO, Zhang S, Jenkins JS, Collins TJ. *Coronary stenting in cardiac allograft vasculopathy.* J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(6): 1636-40.
 69. Jamieson SW. *Investigation of heart transplant coronary atherosclerosis.* Circulation, 1992. **85**(3): 1211-3.
 70. Johnson DE, Gao SZ, Schroeder JS, DeCampi WM, Billingham ME. *The spectrum of coronary artery pathologic findings in human cardiac allografts.* J Heart Transplant, 1989. **8**(5): 349-59.
 71. Johnson TH, McDonald K, Nakhleh R, McGinn AL, Wilson RF, Olivari MT, Kubo SH. *Allograft vasculopathy and death in a cardiac transplant patient with*

-
- angiographically normal coronary arteries*. Cathet Cardiovasc Diagn, 1991. **24**(1): 37-40.
72. Jones RH, Floyd RD, Austin EH, Sabiston DC. *The role of radionuclide angiocardigraphy in the preoperative prediction of pain relief and prolonged survival following coronary artery bypass grafting*. Ann Surg, 1983. **197**(6): 743-54.
73. Judkins MP. *Selective coronary arteriography. A percutaneous transfemoral technic*. Radiology, 1967. **89**(5): 815-24.
74. Katznelson S, Wang XM, Chia D, Ozawa M, Zhong HP, Hirata M, Terasaki PI, Kobashigawa JA. *The inhibitory effects of pravastatin on natural killer cell activity in vivo and on cytotoxic T lymphocyte activity in vitro*. J Heart Lung Transplant, 1998. **17**(4): 335-40.
75. Kaye MP. *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: tenth official report-1993*. J Heart Lung Transplant, 1993. **12**(4): 541-8.
76. Keogh AM, Valantine HA, Hunt SA, Schroeder JS, McIntosh N, Oyer PE, Stinson EB. *Impact of proximal or midvessel discrete coronary artery stenoses on survival after heart transplantation*. J Heart Lung Transplant, 1992. **11**(5): 892-901.
77. Khaw BA, Mousa SA. *Comparative assessment of experimental myocardial infarction with ⁹⁹Tcm-hexakis-t-butyl-isonitrile (sestamibi), ¹¹¹In-antimyosin and ²⁰¹Tl*. Nucl Med Commun, 1991. **12**(10): 853-63.
78. 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**(9): 1107-14.
79. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, Chia D, Terasaki PI, Sabad A, Cogert GA. *Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation*. N Engl J Med, 1995. **333**(10): 621-7.
80. Krivokapich J, Stevenson LW, Kobashigawa J, Huang SC, Schelbert HR. *Quantification of absolute myocardial perfusion at rest and during exercise with positron emission tomography after human cardiac transplantation*. J Am Coll Cardiol, 1991. **18**(2): 512-7.

-
81. Kron IL, Flanagan TL, Blackburne LH, Schroeder RA, Nolan SP. *Coronary revascularization rather than cardiac transplantation for chronic ischemic cardiomyopathy*. *Ann Surg*, 1989. **210**(3): 348-54.
 82. Kupferschlager J, Muller B, Schulz G, Kaiser HJ, Wagenknecht G, Bares R, Bull U. *A method for combined scatter and attenuation correction without transmission measurement for myocardial SPECT with 99m-Tc binding*. *Nuklearmedizin*, 1997. **36**(2): 56-64.
 83. Laffel GL, Barnett AI, Finkelstein S, Kaye MP. *The relation between experience and outcome in heart transplantation*. *N Engl J Med*, 1992. **327**(17): 1220-5.
 84. Larock MP, Cantineau R, Legrand V, Kulbertus H, Rigo P. *99mTc-MIBI (RP-30) to define the extent of myocardial ischemia and evaluate ventricular function*. *Eur J Nucl Med*, 1990. **16**(4-6): 223-30.
 85. Libby P, Pober JS, Swanson SJ, Mudge GH, Schoen FJ. *Arteriosclerosis in transplanted hearts: too much and too soon*. *Can J Cardiol*, 1991. **7**(3): 11-12.
 86. Libby P, Swanson SJ, Tanaka H, Murray A, Schoen FJ, Pober JS. *Immunopathology of coronary arteriosclerosis in transplanted hearts*. *J Heart Lung Transplant*, 1992. **11**(3 Pt 2): 5-6.
 87. Libby P, Tanaka H. *The pathogenesis of coronary arteriosclerosis ("chronic rejection") in transplanted hearts*. *Clin Transplant*, 1994. **8**(3 Pt 2): 313-8.
 88. Loop FD, Lytle BW, Cosgrove DM, Woods EL, Stewart RW, Golding LA, Goormastic M, Taylor PC. *Reoperation for coronary atherosclerosis. Changing practice in 2509 consecutive patients*. *Ann Surg*, 1990. **212**(3): 378-86.
 89. Mairesse GH, Marwick TH, Melin JA, Hanet C, Jacquet L, Dion R, Goenen M. *Use of exercise electrocardiography, technetium-99m-MIBI perfusion tomography, and two-dimensional echocardiography for coronary disease surveillance in a low-prevalence population of heart transplant recipients*. *J Heart Lung Transplant*, 1995. **14**(2): 222-9.
 90. Malik FS, Mehra MR, Ventura HO, Smart FW, Stapleton DD, Ochsner JL. *Management of cardiac allograft vasculopathy by transmyocardial laser revascularization*. *Am J Cardiol*, 1997. **80**(2): 224-5.
 91. Mazzotta G, Camerini A, Scopinaro G, Claudiani F, Griffo R, Bellotti P, Lionetto R, Vecchio C. *Predicting cardiac mortality after uncomplicated myocardial infarction*

-
- by exercise radionuclide ventriculography and exercise-induced ST segment elevation. *Eur Heart J*, 1992. **13**(3): 330-7.
92. McFadden PM, Robbins RJ, Ochsner JL, Van Meter CH, Majorie S. *Transmyocardial revascularization for cardiac transplantation allograft vasculopathy*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998. **115**(6): 1385-8.
93. McKillop JH, Goris ML. *Thallium-201 myocardial imaging in patients with previous cardiac transplantation*. *Clin Radiol*, 1981. **32**(4): 447-9.
94. Mehra MR, Ventura HO, Chambers R, Collins TJ, Ramee SR, Kates MA, Smart FW, Stapleton DD. *Predictive model to assess risk for cardiac allograft vasculopathy: an intravascular ultrasound study*. *J Am Coll Cardiol*, 1995. **26**(6): 1537-44.
95. Mehra MR, Ventura HO, Smart FW, Stapleton DD, Collins TJ, Ramee SR, Murgo JP, White CJ. *New developments in the diagnosis and management of cardiac allograft vasculopathy*. *Tex Heart Inst J*, 1995. **22**(2): 138-44.
96. Metz CE. *Basic principles of ROC analysis*. *Semin Nucl Med*, 1978. **8**(4): 283-98.
97. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, Kaiser GC, Alderman E, Ryan TJ, Russell RO, Mullin S, Fray D, Killip T. *Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry*. *Circulation*, 1982. **66**(3): 562-8.
98. Morris KG, Palmeri ST, Califf RM, McKinnis RA, Higginbotham MB, Coleman RE, Cobb FR. *Value of radionuclide angiography for predicting specific cardiac events after acute myocardial infarction*. *Am J Cardiol*, 1985. **55**(4): 318-24.
99. Mousa SA, Cooney JM, Williams SJ. *Relationship between regional myocardial blood flow and the distribution of 99mTc-sestamibi in the presence of total coronary artery occlusion*. *Am Heart J*, 1990. **119**(4): 842-7.
100. Mousa SA, Williams SJ, Sands H. *Characterization of in vivo chemistry of cations in the heart*. *J Nucl Med*, 1987. **28**(8): 1351-7.
101. Moussavian M, Casterella PJ, Teirstein PS. *Restenosis after Angioplasty*. 2001. **3**(2): 103-113.
102. Mullins PA, Chauhan A, Sharples L, Cary NR, Large SR, Wallwork J, Schofield PM. *Impairment of coronary flow reserve in orthotopic cardiac transplant recipients with minor coronary occlusive disease*. *Br Heart J*, 1992. **68**(3): 266-71.

-
103. Neish AS, Loh E, Schoen FJ. *Myocardial changes in cardiac transplant-associated coronary arteriosclerosis: potential for timely diagnosis*. J Am Coll Cardiol, 1992. **19**(3): 586-92.
 104. Nishimura RA, Edwards WD, Warnes CA, Reeder GS, Holmes DR, Tajik AJ, Yock PG. *Intravascular ultrasound imaging: in vitro validation and pathologic correlation*. J Am Coll Cardiol, 1990. **16**(1): 145-54.
 105. O'Neill BJ, Pflugfelder PW, Singh NR, Menkis AH, McKenzie FN, Kostuk WJ. *Frequency of angiographic detection and quantitative assessment of coronary arterial disease one and three years after cardiac transplantation*. Am J Cardiol, 1989. **63**(17): 1221-6.
 106. Pellikka PA, Roger VL, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ. *Stress echocardiography. Part II. Dobutamine stress echocardiography: techniques, implementation, clinical applications, and correlations*. Mayo Clin Proc, 1995. **70**(1): 16-27.
 107. Pethig K, Besser K, Heublein B, Wahlers T, Harringer W, Haverich A. *Coronary vasculopathy after heart transplantation-effect of temporal onset, severity and progression on long-term prognosis*. Z Kardiol, 1999. **88**(7): 498-506.
 108. Pethig K, Dengler TJ, Mohacsi P, Deng MC, Wahlers T. *Long-term management after heart transplantation--an assessment of current status*. Z Kardiol, 2000. **89**(2): 93-9.
 109. Pethig K, Heublein B, Haverich A. *Cardiac allograft vasculopathy-coronary interventions and surgical options*. Z Kardiol, 2000. **89** (Suppl 9): 66-9.
 110. Pethig K, Heublein B, Wahlers T. *Impact of plaque burden on compensatory enlargement of coronary arteries in cardiac allograft vasculopathy*. Working Group on Cardiac Allograft Vasculopathy. Am J Cardiol, 1997. **79**(1): 89-92.
 111. Pethig K, Heublein B, Wahlers T, Haverich A. *Mechanism of luminal narrowing in cardiac allograft vasculopathy: inadequate vascular remodeling rather than intimal hyperplasia is the major predictor of coronary artery stenosis*. Working Group on Cardiac Allograft Vasculopathy. Am Heart J, 1998. **135**(4): 628-33.
 112. Pethig K, Hoffmann A, Heublein B, Timke A, Gross G, Haverich A. *Cardiac allograft vascular disease after orthotopic heart transplantation: methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism C677T does not account for rapidly progressive forms*. Transplantation, 2000. **69**(3): 442-5.

-
113. Pethig K, Klauss V, Heublein B, Mudra H, Westphal A, Weber C, Theisen K, Haverich A. *Progression of cardiac allograft vascular disease as assessed by serial intravascular ultrasound: correlation to immunological and non-immunological risk factors*. Heart, 2000. **84**(5): 494-8.
 114. Pope SE, Stinson EB, Daughters GT, Schroeder JS, Ingels NB, Alderman EL. *Exercise Response of the denervated heart in long-term cardiac transplant recipients*. Am J Cardiol, 1980. **46**(2): 213-8.
 115. Pouillart F, Levy M, Amrein C, Guillemain R, Perez T, Makowski S, Chevallier P, Fabiani A, Carpentier A. *Importance of dual isotope myocardial tomoscintigraphy in the detection of coronary disease in the graft among 96 heart transplant recipients*. Arch Mal Coeur Vaiss, 1999. **92**(2): 235-41.
 116. Pryor DB, Harrell FE, Jr., Lee KL, Rosati RA, Coleman RE, Cobb FR, Califf RM, Jones RH. *Prognostic indicators from radionuclide angiography in medically treated patients with coronary artery disease*. Am J Cardiol, 1984. **53**(1): 18-22.
 117. Rechavia E, Araujo LI, De Silva R, Kushwaha SS, Lammertsma AA, Jones T, Mitchell A, Maseri A, Yacoub MH. *Dipyridamole vasodilator response after human orthotopic heart transplantation: quantification by oxygen-15-labeled water and positron emission tomography*. J Am Coll Cardiol, 1992. **19**(1): 100-6.
 118. Redonnet M, Derumeaux G, Mouton-Schleifer D, Litzler PY, Segond G, Bouchart F, Bessou JP, Letac B, Soyer R. *Noninvasive detection of cardiac graft vascular disease*. Transplant Proc, 1995. **27**(4): 2530-1.
 119. Ritchie J, 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 Heart Association/American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures, Committee on Radionuclide Imaging, developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology*. Circulation, 1995. **91**(4): 1278-303.
 120. 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 sestamibi*. J Heart Lung Transplant, 1994. **13**(2): 173-80.

-
121. Salame MY, Verheye S, Crocker IR, Chronos NA, Robinson KA, King SB. *Intracoronary radiation therapy*. Eur Heart J, 2001. **22**(8): 629-47.
 122. Savi A, Gerundini P, Zoli P, Maffioli L, Compierchio A, Colombo F, Matarrese M, Deutsch E. *Biodistribution of Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) in humans*. Eur J Nucl Med, 1989. **15**(9): 597-600.
 123. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohan AM, Williams R, Fineberg NS, Armstrong WF, Feigenbaum H. *Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion*. Circulation, 1991. **83**(5): 1605-1614.
 124. Schiele TM, Siebert U, Cohen D, Klauss V. *Clinical and economic aspects of chronic coronary restenosis: potential advantage of intracoronary brachytherapy*. Dtsch Med Wochenschr, 2001. **126**(15): 440-4.
 125. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL, Hunt SA, Johnstone I, Boothroyd DB, Wiederhold V, Stinson EB. *A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart-transplant recipients*. N Engl J Med, 1993. **328**(3): 164-70.
 126. Schwaiger M. *Myocardial perfusion imaging with PET*. J Nucl Med, 1994. **35**(4): 693-8.
 127. Schwaiger M, Muzik O. *Assessment of myocardial perfusion by positron emission tomography*. Am J Cardiol, 1991. **67**(14): 35-43.
 128. Senior R, Soman P, Khattar RS, Lahiri A. *Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients undergoing diagnostic coronary arteriography*. Am J Cardiol, 1997. **79**(12): 1610-4.
 129. Senneff MJ, Hartman J, Sobel BE, Geltman EM, Bergmann SR. *Persistence of coronary vasodilator responsivity after cardiac transplantation*. Am J Cardiol, 1993. **71**(4): 333-8.
 130. Shumway NE, Lower RR, Stofer RC. *Transplantation of the heart*. Adv Surg, 1966. **2**: 265-84.
 131. Sinusas AJ, Watson DD, Cannon JM, Beller GA. *Effect of ischemia and postischemic dysfunction on myocardial uptake of technetium-99m-labeled methoxyisobutyl isonitrile and thallium-201*. J Am Coll Cardiol, 1989. **14**(7): 1785-93.

-
132. Smart FW, Ballantyne CM, Cocanougher B, Farmer JA, Sekela ME, Noon GP, Young JB. *Insensitivity of noninvasive tests to detect coronary artery vasculopathy after heart transplant*. Am J Cardiol, 1991. **67**(4): 243-7.
133. Smart FW, Grinstead WC, Cocanougher B, Ballantyne CM, Farmer JA, Kleiman N, Young JB. *Detection of transplant arteriopathy: does exercise thallium scintigraphy improve noninvasive diagnostic capabilities?* Transplant Proc, 1991. **23**(1 Pt 2): 1189-92.
134. 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**(3): 252-6.
135. Spes CH, Klauss V, Mudra H, Schnaack SD, Tammen AR, Rieber J, Siebert U, Henneke KH, Uberfuhr P, Reichart B, Theisen K, Angermann CE. *Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound*. Circulation, 1999. **100**(5): 509-15.
136. Spes CH, Klauss V, Mudra H, Schnaack SD, Tammen AR, Rieber J, Uberfuhr P, Reichart B, Theisen K, Angermann CE. *Role of dobutamine stress echocardiography for diagnosis of cardiac allograft vasculopathy*. Transplant Proc, 1998. **30**(3): 904-6.
137. Spes CH, Klauss V, Mudra H, Schnaack SD, Tammen AR, Weisenseel P, Rieber J, Henneke KH, Uberfuhr P, Reichart B, Theisen K, Angermann CE. *Quantitative dobutamine stress echocardiography in follow-up of heart transplantation: normal values and findings in patients with transplant vasculopathy*. Z Kardiol, 1997. **86**(10): 868-76.
138. Spes CH, Klauss V, Rieber J, Schnaack SD, Tammen AR, Uberfuhr P, Reichart B, Theisen K, Angermann CE, Mudra H. *Functional and morphological findings in heart transplant recipients with a normal coronary angiogram: an analysis by dobutamine stress echocardiography, intracoronary Doppler and intravascular ultrasound*. J Heart Lung Transplant, 1999. **18**(5): 391-8.
139. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, Valantine HA, Schroeder JS, Gao SZ, Stinson EB, Popp RL. *Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of "angiographically silent" intimal thickening*. Circulation, 1992. **85**(3): 979-87.

-
140. Stirner H, Buell U, Kleinhans E, Bares R, Grosse W. *Myocardial kinetics of 99Tcm hexakis-(2-methoxy-isobutyl-isonitrile) (HMIBI) in patients with coronary heart disease: a comparative study versus 201Tl with SPECT*. Nucl Med Commun, 1988. **9**(1): 15-23.
 141. Taillefer R. *Technetium-99m sestamibi myocardial imaging: same-day rest-stress studies and dipyridamole*. Am J Cardiol, 1990. **66**(13): 80-84.
 142. Taillefer R, DePuey EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F. *Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women*. J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(1): 69-77.
 143. Tausig A, Knesewitsch P, Brinkbaumer K, Tatsch K, Hahn K. *Is a low-dose Tc-99m-MIBI protocol suitable for first-pass RNV?* Nucl Med Commun, 2000. **21**(10): 965-70.
 144. Uberla KK, Schreiber MA. *Statistical instruments in medical prognosis*. Internist (Berl), 1981. **22**(3): 124-30.
 145. 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**(2): 157-66.
 146. Uretsky BF, Kormos RL, Zerbe TR, Lee A, Tokarczyk TR, Murali S, Reddy PS, Denys BG, Griffith BP, Hardesty RL. *Cardiac events after heart transplantation: incidence and predictive value of coronary arteriography*. J Heart Lung Transplant, 1992. **11**(3 Pt 2): 545-51.
 147. Valantine H. *Detection of accelerated graft atherosclerosis: importance of hemodynamic response to exercise [abstract]*. Circulation, 1988. **78**(Suppl 2):252.
 148. van den Hoff J, Burchert W, Borner AR, Fricke H, Kuhnel G, Meyer GJ, Otto D, Weckesser E, Wolpers HG, Knapp WH. *[1-(11)C]Acetate as a quantitative perfusion tracer in myocardial PET*. J Nucl Med, 2001. **42**(8): 1174-82.
 149. Ventura HO, Ramee SR, Jain A, White CJ, Collins TJ, Mesa JE, Murgu JP. *Coronary artery imaging with intravascular ultrasound in patients following cardiac transplantation*. Transplantation, 1992. **53**(1): 216-9.
 150. Verani MS. *Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging*. Curr Probl Cardiol, 1993. **18**(8): 481-525.

-
151. Verhoeven PP, Lee FA, Ramahi TM, Franco KL, Mendes de Leon C, Amatruda J, Gorham NA, Mattera JA, Wackers FJ. *Prognostic value of noninvasive testing one year after orthotopic cardiac transplantation.* J Am Coll Cardiol, 1996. **28**(1): 183-9.
 152. Verna E, Ceriani L, Giovanella L, Binaghi G, Garancini S. *"False-positive" myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries: insights from intravascular sonography studies.* J Nucl Med, 2000. **41**(12): 1935-40.
 153. Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, Boucher CA, Picard M, Holman BL, Fridrich R. *Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging.* J Nucl Med, 1989. **30**(3): 301-11.
 154. Waksman R, Bhargava B, Chan RC, Sherman W, Pisch J, Mintz GS, Lansky AJ, Ahmed J, Ricci NA, Liprie SF. *Intracoronary radiation with gamma wire inhibits recurrent in-stent restenosis.* Cardiovasc Radiat Med, 2001. **2**(2): 63-8.
 155. Weis M, Hartmann A, Olbrich HG, Hor G, Zeiher AM. *Prognostic significance of coronary flow reserve on left ventricular ejection fraction in cardiac transplant recipients.* Transplantation, 1998. **65**(1): 103-8.
 156. Weis M, von Scheidt W. *Cardiac allograft vasculopathy: a review.* Circulation, 1997. **96**(6): 2069-77.
 157. Wenke K, Meiser B, Thiery J, Nagel D, von Scheidt W, Steinbeck G, Seidel D, Reichart B. *Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial.* Circulation, 1997. **96**(5): 1398-402.
 158. Werner GS, Sold G, Buchwald A, Kreuzer H, Wiegand V. *Intravascular ultrasound imaging of human coronary arteries after percutaneous transluminal angioplasty: morphologic and quantitative assessment.* Am Heart J, 1991. **122**(1 Pt 1): 212-20.
 159. Wieneke H, Zander C, Eising EG, Haude M, Bockisch A, Erbel R. *Non-invasive characterization of cardiac microvascular disease by nuclear medicine using single-photon emission tomography.* Herz, 1999. **24**(7): 515-21.
 160. Wilson RF, Christensen BV, Olivari MT, Simon A, White CW, Laxson DD. *Evidence for structural sympathetic reinnervation after orthotopic cardiac transplantation in humans.* Circulation, 1991. **83**(4): 1210-20.
 161. Wong PM, Piamsomboon C, Mathur A, Chastain HD, Singh DJ, Liu MW, Parks JM, Iyer S, Dean LS, Baxley WA, Bourge RC, Roubin GS. *Efficacy of coronary stenting*

-
- in the management of cardiac allograft vasculopathy. Am J Cardiol, 1998. 82(2): 239-41.*
162. Zhao XM, Delbeke D, Sandler MP, Yeoh TK, Votaw JR, Frist WH. *Nitrogen-13-ammonia and PET to detect allograft coronary artery disease after heart transplantation: comparison with coronary angiography. J Nucl Med, 1995. 36(6): 982-7.*

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Hacker

Vorname: Marcus

Geburtsdatum/-ort: 19. Oktober 1969, Eggenfelden

Familienstand: ledig

Eltern: Rudolf Hacker
Adelgunde Hacker (geborene Öllinger)

Staatsangehörigkeit: deutsch

Konfession: römisch-katholisch

Schulbildung:

1975-1979 Grundschule Eggenfelden

1979-1988 Carl-von-Closen Gymnasium, Eggenfelden

1988 Abitur (Allgemeine Hochschulreife)

1988-1989 Freiwilliges Soziales Jahr, München

Hochschulausbildung:

1989-1998 Studium der Humanmedizin
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
Technische Universität München

Abschlüsse:

1990 Physikum
1993 1. Staatsexamen
1995 2. Staatsexamen
1998 3. Staatsexamen

Ärztliche Tätigkeit:

09/1998-02/2000 Arzt im Praktikum an der Klinik und Poliklinik für
Nuklearmedizin der Universität München
seit 03/2000 Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für
Nuklearmedizin der Universität München

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. K. Hahn für die Überlassung des Themas, für die Bereitstellung hervorragender Arbeitsbedingungen sowie für die Förderung meiner nuklearkardiologischen Aktivitäten.

Besonders möchte ich Herrn Dr. med. A. Tausig danken, der meine Arbeit über fast 3 Jahre betreut und durch zahlreiche Anregungen und Diskussionen verbessert hat.

Herrn Dr. med. B. Rossmüller danke ich für viele Stunden der Befundung und semi-quantitativen Auswertung von Myokardszintigraphien herztransplantierte Patienten.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. K. Theisen sowie Frau Prof. Dr. med. C. Angermann und Herrn Priv.-Doz. Dr. C. Spes für die Bereitstellung der kardiologischen Unterlagen und Befunde, besonders danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der kardiologischen Abteilung im Klinikum Innenstadt für die Durchführung der Dobutaminbelastungen, für zahlreiche Anregungen und für die immer freundliche Arbeitsatmosphäre.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin im Klinikum Innenstadt möchte ich für die Unterstützung danken, die mir in Zusammenhang mit der Befundung und der Durchführung von Studien an herztransplantierten Patienten zu Teil geworden ist.