

Myokard-Perfusionsszintigraphie (MPS) – ihre klinische Bedeutung

Beispiel: Diabetes mellitus

Myokard-Perfusionsszintigraphie (MPS) – ihre klinische Bedeutung

Beispiel: Diabetes mellitus

Die Myokard-Perfusionsszintigraphie (MPS; englisch: myocardial perfusion imaging MPI) ist eine kosteneffektive, nicht-invasive, nuklearmedizinische Methodik von großer Bedeutung für Diagnostik, Differentialdiagnostik und Prognostik der koronaren Herzkrankheit (KHK; englisch: coronary vascular disease CVD). Die Ergebnisse dieser nuklearmedizinischen Untersuchung haben sich als eigenständiger, unabhängiger Prognosefaktor erwiesen:¹

- Die Zahl der in Deutschland durchgeführten Myokard-Perfusionsszintigraphien hat von Jahr zu Jahr zugenommen von etwa 74.000 im Jahr 1996 auf rund 208.000 im Jahr 2004.
- Die Untersuchungszahlen pro 1.000 Einwohner und Jahr verhalten sich gegenwärtig für die USA und für Deutschland wie 10:1, die entsprechende Relation für die Linksherzkatheter-Untersuchung beträgt 1:3.
- Somit liegen die auf Bevölkerungszahlen bezogenen Untersuchungszahlen in Deutschland für nicht-invasive nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren – wie auch in anderen europäischen Ländern – deutlich hinter den in den USA zurück.^{2,3}
- Auf diesem Hintergrund wird nachfolgend die klinische Bedeutung der Myokard-Perfusionsszintigraphie – insbesondere am Beispiel des Diabetes mellitus – beleuchtet.

Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom – "Äquivalent" der koronaren Herzkrankheit (KHK, CVD)

Epidemiologie und volkswirtschaftliche Bedeutung

Der Diabetes mellitus tritt mit etwa 90 % weitaus am häufigsten als Diabetes mellitus Typ 2 (primär nicht insulinpflichtig) auf. Die epidemiologische Situation der "Pandemie" Diabetes mellitus ist sehr ernst:

- Weltweit sind mehr als 170 Millionen Menschen betroffen. Bis zum Jahr 2030 wird eine Verdoppelung dieser Zahl erwartet. In den USA sind mehr als 18 Millionen Erwachsene (6,3 %) Diabetiker.
- Die Prävalenz steigt auf > 40 % bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind.⁴
- Die direkten und indirekten Kosten (Invalidisierung nach Erkrankung sowie Auswirkungen wie Arbeitslosigkeit und Frühsterblichkeit) betrugen schon 2002 in den USA 132 Milliarden Dollar.⁵
- Eine zusätzliche Gefahr mit hoher Dunkelziffer stellen das oft langdauernde symptomfreie Intervall, der Prädiabetes, und besonders das sogenannte metabolische Syndrom dar, dessen Vorliegen bei 25 % der US amerikanischen Bevölkerung angenommen wird.

Diabetes mellitus – ein koronares "Risiko-Äquivalent"

Seit der FRAMINGHAM-Studie wurde zunehmend klar, dass die koronare Herz-krankheit (KHK) das Hauptrisiko und die Haupttodesursache des Diabetes mellitus einschließlich des Prädiabetes darstellen.⁶ Mit einer enormen "Overall"-Prävalenz von 55 % koronarer Erkrankungen hebt sich der Diabetes mellitus deutlich gegen die übrige Bevölkerung (2 – 4 %) ab. In mehr als 50 % sind Herzkrankheiten Todesursache bei Diabetikern. Häufig sind schon jüngere Patienten bei Ausbruch der Erkrankung davon betroffen. Die KHK tritt disproportional häufig bei Diabetes mellitus mit einem gegenüber der Durchschnittsbevölkerung 2 – 4-fachen Risiko auf ^{5,7}, verbunden mit zahlreichen weiteren ungünstigen Ereignissen (siehe Kasten unten). Dies trifft auch auf asymptomatische Diabetes-Patienten mit zahlreichen Risikofaktoren zu, bei denen eine 3 %ige Inzidenz von Herzereignissen pro Jahr und eine hohe Inzidenz an stummen Ischämien gefunden wurden.

Besonderheiten der KHK bei Diabetes mellitus (im Vergleich zur übrigen Bevölkerung)

- Schlechtere Prognose
- Nach Myokardinfarkt 2-fach höhere Früh- und Einjahresmortalität
- Höhere Langzeit-Mortalität nach chirurgischer oder perkutaner Revaskularisation
- Häufiger kongestive Herzschädigung ("Stauungsherz")
- Gehäuftes Auftreten weiterer Risikofaktoren (Bluthochdruck, Hyperlipidämie)
- 7,5-fach höheres Risiko für kardiovaskulären Tod
- Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen
- Höheres Risiko für Frauen (Verlust des prämenopausalen Schutzes)
- Geringere Erfolgschancen einer thrombolytischen Therapie
- Höhere Restenoseraten nach Stenting
- Gehäuft Vielgefäßerkrankung

Der Diabetes stellt einen unabhängigen Risikofaktor dar. Der Diabetes-Kranke ist als Hochrisikopatient (im Sinne eines 10-Jahres-Herzinfarktrisikos ≥20 %) zu betrachten.⁸ Heute wird der Diabetes mellitus als ein koronares Risikoäquivalent aufgefasst.^{5,9}

Diagnostik und Therapie der koronaren Herzkrankheit werden bei Diabetikern oft dadurch erschwert, dass diese in Folge der diabetischen Neuropathie in vielen Fällen stumm verläuft.^{7,10} Die Dunkelziffer der Erkrankung ist deshalb hoch.⁷ So leiden 20 – 25 % der Patienten, die erstmalig wegen eines akuten Koronarsyndroms behandelt werden oder die einer perkutanen Intervention unterzogen werden, an einem Diabetes mellitus.

Pathophysiologie der KHK bei Diabetes mellitus

Die überproportionale Ausbildung einer koronaren Herzkrankheit bei Diabetes mellitus ist durch die frühzeitige Entwicklung einer Atherosklerose bedingt. Dafür gab es zahlreiche Diskussionen möglicher pathophysiologischer Mechanismen.¹¹ Einige sind im folgenden Kasten aufgelistet.

Pathogenese der Koronargefäß-Atherosklerose bei Diabetes mellitus Typ 2

- Frühzeitige Entwicklung einer gestörten endothelialen Funktion¹¹⁻¹⁴
- Hyperaktivität der Blutplättchen¹⁶⁻¹⁸
- Neigung zu adversem arteriellen Remodeling^{19,20}
- Herabsetzung der Fibrinolyse mit Tendenz zur Thrombose und Entzündung²¹

Diagnostische Zwänge

Nach Di Carli und Hachamovitch⁵ mindert eine frühzeitige Behandlung des Diabetes mellitus das Risiko einer KHK einschließlich der Komplikationen. Ebenso dient eine rasche Therapie der eingetretenen KHK der Verbesserung der Prognose. Somit stellt eine frühzeitige Erfassung eines Diabetes mellitus einschließlich seiner Vorstufen einen Hinweis dar für eine frühe, kostengünstige Diagnostik kardialer Beteiligung.

Die hohe Prävalenz und die große Zahl von Patienten mit stummer Klinik erforderten hohe Untersuchungszahlen. Die oben genannten Autoren erörtern sogar diesbezüglich Screeningverfahren. Bei derartigen Prämissen müsste sich die Diagnostik zwangsläufig primär auf risikoarme, nicht-invasive Methoden des Herzens stützen.

Nicht-invasive Erfassung der KHK

Zahlreiche Methoden wurden auf ihre Eignung für eine nichtinvasive Erfassung der Perfusion des Herzens, der Herzmuskulatur bzw. einer koronaren Perfusionsstörung geprüft. Deren Wertigkeit ist nachfolgend skizziert:

• Ruhe-EKG

Für Frühdiagnose der KHK unbrauchbar. Gefährdung durch plötzlichen Myokardinfarkt oder plötzlichen Herztod können nicht sicher eingeschätzt oder ausgeschlossen werden.

Belastungs(Stress)-EKG

Nur bei 50 % der Patienten ist eine verwertbare alters- und geschlechtsspezifische Belastung zu erreichen. Sensitivität und Spezifität relativ niedrig²². Zur Risikostratifizierung nicht geeignet.²³⁻²⁵

Stress-Echokardiographie

Echokardiographie nach mechanischer Belastung oder Vasodilatation. Hat bei entsprechender Expertise des Untersuchers, der innerhalb von 60 Sekunden nach Beendigung hochqualitative Post-Stress-Bilder erhalten muss, ähnlich hohe Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werte wie die gated SPECT-Perfusions-Myokardszintigraphie (siehe unten). Nachteilig ist jedoch die starke Abhängigkeit von der Bildqualität, eine bei differenter Bildqualität hohe Inter-Observer-Variabilität sowie fehlende "Schallbarkeit" (schlechtes Schallfenster) bei ca. 10–20 % aller Patienten.²⁵ Bei Diabetikern kann eine häufig bestehende Kardiomyopathie die Interpretation komplizieren.²⁶

Mehrzeilen-Computertomographie (MSCT)

Beurteilung der koronaren Atherosklerose durch Darstellung der koronaren Verkalkung²⁷, wobei eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 84 % beschrieben wurden. Nach wenigen Studien mit direktem Vergleich zwischen SPECT, Myokardszintigraphie und MSCT scheint die "Overall"-Sensitivity von MSCT geringfügig diejenige der nuklearkardiologischen Methodik zu übertreffen, während die Spezifität hingegen deutlich niedriger liegt. Einschränkend ist das Ausmaß der Obstruktion nicht bestimmbar. Ferner schließt ein negativer Kalziumscore das Vorliegen einer KHK nicht aus. So konnte auch kein sicherer Nachweis einer eindeutigen Beziehung zwischen Kalziumscore der Koronararterien und Risiko für Diabetespatienten erbracht werden.²⁶

Kardiovaskuläre Perfusions-Magnetresonanztomographie (Perfusion Cardiovascular Magnetic Resonance = Perfusion-CMR)

Beurteilung des Kontrastmitteldurchflusses durch die Koronarien nach pharmakologischem Stress mit Adenosin oder nach hohen Dosen Dobutamin. Bei einer signifikanten Koronararterienerkrankung, d. h. Stenose > 50 %, wurden Perfusionsstörungen mit einer Sensitivität von 87 %, einer Spezifität von 84 % und einer Genauigkeit von 85 % gefunden. Für die kostenaufwendige Methode liegen noch keine Ergebnisse in größerem Umfang vor, wie sie von der Perfusionsszintigraphie bekannt sind.²⁸

Die Myokard-Perfusionsszintigraphie (MPS; myocardial perfusion imaging with gated SPECT)

Prinzip und Methodik

Szintigraphie zur Darstellung der myokardialen Perfusion

Nach Injektion eines Radioindikators (Thallium[TI]-201 Chlorid, Technetium[Tc]-99m Isonitril auch oft mit der chemischen Kurzbezeichnung MIBI oder sestamibi bezeichnet oder Tetrofosmin), der durchblutungsabhängig in der Herzmuskulatur gespeichert wird (Einfrieren der aktuellen Durchblutungssituation = "Freezing"), lässt sich durch das nuklearmedizinische Verfahren der Einzelphotonen-Tomographie ("SPECT" von Single Photon Emission Computed Tomography), dessen Verteilung in der Muskulatur des linken Ventrikels, in dem sich koronare Durchblutungstörungen im überwiegenden Maß niederschlagen, schichtweise abbilden. Diese Verteilung des Radioindikators spiegelt das Durchblutungsmuster wider, wie es in Abhängigkeit von der Perfusionsfähigkeit der Koronararterien zustande kommt (Abb. 1.1–1.4). Störungen der Perfusion manifestieren sich als "Speicherminderungen" oder "Speicherdefekte".

Derartige Perfusionsstörungen lassen sich nicht nur hochsensitiv nachweisen, sondern durch Untersuchung in Ruhe und nach Belastung wird das Kriterium der Reversibilität der Speicherstörungen zur Differentialdiagnose herangezogen. Irreversible Perfusionsdefekte zeigen eine Narbe (Infarkt) an, reversible Durchblutungsstörungen (reduzierte koronare Flussreserve) lassen hingegen Ischämien erkennen. Durch diese Differenzierung wird eine hohe Spezifität des Untersuchungsergebnisses erzielt. Neben der ergometrischen Belastung (Fahrrad, Treppensteigen, Handgrip) lässt sich auch pharmakologischer Stress zur belastungsinduzierten Dilatation der koronaren Blutgefäße heranziehen.²⁹ So werden beispielsweise durch Applikation von Adenosin (140 µg/kg Körpergewicht/ Minute über einen Zeitraum von 4 – 6 Minuten) Adenosinrezeptoren stimuliert, welche eine der Ergometrie analoge Reaktion der Koronargefäße auslösen.

Letztere Variante ermöglicht die Durchführung der MPS auch fast uneingeschränkt bei Diabetikern. Diese Untersuchung wäre bei diesen sonst nicht effektiv durchführbar, da eine symptom-limitierte oder die altersentsprechende Belastungskriterien erfüllende körperliche Belastung oft nicht erreichbar ist. Die Anwendbarkeit der pharmakologischen Belastung wird lediglich beschränkt durch das Vorliegen eines atrioventrikulären Blocks 2. oder 3. Grades und Bronchialasthma.

Auswertung

Neben visueller Auswertung (Abb. 1.1a) finden auch (semi-)quantitative Interpretationen Anwendung, beispielsweise durch Erfassung des Durchblutungsausfalls in Segmenten der einzelnen Koronargefäßterritorien.

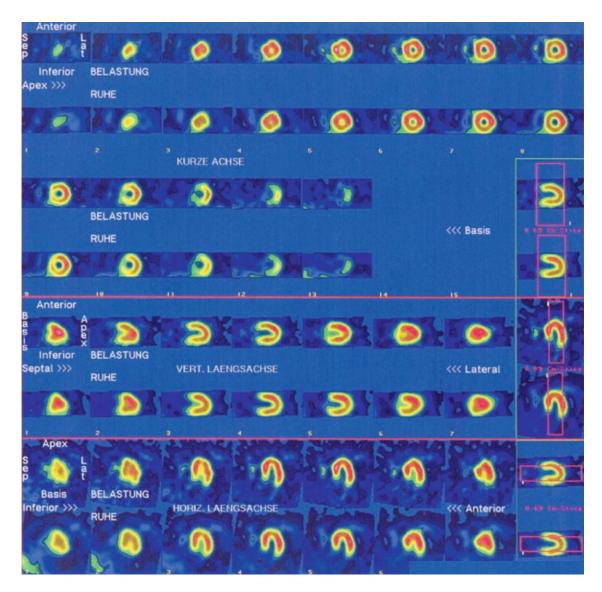


Abb. 1.1 a

SPECT-Darstellung der Myokardperfusion des linken Ventrikels mit Technetium[Tc]-99m Tetrofosmin in Ruhe und nach ergometrischer Belastung.
Rekonstruktion von Kurzachsen- (obere 4 Reihen), vertikalen (mittlere 2 Reihen) und horizontalen (untere 2 Reihen) Längsachsenschnitten. In den oberen Reihen jeder Schnittebene Belastungsbilder, in der unteren Reihe Ruheaufnahmen. Durchweg homogene Technetium-Speicherung in Ruhe und nach Belastung.

Dazu werden die unter verschiedenen Bedingungen gewonnenen Daten (Ruheund Belastungsszintigramme) miteinander verrechnet ("Matching") und an Hand von Normalwerten großer Patientenzahlen normiert. Die 3-dimensionale Darstellung der Resultate erfolgt in 2-dimensionaler Abbildung der Segmente in einer Matrix, in Projektion auf die eingezeichneten Einzugsbereiche der Koronargefäße (Abb. 1.1b).

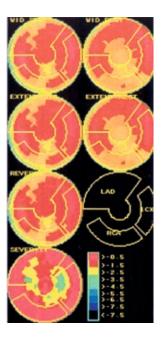


Abb. 1.1 b
"Bullseye"-Darstellung mit koronaren Gefäßterritorien (LAD: left
anterior descendens = RIVA ramus interventricularis anterior;
LCX: Circumflexarterie; RCA: ramus coronarius anterior)
aufgrund einer rechnergestützten Quantifizierung: normale
Versorgung aller Gefäßterritorien.

Weiterhin erfolgt eine Perfusionsbeurteilung in Segmenten, deren Zahl je nach Modell schwankt. Die Benutzung von Segmentmodellen ist vor allem für statistische Analysen wertvoll: Ein derartiges Segmentmodell findet sich z. B. bei Rajagopalan et al.³⁰ mit einem Scoresystem zur Beurteilung für jedes Segment sowie die Summe der Segmente (Summed Stress Score – SSS, Summed Rest Score – SRS = Ausdehnung der Narbe, Summed Difference Score – SDS = Ausdehnung der Ischämie). Der Schweregrad der Perfusionsstörung und Pumpfunktionsänderungen wurde durch die Zahl der Segmentausfälle im Summed Stress Score festgelegt.*

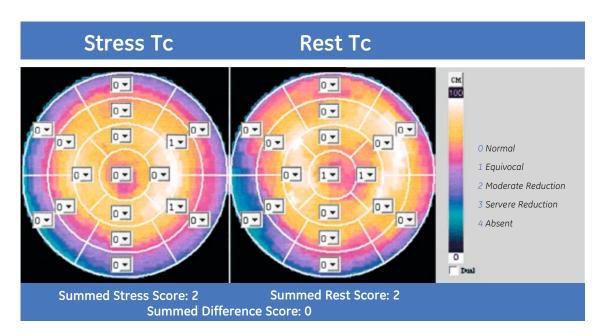


Abb. 1.2

Darstellung mit Zahlenwerten in einem Normalfall (links: nach Belastung; rechts: in Ruhe).

^{*} SSS Schweregrade (Rajagopalan in Anlehnung an Cedar Sinai criteria): Normal: 56; SSS ≥: 53 = Niedrigrisiko-Szintigramm; SSS 48 – 52 = mittleres Risikoszintigramm; SSS ≤47 = Hochrisikoszintigramm.

Globale und regionale Herzwandbewegung und Pumpfunktion (gated SPECT)

Integraler Bestandteil der nuklearmedizinischen Myokarddiagnostik ist heute die gated SPECT-Untersuchung ("getriggerte" Aufnahmen, Funktionsszintigraphie). Dabei werden die Impulse synchron mit den EKG-Signalen aufgelistet und pro EKG-Intervall Einzelbilder erzeugt. Jedes Einzelbild wird anschliessend in einem tomographischen Set rekonstruiert. Da die Verteilung des Radioindikators während der Untersuchungszeit im Myokard stabil bleibt, spiegeln die räumlichen und zeitlichen Änderungen der Impulsraten die regionalen Bewegungen und die Dickenänderung der Herzwand wider, wenn die Einzelbilder in einem Cinemaformat dargestellt werden. Ju Dokumentationszwecken werden – ähnlich wie bei der Perfusionsszintigraphie – farbkodiert die Größen von Wandbewegung und Wanddicke semiquantitativ in einem sogenannten Polarplot 2-dimensional dargestellt und zur besseren Vorstellbarkeit quasi 3-dimensional abgebildet. Die Bewegungsabläufe der Ventrikel können kinematographisch gezeigt werden (Abb. 1.3).

Quantitative gated SPECT - Ruhe

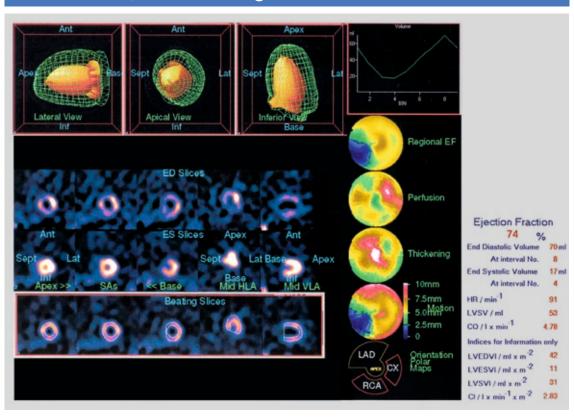


Abb 1.3

EKG-getriggerte SPECT-Szintigraphie (= gated SPECT) mit quasi 3-dimensionaler

Darstellung des Myokards des linken Ventrikels. Normale Volumina und normale

Auswurffraktion.

Mit Hilfe geeigneter Methoden der Quantifizierung können darüber hinaus die globale ventrikuläre Pumpfunktion (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion LVEF) und die linksventrikulären Volumina (Endsystolisches Volumen LESV, Enddiastolisches Volumen LED, Schlagvolumen LSV: LEDV – LESV), Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LEF = LEDV – LESV/ LEDV x 100) bestimmt (Abb. 1.4) sowie die globalen und regionalen Bewegungs- und Dickenänderungen der Herzwand dargestellt werden. 31

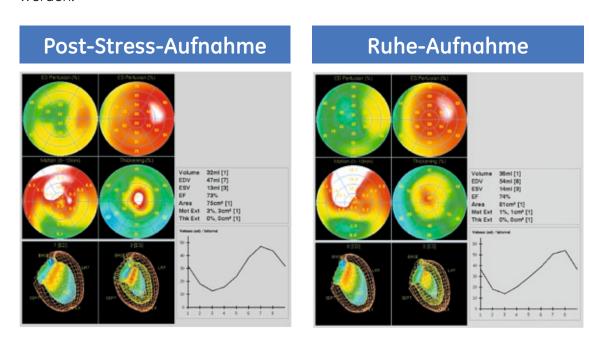


Abb. 1.4

EKG-getriggerte SPECT (= gated SPECT): Volumenkurve in Ruhe und nach Belastung.

Darstellung der Ventrikelbewegung zur Berechnung der funktionellen Ventrikelvolumina.

Werte von LVEF, EDV und ESV bei normo- und hypertensiven Patienten. Ohne linksventrikuläre Hypertrophie. Wahrscheinlichkeit für KHK < 10 %)

Werte für die globale ventrikuläre Funktion bei gesunden und hypertensiven Patienten sind im Kasten (nach Lindner, 2005³¹) wiedergegeben:

	Normaler RR	Hypertonie	Hypertonie mit LV –	
	n = 98	n = 80	Hypertrophie n = 36	
LVEF (%)	63 ± 10	64 ± 10	57 ± 13	
EDV (ml)	73 ± 29	80 ± 33	93 ± 55	
ESV (ml)	28 ± 17	31 ± 19	47 ± 42	

Die Funktionsszintigraphie erhöht die prognostische Aussagekraft, die Sensitivität und die Spezifität der Perfusionsszintigraphie aus folgenden Gründen: 32-35

- Es werden wichtige Funktionsparameter von prognostischer Bedeutung dargestellt (Ventrikelvolumina, regionale Wandbeweglichkeit).
- Schwächungsartefakte, die auf den Perfusionsaufnahmen durch Einstrahlung aus der Umgebung entstehen können, werden eliminiert.
- Vernarbte Wandabschnitte zeigen oft Einschränkung oder Verlust der Wandbeweglichkeit und eine Veränderung der Wanddicke, während diese in Gebieten mit vorgetäuschter Durchblutungsstörung erhalten ist. Dabei ist die Ruheaufnahme richtungweisend, da Post-Stress-Aufnahmen Absorptionsartefakte nicht sicher erkennen lassen.

Diese Verbesserung der Aussagefähigkeit wird durch Studien belegt:

So zeigten z. B. Sharir et al.³⁴ in einer umfangreichen Langzeitstudie mit gated SPECT (1.680 Patienten über einen Zeitraum von 569 ± 106 Tagen), dass die Häufigkeit kardialer Ereignisse nicht nur von der koronaren Durchblutung, sondern auch von der Einschränkung der ventrikulären Pumpfunktion abhängt. Bei einer LVEF < 45% und einem LESV > 70 ml traten tödliche kardiale Ereignisse deutlich häufiger auf. Außerdem hatten Patienten mit einer Post-Stress-LVEF > 45% trotz schwerer Perfusionsstörungen im Myokardszintigramm Mortalitätsraten, die unter 1% pro Jahr lagen. Bei einer LVEF < 45% waren diese auch bei lediglich geringen bis mäßig ausgeprägten Perfusionsstörungen deutlich höher.

Im Jahr 2001 kam die Arbeitsgruppe von Sharir³⁵ auf Grund einer Studie an 2.686 Patienten mit mehr als 12-monatiger Nachbeobachtungszeit zu der Auffassung, dass bei Berücksichtigung aller Informationen, wie Anamnese mit Risikofaktoren, Ergebnis der Perfusionsuntersuchungen und der gated SPECT-Analyse, die Post-Stress-LVEF der beste Prädiktor für das Eintreten eines Herztodes war.

Andererseits erwies sich das Ausmaß der Perfusionsstörung als bester Prädiktor für einen nicht-tödlichen Herzinfarkt. Schließlich wiesen Emmett et al.³⁶ darauf hin, dass auch eine transitorische vorübergehende ischämische Dilatation des linken Ventrikels einen anerkannten Marker für die schwere und ausgedehnte koronare Herzkrankheit sowie die schlechtere Prognose derselben darstellt.

Strahlenbelastung

Die nuklearmedizinische Diagnostik ist prinzipiell mit einer Strahlenbelastung des Patienten und des Personals verbunden. Die dabei beispielsweise für die Anwendung der Technetium[Tc]-99m Myokard-Perfusions-Tracer auftretende effektive Äquivalent-dosis wird bei einer 2-Tagesstudie auf etwa 3 mSv geschätzt (für Thallium-201 17 mSv).37

Zum Vergleich liegt die natürliche Untergrundstrahlung/Jahr bei etwa 2,1 mSv.³⁸ Die Durchführung der Untersuchung unterliegt der Strahlenschutzverordnung für offene radioaktive Stoffe. Der verantwortliche Arzt (Nuklearmediziner, Fachkunde Nuklearmedizin, Nuklearkardiologe) muss die sogenannte rechtfertigende Indikation für die Untersuchung auf der Grundlage einer Nutzen/Risikobetrachtung stellen.

Vorzüge der Myokardszintigraphie

Die wichtigsten Vorzüge der Myokard-Perfusionsszintigraphie^{39,40,26} sind im folgenden Kasten zusammengefasst:

- Erfassbarkeit der regionalen myokardialen Perfusionsreserve
- Hohe Erfolgsrate (nur < 1 % sind nicht interpretierbar)
- Diagnostische und prognostische Informationen
- Geringe Intra- und Interobserver-Variabilität
- Quantifizierung des Ausmaßes der Durchblutungsstörung bei angiographisch nachgewiesener Koronargefäßeinengung

Aussagefähigkeit der Myokard-Perfusionsszintigraphie

Über längere Zeiträume wurde eine Reihe von Studien an großen Patientengruppen durchgeführt, deren Ergebnisse erst in jüngerer Zeit veröffentlicht wurden. Sie beschreiben vor allem den diagnostischen Zugewinn ("incremental value" = Wert zusätzlicher Informationen zur Risikoprognose von kardialen Ereignissen wie Herztod und Infarkt). Endpunkte aller Untersuchungsreihen waren dabei nichttödlicher Infarkt oder Herztod.

Eine Metaanalyse der in 39 "peer reviewed" Veröffentlichungen beschriebenen Untersuchungsergebnisse von 69.655 Patienten⁴¹ zeigt deutliche Unterschiede bezüglich der eintretenden schweren kardialen Ereignisse ("major adverse heart advents") zwischen Patienten mit einem "Niedrig-Risiko-Szintigramm" (siehe Fußnote*) oder normaler Perfusion und einem Hochrisikoszintigramm (siehe Fußnote**) auf:

Die mittlere Rate an Herztod oder nichttödlichem Herzinfarkt nach Hochrisiko-Szintigramm betrug 5,9 %/Jahr, bei normaler Perfusion hingegen nur 0,6 %/Jahr.

Die Erfassung der linksventrikulären Wandbewegung und der LVEF verbessert die prognostische Aussage der Myokardszintigraphie weiterhin (Spinelli et al., 2003). Nach Sharir et al.³⁵ erwies sich bei der Untersuchung von 2.686 Patienten die Post-Stress-LVEV sogar als bester Prädiktor für einen Herztod, während das Ausmaß der Perfusionsstörung als bester Prädiktor für einen nichttödlichen Herzinfarkt gilt.

Indikationen

Als Indikationen für die Durchführung der Myokardszintigraphie, die heute als gesichert gelten, sind anzusehen:

- Brustschmerz: Differentialdiagnose
- Risikostratifikation
- Kontrolle:
 - nach operativer und interventioneller Revaskularisation
 - nach Myokardinfarkt
- Präoperative Risikobeurteilung
- * SSS Schweregrade (Rajagopalan in Anlehnung an Cedar Sinai criteria): Normal : 56, SSS ≥; 53 = Niedrigrisiko-Szintigramm; SSS 48 52 = mittleres Risikoszintigramm; SSS ≤47 = Hochrisikoszintigramm.
- ** Risiko-Einschätzung vor nuklearmedizinischer Diagnostik nach⁴¹: Erwartete Rate für myokardialen Tod oder Infarkt: niedriges Risiko: < 1 % pro Jahr, bei bekannter Koronarerkrankung < 2 %; mittleres Risiko 1 2 % pro Jahr, Hochrisiko: 2 % oder > pro Jahr, bei bekannter Koronarkrankheit 3 5 % oder mehr.

Anwendbarkeit der Myokard-Perfusionsszintigraphie bei Diabetes mellitus

Die Erkenntnis, dass der Diabetes mellitus als ein "Äquivalent" der koronaren Herz-krankheit aufzufassen ist und die Einschränkungen der bekannten nichtinvasiven Diagnostikverfahren hat das Interesse an der Myokardszintigraphie zur Diagnostik und Risikostratifizierung deutlich erhöht, besonders eindrucksvoll ablesbar an den hohen und steigenden Zahlen dieser Untersuchung in den USA. Patienten mit Diabetes, welche auf eine KHK hinweisende Symptome entwickeln, bedürfen weiterer nichtinvasiver Diagnostik. Die zu wählende Methode für die Stressuntersuchung (Sonographie-Szintigraphie) ist bisher nicht festgelegt.

Vergleichende Studien, wonach die Myokard-Perfusionsszintigraphie (mit Technetium [Tc]-^{99m} Sestamibi) für diabetische Patienten die gleiche Sensitivität, Spezifität und Normalitätsraten hat wie für nicht diabetische Patienten, demonstrierten inzwischen den hohen Wert der nuklearmedizinischen Methode für die Beurteilung der KHK bei Diabetes mellitus nach den Kriterien der ADA (American Diabetes Association, siehe⁴⁶).

So fanden beispielsweise Kang et al.⁴² in einer vergleichenden Technetium[Tc]-^{99m} Sestamibi-Studie bei koronarangiographisch nachgewiesenen effektiven Stenosen eine "Overall"-Sensitivät und -Spezifität von 86% und 56% für Diabetiker, hingegen 86% und 46% für Nichtdiabetiker ohne Signifikanz der Unterschiede.

Wie für Nichtdiabetiker nachgewiesen, war auch bei den Diabetikern das Risiko für ein koronares Ereignis (Herztod, nichttödlicher Myokardinfarkt) umso höher, je größer sich der Defekt darstellte. Für den Nachweis der Einzelgefäßschädigung lagen die hohe Sensitivität und Spezifität nahe beieinander. Lediglich für die Detektion von Durchblutungsstörungen im Territorium der LAD war bei Diabetikern die Sensitivität etwas niedriger, die Spezifität gering höher als bei Nichtdiabetikern. Über ähnlich gut vergleichbare Resultate hatten bei Einsatz von Thallium[Tl]-201 Chlorid bereits früher Boudreau et al.⁴³ und Pailllole et al.⁴⁴ berichtet. Diese Ergebnisse belegen, dass die diagnostische Wertigkeit der Myokard-Perfusionsszintigraphie auch bei der Untersuchung von Diabetikern gegeben ist (Beispiel Abb. 2).

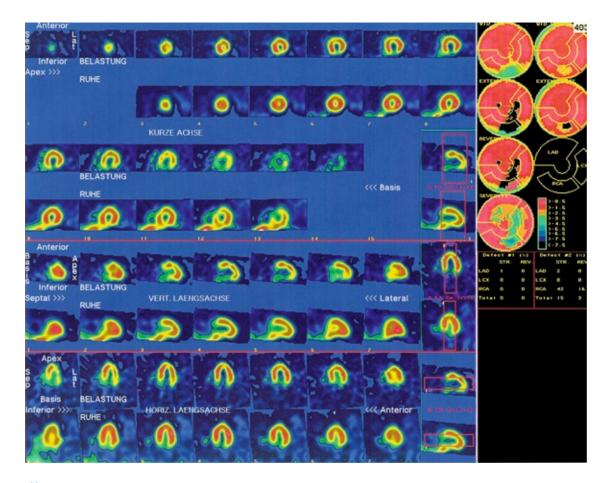


Abb. 2.1 SPECT-Aufnahmen und quantifizierte Darstellung

Klinisch: Atypische Angina pectoris, Belastungsdyspnoe. Diabetes mellitus Typ 2, Hyperlipoproteinämie, Adipositas und arterieller Hypertonus.

Myokard-Perfusionsszintigraphie in Ruhe und nach ergometrischer Belastung mit Technetium[Tc]-^{99m} Tetrofosmin. Computergestützte Rekonstruktion von Kurzachsen-, vertikalen und horizontalen Längs-achsenschnitten. Bei den SPECT-Aufnahmen erfolgte eine sogenannte Schwächungskorrektur, um Artefakte durch Aktivätsüberlagerung auszuschliessen.

Darstellung, wie auch in allen folgenden Abbildungen:

Die Ergebnisse nach EKG-Triggerung sind als Histogramm und in quasi 3-dimensionaler Abbildung sowie als "Polarplot Bullseye" Abbildung der lokalen Unterschiede der Perfusion, Herzwandbewegung und –dickenänderung in Ruhe und Belastung wiedergegeben. Quantifizierte Ergebnisse (CEQUAL-Programm) sind in Schießscheibenform abgebildet.

Befund: Belastungsinduzierter Technetiumdefekt inferior (Versorgungsgebiet der RCA, bei Linksversorgungstyp alternativ CX) mit teilweiser Wiederanreicherung in Ruhe. Normale globale linksventrikuläre Funktion (LVEF 64%) mit angedeuteter Hypokinesie inferior. Bewertung: Partiell reversible Perfusionsstörung im Einzugsbereich der rechten Koronararterie. Die Indikation zur Koronarangiographie wurde gestellt. Ergebnis: RCA-Stenose 100% mit kräftiger retrograder Darstellung. Bypass empfohlen.

Quantitative gated SPECT - Ruhe

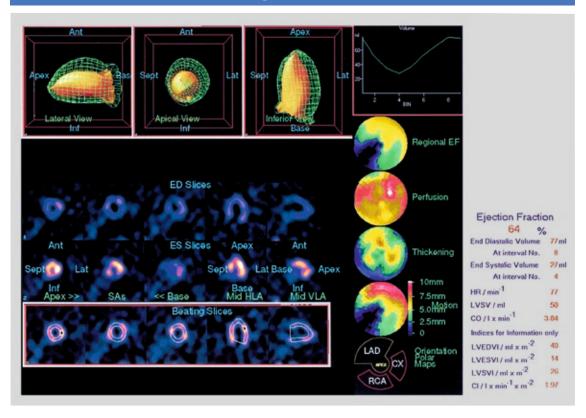


Abb. 2.2 gated SPECT-Darstellung

Sowohl von der American Heart Association⁴⁵ als auch von der American Diabetes Association⁴⁶ wird eingeschätzt, dass die entscheidende Voraussetzung für die Anwendbarkeit des Verfahrens für beide Geschlechter bei Diabetikern vorliegt (Abb. 2).

Risikostratifizierung und Therapieentscheidung

Risikostratifizierung dient in erster Linie der Entscheidung über die zu wählende Therapie der koronaren Herzkrankheit. Inwieweit dazu die Daten szintigraphischer Myokarduntersuchungen bei Diabetikern erfolgreich herangezogen werden können, war Gegenstand umfangreicher Studien, die inzwischen eine Fülle von Daten für eine zuverlässige Einschätzung erbracht haben.

Bereits 1987 zeigten Felsher et al.⁴⁷ mit Stress-Thallium-Untersuchungen an 123 diabetischen Patienten eine gegenüber Normalbefunden deutliche Assoziation des Auftretens von Speicherungsstörungen und schwereren Herzereignissen. Kang et al.⁴² belegten in einer größeren Studie, dass ein risikofreies Überleben bei leicht bis stark pathologischen Szintigrammen für Diabetiker eingeschränkter war als für Patienten ohne Diabetes. In einer noch umfangreicher angelegten, unizentrischen Studie an 1.271 fortlaufend registrierten diabetischen und 5.862 nichtdiabetischen Patienten wiesen die Autoren nach, dass diabetische Patienten mit mäßigen bis starken szintigraphischen Störungen in mehr als 7 % "Ereignisse" pro Jahr hatten. Nach Noble und Heller⁴⁸ weisen Diabetiker selbst mit leichten Perfusionsdefekten eine höhere Rate kardialer Ereignisse auf als Nichtdiabetiker mit gleichem szintigraphischen Befund. Nach einer Multicenter-Analyse von Giri et al.⁴⁹ war die Szintigraphie für sich ein deutlich besserer Prädiktor für das Eintreten kardialer Ereignisse als eine allein auf klinische Parameter bei Diabetes gestützte Voraussage. Zusätzlich wurde nachgewiesen, dass die Ereignisse bei Frauen schlechter als bei Männern ausfielen. Neuerlich wurde gefunden⁴⁸, dass bereits Diabetiker mit normalem Myokardszintigramm schlechtere Spätergebnisse als Nichtdiabetiker haben. Von Emmet et al.³⁶ stammen die Festellung, dass die Häufigkeit einer transitorischen ischämischen Dilatation bei schwerer KHK von 21 % bei Patienten ohne Diabetes auf 54% bei Patienten mit Diabetes (p < 0,04) anstieg. Somit kommt dem Nachweis der funktionellen Störung zusätzliche diagnostische Bedeutung im Rahmen der Untersuchung von Patienten mit Diabetes mellitus zu.

Die Studien belegen, dass die Myokardszintigraphie einen eindeutigen Zugewinn ("incremental value") zur Risikostratifizierung bei Diabetikern erbringt.

Myokard-Perfusionsszintigraphie bei metabolischem Syndrom

Von großem klinischen Interesse ist die Frage, ob bereits das metabolische Syndrom überproportional mit Störungen der koronaren Perfusion einhergeht. Dazu sind jetzt verbindliche Aussagen möglich, die auf den Ergebnissen einer von Shaw et al.⁵⁰ an 7.849 Patienten multizentrisch prospektiv mit Technetium[Tc]-^{99m} Tetrofosmin durchgeführten Studie an Patienten mit metabolischem Syndrom, Diabetikern und Normalpersonen beruhen.

Unter Zugrundelegung von 3 – 5 Risikofaktoren war eine deutlich erhöhte Zahl an pathologischen SPECT-Befunden zu eruieren. Der Prozentsatz von mittelgradigen bis schweren Befunden lag für das metabolische Syndrom zwischen 11% und 44%. Ausmaß und Schwere der pathologischen Veränderungen im Myokardszintigramm (p < 0,0001%) nahmen mit der Zahl der Risikofaktoren zu. Patienten mit 5 Risikofaktoren hatten das größte Risiko. Für Diabetiker, die kombiniert orale und Insulin-Therapie benötigten, stieg der sogenannte Relative Risikoquotient noch über die Werte bei metabolischem Syndrom hinaus an (von 15 auf 21,4 für einen Perfusionsdefekt). Daraus folgt, dass die kardiovaskuläre Beteiligung offenbar mit dem Ausmaß der metabolischen Störung zusammenhängt. Patienten mit metabolischem Syndrom können weit über das Normalmaß hinaus koronare Perfusionsstörungen zeigen. Auch hier stellt die Myokard-Perfusionsszintigraphie ein wertvolles Hilfsmittel für Diagnose und Risikostratifizierung dar (Abb. 3).

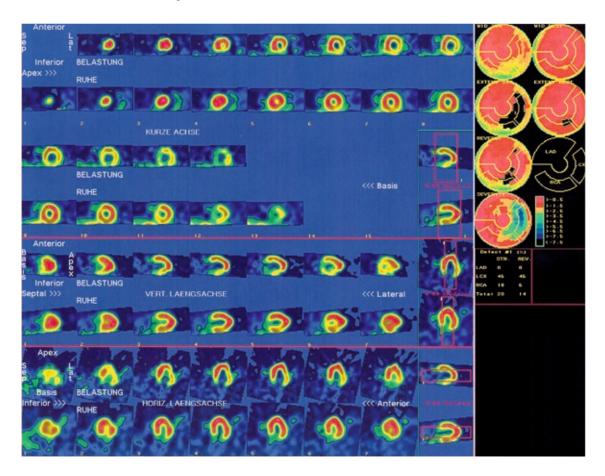


Abb. 3.1 SPECT-Aufnahmen und quantifizierte Darstellung

Klinisch: Belastungsinduzierte Angina pectoris bei inkomplettem metabolischem Syndrom (Hyperlipoproteinämie, Adipositas, arterieller Hypertonie). Myokard-Perfusionsszintigraphie in Ruhe und nach ergometrischer Belastung mit Technetium[Tc]-^{99m} Tetrofosmin. Befund: Mittelgroße, belastungsinduzierte Technetiumminderanreicherung lateral und inferolateral (Versorgungsgebiet der CX, bei Rechtsversorgungstyp alternativ die RCA) mit nahezu vollständiger Wiederanreicherung in Ruhe. Normale globale linksventrikuläre Funktion (LVEF 57 %) mit Hypokinesie inferoseptal. Bewertung: Eine Belastungsischämie im Gefäßterritoriem der CX. Schlußfolgerung: Die Indikation zur Koronarangiographie wurde gestellt. Ergebnis: CX (dominantes Gefäß) Stenose 95 % am Abgang, 50–60 % im Abgangsbereich des PL1. Konsequenz: Bypassoperation empfohlen.

Quantitative gated SPECT - Ruhe

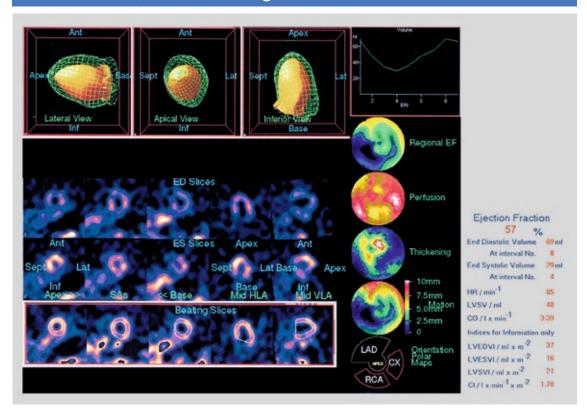


Abb. 3.2 gated SPECT-Darstellung

Myokard-Perfusionsszintigraphie bei Diabetes ohne kardiale Symptome

Die Bewertung kardial asymptomatischer Diabetespatienten bezüglich KHK ist vom klinischen Standpunkt (hohe Inzidenz, Häufigkeit der KHK oder eines akuten Myokardinfarktes) außerordentlich wichtig.

Bereits erste umfangreichere Daten zu diesem Problem von Miller et al.⁵¹ wiesen auf eine hohe Inzidenz an positiven Befunden hin und erbrachten 22 % Hochrisikoszintgramme. Sie waren in ihrer Beweiskraft allerdings noch eingeschränkt, da die Studie retrospektiv angelegt war und viele der Patienten nicht als komplett asymptomatisch einzuschätzen waren.

In die **DIAD-Studie** ("The detection of asymptomatic diabetes"^{52,53}) wurden erstmals ausschließlich asymptomatische Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, ohne klinischen Anhalt für eine koronare Herzkrankheit einbezogen. Diese Ergebnisse sind demzufolge repräsentativ für asymptomatische Diabetiker, "wie sie in der täglichen Praxis vorkommen".

In einer ersten Zwischenauswertung stellten Wackers et al.⁵³ fest, dass die Beziehung zwischen Diabetesdauer und mäßig bis großen Perfusionsdefekten komplex ist und dass die Dauer der Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung (< 2,8 Jahre, > 11,6 Jahre) ein unabhängiger Prädiktor für mittelgradige bis große myokardiale Defekte ist. Bei 1/5 der asymptomatischen Patienten bestand eine "stille Myokardischämie", bei 1/16 aller Patienten (Männer und Frauen) und bei 1/12 der Männer lagen mittelgradige bis große Speicherdefekte vor. Diabetiker, die im allgemeinen als Low-Risk-Patienten (Risiko-Einschätzung siehe Fußnote*) betrachtet werden, hatten eine jährliche Mortalitätsrate von 2,9 %, welche die übliche Low-Risk-Definition (Mortalitätsrate < 1%) deutlich übersteigt.

Bei 1.427 asymptomatisch an Diabetes erkrankten Personen (ohne bekannte KHK) prüften Rajagopalan et al.³⁰ die Beziehung der szintigraphischen Befunde zu klinischen und Laborparametern, Koronarangiographie und Langzeitergebnissen. Sie fanden pathologische Befunde in 58 % aller Patienten. Achtzehn Prozent der Patienten wiesen ein Hochrisiko-Szintigramm (SSS \leq 47) auf. In einer konsekutiven Serie von 1.737 Diabetikern ohne bekannte KHK fanden Zellweger et al.⁵⁴ folgende Risikoverteilung: Objektiver szintigraphischer Nachweis einer KHK in 39 % von 826 asymptomatischen Diabetespatienten, in 51% von 151 Diabetikern mit Kurzatmigkeit (shortness of breath = SOB) und in 44 % von 760 diabetischen Patienten mit Angina pectoris. Die jährliche kritische Ereignisrate betrug bei asymptomatischen Patienten 2,2%, bei Angina pectoris Patienten 3,2%, bei SOB 7,7%. Mit dem szintigraphischen Nachweis einer KHK stieg die Rate kritischer Ereignisse auf 3,4% (asymptomatisch), 5,6% (Angina pectoris) und 13,2% (SOB). Alter, Hypertension, SOB, myokardiale Narben und Ischämien sind unabhängige Prädiktoren der kritischen Ereignisse. Nach diesen Ergebnissen sind bei asymptomatischen Diabetespatienten die Raten für die Existenz einer KHK und der jährlichen kritischen Ereignisse ähnlich denjenigen, die bei diabetischen Patienten mit Angina pectoris beobachtet wurden. Nach Di Carli und Hachamovitch⁵⁵ entspricht das Risiko eines Myokardinfarktes bei nichterkanntem symptomlosen Diabetes mellitus ungefähr demjenigen bei nichtdiabetischen Postinfarktpatienten. Diese Ergebnisse unterstreichen eindrucksvoll die Eignung der MPS zur Risiko-Stratifizierung asymptomatischer Diabetes-Patienten.

^{*} Risiko-Einschätzung vor nuklearmedizinischer Diagnostik nach: ⁴¹ Erwartete Rate für myokardialen Tod oder Infarkt: niedriges Risiko: < 1 % pro Jahr, bei bekannter Koronarerkrankung < 2 %; mittleres Risiko 1 – 2 % pro Jahr, Hochrisiko: 2 % oder > pro Jahr, bei bekannter Koronarkrankheit 3 – 5 % oder mehr.

Kontrollen und Therapieentscheidungen auf der Basis der szintigraphischen Ergebnisse

Auch hinsichtlich der großen Bedeutung einer frühzeitigen Therapie auf die Behandlungsergebnisse und Prognose sowie auf die Beurteilbarkeit von Therapieerfolgen, wurden Untersuchungen mit der Myokard-Perfusionsszintigraphie durchgeführt.

Als Behandlungsoption bei niedrigem Risiko für Ereignisse (leichte szintigraphische Abweichungen von der Norm) werden sowohl die medikamentöse als auch unterschiedlich intensive interventionelle Strategien diskutiert. Mit Erhöhung des Risikos treten die interventionellen Therapien deutlich in den Vordergrund, d. h. bei mäßiggradigen bis schweren Durchblutungsstörungen eine PCI (percutaneous coronary intervention) bis hin zur operativen Revaskularisation. Um die Entwicklung einer KHK bei zunächst normalen szintigraphischen Befunden sowie den Behandlungserfolg und seine Persistenz beurteilen zu können, ist theoretisch eine frühzeitige aber auch eine längerfristige szintigraphische Kontrolle erforderlich (Abb. 4). Die Effektivtät derartiger Kontrollen wurde inzwischen belegt. Da bei Diabetikern mit normalem szintigraphischen Befund der Risikograd gegenüber szintigraphisch unauffälligen Normalpersonen zunimmt, werden frühzeitige Kontrolluntersuchungen bei dieser Gruppe sinnvoll. Gleiches gilt auch für eine medikamentös behandelte koronare Herzkrankheit.

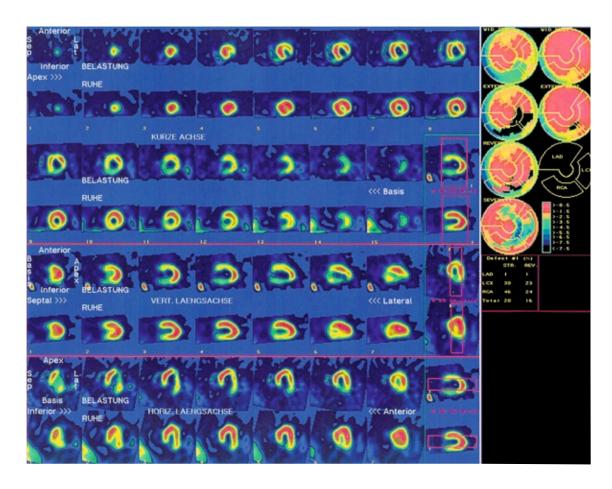


Abb. 4.1

SPECT-Aufnahmen und
quantifizierte Darstellung

So verfolgten Sorajja et al. 56 mittels Myokardszintigraphie 261 asymptomatische Diabetes-Patienten, bei denen auf Grund der Hochrisikoszintigramme randomisiert entweder frühzeitig ein koronararterieller Bypass (54 Patienten) oder eine PCI bzw. medikamentöse Therapie (207 Patienten) durchgeführt wurde. Sie fanden dabei eine mäßig bessere Überlebenschance nach Bypass mit folgenden 5-Jahres-Überlebenszahlen: Bypass 85 %, PCI 72 % und Pharmakotherapie 67 % (P = 0.02 für 3 Gruppen). Trotz der besseren Überlebensrate der Bypass-versorgten Patienten, blieb die Mortalität hoch (3 % / Jahr). Bei den Patienten mit weniger schweren Veränderungen in den Myokardszintigrammen ließ sich keine sichere Therapieabhängigkeit nachweisen. Somit stimmen die Ergebnisse bei asymptomatischen Diabetikern gut mit den Resultaten der bei symptomatischen Diabetikern durchgeführten BARI-Studie (BARI = Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) überein. Durch Szintigraphiekontrollen konnten Tzonevska et al.⁵⁷ nachweisen, dass nach PTCA (percutaneous transluminal coronary angiography) nur 37 % minderdurchbluteter Areale unverändert blieben. Ein Therapieeffekt durch Nitrate ließ sich hinsichtlich der Speicherungsstörungen, nicht jedoch bezüglich einer Verbesserung der globalen Ejektionsfraktion belegen.

Quantitative gated SPECT - Ruhe

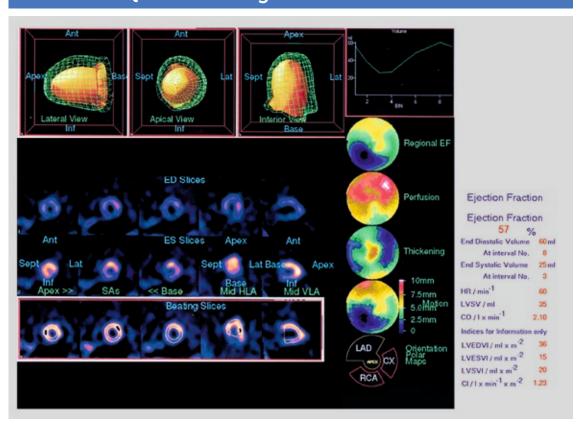


Abb. 4.2 gated SPECT-Darstellung

Klinisch: Angina pectoris und Belastungsdyspnoe bei koronarer Dreigefäßerkrankung, Zustand nach Hinterwandinfarkt und 3-fach Bypassoperation (LIMA/LAD, ACVB/CX, PL/RCA). Risikofaktoren: Diabetes mellitus Typ 2 insulinpflichtig, Hyperlipoproteinämie. Myokard-Perfusionsszintigraphie in Ruhe und nach ergometrischer Belastung mit Technetium[Tc]-^{99m} Tetrofosmin. Befund: Mittelgroßer, belastungsinduzierter
Technetiumdefekt inferior und lateral (Versorgungsgebiet von RCA und CX bei bekanntem Linksversorgungstyp) mit deutlicher Wiederanreicherung in Ruhe. Normale globale linksventrikuläre Funktion (LVEF 57%) mit geringer Hypokinesie inferior. Bewertung: Partielle Belastungsischämie im RCA und CX-Gefäßterritoriom. Schlußfolgerung: Belastungsindizierte Technetiumminderanreicherung lateral und inferolateral
Versorgungsgebiet der CX, bei Rechtsversorgungstyp alternativ die RCA) mit nahezu vollständiger Wiederanreicherung in Ruhe. Bewertung:
Eine Belastungsischämie im Gefäßterritorium der CX. Schlußfolgerung: Die Indikation zur Koronarangiographie wurde gestellt. Ergebnis:
Stenose im ACV-Bypass zum PL/RCA 90% in der Mitte, nachfolgend 60% ACV-Bypass zur CX. 100% am Abgang Konsequenz elektive PTCA.

Diagnostische Wertigkeit und Procedere

Die diagnostische Wertigkeit der Myokardszintigraphie für zahlreiche Indikationen im Zusammenhang mit der KHK ist durch große Studien erwiesen. Als eines der wichtigsten diagnostischen Anwendungsgebiete kristallisiert sich zunehmend der Diabetes mellitus heraus. Dafür sind die im Kasten zusammengestellten Gründe maßgebend:

- Pandemie
- Diabetes mellitus KHK Äquivalent
- Starke Diagnostikverzögerung:
 metabolisches Syndrom, diabetische Neuropathie
- Diabetiker oft nicht ergometrisch belastbar
- Verbesserung der Ergebnisse durch frühe Behandlung

Die Untersuchungen dienen der Diagnostik und Risikostratifizierung für eine frühzeitige und effektive Therapie sowie der Erfolgskontrolle der Behandlung. Auf diesem Feld fungiert die Myokard-Perfusionsszintigraphie als "gatekeeper" der Koronarangiographie, die dann erforderlichenfalls in einem Schritt als PCI durchgeführt werden kann. Eine herausragende Rolle kann die MPS als sehr sensitive und spezifische sowie nichtinvasive Methode jedoch in Zukunft vor allem bei der frühzeitigen Erfassung einer KHK bei asymptomatischem Diabetes mellitus spielen. Di Carli und Hachamovitch⁵ halten ebenso wie Yakovlevich und Creelman⁵⁸ die Ausarbeitung sequentieller Teststrategien für das Screening asymptomatischer Patienten für anstrebenswert. Tzonevska et al.⁵⁷ empfehlen Kontrollszintigraphien innerhalb von 2 Monaten nach PTCA. Es sollen nicht nur die klinischen Ergebnisse verbessert, sondern die Nutzung kostenintensiverer Verfahren optimiert werden.

Für den Einsatz der Myokard-Perfusionsszintigraphie im Diagnose-Programm von Diabetikern (asymptomatisch oder mit bekannten kardialen Symptomen) wurden inzwischen evidenzbasierte strategische Ablaufschemata entwickelt.^{59,41}

Nach Shaw und Iskandrian⁴¹ basiert die optimale Auswahl von Patienten für die MPS auf dem Bayes-Theorem, welches die Beziehung zwischen Posttestergebnissen und Prätestergebnissen quantitativ zu erfassen vermag. Auf Grund vorliegender Studienergebnisse ist unter Nutzung des Theorems die MPS optimal bei Patienten mit mittlerem Prätestrisiko einzusetzen, da hierbei etwa die Hälfte der Patienten nach der nuklearmedizinischen Untersuchung auf ein niedrigeres Risiko, die andere Hälfte auf ein höheres Risiko eingestuft werden kann. Diese Entscheidung ist höchst bedeutsam für die Risikoeinstufung und die daraus abzuleitenden Therapiemaßnahmen.

Literatur

- 1. Bateman TM, Prvulovich E. Assessment of prognosis in chronic coronary artery disease, Heart 2004(Suppl V):v1-v15.
- 2. Arlington Medical Resources/AMR, 2005.
- 3. Bruckenberger E. Herzbericht 2005 mit Transplantationschirurgie. 18. Bericht. Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie und Implantationschirurgie in Deutschland. Mit vergleichenden Daten aus Österreich und der Schweiz; Hannover 2006 ISBN-10: 3-00-019729-X/ ISBN-13:978-3-00-019729-1.
- 4. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation 2004;110:1239-1244.
- 5. Di Carli MF, Hachamovitch R. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? J Am Coll Cardiol. 2005 Jan 4;45(1):50-3.
- 6. Di Lorenzo A, Lima RSL, Siqueiro.-Filho AG, et al. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-^{99m} sestamibi myocardial perfusion singlephoton emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. Am J Cardiol 2002;90:827-832.
- 7. Awaad MI, Heller GV. Role of perfusion imaging in the assessment of the diabetic patient, Nuclear cardiology, practical applications, by GV Heller and RC Hendel. Mc Graw Hill, Medical Publishing Division, New York, 67-84.
- 8. Rett C. Alte und aktuelle Evidenz zum Thema Diabetes und KHK. Symposium Diabetes mellitus und Koronare Herzkrankheit. Wie erkennt man den asymptomatischen Hochrisikopatienten? 17. Mai 2003 Hotel Taschenbergpalais Dresden. Veranstaltungsleiter R. Doerr.
- 9. American Diabetes Association, National Diabetes fact Sheet, Diabetes Statisitcs. Available at http://www.diabetes org/diabetes statistics/national-diabetes-fact-sheet.jsp Accessed November 11, 2004.
- **10.** Yakovlevitch M, Creelman SA. Stress nuclear imaging for the detection of cardiovascular disease in diabetic patients. J Fam Pract 2005 Oct;54(10):1-7.
- 11. Marso SP. "Pathophysiology" in The handbook of diabetes mellitus and cardiovascular disease. Ed.Stephen P Marso REMEDICA publishing, London, Chicago 2003;pp 25-45.
- 12. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide mediated vasodilation in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. J Am Coll Card 1996;27:567-574.
- 13. McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, et al. Impaired endothelium dependent and independent vasodilation patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus Diabetologia 1992;35:771-776.
- 14. Morris SJ, Shore AC, Tooke JE. Responses of the skin microcirculation to acetylcholine and sodium nitroprussdide in patients with NIDDM. Diabetologia 1995;38:1337-1344.
- **15.** Lim SC, Caballero AE, Smakowski P, et al. Soluble intercellular adhesion molecule, vascular cell adhesion molecule, and impaired microvascular reactivity are early markers of vasculopathy in type 2 diabetic individuals without microalbuminuria. Diabetes Care 1999;22:1865-1870.
- **16.** Tschoepe D, Roesen P, Kaufmann L, et al. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. Eur J Clin Invest 1990;20:166-170.
- 17. Aronson D, Blomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. J Am Coll Cardiol. 1996;27:528-535.
- 18. Nawroth PP. AGE RAG: eine Hypothese oder ein Mechanismus? Herz 2004;29(5):504-509.
- 19. Kornowski R, Mintz GS, Lansky AJ, et al. Paradoxic decreases in atherosclerotic plaque mass in insulin-treated diabetic patients Am J Cardiol 1998;81:1298-1304.
- **20.** Van Belle E, Abolmaali K, Bauters C. Restenosis, late vessel occlusion and left ventricular function six months after ballon angioplasty in diabetic patients. J Am Coll Cardiol 1999;34:476-485.

- 21. Davi G, Ciabattoni G, Consoli A, et al. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin {2alpha} and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. Circulation 1999;99:224-229.
- **22.** Evidenzbasierte Diabetes Leitlinien "Diabetes mellitus und Herz" Hsg. W.A. Scherbaum, R. Landgraf. Autoren: E. Standl, S. Eckert, C. Fuchs, D. Horstkotte, H.U. Janka, H.G. Lengeling, R. Petzold, M. Redaėlli, P.D Sawicki, W.A. Scherbaum, R. H. Strasser, D. Tschöpe.
- 23. Dörr R. Frühdiagnostik der KHK mittels "Stress Imaging"? (abstr.) 3. Dresdner Symposium "Diabetes mellitus und Koronare Herzkrankheit Prävention und Frühdiagnositk Dresden, 28.05.2005.
- **24.** Gaddi O, Tortorella G, Picano E, et al. Diagnostic and prognostic value of vasodilator stress echocardiography in asymptomatic type 2 diabetes. Positive exercise thallium scintigraphy study. Diabet Med 1999;16(9):762-66.
- 25. Dörr R. Gated SPECT Myokardszintigraphie zur Früherkennung der asymptomatischen Hochrisikopatienten. Symposium Diabetes mellitus und Koronare Herzkrankheit. Wie erkennt man den asymptomatischen Hochrisikopatienten?

 17. Mai 2003 Hotel Taschenbergpalais Dresden. Veranstaltungsleiter R. Doerr.
- **26.** Burchert W, Cuocolo A, Tschoepe D. Non-invasive assessment of coronary artery disease in the diabetic patient using myocardial perfusion scintigraphy. Dialogues in nuclearcardiology: a guide for the diabetologist No.8, 2005 by Cherborne Gibbs Limited England.
- 27. Becker A, Knez A, Leber A, Boekstegers P, Steinbeck G, et al. Diabetes mellitus Typ 2: Koronarkalk als unabhängiger Prädiktor einer koronaren Herzkrankheit. Herz 2004;29(5):488-495.
- 28. Wahl A, Paetsch I, Roethemeyer S, et al. A combined single-session analysis of adenosine perfusion cardiovascular magnetic resonance and of high-dose dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance improves diagnosis of ischemia. Scientific sessions 2003, Orlando, Florida Nov 12–19, 2003. abstr. Circulation 2003;108(17)suppl. 1864.
- 29. Fuster D, Magrina J, Ricart MJ, Pascual J, Laterza C, Setoain FJ, Vidal-Sicart S, Mateos JJ, Martin F, Muxi A. Noninvasive assessment of cardiac risk in type I diabetic patients being evaluated for combined pancreas-kidney transplantation using dipyridamole MIBI perfusion scintigraphy. Transplant Int 2000;13:327-332.
- **30.** Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, Frye RL, Gibbons RJ. Identifying high-risk asymptomatic patients who are candidates for screening stress single-photon emission computed tomography imaging. J of Am Col Cardio 2005;45(1):43-49.
- 31. Lindner O. Gated SPECT, eine Einführung Pro Literatur Verlag ISBN 3-937034-97-8, 2005.
- **32.** Spinelli, Petretta M, Acampa W, He W, Petretta A, Bonaduce D, et al. Prognostic value of combined assessment of regional left ventricular function and myocardial perfusion by dobutamine and rest gated SPECT in patients with uncomplicated acute myocardial infarction. J Nucl Med 2003;44:1023.
- **33.** Lima RS, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA, et al. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three vessel coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2003;42:64-70.
- **34.** Sharir T, Bacher-Stier C, Dhar S, Lewin HC, Miranda R, Friedman JD, et al. Identification of severe and extensive coronary artery disease by postexercise regional wallmotion abnormalities in Tc-^{99m} sestamibi gated single-photon emission computed tomography Am J Cardiol 2000;86:1171-5.
- **35.** Sharir T, Germano G, Kang X, Lewin HC, Miranda R, Cohen I, et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction. J Nucl Med 2001;42:831-7.
- **36.** Emmett Louise, Maggee L, Freedman B, Van der Wall H, Bush Vivienne, Trieu J, Van Gaal W, Allman KC, Kritharides L. The role of left ventricular hypertrophy and diabetes in the presence of transient ischemic dilation of the left ventricle on myocardial perfusion SPECT images. J Nucl Med 2005;46:1596-1601.
- 37. Die nuklearmedizinischen Herzuntersuchungen. Medizin Center Bonn 2008.
- **38.** Sonnenschein W, Bokisch A. "Strahlenschutz" in "Nuklearmedizin" ed. Torsten Kuwert, Frank Grünwald, Uwe Haberkorn, Thomas Krause. Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York, 2008;pp48-82.
- **39.** Janand-Delenne B, Savin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassmann-Vague V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes. Who to screen? Diabetes care 1999;22(9):1396-1400.

- **40.** Kang X, Berman DS, Lewin H. et al. Comparative ability of myocardial perfusion single photon emission computed tomography to detect artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Am Heart J 1999;137(5):949-957.
- 41. Shaw L, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. J Nucl Cardiol 2004;11:171-85.
- **42.** Kang X, Berman DS, Lewin H et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. Am Heart J 1999:138:(Pt 6) 1025-1032.
- **43.** Boudreau RJ, Strony JT, du Cret RP, et al. Perfusion thallium imaging of type I diabetes with end stage renal disease: Comparison of oral and intravenous dipyridamole administration. Radiology 1990;175(1):103-105.
- 44. Pailllole C, Ruiz J, Juillard JM et al. Detection of coronary artery disease in diabetic patients. Diabetologia 1995; 38(6):726-731.
- 45. Braunwald E, Antman EM, Beasley et al. ACC/AHA guidelines fort he management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of American College of Cardiology / American heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of patients with Unstable Angina[erratum appears in: J Am Coll Cardiol 2001: 38(1).294-295] J Am Coll Cardiol 2000:236(3):970-1062.
- **46.** American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care1998; 21:S23-S29.
- **47.** Felsher J, Meissner MD, Hakki AH, et al. Exercise thallium imaging in patients with diabetes mellitus: Prognostic implications. Arch Intern Med 1987;147(2):313-317).
- **48.** Noble GL, Heller GV. Single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with diabetes. J Am Coll Cardiol 2005 Jan 4:45(1):50-3.
- **49.** Giri S, Shaw LJ, Murthy DR et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. Circulation 2002;105:32-40(1).
- 50. Shaw LJ, Berman DS, Hendel RC, Alazraki N, Krawczynska E, Borges-Neto S, Maddahi J, Cerqueira M. Cardiovascular disease risk stratification with stress single-photon emission computed tomography technetium-^{99m} tetrofosmin imaging in patients with the metabolic syndrome and diabetes mellitus. Am J Cardiol 2006 May 15;97(10):1538-44.
- **51.** Miller TD, Rajagopalan N, Hodge DO, et al. The yield of screening stress myocardial perfusion imaging in asymptomatic diabetics. J Am Coll Cardiol 2002 March:163A.
- 52. Wackers FJT, Zaret BL. Detection of myocardial ischemia in patients with diabetes mellitus. Circulation 2002;105:5.
- 53. Wackers FJT, Young LH, Incucci SE et al. detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subject. The DIAD study. Diabetes Care 2004;27:1954-1961.
- 54. Zellweger MJ, Hachmanovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Pfisterer ME, Berman DS. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. European Heart Journal 2004;25:543-555.
- 55. Di Carli MF, R Hachamovitch. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? J Am Coll Cardiol 2005 Jan 4;45(1):50-3.
- **56.** Sorajja P, Chareonthaitawee P, Rajagopalan N, Miller TD, Frye RL, Hodge DO, Gibbons RJ. Improved survival in asymptomatic diabetic patients with high-risk SPECT imaging treated with coronary artery bypass grafting. Circulation 2005 Aug 30;112(9 Suppl):1311-6.
- 57. Tzonevska A, Tzvetkov K, Dimitrova M, Piperkova E. Assessment of myocardial viability with (99m)Tc-sestamibi-gated SPECT images in patients undergoing percutaneous transluminar coronary angioplasty. Hell J Nucl Med 2005 Jan-Apr; 8(1):48-53.
- **58.** Yakovlevitch M, Creelman SA. Stress nuclear imaging for the detection of cardiovascular disease in diabetic patients. J Fam Pract 2005 Oct;54(10):1-7.
- 59. Inoguchi T, Yamashita T, Umeda F, et al. High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetees Res Clin Pract 2000;47(1):37-40.

Nachtrag

Weitere Veröffentlichungen zum Thema seit Abschluss des Manuskriptes:

Vergleichende Untersuchungen mit in neuester Zeit weiterentwickelten oder mit neuer Indikation eingesetzten nicht-nuklearmedizinischen Verfahren müssen verständlicherweise einer späteren Auflage überlassen bleiben.

Bemerkung: In der Mehrzahl der Veröffentlichungen wird davon ausgegangen, dass die MPS als gesichertes diagnostisches Verfahren bei **Diabetespatienten** etabliert ist und routinemäßig verwendet wird.

Sie wird deshalb zur Gewinnung neuer Informationen zur koronaren Perfusion unter pathologischen Bedingungen genutzt. Hinter den Zitationen stehen *kursiv gedruckt* Kurzkommentare (alle Aussagen gelten im Zusammenhang mit Diabetes-2-Patienten).

Als methodische Weiterentwicklung sei hier nur auf die "Image Fusion" (Multimodality) verwiesen, die eine hervorragende Möglichkeit darstellt, -nichtinvasiv- der anatomisch nachweisbaren Gefäßeinengung das Ausmaß der Perfusionsstörung auf <u>einem</u> Bild direkt zuzuordnen. (Siehe z. B. Gemperli V, Schepis T, Kalff V, Namdar M, Valenta I, Stefani L, Desbiolles L, Leschka S, Husmann L, Alkadhi H, Kaufmann P A. Validation of a new cardiac imaging fusion software for three-dimensional integration of myocardial perfusion SPECT and stand-alone 64-slice CT angiography. Eur J Nucl Med Mol Imaging 34:1097-1106 2007.)

Alvarenga MA, Oliveira CS, Chacra AR, Reis AF. Avaliação cardiovascular de pacientes diabéticos em ambulatorio universitario (cardiovascular assessment of diabetic patients) Arqu. Bras Endocrin Metabol 51(2);281-4,2007.

MPS soll im Rahmen der KHK-Diagnostik verstärkt eingesetzt werden.

Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahir A. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. Eur Heart J 27(6)713-21,2006.

MPS geeignet für Voraussagen zum Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse bei KHK.

Baxx JJ, Bonow RO, Tschöpe D, Inzucchi SE, Barrett E. The potential of myocardial perfusion scintigraphy for risk stratification of asymptomatic patients with type 2 diabetes. Journ Am Coll Cardiology 48(4);754-60,2006. Einsatz bei Hochrisikopatienten neben Stress-Echokardiographie und EBCT multislice CT zur Detektion solcher Patienten, die frühzeitig einer Intervention bedürfen.

Bellardinelli R, G Cianci, Mazzanti M, Lacalaprice F. Effects of trimetazidin on myocardial perfusion and left ventricular systolic function in type 2 diabetic patients with ischemic cardiomyopathy. J Cardiovasc Pharm 51(6):611-5,2006.

Mit "gated MPS" wird bei koronarer Mehrgefäß-Krankheit wird die Wirksamkeit von Trimetazidin geprüft. Ergebnis: Verbesserung der linksventrikulären systolischen Funktion ohne erkennbaren Einfluss auf die Myokardperfusion.

Beslic N, Kulic M, Spuzic M. Perfuziona scintigrafija miokarda u procjeni percutane transluminalne dilatcije aortokoronarnih premostenja. (Myocardial perfusion scintigraphy in evaluation of percutaneous transluminal coronary dilations of the coronary artery bypass crafts.) Medicinski arhiv 61(2);119-22,2007.

MPS wird als hocheffektiv in der Beurteilung der Bypasses angesehen.

Brinkmann N, Dibbets-Schneider P, Scholte AJ, Stokkel MP. Myocardial perfusion scintigraphy with adenosine: does it impair the left ventricular ejection fraction obtained with gated SPECT? Clin Nucl Med 33(2)89-93,2008.

Untersuchungen mit "gated MPS" sprechen möglicherweise dafür, dass bei pharmakologischer Belastung mit Adenosin die LVEF-Werte niedriger liegen als bei ergometrischer Belastung.

Diamond GA, Kaul S, Shah OK. Screen testing cardiovascular prevention in asymptomatic diabetic patients. J Am Coll Cardiol 49(19):1915-7.2007.

Kostenanalyse eines MPS Screenings vor KHK-Therapie.

Duarte PS, Mastrocolla LE, Alonso G, Lima EV, Smanio PE, Oliveiro MA, Martins LR, Pereira JC. Association between risk factors for coronary artery disease and coronary disease in patients undergoing myocardial perfusion scintigraphy. Arqu Bras Card 88(3):304-13.2007.

Untersuchungen an einem sehr großen Patientenkollektiv (7183). Ermittlung der Prävalenz von Risikofaktoren für die KHK.

Heljic B, Kucukalic-Selimmovic E, Begic A, Begic A. Perfuziona scintigrafja miokarda-SPECT sa Tc-^{99m} MIBI u detekziji koronarne bolesti kod pacinajenata sa diabetes mellitusom. (Perfusion myocardial scintigraphy-SPECT with Tc^{99m} MIBI in detection coronary artery disease in diabetic patients):Medicinski arhiv 61(2);97-9, _MRT_GAP_2009 2007.

MPS ist geeignet für die Entdeckung von Hochrisiko-Patienten.

Kudes MA, Schwartz RG. Noninvasive monitoring of medical therapy. Curr Cardiology Reports 8(2);139-46,2006. PET und MPS versprechen wertvolle Hilfe für die Reduzierung koronarer Ereignisse bei vermuteter oder bekannter KHK. Monitoring zur Entdeckung der KHK empfohlen.

Monteiro FC Jr, Cunha Fda S, Salgado Filho N, Barbosa JB, Furtado JR, Freira PA, Nina V, Lages J, Santan N. Prevalence of coronar risk factors and myocardial perfusion scintigraphy abnormalities in asymptomatic diabetic outpatients. Arqu Bras Card 89(5):277-82,306-11,2007.

Bestimmung der Prädiktoren für Myokardischämie bei asymptomatischen ambulanten Patienten.

Nuclear Cardiac Imaging, Princples and Applications, ed. by A.E. Iskandrian and E.V. Garcia, Oxford University Press 2008. *Mein Kommentar: mit 732 Seiten eine detaillierte Darstellung des gesamten Teilgebietes der Nuklearmedizin.*

Omür O, Ozcan Z, Argon M, Acar ET. A comparative evaluation of Tl-201 and Tc-^{99m} sestamibi myocardial perfusion spect imaging in diabetic patients. The international journal of cardiovascular imaging 24(2);173-81,2008. *Es werden geringfügig höhere Nachweisraten von Durchblutungsanomalien mit Tl-201gegenüber Tc-*^{99m}-mibi beschrieben.

Rampin L, Rinuncini M, Vanin M, Fanti S, Rubello. Ruolo della Gated-SPECT nella diagnosi precoce della cardiopatia ischemica del paziente diabetico (Role of Gated-SPECTin the early diagnosis of ischemic cardiopathy in the diabetic patient. Minerva cardioangiol 54(1);159-68,2006.

MPS geeignet zur Klassifizierung von Patienten in Risikokategorien und Risikostratifizierung.

Santos MM, Pantoja Mda R, Cwajg E. Prognostic value of Tc^{-99m} tetrofosmin myocardial perfusion gated SPECT in patients with diabetes mellitus and suspected coronary artery disease. Arq Bras Card 90(01);2-10,2008.

Retrospective Auswertung der Ergebnisse von "gated MPS" Diabetes-Patienten. Beschreibung subtiler Auswertungsverfahren.

Schäfers M, Bengel F, Büll U. et al. Positionspapier Nuklearkardiologie. Aktueller Stand der klinischen Anwendung. Kardiologe 2009; 1-9.

Smanio PE, Carvalho AC, Tebexreni AS, Thom A, Rodrigues F, Mneghelo R, Mastrocolla L, Alves A, Piegas LS, Paola AA. Coronary artery disease inn asymptomtic type-2 diabetic women. A comparative study between excercise test, cardiopulmonary exercise test, and dypridamole myocardial perfusion scintigraphy in the identification of ischemia Arqu Bras Card 89(5); 263-9,290-7,2007.

Dipyridamol gated MPS, Belastungsteste und Koronarangiographie werden bei asymptomatischen Diabetikern verglichen. Nachweis der hohen Prävalenz von KHK bei diabetischen Frauen: MPS war empfindlichste nichtinvasive Methode.

Zamrazil V Jr, Pálová S, Holá D. Vyznam kombinace zmen fibrinogenu, micro/makroalbuminurie a ateromatózy v karotickém recisti pro posouzeni rizika abnormálniho nálezu zátezového SPECT myocardu u asymptomatickych diabeticu 2. typu (The meaning of the combination of fibrinogen, micro/macroalbuminuria and atheromatosis in the carotid bloodstream for the evaluation of the abnormal finding of the stress myocardial SPECT in the asymptomatic 2nd type diabetic patients.) Vnitrni lekarstvi 52(29):119-23.2006.

Enge Assoziierung von MPS, Micro/Macroalbuminurie, Fibrinogen und Atheromatose der a. carotis bei asymptomatischen Patienten.

Dank

für die Bereitstellung der Abbildungen gilt Herrn Dr. R. Dörr, Praxisklinik Herz und Gefäße, Dresden (Abb. 1.1, Abb. 1.2, Abb. 1.3, Abb. 2 – 4)

sowie Herrn Professor Dr. Burchert, Herz - und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Institut für Radiologie, Nuklearmedizin und Molekulare Bildgebung, Bad Oeynhausen (Abb. 1.4).

Autoren

Professor Dr. W.-G. Franke, Dresden E-Mail: wolf-gunter.franke@t-online.de

und Dr. R. Dörr, Dresden

Impressum

Herausgeber: SOCIO-MEDICO Verlag und Agentur für medizinische Informationen GmbH, 82515 Wolfratshausen Autoren: Professor Dr. W.-G. Franke, Dresden und Dr. R. Dörr, Dresden Technik: BACKEND GmbH & Co. KG, 80336 München

> Mit freundlicher Unterstützung von GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG