

---

# Weitere Themen

---

S. Silber, E. Fleck, U. Klein, W. Rudolph

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen (Direktor: Prof. Dr. W. Rudolph), Deutsches Herzzentrum München

## Wertigkeit der Thallium-201-Belastungsszintigraphie im Vergleich zur Belastungselektrokardiographie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt

### Zusammenfassung

Bei 86 Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne abgelaufenen Infarkt und bei 25 Herzgesunden wurden Thallium-201-Belastungsszintigramme und Belastungselektrokardiogramme als eindeutig positiv, grenzwertig und eindeutig negativ bewertet. Zur Beurteilung von Sensitivität, Spezifität und Vorhersagbarkeit wurden grenzwertige Befunde zunächst als positiv, dann auch als negativ eingestuft. Bei der Einordnung grenzwertiger Befunde als positiv war das Belastungsszintigramm für das gesamte Krankengut mit 83% sensitiver als das Belastungs-Ekg (71%), bei der Einordnung grenzwertiger Befunde als negativ jedoch mit 57% weniger sensitiv. Durch kombinierte Anwendung beider Methoden konnte die Sensitivität für das gesamte Krankengut entsprechend der Einordnung grenzwertiger Befunde, um 21 bzw. 13% gesteigert werden. Unabhängig von der jeweiligen Einordnung grenzwertiger Befunde war das Thallium-201-Belastungsszintigramm bei Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung sensitiver, bei Patienten mit einer 2-Gefäßerkrankung jedoch weniger sensitiv als das Belastungs-Ekg. Ebenso zeigte das Belastungsszintigramm – unabhängig von der jeweiligen Einordnung grenzwertiger Befunde – mit 80 bzw. 100% eine höhere Spezifität als das Belastungs-Ekg (70 bzw. 92%) und eine höhere Voraussagbarkeit.

### Summary: The value of the thallium-201 scintigram as compared with the exercise electrocardiogram in patients with coronary artery disease but no myocardial infarction

There are widely varying reports of the assessment of the thallium-201 scintigram in the detection of coronary artery disease with sensitivities ranging from 56 to 100% and specificities ranging from 89 to 100%. These differences appear primarily due to differing patient populations with respect to previous myocardial infarction, number of stenosed vessels and varying interpretations of borderline findings.

This study was undertaken to assess the value of the thallium-201 scintigram, as compared with the exercise electrocardiogram, in a homogeneous population of patients with coronary artery disease but no previous myocardial infarction. Analysis of scintigraphic findings was carried out for both positive and negative interpretation of borderline findings.

A total of 86 patients with angiographically-documented coronary artery disease and no previous myocardial infarction were studied. 32 patients had single vessel disease (27 with isolated stenoses of the left anterior descending artery, 2 with circumflex and 3 with right coronary artery stenosis); 23 had 2-vessel disease, in 19 of whom the left anterior descending artery was involved (16 with additional stenosis of the circumflex and 3 of the right coronary artery). 3-vessel disease was present in 31 patients. 22 patients with no coronary artery stenosis, normal segmental ventricular wall motion and no valvular disease served as controls.

The patients were exercised in the semi-supine position on a bicycle ergometer with incremented workloads for periods of 3 minutes each. Exercise was terminated on angina pectoris, a pathologic reaction in the ECG consisting of greater than 0.2 mV depression of the ST segment or on physical exhaustion. Horizontal ST segment depression of 0.1 mV or ascending ST segment depression of 0.15 mV 0.08 second past the J-point were considered borderline findings. Visual evaluation of the thallium-201 scintigrams was carried out after contrast enhancement without background subtraction. "Slight" relative hypoperfusion appearing in only 1 of the 6 projections was considered a borderline finding.

On consideration of borderline findings as positive, the exercise scintigram in the total population was more sensitive at 83% than the 71% of the exercise ECG. This was particularly evident in the group with single-vessel disease in which 84% had a positive scintigram as compared with 53% for the exercise ECG. As opposed to the latter finding, the scintigram was less sensitive at 61% as compared with that of the exercise ECG, 74%, in the group with 2-vessel disease. In the group of patients

with 3-vessel disease, the scintigram was again more sensitive at 97% than the 87% yield of the exercise ECG. Analysis with respect to interpretation of borderline findings as negative, the exercise ECG demonstrated a higher sensitivity of 63% for the entire group as compared with the 57% for the scintigram. This variance in the total population appears attributable to the more marked discrepancy in the group with 2-vessel disease in whom the sensitivities for the scintigram and exercise ECG were 26% and 65% respectively. Still, however, even on application of the strict decision criteria, the sensitivity of the scintigram in patients with single-vessel disease of 53% was higher than the 38% of the exercise ECG. In patients with 3-vessel disease, the sensitivities of the scintigram and the exercise ECG of 84% and 87% respectively, were similar.

Thus, regardless of whether borderline findings are interpreted as positive or negative, the exercise scintigram was more sensitive in patients with single-vessel disease than was the exercise ECG. In patients with 2-vessel disease, the sensitivity of the scintigram was less than that of the exercise ECG. Since the thallium scintigram only demonstrates differences in perfusion, the sensitivity is greater in proportion to greater regional differences in flow. This would explain the superiority of the thallium scintigram in single-vessel disease. The lower sensitivity in patients with 2-vessel disease can best be attributed to the predominance of those with stenoses of the left anterior descending and circumflex arteries. In these patients, exercise leads to a relatively even hypoperfusion which cannot be visualized in the scintigram. In patients with 3-vessel disease, exercise leads to a summation effect in the apico-inferior regions which appears responsible for the high sensitivity in this group.

Combined application of the exercise scintigram and ECG incremented the 71% sensitivity of the exercise ECG, alone, to 92%, an increase of 21%. This appears primarily due to the higher yield in patients with single-vessel disease increasing sensitivity from 53 to 91%. On consideration of borderline findings as negative, there was an increase in sensitivity for the total population of 13% again, accounted for mainly by the incrementation of those with single-vessel disease from 38 to 63%.

In the case of borderline findings considered as positive, the specificity of the exercise scintigram of 80% was higher than the 70% yielded by the exercise ECG. The 100% specificity of the exercise scintigram on consideration of borderline findings as negative was also higher than the 92% of the exercise ECG.

With respect to an assumed prevalence, the data for sensitivity and specificity enable calculation of a predictive value for the total population: if borderline findings are considered positive, the predictive value of the exercise scintigram is greater than that of the ECG due to the higher specificity. On consideration of borderline findings as negative, the predictive value of the exercise ECG is increased, it remains, however, dependent on the prevalence. Due to the 100% specificity, only thallium scintigrams possess a predictive value of 100%. Thus, regardless of classification of borderline findings as positive or negative, the thallium-201 exercise scintigram has a higher predictive value than that of the exercise ECG.

Seit etwa 5 Jahren liegen klinische Berichte über die szintigraphische Darstellung minderperfundierten Myokards mit Thallium-201 vor [27, 45, 56]. Über die Wertigkeit dieser Methode zur Erkennung einer koronaren Herzerkrankung ist berichtet worden; so geben Bailey et al. [5] bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine Sensitivität von 56%, Pohost et al. [42] dagegen von 100% an; die Spezifität beträgt bei Kostuk et al. [30] 89%, bei Carillo et al. [13] 100%. Dies läßt sich – gleiche Methodik vorausgesetzt – sowohl auf eine unterschiedliche Zusammensetzung des Krankengutes bezüglich abgelaufener Infarkte, Anzahl stenosierter Gefäße, unterschiedlicher Zusammensetzung der Kontrollgruppen, als auch auf eine uneinheitliche Bewertung grenzwertiger Befunde, die je nach Untersucher als positiv oder als negativ klassifiziert wurden, zurückführen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher, die Wertigkeit der Thallium-201-Belastungsszintigraphie an einem homogenen Krankengut von Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt, im Vergleich zum Belastungs-Ekg, zu überprüfen. Grenzwertige Befunde wurden zunächst als positiv, dann auch als negativ eingestuft.

### Krankengut und Methodik

Die Untersuchung umfaßte 86 Patienten mit angiographisch nachgewiesener koronarer Herzerkrankung (Lumeneinengung >75%) ohne abgelaufenen Myokardinfarkt, d. h. ohne Infarktanamnese, mit unauffälligem Ruhe-Ekg und angiographisch normaler bzw. reversibel asynerger Wandbewegung. Die selektive Darstellung der rechten bzw. linken Koronararterie nach Judkins erfolgte in mehreren Projektionen, die Linksventrikelangiogramme wurden biplan (30° RAO, 60° LAO) angefertigt. Von 32 Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung hatten 27 eine isolierte Stenose des Ramus interventricularis anterior, 2 eine isolierte Stenose der Arteria circumflexa und 3 eine isolierte Stenose der rechten Koronararterie. 19 von 23 Patienten mit einer 2-Gefäßerkrankung zeigten eine Stenose des Ramus interventricularis anterior (16 mit einer zusätzlichen Stenose der Arteria circumflexa, 3 mit einer zusätzlichen Stenose der rechten Koronararterie). Bei 31 Patienten fand sich eine 3-Gefäßerkrankung. 25 Patienten mit unauffälligen Koronararterien, normalen Drücken, regelrechter Wandbewegung, ohne Klap-peninsuffizienz oder -stenose dienten als Kontrollgruppe, wobei 2 Patienten ein Mitralklappenprolaps-syndrom aufwiesen.

Zum Zeitpunkt der Belastungsuntersuchung stand kein Patient unter der Wirkung von Nitraten,  $\beta$ -Rezeptorenblockern, Calciumantagonisten oder Digitalis. Die Patienten wurden in halbliegender Position an einem drehzahlunabhängigen Fahrradergometer (Firma Elema-Schönander) in Stufen von 3 Minuten Dauer (in Anlehnung an das Bruce-Protokoll [11]) belastet. Als 100%ige Belastung wurde die entsprechende Soll-Watt-Stufe nach WHO oder die Soll-Herzfrequenz (220 minus Lebensalter) definiert. Der Abbruch erfolgte bei Erschöpfung des Patienten, Angina-pectoris-Beschwerden oder einer ST-Streckensenkung von über 0.2 mV.

### *Belastungs-Ekg*

Im mitgeschriebenen Ekg (Ableitungen I, II, III, V<sub>2</sub>, V<sub>4</sub>, V<sub>6</sub>) galten, entsprechend der Empfehlung der American Heart Association [3], horizontale oder descendierende ST-Streckensenkungen von über 0,1 mV und nach Stuart u. Ellestad [58] eine ascendierende ST-Streckensenkung von über 0,2 mV, 80 ms nach dem J-Punkt, als pathologische Belastungsreaktion, wobei diese in mindestens 3 konsekutiven Herzschlägen nachweisbar sein mußten. Grenzwertige Belastungs-Ekg zeigten eine horizontale ST-Streckensenkung von 0,1 mV oder eine ascendierende ST-Streckensenkung von 0,15 bis 0,20 mV, 80 ms nach dem J-Punkt (sogenannte schwach positive Belastungsreaktion nach Selzer et al. [51]).

### *Belastungsszintigramm*

Eine Minute vor Belastungsende erfolgte die i.v. Injektion von etwa 2,0 mCi Thallium-201 (Philipps-Duphar). Mit einer 37-Photomultiplier-Anger-Kamera (LEM-Searle, low-energy-high-sensitivity-Kollimator) wurde 5 Minuten danach die erste (anterior-posteriore) der insgesamt 6 Projektionen (zusätzlich 30°, 45°, 60° linksschräg, links-lateral und 30° rechts-schräg) mittels Doppel-Peak-Registrierung (bei 80 und 135 KeV, 20% Fenster) angefertigt. Die 300 000 Count-Bilder wurden in einem Computer-System (Hewlett-Packard 5407A) als 64 × 64er Matrix gespeichert. Die Auswertung erfolgte durch visuelle Beurteilung nach Kontrastverstärkung ohne Untergrundsubtraktion. Als eindeutig positiver Befund galt eine in mindestens 2 Projektionen deutliche, als grenzwertiger Befund eine in nur 1 Projektion „geringe“ Minder-speicherung.

Die grenzwertigen Belastungs-Ekg bzw. Belastungsszintigramme wurden zunächst den eindeutig positiven, dann auch den eindeutig negativen Befunden zugeordnet.

### *Wertigkeit*

Die Wertigkeit der Belastungselektrokardiographie und der Belastungsszintigraphie wurde in Sensitivität, Spezifität und Vorhersagbarkeit angegeben [35, 43]. In den folgenden Definitionen bedeuten r = richtig, f = falsch, p = positiv und n = negativ.

Die Sensitivität gibt an, wieviel Prozent der Patienten mit angiographisch nachgewiesener koronarer Herzerkrankung mittels Belastungs-Ekg oder -szintigramm als „krank“ erkannt wurden.

$$\text{Sensitivität} = \frac{rp}{rp + fn}$$

Die Spezifität gibt an, wieviel Prozent der angiographisch herzgesunden Personen mittels Belastungs-Ekg oder -szintigramm als „gesund“ eingestuft wurden.

$$\text{Spezifität} = \frac{rn}{rn + fp}$$

Unter Vorhersagbarkeit eines positiven Testergebnisses versteht man die Wahrscheinlichkeit, mit der (bei positivem Testergebnis) eine Erkrankung vorliegt. Die Vorhersagbarkeit läßt sich bei gegebener Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von der jeweils angenommenen Krankheitsprävalenz (rp/fp) berechnen:

$$\text{Vorhersagbarkeit} = \frac{rp}{rp + fp}$$

### **Ergebnisse**

#### *Ergometrie*

Von 86 Patienten mit koronarer Herzerkrankung mußte bei 39 (45%) die Belastung wegen starker Angina-pectoris-Beschwerden und bei 9 (11%) wegen einer stark pathologischen ST-Streckensenkung abgebrochen werden. Bei 14 der 86 Patienten (16%) erfolgte der Abbruch wegen Angina-pectoris-Beschwerden und gleichzeitig aufgetretener pathologischer ST-Streckensenkung. 24 Patienten (28%) brachen die Belastung wegen Erschöpfung vorzeitig ab. 10% der Patienten waren leistungs- oder frequenzmäßig bis zu 90

bis 100%, 45% bis zu 75 bis 90% und 45% unter 75% nach WHO belastbar. Von 25 Personen der Kontrollgruppe konnten 35% ausbelastet werden, 61% erreichten eine Belastungsstufe von 75 bis 90%, lediglich 1 Patient war bei einer Belastungsstufe von weniger als 75% erschöpft.

### Sensitivität

Von 86 Patienten mit koronarer Herzerkrankung wiesen 54 eine eindeutige, 7 eine grenzwertige und 25 keine pathologische Belastungsreaktion auf. Von 25 Kontrollpersonen hatten 2 ein pathologisches, 6 ein grenzwertiges und 17 ein unauffälliges Belastungs-Ekg. Im Belastungsszintigramm fand sich bei 49 der 86 Patienten eine deutliche Perfusionsminderung (Abbildung 1), bei 22 war die relative Minderperfusion grenzwertig, bei 15 nicht nachweisbar. Von 25 Kontrollpersonen zeigten 5 ein grenzwertiges und 20 ein eindeutig negatives Szintigramm.

Für das gesamte Krankengut war das Belastungsszintigramm mit 83% sensitiver als das Belastungs-Ekg mit 71%, vorausgesetzt grenzwertige Befunde wurden als

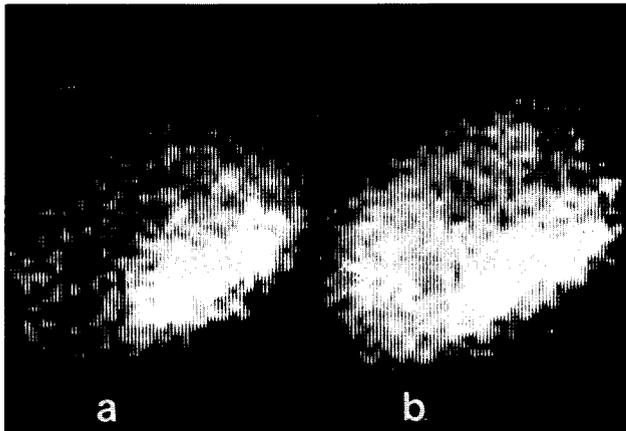


Abbildung 1. Thallium-201-Belastungsszintigramm (60° LAO) eines 54-jährigen Patienten mit hochgradiger isolierter proximaler Stenose des Ramus interventricularis anterior; – a) unmittelbar nach Belastung (3 Minuten 80 Watt, 2 Minuten 110 Watt) erkennt man eine deutliche Minderspeicherung im Vorderwandspitzenbereich. – b) 2 Stunden nach Belastung ist, als Ausdruck einer Belastungsischämie, eine Rückverteilung des Thallium-201 im zuvor minderperfundierten Gebiet nachweisbar.

Figure 1. Thallium-201 exercise scintigram in the 60° LAO projection of a 54 year-old patient with isolated proximal stenosis of the left anterior descending artery. – a) Immediately after exercise (3 minutes at 80 watts, 2 minutes at 110 watts) a relative hypoperfusion in the anterolateral and apical portion of the anterior wall can be clearly visualized. – b) Two hours after exercise, a redistribution in the previously hypoperfused region, indicative of exercise ischemia, can be visualized.

positiv eingestuft (Abbildung 2a). Die Überlegenheit des Belastungsszintigramms wurde besonders deutlich bei Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung, bei denen das Szintigramm mit 84%, das Belastungs-Ekg mit 53% einen positiven Befund aufwies. Bei Patienten mit einer 2-Gefäßerkrankung war das Szintigramm dagegen mit 61% weniger sensitiv als das Belastungs-Ekg mit 74%. Von den Patienten mit einer 3-Gefäßerkrankung wurden szintigraphisch 97%, anhand des Belastungs-Ekg 87% als krank erkannt.

Werden grenzwertige Befunde als negativ eingestuft (Abbildung 2b), findet man mit 63% für das gesamte Krankengut eine höhere Sensitivität des Belastungs-Ekg als die des Szintigramms mit 57%. Dieser Unterschied ist auf die größere Diskrepanz bei Patienten mit einer 2-Gefäßerkrankung zurückzuführen, die szintigraphisch in 26%, im Belastungs-Ekg jedoch in 65% einen pathologischen Befund aufwiesen. Auch hier ist die Sensitivität des Belastungsszintigramms bei Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung mit 53% höher als die des Belastungs-Ekg mit 38%. Bei den Patienten mit einer 3-Gefäßerkrankung lag die Sensitivität des Belastungs-Ekg mit 87% im Bereich der Sensitivität des Belastungsszintigramms mit 84%.

Bei kombinierter Anwendung beider Methoden und Einstufung grenzwertiger Befunde als positiv (Abbildung 3a) wurden szintigraphisch 21% der Patienten zusätzlich zum Belastungs-Ekg als „krank“ erkannt. Dies war im wesentlichen auf die Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung zurückzuführen, die nur in 53% ein pathologisches Belastungs-Ekg, aber in Kombination mit dem Belastungsszintigramm in 91% einen pathologischen Befund aufwiesen. Bei Patienten mit einer 2-Gefäßerkrankung konnte eine Steigerung der Sensitivität von 13%, bei Patienten mit einer 3-Gefäßerkrankung von 10% erreicht werden. Wurden grenzwertige Befunde als negativ eingestuft (Abbildung 3b), konnte die mittlere Sensitivität von 63 auf 76% gesteigert werden. Auch dies war im wesentlichen auf den Anteil der Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung zurückzuführen, bei denen die Sensitivität durch das Belastungsszintigramm um 25% gesteigert werden konnte. Die Zunahme der Sensitivität durch das Belastungsszintigramm betrug bei den 2- und 3-Gefäßerkrankungen 5 bzw. 7%.

### Spezifität

Werden grenzwertige Befunde als positiv eingestuft, liegt die Spezifität des Belastungsszintigramms mit

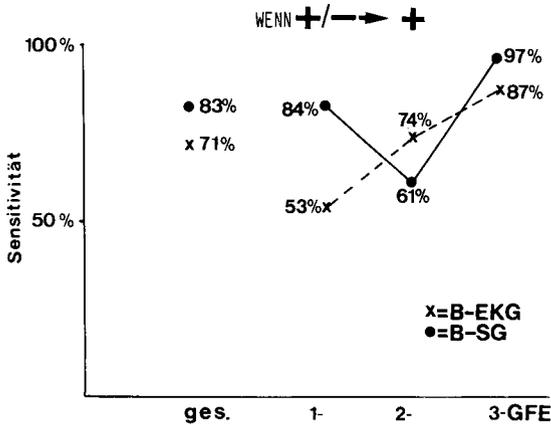


Abbildung 2a – Figure 2a

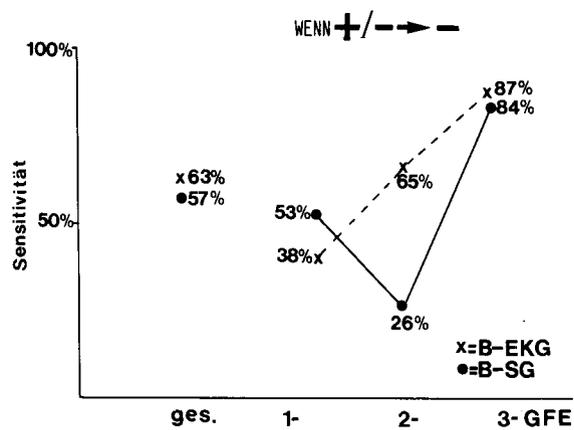


Abbildung 2b – Figure 2b

Abbildungen 2a und 2b. Vergleich der Sensitivität von Belastungs-Ekg und Thallium-201-Belastungsszintigramm. – Abbildung 2a. Werden grenzwertige (+/-) Befunde als positiv (+) eingestuft, ist die Sensitivität des Belastungsszintigramms für das gesamte (ges.) Krankengut größer als die des Belastungs-Ekg. Dies gilt besonders für die Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung (GFE). – Abbildung 2b. Werden grenzwertige (+/-) Befunde als negativ (-) eingestuft, ist im Gegensatz zu Abbildung 2a die gesamte Sensitivität des Belastungs-Ekg größer als die des Belastungsszintigramms. Die höhere Sensitivität des Thallium-201-Belastungsszintigramms bei Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung bleibt bestehen.

Figures 2a and 2b. Comparison of the sensitivity of the exercise ECG and the thallium-201 exercise scintigram. – Figure 2a. On consideration of borderline findings as positive, the sensitivity of the scintigram of 83% is greater than the 71% for the exercise ECG. This was particularly the case in patients with single vessel disease where the respective positive reactions for the scintigram and exercise ECG were 84 and 53%. In contrast, the 61% sensitivity of the exercise scintigram was less than the 74% for the exercise ECG in patients with 2-vessel disease. In patients with 3-vessel disease, the sensitivities for the exercise scintigram and exercise ECG were 97 and 87% respectively. – Figure 2b. On consideration of borderline findings as negative, the 63% sensitivity of the exercise ECG was greater than the 57% yield of the scintigram in the total population. Similar to that seen in Figure 2a, the sensitivity of the exercise scintigram was greater than that of the exercise ECG in patients with single-vessel disease. In patients with 2-vessel disease, again, the sensitivity of the scintigram was less than that of the exercise ECG. The respective sensitivities in patients with 3-vessel disease showed little difference.

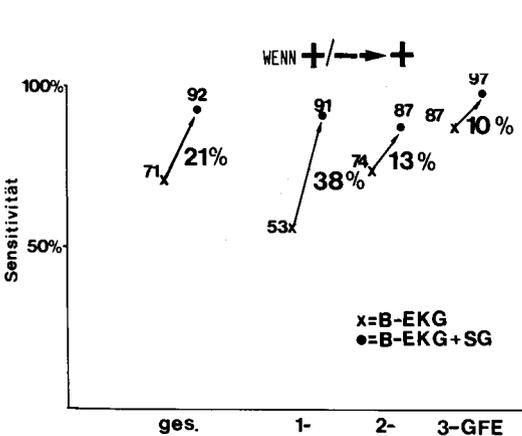


Abbildung 3a – Figure 3a

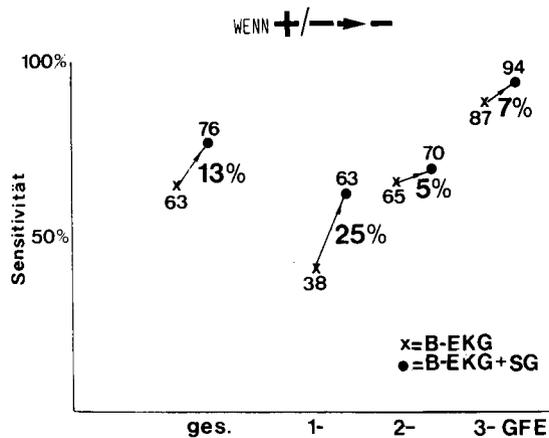


Abbildung 3b – Figure 3b

Abbildungen 3a und 3b. Sensitivität der kombinierten Anwendung von Belastungs-Ekg und Thallium-201-Belastungsszintigramm. – Abbildung 3a. Werden grenzwertige (+/-) Befunde als positiv (+) eingestuft, kann die Sensitivität durch Kombination mit dem Belastungsszintigramm im gesamten (ges.) Krankengut um 21% gesteigert werden. Dies ist besonders auf den Anteil der Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung (GFE) zurückzuführen. – Abbildung 3b. Werden grenzwertige (+/-) Befunde als negativ (-) eingestuft, so nimmt die gesamte Sensitivität durch das Belastungsszintigramm um 13% zu.

Figures 3a and 3b. Incremented sensitivity through combined application of the exercise ECG and scintigram. – Figure 3a. On consideration of borderline findings as positive, the sensitivity was increased from 71 to 92% primarily attributable to a higher yield in patients with single vessel disease in whom the sensitivity was increased from 53 to 91%. – Figure 3b. On consideration of borderline findings as negative, the sensitivity was increased from 63 to 76%. This increase, too, appears mainly due to the increased sensitivity in patients with single-vessel disease from 38 to 63%.

80% über der des Belastungs-Ekg mit 70%. Auch bei Einstufung grenzwertiger Befunde als negativ ist die Spezifität des Belastungsszintigramms mit 100% höher als die des Belastungs-Ekg mit 92%.

### Vorhersagbarkeit

Werden grenzwertige Befunde als positiv eingestuft, ist die Vorhersagbarkeit des Belastungsszintigramms in Abhängigkeit von der Prävalenz größer als die des Belastungs-Ekg (Abbildung 4). Werden grenzwertige Befunde als negativ eingestuft, beträgt die Vorhersagbarkeit des Thalliumszintigramms – unabhängig von der Prävalenz – 100%. Die Vorhersagbarkeit des Belastungs-Ekg liegt niedriger und bleibt weiterhin abhängig von der Prävalenz.

### Diskussion

Thallium besitzt die gleiche Valenz wie Kalium und einen ähnlich großen Radius wie das hydratisierte Ion [37]; Thallium wird daher analog zu Kalium von der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase in die Zellen transportiert [10]. Da dieser Vorgang eine Phosphorylierung voraussetzt, ist er vom Sauerstoffangebot und somit von der Perfusion abhängig [20].

Somit reichert sich Thallium im Herzmuskel – bei konstanter Masse – im wesentlichen flußabhängig, entsprechend dem Sapirstein-Prinzip, an [49, 54, 55]. Im Vergleich zu normal perfundiertem Myokard steigt die Durchblutung in poststenotischen Gebieten unter Belastung relativ geringer an oder nimmt sogar ab [29], so daß diese Areale im Thallium-201-Szintigramm als Minderspeicherungen dargestellt werden.

Ob eine relative Minderperfusion szintigraphisch erkannt wird, hängt – eine hochentwickelte Gamma-Kamera vorausgesetzt – im wesentlichen von den physikalischen Eigenschaften der Gamma-Strahlung, der Größe des Defekts und der Flußdifferenz zwischen minder- und normal perfundiertem Myokard ab. Über 90% der von Thallium-201 emittierten Gamma-Strahlung liegen im Bereich von etwa 80 KeV [31]. Diese niederenergetische Strahlung wird im Muskelgewebe und Blut beträchtlich abgeschwächt, so daß sich eine Halbwertschichtdicke von etwa 3,8 cm ergibt [28].

So wird z.B. die Strahlung von hinteren Myokardbezirken im Ventrikelblut und in der Vorderwand abgeschwächt. Ferner ist die Compton-Strahlung mit einem Winkel von 70° beträchtlich [26]. Phantommessungen

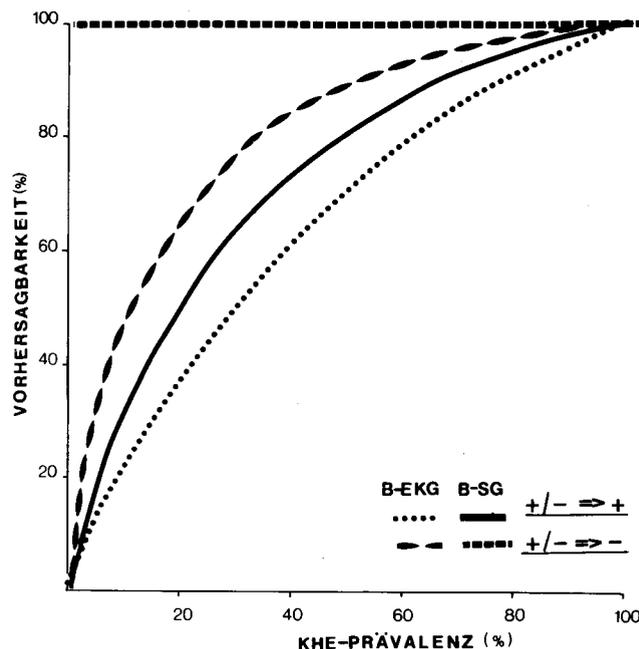


Abbildung 4. Vergleich der Vorhersagbarkeit von Belastungs-Ekg und Thallium-201-Belastungsszintigramm. – Abszisse: Prävalenz der (koronaren Herz-)Erkrankung (KHE) entsprechend der „Vor-testwahrscheinlichkeit“ des Bayesschen Theorems. Ordinate: Vorhersagbarkeit (eines positiven Testergebnisses) entsprechend der „Nachtestwahrscheinlichkeit“ des Bayesschen Theorems. Die angegebenen Werte der Vorhersagbarkeit sind – bei jeweils angenommener Prävalenz – aus den Ergebnissen für Sensitivität und Spezifität des gesamten Patientengutes berechnet. – Werden grenzwertige (+/-) Befunde als positiv (+) eingestuft, ist bei jeder angenommenen Prävalenz die Vorhersagbarkeit des Belastungsszintigramms größer als die des Belastungs-Ekg. – Werden grenzwertige (+/-) Befunde als negativ (-) eingestuft, nimmt die Vorhersagbarkeit des Belastungs-Ekg zu, sie ist jedoch immer noch abhängig von der Prävalenz. Das Belastungsszintigramm zeigt dann – aufgrund der Spezifität von 100% – eine von der Prävalenz unabhängige Vorhersagbarkeit von 100%.

Figure 4. Comparison of the predictive value of the exercise ECG and the thallium-201 exercise scintigram. – Abscissa: prevalence of coronary artery disease according to the pre-test probability of Bayes theorem. Ordinate: predictive value of a positive test result according to the post-test probability of Bayes theorem. – On consideration of borderline findings as positive, the predictive value of the thallium scintigram is greater than that of the exercise ECG at every prevalence. On consideration of borderline findings as negative, again, the predictive value of the scintigram is greater than that of the exercise ECG which remains dependent on the prevalence and pre-test probability respectively. The predictive value of the thallium-201 scintigram was calculated at 100% and is independent of the prevalence due to the 100% specificity. Thus, on application of strict decision criteria, the thallium scintigram provides increased information not only at “intermediate” values but also at low values of prevalence and pre-test probabilities.

haben ergeben, daß im Thallium-201-Szintigramm in mehreren Projektionen sichtbare Aussparungen einen Durchmesser von mindestens 2,0 cm aufweisen müssen [14]. Nach tierexperimentellen Untersuchungen

von Gould [23] können erst regionale Flußdifferenzen über 50% im Thallium-201-Szintigramm erfaßt werden; die untere Grenze der nachweisbaren ischämischen Muskelmasse beträgt 5 g [36].

Die Angaben über die Wertigkeit der Thallium-201-Belastungsszintigraphie sind entscheidend von der Einstufung grenzwertiger Befunde abhängig. So wurde z.B. das von Gaffney et al. [18] publizierte Thalliumszintigramm vom Autor als positiv bewertet, nach unseren Richtlinien wäre dieses Szintigramm höchstens als grenzwertig zu beurteilen.

Basisnahe „Perfusionsminderungen“ [47] werden von uns in jedem Fall wegen der nicht möglichen Abgrenzung vom Ausflußtrakt aus negativ befundet. Somit kann eine gültige Aussage über die Wertigkeit – ohne Angaben zur Einordnung grenzwertiger Befunde – letztlich nicht gemacht werden.

Ferner sind unterschiedliche Angaben über die Wertigkeit der Thallium-201-Szintigraphie auf eine uneinheitliche Zusammensetzung des Krankengutes zurückzuführen. Da die Thallium-201-Szintigraphie bei Patienten mit ausgedehnten Infarkten eine Sensitivität von 94% aufweisen kann [52], muß sie für ein gemischtes Krankengut um so höher liegen, je mehr Patienten mit ausgedehnten Infarkten darin enthalten sind.

Untersuchungen an Patienten ohne Myokardinfarkt liegen nur vereinzelt vor. Turner et al. [60] geben bei 34 Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne abgelaufenen Infarkt eine Sensitivität des Belastungsszintigramms von 68% an, allerdings ohne detaillierte Angaben über die Zusammensetzung des Krankengutes entsprechend 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankungen zu machen.

Wie unsere Ergebnisse zeigen, ist das Thallium-201-Belastungsszintigramm – unabhängig von der Einordnung grenzwertiger Befunde – bei Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung dem Belastungs-Ekg überlegen. Dies kann damit erklärt werden, daß bei diesen Patienten, die überwiegend eine isolierte proximale Stenose des Ramus interventricularis anterior aufwiesen, die regionale Flußdifferenz zwischen Vorder- und Hinter- bzw. Seitenwand so groß ist, daß sie sich szintigraphisch darstellen läßt. Dagegen ist, unabhängig von der Einordnung grenzwertiger Befunde, die Sensitivität der Belastungsszintigraphie bei Patienten mit einer 2-Gefäßerkrankung am niedrigsten. Dieser Befund steht im Gegensatz zu dem anderer Autoren [5, 9], die

über eine Zunahme der Sensitivität von den 1- zu den 3-Gefäßerkrankungen berichten, allerdings bei unterschiedlichem Anteil von Infarktpatienten am gesamten Krankengut. Die niedrigere Sensitivität bei Patienten mit einer 2-Gefäßerkrankung ist wohl auf die überwiegende Anzahl von Patienten mit Stenosen im Bereich des Ramus interventricularis anterior und der Arteria circumflexa zurückzuführen. Bei diesen Patienten ist unter Belastung eine relativ gleichmäßige Perfusionsminderung anzunehmen, die im Szintigramm, das nur Perfusionsunterschiede darstellt, nicht sichtbar gemacht werden kann, während bei Patienten mit einer 3-Gefäßerkrankung ein „Summationseffekt“ der Belastungsischämie im apikal-inferioren Bereich die hohe Sensitivität erklären kann.

Im Gegensatz zu Turner et al. [60], die Patienten mit 50%igen Koronararterienstenosen in die „Kontrollgruppe“ mit aufnahmen, waren in der von uns untersuchten Kontrollgruppe nur Personen mit unauffälligen Koronararterien enthalten. 5 Personen unserer Kontrollgruppe wiesen eine grenzwertige „Minderspeicherung“ auf, die bei der Einordnung grenzwertiger Befunde als positiv zu einer Spezifität von 80% führte. Eindeutig pathologische Befunde konnten auch bei den 2 Patienten mit Mitralklappenprolapsyndrom nicht erhoben werden, was bei der Einstufung grenzwertiger Befunde als negativ zur idealen Spezifität von 100% führte. Dabei ist jedoch zu beachten, daß in die hier untersuchte Kontrollgruppe nur Patienten mit normaler Ventrikelfunktion aufgenommen wurden. Da auch bei Patienten mit Aortenstenosen [4] und Kardiomyopathien [16] Perfusionsdefekte beschrieben worden sind, wäre die Spezifität unter Einschluß dieser Patienten in die Kontrollgruppe entsprechend ihrem Anteil niedriger. Dennoch kann festgestellt werden, daß die Spezifität der Thallium-201-Szintigraphie – wenn nicht bezüglich koronarer Herzerkrankung, so doch bezüglich Vorliegen einer Herzerkrankung – außerordentlich hoch ist.

Durch die Werte für Sensitivität und Spezifität ist jeweils ein „Arbeitspunkt“ der „Receiver-Operating-Charakteristik“ definiert [33, 59]. Je nach Zuordnung grenzwertiger Befunde besteht entweder eine hohe Sensitivität bei niedriger Spezifität oder eine niedrige Sensibilität bei hoher Spezifität (Abbildung 5). Die beiden Arbeitspunkte unserer Ergebnisse schließen die meisten Arbeitspunkte anderer Autoren, die die Szintigramme ebenfalls visuell beurteilten, mit ein (Abbildung 5).

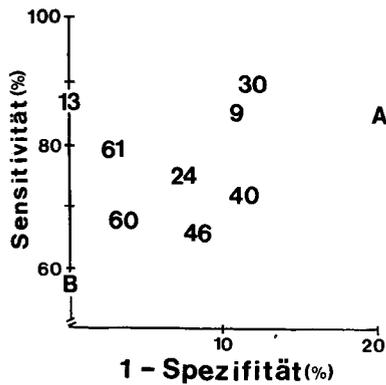


Abbildung 5. „Receiver-Operating-Characteristic“ der Thallium-201-Belastungsszintigraphie. – Abszisse: Rate der falsch positiven Ergebnisse = 1-Spezifität (%). Ordinate: Sensitivität (%). – Die Abbildung veranschaulicht die Lage der beiden „Arbeitspunkte“ A (grenzwertig = positiv) und B (grenzwertig = negativ), entsprechend den Ergebnissen für die Gesamtsensitivität bzw. -spezifität. Die beiden Arbeitspunkte A und B schließen die Arbeitspunkte anderer zitierter Autoren mit ein (die Zahlen geben die entsprechende Nummer in der Literaturverzeichnis an).

Figure 5. Receiver operating characteristic. – Abscissa 1 minus specificity, ordinate sensitivity. – Points A and B designate both operating points of the following criterion levels: A = borderline findings considered positive; B = borderline findings considered negative. The results were compared with the reported values for sensitivity and specificity of 8 other authors. The numbers indicate the cited references in the literature. Evaluation in each of the cited papers was also carried out visually.

Auch über die Wertigkeit des Belastungs-Ekg zur Erkennung einer koronaren Herzerkrankung liegen unterschiedliche Ergebnisse vor [2, 8, 17], wobei nach den neuesten Untersuchungen von Amsterdam et al. [1] bezüglich der falsch positiven Rate zwischen männlichen und weiblichen Normalpersonen kein Unterschied besteht. Bartel et al. [6] und Harris et al. [25] geben die Sensitivität bei 1-Gefäßerkrankungen mit 40 bzw. 42%, die der 2-Gefäßerkrankungen übereinstimmend mit 66% und die der 3-Gefäßerkrankungen mit 76 bzw. 80% an. In Übereinstimmung mit diesen Autoren nimmt auch bei uns die Sensitivität des Belastungs-Ekg mit der Anzahl der stenosierte Gefäße zu.

Nach den meisten Autoren [5, 9, 13, 24, 30, 47] ist das Belastungsszintigramm sensitiver als das Belastungs-Ekg, lediglich Turner et al. [60] geben eine niedrigere Sensitivität des Belastungsszintigramms an; allerdings liegt der Beginn der Registrierung 10 bis 20 Minuten nach Belastungsende, so daß bei Patienten mit „schneller Rückverteilung“ [50] ein wieder normales Szintigramm vorliegen kann und somit die Sensitivität erniedrigt wird.

In unserer Untersuchung war das Belastungsszintigramm für das gesamte Patientengut sensitiver als das

Belastungs-Ekg, wenn grenzwertige Befunde als positiv, jedoch weniger sensitiv, wenn grenzwertige Befunde als negativ eingestuft wurden. Ein Vergleich der Wertigkeit von Belastungsszintigramm und Belastungs-Ekg ist somit entscheidend von der Einordnung grenzwertiger Befunde abhängig.

Aufgrund der falsch positiven Belastungsreaktion bei Patienten mit Mitralklappenprolapsyndrom [13, 15] war die Spezifität des Belastungsszintigramms – unabhängig von der Einordnung grenzwertiger Befunde – höher als die des Belastungs-Ekg.

Dieser Befund ist um so bedeutsamer, als wir nur Patienten mit eindeutig beurteilbarem Belastungs-Ekg in die Studie einbezogen haben. Bei Patienten mit eingeschränkt beurteilbarem Ekg – z. B. bei Schenkelblock, Schrittmacherrhythmus – würde sich die Überlegenheit der Thallium-201-Szintigraphie noch eindeutiger dokumentieren [63].

Ein Vergleich des Belastungs-Ekg mit dem Belastungsszintigramm bezüglich Sensitivität läßt jedoch keinen Rückschluß auf die Sensitivität der kombinierten Anwendung beider Methoden zu. So kann diese z. B. durch Kombination gesteigert werden, wenn jeweils unterschiedliche Patienten ein positives Testergebnis aufweisen. Selbst bei Einstufung grenzwertiger Befunde als negativ wurden im vorliegenden Krankengut 11 Patienten (= 13%) mit negativem Belastungs-Ekg szintigraphisch zusätzlich als „krank“ erkannt.

Angaben über Sensitivität und Spezifität können nicht unmittelbar als Hilfe zu klinischen Entscheidungen herangezogen werden, da eine Sensitivität von z. B. 80% nicht besagt, daß bei positivem Testergebnis mit 80%iger Wahrscheinlichkeit eine Erkrankung anzunehmen ist, sondern lediglich, daß 80% der untersuchten Kranken als krank erkannt wurden. Für die Klinik entscheidend ist jedoch die Vorhersagbarkeit, d. h. die Wahrscheinlichkeit mit der bei positivem Testergebnis eine Erkrankung vorliegt. Die Vorhersagbarkeit ist bei gegebener Sensitivität und Spezifität von der Prävalenz der Erkrankung abhängig. Die Prävalenz gibt an, mit welcher Häufigkeit in einer Personengruppe eine bestimmte Erkrankung vorkommt. Diese wird dann als „Wahrscheinlichkeit einer Erkrankung“ angenommen. Sie entspricht der „Vortestwahrscheinlichkeit“ des Bayesschen Theorems [44], das besagt, daß bei positivem Testergebnis das Vorliegen einer Erkrankung um so wahrscheinlicher ist, je größer die Krankheitswahrscheinlichkeit der untersuchten Person vor dem Test war.

Unabhängig von der Einordnung grenzwertiger Befunde ist die Vorhersagbarkeit der Thallium-201-Szintigraphie größer als die des Belastungs-Ekg (Abbildung 4). In Gruppen mit niedriger Prävalenz – z.B. junge Frauen – bzw. bei niedriger „Vortestwahrscheinlichkeit“ der untersuchten Person – z.B. junge Frau, keine Beschwerden, keine Risikofaktoren – ergibt die Einordnung grenzwertiger Befunde als positiv keine zusätzliche Information. Lediglich das Szintigramm besitzt, wenn grenzwertige Befunde als negativ eingestuft werden, aufgrund der Spezifität von 100% eine große Aussagekraft.

Bei Patienten mit typischer Angina pectoris liegt nach Ascoop et al. [2] und Weiner et al. [64] mit etwa 90%iger Wahrscheinlichkeit eine koronare Herzerkrankung vor. Bei Patienten mit einer derart hohen Prävalenz bzw. Vortestwahrscheinlichkeit ist – unabhängig von der Einordnung grenzwertiger Befunde, weder das Belastungs-Ekg noch das Belastungsszintigramm bezüglich der Frage nach dem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung indiziert, da diese Untersuchungen keine zusätzliche Informationen erbringen. Ein entscheidender Beitrag von Belastungs-Ekg und -szintigramm ist jedoch bei Patienten mit „mittlerer“ Prävalenz bzw. Vortestwahrscheinlichkeit zu erwarten, d.h. bei Patienten mit atypischen Brustschmerzen, dem Nachweis „klassischer“ Risikofaktoren [48] oder Koronarkalk [7]. Werden grenzwertige Befunde als positiv eingestuft, kann z.B. (Abbildung 4) bei einer Prävalenz bzw. Vortestwahrscheinlichkeit von 40% bei positivem Belastungs-Ekg mit etwa 60%iger Wahrscheinlichkeit eine koronare Herzerkrankung angenommen werden. Wird dann, bei nun 60%iger Vortestwahrscheinlichkeit, ein Belastungsszintigramm durchgeführt, so ist bei positivem Szintigramm mit etwa 85%iger Wahrscheinlichkeit eine koronare Herzerkrankung anzunehmen. Mit Hilfe solcher Kurven wäre es möglich – unter Kombination möglichst vieler nichtinvasiver Untersuchungsmethoden – bei zunächst „mittlerer“ Vortestwahrscheinlichkeit (sogenannter „Verdacht auf koronare Herzerkrankung“) die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung zu erhöhen bzw. zu vermindern.

In dieser Studie wurden die Szintigramme visuell beurteilt. Die dabei zwangsläufig entstehende subjektive Komponente wurde jedoch weitgehend durch die jeweilige Einordnung grenzwertiger Befunde berücksichtigt. Nach Strauss u. Pitt [57] und Paris et al. [41] ist die quantitative Auswertung der Thallium-Szintigramme sensitiver als die visuelle Beurteilung. Die

Spezifität quantitativer Methoden ist noch zu überprüfen, besonders, da die Normwerte der Thalliumspeicherung noch uneinheitlich angegeben werden [12]. Nach Festlegung von Normgrenzen könnte eine exakt definierte Farbabstufung am Farbmonitor zu einer raschen visuell-quantitativen Beurteilung führen. Besonders in Anbetracht der variablen Thalliumaufnahme durch „Untergrundgewebe“ [38] hat auch die quantitative Methode ihre Limitationen. Ob durch die Verwendung eines Lochkollimators [39] die Sensitivität gesteigert werden kann, ist noch zu untersuchen. Im Thalliumszintigramm wird üblicherweise über mehrere Minuten ein Summationsbild aufgenommen, so daß ein „Wischeffekt“ durch die systolisch-diastolische Bewegungsunschärfe entsteht [53]. Enddiastolische Thalliumszintigramme sollen nach McKusick et al. [34] ebenso wie die Darstellung der Thalliumszintigramme als Film [21] eine höhere Sensitivität aufweisen, jedoch ist die dann etwa 10mal längere Aufnahmedauer, wenn überhaupt, nur für Ruheszintigramme zu akzeptieren.

Bei all diesen Methoden vermindert die Kompression der 3-dimensionalen Information zu einem 2-dimensionalen Bild und somit die Überlagerung von evtl. besser durchbluteten Myokardarealen und auch von anderen Geweben (Untergrund) das Auflösungsvermögen. Aufwendige Computerprogramme erlauben eine tomographische Rekonstruktion der mittels einer Anger-Kamera gewonnenen Daten. Vogel et al. [62] beschrieben mit dieser neuen Methode eine Zunahme der Sensitivität der Thallium-201-Szintigraphie. Dennoch bleiben auch hier die Nachteile der niederenergetischen Strahlung des Thallium-201 (80 KeV) und die Nachteile der Anger-Kamera, wie Abnahme des räumlichen und zeitlichen Auflösungsvermögens mit der Tiefe, bestehen. Zukunftsweisend erscheinen neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der Tomographie mittels Positronkameras, die, nach den ersten Berichten [65], nicht den entscheidenden Limitationen der konventionellen Szintigraphie unterworfen sind.

#### Literatur

1. Amsterdam, E. A., J. E. Price, R. Chin, R. Swenson, R. Kaku, G. Lee, C. Pratt, M. Miller, A. N. DeMaria, D. T. Mason: Exercise stress testing in patients with angiographically normal coronary arteries: Similar frequency of false positive ischemic responses in males and females. *Amer. J. Cardiol.* 41 (1978), 378.
2. Ascoop, C. A., M. L. Simoons, W. G. Egmond, A. V. G. Brusckhe: Exercise test, history and serum lipid levels in patients with chest pain and normal electrocardiogram at rest: Comparison to findings at coronary arteriography. *Amer. Heart J.* 82 (1971), 609.

3. Austen, G., et al.: A.H.A. Committee Report: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 51, Suppl. IV (1975), IV-5.
4. Bailey, I., P.C. Come, D. Kelly, L.S.C. Griffith, W.H. Strauss, B. Pitt: Thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with aortic stenosis. *Circulation* 53/54, Suppl. II (1976), II-79.
5. Bailey, I., L.S.C. Griffith, J. Rouleau, H. Strauss, B. Pitt: Thallium-201 myocardial perfusion imaging at rest and during exercise. *Circulation* 55 (1977), 79.
6. Bartel, A.G., V.S. Behar, R.H. Peter, E.S. Orgain, Y. Kong: Graded exercise stress tests in angiographically documented coronary artery disease. *Circulation* 59 (1974), 348.
7. Bierner, M., E. Fleck, J. Dirschinger, U. Klein, W. Rudolph: Die Bedeutung der Koronararterienverkalkung. *Herz* 3 (1978), 336.
8. Borer, J.S., J.F. Brensike, D.R. Redwood, S. Itscoitz, E.R. Passamani, N.J. Stone, J.M. Richardson, R.J. Levy, S.E. Epstein: Limitations of the electrocardiographic response to exercise to predicting coronary artery disease. *New Engl. J. Med.* 293 (1975), 367.
9. Botvinick, E.H., M.R. Taradash, D.M. Shames, W.W. Parmley: Thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy for the clinical clarification of normal, abnormal and equivocal electrocardiographic stress tests. *Amer. J. Cardiol.* 41 (1978), 43.
10. Britten, J.S., M. Blank: Thallium activation of the (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-activated ATPase of rabbit kidney. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)* 159 (1968), 160.
11. Bruce, R.: Maximal exercise testing: A preliminary report of the Seattle Heart Watch. In: McDonald, L.: Early recognition of coronary heart disease. *Excerpta med.*, Amsterdam 1978, p. 75.
12. Büll, U., B.E. Strauer, J. Witte: Segmental analysis of Tl-201 stress myocardial scintigraphy: The problem of using uniform normal values of Tl-201 myocardial uptake. *J. nucl. Med.* 18 (1978), 1240.
13. Carillo, A.P., D.S. Marks, S.D. Pickard, F. Khaja, S. Goldstein: Correlation of exercise 201-thallium myocardial scan with coronary arteriograms and the maximal exercise test. *Chest* 73 (1978), 321.
14. Cook, D.J., I. Bailey, H.W. Strauss, J. Rouleau, H.N. Wagner Jr, B. Pitt: Thallium-201 for myocardial imaging: Appearance of the normal heart. *J. nucl. Med.* 17 (1976), 583.
15. Engel, P.J., B.L. Alpert, J.H. Triebwasser, M.C. Lancaster: Exercise testing in mitral valve prolapse. *Amer. J. Cardiol.* 41 (1978), 430.
16. Feiglin, D., V. Huckell, H. Staniloff, P. McEwen, J. Morch, P.R. McLaughlin: Demonstration of segmental thallium perfusion defects in cardiomyopathies having normal coronary arteries. *J. nucl. Med.* 19 (1978), 704.
17. Froelicher, V.F., A.J. Thompson, R. Longo Jr., J.H. Triebwasser, M.C. Lancaster: Value of exercise testing for screening asymptomatic men for latent coronary artery disease. *Progr. cardiovasc. Dis.* 18 (1976), 265.
18. Gaffney, F.A., A.J. Wohl, C.G. Blomqvist, R.W. Parkey, J.T. Willerson: Thallium-201 myocardial perfusion studies in patients with the mitral valve prolapse syndrome. *Amer. J. Med.* 64 (1978), 21.
19. Gardin, J.M., J.M. Isner, J.A. Ronan Jr., S.M. Fox: The association of false-positive ST-T-wave changes secondary to hyperventilation and mitral valve prolapse. *Amer. J. Cardiol.* 41 (1978), 377.
20. Gelbart, A., P.W. Doherty, P.R. McLaughlin, D.C. Harrison: Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase and coronary blood flow as determinants of thallium-201 uptake by ischemic myocardium. *Circulation* 53/54 (1976), II-70.
21. Goble, J.C., H.N. Wagner, P.O. Alderson, T.G. Mitchell, E.L. Nickoloff: Factors affecting perception of myocardial perfusion defects using Tl-201. *J. nucl. Med.* 19 (1978), 679.
22. Goldschlager, N., A. Selzer, K. Cohn: Treadmill stress tests as indicators of presence and severity of coronary artery disease. *Ann. intern. Med.* 85 (1976), 277.
23. Gould, K.L.: Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic vasodilatation. *Amer. J. Cardiol.* 41 (1978), 267.
24. Hamilton, G.W., B. Trobaugh, J.L. Ritchie, K.L. Gould: Myocardial imaging at rest and during exercise. *Herz* 2 (1977), 146.
25. Harris, F.J., A.N. DeMaria, G. Lee, R.R. Miller, E.A. Amsterdam, D.T. Mason: Value and limitations of exercise testing in detecting coronary disease with normal and abnormal resting electrocardiograms. *Advanc. Cardiol.* 22 (1978), 11.
26. Hine, G.J.: Performance characteristics of nuclear instruments. In: *Nuklearmedizin*. Schattauer, Stuttgart-New York 1977, S. 14.
27. Hör, G., H. Lichte, H.W. Pabst, M. Luther: 201-Tl-Myocardszintigraphie bei Herzinfarkt. *Nuc-Compact* 1974, S. 77.
28. Janowitz, W.R., D.D. Watson, A.N. Serafini: Myocardial imaging with Tl-201. In: Serafini, A.N., et al.: *Nuclear cardiology, principles and methods*. Plenum Medical Book Co., New York-London 1977, p. 145.
29. Knoebel, S.B., W.C. Elliot, P.L. McHenry, E. Ross: Myocardial blood flow in coronary artery disease. *Amer. J. Cardiol.* 27 (1971), 51.
30. Kostuk, W.J., G. Klein, D. Deatrich, M.J. Chamberlain: Noninvasive evaluation of ischemic heart disease. In: Diethrich, E.B.: *Noninvasive cardiovascular diagnosis, current concepts*. University Park Press, Baltimore 1978, p. 275.
31. Lebowitz, E., M.W. Greene, R. Fairchild, P.R. Bradley-Moore, H.L. Atkins, A.N. Ansari, P. Richards, E. Belgrave: Thallium-201 for medical use, I. *J. nucl. Med.* 16 (1975), 151.
32. Lenaers, A., E. van Thiel, P. Block, M. Lebedelle: Myocardial imaging with thallium-201 after exercise: Comparison with coronary arteriography and exercise electrocardiography. *Herz* 2 (1977), 151.
33. Lusted, L.B.: Decision-making studies in patient management. *New Engl. J. Med.* 284 (1971), 416.
34. McKusick, K.A., J. Bingham, G. Pohost, H.W. Strauss: Comparison of defect detection on ungated vs. gated images. *J. nucl. Med.* 19 (1978), 72.
35. McNeil, B.J., E. Keeler, S.J. Adelstein: Primer on certain elements of medical decision making. *New Engl. J. Med.* 293 (1975), 211.
36. Mueller, T.M., M.L. Marcus, J.C. Ehrhardt, T. Chaudhuri, F.M. Abboud: Limitations of thallium-201 myocardial perfusion scintigrams. *Circulation* 54 (1976), 640.
37. Mullins, L.J., R.D. Moore: The movement of thallium ions in muscle. *J. gen. Physiol.* 43 (1960), 759.
38. Narahara, K.A., G.W. Hamilton, D.L. Williams, K.L. Gould: Myocardial imaging with thallium-201: An experimental model for analysis of the true myocardial and background image components. *J. nucl. Med.* 18 (1977), 781.
39. Nishiyama, H., D.W. Romhilt, C.C. Williams, R.J. Adolph, V.J. Sodd, M. Gabel, J.T. Lewis, E.L. Saenger: Collimator evaluation for myocardial imaging with thallium-201. *J. nucl. Med.* 18 (1977), 616.
40. Okada, R.D., K.L. Raessler, J.M. Woolfenden, D.D. Patton, B.M. Groves, W.D. Hager, S. Goldman: Thallium-201 stress test in patients with suspected coronary artery disease. *Circulation* 55/56 (1977), 140.
41. Paris, J.V., R.W. Burt, M.C. Graham, S.B. Knoebel: Computerized statistical enhancement of stress thallium-201 images. *Circulation* 55/56 (1977), 540.
42. Pohost, G.M., L.M. Zir, R.H. Moore, K.A. McKusick, T.E. Guiney, G.A. Beller: Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* 55 (1977), 294.
43. Redwood, D.R., J.S. Borer: Whither the ST-segment during exercise? *Circulation* 54 (1976), 703.

44. Rifkin, R.D., W.B. Hood: Bayesian analysis of electrocardiographic exercise stress testing. *New Engl. J. Med.* 297 (1977), 681.
45. Ritchie, J.L., G.W. Hamilton, D.L. Williams, M.T. English, E. Lebowitz: Myocardial imaging with 201-thallium. – Correlation with intracoronary macroaggregated albumin imaging. *Circulation* 51/52 (1975), II–231.
46. Ritchie, J.L., G.B. Trough, G.W. Hamilton, K.L. Gould, K.A. Narahara, J.A. Murray, D.L. Williams: Myocardial imaging with thallium-201 at rest and during exercise. *Circulation* 56 (1977), 66.
47. Rosenblatt, A., J.M. Lowenstein, W. Kerth, H. Handmaker: Post-exercise thallium-201 myocardial scanning: A clinical appraisal. *Amer. Heart J.* 94 (1977), 463.
48. Salel, A.F., A. Fong, R. Zelis, R.R. Miller, N.O. Borhani, D.T. Mason: Accuracy of numerical coronary profile. *New Engl. J. Med.* 296 (1977), 1447.
49. Sapirstein, L.A.: Regional blood flow by fractional distribution of indicators. *Amer. J. Physiol.* 193 (1958), 161.
50. Schwartz, J.S., R. Ponto, P. Carlyle, L. Forstrom, J.N. Cohn: Early redistribution of thallium-201 after temporary ischemia. *Circulation* 57 (1978), 332.
51. Selzer, A., K. Cohn, N. Goldschlager: On the interpretation of the exercise test. *Circulation* 58 (1978), 193.
52. Silber, S., S. Gehrke, E. Fleck, M. Bierner, U. Klein, D. Hall, W. Rudolph: Detection of remote transmural myocardial infarction with the resting 201-thallium scintigram. VIII. World Congress of Cardiology, Tokyo 17.–23. 9. 1978, p. 540.
53. Silber, S., U. Klein, L. Goppel, H. Rinke, M. Weber, W. Rudolph: Thallium-201 myocardial imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy and with right ventricular overload. *Herz* 2 (1977), 176.
54. Strauer, B.E., S. Bürger, U. Büll: Multifactorial determination of 201-thallium uptake of the heart: An experimental study concerning the influence of ventricular mass, perfusion and oxygen consumption. *Basic Res. Cardiol.* 73 (1978), 298.
55. Strauss, H.W., K. Harrison, J.K. Langan, E. Lebowitz, B. Pitt: Thallium-201 for myocardial imaging. Relation of thallium-201 to regional myocardial perfusion. *Circulation* 51 (1975), 641.
56. Strauss, H.W., E. Lebowitz, B. Pitt: Myocardial perfusion scanning with thallium-201. *Circulation* 49/50 (1974), III–26.
57. Strauss, H.W., B. Pitt: Myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with coronary heart disease. *Progr. Cardiol.* (1978), 169.
58. Stuart, R.J., M.H. Ellestad: Upsloping ST-segments in exercise stress testing. *Amer. J. Cardiol.* 37 (1976), 19.
59. Turner, D.A.: An intuitive approach to receiver operating characteristic curve analysis. *J. nucl. Med.* 19 (1978), 213.
60. Turner, D.A., W.E. Battle, H. Deshmukh, M.A. Colandrea, G.L. Snyder, E.W. Fordham, J.V. Messer: The predictive value of myocardial perfusion scintigraphy after stress in patients without previous myocardial infarction. *J. nucl. Med.* 19 (1978), 249.
61. Verani, M.S., M.L. Marcus, M.A. Razzak, J.C. Ehrhardt: Sensitivity and specificity of thallium-201 perfusion scintigrams under exercise in the diagnosis of coronary artery disease. *J. nucl. Med.* 19 (1978), 77.
62. Vogel, R.A., D. Kirch, M. LeFree, P. Steele: A new method of multiplanar emission tomography using a seven pinhole collimator and an anger scintillation camera. *J. nucl. Med.* 19 (1978), 648.
63. Wackers, F.J.Th., S.E. Busemann, G. Samson, J.B. v. d. Schoot, K.J. Lie, D. Durrer, H.J.J. Wellens: Thallium-201 for visualization of acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Herz* 2 (1977), 163.
64. Weiner, D.A., C. McCabe, D.C. Hueter, T. Ryan, W.B. Hood: The predictive value of anginal chest pain as an indicator of coronary disease during exercise testing. *Amer. Heart J.* 96 (1978), 458.
65. Weiss, E.S., B.A. Siegel, B.E. Sobel, M.J. Welch, M.M. Ter-Pogossian: Evaluation of myocardial metabolism and perfusion with positron-emitting radionuclides. *Progr. cardiovasc. Dis.* 20 (1977), 191.

*Für die Verfasser: Prof. Dr. Werner Rudolph, Direktor der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen. Deutsches Herzzentrum, Lothstraße 11, D-8000 München 2.*