

Ausgabe Okt./Nov.'86 DM 3,50 B7920F

DER BAYERISCHE INTERNIST

Verlag medical concept
D-8056 Neufahrn

Seit 1985
16 000 Ex.
bundesweit



4/86

**Stellenwert
diagnostischer Maßnahmen
in der Kardiologie**

Stellenwert von Belastungs-EKG und Herz-Szintigraphie zur Diagnostik und prognostischen Beurteilung einer koronaren Herzerkrankung

S. Silber, A. Vogler, K. Theisen

Herrn Prof. Dr. E. Buchborn zum 65. Geburtstag gewidmet

Die praktisch und praxis-orientierte, nicht-invasive Diagnostik der koronaren Herzerkrankung stützt sich in der Regel auf die Anamnese (exakte Charakterisierung der Brustschmerzen, Familienanamnese bezüglich Herzinfarkt, Nikotinkonsum), den klinischen Untersuchungsbefund (arterielle Hypertonie, peripherer Gefäßstatus), Laborchemie (Hyperlipidämie, Diabetes mellitus) und das Ruhe- bzw. Belastungs-EKG.

Darüber hinaus setzen wir weitgehend die Thallium-Belastungs-Szintigraphie und die Radionuklid-Ventrikulographie ein (Abb. 1). Die Echokardiographie, die Einschwenkmkatheterisation sowie die digitale Subtraktionsangiographie werden in unserer Klinik nicht zur Diagnostik einer koronaren Herzerkrankung herangezogen. Ziel der folgenden Übersicht ist es, das Belastungs-EKG und die Herz-Szintigraphie bezüglich ihrer Wertigkeit in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung zu charakterisieren und ihren Stellenwert in der prognostischen Beurteilung festzulegen.

A. Methodische Grundlagen

Durch die ergometrische Belastung soll eine Myokardischämie provoziert werden, um sie anhand der Angina-pectoris-Symptomatik, des ST-Streckenverhaltens im EKG, einer relativen Minderdurchblutung mittels Thallium-Szintigraphie oder als Verschlechterung der Pumpfunktion im Radionuklid-Ventrikulogramm zu erfassen. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit einer möglichst hohen Belastung des Patienten: Sie sollte, weitgehend symptomlimitiert, aufgrund myokardialer Faktoren (Ischämie, große Narbe), also wegen rasch zuneh-

mender Angina pectoris oder starker Atemnot abgebrochen oder aufgrund allgemeiner Erschöpfung, insbesondere Beinschwäche, beendet werden. Das Erreichen eines tabellarischen Sollwertes oder der nach einer Faustregel berechneten Herzfrequenz für die submaximale Belastung ($200 - \text{minus Lebensalter}$) ist kein geeigneter Endpunkt. Andere zwingende Gründe zum Abbruch der Ergometrie bestehen in einer ST-Strecken-senkung von mehr als 2 mm (0,2 mV) [4], dem Auftreten von komplexen ventrikulären Rhythmusstörungen oder ektopten supra-ventrikulären Tachykardien, AV-Blockierungen oder einem Abfall des systolischen Blutdruckes um mehr als 10 mm Hg [28].

Die Komplikationsrate der Ergometrie ist sehr gering, die Mortalität liegt deutlich unter 1 Promille [51]. Kontraindikationen bestehen bei Krankheiten, die durch die Belastung verschlimmert werden können, z. B. akuter Myokardinfarkt, instabile Formen der Angina pectoris, Verdacht auf Aneurysma dissecans der Aorta, akute Myokarditis/Perikarditis, schwere valvuläre Aorten- bzw. Mitralklappenstenose, schwere hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, hoher aktueller Blutdruck, akute tiefe Beinvenenthrombose, Zustand nach erst kürzlich abgelaufener Lungenembolie sowie akute entzündliche Allgemeinerkrankungen.

1. Belastungs-EKG

Wir belasten die Patienten auf dem Fahrrad-Ergometer, halbsitzend oder liegend, mit einer stufenweisen Steigerung der Belastungshöhe alle 3 Minuten. Andere Länder bevorzugen das Laufband-Ergometer, während sich die Belastung an der Kletterstufe nicht allgemein

durchgesetzt hat und die „Master-Treppe“ weitgehend verlassen worden ist.

Der entscheidende Meßparameter, wohl als Ausdruck einer subendokardialen Ischämie, ist die belastungsinduzierte ST-Streckensenkung. Die Registrierung der Ableitungen V4 bis V6 bietet im Rahmen der Routinediagnostik die größte Wahrscheinlichkeit, eine pathologische ST-Streckensenkung zu erfassen [21]. Im allgemeinen wird einer deszendierenden ST-Streckensenkung eine größere Bedeutung beigemessen als einer horizontalen. Eine ascendierende ST-Streckensenkung wird mit größerer Zurückhaltung interpretiert [25]. Als pathologisch ist eine deszendierende oder horizontale ST-Streckensenkung definiert, wenn sie 80 ms nach dem J-Punkt mindestens 1 mm (0,1 mV) beträgt [25]. Den gleichen diagnostischen Wert besitzt eine ascendierende ST-Streckensenkung von mindestens 2 mm (0,2 mV) [48]. Ein positives Belastungs-EKG ist bei Frauen genauso ernst zu nehmen wie bei Männern [27].

Bei intraventrikulären Reizleitungsstörungen (insbesondere Schenkelblock und Präexzitations-Syndromen) oder bei vorbestehenden Repolarisationsstörungen (z. B. Ventrikel-Hypertrophie, Z. n. Schrittmacherimplantation) kann die ST-Strecke nicht gewertet werden. Unter Digitalis-Medikation darf eine unter Belastung auftretende ST-Streckensenkung, unabhängig von eventuellen Ruherepolarisationsstörungen, nicht als pathologisch angesehen werden, eine Wiederholung der Untersuchung nach ca. 2wöchiger Digitalispause ist anzustreben. Weitere Ursachen für ein „falsch-positives“ Belastungs-EKG [17] sind arterielle Hypertonie, Kardiomyopathien, Elektrolytstörungen und evtl. trizyklische Antidepressiva. Antiischämische Medikamente wie Nitrate, Betablocker oder Kalziumantagonisten müssen, entsprechend ihrer Wirkdauer, vorher abgesetzt werden, um die Diagnostik einer koronaren Herzerkrankung nicht zu verschleiern. Berichte über den diagnostischen Wert einer unter Belastung auftretenden Zunahme der R-Zacken-Amplitude konnten auch unter Einsatz aufwendiger Ableitungssysteme nicht bestätigt werden [19].

2. Herz-Szintigraphie

a) Thallium-Belastungs-Szintigraphie:

Das radioaktive Isotop Thallium-201 (Halbwertszeit ca. 73 Stunden) wird von den Herzmuskelzellen aktiv und im wesentlichen in Abhängigkeit von der Myokarddurchblutung aufgenommen. Die Strahlenexposition der Gonaden liegt in der Größenordnung eines Ausscheidungsurogrammes.

Die Szintigramme werden in mehreren Projektionen angefertigt, in der Regel genügt eine anteriore und eine 45 Grad-linksschräge Projektion (Abb. 2). Während das Perfusionsgebiet des Ramus interventricularis anterior dem Septum sicher zugeordnet werden kann (Abb. 2), setzt eine Trennung des Versorgungsbereiches der rechten Koronararterie von dem der Arteria circumflexa die Kenntnis des Versorgungstypes aus dem Koronararteriogramm voraus.

Die intravenöse Injektion des Isotops (ca. 2 mCi = $0,74 \times 10^8$ Bq) erfolgt während maximal möglicher Belastung, so daß das unmittelbar nach Belastungsende angefertigte Szintigramm (Frühaufnahme) die Durchblutungsverteilung während der Belastung gerade noch erfaßt. Patienten mit unauffälligen Koronararterien zeigen in der Belastungsaufnahme eine weitgehend homogene Thalliumspeicherung, Patienten mit ischämischem oder infarziertem Myokard dagegen eine im Vergleich zu normal perfundierten Arealen verminderte Thalliumanreicherung. Im Falle einer Belastungsischämie ist der in der Frühaufnahme nachgewiesene Speicherdefekt in der meist nach 2 bis 4 Stunden angefertigten Spätaufnahme nicht mehr nachweisbar (sog. „Rückverteilung“ des Thalliums, Abb. 2). Bleibt dagegen der Speicherdefekt bestehen, kann das Vorliegen einer Narbe angenommen werden [42, 46]. Die zusätz-

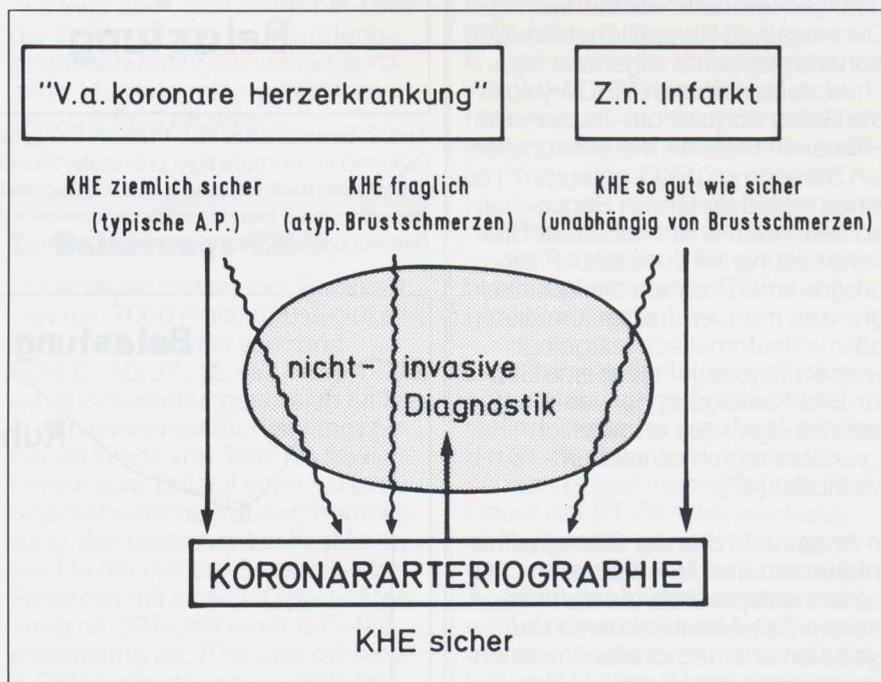


Abb. 1 Stellung der nicht-invasiven Diagnostik bei Verdacht auf koronare Herzerkrankung, Zustand nach abgelaufenem Myokardinfarkt und im Anschluß an die Koronararteriographie. Während die nicht-invasive Diagnostik bei atypischen Brustschmerzen, d. h. fraglichem Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, grundsätzlich als Entscheidungshilfe für die Indikation zur Koronararteriographie herangezogen wird, kann sowohl bei typischer Angina pectoris, d. h. „ziemlich sicherem“ Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, als auch bei Zustand nach Infarkt – unabhängig vom Ergebnis der nicht-invasiven Diagnostik – eine Koronararteriographie durchgeführt werden. Aufgrund der großen Bypass-Studien ist es jedoch vertretbar, sowohl bei Patienten mit milder, typischer Angina pectoris als auch bei asymptomatischen Patienten nach Myokardinfarkt die Indikation zur Koronararteriographie in Abhängigkeit vom Ergebnis des Belastungs-EKG und der Herz-Szintigraphie zu stellen (siehe Abb. 9 und 10). Darüber hinaus ergibt sich häufig im Anschluß an die Koronararteriographie die Notwendigkeit nicht-invasiver Untersuchungen zur Beurteilung des funktionellen Ausmaßes nachgewiesener Koronararterienstenosen.

liche quantitative Auswertung garantiert eine objektive und reproduzierbare Analyse der Thallium-Szintigramme [9].

b) Radionuklid-Ventrikulographie: Im Gegensatz zur Thallium-Szintigraphie stellt die Radionuklid-Ventrikulographie nicht das Myokard, sondern die großen Gefäße, Vorhöfe und Ventrikel dar. Somit ermöglicht die Radionuklid-Ventrikulographie eine Beurteilung der globalen und regionalen Pumpfunktion des rechten und linken Ventrikels. Die Anfertigung der Radionuklid-Ventrikulogramme erfolgt entweder während der Passage eines Bolus-freien 99-m-Technetiums (Halbwertszeit ca. 6 Stunden) bzw. von Gold 195 m (Halbwertszeit ca. 30 Sekunden) unter Registrierung einiger (3–7) Herzaktionen („first-pass-Methode“) [16, 49] oder nach „Gleichverteilung“ der mit 99-m-Technetium markierten Erythrozyten unter Aufnahme mehrerer 100 Herzschläge („steady state“ oder „Äquilibrium“-Methode) [13]. Die einzelnen Herzaktionen werden anhand der heute allgemein üblichen, zeitsparenden MUGA (Multiple Gated Acquisition)-Technik mit Hilfe einer R-Zacken-synchronisierten Steuerung („EKG-getriggert“) zu einem repräsentativen Herzzyklus addiert. Nach anschließender Bildverarbeitung mit speziellen Filterprogrammen können die Ventrikelgrenzen manuell, halbautomatisch oder vollautomatisch festgelegt werden. In jedem Fall ist eine Bildfür-Bild-Festlegung der ventrikulären Wandgrenzen erforderlich („variable region-of-interest“-Methode) [47].

In Anbetracht des der Szintigraphie inhärenten dreidimensionalen Charakters entsprechen die dann erstellten Zeit-Aktivitätskurven den globalen oder regionalen Volumenänderungen der Ventrikel (Abb. 3). Aus diesen Volumenkurven wird die globale bzw. regionale Auswurf-fraktion ermittelt, definiert als enddiastolische Impulsrate minus end-systolische Impulsrate, dividiert durch die enddiastolische Impulsrate (Abb. 3). Somit stellt die Auswurf-fraktion das auf die Ventrikelgröße normalisierte Schlagvolumen dar. Die zuverlässige Messung der absoluten Volumina (in ml) ist möglich, aber zeitlich und technisch auf-

wendig. Ferner lassen sich aus den Volumenkurven auch die zusätzlich den zeitlichen Ablauf der Myokardkontraktion und -relaxation miteinander beziehenden Parameter wie maximale Auswurf-rate und maximale Füllungsrate berechnen. Die Darstellung der Ergebnisse als parametrische Bilder kann die Dokumentation vereinfachen [1, 40].

Bei der Belastungs-Radionuklid-Ventrikulographie mit Technetium bietet die „Gleichverteilungsmethode“ den Vorteil, nach nur einer einzigen Injektion von ca. 25 mCi ($= 9,3 \times 10^8$ Bq) beliebig viele Messungen bei mehreren Belastungsstufen ohne erneute Injektionen zu ermöglichen, wobei die Strahlenexposition in der Größenordnung der Thallium-Szintigraphie liegt. Grundsätzlich kann die Pumpfunk-

tion, insbesondere des linken Ventrikels, auch mit der Echokardiographie beurteilt werden. Die Echokardiographie ist jedoch durch eine aussagekräftige Darstellbarkeit bei nur rund 70% der Patienten limitiert. Der wesentliche Vorteil der Radionuklid-Ventrikulographie liegt im dreidimensionalen Charakter, welcher die Ermittlung der Auswurf-fraktion aus nur einer einzigen Projektion ermöglicht. Die so gewährleisteten kurzen Aufnahmezeiten gestatten die Beurteilung des gesamten Herzens während ergonomischer Belastung unter standardisierten und exakt reproduzierbaren technischen Bedingungen. Gerade aber die Erfassung von erst unter Belastung auftretenden Störungen der globalen und regionalen Pumpfunktion ist bei in Ruhe normaler Ventrikelfunktion das Haupt-

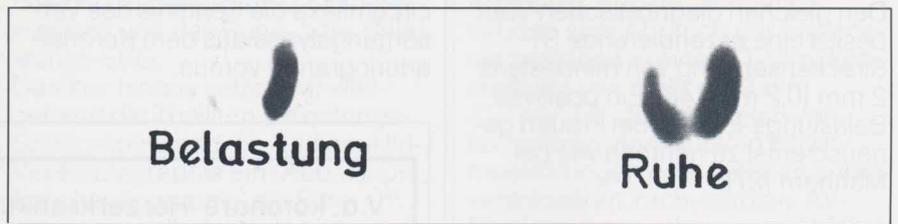


Abb. 2 Beispiel eines 201-Thallium-Szintigramms (45° linksschräge Projektion) bei einem Patienten mit hochgradiger proximaler Stenose des Ramus interventricularis anterior: Unmittelbar nach Belastung ist ein Speicherdefekt im Septum nachweisbar. Die unter Ruhebedingungen 2 Stunden später erkennbare „Rückverteilung“ beweist das Vorliegen einer Belastungsischämie im Versorgungsbereich des Ramus interventricularis anterior.

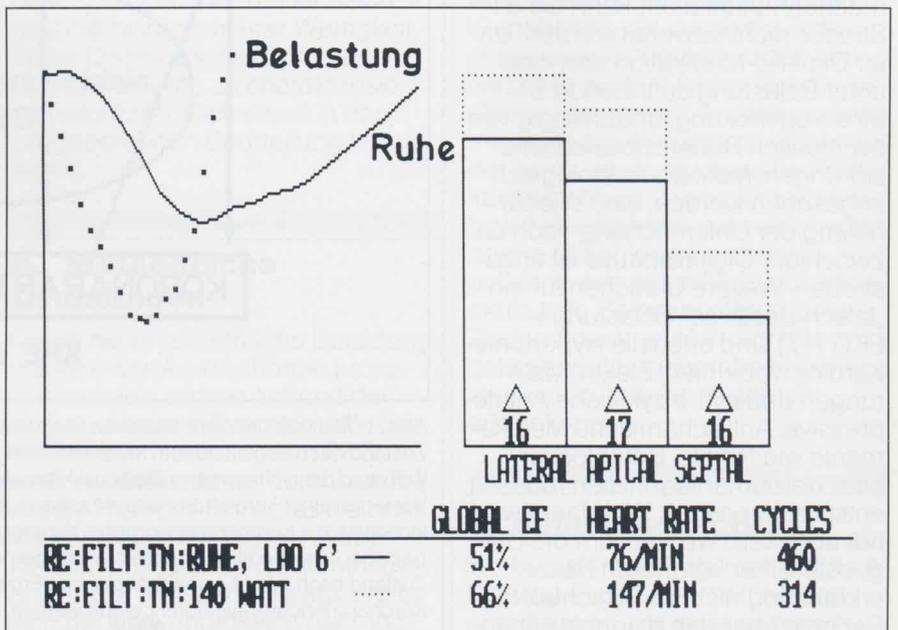


Abb. 3 Vergleich der Zeit-Aktivitätskurven (Volumenkurven) des linken Ventrikels in Ruhe (—) und bei Belastung mit 140 Watt (.....). Während Belastung steigt die globale Auswurf-fraktion von 51% auf 66% regelrecht an. In allen 3 Segmenten (lateral, apikal und septal) nimmt auch die regionale Auswurf-fraktion regelrecht zu. (EF = linksventrikuläre Auswurf-fraktion, Cycles = Anzahl der aufgenommenen Herzzyklen).

ziel in der Früherkennung einer Herzerkrankung. Die Zuordnung regionaler Wandbewegungsstörungen zu Versorgungsbereichen einzelner Koronargefäße entspricht im wesentlichen dem bei der Thallium-Szintigraphie geschilderten Vorgehen.

Im Gegensatz zur Thallium-Szintigraphie ist die Anwendung der Radionuklid-Ventrikulographie nicht auf die koronare Herzerkrankung beschränkt. Sie kann insbesondere zur Verlaufskontrolle bzw. Optimierung der Therapie bei allen Herzerkrankungen eingesetzt werden [6, 7].

Aus dem Röntgenbild kann das Ausmaß der Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion leider nicht abgeschätzt werden, da zwischen dem röntgenologisch bestimmten Herz-Thorax-Quotienten und der linksventrikulären Auswurf-fraktion keine Beziehung besteht.

B. Diagnostik der koronaren Herzerkrankung: Koronarstenose – ja oder nein?

Der Stellenwert einer Untersuchung wird üblicherweise in Sensitivität und Spezifität angegeben. Hierbei wird die Koronararteriographie zum „Goldstandard“ erhoben. Eine Koronarstenose wird als „signifikant“ erachtet, wenn die Lumeneinengung mindestens 50% bis 75% beträgt. Vergleiche zwischen Koronararteriographie mit post-mortem-Befunden zeigten, daß höhergradige Stenosen (über 60%ige Lumeneinengung) in keinem einzigen Fall übersehen wurden [20]. Allerdings wurde das Ausmaß dieser Stenosen nicht selten unterbewertet. Geringere Stenosen (unter 60%ige Lumeneinengung) können sich dem Nachweis mittels Koronararteriographie entziehen. Somit neigt das Angiogramm, auch wenn es einwandfrei und in mehreren Projektionen angefertigt wurde, dazu, die Einengung der Koronararterien eher zu unterschätzen [20].

In bezug auf die koronare Herzerkrankung versteht man unter Sensitivität einer nicht-invasiven Methode den Anteil der Koronarkranken mit positivem Befund im Vergleich zur Gesamtzahl der Patienten mit angiographisch nachgewie-

sener signifikanter Koronarstenose. Die Spezifität charakterisiert den Anteil angiographisch Koronarge-sunder mit negativem Befund.

Die folgenden Ausführungen lassen erkennen, daß mit keiner nicht-invasiven Methode das Vorliegen einer mindestens 50%- bis 75%igen Koronarstenose mit Sicherheit nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden kann, da weder Sensitivität noch Spezifität 100% betragen. Somit kann das Vorliegen von Koronarstenosen anhand nicht-invasiver Untersuchungen nur mit Wahrscheinlichkeiten angegeben werden. Die Ursache dieser Problematik liegt in der Tatsache, daß der funktionellen Aussage nicht-invasiver Methoden (Myokardischämie) eine ausschließlich anatomische Definition (Koronarstenose) zugrunde gelegt wird.

Die Anamnese einer typischen Angina pectoris weist eine Sensitivität von ca. 85% und eine Spezifität von rund 90% auf [2, 50] (Abb. 4). Hieraus folgt aber, daß immerhin 15% der Patienten mit koronararteriographisch nachgewiesener koronarer Herzerkrankung keine Angina pectoris angeben.

1. Belastungs-EKG

Die Analyse zahlreicher Publikationen (ca. 7000 Patienten) ergibt eine mittlere Sensitivität von rund 60% [2, 10, 37, 43, 46] (Abb. 4). Der weite Schwankungsbereich für die in den einzelnen Studien angegebenen Werte von 38% bis 95% beruht zum Teil auf einer jeweils unterschiedlichen Zusammensetzung des untersuchten Krankengutes: Da die mittlere Sensitivität bei Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung ca. 50%, mit einer 2-Gefäßerkrankung ca. 70% und mit einer 3-Gefäßerkrankung ca. 90% beträgt, d. h. mit zunehmender Anzahl stenosierter Gefäße die Wahrscheinlichkeit eines positiven Belastungs-EKG steigt [2], hängt das Ergebnis der einzelnen Studien entscheidend von dem mehr oder weniger zufälligen Verhältnis der Einzu den Mehrgefäßerkrankungen ab. Ferner ist die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Belastungs-schämie auch vom Stenosegrad abhängig [26], so daß die z. T. unterschiedlich gewählte angiogra-

phische Definition einer koronaren Herzerkrankung (über 50%- oder 75%ige Stenose) in die Ergebnisse mit eingeht. Entscheidende Einfluß nehmen aber auch das Ausmaß der Kollateraldurchblutung [24] sowie die Länge und Anzahl der hintereinander geschalteten Stenosen [44] und deren Lokalisation (betroffenes Gefäß; proximaler oder distaler Gefäßabschnitt) [36]. Die Tiefe der ST-Streckensenkung nimmt zwar ebenfalls mit der Anzahl stenosierter Gefäße zu, im Einzelfall ist jedoch anhand des Ausmaßes der ST-Streckensenkung kein Rückschluß auf die Anzahl der betroffenen Gefäße möglich: So kann bei einer ST-Streckensenkung von z. B. 2 mm (0,2 mV) sowohl eine 1- als auch eine 2- oder 3-Gefäßerkrankung vorliegen. Ferner ist eine anatomische Zuordnung zu einem bestimmten Gefäßversorgungsbe-reich nicht möglich.

Die aus den einzelnen Studien berechnete mittlere Spezifität liegt bei 80% (Abb. 4). Der große Schwankungsbereich für die angegebenen Werte von 50% bis 97% ist wohl mit einer unterschiedlichen Zusammensetzung der jeweils untersuchten Kontrollgruppen zu erklären. Hierbei muß allerdings betont werden, daß in den meisten Studien evidente Ursachen für ein falsch-positives Belastungs-EKG (s. o.) berücksichtigt wurden.

Zur Interpretation eines pathologischen Belastungs-EKG können weitere Hinweise wie die Höhe der die ST-Streckensenkung auslösenden Belastungsstufe und die Dauer der ST-Streckensenkung nach Belastungsende herangezogen werden [3]. Mit zunehmendem Ausmaß der ST-Streckensenkung wird das Vorliegen eines falsch-positiven Befundes unwahrscheinlicher. Aus Abb. 5 geht die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer koronaren Herzerkrankung in Abhängigkeit vom Ausmaß der ST-Streckensenkung und dem Charakter der Brustschmerzen hervor: Es wird klar ersichtlich, daß selbst bei einer ST-Streckensenkung von 3 mm bei asymptomatischen Personen die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer koronaren Herzerkrankung lediglich 50% beträgt (dies entspricht der „Sicherheit“ des Werfens einer Münze). Bei Pa-

tienten mit fraglichen pektanginösen Beschwerden steigt die Wahrscheinlichkeit mit zunehmender Tiefe der ST-Streckensenkung. Aber auch bei Patienten mit typischer Angina pectoris und einer ST-Streckensenkung von 3 mm muß letztlich nicht mit Sicherheit eine koronare Herzerkrankung vorliegen (Abb. 5).

Unter Belastung auftretende oder häufiger werdende Arrhythmien, insbesondere ventrikuläre Extrasystolen, dürfen nur mit einer Myokardischämie in Verbindung gebracht werden, wenn gleichzeitig eine pathologische ST-Streckensenkung nachweisbar ist. Ventrikuläre Arrhythmien allein sind nicht als diagnostischer Hinweis für eine koronare Herzerkrankung zu werten, da sie unter Belastung bei bis zu 50% der Herzgesunden auftreten können.

2. Herz-Szintigraphie:

a) Thallium-Szintigraphie
Die aus 36 Studien an über 3000 Patienten berechnete [31] durchschnittliche Sensitivität der Thallium-Szintigraphie zur Erkennung einer koronaren Herzerkrankung beträgt 83%, die Spezifität 90% (Abb. 4). Bei simultaner Durchführung von Belastungs-EKG und Belastungs-Thallium-Szintigraphie (12 Studien, über 1000 Patienten) zeigte die Thallium-Szintigraphie eine um ca. 20% höhere Sensitivität und eine um ca. 10% höhere Spezifität. Auch bei der Thallium-Szintigraphie konnte – wie beim Belastungs-EKG – eine deutliche Abhängigkeit negativer Befunde vom Vorhandensein von Kollateralen nachgewiesen werden [24]. Dies erklärt – eine ausreichende ergometrische Belastung vorausgesetzt – die „negativen“ Befunde bei Patienten mit hochgradigen Koronararterienstenosen.

b) Radionuklid-Ventrikulographie:
In zahlreichen Studien bestand eine sehr gute Übereinstimmung zwischen der unter Ruhebedingungen im Rahmen einer Herzkatheruntersuchung kontrastmittelventrikulographisch und der radionuklidventrikulographisch – mit einem zuverlässigen Computerprogramm – bestimmten linksventrikulären Auswurf fraktion [47]. Ein Anstieg der linksventrikulären Auswurf frak-

tion unter Belastung um mehr als 5% ohne Auftreten von Wandbewegungsstörungen ist als „normales Verhalten“ einzustufen (Abb. 3) [45]. Ein Abfall der linksventrikulären Auswurf fraktion um mehr als 5% ist als pathologisch zu interpretieren. Bei unter Belastung im wesentlichen unveränderter Auswurf fraktion ($\pm 5\%$) steht die Analyse der regionalen Pumpfunktion im Vordergrund: So kann ein unter Belastung sich schlechter kontrahierendes Segment durch ein anderes sich besser kontrahierendes Areal kompensiert werden.

Die Sensitivität der Radionuklid-Ventrikulographie liegt im Bereich der Sensitivität der Thallium-Szintigraphie, die Spezifität der Radionuklid-Ventrikulographie wird mit ca. 85%, d. h. im Vergleich zur Thallium-Szintigraphie etwas niedriger angegeben (Abb. 4) [34].

Somit ist sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität nuklearkardiologischer Untersuchungsmethoden höher als die des Belastungs-EKG (Abb. 4).

C. Abschätzung des kardialen Risikos

Ein normaler Herzkatheterbefund besitzt eine erhebliche prognostische Aussagekraft. Die 1-Jahres-Mortalität von 0%, die Fünf-Jahres-Mortalität von 1% und die Zehn-Jahres-Mortalität von 3% liegt jeweils niedriger als die des entsprechenden Durchschnittes der Gesamtbevölkerung [39].

Der sichere Nachweis von Koronararterienstenosen ist bei Patienten ohne ausgeprägte Symptomatik nur von praktischer Bedeutung, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ergeben, die die Prognose verbessern. Die angiographische Klassifizierung des Gefäßbefalls nach 1-, 2- bzw. 3-Gefäßerkrankung ist nicht nur eine anatomische Beschreibung, sondern auch prognostisch begründbar: So weisen Patienten mit einer 1-Gefäßerkrankung eine mittlere 1-Jahres-Mortalität von ca. 2% auf (< 1% bis 3%) und Patienten mit einer 2-Gefäßerkrankung eine von ca. 4% (3% bis 7%). Die höchste 1-Jahres-Mortalität findet sich bei Patienten mit einer 3-Gefäßerkrankung (6% bis 11%) oder einer Hauptstammstenose (7% bis 11%) [41]. Allerdings kommt der Einteilung in 1-, 2-

bzw. 3-Gefäßerkrankung unter Berücksichtigung der Ruhe-Auswurf fraktion eine untergeordnete Bedeutung zu.

Heute kann das kardiale Risiko sehr gut durch nicht-invasive Untersuchungsmethoden abgeschätzt werden, da die 3 objektivierbaren „organischen Risikofaktoren“ für den plötzlichen Herztod, nämlich die Myokardischämie, eine Dysfunktion des linken Ventrikels und ventrikuläre Rhythmusstörungen durch das Belastungs-EKG, die Thallium-Belastungs-Szintigraphie, die Radionuklid-Ventrikulographie, evtl. auch durch das zweidimensionale Ruhe-Echokardiogramm und anhand des 24-Stunden-Langzeit-EKG erfaßt werden.

1. Prognose und Myokardischämie

Da die Angina pectoris keine Beziehung zum Ausmaß des Koronarbefalls aufzuweisen scheint [36], kann der Schmerzintensität keine oder nur eine sehr geringe prognostische Bedeutung beigemessen werden [32].

Die Objektivierung einer Belastungs-schämie anhand des Belastungs-EKG gestattet eher Rückschlüsse auf die Prognose, da Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne ST-Streckensenkung eine 1-Jahres-Mortalität von < 1% aufweisen, während bei einer ST-Streckensenkung von mehr als 1 mm mit einer 1-Jahres-Mortalität von ca. 2 bis 5% zu rechnen ist [41]. Tritt die pathologische ST-Streckensenkung schon bei niedriger Belastungsstufe auf, beträgt die 1-Jahres-Mortalität ca. 5%.

Der Belastungs-Thallium-Szintigraphie kommt eine sehr hohe prognostische Bedeutung zu, da die Unterteilung in Patientengruppen mit bzw. ohne Ischämienachweis im Thallium-Szintigramm zur schärfsten Trennung bezüglich der Wahrscheinlichkeit eines künftigen kardialen Ereignisses führt: Bei Patienten ohne abgelaufenen Myokardinfarkt soll die Thallium-Szintigraphie im Vergleich zum Belastungs-EKG und zur Koronararteriographie die höchste prognostische Aussagekraft bezüglich eines plötzlichen Herztods oder

überlebter Herzinfarkte besitzen [8]. Auch nach abgelaufenem Myokardinfarkt korreliert das Ergebnis der Thallium-Szintigraphie mit dem Ausmaß künftiger kardialer Ereignisse besser als die Anzahl der betroffenen Koronararterien oder das Belastungs-EKG (Abb. 6) [23]. Somit ist ein sogenanntes „falsch-negatives“ Thallium-Szintigramm bei Patienten mit gesicherter koronarer Herzerkrankung als prognostisch günstig anzusehen.

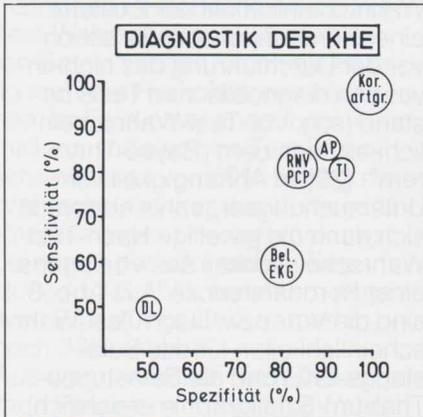


Abb. 4 Vergleich der mittleren Sensitivität und Spezifität von Thorax-Durchleuchtung (DL), Belastungs-EKG, Radionuklid-Ventrikulographie (RNV), pulmonaler Kapillardruckmessung mittels Einschwemmkatheter (PCP), Thallium-Szintigraphie (TI) und Angina pectoris-Anamnese (AP) im Vergleich zur Koronararteriographie in der Diagnostik des Vorliegens von signifikanten Koronararterienstenosen. Im Rahmen der nicht-invasiven Diagnostik kommt der Angina-pectoris-Anamnese der höchste Stellenwert zu.

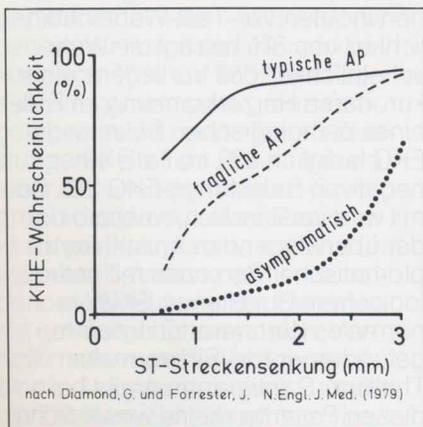


Abb. 5 Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer koronaren Herzerkrankung (KHE) in Abhängigkeit vom Vorhandensein bzw. Typ der Brustschmerzen (AP = Angina pectoris) und vom Ausmaß der ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG am Beispiel von Männern zwischen 40 und 49 Jahren (modifiziert nach [15]).

2. Prognose und linksventrikuläre Dysfunktion

Abb. 7 zeigt die Beziehung zwischen Ruhe-Auswurfraction des linken Ventrikels und der kardialen 1-Jahres-Mortalität: Patienten mit einer Auswurfraction über 60% weisen eine 1-Jahres-Mortalität von ca. 2% auf. Bei einer Auswurfraction zwischen 40% und 59% beträgt sie schon ca. 5% und bei Patienten mit einer Auswurfraction zwischen 20% und 39% ca. 15%. Die Mortalität nimmt exponentiell zu: Bei Patienten mit einer Auswurfraction unter 20% ist mit einer Sterberate von 50% pro Jahr zu rechnen [38]. Patienten mit einem Anstieg der linksventrikulären Auswurfraction unter Belastung haben eine bessere Prognose als Patienten

mit einer ergometrisch induzierten Abnahme. Auch die ausschließliche Betrachtung der Belastungs-Auswurfraction ergibt wertvolle prognostische Hinweise.

D. Indikationen zur Belastungs-Elektrokardiographie, Herz-Szintigraphie und Koronararteriographie

1. Indikationen aus diagnostischer Sicht

Die Zahlen für Sensitivität und Spezifität können nicht unmittelbar diagnostisch angewendet werden, da

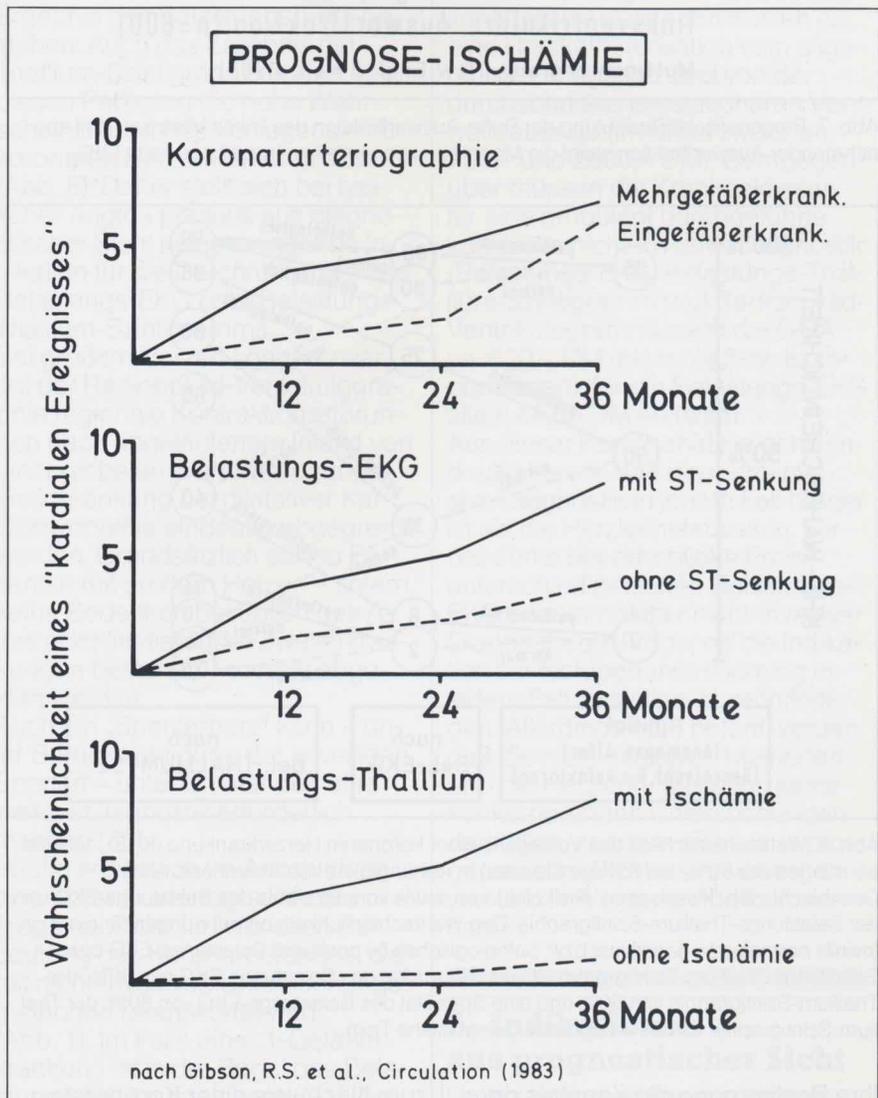


Abb. 6 Vergleich der prognostischen Wertigkeit von Koronararteriographie (oben), Belastungs-EKG (Mitte) und Belastungs-Thallium-Szintigraphie (unten). Die Thallium-Szintigraphie vermag am besten Patienten mit relativ guter (gestrichelte Linie) von Patienten mit relativ schlechter (durchgezogene Linie) Prognose zu trennen (modifiziert nach [23]).

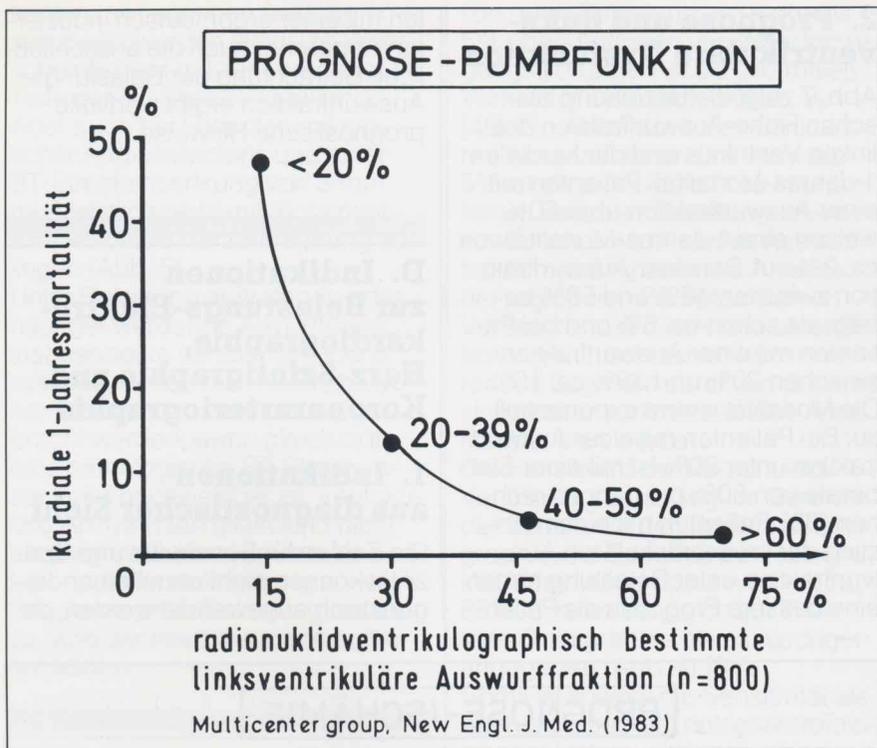


Abb. 7 Prognostische Bedeutung der Ruhe-Auswurf fraktion des linken Ventrikels: Mit abnehmender Auswurf fraktion steigt die Mortalität exponentiell an (modifiziert nach [38]).

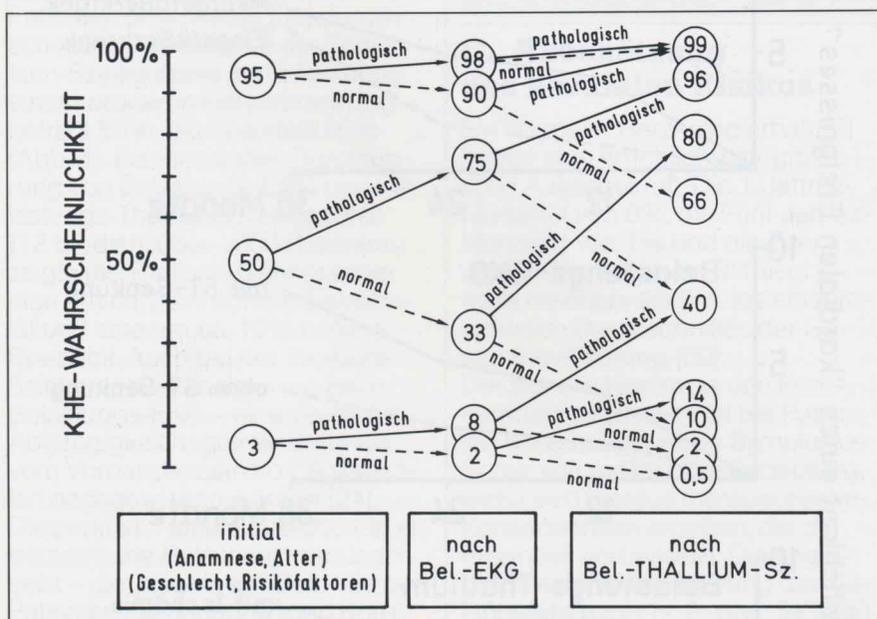


Abb. 8 Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer koronaren Herzerkrankung (KHE), definiert als mindestens 50%- bis 75%ige Stenose) in Abhängigkeit von Anamnese, Alter, Geschlecht, den „klassischen“ Risikofaktoren sowie vom Ergebnis des Belastungs-EKG und der Belastungs-Thallium-Szintigraphie. Den Wahrscheinlichkeitsberechnungen für ein jeweils normales (= negatives) bzw. pathologisches (= positives) Belastungs-EKG bzw. Belastungs-Thallium-Szintigramm ist eine Sensitivität des Belastungs-EKG von 60%, der Thallium-Szintigraphie von 80% und eine Spezifität des Belastungs-EKG von 80%, der Thallium-Szintigraphie von 90% zugrunde gelegt (siehe Text).

ihre Bestimmung die Kenntnis der Diagnose (koronarkrank bzw. koronargesund) voraussetzt. Da weder Sensitivität noch Spezifität der nicht-invasiven Methoden

zum Nachweis einer Koronarstenose 100% betragen, kann aufgrund eines pathologischen bzw. unauffälligen nicht-invasiven Befundes eine Koronarstenose weder

mit Sicherheit nachgewiesen noch mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Daher muß beim einzelnen Patienten mit dem Begriff der Vorhersagbarkeit gearbeitet werden: Sie gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der bei Vorliegen eines pathologischen bzw. unauffälligen nicht-invasiven Befundes das Vorliegen einer Koronarstenose anzunehmen ist. Diese Wahrscheinlichkeit hängt jedoch nicht nur von der Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Methode ab, sondern auch von der Wahrscheinlichkeit der Existenz einer Koronarstenose, die schon vor der Durchführung des nicht-invasiven diagnostischen Tests bestand (sog. Vor-Test-Wahrscheinlichkeit nach dem „Bayes-Theorem“) [29]. In Abhängigkeit vom Untersuchungsergebnis errechnet sich dann die jeweilige Nach-Test-Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Koronarstenose. Aus Abb. 8 sind die Vor- bzw. Nach-Test-Wahrscheinlichkeiten für das Belastungs-EKG und die Belastungs-Thallium-Szintigraphie ersichtlich, von jeweils drei angenommenen unterschiedlichen initialen Vor-Test-Wahrscheinlichkeiten ausgehend:

a) Eine sehr niedrige initiale Vor-Test-Wahrscheinlichkeit der Existenz einer Koronarstenose besteht bei asymptomatischen Personen oder bei Patienten mit für eine Angina pectoris völlig untypischen Brustschmerzen ohne Risikofaktoren, insbesondere bei jungen Frauen. Bei einer hier angenommenen initialen Vor-Test-Wahrscheinlichkeit von 3% beträgt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer koronaren Herzerkrankung im Falle eines pathologischen Belastungs-EKG lediglich 8%, im Falle eines negativen Belastungs-EKG 2%. So wird verständlich, weshalb bei der überwiegenden Anzahl asymptomatischer Personen mit pathologischem Belastungs-EKG ein normales Koronararteriogramm gefunden wurde. Ein normales Thallium-Szintigramm ergibt bei diesen Patienten keine wesentliche zusätzliche Information (Abb. 8). Im Falle eines positiven Thallium-Szintigramms allerdings erhöht sich bei asymptomatischen Patienten mit pathologischem Belastungs-EKG die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer koronaren Herzerkrankung auf 40% (Abb. 8).

b) Eine mittlere initiale Vor-Test-Wahrscheinlichkeit des Bestehens einer Koronarstenose liegt bei Patienten vor, deren Brustschmerzen in vielen Punkten nicht typisch für eine Angina pectoris sind, in einigen Punkten aber doch mit einer Angina pectoris vereinbar wären [50], insbesondere in Verbindung mit Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und bei jüngeren Patienten mit nachgewiesenem Koronarkalk [35]. Auch bei asymptomatischen Personen kann die Vor-Test-Wahrscheinlichkeit im mittleren Bereich liegen, wenn gleichzeitig mehrere Risikofaktoren bestehen. Im Falle einer angenommenen mittleren initialen Vor-Test-Wahrscheinlichkeit von 50% beträgt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer koronaren Herzerkrankung bei einem pathologischen Belastungs-EKG 75%, bei einem negativen Belastungs-EKG immerhin noch 33% (Abb. 8).

Aus diagnostischer Sicht stellen gerade Patienten mit mittlerer Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer koronaren Herzerkrankung die Domäne der Belastungs-Elektrokardiographie und der Belastungs-Herz-Szintigraphie als Entscheidungshilfe für die Indikationsstellung zur Koronararteriographie dar. Da bei positivem Befund nur einer der beiden Methoden eine Koronararteriographie durchgeführt werden sollte, ist im Falle eines pathologischen Belastungs-EKG eine szintigraphische Untersuchung nicht mehr erforderlich (Steigerung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer koronaren Herzerkrankung von 75% auf 96%). Im Falle eines negativen oder grenzwertigen bzw. nicht beurteilbaren Belastungs-EKG ist die Durchführung einer Belastungs-Thallium-Szintigraphie und/oder einer Radionuklid-Ventrikulographie in Ruhe und während Belastung von entscheidender Bedeutung. Bei Patienten mit gehäuften Extrasystolen, Vorhofflimmern und/oder Schenkelblock ist aus technischen Gründen die Thallium-Szintigraphie zu bevorzugen [12].

Die Gesamtinterpretation von Belastungs-EKG und Herz-Szintigraphie ist besonders aussagekräftig, wenn beide Methoden einen normalen Befund ergeben: Bei Personen ohne Angina pectoris mit unauffälligem Belastungs-EKG und ohne

Nachweis einer Belastungs-Ischämie im Thallium-Szintigramm und Radionuklid-Ventrikulogramm liegt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer koronaren Herzerkrankung unter 1% (Abb. 8).

c) Patienten mit typischer Angina pectoris weisen eine weitgehend altersunabhängige, sehr hohe initiale Vor-Test-Wahrscheinlichkeit des Bestehens einer Koronarstenose auf [50]. Bei der hier angenommenen 95%igen Vor-Test-Wahrscheinlichkeit beträgt die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer koronaren Herzerkrankung im Falle eines positiven Belastungs-EKG 98%, bei negativem Belastungs-EKG immer noch 90% (Abb. 8). Somit bleibt bei typischer Angina pectoris die hohe Wahrscheinlichkeit einer koronaren Herzerkrankung unabhängig vom Ergebnis des Belastungs-EKG bestehen. Auch das Ergebnis der Thallium-Szintigraphie ändert bei diesen Patienten die hohe Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer koronaren Herzerkrankung nicht (Abb. 8). Daher stellt sich bei typischer Angina pectoris aus diagnostischer Sicht keine zwingende Indikation für die Durchführung eines Belastungs-EKG oder Belastungs-Thallium-Szintigramms.

Bei großem Herzen können zwar mit der Radionuklid-Ventrikulographie regionale Kontraktionsstörungen nach abgelaufenem Infarkt von einer globalen Wandbewegungseinschränkung bei dilatativer Kardiomyopathie eindeutig abgegrenzt werden. Grundsätzlich sollten Patienten mit großem Herzen – sofern keine Bedenken bezüglich des Alters oder limitierender Zweiterkrankungen bestehen – invasiv abgeklärt werden.

Auch ein „Sportlerherz“ kann – unter Berücksichtigung der jeweiligen Sportart – unter Umständen eine weitere Diagnostik erforderlich machen [33].

Häufig ergibt sich im Anschluß an eine Koronararteriographie die Frage nach der funktionellen Bedeutung des Koronarbefundes, die mit nicht-invasiven Untersuchungsmethoden beantwortet wird (Abb. 1). Im Falle einer 1-Gefäßerkrankung ist in der Regel das Belastungs-EKG ausreichend [21], bei hochgradigen Stenosen im Bereich der rechten Koronararterie und/oder der Arteria circumflexa und zusätzlich bestehender „grenzwer-

tiger“ (ca. 50%iger) Stenose des Ramus interventricularis anterior [22] kann die entscheidende Aussage nur mit den Isotopen-Methoden gemacht werden, da sie – im Gegensatz zum Belastungs-EKG – eine regionale Beurteilung des für den Ramus interventricularis anterior spezifischen Areals ermöglichen. Ebenso kann der funktionelle Erfolg revaskularisierender Maßnahmen (Bypass-Operation, Ballon-Dilatation, Thrombolyse) durch die Kombination von Belastungs-EKG und Belastungs-Szintigraphie gut objektiviert werden [31].

d) Kostenanalyse

Die Frage „invasive oder nicht-invasive Diagnostik“ aus der Sicht entstehender Kosten führt in diesem Jahr zu folgenden Zahlen: Bei Patienten, die nach der RVO versichert sind, hängen die für die Krankenkassen anfallenden Kosten für eine Herzkatheterisation vom allgemeinen Pflegesatz und von der durchschnittlichen stationären Verweildauer ab (im Mittel zwischen 700,- und 2000,- DM). Demgegenüber müssen die Krankenkassen für eine ambulant durchgeführte komplette nicht-invasive Diagnostik (Belastungs-EKG, Belastungs-Thallium-Szintigramm und Radionuklid-Ventrikulogramm) nach der GOÄ ca. 620,- DM (einschließlich Isotopenkosten), für ein Belastungs-EKG allein 44,50 DM erstatten.

Aus dieser Kostenanalyse geht eindeutig hervor, daß die nicht-invasive Diagnostik in jedem Fall billiger ist als die Herzkatheterisation. Ferner dürfte der erhebliche Preisunterschied zwischen Belastungs-EKG und kompletter nicht-invasiver Diagnostik die Frage, ob die Indikation zur Isotopenuntersuchung in jedem Fall zu stellen ist, rechtfertigen. Allerdings muß betont werden, daß die nicht-invasiven Methoden und die Herzkatheterisation keine konkurrierenden Untersuchungen darstellen, sondern sich – aus prognostischer Sicht – sinnvoll ergänzen und ihre eigenen Indikationen haben.

2. Indikationen aus prognostischer Sicht

Da bei typischer Angina pectoris das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung „ziemlich sicher“ und bei Zustand nach Myokardinfarkt „so gut wie sicher“ angenom-

men werden kann (Abb. 1), ist eine Koronararteriographie bei diesen Patienten, sofern sie keine bzw. eine geringe Symptomatik haben, nur gerechtfertigt, wenn evtl. folgende revaskularisierende Maßnahmen (Bypass-Operation, Ballon-Dilatation) der medikamentösen Therapie überlegen sind.

Während die Effektivität einer Bypass-Operation bzw. Ballon-Dilatation zur Linderung einer schweren „therapierefraktären“ Angina pectoris als ultima ratio unumstritten ist, liegen ausreichende Daten bezüglich der Prognose bis heute nur für die Bypass-Operation vor: Wenn auch für die gesamte Gruppe beschwerdefreier bzw. leicht symptomatischer Patienten bezüglich Lebensverlängerung und Infarktverhütung kein Vorteil der Bypass-Operation nachgewiesen werden konnte, ließen doch Untergruppen eine Überlegenheit der chirurgischen Intervention erkennen [11]. Im wesentlichen profitierten von einer Bypass-Operation nur Patienten mit objektivem Nachweis einer Belastungsischämie und einer Ruhe-Auswurfraction unter 50%. Im Gegensatz hierzu erwies sich die medikamentöse Therapie im Vergleich zur Bypass-Chirurgie bei folgenden Konstellationen als gleichwertig: Fehlen einer Belastungsischämie, Ruhe-Auswurfraction über 50%, Alter unter 45 Jahren, normales Ruhe-EKG, keine periphere Verschlusskrankheit.

Aus diesen Gründen ist folgendes Vorgehen vertretbar:

a) Zustand nach Myokardinfarkt: Asymptomatische Patienten mit negativem Belastungs-EKG, bezüglich Ischämie negativem Thallium-Szintigramm und einer Ruhe-Auswurfraction über 50% müssen einer Koronararteriographie nicht zugeführt werden (Abb. 9) [14, 18]. Bestehen dagegen subjektive (Angina pectoris) oder objektive (Belastungs-EKG, Belastungs-Thallium-Szintigraphie) Hinweise für eine Belastungsischämie, insbesondere bei einer Ruhe-Auswurfraction unter 50%, ist eine Koronararteriographie indiziert. Ein sog. „nicht-transmuraler“ Myokardinfarkt sollte immer invasiv geklärt werden, ebenso eine nach Infarkt bestehende manifeste Herzinsuffizienz (Abb. 9), wenn von seiten des Alters oder li-

mitierender Zweiterkrankung keine Bedenken bestehen.

b) Patienten ohne Myokardinfarkt: Bei Patienten mit instabiler oder schwerer Angina pectoris ergeben sich die diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen unabhängig vom Ergebnis nicht-invasiver Untersuchungen (Abb. 10). Dagegen kann bei Patienten mit „fraglicher“ Angina pectoris bei negativem Belastungs-EKG, negativem Belastungs-Thallium-Szintigramm und einer Ruhe-Auswurfraction

über 50% auf eine Koronararteriographie verzichtet werden (Abb. 10). Die Ausnahme bilden verunsicherte oder ängstliche Patienten, die auf einen 100%igen Ausschluß des Vorliegens von Koronarstenosen drängen. Diese Patienten können zum sicheren Ausschluß einer koronaren Herzerkrankung – unter Umgehung der Kaskade der nicht-invasiven Diagnostik – einer Koronararteriographie zugeführt werden. Aufgrund obiger Ausführungen ist auch bei leichter, die Patienten un-

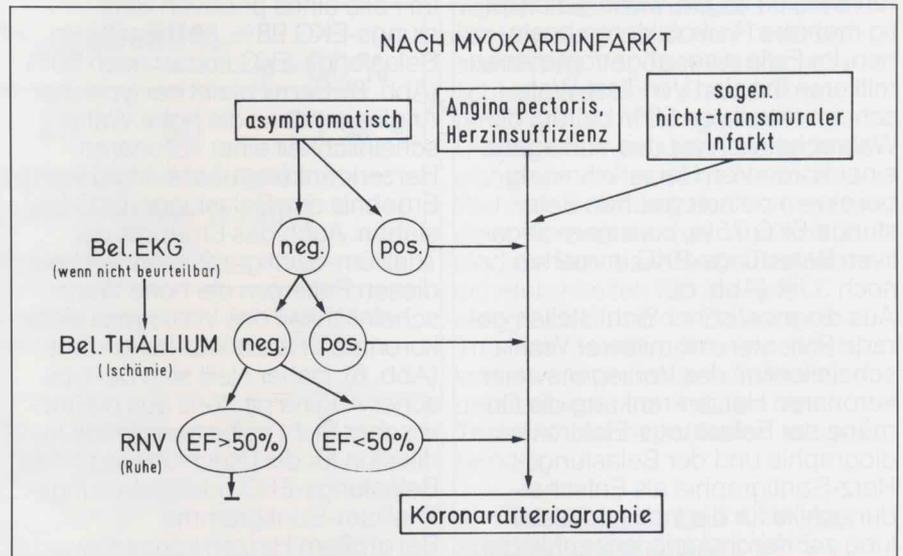


Abb. 9 Indikationen zur Koronararteriographie aus prognostischer Sicht bei Patienten nach Myokardinfarkt in Abhängigkeit von Anamnese, dem Ergebnis des Belastungs-EKG, der Belastungs-Thallium-Szintigraphie und der Ruhe-Radionuklid-Ventrikulographie (= RNV, EF = linksventrikuläre Auswurfraction).

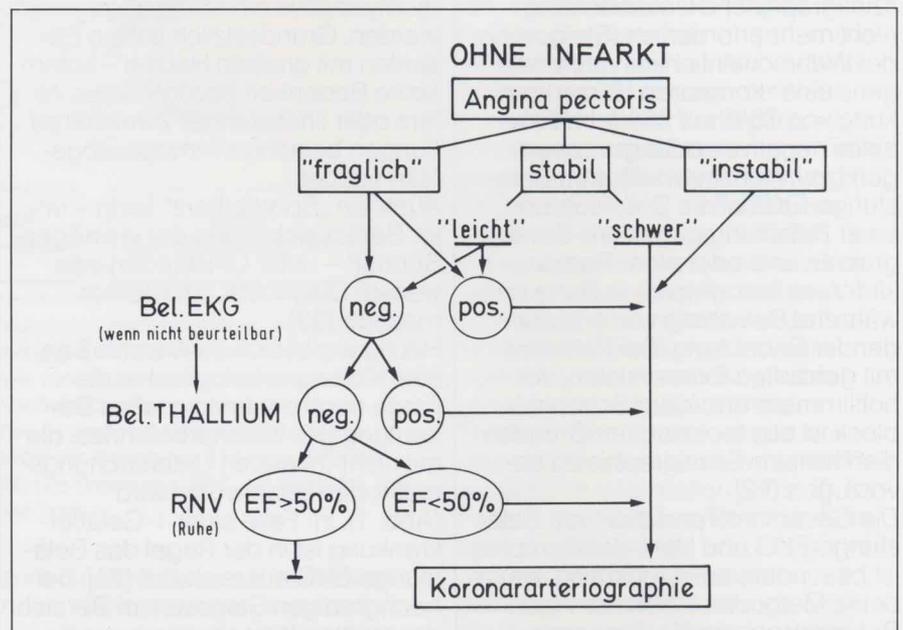


Abb. 10 Indikationen zur Koronararteriographie aus prognostischer Sicht bei Patienten ohne Myokardinfarkt (siehe auch Abb. 9).

ter Alltagsbedingungen nicht wesentlich limitierender Angina pectoris ein konservatives Vorgehen vertretbar, wenn das Belastungs-EKG und die Belastungs-Thallium-Szintigraphie einen unauffälligen Befund ergeben und die Ruhe-Auswurffraktion über 50% liegt (Abb. 10). Unter optimaler medikamentöser Therapie ist bei diesen Patienten eine abwartende Haltung begründbar.

Dr. med. Sigmund Silber
Medizinische Klinik Innenstadt
der Universität München
Ziemssenstraße 1
8000 München 2
Tel. (089) 51 60-21 11

Literatur

- [1] **Bacharach S. I., Green M. V., Bonow R. O. et al.:** A Method for Objective Evaluation of Functional Images. *Journal of Nuclear Medicine*, 23, 285-290 1982.
- [2] **Bartel A. G., Behar V. S., Peter R. H. et al.:** Graded Exercise Stress Tests in Angiographically Documented Coronary Artery Disease. *Circulation*, 49, 348-356 1974.
- [3] **Berman J. L., Wynne J., Cohn P. F.:** A Multivariate Approach for Interpreting Treadmill Exercise Tests in Coronary Artery Disease. *Circulation*, 58, 505-512 1978.
- [4] **Blömer, H.:** Qualitätsrichtlinien für die Belastungs-Elektrokardiographie zur Erkennung der Koronarinsuffizienz, Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Herz-Kreislaufforschung e.V., Kommission für klinische Kardiologie.
- [5] **Bonow R. O., Kent K. M., Rosing D. R. et al.:** Timing of Operation for Chronic Aortic Regurgitation. *Am. J. Cardiol.*, 50, 325-336 1982.
- [6] **Bonow R. O., Rosing D. R., Kent K. M. et al.:** Exercise-Induced ischemia in mildly symptomatic patients with coronary-artery disease and preserved left ventricular function. Identification of subgroups at risk of death during medial therapy. *The New England Journal of Medicine*, 311, 1339-1345 1984.
- [7] **Boucher C. A., Okada R. D., Pohost G. M.:** Current Status of Radionuclide Imaging in Valvular Heart Disease. *Am. J. Cardiol.*, 46, 1153-1163 1980.
- [8] **Brown K. A., Boucher C. A., Okada R. D. et al.:** Prognostic Value of Exercise Thallium-201 Imaging in Patients Presenting for Evaluation of Chest Pain, *JACC*, 4, 994-1001 1983.
- [9] **Burow R. D., Pond M., Schafer A. W. et al.:** Circumferential Profiles: A New Method for Computer Analysis of Thallium-201 Myocardial Perfusion Images. *J. Nucl. Med.*, 20, 771-777 1979.
- [10] **Carrillo A. P., Marks D. S., Pickard S. D. et al.:** Correlation of Exercise 201-Thallium Myocardial Scan with Coronary Arteriograms and the Maximal Exercise Test. *Chest*, 73, 321 1978.
- [11] **CASS Principal Investigators and Their Associates:** Myocardial Infarction and Mortality in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Randomized Trial, *The New England Journal of Medicine*, 310, 750-758 1984.
- [12] **Chan W., Kalff V., Rabinovitch M. A. et al.:** Evaluation of Cardiac Function in the Presence of Frequent Ventricular Premature Beats. *Radiology*, 146, 551-552 1983.
- [13] **Dahlström, J. A., Carlsson S., Lilja B. et al.:** Cardiac Blood Pool Imaging - A Clinical Comparison between Red Blood Cells Labeled with 99 m-Tc in vivo and in vitro and 99 m-Tc-labeled Human Serum Albumin. *Nucl. Med.*, 18, 271 1979.
- [14] **DeBusk, R. F., Kraemer H. C., Nash E. et al.:** Stepwise Risk Stratification Soon After Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.*, 52, 1161-1166 1983.
- [15] **Diamond G. A., Forrester J. S.:** Analysis of Probability as an Aid in the Clinical Diagnosis of Coronary-Artery Disease. *New Engl. J. Med.*, 300, 1350-1358 1979.
- [16] **Dymond D. S., Elliott A. T., Flatman W. et al.:** The Clinical Validation of Gold-195 m: A New Short Half-Life Radiopharmaceutical for Rapid, Sequential, First Pass Angiocardiology in Patients. *Am. Coll. Cardiol.*, 2, 85-92 1983.
- [17] **Ellestad M. H., Savitz P., Bergdall D. et al.:** The False Positive Stress Test. *American Journal of Cardiology*, 40, 681-685 1977.
- [18] **Epstein S. E., Palmeri S. T., Patterson R. E.:** Evaluation of Patients after Acute Myocardial Infarction Indications for Cardiac Catheterization and Surgical Intervention. *New Engl. J. Med.*, 307, 1487-1492 1982.
- [19] **Fox K., England D., Jonathan A. et al.:** Inability of exercise-induced R wave changes to predict coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 49, 674-679 1982.
- [20] **Freudenberg H., Lichtlen P. R.:** Grenzen der intravitalen Koronarangiographie. Ein Vergleich mit postmortalen Befunden in 88 Fällen. *Zeitschrift für Kardiologie*, 70, 339 1981.
- [21] **Fuchs R. M., Achuff S. C., Grunwald L. et al.:** Electrocardiographic Localization of Coronary Artery Narrowings: Studies During Myocardial Ischemia and Infarction in Patients with one-vessel Disease. *Circulation*, 6, 1168-1176 1982.
- [22] **Gerwitz, H., Williams D. O., Most A. S.:** Quantitative Assessment of the Effects of a Fixed 50% Coronary Artery Stenosis on Regional Myocardial Flow Reserve and Transmural Distribution of Blood Flow. *Am. Coll. Cardiol.*, 5, 1273-1280 1983.
- [23] **Gibson R. S., Watson D. D., Craddock G. B. et al.:** Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction: a prospective study comparing predischarge exercise thallium-201 scintigraphy and coronary angiography. *Circulation*, 68, 321-336 1983.
- [24] **Goldberg H. L., Goldstein J., Borer J. S. et al.:** Functional Importance of Coronary Collateral Vessels, *American Journal of Cardiology*, 53, 694-699 1984.
- [25] **Goldschlager N., Selzer A., Cohn K.:** Treadmill Stress Tests as Indicators of Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *Ann. Intern. Med.*, 85, 277-286 1976.
- [26] **Gould, K. L., Hamilton G. W., Lipscomb K. et al.:** Method for Assessing Stress-Induced Regional Malperfusion During Coronary Arteriography. Experimental Validation and Clinical Application. *Am. J. Cardiol.*, 34, 557 1974.
- [27] **Hakki A. H., Iskandrian A. S., Colby J.:** Similarity between Women and Men in Manifestation of Myocardial Ischemia During Exercise. *International Journal of Cardiology*, 5, 721-726 1984.
- [28] **Hammermeister K. E.:** Is Exertional Hypotension a Useful Indicator of High Risk Coronary Artery Disease? *International Journal of Cardiology*, 5, 757-761 1984.
- [29] **Hlatky M., Botvinick E., Brundage B.:** Diagnostic Accuracy of Cardiologists Compared with Probability Calculations Using Bayes' rule. *Am. J. Cardiol.*, 49, 1927-1931 1982.
- [30] **Hör G., Kanemoto N.:** 201-Tl-Myocardial Scintigraphy: Current Status in Coronary Artery Disease, Results of Sensitivity, Specificity in 3092 Patients and Clinical Recommendations. *Nucl.-Med.*, 20, 136-147 1981.
- [31] **Hör G., Maul F. D.:** Beitrag der Myokardszintigraphie in der Therapiekontrolle

(gegenwärtiger Stand und Ausblicke). Zeitschrift für Kardiologie, 74, 65–75 1985.

[32] **Hultgren H. N., Peduzzi P.:** Relation of Severity of Symptoms to Prognosis in Stable Angina Pectoris. American Journal of Cardiology, 54, 988–993 1984.

[33] **Huston T. P., Puffer J. C., Rodney W. M.:** The Athletic Heart Syndrome. New England Journal of Medicine, 313, 24–32, 1985.

[34] **Jones R. H., McEwan P., Newman G. E. et al.:** Accuracy of Diagnosis of Coronary Artery Disease by Radionuclide Measurement of Left Ventricular Function During Rest and Exercise. Circulation, 64, 586–601 1981.

[35] **Langou R. A., Huang E. K., Kelley M. J. et al.:** Predictive Accuracy of Coronary Artery Calcification and Abnormal Exercise Test for Coronary Artery Disease in Asymptomatic Men. Circulation, 62, 1196–1203 1980.

[36] **Leaman D. M., Brower R. W., Meester G. T. et al.:** Coronary Artery Atherosclerosis: Severity of the Disease, Severity of Angina Pectoris and Compromised Left Ventricular Function. Circulation, 63, 285–292 1981.

[37] **McGowan R. I., Martin N. D., Zaret B. L. et al.:** Diagnostic Accuracy of Noninvasive Myocardial Imaging for Coronary Artery Disease: An Electrocardiographic and Angiographic Correlation. Am. J. Cardiol., 40, 6–10 1977.

[38] **Multicenter Postinfarction Research Group:** Risk Stratification and Survival after Myocardial Infarction. New England Journal of Medicine, 309, 331–336 1983.

[39] **Papanicolaou M. N., Califf R. M., Pryor D. B. et al.:** Normal Coronaries: Normal Prognosis? JACC, 5, 519 1985.

[40] **Pavel D., Swiryn S., Lam W. et al.:** Ventricular Phase Analysis of Radionuclide Gated Studies. Am. J. Cardiol., 45, 398 1980.

[41] **Platia E. V., Grunwald L., Mellitis E. D. et al.:** Clinical and Arteriographic Variables Predictive of Survival in Coronary Artery Disease. American Journal of Cardiology, 46, 543–552 1980.

[42] **Pohost G. M., Alpert N. M., Ingwall J. S. et al.:** Thallium Redistribution: Mechanism and Clinical Utility. J. Nucl. Med., 10, 70–93 1980.

[43] **Ryn T. J., Gillespie M. J., Kennedy J. W. et al.:** Maximal Exercise Testing for the Detection of Coronary Disease in 2517 Males (CASS). Am. J. Cardiol., 41, 376 1978.

[44] **Sabbah H. N., Stein P. D.:** Hemodynamics of Multiple Versus Single 50 Percent Coronary Arterial Stenoses. American Journal of Cardiology, 50, 276–280 1982.

[45] **Schwaiger M., Silber S., Klein U. et al.:** Reproduzierbarkeit bestimmter linksventrikulärer Funktionsparameter in Ruhe und während Belastung. Zeitschrift für Kardiologie, 70, 262 1981.

[46] **Silber S., Fleck E., Klein U. et al.:** Wertigkeit der 201-Thallium-Belastungsszintigraphie im Vergleich zur Belastungselektrokardiographie bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Myokardinfarkt. Herz, 4, 359–369 1979.

[47] **Silber S., Schwaiger M., Klein U. et al.:** Quantitative Beurteilung der linksventrikulären Funktion, mit der Radionuklidventrikulographie. Herz, 5, 146–147 1980.

[48] **Stuart R. J., Ellestad M. H.:** Upsloping ST-segments in Exercise Stress Testing. Am. J. Cardiol., 37, 19–22 1976.

[49] **Wackers F. J. Th., Giles R. W., Hoffer P. B. et al.:** Gold-195 m, a New Generator-Produced Short-Lived Radionuclide for Sequential Assessment of Ventricular Performance by First Pass Radionuclide Angiocardiology. Am. J. Cardiol., 50, 89–94 1982.

[50] **Weiner D. A., McCabe C., Hueter D. C. et al.:** The Predictive Value of Angina Chest Pain as an Indicator of Coronary Disease During Exercise Testing. American Heart Journal, 96, 458–462 1978.

[51] **Wendt, T., Scherer D., Kaltenbach M.:** Lebensbedrohliche Komplikationen bei 17411 06 Ergometrien. Dtsch. Med. Wsch., 109, 123–127 1984.

Ausführlicheres Literaturverzeichnis beim Autor.