

**Thema:**

**Durchführbarkeit und prognostische Wertigkeit  
der Myokardszintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI bei Patienten  $\geq 70$  Jahren  
mit Verdacht auf beziehungsweise nachgewiesener koronarer Herzkrankheit**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

vorgelegt von:  
Ellen Herder  
aus Köln  
2009

Anfertigung mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Biersack
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. T. Mengden

Tag der Mündlichen Prüfung: 14.04.2009

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Bonn  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-J. Biersack

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Einleitung.....	7
1.1. Koronare Herzkrankheit .....	8
1.1.1. Epidemiologie der KHK.....	8
1.1.2. Anatomie der Koronararterien.....	9
1.1.3. Pathogenese und Pathophysiologie der KHK .....	9
1.1.4. Klinik der KHK.....	10
1.1.5. Koronare Herzkrankheit im Alter .....	11
1.1.6. Diagnostik der KHK.....	12
1.1.6.1. EKG .....	12
1.1.6.1.1. Ruhe-EKG.....	13
1.1.6.1.2. Belastungs-EKG.....	13
1.1.6.2. Stressechokardiographie .....	13
1.1.6.3. Computertomographie .....	14
1.1.6.4. Magnetresonanztomographie .....	14
1.1.6.5. Myokardszintigraphie mit <sup>99m</sup> Tc-MIBI .....	14
1.1.6.6. Koronarangiographie.....	15
1.1.6.7. Intravaskulärer Ultraschall.....	16
1.1.7. Therapie.....	16
1.1.7.1. Medikamentöse Therapie.....	16
1.1.7.2. Revaskularisationstherapie .....	17
2. <sup>99m</sup> Tc-Myokardperfusionsszintigraphie .....	20
2.1. <sup>99m</sup> Technetium-Methoxy-Isobutyl-Isonitrit(MIBI)-Kinetik .....	20
2.2. Patientenvorbereitung .....	21
2.3. Stressuntersuchung .....	21
2.3.1. Ergometrische Belastung .....	21
2.3.2. Pharmakologische Belastung.....	22
2.3.2.1. Adenosin und Dipyridamol .....	22

2.3.2.2. Dobutamin.....	23
2.4. Ruheuntersuchung.....	23
2.5. SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) .....	23
2.6. Grundlagen der Datenanalyse .....	24
3. Koronarangiographie .....	25
3.1. Allgemeine Patientenvorbereitung .....	25
3.2. Indikation/ Kontraindikation .....	26
4. Eigene Untersuchungen .....	27
4.1. Methodik .....	27
4.1.1. Patientenkollektiv .....	27
4.1.2. <sup>99m</sup> Tc-MIBI-Myokardszintigraphie.....	31
4.1.2.1. Aufnahmenprotokoll .....	32
4.1.2.2. Belastungs-EKG.....	33
4.1.2.3. Bildinterpretation .....	33
4.1.2.4. Follow up und Endpunkte.....	33
4.1.3. Koronarangiographie.....	34
4.1.4. Statistik .....	34
5. Ergebnisse.....	35
5.1. Ergebnisse der Myokardperfusionsszintigraphie (MPS).....	35
5.2. Überweisung zur frühen Herzkatheteruntersuchung .....	37
5.3. Follow Up.....	40
6. Diskussion .....	44
7. Studienlimitationen .....	50
8. Zusammenfassung .....	51

9. Fallstudien .....	53
10. Literaturverzeichnis .....	59

**Abkürzungsverzeichnis**

KHK	Koronare Herzkrankheit
HDL	High Density Lipoprotein
LDL	Low Density Lipoprotein
<sup>99m</sup> Tc-MIBI	<sup>99m</sup> Technetium-Methoxy-Isobutyl-Isonitrit
EKG	Elektrokardiogramm
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
SPECT	Single Photon Emissions Computed Tomography
IVUS	Intravaskulärer Ultraschall
RCA	rechte Koronararterie
LCA	linke Koronararterie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RCX	Ramus circumflexus
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
SSS	Summed Stress Score
SRS	Summed Rest Score
SDS	Summed Difference Score

## 1. Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die Hauptursache für Mortalität, Morbidität und Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung bei Patienten in höherem Lebensalter (Wenger, 2000). Vorhandene Begleiterkrankungen können die Entstehung einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) verursachen oder deren Symptome intensivieren.

Bei alten Patienten unterscheiden sich häufig die klinischen Anzeichen von den klassischen Krankheitssymptomen oder werden als Teil des Alterungsprozesses fehlgedeutet (Psirropoulos et al., 2002). Die Diagnose einer KHK erscheint bei älteren Patienten schwieriger, die Prävalenz der diagnostizierten Erkrankungen umfasst nur ein Drittel bis die Hälfte der Prävalenz autoptisch gesicherter signifikanter Artheroskrosen (Fleg, 1995). Aufgrund der höheren Prävalenz von Begleiterkrankungen werden invasive diagnostische Maßnahmen zur Bestätigung einer koronararteriellen Stenose im Alter häufig erschwert bzw. nicht gut toleriert (Wang et al., 1995). Darüber hinaus sind Mortalität und Morbidität im Rahmen von therapeutischen Interventionen wie der perkutanen koronaren Angioplastie (PTCA) und der Aortocoronarvenösen Bypass - OP (ACVB) bei älteren Patienten signifikant erhöht (Aßmus et al., 2003; Eagle et al., 2004). Allerdings haben neuere Fortschritte im Bereich dieser Revaskularisationsmaßnahmen, wie z.B. der Off-Pump-Koronararterien-Bypass oder die Einführung von sogenannten „Drug-eluting“ (medikamentfreisetzung) koronaren Stents, zu einer zunehmenden Anzahl älterer Patienten geführt, welche sich einer PTCA oder einer ACVB unterzogen. Dies war mit einem klaren Benefit der Kurz- und Langzeitüberlebenszeit der Patienten verbunden (Schulman et al., 1996; Peterson et al., 1994).

Die demographische Entwicklung mit Zunahme des Bevölkerungsanteiles älterer Menschen und die Erhöhung der Prävalenz der KHK in dieser Bevölkerungsgruppe machen eine sorgfältige Evaluation potentieller diagnostischer Möglichkeiten und Behandlungsoptionen der KHK in dieser Bevölkerungsgruppe unerlässlich (WHO Regionalbüro Europa, 2004). Hinter dem Elektrokardiogramm (EKG) mit seiner eingeschränkten diagnostischen Wertigkeit ist die Myokardperfusionsszintigraphie (MPS) mit ergometrischer oder pharmakologischer Stresstestung zumindest außerhalb der Bundesrepublik Deutschland die am häufigsten angewandte und etablierte nichtinvasive Methode zum Nachweis und zur prognostischen Einstufung einer KHK (Elhendy, 2000). Daher ist die Durchführung einer MPS ein sinnvoller und früher Schritt in der Reihenfolge der Maßnahmen zur Diagnosefindung und

funktionalen Beurteilung einer KHK, bevor weitere invasive diagnostische und therapeutische Interventionen erwogen werden. Es gibt jedoch bisher wenige veröffentlichte Daten über die diagnostische Aussagekraft der MPS im Hinblick auf die Notwendigkeit einer baldigen Herzkatheteruntersuchung sowie das Auftreten kardialer Ereignisse im Verlauf nach der MPS bei Patienten ab 70 Jahren, welche sich einer MPS mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI unterzogen haben.

Das Ziel dieser Untersuchung war daher die Evaluierung der prognostischen Wertigkeit der MPS im Hinblick auf die Notwendigkeit einer frühen Herzkatheteruntersuchung sowie auftretende kardiale Ereignisse bei einem Patientenkollektiv mit bekannter oder vermuteter KHK im Alter von 70 Jahren und älter. Hierfür sollte das Ausmaß einer myokardialen Ischämie bzw. der myokardialen Vitalität durch die MPS mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI unter Verwendung eines herkömmlichen semiquantitativen Score-Systems bewertet werden.

### **1.1. Koronare Herzkrankheit**

Die KHK ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Aufgrund bestehender Koronarstenosen, die mit einer verminderten Durchblutung der entsprechenden myokardialen Region einhergehen, ergibt sich ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Herzmuskel (Koronarinsuffizienz). Die dadurch hervorgerufene Myokardischämie kann sich entweder als latente, asymptomatische KHK oder als manifeste, symptomatische KHK manifestieren. Die letztgenannte Form kann sich klinisch unter anderem als Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörung sowie als plötzlicher Herztod offenbaren.

#### **1.1.1. Epidemiologie der KHK**

Die ischämische Herzkrankheit ist die wichtigste Todesursache der Deutschen. Auf sie entfielen im Jahr 2001 19% aller Sterbefälle (WHO-Regionalbüro für Europa, 2004). Die Herzinfarktinzidenz in Deutschland liegt bei circa 300/100.000/Jahr. Die Lebensprävalenz, einen Herzinfarkt zu erleiden, beträgt für Männer ca. 30% und für Frauen 15% (Herold et al., 2006).

Die in verschiedenen Studien aufgezeigten Risikofaktoren der Atherosklerose kann man in unbeeinflussbare Risikofaktoren wie die familiäre Disposition, das Lebensalter sowie das männliche Geschlecht und beeinflussbare Risikofaktoren wie unter anderem Fettstoffwechselstörungen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus,

Metabolisches Syndrom, Zigarettenrauchen und Bewegungsmangel unterteilen. Beim Vorliegen von mehreren Risikofaktoren kommt es zu einer Potenzierung des Herzinfarkttrisikos.

### **1.1.2. Anatomie der Koronararterien**

Die Durchblutung der Herzmuskulatur erfolgt durch die rechte Koronararterie (RCA) und die linke Koronararterie (LCA), welche sich in den Ramus interventricularis anterior (RIVA) und den Ramus circumflexus (RCX) aufzweigt. Betrachtet man ausschließlich RCA, RIVA und RCX, spricht man in Abhängigkeit von der Zahl stenosierter Gefäße von einer Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung.

Man unterscheidet verschiedene koronare Versorgungstypen, welche einer erheblichen Variabilität unterliegen. Am häufigsten ist der ausgeglichene (normale) Versorgungstyp (80%), bei dem die LCA die Vorderwand des linken Ventrikels und den größeren Teil des Kammerseptums versorgt. Die RCA versorgt den rechten Ventrikel und die diaphragmale Hinterwand. Davon abweichend findet man in je 10% einen Rechtsversorgungstyp und einen Linksversorgungstyp.

### **1.1.3. Pathogenese und Pathophysiologie der KHK**

Einer Koronarinsuffizienz können verschiedene gefäßbezogene Faktoren zugrunde liegen. Hierzu zählen die Makroangiopathie, welche eine stenosierende Arteriosklerose der großen Koronararterien beschreibt, die Mikroangiopathie der kleinen Koronargefäße im Rahmen z.B. einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus und die Koronarspasmen. Weiterhin können kardiale Faktoren wie eine Herzhypertrophie, eine myokardiale Kontraktionsschwäche, Aortenklappenitien sowie Herzrhythmusstörungen ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot im Myokard auslösen. Auch extrakardiale Ursachen, wie ein erhöhter Sauerstoffbedarf z.B. bei Fieber und ein vermindertes Sauerstoffangebot z.B. bei Anämie und Lungenerkrankungen, können das Auftreten einer Koronarinsuffizienz bewirken.

Regionale Perfusionsstörungen des Myokards sind zu erwarten, wenn eine Koronarstenose über 50% des Gefäßlumens einengt, wobei das Ausmaß von Kollateralgefäßen eine Rolle spielt. Sind mehr als 75% des Gefäßvolumens eingeengt, so ist bei Fehlen von kompensatorisch wirkenden Kollateralen die Koronarreserve erschöpft, und es resultiert eine belastungsabhängige Angina

pectoris (Herold, 2006). Als Koronarreserve bezeichnet man die Fähigkeit, die Koronardurchblutung unter maximaler Vasodilatation um das 3-5fache zu steigern (Siegenthaler, 1988).

Man kann anhand der Querschnittsminderung (in %) vier Schweregrade der Koronarstenosen unterscheiden:

Grad I:	25 - 49%	
Grad II:	50 - 74%	(signifikante Stenose)
Grad III:	75 - 99%	(kritische Stenose)
Grad IV:	100%	(kompletter Verschluss).

#### **1.1.4. Klinik der KHK**

Leitsymptom der Koronarinsuffizienz ist die Angina pectoris (AP). Diese beschreibt meist retrosternal auftretende Schmerzen, die durch körperliche und psychische Belastungen ausgelöst werden und in andere Körperregionen wie z.B. den linken und/ oder rechten Arm und/ oder den Hals ausstrahlen können.

Man unterscheidet die stabile Angina pectoris, die regelmäßig durch bestimmte Mechanismen auslösbar ist und auf Nitrate anspricht, von der instabilen Verlaufsform. Die instabile Angina pectoris beinhaltet jede Erstangina, die Ruhe-Angina sowie die Crescendo-Angina mit zunehmender Schwere, Dauer und Häufigkeit der Schmerzanfälle. Eine Sonderform stellt die Prinzmetalangina dar, bei der sich aufgrund passagerer Koronarspasmen Koronarstenosen ausbilden. Es weisen jedoch nur die Hälfte der Patienten mit koronarer Herzerkrankung pectanginöse Beschwerden auf. Bei den Übrigen liegt eine asymptomatische, stumme Myokardischämie vor, die zum Beispiel durch eine Neuropathie der schmerzvermittelnden Nervenendigungen des Myokards im Rahmen eines Diabetes mellitus oder durch einen in der Vergangenheit abgelaufenen Myokardinfarkt begründet sein kann.

Die Angina pectoris wird nach einem Vorschlag der Canadian Cardiovascular Society in unterschiedliche Stadien eingeteilt:

Stadium 0: Stumme Ischämie

Stadium I: Keine AP bei normaler körperlicher Belastung, AP bei schwerer körperlicher Anstrengung

Stadium II: Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP

Stadium III: Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch AP

Stadium IV: AP bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen.

Bei einer Angina pectoris besteht ein erhöhtes Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden. Bei instabiler Angina pectoris besteht ein akutes Infarkttrisiko von 20%. Der Myokardinfarkt entsteht meist durch einen Riss in der atheromatösen Plaque mit anschließender Koronarthrombose. Die Ausdehnung des Infarktgebietes hängt von dem Versorgungsgebiet der betroffenen Koronararterie, der Lokalisation des Gefäßverschlusses und dem Ausmaß der Kollateralisierung des stenosierten Gefäßes ab.

#### **1.1.5. Koronare Herzkrankheit im Alter**

Es gibt statistische Erhebungen, nach denen sich der Anteil der Menschen über 60 Jahre in der Bundesrepublik Deutschland von 1998 bis 2050 um 10 Millionen auf 28 Millionen vergrößern wird. Die größte Gruppe innerhalb dieses wachsenden Teils der Bevölkerung sind dabei die Menschen älter als 80 Jahre, deren Zahl laut Prognose um 3 Millionen Menschen zunehmen wird (Bundeszentrale für politische Bildung, 2003).

Die Koronare Herzkrankheit ist die häufigste Todesursache bei Patienten in hohem Alter (Elhendy, 2000). Bei Patienten älter als 65 Jahre zeigen die klinischen Manifestationen der KHK außerdem eine zunehmende Schwere (Gentile et al., 2001). Die Häufigkeit vorhandener Begleiterkrankungen steigt mit zunehmendem Lebensalter. Viele dieser Erkrankungen sind als Risikofaktoren für das Auftreten einer Koronaren Herzkrankheit bekannt.

Ein zusätzlich vorhandener Diabetes mellitus verschlechtert die Prognose der Patienten mit KHK, sie besitzen eine höhere Komplikationsrate und eine gesteigerte Mortalität. Besonders problematisch ist, dass Diabetiker bezüglich ihrer kardialen Erkrankung asymptomatisch bleiben können (De Lorenzo et al., 2002). Mehr als 5 Millionen Menschen in Deutschland sind an einem Diabetes mellitus Typ II erkrankt, bei den Menschen im Alter von 70 Jahren und darüber war im Jahre 2001 bei rund 25% ein Diabetes mellitus bekannt (Berthold et al., 2007; Hauner et al., 2003). Ein Diabetes mellitus Typ II erhöht das kardiovaskuläre Risiko um den Faktor zwei bis vier, aufgrund von Herzkrankheiten beträgt die jährliche Durchschnittsmortalität bei

Personen mit einem Diabetes Typ II 5,4% und ist damit doppelt so hoch wie bei altersgleichen Nichtdiabetikern (Giani et al., 2000).

Auch die arterielle Hypertonie ist eine häufige Begleiterkrankung im Alter und ein Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK. So haben Amerikaner, die das 85. Lebensjahr erreichen, geschlechtsunabhängig ein neunzigprozentiges Risiko im Laufe ihres Lebens eine Hypertonie zu entwickeln. Selbst wenn sich ein erhöhter Blutdruck erst in einem hohen Lebensalter einstellt, besteht ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung hypertonieassoziiierter Erkrankungen und somit für eine KHK (Black, 2003).

Außerdem wurde für ein erniedrigtes HDL-Cholesterin eine Steigerung der neu auftretenden kardialen Ereignisse und der Mortalität durch KHK bei Patienten über 70 Jahren festgestellt (Corti et al., 1995). Als signifikante unabhängige Risikofaktoren für die Prävalenz einer KHK wurden bei Patienten über 80 Jahre Zigarettenrauchen bei Männern sowie eine Hypertonie, ein erniedrigter HDL-Cholesterin-Wert und ein erhöhter LDL-Cholesterin-Wert bei beiden Geschlechtern gefunden (Ness et al., 2000).

#### **1.1.6. Diagnostik der KHK**

Zur Diagnosestellung der koronaren Herzkrankheit ist grundsätzlich eine ausführliche Anamnese notwendig, bei der das Vorhandensein einer familiären Belastung und der Risikofaktoren erfragt werden muss.

Des Weiteren stehen nichtinvasive Untersuchungsmethoden wie Elektrokardiographie (EKG), Stressechokardiographie und Myokardszintigraphie sowie invasive Verfahren wie die Koronarangiographie und der intravasale Ultraschall zur Verfügung. In letzter Zeit haben zudem neue Verfahren wie das Koronar-MRT oder -CT Eingang in die diagnostischen Möglichkeiten bei dem Verdacht auf eine KHK gefunden. Auf die beiden letzteren Verfahren soll im Rahmen dieser Studie jedoch nur kurz eingegangen werden.

##### **1.1.6.1. EKG**

Die wichtigsten Screeningmethoden der KHK sind das Ruhe-EKG und das Belastungs-EKG. Sie können unmittelbar eingesetzt werden, sind preiswert und mobil.

#### **1.1.6.1.1. Ruhe-EKG**

Bei einem Drittel aller Patienten mit chronischer koronarer Herzkrankheit zeigen sich unspezifische EKG-Veränderungen wie negative oder biphasische T-Wellen, ST-Strecken-Senkungen oder bei Zustand nach Herzinfarkt R-Verluste und Q-Zacken.

Da das Ruhe-EKG im Intervall häufig normal erscheint, kann eine bestehende KHK durch diese Untersuchung nicht sicher ausgeschlossen werden.

#### **1.1.6.1.2. Belastungs-EKG**

Das Belastungs-EKG ist die wichtigste, nichtinvasive Untersuchungstechnik zur Diagnose einer koronaren Herzkrankheit. Eine ausreichende Belastung ist bei einer submaximalen altersbezogenen Herzfrequenz ( $220 - \text{Alter} * 0,85$ ) gegeben.

Das Auftreten von Angina pectoris kann als klinisch positiver Befund gewertet werden. Elektrokardiographische Ischämienachweise sind eine horizontale oder deszendierende ST-Strecken-Senkung von mindestens 0,1 mV oder das Auftreten einer monophasischen ST-Strecken-Hebung. Bei Linksherzhypertrophie, Schenkelblockbildern, schwerer Anämie, Hyperventilation und bei Patienten mit Digitalismedikation oder Hyperkaliämie ist das Belastungs-EKG nicht aussagekräftig. Bei jüngeren Frauen ist es nicht sicher verwertbar, da es hier zu 20% falsch positive Werte ergibt (Siegenthaler, 1988). Bei einer Beurteilung von 147 Veröffentlichungen mit unterschiedlichen Angaben zur diagnostischen Genauigkeit des Belastungs-EKG, ergaben deren Mittelwerte eine Sensitivität von 68% und eine Spezifität von 77% dieser Untersuchung (Gibbons et al., 2002).

#### **1.1.6.2. Stressechokardiographie**

Die Stressechokardiographie ist eine nichtinvasive Untersuchungsmethode, welche zum Nachweis und zur Abschätzung der Ausdehnung einer belastungsinduzierten Myokardischämie Verwendung findet. Hierbei können Wandbewegungsstörungen und aneurysmatische Ausbuchtungen des linken Ventrikels objektiviert werden. Eine direkte Beurteilung der Koronargefäße bezüglich ihrer Morphologie und ihres Stenosegrades ist jedoch nicht möglich. Die aus 14 Studien für die mittels ergometrischer Belastung durchgeführte Stressechokardiographie berechnete Sensitivität zur Erkennung einer koronaren Herzerkrankung liegt bei  $81 \pm 10\%$ , die Spezifität bei  $87 \pm 9\%$  (Silber, 1996).

### **1.1.6.3. Computertomographie**

Die Computertomographie (CT) ist ein nichtinvasives Verfahren, das den Nachweis von Verkalkungen in den Koronararterien ermöglicht. Das Vorliegen von Verkalkungen gilt als Nachweis einer koronaren Herzkrankheit, es korreliert jedoch nicht mit dem Stenosegrad des Koronargefäßes. Daher sollte bei dem Nachweis von Verkalkungen eine weitere Abklärung durch die Koronarangiographie erfolgen. Bei der Computertomographie besteht eine Strahlenbelastung, meist ist die intravenöse Gabe eines Kontrastmittels nötig. Die Sensitivität und die Spezifität betragen je nach Studie und Gerätmodifizierung 90% und mehr (Berman et al., 2006; Budoff et al., 2007; Ropers et al., 2003).

### **1.1.6.4. Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) kann als nichtinvasive Untersuchungsmethode zur Darstellung der Koronargefäße und KHK-Diagnostik genutzt werden. Die Sensitivität und die Spezifität der Untersuchung bezogen auf die Entdeckung der Stenosen an allen Koronararterien betragen 93% und 42%, bezogen auf eine Drei-Gefäßerkrankung oder die linke Koronararterie 100% und 85% (Kim et al., 2001). Es sind auch Belastungsuntersuchungen mittels Dobutamin-Injektion möglich, die über die Darstellung von Wandbewegungsstörungen zum Nachweis einer ischämischen Herzkrankheit eingesetzt werden. Da bislang nur begrenzte klinische Erfahrungen bestehen, zählt diese Untersuchungsmethode noch nicht zu den Routineverfahren. Die MRT ist bei Patienten mit Herzschrittmachern und bei Patienten mit Gefäßclips aus ferromagnetischem Material kontraindiziert. Bei Patienten mit Herzklappenprothesen ist die Indikation sehr zurückhaltend zu stellen, eine absolute Kontraindikation gilt für Patienten mit Kunstklappen und bei paravalvulärem Leck.

### **1.1.6.5. Myokardszintigraphie mit <sup>99m</sup>Tc-MIBI**

Die Myokardperfusionsszintigraphie mit <sup>99m</sup>Technetium-MIBI (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) ist ein nichtinvasives diagnostisches Verfahren zur Darstellung der Myokardperfusion. Hierbei wird die Verteilung des myokardialen Blutflusses nach intravenöser Applikation des Radiopharmazeutikums mittels einer Gammakamera aufgenommen. Das heutzutage am häufigsten verwendete Radioisotop ist <sup>99m</sup>Tc-MIBI, welches proportional zum myokardialen Blutfluss in den Herzmuskelzellen aufgenommen und

fixiert wird. Die Vorteile dieses Radiopharmazeutikums sind die mit 6 Stunden kurze Halbwertszeit, eine niedrige Strahlenbelastung und günstige physikalische Eigenschaften. Der Nachteil besteht in seiner starken, ungewollten Anreicherung im Gastrointestinaltrakt.

Als Aufnahmetechnik dient die SPECT (Single Photon Emissions Computed Tomography), bei der viele Einzelprojektionsbilder mit einer rotierenden Gammakamera erzeugt werden.

Die Untersuchung kann unter Ruhe- und Stressbedingungen durchgeführt werden.

Die Belastung im Rahmen der Stress-Myokardszintigraphie wird entweder ergometrisch oder pharmakologisch erreicht. Die Stressuntersuchung dient dem Ischämienachweis bei vermuteter oder bekannter koronarer Herzkrankheit. Des Weiteren kann das Risiko bei Patienten nach Herzinfarkt, vor Revaskularisationsmaßnahmen oder bei Hochrisikopatienten vor großen Operationen eingestuft werden. Sie wird außerdem zur Therapiekontrolle nach Revaskularisationsmaßnahmen eingesetzt.

Die Ruhe-Myokardszintigraphie dient dem Vitalitätsnachweis des Myokards und dem Ischämienachweis bei instabiler Angina pectoris und nach akutem Myokardinfarkt (Stierle und Niederstadt, 2003).

Es gibt mehrere Studien, die Aussagen über die Sensitivität und die Spezifität der Stress-Myokardperfusionsszintigraphie durch körperliche Belastung und durch Vasodilatoren zur Entdeckung einer KHK mit einer mehr als fünfzigprozentigen Gefäßstenose machen. Die Sensitivität der MPS betrug im Schnitt zwischen 87% und 89%, die Spezifität zwischen 73% und 75% (Klocke et al., 2003). Die Sensitivität und Spezifität, eine Koronarstenose mit einer über fünfzigprozentigen Lumeneinengung in einem schnellen Ein-Tages-Protokoll mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI zu entdecken, betragen 84% bzw. 97% (Matsumoto et al., 2006).

#### **1.1.6.6. Koronarangiographie**

Die Koronarangiographie ist eine invasive Untersuchungsmethode und zurzeit der Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. Hierbei können durch eine selektive Kontrastmittelinjektion die individuelle Anatomie der Koronararterien dargestellt sowie die Ausdehnung und der Schweregrad der KHK beurteilt werden. Das Untersuchungsrisiko steigt mit zunehmendem Alter und Schwere der Erkrankung. Zu den möglichen Komplikationen zählen der akute Myokardinfarkt,

Herzrhythmusstörungen, der plötzliche Herztod, ein progredientes Pumpversagen und das Auslösen arterieller Embolien. Die Letalität der Koronarangiographie liegt unter 0,1 Prozent.

#### **1.1.6.7. Intravaskulärer Ultraschall**

Der intravaskuläre Ultraschall (IVUS) ist ein invasives katheterbasiertes bildgebendes Verfahren, das meist in Verbindung mit einer Koronarangiographie durchgeführt wird.

Der flexible IVUS-Katheter wird dabei nach Zugang über ein peripheres Gefäß distal der zu untersuchenden Koronargefäßregion platziert. Hierbei können die Lumengröße, die gesamte Zirkumferenz der Gefäßwand und der darin vorgehende arteriosklerotische Prozess bereits im Frühstadium untersucht werden.

Die Komplikationsraten liegen bei 1-3%, wobei der Koronargefäßspasmus die häufigste Komplikation darstellt. Die Häufigkeit schwerwiegender Komplikationen, wie die Gefäßwanddissektion oder ein Gefäßverschluss, liegt bei <0,5%.

#### **1.1.7. Therapie**

Die Therapie der koronaren Herzkrankheit besitzt verschiedene Ansatzpunkte, die den individuellen Voraussetzungen der Patienten und dem Schweregrad der Erkrankung angepasst werden müssen. Zunächst sollten bei Risikopatienten mit bestehender KHK oder mit KHK in der Familienanamnese die Risikofaktoren der Arteriosklerose ausgeschaltet werden. Hierzu zählen unter anderem Nikotinkarenz, Ernährungsumstellung mit Gewichtsnormalisierung, optimale Einstellung eines Diabetes mellitus, einer Hyperlipidämie und einer Hypertonie sowie regelmäßiges körperliches Training. Bei bestehender KHK mit pectanginösen Beschwerden stehen die medikamentöse Behandlung und die Revaskularisationsmaßnahmen durch unterschiedliche Verfahren zur Verfügung.

##### **1.1.7.1. Medikamentöse Therapie**

Die Basistherapie der KHK mit einer stabilen Angina pectoris besteht in der Prophylaxe einer Koronarthrombose durch die Gabe des Thrombozytenaggregationshemmers Acetylsalicylsäure oder alternativ Clopidogrels, welches über die Hemmung der ADP-abhängigen Thrombozytenaktivierung wirkt.

Zusätzlich sollten bei einer Hypercholesterinämie HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) eingesetzt werden.

Die Säulen der medikamentösen antianginösen Therapie bestehen aus Betarezeptorenblockern und Nitraten. Betarezeptorenblocker sind die erste Wahl bei stabiler Angina pectoris, sie senken den kardialen Sauerstoffbedarf durch Verminderung von Herzfrequenz und Blutdruck stark ab. Nitrate führen über eine Vasodilatation zu einer besseren Durchblutung der Herzmuskulatur sowie zu einer Senkung des myokardialen Sauerstoffbedarfes. Calciumantagonisten sind die Mittel der Wahl bei vasospastischer Angina, der Prinzmetal-Angina, ansonsten ist ihr Einsatz bei der KHK wegen möglicher Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und Kontraindikationen genau abzuwägen. Werden die Beschwerden durch eine Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert, sollte frühzeitig auf eine Kombinationstherapie umgestellt werden.

ACE-Hemmer stellen bei Postinfarktpatienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion das Mittel der Wahl dar, es wurde jedoch auch ein präventiver Nutzen bei regelrechter linksventrikulärer Funktion festgestellt (Teo et al., 2004). Für Betarezeptorenblocker, Acetylsalicylsäure und Statine ist präventiv eine Reduktion der Morbidität und Mortalität des Myokardinfarktes nachgewiesen (Karow und Lang-Roth, 2004).

Die Therapie der instabilen Angina pectoris erfolgt intensivmedizinisch. Neben den bereits genannten Medikamentengruppen kommt hier Heparin zur Antikoagulation zum Einsatz. Außerdem sollte eine sofortige Koronarangiographie erfolgen, um eine Revaskularisationstherapie mittels PTCA oder ACVB abzuwägen.

#### **1.1.7.2. Revaskularisationstherapie**

Durch eine Revaskularisation stenosierter Koronararterien kann eine Verbesserung der Angina pectoris-Symptomatik sowie der Belastbarkeit und der Prognose bei einer KHK erreicht werden. Zu den möglichen Verfahren zählen unter anderem die Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie (PTCA) und die operative Koronarrevaskularisation (ACVB).

Die PTCA ist eine nichtoperative Behandlungsmethode der symptomatischen KHK mittels eines intrakoronar eingeführten Ballonkatheters. Erfolgreich angegangen werden Stenosen in allen Abschnitten der Herzkranzgefäße sowie multiple Stenosen innerhalb eines Gefäßabschnittes (Classen, Diehl und Kochsiek, 1991). Es können

Ein- und Zweigefäßerkrankungen mit proximal kurzstreckigen signifikanten Stenosen behandelt werden. Nach Ballonkatheterdilatation besteht die Möglichkeit einer Stentimplantation, durch welche die Gefäßdurchgängigkeit gebessert und die Verschlussrezidivrate im Vergleich zur PTCA gemindert werden kann. Die primären Erfolgsraten liegen bei 90-95%, wobei eine Reduktion des Stenosediometers unter 50% als erfolgreich gewertet wird. Die Komplikationen dieses Verfahrens sind unter anderem ein Koronararterienverschluss infolge einer ausgedehnten Intimadisektion und eine subakute Stentthrombose. Restenosierungen kommen bei Ballondilatationen in bis zu 40% der Fälle vor.

Bei alten Patienten wirkt sich eine stärkere Verkalkung der Gefäße ungünstig auf die Ergebnisse einer Ballondilatation aus. Des Weiteren weisen alte Patienten häufiger Mehrgefäßerkrankungen und eine schlechtere linksventrikuläre Funktion auf, die Ereignisrate (Tod/Myokardinfarkt) innerhalb von 6 Monaten nach einer intrakoronaren Stentimplantation (3,0% bei < 65 Jahre, 3,9% bei 65-75 Jahre und 7,8% bei > 75 Jahre,  $p = 0,02$ ) ist bei ihnen signifikant höher (Aßmus et al., 2003).

Seit dem Jahre 2002 werden in Deutschland auch medikamentfreisetzungsfähige Koronarstents verwendet. Diese reduzieren aufgrund ihrer Abgabe antiproliferativer Substanzen (z.B. Rapamycin oder Paclitaxel) die Häufigkeit von In-Stent-Restenosen in einem klinisch relevanten Ausmaß und verhindern somit erneute Revaskularisationsmaßnahmen (Silber et al., 2007). Aufgrund des antiproliferativen Wirkungsprinzips heilen die medikamentfreisetzungsfähigen Stents im Vergleich zu aus Edelstahl gefertigten Koronarstents langsamer ein und machen eine länger andauernde zweifache Thrombozytenaggregationshemmung (ASS und Clopidogrel) notwendig. Medikamentfreisetzungsfähige Stents sollten vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Restenose eingesetzt werden, zurückhaltend sollten sie bei Patienten mit einem erhöhten Risiko einer Stentthrombose verwendet werden. Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos unter der länger notwendigen zweifachen Antikoagulation sollten medikamentfreisetzungsfähige Stents bei Patienten mit u.a. schlechter Compliance, einer bald geplanten Operation oder bekannter Clopidogrelallergie eher nicht implantiert werden.

Vlaar et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Implantation medikamentfreisetzungsfähiger Stents bei Patienten im Alter von 80 Jahren und älter verglichen mit jüngeren Patienten verfahrenstechnisch eine hohe initiale Erfolgsrate aufweist, obwohl die Patienten über 80 Jahre häufiger schwerwiegende Risikoeigenschaften (höhere

Komorbidität, erheblich schwerere KHK) besitzen. Im Follow Up traten in der Gruppe der Patienten über 80 Jahre vermehrt schwere kardiale Ereignisse und Tod auf, die Anzahl der Revaskularisationsmaßnahmen der Zielläsionen waren jedoch ähnlich (Vlaar et al., 2008).

Die operative Koronarrevaskularisation ist bei Patienten mit signifikanter Hauptstammstenose, symptomatischer Dreifäßerkrankung und symptomatischer Zweifäßerkrankung mit signifikanter Stenosierung von RIVA und RCX indiziert. Man unterscheidet die klassischen Operationsverfahren mit Sternotomiezugang von minimal invasiven Verfahren. Zu den klassischen Operationsverfahren zählen die Überbrückung der Koronararterienstenose durch die rechte oder linke Arteria thoracica (mammaria) interna, der aortokoronare Venenbypass und der Bypass durch die Arteria radialis. Bei den minimal invasiven Behandlungsmethoden erfolgt der Zugang zum Herzen über einen intrathorakalen Zugang zwischen der vierten und fünften linken Rippe zur Herzvorderseite oder thorakoskopisch. Daneben werden heutzutage zunehmend häufiger ACVB-Operationen am schlagenden Herzen unter Umgehung der Herzlungenmaschine (Off-Pump-ACVB, „Beating Heart“-Operationen) durchgeführt. Die Restenosierungsraten betragen bei Venenbypässen bis zu 50%, bei Arteria thoracica-Bypässen bis zu 10% nach 10 Jahren und bei Arteria radialis-Bypässen bis zu 10% nach 18 Monaten.

Patienten mit 70 Jahren und älter, bei denen eine koronare Bypass-Operation in Frage kommt, haben durchschnittlich ein höheres Risiko für die Mortalität und die Morbidität durch die Operation in direktem Bezug zu dem Alter, der linksventrikulären Ejektionsfraktion, der Schwere der KHK, der weiteren Begleiterkrankungen und ob die Operation notfallmäßig, dringlich oder eine Re-Operation ist. Dennoch können bei einer großen Mehrheit dieser Patienten eine funktionelle Besserung und eine Steigerung der Lebensqualität erreicht werden (Eagle et al., 2004). Es gibt Hinweise, dass Patienten ab dem siebzigsten Lebensjahr von den oben genannten Off-Pump-Verfahren ohne Verwendung einer Herzlungen-Maschine im Rahmen einer Bypass-Operation profitieren könnten (Ricci et al., 2001).

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wertigkeit der Myokardszintigraphie bei älteren Patienten zu überprüfen.

## 2. <sup>99m</sup>Tc-Myokardperfusionsszintigraphie

Die Myokardperfusionsszintigraphie ist eine nichtinvasive Untersuchungsmethode in der Diagnostik einer myokardialen Perfusionsstörung. Daher hat sie eine besondere Bedeutung als Entscheidungshilfe bezüglich einer Bypass-Operation oder einer Katheterdilatation (Elser et al., 2003). Die Myokardszintigraphie mit <sup>99m</sup>Tc-MIBI kann entweder nach einem 1-Tages-Protokoll oder nach einem 2-Tages-Protokoll durchgeführt werden.

Folgt man einem 1-Tages-Protokoll, und die Belastungsuntersuchung wird zuerst durchgeführt, werden 250 MBq <sup>99m</sup>Tc-MIBI bei Belastung intravenös injiziert, nach 1 Stunde erfolgt die Durchführung der SPECT. Danach werden 750 MBq <sup>99m</sup>Tc-MIBI intravenös injiziert, und die Ruhe-SPECT wird nach weiteren 3 Stunden angefertigt (Hermann et al., 2004). Bei körperlicher Belastung wird 90 Sekunden vor dem Belastungsende injiziert, bei Belastung durch Dipyridamol 3 Minuten nach dessen Applikation. Bei dem Einsatz von Adenosin, welches in einer Kurzinfusion über 6 Minuten infundiert wird, erfolgt die <sup>99m</sup>Tc-MIBI-Injektion 3 Minuten nach Infusionsbeginn, die SPECT-Aufnahmen werden 1 Stunde später angefertigt.

Bei dem Vorgehen nach einem 2-Tages-Protokoll werden die Ruhe- und die Belastungsmyokardszintigraphie jeweils an verschiedenen Tagen durchgeführt. Die Aktivitäten werden jeweils gleich aufgeteilt, z.B. je 300 MBq <sup>99m</sup>Tc-MIBI intravenös.

Der Patient sollte zwischen jeder Injektion und der zugehörigen SPECT-Aufnahme fettreiche Nahrung zu sich nehmen, um die biliäre Ausscheidung und den Weitertransport im Intestinum zu beschleunigen.

### 2.1. <sup>99m</sup>Technetium-Methoxy-Isobutyl-Isonitrit(MIBI)-Kinetik

Der Radiotracer <sup>99m</sup>Technetium besitzt eine physikalische Halbwertszeit von 6 Stunden. Das Radiopharmazeutikum <sup>99m</sup>Technetium-Methoxy-Isobutyl-Isonitrit (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) ist lipophil. Es gelangt per Diffusion und unter Energieverbrauch über das Na<sup>+</sup>-/H<sup>+</sup>-Antiportersystem in die Mitochondrien. <sup>99m</sup>Tc-MIBI reichert sich am Zytosol der Herzmuskelzelle proportional zur Sauerstoffsättigung im Blut an und wird außerdem am Gefäßendothel angelagert. In Ruhe beträgt die Extraktionsfraktion etwa 40%, bei Flußsteigerung sinkt sie bis auf 25%. Der Radioaktivitätsverlust von <sup>99m</sup>Tc-MIBI über die Zeit ergibt für ischämisches (minus 10-20%) und für normales (minus 15-30%) Myokard annähernd gleiche Werte. Die Halbwertszeit der myokardialen Clearance der Substanz liegt bei mehr als 6 Stunden. Bei

infarktbedingter (akuter) Ischämie lässt sich eine geringe Rückverteilung nachweisen, welche bei belastungsinduzierter Ischämie vernachlässigt werden kann (Büll und Schicha et al., 1999). Einschränkend wirkt die deutliche Anreicherung im Gastrointestinalbereich, da die Ausscheidung über die Galle stattfindet. Um die physiologische Ausscheidung mit der Galle und den Weitertransport in den Darm zu fördern (Vermeidung von Überlagerungen mit dem Myokard), wird wie bereits oben erwähnt, bei der  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie 30 bis 60 Minuten nach der Injektion eine fettreiche Mahlzeit (z.B. Sahne, Schokolade) gegeben (Schicha und Schober, 2003).

## **2.2. Patientenvorbereitung**

Die Patienten müssen für die Untersuchung nüchtern sein. Die antiischämische Medikation, z.B. Nitrate oder Kalziumantagonisten, sollte einen Tag vor der Szintigraphie, Betarezeptorenblocker 48 Stunden vorher abgesetzt werden. Bei Patienten, die nicht ergometrisch belastet werden können, und die zur Darstellung der Perfusionsreserve Vasodilantien erhalten, muss neben Nüchternheit auf den 24-stündigen Verzicht von Tee, Kaffee, Cola sowie von Schokolade geachtet werden. Des Weiteren sind xanthinhaltige Medikamente, wie z.B. Theophyllin und Pentoxifyllin, entsprechend ihrer Halbwertszeit abzusetzen.

## **2.3. Stressuntersuchung**

Bei der Stressuntersuchung können die Patienten entweder ergometrisch oder medikamentös belastet werden. Die ergometrische Belastung kann aufgrund mangelnder Kondition, orthopädischer Erkrankungen wie z.B. Arthrose, neurologischer Defizite mit Paresen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Lungenerkrankungen mit Dyspnoe oder auch bei chronischer Herzinsuffizienz unmöglich sein.

### **2.3.1. Ergometrische Belastung**

Bei der Stressuntersuchung durch Ergometrie wird die Belastung in 25-Watt-Stufen über jeweils 2 Minuten langsam gesteigert, bis eine Ausbelastung erreicht ist. Eine genügende Belastung wird bei Erreichen der submaximalen Herzfrequenz ( $220 - \text{Alter} * 0,85$ ) angenommen.

### **2.3.2. Pharmakologische Belastung**

Wenn die Patienten nicht ergometrisch belastet werden können, steht alternativ die Möglichkeit der pharmakologischen Belastung zur Verfügung. Hier kommen Vasodilatoren wie Dipyridamol und Adenosin oder ein Katecholaminderivat wie Dobutamin zum Einsatz.

#### **2.3.2.1. Adenosin und Dipyridamol**

Die Vasodilatoren Adenosin und Dipyridamol ermöglichen über die bewirkte koronare Gefäßerweiterung die Bestimmung der koronaren Perfusionsreserve ohne eine körperliche Belastung. Beide Substanzen aktivieren die Adenosinrezeptoren. Adenosin wird in einer Dosierung von 140 µg/min/kg Körpergewicht über 6 Minuten infundiert und führt zu einer direkten maximalen Stimulierung der Adenosinrezeptoren. Dipyridamol wird hingegen in einer Dosierung von 0,56 mg/kg Körpergewicht als Kurzinfusion oder Injektion über 4-5 Minuten verabreicht und blockiert die Wiederaufnahme von Adenosin in die Zellen. Adenosin besitzt eine pharmakologische Halbwertszeit von weniger als 2 Minuten, während diese für Dipyridamol bei mehr als 20-30 Minuten liegt. Beide Substanzen bewirken eine vergleichbare Steigerung des myokardialen Blutflusses auf die 3-5fache Menge des Ruheflusses. Da Koffein und Aminophyllinderivate über eine Inhibition der Adenosinrezeptoren die Wirkung von Adenosin und Dipyridamol einschränken können, sollte der Patient mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung keine koffeinhaltigen Nahrungsmittel (z.B. Kaffee, Tee, Schokolade) und keine die Adenosinrezeptoren inhibierenden Medikamente (z.B. Theophyllin) einnehmen. Theophyllin kann jedoch nach Ende des pharmakologischen Stimulationsprotokolls (ab 90 Sekunden nach der Infusion des Perfusionsmarkers) in einer Dosierung von 200 mg intravenös injiziert werden, um die Wirkung von Dipyridamol zu antagonisieren.

Unter der Einnahme der pharmakologischen Vasodilatoren können Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall, Unruhegefühl, Kopfschmerzen, Angina pectoris, Atemnot, gastrointestinale Beschwerden, Arrhythmien, ST-Strecken-Veränderungen sowie Schwindel und Übelkeit auftreten. Adenosin führt zu einer Verlängerung der AV-Überleitungszeit, es kann eine AV-Blockade auslösen. Aufgrund der Nebenwirkungen sind bei den Untersuchungen mit beiden Substanzen ein EKG-Monitoring und eine hämodynamische Überwachung erforderlich.

### **2.3.2.2. Dobutamin**

Das Katecholaminderivat Dobutamin führt über eine pharmakologische Erhöhung der Herzfrequenz zu einer Stimulation des myokardialen Sauerstoffbedarfs. Es besitzt sowohl eine positiv inotrope als auch eine positiv chronotrope Wirkung. Durch die in 3-Minuten-Intervallen stufenweise Steigerung der Dobutamininfusion bis zu einer Maximaldosis von 40 µg/kg Körpergewicht kann ein der ergometrischen Belastung entsprechendes Protokoll mit Injektion des Perfusionsmarkers bei der höchsten Belastungsstufe erhoben werden. Als Nebenwirkungen sind Angina pectoris, Arrhythmie, Tachykardie, Hypertension und Hypotension beschrieben, bei älteren Patienten ab dem 70. Lebensjahr wurde ein erhöhtes Risiko für supraventrikuläre Tachykardien und meist asymptomatische Hypotension nachgewiesen (Elhendy et al., 2000).

### **2.4. Ruheuntersuchung**

Die ausschließliche Durchführung einer Ruheszintigraphie ist bei instabiler Angina pectoris, der Beurteilung von Größe und Lokalisation eines Myokardinfarktes sowie zur Trennung von irreversibel geschädigtem Myokard von potentiell reversiblen Schäden indiziert (Elser et al., 2003). Bei dieser Untersuchung wird dem nüchternen Patienten  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI in Ruhe und ohne vorheriges Absetzen der antiischämischen Medikation injiziert, 30 Minuten später wird die SPECT-Aufnahme angefertigt. Die Aufnahme sollte auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden, falls ihre Beurteilung durch starke extramyokardiale Radioaktivität in der Herzgegend oder in der Schnittebene beim Einstellen der Gammakamera nur eingeschränkt möglich ist. Zwischen der Injektion und der Messung sollte der Patient ebenfalls eine fettreiche Nahrung zu sich nehmen, um zum einen die Speicherung im Gastrointestinaltrakt zu mindern und zum anderen die Entleerung des biliodigestiven Systems zu fördern.

### **2.5. SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)**

Die SPECT verwendet die Intensitätsprofile der aus dem Körper emittierten Gamma-Strahlung zur Bilddarstellung. Im Bereich der Myokardperfusionsszintigraphie wird fast ausschließlich die SPECT angewendet. Es existieren verschiedene Gammakamerasysteme, von denen in der kardiologischen Diagnostik Mehrkopfkamerasysteme mit rektangulärer Anordnung der Kameraköpfe zur Anwendung kommen. SPECT-Aufnahmen beschaffen eine dreidimensionale

Darstellung der myokardialen Radioaktivität. Da die SPECT-Technologie jedoch sensibel gegenüber Schwächungs- und Streustrahlungsartefakten ist, wird eine regelmäßige Qualitätskontrolle notwendig. Des Weiteren sollte die tomographische Myokardperfusionsszintigraphie in einer empfohlenen standardisierten Darstellung in drei Achsen (kurze, vertikale lange und horizontale lange Achse) durchgeführt werden.

Wichtige Faktoren, welche die Bildqualität der Myokardperfusionsszintigraphie beeinträchtigen können, sind die Abschwächung und die Streustrahlung. Abschwächungsartefakte treten besonders bei übergewichtigen Patienten auf und können durch verschiedene Verfahren der Schwächungskorrektur gemindert werden. Die Streustrahlung entsteht gehäuft bei der Verwendung von Radiopharmazeutika, die über die Leber und die Gallenblase ausgeschieden werden.

## **2.6. Grundlagen der Datenanalyse**

Das Prinzip der Datenanalyse besteht im Vergleich von myokardialer Anreicherung und Verteilung des Radiopharmazeutikums nach körperlicher oder pharmakologischer Belastung mit der Anreicherung und Verteilung in Ruhe. Im Myokardszintigramm ist in der Regel nur der linke Ventrikel aufgrund der größeren Muskelmasse bewertbar. Der rechte Ventrikel erscheint nicht oder nur gering anreichernd, seine Darstellung gilt ebenso wie die der Lunge als pathologisch. Um optimale Bewertungsbedingungen zu schaffen, sind identische Ventrikelachsen bei Stress- und Ruheuntersuchung durch das Rechnersystem festzulegen. Für  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI steht eine EKG-getriggerte Aufnahme von SPECT-Bildern zur Verfügung. Bei ausreichender Speicherung des Perfusionsmarkers können auf diese Weise Funktionsparameter der Herzmuskulatur mittels Wanddickenanalysen während der Kontraktion bestimmt werden.

In der Stressmyokardperfusionsszintigraphie werden im Vergleich zur Ruheuntersuchung auftretende Speicherungsdefekte als pathologisch eingestuft, sie weisen auf eine Ischämie unter den erreichten Belastungsbedingungen hin. Der Nachweis einer belastungsinduzierten Minderperfusion kann daher ausschließlich im Vergleich mit der Ruhedurchblutung erreicht werden. In der Ruheperfusionsszintigraphie besteht ein pathologischer Befund, wenn sich ein in der Stressuntersuchung nachgewiesener Defekt nicht zurückbildet. Bleibt in Ruhe eine Minderperfusion bestehen, kann diese als Teilschichtschaden oder Narbe, z.B. nach

Herzinfarkt gewertet werden. Eine deutliche Defektverkleinerung nach der Ruheinjektion weist eine perifokale Belastungsischämie nach, ein vollständiges Verschwinden des Perfusionsdefizites beschreibt eine rein belastungsinduzierte Ischämie. Eine alleinige Ruheszintigraphie reicht aus, wenn man ausschließlich die Vitalität des Myokards untersuchen möchte. Bei genügender Speicherung des Perfusionsmarkers gilt die Herzmuskulatur als vital.

### **3. Koronarangiographie**

Die Koronarangiographie gilt nach dem heutigen Stand der Wissenschaft als Goldstandard in der morphologischen Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. In Deutschland wurden im Jahre 2001 7237 Koronarangiographien pro 1 Million Einwohner durchgeführt (Gottwik et al., 2003). Durch selektive Kontrastmittelinjektion in die Herzkranzgefäße können das Ausmaß und der Schweregrad der KHK dargestellt werden. Die Koronarangiographie kann ausschließlich Gefäßstenosen nachweisen, die funktionelle Relevanz dieser Stenosen und die dadurch ausgelösten Ischämien können durch dieses Verfahren jedoch nicht objektiviert werden.

Der Katheter kann entweder über die Arteria brachialis nach Arteriotomie (Sones-Technik) oder über die Arteria femoralis nach perkutaner Punktion (Judkins-Technik) eingeführt werden. Der Katheter wird bis in den Abgang der linken und rechten Koronararterie am Bulbus aortae vorgeschoben, wo nun selektiv in die Koronararterien Röntgenkontrastmittel injiziert wird. Anschließend können die Herzkranzgefäße in verschiedenen Projektionen aufgenommen und dargestellt werden. Die Untersuchung erfolgt unter kontinuierlicher Kontrolle der hämodynamischen Parameter. Für Notfälle ist eine schnellstmögliche chirurgische Interventionsmöglichkeit zu gewährleisten.

#### **3.1. Allgemeine Patientenvorbereitung**

Die Koronarangiographie kann unter stationären oder ambulanten Bedingungen vorgenommen werden. Bei den Patienten muss auf besondere Probleme, wie z.B. Allergie, und Begleiterkrankungen, wie z.B. Niereninsuffizienz, geachtet werden. Die Patienten sollten wenigstens 6 Stunden nüchtern sein, die Medikamente können am Untersuchungstag eingenommen werden. Ein Medikament zur Sedierung sollte eine Stunde vor der Untersuchung gegeben werden.

Patienten unter Antikoagulations-Therapie sollten bei elektiven Eingriffen auf Heparin umgestellt werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss eine genaue Bilanzierung stattfinden, die Kontrastmittelmenge sollte so gering wie möglich gehalten werden. Schilddrüsenkranke sollten auf eine euthyreote Stoffwechsellage eingestellt, bei Patienten mit einer Arrhythmie sollte eine Rhythmusstabilisierung angestrebt werden.

Nach der Untersuchung wird die Punktionsstelle mit einem Kompressionsverband versorgt, es muss Bettruhe eingehalten werden. Der Patient wird bezüglich Herzfrequenz und Blutdruck regelmäßig untersucht. Die Punktionsstelle wird auf Anzeichen von Nachblutungen kontrolliert, die Pulse und das Hautkolorit werden zum Ausschluss eines Gefäßverschlusses überprüft.

### **3.2. Indikation / Kontraindikation**

Die Durchführung einer Koronarangiographie ist bei instabiler Angina pectoris, zur Diagnosesicherung einer aufgrund nichtinvasiver Untersuchungsmethoden vermuteten koronaren Herzkrankheit und bei bestehender KHK vor der Durchführung von invasiv-therapeutischen Maßnahmen indiziert.

Die einzige absolute Kontraindikation ist die Ablehnung der Untersuchung durch den Patienten. Des Weiteren ist der Einsatz der Koronarangiographie bei verschiedenen Begleiterkrankungen abzuwägen bzw. ausschließlich nach gezielten Vorbehandlungen möglich. Dies ist unter anderem bei dekompensierter Herzinsuffizienz, unkontrollierter arterieller Hypertonie, Kontrastmittelallergie, Schilddrüsenerkrankungen, Niereninsuffizienz, Arrhythmien, Antikoagulations-Therapie, Hypokaliämie und fieberhaften Erkrankungen gegeben.

Zu den Komplikationen der Herzkatheteruntersuchung zählen der akute Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, progredientes Pumpversagen mit Ausbildung einer Linksherzinsuffizienz und arterielle Embolien durch intrakavitäre Thromben im Bereich von Infarktarealen. Die Letalitätsrate liegt bei weniger als 0,1%, bei notfallmäßiger Indikation jedoch höher als bei elektiver Indikation.

## **4. Eigene Untersuchungen**

### **4.1. Methodik**

#### **4.1.1. Patientenkollektiv**

Für diese retrospektive Studie standen die Daten von 133 Patienten der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität Bonn zur Verfügung. Die Daten wurden retrospektiv aus den vorliegenden Unterlagen sowie durch Befragung der zuweisenden Ärzte gesammelt und ausgewertet.

Bei allen diesen Patienten wurde im Zeitraum von Januar 2001 bis März 2003 (jeder Patient wurde ausschließlich einmal berücksichtigt) eine Stress- und Ruhe-Myokardperfusionsszintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI durchgeführt. Eine weitere Voraussetzung zur Aufnahme in unser Studienkollektiv war ein Mindestlebensalter von 70 Jahren ( $74,6 \pm 3,7$  Jahre; Spektrum 70-87 Jahre) zum Zeitpunkt der Untersuchung. Die patientenbezogenen Daten wurden in einer prospektiven Weise durch den untersuchenden Arzt aufgenommen, um eine umfassende Zusammenstellung der Patientendaten zu erhalten. Die klinischen Eigenschaften, die kardialen Erkrankungen in der Vorgeschichte und die kardialen Symptome aller Patienten sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Klinische Eigenschaften der untersuchten Patienten**

Variable	Patienten (n = 133)
<b>Alter</b>	
• Mittelwert ± Standardabweichung (Jahre)	74,6 ± 3,7
• Range (Jahre)	70 - 87
Geschlecht (männlich) #	71 (53,4 %)
BMI (kg / m <sup>2</sup> )	26,4 ± 3,7
BMI > 30 (kg / m <sup>2</sup> ) #	27 (20,3 %)
<b>Begleiterkrankungen</b>	
• Asthma	5 (3,8 %)
• COPD	11 (8,3 %)
• Diabetes mellitus	20 (15,0 %)
• Lungenembolie in der Vorgeschichte	2 (1,5 %)
• Arterielle Hypertonie	65 (48,9 %)
• Hyperlipidämie	59 (44,4 %)
• Periphere arterielle Verschlusskrankheit	12 (9,0 %)
• Cerebrovaskuläre Insuffizienz in der Vorgeschichte (einschließlich TIA, PRIND und Stroke)	9 (6,8 %)
• Niereninsuffizienz	7 (5,3 %)
• Zustand nach Nierentransplantation	5 (3,8 %)

**Legende, Tabelle 1**

BMI:	Body mass index
COPD:	Chronic obstructive pulmonary disease
TIA:	Transient ischemic attack
PRIND:	Prolonged reversible ischemic neurological deficit
#:	In der multivariaten Regressionsanalyse berücksichtigte Variable
Stroke:	Apoplex

**Tabelle 2: Kardialbezogene Charakteristika der eingeschlossenen Patienten**

Variable	Patienten (n = 133)
<b>Kardiale Erkrankungen in der Vorgeschichte</b>	
• KHK in der Vorgeschichte #	68 (51,1 %)
• Mitralklappenvitien	12 (9,0 %)
• Mitralklappeninsuffizienz	12 (9,0 %)
• Mitralklappenstenose	0 (0,0 %)
• Aortenklappenvitien	9 (6,8 %)
• Aortenklappeninsuffizienz	9 (6,8 %)
• Aortenklappenstenose	0 (0,0 %)
• Zustand nach Herzklappenoperation	0 (0,0 %)
• Zustand nach kardialer Revaskularisation #	47 (35,3 %)
• Zustand nach ACVB	17 (12,8 %)
• Zustand nach PTCA	22 (16,5 %)
• Zustand nach ACVB und PTCA	8 (6,0 %)
• MI in der Vorgeschichte #	28 (21,1 %)
• Zustand nach Schrittmacher / Defibrillator- Implantation	7 (5,3 %)
• Herzinsuffizienz #	9 (6,8 %)
<b>Kardiale klinische Symptome</b>	
• Dyspnoe #	37 (27,8 %)
• Angina #	72 (54,1 %)
• EKG (ischämisch) #	43 (32,3 %)
<b>Kardiale Medikation</b>	
• Beta-Blocker	55 (41,4 %)
• Calciumkanalblocker	28 (21,1 %)
• ACE-Hemmer / ATII-Rezeptorenblocker	73 (54,9 %)
• Nitrate (alle)	50 (37,6 %)
• Digitalis	25 (18,8 %)
• Statine	27 (20,3 %)
• Diuretika	33 (24,8 %)

**Legende, Tabelle 2**

KHK:	Koronare Herzkrankheit
ACVB:	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
PTCA:	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
MI:	Myokardinfarkt
EKG:	Elektrokardiogramm
ACE:	Angiotensin - converting enzyme
AT II:	Angiotensin II
#:	In der multivariaten Regressionsanalyse berücksichtigte Variable

**4.1.2. <sup>99m</sup>Tc-MIBI-Myokardszintigraphie**

Die <sup>99m</sup>Tc-MIBI-Myokardszintigraphie wurde anhand eines 1-Tages-Stress/Ruhe-Protokolls durchgeführt. Alle Patienten wurden instruiert, mindestens 24 Stunden vor der Untersuchung ihre antiischämische Medikation auszusetzen (Betarezeptorenblocker mindestens 48 Stunden vor der Untersuchung). Außerdem wurden die Patienten angewiesen, für 24 Stunden vor der Myokardszintigraphie keine koffeinhaltigen Produkte zu konsumieren und am Tag der Untersuchung nüchtern zu bleiben. Wenn möglich, wurde die Stressuntersuchung mittels eines symptomlimitierten, aufrechten Fahrradergometertests durchgeführt. Hierbei fand eine schrittweise Belastungserhöhung um 25 Watt alle 2 Minuten statt. Eine genügende Ausbelastung der Patienten für den myokardialen Stresstest wurde mit Erreichen der submaximalen Herzfrequenz ( $220 - \text{Alter} * 0,85$ ) angenommen. Bei Erreichen der gewünschten submaximalen Herzfrequenz wurden durchschnittlich 370 MBq (10 mCi) <sup>99m</sup>Tc-MIBI (Cardiolite<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München; Deutschland) verabreicht, und die Patienten wurden aufgefordert, die ergometrische Testung für weitere 60 sec durchzuführen. Falls Kontraindikationen für ergometrisches Testen oder physische Einschränkungen der Patienten vorhanden waren, wurden pharmakologische Stressuntersuchungen durchgeführt. Hierbei wurden entweder Adenosin (Adenosan<sup>®</sup>, Astellas Pharma US, Inc., Deerfield IL; USA), Dipyridamol (Persantin<sup>®</sup>, Boehringer Ingelheim Austria GmbH, Wien; Österreich) oder Dobutamin (Dobutamin-ratiopharm<sup>®</sup>, Ratiopharm GmbH, Ulm; Deutschland) eingesetzt.

Adenosin wurde in einer Dosierung von 140 µg/kg KG/min über 6 Minuten infundiert. Am Ende der dritten Infusionsminute wurden 370 MBq (10mCi) <sup>99m</sup>Tc-MIBI (Cardiolite<sup>®</sup>, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, München; Deutschland) injiziert, 60 Minuten später wurde die Myokardperfusionsszintigraphie durchgeführt.

Dipyridamol wurde in einer Dosierung von 0,56 mg/kg KG für 4 Minuten verabreicht, hier wurde 3-4 Minuten nach Beendigung der Dipyridamolinfusion <sup>99m</sup>Tc-MIBI injiziert. Während dieser Untersuchung stand Theophyllin bereit, um die Nebenwirkungen von Dipyridamol aufzuheben, falls diese nicht spontan mit Beendigung der Dipyridamol-Infusion sistierten.

Dobutamin wurde zunächst für 3 Minuten in einer Dosierung von 10 µg/kg KG/min intravenös verabreicht, anschließend wurde alle 3 Minuten die Dosis um 10 µg/kg KG/min bis zu einer Maximaldosis von 40 µg/kg KG/min gesteigert. Etwa 1 Minute vor Beendigung des Stresstests wurde <sup>99m</sup>Tc-MIBI in einer Dosis von 370 MBq intravenös verabreicht. Der Endpunkt des Tests lag in dem Erreichen der Zielherzfrequenz, welche bei 85% der maximalen altersbezogenen Herzfrequenz festgesetzt war. Wenn sich die Nebenwirkungen von Dobutamin nicht spontan mit der Beendigung seiner Infusion zurückbildeten, konnte Metoprolol zur Behandlung dieser Nebenwirkungen eingesetzt werden.

Das Protokoll der Ruheuntersuchung sah eine intravenöse Applikation von <sup>99m</sup>Tc-MIBI 2 Stunden nach der Stressinjektion in einer wenigstens dreifachen Dosis der Stressinjektion (etwa 1110 MBq; 30 mCi) vor.

#### **4.1.2.1. Aufnahmenprotokoll**

Sowohl Stress- als auch Ruheuntersuchung mit <sup>99m</sup>Tc wurden mittels einer zirkulären oder eliptischen 180°-Datenakquisition für 32 Projektionen bei 40 Sekunden pro Projektion durchgeführt. Die Untersuchungsmatrix betrug 64 x 64 x 16 Pixel. Die Aufnahmen erfolgten mit Hilfe einer Doppelkopfgammakamera (Vertex<sup>®</sup>, Philips Nuclear Medicine ADAC, Milpitas; USA), die mit einem niedrigenergetischen, hochauflösenden Kollimator ausgerüstet war. Es wurden weder Abschwächungskorrektur noch Streuungskorrektur verwendet. Nach Filterung der Projektionen wurden Kurzachsen-, vertikale Langachsen- und horizontale Langachsentsomogramme angefertigt.

#### **4.1.2.2. Belastungs-EKG**

Während der ergometrischen oder pharmakologischen Belastung wurde ein 12-Kanal-EKG mit kontinuierlicher Aufzeichnung jedes Kanals aufgenommen. Hierbei wurden 80 ms nach dem J-Punkt auftretende horizontale ST-Streckensenkungen  $\geq 1$  mm, descendierende oder  $\geq 1,5$  mm ascendierende (Steigung von 0,25 mV pro 0,04 s) ST-Streckenveränderungen während der Stressuntersuchung als signifikant eingestuft.

#### **4.1.2.3. Bildinterpretation**

Die zur semiquantitativen visuellen Bildinterpretation der Myokardszintigraphie verwendeten Kurzachsen- und vertikalen Langachsantomogramme wurden für jeden Patienten in 20 Segmente unterteilt. Jedes Segment wurde in Zusammenarbeit zweier unabhängiger Experten ausgewertet, welche ein Fünf-Punkte-Bewertungssystem verwendeten (0 - 4; 0 = normal; 4 = Fehlen einer segmentalen Anreicherung). Drei zuvor definierte globale Perfusionsindices wurden benutzt, um die Bemessung der Defektausdehnung und Schwere zu kombinieren. Unter Hinzunahme der Bewertung der 20 Segmente wurden der Summed Stress Score (SSS) sowie der Summed Rest Score (SRS) kalkuliert, indem die  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Ruheaufnahme für den SRS verwandt wurde. Die Summe der Differenzen zwischen dem SSS und dem SRS wurde als Summed Difference Score (SDS) definiert. Der SDS wurde als defekte Reversibilität (myokardiale Ischämie) gewertet. Ein SSS  $< 4$  wurde als normale Aufnahme definiert; ein SSS von 4 bis 8, von 9 bis 13, und  $> 13$  wurden als gering, mäßig und schwer abnormale Aufnahmen eingestuft. Ein SDS  $< 2$  wurde als nicht ischämisch bewertet, ein SDS von 2 bis 7 beschrieb eine geringe bis mäßige und ein SDS  $> 7$  eine schwere myokardiale Ischämie. Ein SRS  $< 2$  wurde als normal betrachtet, ein SRS von 2 bis 7 wurde als geringe bis mäßige und ein SRS  $> 7$  als ausgedehnte bleibende Defekte (reduzierte myokardiale Vitalität) interpretiert.

#### **4.1.2.4. Follow Up und Endpunkte**

Die Auswertung des Follow Up erfolgte prospektiv durch schriftliche Fragebögen und niedergeschriebene Telefoninterviews mit dem Hausarzt der Patienten und/oder den Patienten selbst. In allen Fällen waren dem Interviewer keine Patientencharakteristika und -daten oder Resultate der betreffenden Myokardszintigraphie bekannt. Endpunkte des Follow Up waren schwere kardiale

Ereignisse (KE), diese waren als nichtfatale Myokardinfarkte (MI), als myokardiale Revaskularisationsmaßnahmen entweder durch PTCA oder durch ACVB und als durch die kardiale Erkrankung bedingter Tod definiert. Plötzliche unerwartete Todesfälle, die ohne eine andere Erklärung auftraten, wurden als kardial bedingt klassifiziert. Ein Myokardinfarkt wurde nach den üblichen klinischen, elektrokardiographischen und enzymatischen Kriterien definiert, sowie in speziellen Fällen nach koronarangiographischen Ergebnissen. Im Allgemeinen wurde die Follow Up-Periode bei dem Auftreten eines bestimmten kardialen Ereignisses beendet. Das jeweils zuerst aufgetretene kardiale Ereignis wurde als das Ereignis angesehen, welches die Follow Up-Periode beendete.

#### **4.1.3. Koronarangiographie**

Die in die Studie eingehenden Befunde durchgeführter Koronarangiographien wurden durch die Klinik II für Innere Medizin, Kardiologie/Pulmonologie der Universitätsklinik Bonn (Direktor der Medizinischen Klinik II: Prof. Dr. med. Georg Nickenig) oder durch auswärtige Kardiologen erhoben.

#### **4.1.4. Statistik**

Alle fortlaufenden Variablen werden im Text in Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als kategorische Daten in Verhältniswerten ausgedrückt. Vergleiche zwischen kontinuierlichen Variablen wurden für die Variablen mit normaler Verteilung durch den Student's unpaired t-test oder für fortlaufende Variablen ohne normale Verteilung mit dem Man U Whitney Test ausgedrückt. Kategorische Variablen wurden in einer univariate  $X^2$  Analyse verglichen oder, wenn geeignet, im Fishers exact Test. Für einige kardialbezogene Patienteneigenschaften (Tabelle 1 und 2, #) und die Myokardszintigraphie-Resultate wurde ein multivariablen logistisches Regressionsmodell erstellt, um den unabhängigen Einfluss dieser Variablen bezüglich einer frühen Katheterisierung, auftretenden kardialen Ereignissen und, wenn bei den Patienten durchgeführt, einem pathologischen Katheterisierungsergebnis abzuschätzen. Es wurde eine schrittweise Prozedur (backward Wald) angewandt, und der p-Wert für die Ein- und Ausschlusskriterien wurde als kleiner 0,05 definiert. Die Überlebensanalyse wurde mittels Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der Variablen und Schnittpunkte durchgeführt. Zudem wurden Logrank-Tests verwandt, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den

unterschiedlichen Überlebenszeiten der verschiedenen Variablen zu berechnen. Alle p-Werte waren zweiseitig und Werte  $< 0,05$  wurden als signifikant festgesetzt. Alle statistischen Analysen wurden durch die Verwendung von SPSS<sup>®</sup> statistical package 10.0 (SPSS Corp., Chicago IL; USA) erstellt.

## **5. Ergebnisse**

90 Patienten (67,7%) unterzogen sich einem ergometrischen Stresstest. 43 Patienten (32,3%) wurden pharmakologisch belastet, entweder mit Dipyridamol (n = 30; 22,6%), Adenosin (n = 7; 5,3%) oder Dobutamin (n = 6; 4,5%). Die Stresstests konnten von 118 Patienten (88,7%) adäquat durchgeführt werden. Bei allen der übrigen 15 Patienten (11,3%), welche die angestrebte Zielherzfrequenz nicht erreichten, musste die Stresstestung wegen des Auftretens von ischämiebedingten klinischen Symptomen, das heißt Angina pectoris oder signifikanten ST-Strecken-Änderungen, abgebrochen werden. Trotzdem wurde der Tracer in allen Fällen appliziert, da beide klinischen Parameter eine belastungsinduzierte ischämische Antwort darstellen. Bei 2 Patienten (2,7%) mit pharmakologischer Stresstestung durch Dipyridamol wurde am Ende der Stresstestung Theophyllin verabreicht, um eine leichte Hypotension beziehungsweise Kopfschmerzen und Schwindel zu behandeln.

### **5.1. Ergebnisse der Myokardperfusionsszintigraphie (MPS)**

Semiquantitative Ergebnisse der MPS sind in Tabelle 3 dargestellt. 68 Patienten (51,1%) des Patientenkollektivs hatten pathologische SSS ebenso wie SDS bezogen auf das angewendete Bewertungssystem. Pathologische SRS kamen bei 20 Patienten (15%; Tabelle 3) vor. Bei 43 Patienten (32,2%) waren SSS und SRS absolut unauffällig (das heißt Scores von 0) und zeigten kein myokardiales Perfusionsdefizit.

**Tabelle 3: Ergebnisse der Myokardperfusionsszintigraphie für die gesamte Studienpopulation sowie in Bezug zu früh durchgeführter Herzkatheterisierung und kardialen Ereignissen.**

MPS	Total 133 (%)	Kath 49 (36,8 %)	Kardiale Ereignisse §			
			Total § 30 (23,1%)	Revask 24 (%)	MI 4 (%)	K-Tod 5 (%)
<b>SSS</b>						
• Normal	65 (48,9)	13 (26,5)	8 (26,7)	6 (25,0)	1 (25,0)	1 (20,0)
• patholog. #	68 (51,1)	36 (73,5)	22 (73,3)	18 (75,0)	3 (75,0)	4 (80,0)
• gering	27 (20,3)	14 (28,6)	10 (33,3)	8 (33,3)	1 (25,0)	2 (40,0)
• mäßig	12 (9,0)	8 (16,3)	2 (6,7)	2 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
• schwer	29 (21,8)	14 (28,6)	10 (33,3)	8 (33,3)	2 (50,0)	2 (40,0)
<b>SDS</b>						
• normal	65 (48,9)	11 (22,4)	10 (33,3)	8 (33,3)	1 (25,0)	1 (20,0)
• patholog. #	68 (51,1)	38 (77,6)	20 (66,7)	16 (66,7)	3 (75,0)	4 (80,0)
• mäßig	45 (33,8)	24 (49,0)	11 (36,7)	8 (33,3)	2 (50,0)	3 (60,0)
• schwer	23 (17,3)	14 (28,6)	9 (30,0)	8 (33,3)	1 (25,0)	1 (20,0)
<b>SRS</b>						
• normal	113 (85,0)	43 (87,8)	22 (73,3)	18 (75,0)	2 (50,0)	3 (60,0)
• patholog. #	20 (15,0)	6 (12,2)	8 (26,7)	6 (25,0)	2 (50,0)	2 (40,0)
• mäßig	18 (13,5)	5 (10,2)	7 (23,4)	6 (25,0)	1 (25,0)	1 (20,0)
• schwer	2 (1,5)	1 (2,0)	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (20,0)

**Legende, Tabelle 3:**

SSS:	Summed Stress Score
SDS:	Summed Difference Score
SRS:	Summed Rest Score
Kath:	Frühe Herzkatheterisierung ( $\leq 3$ Monate nach MPS)
Revas:	Revaskularisationsmaßnahmen (entweder ACVB, PTCA, oder beides)
MI:	Myokardinfarkt
K-Tod:	Kardial ausgelöster Tod
§:	3 Patienten wurden nicht im Follow Up erfasst
\$:	Jeder Patient mit mindestens einem einzigen kardialen Ereignis wurde einmal erfasst, ungeachtet der gesamten Anzahl kardialer Ereignisse (bis zu 3)
#:	In der multivariaten Regressionsanalyse berücksichtigte Variable

**5.2. Überweisung zur frühen Herzkatheteruntersuchung**

49 Patienten (36,8%) erhielten eine Herzkatheteruntersuchung innerhalb von 3 Monaten nach der MPS. Inzidenzen der frühen Katheteruntersuchungen in Relation zu den MPS-Score-Resultaten sind in Tabelle 3 dargestellt. Patienten mit einem pathologischen SSS oder SDS hatten eine signifikant höhere Überweisungsrate zu einer Herzkatheteruntersuchung als die Patienten mit normalem Score ( $p < 0,0001$  für jeden). Die Inzidenz von frühen Koronarangiographien bei Patienten mit pathologischem SRS war statisch nicht signifikant höher im Vergleich zu denjenigen mit normalem SRS. Die multivariable Regressionsanalyse zeigte pathologische SSS und SDS sowie eine Angina pectoris und eine KHK in der Vorgeschichte als unabhängige Vorzeichen für Überweisungen zur frühen Herzkatheterisierung (Tabelle 4). Die univariate Analyse ergab, dass eine vorbekannte KHK signifikant mit pathologischen MPS-Ergebnissen (pathologische SSS:  $p = 0,015$ ; pathologische SRS:  $p = 0,007$ ) assoziiert ist, eine signifikante Verbindung zwischen Angina pectoris und MPS-Ergebnissen konnte hingegen nicht gefunden werden. Eine myokardiale Revaskularisationsmaßnahme in der Vorgeschichte und pathologische SRS waren

unabhängig voneinander assoziiert mit einem geringen Bedarf einer frühen Herzkatheteruntersuchung (Tabelle 4).

Die Herzkatheteruntersuchungen zeigten bei 36 (73,5%) von 49 Patienten mit früher Katheterisierung eine KHK mit signifikanten Stenosen ( $\geq 50\%$ ). Bei 17 Patienten (47,2%) wurde eine Eingefäßerkrankung und bei 19 Patienten (52,8%) Mehrgefäßerkrankungen (Zweigefäßerkrankung 15; 41,7%; Dreigefäßerkrankung 4; 11,1%) nachgewiesen. Die multivariable Regressionsanalyse der Patienten, die zur frühen Herzkatheteruntersuchung überwiesen worden waren, ergab pathologische SSS (OR: 7,4, 1,25 - 43,8;  $p = 0,027$ ) und eine KHK in der Vorgeschichte (OR: 11,7, 2,1 - 65,5;  $p = 0,005$ ) als unabhängige Vorzeichen pathologischer Untersuchungsergebnisse in der Koronarangiographie.

**Tabelle 4: Variablen unabhängig assoziiert mit einer frühen Herzkatheteruntersuchung ( $\leq 3$  Monate nach MPS) oder mit kardialen Ereignissen während des Follow Up**

Variablen	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
<b>Frühe Herzkatheteruntersuchung</b>			
<b>Klinische Variablen</b>			
• KHK in der Anamnese	14,8	3,98 – 55,1	< 0,0001
• Myokardiale Revaskularisation in der Anamnese	0,1	0,04 – 0,52	0,003
• Angina pectoris	2,6	1,04 – 6,74	0,041
<b>MPS Variablen</b>			
• SSS pathologisch	4,4	1,36 – 14,1	0,013
• SDS pathologisch	5,5	1,79 – 17,1	0,003
• SRS pathologisch	0,16	0,04 – 0,57	0,005
<b>Kardiale Ereignisse</b>			
• <b>Klinische Variablen</b>			
• Angina pectoris	2,7	1,07 – 6,9	0,035
• EKG (ischämisch)	3,0	1,2 – 7,5	0,018
• <b>MPS Variablen</b>			
• SSS pathologisch	3,3	1,3 – 8,38	0,012
<b>1. Revaskularisationsmaßnahmen</b>			
• <b>Klinische Variablen</b>			
• Dyspnoe	2,9	1,05 – 8,1	0,04
• EKG (ischämisch)	4,2	1,59 – 11,2	0,004
• <b>MPS Variablen</b>			
• SSS pathologisch	3,8	1,32 – 11,1	0,014
<b>2. Myokardinfarkt</b>			
• <b>Klinische Variablen</b>			
• Myokardinfarkt in der Anamnese	17,4	1,64 – 184,4	0,018
• <b>MPS Variablen</b>			
• Keine			
<b>3. Kardial ausgelöster Tod</b>			
<b>Klinische Variablen</b>			
• Herzinsuffizienz	30,5	3,62 – 257,1	0,002
• <b>MPS Variablen</b>			
• Keine			

**Legende, Tabelle 4:**

SSS:	Summed Stress Score
SDS:	Summed Difference Score
SRS:	Summed Rest Score
KHK:	Koronare Herzkrankheit
MPS:	Myokardperfusionsszintigraphie
EKG:	Elektrokardiogramm

**5.3. Follow Up**

Von 130 Patienten (97,7%) konnten suffiziente Daten zum Follow Up erhoben werden, bei 3 Patienten konnte weder der Hausarzt des Patienten noch der Patient selbst zu einer Follow Up-Befragung kontaktiert werden.

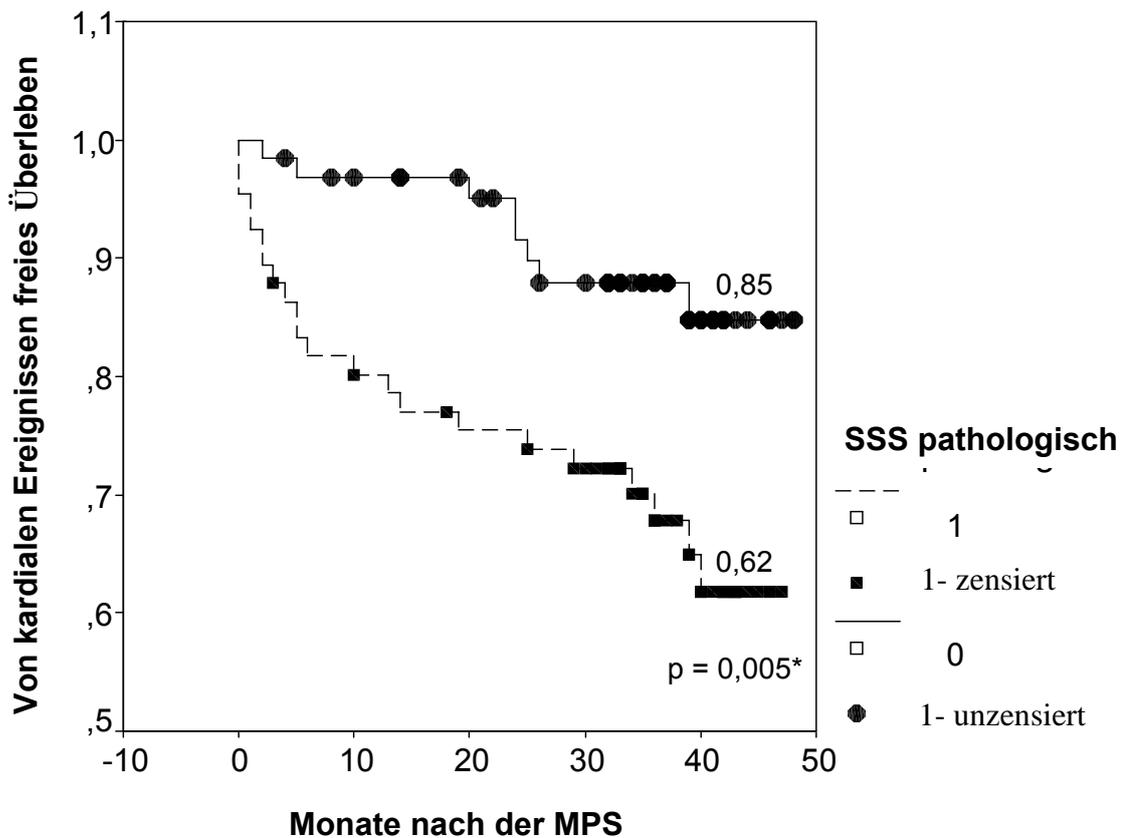
Das Auftreten kardialer Ereignisse im Bezug zu den Resultaten der Myokardszintigraphie-Scores ist in Tabelle 3 dargestellt. Patienten mit pathologischem SSS hatten eine signifikant höhere Inzidenz von kardialen Ereignissen im Vergleich zu Patienten mit normalem SSS ( $p = 0,006$ ). Hingegen war im Bezug zu pathologischen SDS ( $p = 0,06$ ) und SRS ( $p = 0,08$ ) die Inzidenz kardialer Ereignisse während der Follow Up-Periode nicht signifikant unterschiedlich. Die meisten kardialen Ereignisse in der Follow Up-Phase traten bei allen Patienten innerhalb von  $30,9 \pm 13,8$  Monaten auf (Myokardiale Revaskularisationsmaßnahmen:  $30,1 \pm 14,6$  Monate; Myokardinfarkt:  $33,7 \pm 12,2$  Monate; kardial verursachter Tod:  $34,2 \pm 11,8$  Monate).

Die multivariable Regressionsanalyse zeigte einen pathologischen SSS als stärkstes unabhängiges Vorzeichen von kardialen Ereignissen während des Follow Up. Weitere klinische Vorzeichen kardialer Ereignisse waren eine Angina pectoris und ein ischämisches EKG (Tabelle 4). Zusätzlich sind unabhängige Vorzeichen bestimmter kardialer Ereignisse (Myokardiale Revaskularisationsmaßnahme, Myokardinfarkt, kardial verursachter Tod) in Tabelle 4 dargestellt.

Kaplan-Meier-Überlebenskurven von myokardszintigraphiebezogenen und klinischen Variablen, die unabhängig voneinander mit kardialen Ereignissen assoziiert waren, zeigten, dass pathologische SSS (0,62 gegenüber 0,85 für Patienten mit normalem SSS;  $p = 0,005$ ; Abb. 1) und ein ischämisches EKG (0,59 gegenüber 0,8 für Patienten mit normalem EKG;  $p = 0,012$ ; Abb. 2) mit einem signifikant kürzeren, von

kardialen Ereignissen freien Überleben verbunden waren. Das von kardialen Ereignissen freie Überleben war bei Patienten mit Angina pectoris statistisch nicht signifikant kürzer verglichen mit Patienten ohne Angina-Symptome (0,66 gegenüber 0,82;  $p = 0,08$ ; Abb. 3).

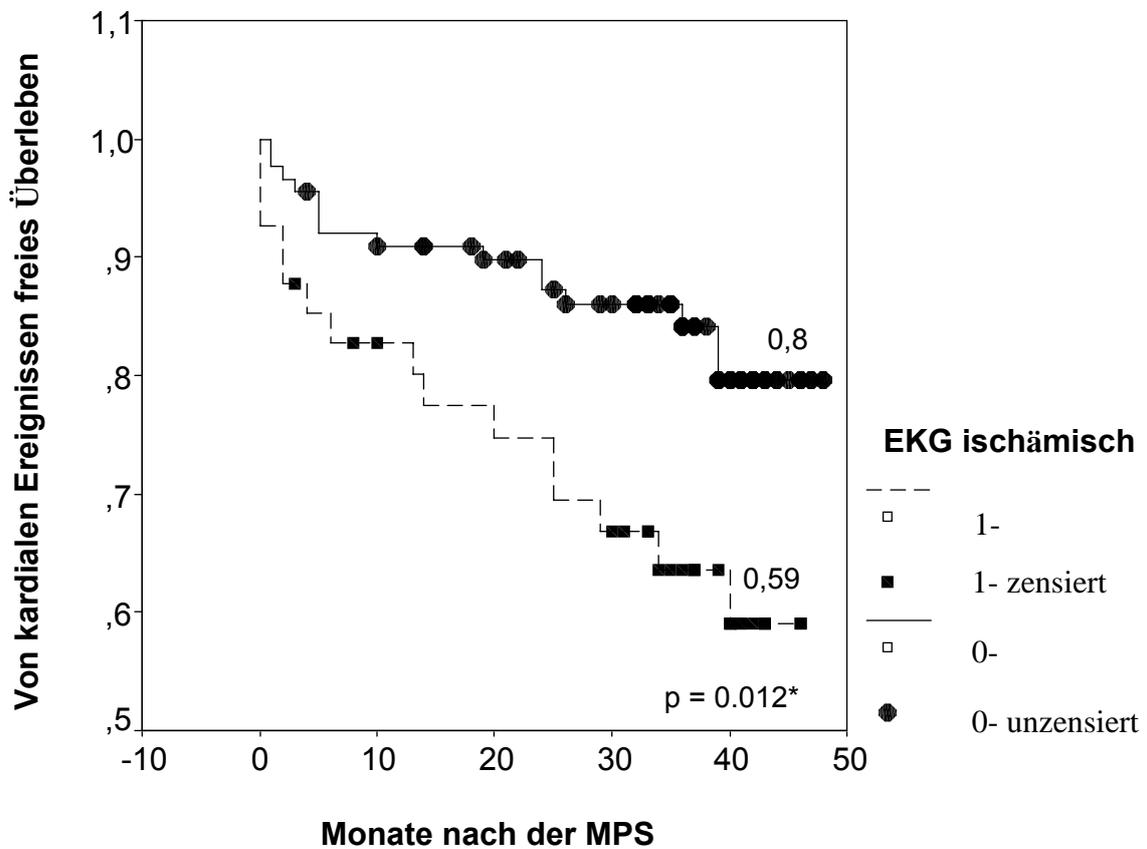
**Abbildung 1: Von kardialen Ereignissen freies Überleben in Bezug zu SSS**



**Legende, Abbildung 1:**

SSS: Summed Stress Score  
 MPS: Myokardperfusionsszintigraphie  
 \*: Log-Rank-Analyse

**Abbildung 2: Von kardialen Ereignissen freies Überleben in Bezug zu einem ischämischen EKG**



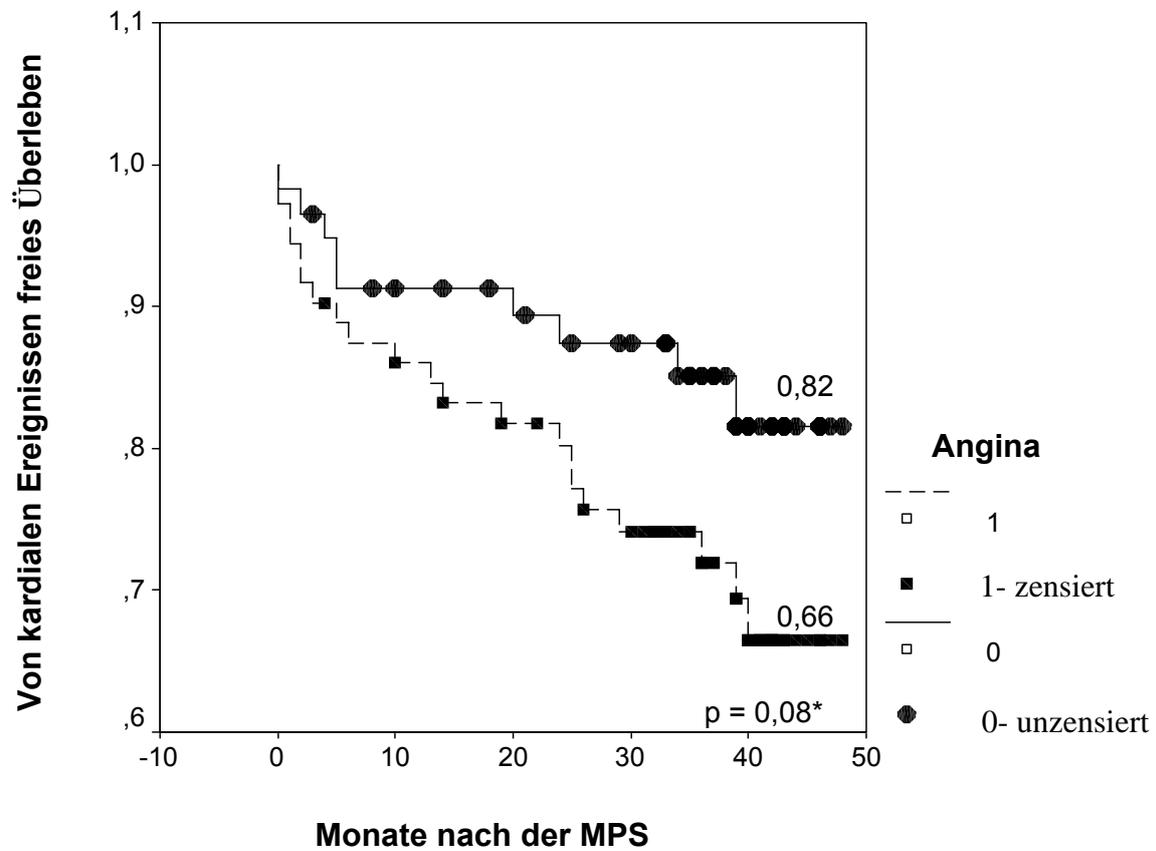
**Legende, Abbildung 2:**

MPS: Myokardperfusionsszintigraphie

EKG: Elektrokardiogramm

\*: Log-Rank-Analyse

**Abbildung 3: Von kardialen Ereignissen freies Überleben in Bezug zu Angina pectoris**



**Legende, Abbildung 3:**

MPS: Myokardperfusionsszintigraphie

\*: Log-Rank-Analyse

## 6. Diskussion

Das klinische Management von älteren Patienten mit bekannter oder vermuteter KHK ist oft problematisch. Die Risiko-Nutzen-Abschätzung für viele kardiale Interventionen, z.B. ACVB oder PTCA, unterscheidet sich bei älteren und jüngeren Patienten signifikant. Bei älteren Patienten ist die Risikoabschätzung wichtiger einzuordnen, um unnötige Überweisungen zu potentiell gefährlichen Prozeduren zu verhindern (Amanullah et al., 1996). Obwohl frühere Studien zu der Myokardszintigraphie für die Entdeckung von myokardialen Perfusionsdefiziten ältere Patienten eingeschlossen haben, waren wenige Untersuchungen ausschließlich auf ein älteres Patientenkollektiv fokussiert, insbesondere in Bezug auf die prognostische Aussagekraft der MPS bezüglich der Überweisung zur frühen Herzkatheteruntersuchung und auftretender kardialer Ereignisse während des Follow Up. Eine kleine Anzahl von früher publizierten Studien mit einem Patientenkollektiv in einem Hauptalter von 65 bis 72 Jahren deutet an, dass die Belastungstestung und die Myokardperfusionbildgebung das Ergebnis bei dieser Hochrisikostudienpopulation vorhersagen können (Hilton et al., 1992; Steingart et al., 2002; Iskandrian et al., 1988; Goraya et al., 2000).

Goraya et al. zielten bei ihrer Untersuchung ausschließlich auf die prognostische Bedeutung der fahrradergometrischen Belastungsuntersuchung bei ihrem Patientenkollektiv ab. In dieser Studie wurden 2593 Patienten jünger als 65 Jahre und 514 im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen. Die Patienten wurden zwischen 1987 und 1989 ausschließlich fahrradergometrisch untersucht, wobei bei den älteren Patienten die Untersuchung häufiger zur Evaluierung einer bekannten KHK erfolgte. Die durchschnittliche Follow Up-Periode dauerte  $6.3 \pm 2.0$  Jahre. Es wurde herausgefunden, dass die erreichte Ausbelastung bei der fahrradergometrischen Belastungsuntersuchung eine Vorhersagekraft für das Auftreten kardialer Ereignisse und Tod in beiden Altersgruppen lieferte. Diese Ergebnisse bestätigen, dass die fahrradergometrische Belastungsuntersuchung seit vielen Jahren ihre Berechtigung in der Basisdiagnostik bei bekannter oder vermuteter KHK besitzt. Möglicherweise aufgrund des Alters der Untersuchungsdaten fehlt jedoch der Bezug zu heute aktuellen diagnostischen Schritten, z.B. Durchführung einer Myokardszintigraphie, die im Falle pathologischer ergometrischer Belastungsuntersuchungen folgen sollten.

Vorliegende Studien bestätigen die prognostische Wertigkeit der Myokardszintigraphie. Hier wurden Patienten höheren Alters anhand ihrer Resultate in der myokardszintigraphischen Stressuntersuchung in Risikogruppen mit einer unterschiedlichen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten kardialer Ereignisse eingestuft.

Hilton et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie 120 Patienten im Alter von 70 Jahren und älter bezüglich der prognostischen Wertigkeit der Stress-Myokardperfusionsszintigraphie mit Thallium-201. Die Belastungsuntersuchung erfolgte durch ein Fahrradergometer. Hier wurde gezeigt, dass die Perfusionsdefizite in der MPS und der erreichte Belastungsgrad in der Stressuntersuchung eine Einteilung von 64% dieser Patienten in eine Hochrisiko- oder Niedrigrisikogruppe zuließen, bei denen die Raten, ein kardiales Ereignis zu entwickeln, über 15% bzw. unter 1% lagen (Hilton et al., 1992).

Auch Iskandrian et al. untersuchten in ihrer prospektiven Studie 446 Patienten mit Verdacht auf bzw. bekannter KHK bezüglich ihrer Prognose, ein kardiales Ereignis zu entwickeln, auf dem Boden von Stress-Myokardperfusionsszintigraphieresultaten mit Thallium-102. Die Belastungsuntersuchung erfolgte durch ein Fahrradergometer. Das Alter der Patienten lag jedoch mit durchschnittlich 65 Jahren niedriger. Auch in dieser Studie wurde bestätigt, dass abhängig von Perfusionsdefiziten in der MPS, die Wahrscheinlichkeit, kardiale Ereignisse zu entwickeln, steigt. Patienten mit einem unauffälligen Befund in der Myokardperfusionsszintigraphie hatten mit weniger als 1% ein geringes Risiko, ein kardiales Ereignis zu entwickeln, Patienten mit Multigefäßauffälligkeiten in der MPS besaßen ein Risiko von 13% eines kardialen Ereignisses. Der durchschnittliche Follow Up-Zeitraum betrug zwei Jahre.

Bei beiden genannten Untersuchungen haben keine pharmakologischen Stressuntersuchungen stattgefunden. Somit fiel im Gegensatz zu unserer Studie der Anteil der Patienten heraus, der beispielsweise aus physischen Gründen nicht ergometrisch untersucht werden konnte.

Der einzigartige Aspekt dieser Studie ist die Bemessung von zwei Aspekten: Zum einen die Auswirkung des myokardialen Perfusions-SPECT mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI auf das spätere Management, das heißt die Überweisung zur frühen Herzkatheteruntersuchung, und zum anderen die Risikoeinschätzung für ein kardiales Ereignis bei älteren Patienten in einem Hauptalter von beinahe 75 Jahren. Die multivariable logistische Regressionsanalyse von mehreren klinischen und

myokardszintigraphiebezogenen Variablen zeigte, dass pathologische SSS und SDS zusammen mit einer KHK in der Vorgeschichte die stärksten unabhängigen Vorzeichen für eine Überweisung zu einer frühen Koronarangiographie nach einer Myokardszintigraphie waren. Des Weiteren zeigte sich bei Patienten mit pathologischem SSS verglichen zu Patienten mit normalem MPS-Scan eine signifikant höhere Inzidenz kardialer Ereignisse während des Follow Up.

Dies war aufgrund der Untersuchungen von Amanullah et al. und Hachamovitch et al. zu erwarten. In beiden Studien wurde eine höhere Rate von Überweisungen zur Herzkatheterisierung aufgezeigt.

Amanullah et al. untersuchten mittels Myokardperfusionsszintigraphie 1006 Patienten im Alter von 80 Jahren und älter, wobei die Belastungsuntersuchung entweder pharmakologisch oder fahrradergometrisch erfolgte. Das Ausmaß und die Schwere der Reversibilität in der MPS und das endgültige Bildresultat waren in dieser Studie die zwei stärksten Vorzeichen für die Überweisung zu einer Koronarangiographie und zu einer Revaskularisationsmaßnahme.

In der Studie von Hachamovitch et al. wurden 10627 Patienten im Alter zwischen 55 und 76 Jahren ohne vorherigen Myokardinfarkt und ohne vorherige Revaskularisationsmaßnahme mittels Myokardperfusionsszintigraphie untersucht, die Belastungsuntersuchung erfolgte entweder durch ein Fahrradergometer oder durch die intravenöse Gabe von Adenosin. Die Follow Up-Phase dauerte durchschnittlich  $1.9 \pm 0.6$  Jahre. Hier waren eine induzierbare myokardiale Ischämie und Symptome einer Angina pectoris die sichersten Vorzeichen für die Überweisung zu einer frühen Revaskularisationsmaßnahme. Im Vergleich zu unserer Untersuchung war bei dieser Studie das durchschnittliche Patientenalter niedriger, außerdem wurden Patienten mit einem Myokardinfarkt oder einer Revaskularisationsmaßnahme in der Vorgeschichte ausgeklammert. Somit wurden kardial schwerer erkrankte und alte Patienten weniger berücksichtigt, die auch im Hinblick auf eine zu diagnostizierende und zu behandelnde KHK möglicherweise seltener Angina-Symptomatik angeben und eher asymptomatisch bleiben.

Ebenso hatten mehrere bereits veröffentlichte Studien über den prognostischen Wert der pathologischen Myokardszintigraphie-Resultate bezüglich auftretender kardialer Ereignisse und einer kürzeren von kardialen Ereignissen freien Überlebenszeit berichtet (Amanullah et al., 1996; Hilton et al., 1992; Steingart et al., 2002; Iskandrian et al., 1988; Hachamovitch et al., 2003; Gentile et al., 2001; Valeti et al., 2005; Shaw

and Miller 1994; Jain et al., 1999). Fast alle dieser Studien wurden jedoch bei jüngeren Patientenkollektiven durchgeführt.

Auch Gentile et al. schlossen in ihre Studie 132 Patienten in einem jüngeren Alter von über 65 Jahren ein, die zwischen 1990 und 1998 aufgrund eines kardialen Ereignisses in einem Krankenhaus aufgenommen worden waren. Patienten mit einem Herzinfarkt oder einer Revaskularisationsmaßnahme in der Vorgeschichte wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen, so dass möglicherweise schwerer erkrankte und wahrscheinlich ältere Patienten weniger berücksichtigt wurden. Bei allen Patienten wurden ein Belastungs-EKG, eine Myokardszintigraphie mit Thallium-201 und eine Koronarangiographie durchgeführt. Für die Untersuchungsverfahren Belastungs-EKG und Myokardszintigraphie sowie die Korrelation mit dem Ausmaß der KHK wurde eine hohe Sensitivität festgestellt, hierbei zeigte sich eine lineare Beziehung zwischen der Anzahl der betroffenen Herzkranzgefäße und dem Anstieg der Sensitivität in der Belastungsuntersuchung. Die Myokardszintigraphie mit Thallium-201 war dem EKG bezüglich der Vorhersagbarkeit für die Wahrscheinlichkeit eines auftretenden kardialen Ereignisses überlegen. Patienten mit normalen myokardszintigraphischen Aufnahmen hatten ein niedriges Risiko für ein zukünftiges kardiales Ereignis, während Patienten mit pathologischen Myokardszintigraphieresultaten ein verhältnismäßig hohes Risiko hierfür aufwiesen.

Shaw und Miller berichteten über ein bezüglich des Alters unserer Studie ähnliches Patientenkollektiv. In ihrer Studie wurden 468 Patienten im Alter von über 70 Jahren myokardszintigraphisch mit Thallium-201 untersucht, die Belastungsuntersuchung erfolgte entweder fahrradergometrisch oder pharmakologisch. Die Patienten wurden über eine mindestens zwei Jahre dauernde Follow Up-Phase im Hinblick auf die Entwicklung eines kardialen Ereignisses (kardial bedingter Tod, Myokardinfarkt, koronare Revaskularisationsmaßnahme) verfolgt. In dieser Untersuchung wurde herausgestellt, dass die Resultate der Myokardperfusionsszintigraphie hoch prädiktiv für das Auftreten kardialer Ereignisse im Alter waren. Das Vorhandensein einer pathologischen myokardszintigraphischen Belastungsuntersuchung, eine signifikante ST-Streckensenkung von mehr als 2 mm im EKG, ein vorheriger Myokardinfarkt oder eine Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte waren die größten Risiken für einen kardial bedingten Tod und einen nichtfatalen Myokardinfarkt. Ein normales Myokardszintigraphieresultat war unabhängig von einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte assoziiert mit einer deutlich besseren Überlebensrate.

In der aktuellen Untersuchung war eine KHK in der Vorgeschichte signifikant assoziiert mit pathologischen Ergebnissen der Myokardszintigraphie, welche die funktionelle Relevanz und die klinische Signifikanz bekannter Koronararterienstenosen anzeigte.

Die Myokardszintigraphie kann bei bekannter oder vermuteter KHK insbesondere durch einen pathologischen SSS eine Aussage zu den funktionellen Begebenheiten machen. Ein pathologischer SSS hatte eine hohe funktionale Relevanz bei einer bekannten oder vermuteten Koronararterienstenose. Dieser war im Gegensatz zu einer positiven Anamnese für KHK unabhängig mit dem Auftreten von kardialen Ereignissen und mit einer myokardialen Revaskularisationsmaßnahme während des Follow Up assoziiert.

Weiterhin hatten Patienten mit pathologischem SSS eine signifikant kürzere Überlebenszeit ohne ein auftretendes kardiales Ereignis im Vergleich zu Patienten mit normalen Resultaten der Myokardszintigraphie. Dies stimmt mit bereits veröffentlichten Studien überein, die zeigen konnten, dass Patienten mit pathologischen Ergebnissen in der Myokardszintigraphie an einem erhöhten Risiko für das Auftreten kardialer Ereignisse, wie z.B. Myokardinfarkt, leiden (Hilton et al., 1992; Steingart et al., 2002; Iskandrian et al., 1988; Gentile et al., 2001; Valeti et al., 2005; Shaw and Miller 1994).

Valeti et al. schlossen in ihre retrospektive Studie 247 Patienten im Alter von 75 Jahren und älter ein, bei denen eine Thallium-201-Myokardszintigraphie mit fahrradergometrischer Belastung durchgeführt worden war. Die Follow Up-Periode betrug im Schnitt 6.4 Jahre. Der SSS war assoziiert mit kardialem Tod. Durch den SSS konnten die meisten Patienten in eine Gruppe mit niedrigem oder hohem Risiko für kardiale Ereignisse eingeteilt werden. Hierbei hatten die Patienten der Niedrigrisikogruppe eine jährliche kardial bedingte Mortalität von 0,8%, die zu der Hochrisikogruppe gehörenden Patienten von 5,8%.

Die Gruppe der Patienten, die aufgrund gesundheitlicher Einschränkungen im Rahmen einer MPS ausschließlich pharmakologisch belastet werden können, wurden in dieser Untersuchung jedoch nicht berücksichtigt. Da der Untersuchungszeitraum bereits in den Jahren 1989 bis 1991 lag, sind möglicherweise aufgrund der Fortschritte in der medikamentösen Therapie die Zahlen der kardialen Ereignisse nicht auf die heutige Zeit übertragbar.

Obwohl die Angina pectoris auch ein unabhängiges Anzeichen für das Auftreten eines kardialen Ereignisses war, konnte hierfür interessanterweise keine signifikante Assoziation mit einer Verkürzung der ereignisfreien Überlebenszeit im Vergleich zu einem ischämischen EKG und einem pathologischen SSS nachgewiesen werden. Wie bereits oben erwähnt, hatten beide pathologischen Myokardszintigraphie-Scores ein höheres Risiko für eine frühe Herzkatheterisierung als eine Angina pectoris. Zwischen der klinischen Variable Angina pectoris und den Ergebnissen der Myokardszintigraphie konnten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge gefunden werden.

Dies deutet darauf hin, dass die Bedeutung klinischer Symptome- bezogen auf die weiterführende kardiale Diagnostik bei älteren Patienten- verglichen zu myokardszintigraphisch aufgedeckten myokardialen Perfusionsdefiziten weniger signifikant ist. Die Ergebnisse der Koronarangiographien deuten einen geeigneten Screeningprozess basierend auf nichtinvasiven Untersuchungsergebnisse bei der Myokardszintigraphie an. Im Vergleich zur Angina pectoris war der pathologische SSS zusammen mit einer positiven Anamnese für KHK ein unabhängiges Vorzeichen für eine signifikante Koronararterienstenose bei Patienten, die zu einer frühen Herzkatheterisierung überwiesen wurden. Obwohl die Überweisungsrate zu einer frühen koronarangiographischen Untersuchung bei Patienten mit pathologischen Resultaten in der Myokardszintigraphie signifikant höher war, lag die Überweisungsrate trotzdem nur bei 36,8%. Außerdem wurden von Patienten mit pathologischem SSS nur 52,9% zur Koronarangiographie überwiesen. Diese relativ niedrige Überweisungsrate zur Koronarangiographie in unserem Studienkollektiv von älteren Patienten mag in anderen Faktoren, wie dem hohen Vorkommen von Begleiterkrankungen, begründet liegen.

## 7. Studienlimitationen

Alle myokardszintigraphischen Untersuchungen in der aktuellen Serie von Patienten wurden von erfahrenen Beobachtern durchgeführt. Sie verwandten zur visuellen Interpretation, wie zuvor beschrieben, eine standardisierte semiquantitative Methode (Hachamovitch et al., 1995, 1998; Sharir et al., 2001). Trotzdem stellen die subjektive Natur dieser Analyse und ihre Abhängigkeit von der Erfahrung der Beobachter– in Betrachtung der Extrapolation unserer Ergebnisse verglichen zu denen anderer Gruppen– eine Limitierung dar. Eine weitere Limitierung unserer Studie stellt das relativ kleine Patientenkollektiv dar, welche die Verallgemeinerung unserer Ergebnisse erschwert. Dieses führte auch dazu, dass eine weitergehende Analyse der verschiedenen Grade von pathologischen Myokardszintigraphie-Scores (das heißt leicht, mittel und schwer abnormale Score-Resultate) mit Rücksicht auf die verschiedenen Ergebnisvariablen nicht vernünftig schien. Daher wurden verschiedene Grade von Myokardszintigraphie-Scores im Studienprotokoll angegeben, sie erscheinen jedoch nicht in den multivariablen Regressionsanalysen der aktuellen Untersuchung. Unser Patientenkollektiv wurde aus einer Gruppe von Patienten ausgewählt, die zur Durchführung einer Myokardszintigraphie überwiesen worden waren. Wir können nicht ausschließen, dass durch diesen Weg der Überweisung eine Selektion der Bias stattgefunden hat. Dennoch sind diese Patienten typisch für solche, die in ein öffentliches Krankenhaus in einer großstädtischen Gegend überwiesen werden. Daher sollten die Resultate der vorliegenden Studie auf solche Umstände anwendbar sein.

## 8. Zusammenfassung

Aufgrund des Alterns der Population wird das Krankheitsvorkommen, speziell im Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen, zugunsten älterer Patienten verschoben. Ältere Patienten sind seit einigen Jahren in den Studien über KHK unterrepräsentiert (Valeti et al., 2005; Gurwitz et al., 1992; Lee et al., 2001). Die Untersuchung und das Management dieser Patienten wird üblicherweise mit Hilfe von Studien an Männern mittleren Alters durchgeführt (Valeti et al., 2005). Obwohl ACC/AHA ergometrische Testungen als initiale nichtinvasive Methode zur Beurteilung von KHK bei Patienten mit normalem oder fast normalem Ruhe-EKG empfehlen, wurde von Valeti et al. in einer Studie zu älteren Patienten nachgewiesen, dass die Myokardszintigraphie effizienter ist und eine genauere Risikoeinschätzung zulässt (Valeti et al., 2005; Gibbons et al., 2004, 2003). Sowohl diese Schlussfolgerungen als auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstreichen den Nutzen der nichtinvasiven diagnostischen Methode Myokardszintigraphie im Gegensatz zu invasiven diagnostischen und/oder therapeutischen Interventionen.

Die diagnostische Wertigkeit der MPS bei Patienten älter als 70 Jahre wurde bestätigt, da pathologische Resultate in der Myokardszintigraphie unabhängige Vorzeichen einerseits für eine signifikant höhere Überweisungsrate zu einer frühen Herzkatheteruntersuchung und andererseits für hierdurch diagnostizierte signifikante Koronarstenosen waren.

Des Weiteren besitzen pathologische Ergebnisse der Myokardszintigraphie, ausgedrückt als semiquantifizierte Auswertung mittels verschiedener Scores [Summed Stress Score (SSS), Summed Difference Score (SDS); Summed Rest Score (SRS)] eine hohe Vorhersagekraft für das Auftreten kardialer Ereignisse und die Verkürzung der von kardialen Ereignissen freien Überlebenszeit. So waren ein pathologischer SSS (Odds ratio; OR: 4,4) und SDS (OR: 5,5) neben einer Angina pectoris-Symptomatik (OR: 2,6) oder einer KHK-Anamnese des Patienten (OR: 14,8) unabhängige Prädiktoren für eine notwendige, frühzeitige Koronarangiographie. Darüber hinaus waren ein pathologischer SSS (OR: 7,4) und eine KHK-Anamnese (OR: 11,7) unabhängig mit einem erhöhten Risiko für pathologische Angiographiebefunde assoziiert. Ein pathologischer SSS (OR: 3,3), Angina pectoris (OR: 2,7) und ein Ischämie-EKG (OR: 3,0) waren zudem unabhängige Prädiktoren für neu aufgetretene kardiale Ereignisse während des Follow Up. Patienten mit einem pathologischen SSS ( $p = 0.005$ ) und einem Ischämie-EKG ( $p = 0.012$ ) hatten

eine signifikant niedrigere Inzidenz eines Follow Up ohne neu aufgetretene kardiale Ereignisse. Aufgrund dieser Daten macht ein pathologisches Resultat der Myokardszintigraphie, speziell in der Hochrisikogruppe der in dieser Studie beobachteten älteren Patienten, eine weitergehende Untersuchung der KHK notwendig.

Wenn diese Ergebnisse in zukünftigen prospektiven Studien mit größeren Studienkollektiven bestätigt werden können, mag sich die Myokardszintigraphie als die initiale Methode zur kardialen Belastungsuntersuchung bei älteren Patienten herausstellen. Andererseits könnten bei älteren Patienten mit normalen Ergebnissen in der Myokardszintigraphie invasive diagnostische Maßnahmen, welche mit einem höheren Risiko an Nebenwirkungen einhergehen und von den Patienten nicht gut toleriert werden, vermieden werden.

## 9. Fallstudien

### Patient 1

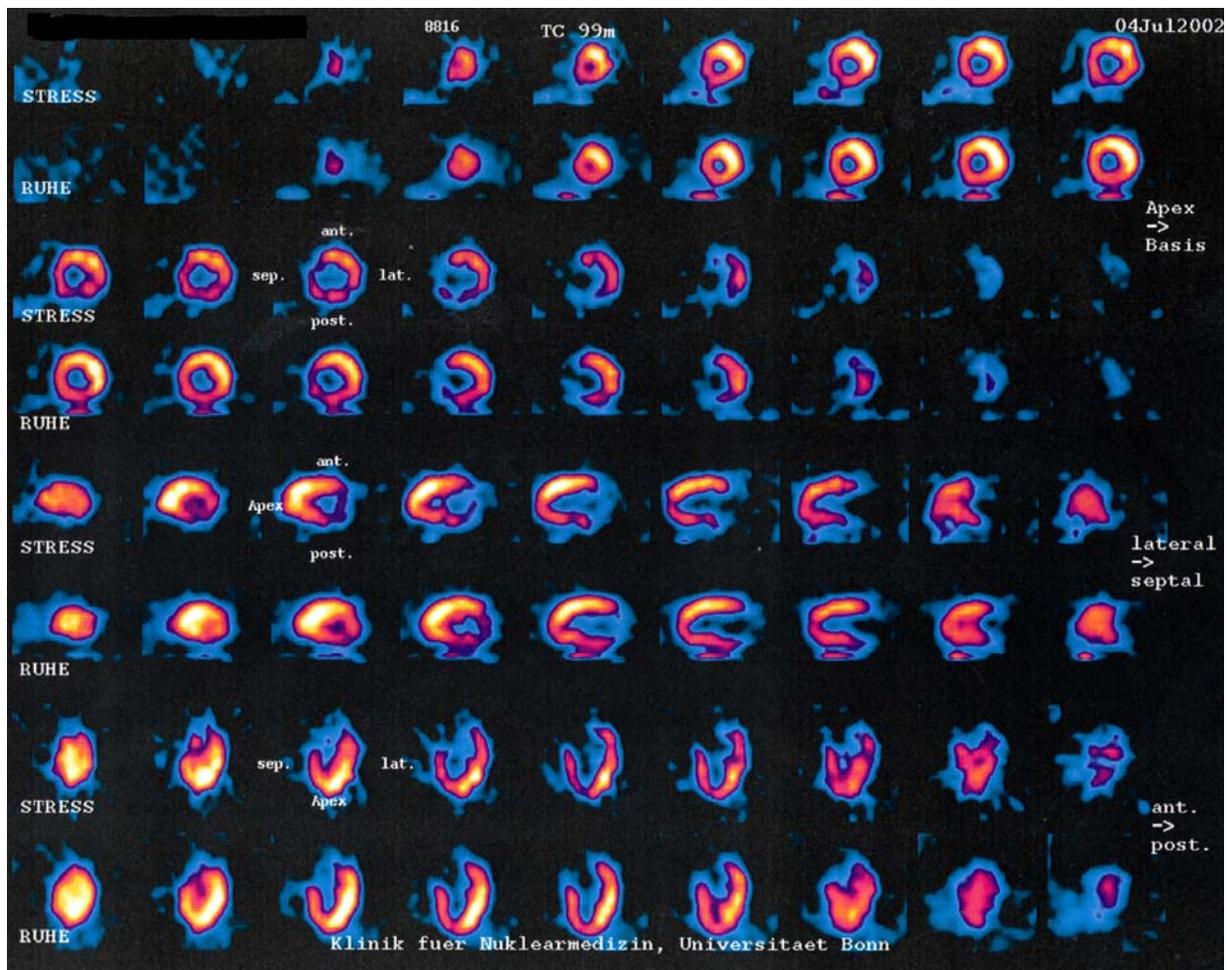
Alter: 74 Jahre

Geschlecht: männlich

Datum der MPS: 04.07.2002

Anamnese: Seit 8 Wochen bestehende belastungsabhängige retrosternale Schmerzen mit Ausstrahlung zur rechten Schulter

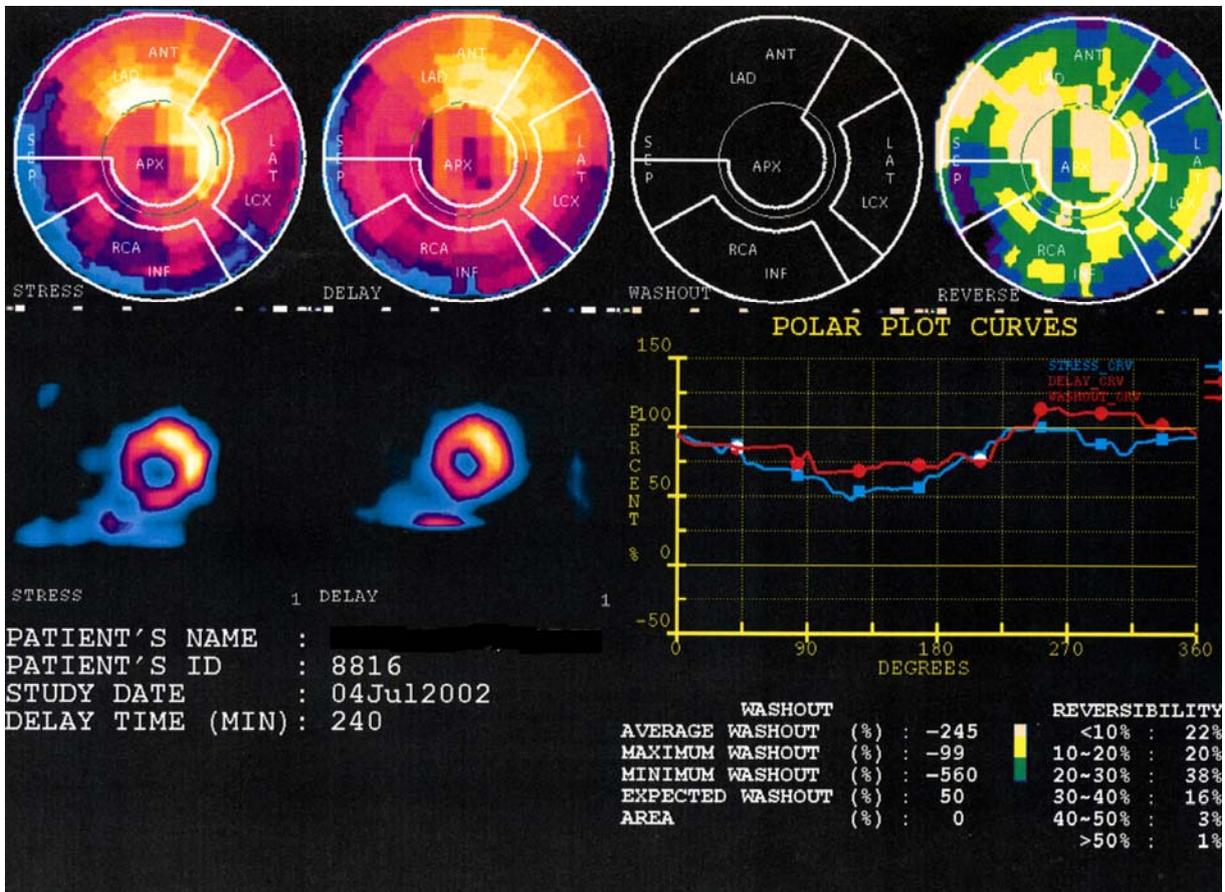
**Abbildung 4: Myokardszintigraphie des Patienten 1; Kurzachsen- sowie vertikale und horizontale Langachsentsomogramme**



**Legende, Abbildung 4:**

sep.: septal  
 ant.: anterior  
 post.: posterior  
 lat.: lateral  
 TC99m: <sup>99m</sup>Techneium

**Abbildung 5: Semiquantitative Auswertung der Myokardszintigraphie des Patienten 1**



**Legende, Abbildung 5:**

Delay:	Verzögerung
Washout:	Auswaschphase
Average:	Mittelwert
Expected:	erwartet
Reverse:	Umkehrung
Reversibility:	Reversibilität
Area:	Bereich
ANT:	anterior
LAD:	linke Koronararterie
LAT:	lateral
APX:	Apex
RCA:	rechte Koronararterie
INF:	inferior
LCX	Ramus circumflexus
SEP:	septal

Resultate der MPS: Myokardischämie im Bereich von Septum und Herzspitze, der basisnahen Seitenwand sowie der mittleren und basisnahen Hinterwand, vereinbar mit einer koronaren Mehrgefäßerkrankung.

Score-Resultate (Semiquantitative Auswertung):

SSS: 8

SDS: 6

SRS: 2

Follow Up: Koronarangiographie und Revaskularisation der hochgradigen RCX-Stenose mittels PTCA und Stent 12 Tage nach MPS.  
Erneute Revaskularisationsmaßnahme 379 Tage nach MPS.

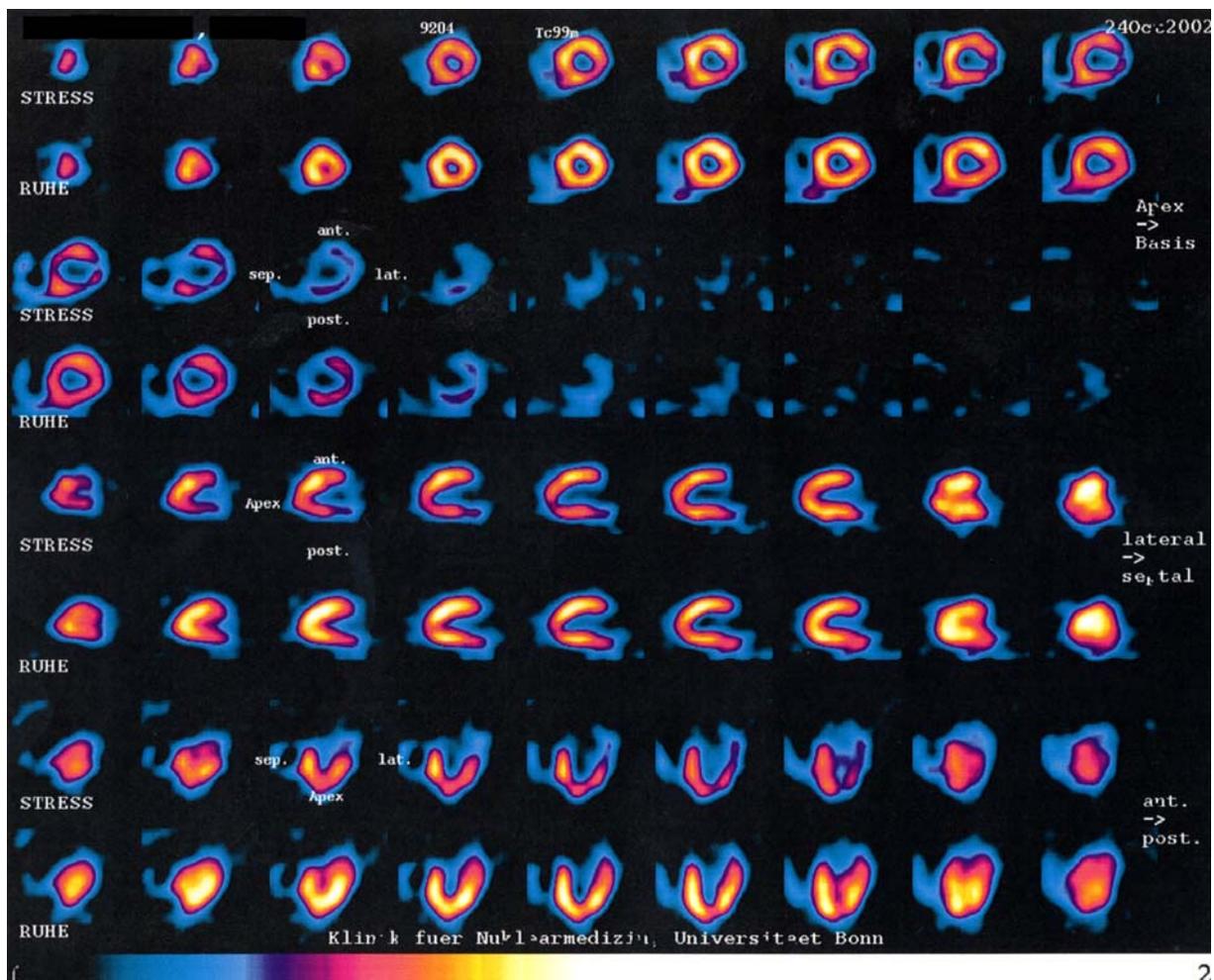
Patient 2

Alter: 76 Jahre

Geschlecht: weiblich

Datum der MPS: 24.10.2002

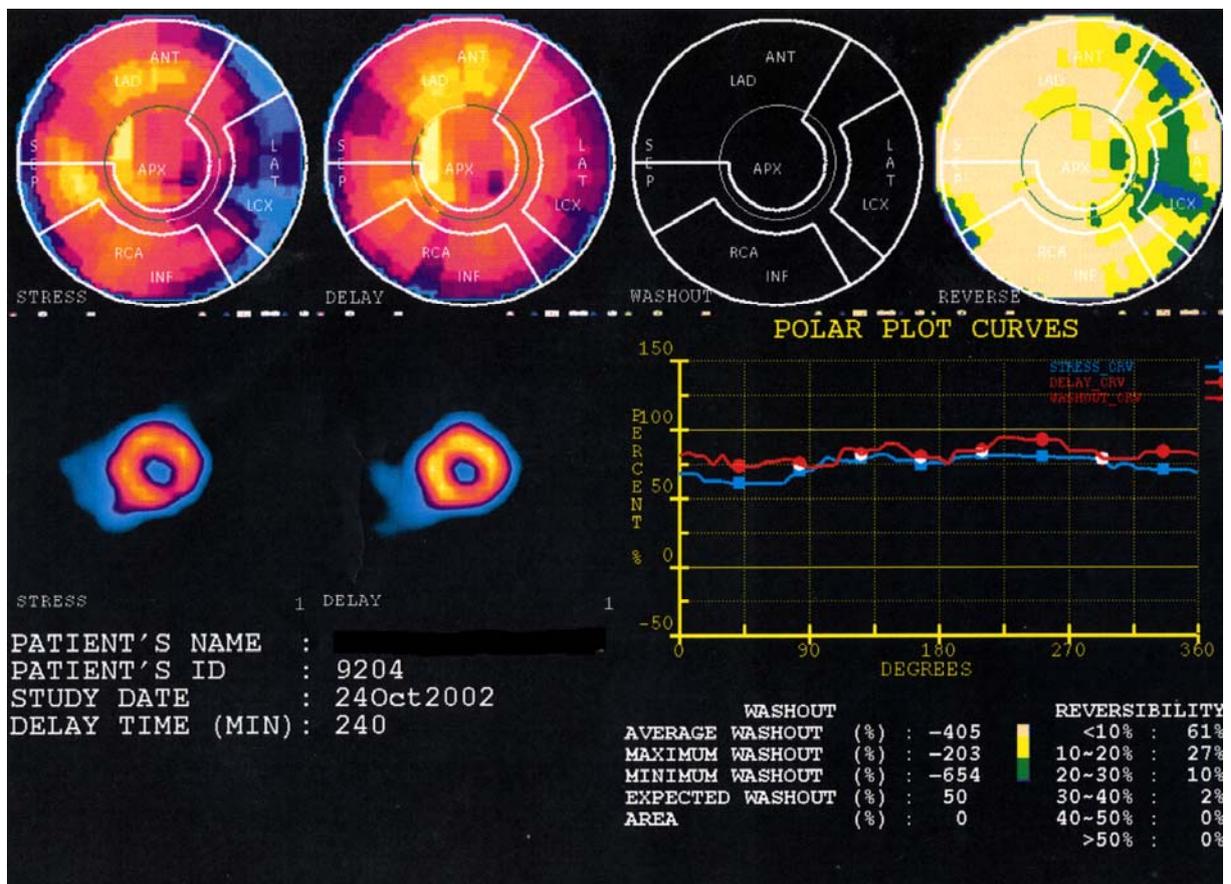
Anamnese: Seit einem Monat verstärkte Belastungsdyspnoe und retrosternales Engegefühl.

**Abbildung 6: Myokardszintigraphie des Patienten 2; Kurzachsen- sowie vertikale- und horizontale Langachsentsomogramme**

### Legende, Abbildung 6:

sep.: septal  
 ant.: anterior  
 post.: posterior  
 lat.: lateral  
 TC99m:  $^{99m}\text{Tc}$ Technetium

**Abbildung 7: Semiquantitative Auswertung der Myokardszintigraphie des Patienten 2**



**Legende, Abbildung 7:**

Delay:	Verzögerung
Washout:	Auswaschphase
Average:	Mittelwert
Expected:	erwartet
Reverse:	Umkehrung
Reversibility:	Reversibilität
Area:	Bereich
ANT:	anterior
LAD:	linke Koronararterie
LAT:	lateral
APX:	Apex
RCA:	rechte Koronararterie
INF:	inferior
LCX	Ramus circumflexus
SEP:	septal

Resultate der MPS: Szintigraphisch Nachweis einer reversiblen belastungsinduzierten Ischämie von lateral über postero-lateral bis zur angrenzenden Hinterwand (Territorien des Ramus circumflexus). Kein Nachweis größerer transmuraler Myokardnarben.

Score-Resultate (Semiquantitative Auswertung):

SSS: 16

SDS: 15

SRS: 1

Follow Up: Revaskulariationsmaßnahme 1085 Tage nach MPS.

**10. Literaturverzeichnis**

- (1) Amanullah AM, Kiat H, Hachamovitch R, Cabico A, Cohen I, Friedman JD, Berman DS. Impact of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography on referral to catheterization of the very elderly. Is there evidence of gender-related referral bias? *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 680-686
- (2) Aßmus B, Walter DH, Britten MB, Fichtlscherer S, Auch-Schweik W, Zeiher AM, Schächtinger V. Koronare Stentimplantation bei alten Patienten. Akutergebnisse und Langzeitverlauf. *Z Kardiol* 2003; 92: 633-640
- (3) Berman DS, Hachamovitch R, Shaw LJ, Friedman JD, Hayes SW, Thomson LEJ, Fieno DS, Germano G, Slomka P, Wong ND, Kang X, Rozanski A. Roles of Nuclear Cardiology, Cardiac Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance: Assessment of Patients with Suspected Coronary Artery Disease. *J Nucl Med* 2006; 47: 74-82
- (4) Berthold HK, Gouni-Berthold I, Bestehorn K, Böhm M, Krone W. Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland – ein Versorgungsparadoxon. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 13: 760-766
- (5) Black HR. Management of older hypertensive patients: is there a difference in approach? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003; 5: 11-16
- (6) Budoff MJ, Rasouli ML, Shavelle DM, Gopal A, Gul KM, Mao SS, Liu SH, McKay CR. Cardiac CT Angiography (CTA) and Nuclear Myocardial Perfusion Imaging (MPI)-A Comparison in Detecting Significant Coronary Artery Disease. *Acad Radiol.* 2007; 14: 252-257
- (7) Büll U, Schicha H, Biersack HJ, Knapp WH, Reiners C, Schober O. *Nuklearmedizin*. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 1999

- (8) Birg H. Dynamik der demographischen Alterung, Bevölkerungsschrumpfung und Zuwanderung in Deutschland. In: Bundeszentrale für politische Bildung, HRSG. Politik und Zeitgeschichte (B 20/2003). Bonn: Bundeszentrale für politische Bildung, 2003: 6-17
- (9) Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522-523
- (10) Classen M, Diehl V, Kochsiek K. *Innere Medizin*. München: Urban und Schwarzenberg, 1991
- (11) Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, Harris T, Field TS, Wallace RB, Berkman LF, Seeman TE, Glynn RJ, Hennekens CH, et al. HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA* 1995; 274: 539-544
- (12) Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM Jr., Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA (Writing Committee Members), Antmann EM, Smith SC Jr., Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Ornato JP (Task Force Members). ACC/AHA 2004 Guideline Update for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110: 340-437
- (13) Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, Valkema R, Reijs AEM, Krenning EP, Roelandt JRTC. Safety, hemodynamic profile, and feasibility of dobutamine stress technetium myocardial perfusion single-photon emission CT imaging for evaluation of coronary artery disease in the elderly. *Chest* 2000; 117: 649-656
- (14) Elser H. *Leitfaden Nuklearmedizin*. Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2003
- (15) Fleg JL. Diagnostic and prognostic value of stress testing in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 190-194

- (16) Gentile R, Vitarelli A, Schillaci O, Laganà B, Gianni C, Rossi-Fanelli F, Fedele F. Diagnostic accuracy and prognostic implications of stress testing for coronary artery disease in the elderly. *Ital Heart J* 2001; 2: 539-545
- (17) Giani G, Janka HU, Hauner H, Standl E, Schiel R, Neu A, Rathmann W, Rosenbauer J (Aktualisierung der ersten Auflage vom Juli 2000: Janka HU, Redaelli M, Gandjour A, Giani G, Hauner H, Michaelis D, Standl E. Epidemiologie und Verlauf des Diabetes mellitus in Deutschland. In: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinien DDG. Scherbaum WA, Lauterbach KW, Renner R, HRSG. 1. Auflage. Deutsche Diabetes-Gesellschaft, 2000
- (18) Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Fihn SD, Fraker TD Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Gibbons RJ, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC Jr, Committee Members and Task Force Members . ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice guidelines (Committee on the management of patients with chronic stable angina). *Circulation* 2003; 107: 149-158
- (19) Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark B, McCallister D, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL, Jr. (Committee Members), Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC, Jr. (Task Force Members). ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation*. 2002 Oct;106: 1883-1892
- (20) Goraya TY, Jacobsen SJ, Pellikka PA, Miller TD, Khan A, Weston SA, Gersh BJ, Roger VL. Prognostic value of treadmill exercise testing in elderly persons. *Ann Intern Med* 2000; 132: 862-870

- (21) Gottwik M, Zeymer U, Schneider S, Senges J. Zu viele Herzkatheteruntersuchungen in Deutschland? Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 2121-2124
- (22) Gurwitz JH, Col NF, Avorn J. The exclusion of the elderly and women from clinical trials in acute myocardial infarction. JAMA 1992; 268: 1417-1422
- (23) Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Bairey-Merz N, Cohen I, Cabico JA, Friedman JD, Germano G, Van Train KF, Diamond GA. Gender-related differences in clinical management after exercise nuclear testing. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1457-1464
- (24) Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico A, Friedman J, Diamond GA. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death, differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. Circulation 1998; 97: 535-543
- (25) Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Kang X, Germano G, Berman DS. Is there a referral bias against catheterization of patients with reduced left ventricular ejection fraction? Influence of ejection fraction and inducible ischemia on post-single-photon emission computed tomography management of patients without a history of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1286-1294
- (26) Hauner H, Köster I, von Ferber L. Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998 – 2001 Sekundäranalyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen/KV Hessen. Prevalence of diabetes mellitus in Germany 1998-2001. Dtsch med Wochenschr 2003; 128: 2632-2638
- (27) Hermann HJ. Nuklearmedizin. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2004
- (28) Herold G. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold, 2006

- (29) Hilton TC, Shaw LJ, Chaitman BR, Stocke KS, Goodgold HM, Miller DD. Prognostic significance of exercise thallium-201 testing in patients aged  $\geq 70$  years with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 45-50
- (30) Iskandrian AS, Heo J, Decoskey D, Askenase A, Segal BL. Use of exercise thallium-201 imaging for risk stratification of elderly patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; 61: 269-272
- (31) Jain S, Baird JB, Fischer KC, Rich MW. Prognostic value of dipyridamole thallium imaging after acute myocardial infarction in older patients. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 295-301
- (32) Karow T und Lang-Roth R. Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Köln: Thomas Karow, 2004
- (33) Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, Langerak SE, Weber OM, Pedersen EM, Schmidt M, Botnar RM, Manning WJ. Coronary Magnetic Resonance Angiography for the Detection of Coronary Stenoses. *N Engl J Med* 2001; 345: 1863-1869
- (34) Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: executive summary—a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003; 108: 1404–1418
- (35) Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 286:708-713

- (36) De Lorenzo A, Lima RSL, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR. Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 827-832
- (37) Matsumoto N, Sato Y, Suzuki Y, Yoda S, Kunimasa T, Kato M, Tadehara F, Lewin HC, Hyun MC, Saito S. Usefulness of rapid low-dose/high-dose 1-day 99mTc-sestamibi ECG-gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *Circ J* 2006; 70: 1585-1589
- (38) Ness J, Aronow WS, Ahn C. Risk factors for coronary artery disease in old persons in an academic hospital-based geriatrics practice. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 437-439
- (39) Peterson ED, Jollis JB, Bebbchuk JD, DeLong ER, Muhlbaier LH, Mark DB, Pryor DB. Changes in mortality after myocardial revascularization in the elderly: the national Medicare experience. *Ann Intern Med* 1994; 121: 919-927
- (40) Psirropoulos D, Efthimiadis A, Boudonas G, Papadopoulos I, Papadopoulos G, Ekklesiarchos D, Parthenis M, Constantinidis T, Lefkos N. detection of myocardial ischemia in the elderly versus the young by stress thallium-201 scintigraphy and its relation to important coronary artery disease. *Heart Vessels* 2002; 16: 131-136
- (41) Ricci M, Karamanoukian HL, Dancona G, Bergsland J, Salerno TA. On-pump and off-pump coronary artery bypass grafting in the elderly: predictors of adverse outcome. *J Card Surg.* 2001; 16: 458-466
- (42) Ropers D, Baum U, Pohle K, Anders K, Ulzheimer S, Ohnesorge B, Schlundt C, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S. Detection of Coronary Artery Stenoses With Thin-Slice Multi-Detector Row Spiral Computed Tomography and Multiplanar Reconstruction. *Circulation* 2003; 107: 664-666

- (43) Schicha H und Schober O. Nuklearmedizin. Basiswissen und klinische Anwendung. Stuttgart: Schattauer, 2003
- (44) Schulman SP, Fleg JL. Stress testing for coronary artery disease in the elderly. Clin Geriatr Med 1996; 12: 101-119
- (45) Sharir T, Germano G, Kang X, Lewin HC, Miranda R, Cohen I, Agafitei RD, Friedman JD, Berman DS. Prediction of Myocardial Infarction Versus Cardiac Death by Gated Myocardial Perfusion SPECT: Risk Stratification by the Amount of Stress-Induced Ischemia and the Poststress Ejection Fraction. J Nucl Med 2001; 42: 831-837
- (46) Shaw LJ, Miller DD. Noninvasive coronary risk stratification of elderly patients. Am J Geriatr Cardiol 1994; 3: 12-21
- (47) Siegenthaler W. Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Stuttgart-New York: Thieme, 1988
- (48) Silber S. Stress-Echokardiographie vs. Myokardszintigraphie, Vergleichende Wertigkeit bei koronarer Herzerkrankung. Herz 1996; 21: 136-141
- (49) Silber S, Borggrefe M, Böhm M, Hoffmeister HM, Dietz R, Ertl G, Heusch G. Positionspapier der DGK zur Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten freisetzenden Koronarstents (DES). Eine evidenzbasierte Analyse von 71 randomisierten Studien mit 28.984 Patienten. Der Kardiologe 2007; 1: 84-111
- (50) Steingart RM, Hodnett P, Musso J, Feuerman M. Exercise myocardial perfusion imaging in elderly patients. J Nucl Cardiol 2002; 9: 573-580
- (51) Stierle U und Niederstadt C. Klinikleitfaden Kardiologie. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer, 2003

- (52) Teo KK, Mitchell LB, Pogue J, Bosch J, Dagenais G, Yusuf S, on behalf of the HOPE Investigators. Effect of Ramipril in Reducing Sudden Deaths and Nonfatal Cardiac Arrests in High-Risk Individuals Without Heart Failure or Left Ventricular Dysfunction. *Circulation* 2004; 110: 1413-1417
  
- (53) Valeti US, Miller TD, Hodge DO, Gibbons RJ. Exercise single-photon computed tomography provides effective risk stratification of elderly men and elderly women. *Circulation* 2005; 111: 1771-1776
  
- (54) Vlaar PJ, Lennon RJ, Rihal CS, Singh M, Ting HH, Bresnahan JF, Holmes DR Jr. Drug-eluting stents in octogenarians: early and intermediate outcome. *Am Heart J*. 2008; 155: 680-686
  
- (55) Wang FP, Amanullah AM, Kiat H, Friedman JD, Berman DS. Diagnostic efficacy of stress technetium 99m-labeled sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in detection of coronary artery disease among patients over age 80. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 380-388
  
- (56) Wenger N. Octogenarians in the new millennium. *Am J Geriatr Cardiol* 2000; 9: 5-6
  
- (57) WHO-Regionalbüro für Europa. Highlights on health. Gesundheit im Schlaglicht: Deutschland 2004. Kopenhagen: Weltgesundheitsorganisation, 2006