

J. vom Dahl
G. Schulz
K.-C. Koch

Diagnostik der Myokardvitalität bei chronischer Myokardischämie mit nuklearmedizinischen Verfahren

Diagnosis of myocardial viability in chronic myocardial ischemia using nuclear techniques

Summary Non-invasive methods to identify absent or persistent myocardial viability have gained increasing importance in the therapeutic management and risk stratification of patients with ischemic left ventricular dysfunction. Myocardial scintigraphy using thallium-201 and positron emission tomography with metabolic imaging of myocardial glucose metabolism, using fluorine-18 fluoro-deoxyglucose, are

today the most widely used nuclear methods for the assessment of myocardial viability. Besides the prediction of reversible regional and global myocardial dysfunction following coronary revascularization, both methods have demonstrated the ability to identify patient subgroups who will benefit most with regard to cardiac prognosis and survival and those patients in whom coronary revascularization has a limited effect with regard to survival and cardiac events. This short review summarizes the clinical impact of both imaging modalities on today's diagnostic approach in patients with ischemic left ventricular dysfunction.

Key words myocardial viability – hibernation – coronary revascularization – left ventricular function – radioisotopes – tomography

Zusammenfassung Nichtinvasive Verfahren zur Vitalitätserkennung

haben in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung bei der Frage der präoperativen Risiko- und Nutzenabschätzung von koronarrevaskularisierenden Verfahren erhalten. An nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden haben sich im klinischen Alltag die Thallium-201-Myokardszintigraphie sowie die Positronen-Emissions-Tomographie mit Fluor-18-Fluorodeoxyglucose bewährt. Neben der Vorhersage der Reversibilität von regionalen Wandbewegungsstörungen und damit auch der globalen Ventrikelfunktion erlauben beide Methoden die Identifizierung von Patientenpopulationen, die hinsichtlich ihrer Prognose am meisten von revaskularisierenden Verfahren profitieren werden. Diese Übersicht faßt den derzeitigen klinischen Stellenwert beider Methoden bei der Diagnostik der Myokardvitalität in Regionen mit chronischer Ischämie zusammen.

Schlüsselwörter Myokardvitalität – Prognose – Koronarrevaskularisation – Ventrikelfunktion – Radionuklide

PD Dr. Jürgen vom Dahl (✉) · K.-C. Koch
Universitätsklinikum der RWTH
Medizinische Klinik I
Pauwelsstr. 30
52057 Aachen

G. Schulz
Klinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum der RWTH
Pauwelsstr. 30
52057 Aachen

Einleitung

Dank der modernen Therapiemöglichkeiten überleben heute mehr Patienten einen akuten Myokardinfarkt, präsentieren sich aber später mit wiederauftretender Angina pectoris-Symptomatik oder unter den Zeichen einer Herzinsuffizienz. Gleichzeitig nimmt die Zahl der Wiedereingriffe sowohl nach

Koronarangioplastie als auch nach aortokoronarer Bypassoperation zu. Diese Probleme betreffen eine zunehmend ältere Patientenpopulation, häufig mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion, auf dem Boden einer diffusen koronaren Herzkrankheit und entsprechend erhöhtem perioperativen Risiko. Demgegenüber ist der Erfolg, insbesondere der chirurgischen Koronarrevaskularisation, am größten bei Patienten

Tabelle 1 Ziele der nuklearmedizinischen Vitalitätsdiagnostik

Identifizierung vitaler Myozyten in akinetischen Regionen
↓
Erkennung ausreichend großer Myokardregionen mit der prinzipiellen Fähigkeit der Funktionsbesserung nach Koronarrevaskularisation
↓
Erkennung von Patienten mit zu erwartender globaler Funktionsbesserung
↓
Identifikation von Patienten mit prognostischem Benefit bzw. von Hochrisikopatienten

ten mit Hauptstammstenose oder Mehrgefäßerkrankung sowie eingeschränkter Pumpfunktion, da diese Patienten konservativ behandelt eine ungünstige Prognose haben (61). Der präoperativen Vitalitätsdiagnostik kommt somit für die Indikationsstellung und Risikoabschätzung für revaskularisierende Maßnahmen große Bedeutung zu, wobei die Zielsetzung diagnostischer Verfahren über die Prädiktion der Reversibilität von Wandbewegungsstörungen hinausgeht (Tabelle 1).

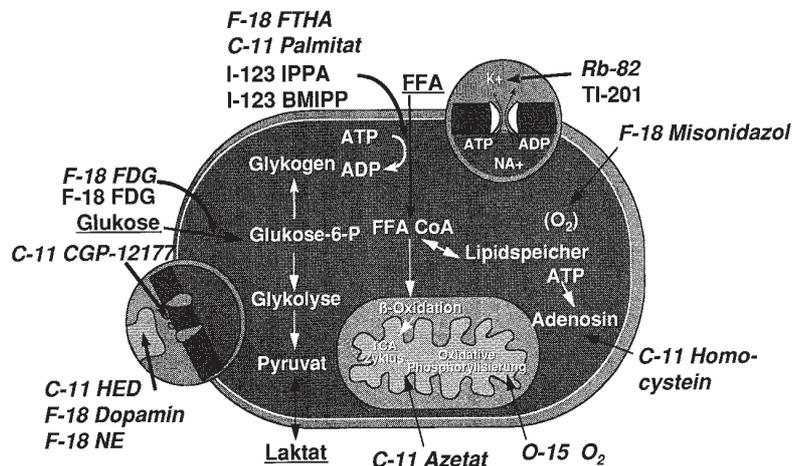
Koronarmorphologie und Ausmaß der angiographischen oder echokardiographischen Wandbewegungsstörung unter Ruhebedingungen lassen kein definitives Urteil über die Myokardvitalität zu. Nichtinvasive Untersuchungsmethoden, die zusätzliche Erkenntnisse über die Myokardvitalität liefern, sind daher in den Mittelpunkt des klinischen Interesses gerückt. Eine intakte Funktion des Sarkolemm, um elektrochemische Gradienten über der Zellmembran aufrechtzuer-

halten, sowie eine erhaltene metabolische Reserve, um energiereiche Phosphate zu generieren, sind Mindestanforderungen, um ein zelluläres Überleben zu sichern. Diese Prozesse erfordern eine Basisperfusion, um erforderliche Substrate anzuliefern und andererseits Stoffwechselprodukte zu eliminieren. Der Einsatz unterschiedlicher radioaktiver Tracer ermöglicht es, diese einzelnen Abläufe zu erfassen und z.T. auch zu quantifizieren (Abb.1).

In der Klinik haben sich in den letzten Jahren zwei nuklearmedizinische Verfahren etabliert, um die Frage der erhaltenen oder fehlenden Vitalität in Regionen myokardialer Dysfunktion zu untersuchen: die Myokardszintigraphie mit Thallium-201 Thalliumchlorid (Tl-201), überwiegend als tomographische Untersuchung (SPECT) durchgeführt, und die Untersuchung der Glukoseaufnahme des Myokards mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit Fluor-18 Fluoro-2-deoxy-D-glukose (FDG).

Die klinische Wertigkeit anderer szintigraphischer Tracer wie Tc-99m Sestamibi (4, 15, 36, 45) oder Tc-99m Tetrofosmin (30) zur Vitalitätsdiagnostik ist derzeit ebenso noch nicht geklärt wie die klinische Bedeutung alternativer PET-Verfahren, wie die Untersuchung der Rubidium-82- oder N-13 Ammoniak-Kinetik zur Messung der Membranintegrität (7, 57), die Untersuchung des Sauerstoffmetabolismus mit C-11 Azetat (59), quantitative Perfusionsuntersuchungen (18, 21) oder die Messung der frei perfundierbaren Gewebefraktion (13). Für diese Verfahren existieren theoretische Modelle und erste klinische Erfahrungen. Oft sind sie jedoch mit hohem meßtechnischen Aufwand verbunden oder es fehlen prospektive Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven mit längerfristigen Nachbeobachtungszeiträumen. Eine interessante Alternative zur FDG-PET stellt die Untersuchung der FDG-Aufnahme mit der SPECT dar. Aber auch dieses Verfahren hat bisher noch keine weite Verbreitung gefunden und die endgültige Wertigkeit bleibt abzuwarten (6).

Abb. 1 Die zugrundeliegenden physiologischen Prinzipien der szintigraphischen- oder PET-Tracer. Die normal geschriebenen Tracer sind szintigraphische Tracer und die kursiv geschriebenen sind PET-Radioisotope. Die unterstrichenen Substrate markieren die natürlichen Stoffwechselwege. Zu beachten ist, daß FDG sowohl in Kombination mit der PET als auch der SPECT eingesetzt wird (modifiziert nach (37))



Die folgende Übersicht beschränkt sich daher auf die Tl-201 SPECT und die FDG PET und stellt deren derzeitigen klinischen Stellenwert dar.

Tl-201 Myokardszintigraphie

Die Myokardszintigraphie mit Tl-201 ermöglicht einerseits die Perfusionsuntersuchung in der frühen blutflußabhängigen Phase der Traceranflutung, andererseits läßt sich durch die in den folgenden Stunden eintretende Äquilibration (Redistribution) des Tracers im Myokard, ggf. nach zusätzlicher Reinjektion, eine Aussage über die Funktion der Zellmembranen machen, da Thallium ähnlich wie Kalium aktiv in der Zelle retiniert wird und somit vitalitätsabhängige Stoffwechselprozesse reflektiert (34). Während frühere Untersuchungen zeigten, daß dennoch ca. 50 % der fixen Perfusionsdefekte eine Besserung nach Revaskularisation aufwiesen und Tl-201 die Vitalität eher zu unterschätzen schien (19), ließen sich in neueren Untersuchungen, insbesondere nach Einführung der Reinjektionsprotokolle (8, 16), hohe positive wie negative Vorhersagewerte für die Erholung der regionalen Wandbewegung nachweisen. Dabei scheint die Akquisitionsmethode (planar oder SPECT) hinsichtlich der klinischen Wertigkeit von untergeordneter Rolle zu sein, sofern eine quantitative Analyse durchgeführt wird. Tabelle 2 listet eine Reihe der Untersuchungen zur Prädiktion der Reversibilität von Wandbewegungsstörungen durch die Tl-201-Szintigraphie auf, wobei auf die unterschiedlichen Untersuchungsprotokolle hingewiesen

werden muß. Sowohl die Untersuchungsprotokolle (Belastung, Ruhe, Redistribution, Reinjektion) als auch die Datenakquisition (planar, tomographisch) und die Datenverarbeitung bzw. -auswertung (qualitativ, quantitativ) sind weiterhin nicht vereinheitlicht und zwischen den einzelnen Laboratorien oft nur schwer zu vergleichen.

Zusätzlich zur Prädiktion der Reversibilität von Wandbewegungsstörungen hat sich auch die prognostische Wertigkeit der Tl-Szintigraphie in mehreren Studien mit längerem Nachbeobachtungszeitraum zeigen lassen. In einer kürzlich publizierten Untersuchung an 70 Patienten mit erheblich reduzierter Ejektionsfraktion, die revaskularisiert und über 5 Jahre nachverfolgt wurden, ergab eine Einteilung nach der Ausgangs-EF keine prognostischen Unterschiede hinsichtlich kardialer Ereignisse (33). Der präoperativ gebildete Vitalitätsindex ließ jedoch eine signifikante Diskriminierung hinsichtlich des Auftretens späterer Ereignisse zu. Auch die vorläufigen Daten an 622 Patienten des VIP-Registers (Viability Impact on Prognosis) zeigen, daß Patienten mit größeren Regionen erhaltener Tl-201-Vitalität (> 50 %) signifikant von einer Revaskularisation hinsichtlich ihrer mittelfristigen Überlebenswahrscheinlichkeit profitierten. Insbesondere bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Ventrikelfunktion ließ sich ein signifikanter prognostischer Vorteil durch die Revaskularisation bei den Patienten mit ausreichender Vitalität nachweisen (20). Im Gegensatz dazu unterschied sich die Mortalität bei Patienten mit einem geringeren Anteil vitalen Myokards nicht zwischen den revaskularisierten und konservativ behandelten Patienten.

Limitationen erfährt die Szintigraphie weiterhin durch die Probleme der Weichteilabschwächung, insbesondere im Bereich der Hinterwand (3), bei Patienten mit Linksschenkelblock, durch die fehlende Standardisierung der Untersuchungsprotokolle, sowie nicht zuletzt durch die relativ hohe Strahlenbelastung, die mit einer kompletten Untersuchung (Belastung, Ruhe, Reinjektion) einhergeht. An Protokollen zur Reduktion der Abschwächungsproblematik wird gearbeitet. Praktische Vorteile hat die Tl-Szintigraphie vor allem durch die breite Verfügbarkeit, die im Vergleich zur PET geringeren logistischen Voraussetzungen und Kosten und den prinzipiell möglichen Einsatz mobiler Kameras auf kardiologischen Stationen, die einen Transport instabiler oder intensivpflichtiger Patienten in die nuklearmedizinischen Abteilungen nicht erforderlich machen.

Tabelle 2 Tl-201 Szintigraphie zur Vorhersage der Reversibilität von regionalen Wandbewegungsstörungen

Autor	n	Protokoll	+ PV %	- PV %
Ohtani (32)	24	Ex-RI	73	75
Dilsizian (16)	20	Ex-RD-RI	87	100
Mori (31)	17	Ruhe-RD	85	62
Ragosta (35)	21	Ruhe-RD	75	77
Alfieri (2)	13	Ruhe-RD	92	70
Taki (47)	40	Ruhe-RD	90	47
Udelson (51)	18	Ruhe-RD	75	88
Haque (23)	26	Ex-RD-RI	85	100
Arnese (5)	39	Ex-RI	37	94
Schulz (44)	19	Ruhe-RD	73	86
Σ / Mittelwert	237		66	77

n: Zahl der untersuchten Patienten, Ex: Belastungsuntersuchung (pharmakologisch oder Ergometrie), RI: Reinjektion; RD: Redistribution, + PV: positiver Vorhersagewert (predictive value) in % = Segmente mit erhaltener Vitalität in der Szintigraphie und funktioneller Verbesserung nach Revaskularisation, - PV: negativer Vorhersagewert in % = Segmente ohne Vitalität (Narbe) in der Szintigraphie und fehlender Verbesserung nach Revaskularisation

F-18 Fluoro-deoxyglukose Positronen-Emissions-Tomographie

Der in der klinischen Vitalitätsdiagnostik am häufigsten eingesetzte PET-Stoffwechselmarker ist F-18 FDG zur Untersuchung des myokardialen Glukosemetabolismus (1, 38, 39). F-18 FDG wird wie „natürliche“ Glukose in den Myozyten

Tabelle 3 FDG PET zur Vorhersage der Reversibilität von regionalen Wandbewegungsstörungen

Autor	n	Perfusionstracer	+ PV %	- PV %
Tillisch (50)	17	N-13	85	92
Tamaki (49)	22	N-13	78	78
Marwick (29)	16	Rb-82	68	79
Carrel (12)	23	Rb-82	84	75
Gropler (22)	34	C-11	52 (72)	81
vom Dahl (55)	37	N-13	48 (86)	86
Tamaki (48)	43	N-13	76	92
Lucignani (26)	14	Tc-99m sestamibi	79 (96)	87
Knuuti (24)	48	Tc-99m sestamibi	54 (100)	100
vom Dahl (53)	52	Tc-99m sestamibi	73	92
Σ / Mittelwert	306		67 (82)	88

n: Zahl der untersuchten Patienten, Perfusionstracer: N-13, Rb-82, C-11 sind PET Perfusionstracer und Tc-99m sestamibi als SPECT Perfusionstracer (sog. Hybrid-Protokoll), + PV: positiver Vorhersagewert (predictive value) in % = Segmente mit erhaltener Vitalität im PET und funktioneller Verbesserung nach Revaskularisation, - PV: negativer Vorhersagewert in % = Segmente ohne Vitalität (Narbe) im PET und fehlender Verbesserung nach Revaskularisation. Die Werte in den Klammern beziehen sich auf die Einbeziehung von Subgruppen, bei denen sich eine höhere Vorhersage ergab.

transportiert und dort phosphoryliert, wobei unter Ischämie zahlreiche Mechanismen für den transmembranösen Transport verantwortlich sind (46). Im Gegensatz zu seinem physiologischen Analogon wird FDG-6-phosphat dann jedoch nicht wesentlich weiter verstoffwechselt und nur sehr langsam dephosphoryliert. Die myokardiale FDG-Aktivität spiegelt somit, da FDG und Glukose als kompetitive Substrate um die Transportwege konkurrieren, die Glukoseaufnahme wider.

Ischämisches, vitales Myokard weist im Vergleich zu irreversibel geschädigtem Myokard und zu normal perfundiertem Gewebe eine gesteigerte FDG-Aufnahme auf. Im chronischen Stadium mit erhöhter FDG-Aufnahme bei gleichzeitig reduzierter Ruheperfusion reflektiert die vermehrte FDG-Utilisa-

tion eine gesteigerte anaerobe Glykolyse mit konsekutiv erhöhter exogener Glukoseaufnahme. Nach einer passageren Myokardischämie mit zwischenzeitlich wieder normalisierter Ruheperfusion (stunned myocardium), z.B. nach thrombolytischer Infarkttherapie oder Belastungsischämie, ist sie Ausdruck der Auffüllung der erschöpften Glykogenreserven (11, 40).

Im Gegensatz dazu weist irreversibel geschädigtes Myokard eine erheblich reduzierte FDG-Aufnahme als Ausdruck der fehlenden Stoffwechselaktivität bei Narbenbildung und Fibrosierung auf (9, 28). In der PET stellt sich eine koncordante Reduktion von Perfusion und Metabolismus dar (Match).

Eine erhaltene Glukoseaufnahme in Regionen reduzierter Perfusion (Mismatch) gilt als Indikator von vitalem und ischämischem oder „hibernating“ Myokard und wird als Prädiktor für die Reversibilität von Wandbewegungsstörungen nach Koronarrevaskularisation angesehen (50). Die Konstellation eines Perfusions-Stoffwechsel-Matches geht zu ca. 90 % mit einer irreversiblen Funktionsstörung einher und reflektiert somit den Befund einer Myokardnarbe. Im Gegensatz dazu spricht das Vorliegen eines Mismatches für eine erhaltene Restvitalität mit potentieller Reversibilität von Wandbewegungsstörungen in ca. 80 % der Fälle (Tabelle 3).

Methodische Limitationen stellen die Konkurrenz der FDG mit anderen Substraten um die Metabolisierung durch das Myokard und das metabolische Milieu z.B. bei Diabetikern (Insulin, freie Fettsäuren), die regional inhomogene Aufnahme auch bei Gesunden sowie die immer noch nicht definitiv geklärte Standardisierung der Untersuchungsbedingungen (orale Glukoseaufsättigung vs. Insulin/Glukose-Clamping) dar (27, 56).

Die Produktion der überwiegend kurzlebigen Positronen emittierenden Isotope erfordert ein Zyklotron, welches die weite Verbreitung der PET-Technologie vor allem aus Kostengründen limitiert hat. Alternativ dazu hat sich in den letzten Jahren eine Vorgehensweise etabliert, bei der die Perfusion mit szintigraphischen Methoden und der Glukosestoffwechsel mit

Tabelle 4 Prognostische Implikationen der FDG-PET. Ereignisrate in % (Tod, Infarkt, Notfallrevaskularisation) während des Nachbeobachtungszeitraumes

Autor	n	FDG+/Rev+	FDG+/Rev-	FDG-/Rev+	FDG-/Rev-
Eitzman (17)	80	12	50	13	13
Yoshida (60)	35	10	0	50	50
DiCarli (14)	93	11	41	6	9
Lee (25)	129	16	62	10	17
vom Dahl (54)	161	0	22	21	19
Σ / Mittelwert	498	13 %	45 %	15 %	19 %

n = Zahl der untersuchten Patienten, FDG+ : Patienten mit erhaltener FDG-Aufnahme (Mismatch), FDG-: fehlende FDG-Aufnahme (Match), Rev+: elektive Revaskularisation durchgeführt, Rev-: medikamentös-konservative Therapie

FDG in der PET gemessen wird. Der ökonomische Vorteil liegt darin, daß FDG aufgrund seiner langen Halbwertszeit von einem außerhalb gelegenen Zyklotron geliefert werden kann und somit nicht jede Klinik mit einem PE-Tomographen auch ein Zyklotron betreiben muß (Satellitenkonzept) (10). Unter Verwendung entsprechender Rechnersysteme ist eine Verknüpfung der SPECT- und PET-Studien und eine Aussage über die regionale Myokardvitalität möglich. Die klinische Wertigkeit dieses Verfahrens zur korrekten Vitalitätserkennung liegt im Bereich der reinen PET-Untersuchungen (58).

Neben der Funktionsbesserung läßt sich durch die rechtzeitige Revaskularisation auch die Zahl der ischämischen Ereignisse reduzieren bzw. die Auswirkungen einer regionalen Ischämie auf die übrigen Herzabschnitte (z.B. Induktion von Arrhythmien) reduzieren. In mehreren Studien an insgesamt > 500 Patienten konnte gezeigt werden, daß Patienten mit Hinweis auf hibernating Myokard, wenn sie nicht revaskularisiert wurden, ein erhebliches Risiko aufwiesen, innerhalb weniger Jahre eine derartige Komplikation zu erleiden (Tabelle 4). Dabei war bemerkenswert, daß übereinstimmend in allen Studien bei einem Drittel der Patienten die eingeschlagene Therapieform nicht den Resultaten der Vitalitätsdiagnostik folgte und es überwiegend diese Patienten waren, die einen komplizierten oder gar fatalen Verlauf zeigten. Andererseits ließen sich auch retrospektiv Patientengruppen erkennen, bei denen auf Revaskularisationsmaßnahmen hätte verzichtet werden können, ohne daß dies ein erhöhtes Risiko nach sich gezogen hätte. Dieser Aspekt sollte zukünftig bei der Indikationsstellung zu Revaskularisationsmaßnahmen neben der alleinigen Frage der Reversibilität von Wandbewegungsstörungen vermehrt berücksichtigt werden. Neuere Untersuchungen weisen daraufhin, daß der Zustand des Hibernation möglicherweise nicht langfristig stabil aufrechterhalten werden kann, sondern es vielmehr zu einer progressiven strukturellen Degeneration des Myokards kommt, die mit zunehmend schlechteren Erfolgsaussichten einer Funktionsbesserung nach Revaskularisation einhergeht (41–43). Einwirkungen repetitiver „Stunning“-Episoden werden als mögliche Ursache hierfür diskutiert (52).

Zusammenfassend hat sich die Messung der FDG-Aufnahme in Myokardregionen mit reduzierter Perfusion bisher, auch aufgrund des problemlosen Arbeitens mit dem Tracer und der relativ unkomplizierten Meßtechnologie, klinisch am besten etablieren können und ist die am weitesten verbreitete

PET-Methode. Im Vergleich zu anderen Untersuchungsverfahren gilt sie derzeit als „Gold-Standard“ bei der nuklearmedizinischen Ermittlung der Myokardvitalität (1, 38).

Zusammenfassung und Ausblick

Die Vitalitätsdiagnostik hat sich in den letzten Jahren einen festen Platz in der präoperativen Diagnostik von Patienten mit ischämisch bedingter linksventrikulärer Funktionsstörung erworben. Die Funktionserholung von Regionen mit hibernating Myokard läßt sich durch die TI-201-Szintigraphie oder die FDG-PET mit akzeptabler Genauigkeit vorhersagen. Damit kommt es in den meisten Fällen auch zu einer Besserung der globalen Pumpfunktion, einem der wichtigsten prognostischen Parameter bei Patienten mit KHK. Ebenso haben sich Patienten mit einem besonders hohen Benefit durch die Revaskularisation identifizieren lassen, aber andererseits auch Patientengruppen, die unter prognostischen Gesichtspunkten nicht von revaskularisierenden Maßnahmen profitierten.

Inwieweit Patienten ohne pectanginöse Symptomatik und ohne Ischämienachweis, aber mit klinischen Zeichen der ischämischen Herzinsuffizienz, von einer Koronarrevaskularisation funktionell oder prognostisch profitieren und inwieweit Vitalitätsuntersuchungen bei der Indikationsstellung hilfreich sein können, ist zur Zeit noch nicht endgültig geklärt. Bisherige Studien, die präoperative Vitalitätsuntersuchungen durchführten, befaßten sich überwiegend mit Patienten, die auch symptomatisch im Sinne von Angina pectoris waren. Aus der Praxis ist jedoch bekannt, daß es immer wieder Patienten gibt, bei denen die klinischen Zeichen der Herzinsuffizienz vorherrschen, die keine Ischämiezeichen (oft bei fehlender Belastbarkeit) bei Belastungsuntersuchungen aufweisen und die aus diesen Gründen oftmals nicht revaskularisiert, sondern eher konservativ behandelt oder transplantiert werden. In Zukunft werden die auf die Vitalitätsdiagnostik ausgerichteten Untersuchungsmethoden ihre Wertigkeit bei diesem noch unzureichend untersuchten Patientengut unter Beweis stellen müssen; dies auch unter dem Gesichtspunkt der ökonomischen und gesundheitspolitischen Zwänge der Kosteneinsparung und der Vermeidung unnötiger und kostspieliger Behandlungsmaßnahmen.

Literatur

1. ACC/AHA Task Force (1995) Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. *J Am Coll Cardiol* 25: 521–547
2. Alfieri O, G. LC, Giubbini R, Pardini A, Zogno M, Fucci C (1993) Recovery of myocardial function. The ultimate target of coronary revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* 7: 325–330
3. Althoefer C, vom Dahl J, Büll U, Uebis R, Kleinhans E, Hanrath P (1994) Comparison of Thallium-201 SPECT after rest injection and F-18 FDG positron emission tomography for assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. *Europ J Nucl Med* 21: 37–45
4. Althoefer C, vom Dahl J, Biedermann M, Sheehan FH, Beilin I, Uebis R, Hanrath P, Büll U (1994) Significance of defect severity in Technetium-99m-MIBI SPECT at rest to assess myocardial viability: comparison with Fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 35: 569–574
5. Arnese M, Cornel JH, Salustri A (1995) Prediction of improvement of left ventricular function after surgical revascularization. A comparison of low-dose dobutamine echocardiography with thallium-201 reinjection imaging. *Circulation* 91: 2748–2752
6. Bax JJ, Cornel JC, Visser FC, Fioretti PM, van Lingen A, Huitink JM, Kamp O, Nijland F, Roelandt JRTC, Visser CA (1997) Prediction of improvement of contractile function in patients with ischemic ventricular dysfunction after revascularization by fluorine-18 fluorodeoxyglucose single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 30: 377–383
7. Beanlands RSB, DeKemp R, Scheffel A, Nahmias C, Garnett S, Coates G, Johansen HL, Fallen E (1997) Can Nitrogen-13 ammonia kinetic modeling define myocardial viability independent of fluorine-18 fluorodeoxyglucose? *J Am Coll Cardiol* 29: 537–543
8. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL (1991) Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction: comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18-F-fluorodeoxyglucose. *Circulation* 83: 26–37
9. Brunken R, Tillisch J, Schwaiger M, Child JS, Marshall R, Mandelkern M, Phelps ME, Schelbert HR (1986) Regional perfusion, glucose metabolism, and wall motion in patients with chronic electrocardiographic Q wave infarctions: evidence for persistence of viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography. *Circulation* 73: 951–963
10. Büll U (1990) PET and SPECT to diagnose coronary heart disease, brain disease and malignant tumor. *Nuklearmedizin* 29: 71–89
11. Camici P, Marracini P, Lorenzoni R, Ferranini E, Buzzigoli G, Marzilli M, L'Abbate A (1991) Metabolic markers of stress-induced myocardial ischemia. *Circulation* 83: III8–III13
12. Carrel T, Jenni R, Haubold-Reuter S, von Schulthess G, Pasic M, Turina M (1992) Improvement of severely reduced left ventricular function after surgical revascularization in patients with preoperative myocardial infarction. *Eur J Cardio-thorac Surg* 6: 479–484
13. de Silva R, Yamamoto Y, Rhodes C, Iida H, Mihoyannopoulos P, Davies GJ, Lammertsma AA, Jones T, Maseri A (1992) Preoperative prediction of the outcome of coronary revascularization using positron emission tomography. *Circulation* 86: 1738–1742
14. DiCarli MF, Davidson M, Little R, Khanna S, Mody FV, Brunken RC, Czernin J, Rokhsar S, Stevenson LW, Laks H, Hawkins R, Schelbert HR, Phelps ME, Maddahi J (1994) Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 73: 527–533
15. Dilsizian V, Bonow RO (1993) Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 87: 1–20
16. Dilsizian V, Rocco TP, Freeman NMT, Leon MB, Bonow RO (1990) Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 323: 141–146
17. Eitzman D, Al-Aouar ZR, Kanter HL, vom Dahl J, Kirsh M, Deeb GM, Schwaiger M (1992) Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 20: 559–565
18. Gewirtz H, Fischman AJ, Abraham S, Gilson M, Strauss HW, Alpert NM (1994) Positron emission tomographic measurements of absolute regional myocardial blood flow permits identification of nonviable myocardium in patients with chronic myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 23: 851–859
19. Gibson RS, Watson DD, Taylor GJ, Crosby IK, Wellons HL, Holt ND, Beller GA (1983) Prospective assessment of regional myocardial perfusion before and after coronary revascularization by quantitative thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Card* 1: 804–815
20. Gimelli A, Ferrazzi P, Landi P, Severi S, Stefanini S, Marzullo P (1997) Revascularization of viable myocardium favourably influences long-term outcome of patients with end-stage ischemic left ventricular dysfunction (abstr). *Europ Heart J* 18: 75
21. Grandin C, Wijns W, Melin JA, Bol A, Robert AR, Heyndricks GR, Michel C, Vanoverschelde JL (1995) Delineation of myocardial viability with PET. *J Nucl Med* 36: 1534–1552
22. Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K, Perez JE, Schechtman KB, Conversano A, Sobel BE, Bergmann SR, Siegel BA (1993) Comparison of carbon-11-acetate with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for delineating viable myocardium by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 22: 1587–1597
23. Haque T, Furukawa T, Takahashi M, Kinoshita M (1995) Identification of hibernating myocardium by dobutamine stress echocardiography: comparison with thallium-201 reinjection imaging. *Am Heart J* 130: 553–563
24. Knuuti MJ, Saraste M, Nuutila P, Haerkonen R, Wegelius U, Haapanen A, Bergman J, Haaparanta M, Savunen T, Voipio-Pulkki L-M (1994) Myocardial viability: fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in prediction of wall motion recovery after revascularization. *Am Heart J* 127: 785–796
25. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, Go R, Fix JS, James KB, Sapp S, MacIntyre WJ, Thomas JD (1994) Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction: relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 90: 2687–2694
26. Lucignani G, Paolini G, Landoni C, Zucari M, Paganelli G, Galli L, Di Credico G, Vanoli G, Rosetti C, Mariani MA, Gilardi MC, Colombo F, Grossi A, Fazio F (1992) Presurgical identification of hibernating myocardium by combined use of technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile single photon emission tomography and fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 19: 874–881

27. Marinho NVS, Keogh BE, Costa DC, Lamerstma AA, Ell PJ, Camici PG (1996) Pathophysiology of chronic left ventricular dysfunction: new insights from the measurement of absolute myocardial blood flow and glucose utilization. *Circulation* 93: 737–744
28. Marshall RC, Tillisch JH, Phelps ME, Huang SC, Carson R, Henze E, Schelbert HR (1983) Identification and differentiation of resting myocardial ischemia in man with positron computed tomography, 18F-labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. *Circulation* 67: 766–778
29. Marwick TH, MacIntyre WJ, Lafont A, Nemeč JJ, Salcedo EE (1992) Metabolic responses of hibernating and infarcted myocardium to revascularization. *Circulation* 85: 1347–1353
30. Matsunari I, Fujino S, Taki J, Senma J, Aoyama T, Wakasugi T, Hirai J-I, Saga T, Yamamoto S, Tonami N (1997) Quantitative rest technetium-99m tetrofosmin imaging in predicting functional recovery after revascularization: comparison with rest-redistribution thallium-201. *J Am Coll Cardiol* 29: 1226–1233
31. Mori T, Minamiji K, Kurogane H, Ogawa K, Yoshida Y (1991) Rest-injected thallium-201 imaging for assessing viability of severe asynergic regions. *J Nucl Med* 32: 1718–1724
32. Ohtani H, Tamaki N, Y Y (1990) Value of thallium-201 reinjection after delayed SPECT imaging for predicting reversible ischemia after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 66: 394–399
33. Pagley PR, Beller GA, Watson DD, Gimple LW, Ragosta M (1997) Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual viability. *Circulation* 96: 793–800
34. Pohost GM, Zir LM, Moore RH, McKusick KA, Guiney TE, GA B (1977) Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* 55: 294–302
35. Ragosta M, Beller GA, Watson D, Kaul S, Gimple LW (1993) Quantitative planar rest-redistribution 201-thallium imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely reduced left ventricular function. *Circulation* 87: 1630–1641
36. Sawada SG, Allman KC, Muzik O, Beanlands RS, Wolfe ER, Gross M, Fig L, Schwaiger M (1994) Positron emission tomography detects evidence of viability in rest technetium-99m sestamibi defects. *J Am Coll Cardiol* 23: 92–98
37. Schelbert HR (1994) Merits and limitations of radionuclide approaches to viability and future developments. *J Nucl Cardiol* 1: 86–96
38. Schwaiger M, Büll U, vom Dahl J, Hör G, Hundeshagen H, Knapp H, Moser E, Müller-Gärtner HW, Nienaber C, Notohamiprodjo G, Reiners C, Reske SN, Schicha H, Sechtem U, Wolpers HG, Zimmermann R (1996) Indikationen für die klinische Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie in der Kardiologie: Positionsbericht der PET Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und des Arbeitskreises Nuklearkardiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Z Kardiol* 85: 453–468
39. Schwaiger M, Hicks RJ (1991) The clinical role of metabolic imaging of the heart by positron emission tomography. *J Nucl Med* 32: 565–578
40. Schwaiger M, Neese RA, Araujo L, Wyns W, Wisneski JA, Sochor H, Swank S, Kulber D, Selin C, Phelps ME, Schelbert HR, Fishbein MC, Gertz EW (1989) Sustained nonoxidative glucose utilization and depletion of glycogen in reperfused canine myocardium. *J Am Coll Cardiol* 13: 745–754
41. Schwarz ER, Przyklenk K, vom Dahl J, Schöndube FA, Hanrath P, Kloner RA (1997) Chronic hibernating myocardium: concepts and controversies. *J Congest Heart Failure* 3: 12–23
42. Schwarz ER, Schaper J, vom Dahl J, Althoefer C, Grohmann B, Sheehan FH, Schöndube F, Uebis R, Büll U, Messmer BJ, Schaper W, Hanrath P (1996) Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol* 27: 1577–1585
43. Schwarz ER, vom Dahl J, Schaper J, Schmidtke N, Schöndube F, Schaper W, Hanrath P (1997) Downregulation in hibernating myocardium is a time-dependent process and preservation of structural integrity requires early revascularization (abstr). *J Am Coll Cardiol* 29: 220 A
44. Schulz G, Koch K-C, vom Dahl J, Kleinhans E, Kaiser HJ, Verhasselt S, Messmer BJ, Hanrath P, Büll U (1996) Vitalitätsdiagnostik mit der 201-Tl SPECT in Ruhe zur Vorhersage der Reversibilität linksventrikulärer Wandbewegungsstörungen. *Nuklearmedizin* 35: 198–204
45. Sciagra R, Bisi G, Santoro GM, Agnoñucci M, Zoccarato O, Fazzini PF (1996) Influence of the assessment of defect severity and intravenous nitrate administration during tracer injection on the detection of viable myocardium with data-based quantitative technetium 99m-labeled sestamibi single photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 3: 221–230
46. Sun D, Nguyen N, DeGrado TR, Schwaiger M, Brosius FC (1994) Ischemia induces translocation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 to the plasma membrane of cardiac myocytes. *Circulation* 89: 793–798
47. Taki J, Nakajima K, Bunko H (1994) Twenty-four-hour quantitative thallium imaging for predicting beneficial revascularization. *Europ J Nucl Med* 21: 1212–1217
48. Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E, Magata Y, Yonekura Y, Nohara R, Sasayama S, Nishimura K, Ban T, Konishi J (1995) Prediction of reversible ischemia after revascularization. Perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation* 91: 1697–1705
49. Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, Saji H, Magata Y, Senda M, Konishi Y, Hirata K, Ban T, Konishi J (1989) Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 64: 860–865
50. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, Schelbert H (1986) Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 314: 884–888
51. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, Pandian NG, Gomez AR, Griffith JL, Shea NL, Oates E, Konstam MA (1994) Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction: comparison resting scintigraphy with Tl-201 and Tc-99m-sestamibi. *Circulation* 89: 2552–2561
52. Vanoverschelde J-LJ, Wijns W, Depre C, Essamri B, Heyndrickx GR, Borgers M, Bol A, Melin JA (1993) Mechanisms of chronic regional posts ischemic dysfunction in humans: new insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 87: 1513–1523
53. vom Dahl J, Althoefer C, Sheehan FH, Beilin I, Buechin P, Uebis R, Messmer B, Büll U, Hanrath P (1996) Recovery of regional left ventricular dysfunction following coronary revascularization: impact of myocardial viability assessed by nuclear imaging and of vessel patency at follow-up. *J Am Coll Cardiol* 28: 948–958
54. vom Dahl J, Althoefer C, Sheehan FH, Buechin P, Schulz G, Schwarz ER, Koch KC, Uebis R, Messmer BJ, Büll U, Hanrath P (1997) Impact of myocardial viability assessed by Tc-99m sestamibi SPECT and F-18 FDG PET on regional wall motion and clinical outcome in 161 patients with coronary artery disease. *J Nucl Med* 38: 742–748

55. vom Dahl J, Eitzman DT, Al-Aouar ZR, Kanter HL, Hicks RJ, Schwaiger M (1994) Relationship between regional function, perfusion, and metabolism in patients with advanced coronary artery disease undergoing surgical revascularization. *Circulation* 90: 2355–2366
56. vom Dahl J, Herman WH, Hicks RJ, Ortiz-Alonso FJ, Lee KS, Allman KC, Wolfe ER, Kalff V, Schwaiger M (1993) Myocardial glucose uptake in patients with insulin-dependent diabetes mellitus assessed quantitatively by dynamic positron emission tomography. *Circulation* 88: 395–404
57. vom Dahl J, Muzik O, Wolfe ER, Allman C, Hutchins G, Schwaiger M (1996) Myocardial rubidium-82 tissue kinetics assessed by dynamic positron emission tomography as marker of myocardial cell membrane integrity and viability. *Circulation* 92: 238–245
58. vom Dahl J, Schulz G, Büll U (1997) Satelliten-PET in der klinischen Praxis. In: Hör G, Krause BJ, Tillmanns HH (Hrsg) *Kardiologische Nuklearmedizin*, ecomed, Landsberg, S 243–261
59. Wolpers HG, Burchert W, van den Hoff J, Weinhardt R, Meyer G-J, Lichtlen PR (1997) Assessment of myocardial viability by use of C-11 acetate and positron emission tomography. Threshold criteria of reversible dysfunction. *Circulation* 95: 1417–1424
60. Yoshida K, Gould KL (1993) Quantitative relation of myocardial infarct size and myocardial viability by positron emission tomography to left ventricular ejection fraction and 3-year mortality with and without revascularization. *J Am Coll Cardiol* 22: 984–997
61. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, Morris C, Mathur V, Varnauskas E, Chalmers TC (1994) Effect of coronary bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 344: 563–570