

# Kardiale Hybrid-Bildgebung in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung

Oliver Gaemperli<sup>a</sup>, Philipp A. Kaufmann<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Kardiovaskuläres Zentrum und Abteilung Herzbildgebung, Universitätsspital, Zürich, Schweiz

<sup>b</sup> Medizinbereich bildgebende Verfahren, Abteilung Herzbildgebung, Universitätsspital Zürich, Schweiz

## Summary

CT coronary angiography and myocardial perfusion scintigraphy are both established non-invasive techniques for the diagnosis of coronary artery disease (CAD). Cardiac hybrid imaging consists of the combination (or “fusion”) of both modalities and allows obtaining complementary morphological (coronary anatomy, stenoses) and functional (myocardial perfusion) information in a single image. The appropriate clinical use of hybrid imaging requires its integration into joint clinical diagnostic services where experts in all fields (cardiology, radiology, nuclear medicine) collaborate and colleagues with clinical and technical expertise together can exploit the potential of the new technique. The feasibility and clinical value of hybrid imaging has been documented in small cohort studies and selected series of patients. The incremental value of the hybrid technique arises from the spatial coregistration of perfusion defects with coronary stenoses. This allows to assess the haemodynamic relevance of coronary stenoses and determine the need for revascularisation procedures in each individual artery. The combination of the (native) coronary artery calcium score scan with MP-SPECT can also be helpful in different clinical scenarios. Thus, it can be anticipated, that the ongoing efforts to reduce radiation exposure and the increasing clinical interest will further pave the way for an ever increasing use of cardiac hybrid imaging in clinical practice.

*Key words: cardiac hybrid imaging; coronary artery disease; coronary CT angiography; myocardial perfusion imaging*

## Einleitung

Die invasive Koronarangiographie ist derzeit der Referenzstandard für die Darstellung der Koronararterien und spielt eine zentrale Rolle in der Diagnostik und Behandlung der koronaren Herzerkrankung (KHK). Die Nachteile der Koronarangiographie sind eine Komplikationsrate von 1–2% (Tod, Myokard-

infarkt, Hirnschlag, Blutung) [1] sowie die Tatsache, dass die Angiographie nur morphologische Information über allfällige Lumeneinengungen liefert, aber keine Aussage über deren hämodynamische Relevanz zulässt.

Diese Limitationen haben dazu geführt, dass nicht-invasive bildgebende Verfahren (als sogenannte «Gatekeeper») der invasiven Diagnostik vorgeschaltet werden, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer invasiven Untersuchung profitieren können. Die rasanten technologischen Entwicklungen im Bereich der Myokardperfusionsszintigraphie und insbesondere der Mehrschicht-CT-Koronarangiographie haben diese beiden Modalitäten zu erprobten nicht-invasiven Tests in der Vorfelddiagnostik der KHK gemacht. Ihre komplementäre Natur erlaubt zudem die Kombination beider Technologien als sogenannte kardiale Hybriddiagnostik, einem innovativen Zweig der kardialen Bildgebung, welcher die Integration von morphologischer und funktioneller Information in einem «Fusionsbild» ermöglicht.

Die vorliegende Übersichtsarbeit beschäftigt sich mit dem klinischen Nutzen der kardialen Hybridbildgebung in der Diagnostik der (stabilen) koronaren Herzerkrankung und fasst die derzeit vorliegende Literatur zu diesem Thema zusammen. Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, dem Leser mögliche Anwendungen der kardialen Hybriddiagnostik im klinischen Alltag näherzubringen und auf Vor- und Nachteile dieser diagnostischen Untersuchung in unterschiedlichen klinischen Szenarien hinzuweisen. Die kardiale Hybriddiagnostik ist eine verhältnismässig junge Technologie, obwohl die einzelnen Modalitäten (Mehrschicht-CT-Koronarangiographie, Myokardperfusionsszintigraphie,

O.G. wurde finanziell unterstützt durch ein Stipendium für fortgeschrittene Forscher vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF).

Korrespondenz:  
Dr. med. Oliver Gaemperli  
Kardiovaskuläres Zentrum  
Abteilung Herzbildgebung  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
oliver.gaemperli@usz.ch

usw.) bereits etablierte Methoden in der KHK-Diagnostik darstellen. Die klinische Erfahrung mit Hybrid-Diagnostik ist allerdings noch beschränkt. Die hier formulierten Empfehlungen beruhen daher hauptsächlich auf Expertenmeinungen und Erfahrungen von einzelnen oder mehreren spezialisierten kardialen Zentren sowie auf kürzlich publizierten Richtlinien der European Association of Nuclear Medicine (EANM), der European Society of Cardiac Radiology (ESCR) und dem European Council of Nuclear Cardiology (ECNR) [2].

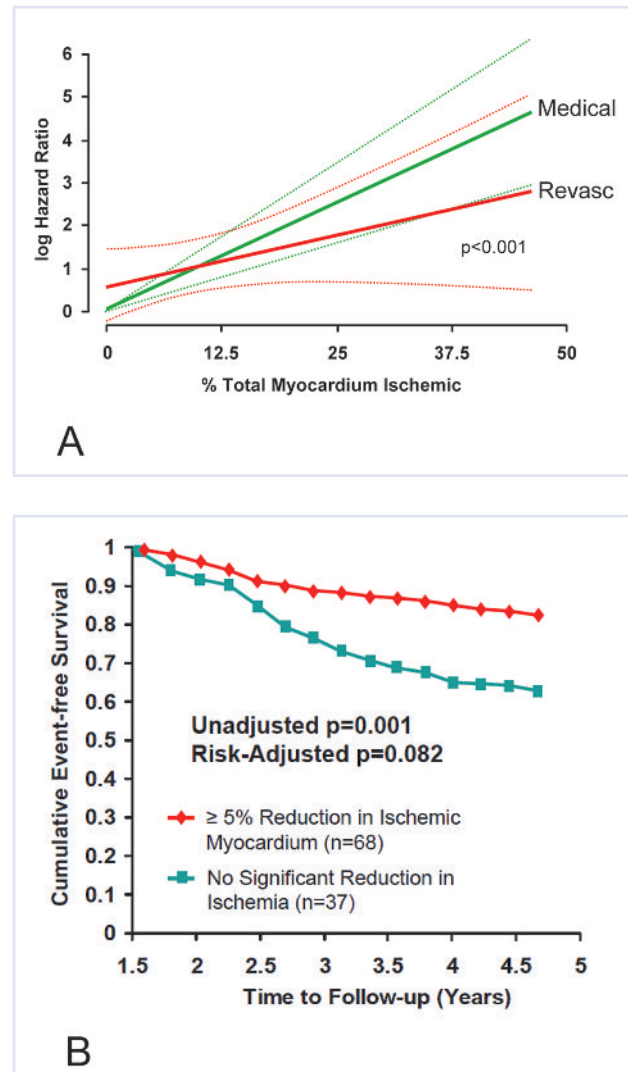
### Dualität von Morphologie und Funktion – die zwei Seiten der Medaille

Die Koronarangiographie ist naturgemäss ein rein morphologisches bildgebendes Verfahren. Das angiographisch ermittelte «Lumenogramm» ermöglicht die Darstellung der Umrisse des Gefässlumens, aber erlaubt keine eindeutigen Rückschlüsse auf die hämodynamische Relevanz einer allfälligen Stenose. Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass die koronare Flussreserve ab einem Stenosegrad von 50% abzunehmen beginnt, allerdings mit einer auffallend hohen interindividuellen Variabilität, die nicht allein der Messtechnik zugeschrieben werden kann [3], und dass der angiographische Stenosegrad nur schlecht mit der koronaren Flussreserve korreliert [4–5].

Das Vorhandensein und Ausmass einer myokardialen Ischämie ist ein wichtiges prognostisches Kriterium [6] und beeinflusst massgeblich die Behandlung von KHK Patienten [7–9]. Der Stellenwert von koronaren Revaskularisationsmassnahmen (perkutane koronare Intervention (PCI) oder aortokoronare Bypass-Chirurgie) wird zurzeit bei Patienten mit stabiler KHK kontrovers diskutiert [10]. Die beiden grössten prospektiv randomisierten Studien mit je über 2000 Patienten, die COURAGE- und die BARI-2D-Studien [11, 12] haben keinen Vorteil einer Revaskularisation gegenüber einer modernen medikamentösen Therapie zeigen können. Eine retrospektive Studie an über 10 000 Patienten hingegen ergab, dass stabile Patienten dann von einer Revaskularisation profitieren, wenn mehr als 10% des linksventrikulären Myokards ischämisch sind (Abb. 1A) [13]. Die prospektive Myokard-perfusions-Substudie der COURAGE-Studie hat an über 300 Patienten gezeigt, dass die PCI das Ausmass einer Ischämie wirkungsvoller zu reduzieren vermag als eine medikamentöse Therapie allein (–2,7% vs. –0,5%), v.a. wenn die Ischämie vor Behandlungsbeginn mittelschwer bis schwer war [14] (Abb. 1B). In der FAME-Studie führte die Bestimmung der fraktionellen Flussreserve (FFR) (einer invasiven Messung der hämodynamischen Relevanz von Stenosen) zu insgesamt weniger Stent-Implantationen pro Patient ( $1,9 \pm 1,3$  vs.  $2,7 \pm 1,2$ ) sowie einer signifikanten Senkung des primären Endpunkts (Tod, Myokardinfarkt, oder Revaskularisation nach einem Jahr) um 28% [15].

**Abbildung 1**

- A Relatives Mortalitätsrisiko (Hazard ratio) für revaskularisierte (Revasc) versus konservativ behandelte (Medical) Patienten als Funktion des Ischämieausmasses (mittels SPECT ermittelt) (adaptiert nach [13]).  
 B Kaplan-Meier-Überlebenskurve bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Ischämie vor Randomisierung. Patienten mit  $\geq 5\%$  Ischämiereduktion nach Behandlung zeigten eine höhere Überlebensrate (adaptiert nach [14]).



Diese Daten belegen, dass nebst angiographischer Untersuchungen zur Darstellung der Koronararterien, ein funktioneller Ischämietest eine wichtige Rolle in der Diagnostik und Behandlung von stabilen KHK-Patienten spielt. Dieses Konzept hat schon lange Einzug in die Richtlinien der europäischen und amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften gehalten [7–9, 16]. Die Empfehlungen lauten, dass bei stabilen KHK-Patienten ein funktioneller Ischämietest vor einer allfälligen Revaskularisation durchgeführt werden sollte, und dass in der Regel eine mittelgrosse bis grosse Ischämie unabhängig vom symptomatischen Status des Patienten als Klasse I- oder IIa-Indikation für eine Revaskularisation betrachtet wird. Nebst den nicht-invasiven bildgebenden Verfahren sind auch in-

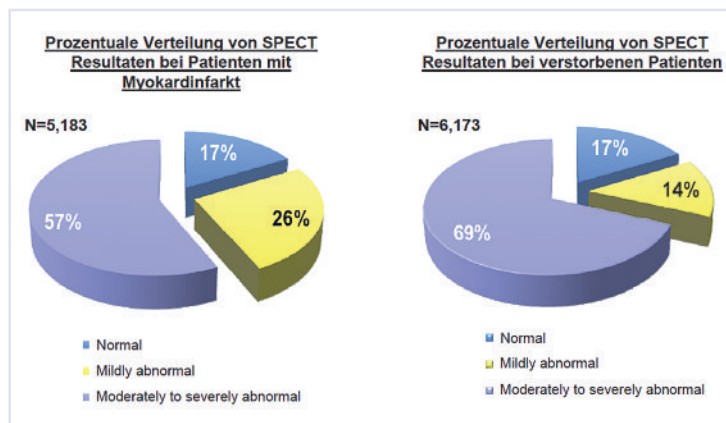
vasive Methoden zur Evaluation der koronaren Perfusion verfügbar, u.a. auch wie oben erwähnt die FFR [5]. Eine detaillierte Diskussion dieser Technik ist in diesem Übersichtsartikel aus Platzgründen nicht möglich. Wir beschränken uns daher in der Folge auf die nicht-invasiven bildgebenden Verfahren.

### Myokardperfusionsszintigraphie und CT-Koronarangiographie – ideale Partnermodalitäten der Hybrid-Bildgebung

Die Myokardperfusionsszintigraphie hat sich seit nun über drei Jahrzehnten als ausgezeichnetes nicht-invasives bildgebendes Verfahren in der Diagnose und Prognose von Patienten mit stabiler KHK bewährt. Die Single-photon-emission-computed-tomography (SPECT)-Technik erlaubt es, im Schnittbildverfahren einen volumetrischen Datensatz des Herzens zu erhalten, und deren hohe diagnostische Treffsicherheit ist in zahlreichen Studien belegt worden [17–18]. Dessen ungeachtet hat auch die Myokardperfusionsszintigraphie (MP-SPECT) ihre Limitationen, da nicht-stenosierende Koronarplaques unentdeckt bleiben und dadurch das volle Ausmass des koronaren arteriosklerotischen Befalls häufig unterschätzt wird [19]. Grosse Longitudinalstudien von MP-SPECT-Patienten haben ergeben, dass 43% der Patienten, die im Verlauf einen Herzinfarkt erlitten [20], und 31% der kardialen Todesfälle [21] eine normale oder fast-normale Perfusionsstudie im Vorfeld aufwiesen (Abb. 2). Vergleichsstudien haben gezeigt, dass ca. die Hälfte der Patienten mit normalen Perfusionsstudien eine subklinische Koronarsklerose in der CT-Koronarangiographie (CTCA) aufweisen [22–23]. Von histopathologischen Korrelationsstudien wissen wir, dass fast 70% der Plaques, die rupturieren und zu einem thrombotischen Verschluss des Gefässes führen, vor dem Ereignis zu weniger als 50% stenosierend und damit selten hämodynamisch relevant sind [24].

**Abbildung 2**

Prozentuale Verteilung von MP-SPECT-Resultaten bei Patienten, die einen Myokardinfarkt im weiteren Verlauf erleiden oder versterben (adaptiert nach [20, 21]).



Diese Beobachtungen zeigen, dass auch bei unauffälliger myokardialer Perfusion die Erfassung und Quantifizierung einer allfälligen Koronarsklerose dabei helfen kann, das koronare Risiko des Patienten besser einschätzen zu können [25].

Die Mehrschichten-CT-Technologie hat in den letzten Jahren rasante Entwicklungen erlebt, welche die klinische Einführung der nicht-invasiven CTCA ermöglicht haben. Die hohe diagnostische Treffsicherheit der CTCA ist bereits in einer Vielzahl von Einzelzenter- und drei grösseren multizentrischen Studien gegenüber dem Referenzstandard der invasiven Angiographie belegt worden [26–28]. Eine grössere Metaanalyse von 27 Studien mit insgesamt 1740 Patienten belegt eine Sensitivität, Spezifität, einen positiven (PPV) und negativen Prädiktivwert (NPV) von 87%, 96%, 83%, und 97% [29].

Auffallend ist besonders der – bei guter CT-Qualität – hohe NPV. Dies hat zur Folge, dass sich die CTCA bestens zum Ausschluss einer signifikanten KHK v.a. bei Patienten mit einer tiefen bis mittleren Vortestwahrscheinlichkeit eignet. Allerdings ermöglicht die CTCA keine Aussage über die hämodynamische Relevanz von Stenosen [30] oder über allfällige Kollateralen. Prospektive Outcome-Studien haben ebenfalls zeigen können, dass die CTCA auch prognostische Information beinhaltet [31–33]. Erste prospektive Studien deuten darauf hin, dass auch das Vorhandensein von nicht-stenosierenden Koronarläsionen [33–35] sowie die Zusammensetzung der Plaques [34, 36] eine unabhängige prognostische Rolle spielen. Und sie belegen die Theorie, dass auch nicht-stenosierende Plaques rupturieren und zu einem thrombotischen Verschluss des Gefässes führen können. Die CTCA hat daher eine komplementäre Funktion zur MP-SPECT und eignet sich gut als Partnermodalität für die kardiale Hybrid-Diagnostik.

### Klinische Anwendung der kardialen Hybrid-Bildgebung

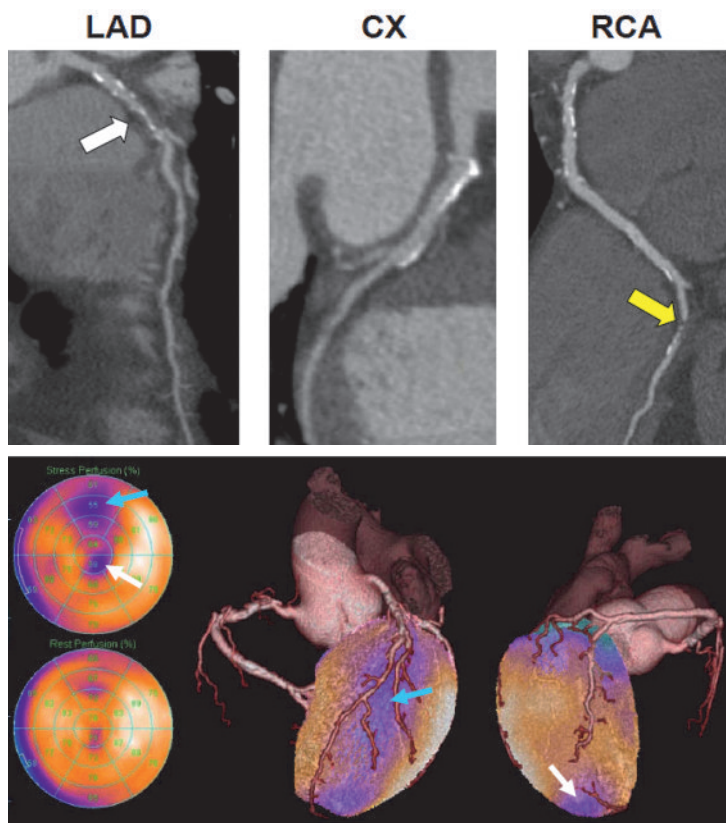
Der klinische Mehrwert der kardialen Hybrid-Bildgebung ergibt sich aus der räumlichen Zuordnung von funktioneller Information des Myokards und der morphologischen Information der Koronararterien (Abb. 3) [37]. Obwohl diese Integration auch im Kopf des erfahrenen Untersuchers stattfinden kann, haben doch Studien gezeigt, dass aufgrund der variablen Koronar Anatomie (v.a. im Bereich des Ramus circumflexus [RCx] und der rechten Koronararterie [RCA]) die klassischen Versorgungsgebiete nur in 50–60% mit der individuellen Koronar Anatomie übereinstimmen [38] und häufig Myokardsegmente damit der falschen Herzkranzarterie zugewiesen werden [39].

Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung der Studien über die diagnostische Wertigkeit der kardialen Hybrid-Diagnostik. Die klinische Durchführbarkeit einer



**Abbildung 3**

Klinisches Beispiel für den Nutzen der SPECT/CTCA-Hybrid-Bildgebung. Eine 64-Zeilen-CTCA bei einem symptomatischen 59-jährigen Patienten zeigte eine hochgradige Stenose im Bereich des proximalen Ramus interventricularis anterior (LAD) (weisser Blockpfeil) sowie eine weitere Stenose im Bereich des Ramus interventricularis posterior der rechten Koronararterie (RCA) (gelber Blockpfeil). Die nachfolgende MP-SPECT wies zwei reversible Perfusionsdefekte auf, einen grösseren im Bereich der Vorderwand (blauer Pfeil) und einen kleineren inferoapikalen Defekt (weisser Pfeil). Die dreidimensionale SPECT/CTCA-Fusion zeigte allerdings deutlich, dass der kleine inferoapikale Perfusionsdefekt nicht durch die RCA-Stenose verursacht wird, sondern die Folge des prominent angelegten LAD ist, welcher im Bereich der Herzspitze auf die inferiore Wand umschlägt. Derartige Informationen sind für die Planung einer perkutanen Revaskularisation von Bedeutung, da eine Revaskularisation des kleinen Ramus interventricularis posterior ohne assoziierte Ischämie nicht indiziert ist.



komplett nicht-invasiven kardialen Hybrid-Bildgebung wurde zum ersten Mal von Namdar und Mitarbeitern gezeigt [40]. In dieser Studie wurden 25 Patienten mit KHK mittels Fusion von  $^{13}\text{N-NH}_3$ -PET und 4-Zeilen-CTCA untersucht. Die fusionierten PET/CTCA-Bilder erlaubten die Identifizierung von hämodynamisch relevanten Stenosen (die koronarangiographisch revascularisiert wurden) mit einer hohen Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV von 90%, 98%, 82%, 99%. Diese vielversprechenden Resultate konnten in ähnlichen späteren Studien mit moderneren CT-Geräten und unterschiedlichen Perfusions-Untersuchungen reproduziert werden. [41–43].

Tabelle 2 fasst diejenigen Studien zusammen, die spezifisch den klinischen Mehrwert einer fusionierten Hybriddiagnostik gegenüber einer getrennten Analyse von Perfusionsstudie und CTCA belegen. In einer der ersten Serien bei 38 Patienten mit signifikanten Perfusionsdefekten in der SPECT zeigte die 3D SPECT/CTCA-Fusion bei 27 Koronarstenosen (22%) von 12 Patienten (29%) zusätzliche Informationen über die hämodynamische Relevanz der Stenosen, welche aus der getrennten Analyse nicht ersichtlich waren (Abb. 4) [44]. Von den 40 Stenosen mit unklarer hämodynamischer Relevanz konnten, nach Analyse der 3D-Fusion, 14 als hämodynamisch relevant und 10 als nicht relevant klassifiziert werden. Santana zeigte eine signifikant höhere diagnostische Treffsicherheit der SPECT/CTCA-Fusion verglichen mit SPECT allein ( $p < 0,001$ ), aber auch verglichen mit der getrennten Analyse von SPECT und CTCA ( $p = 0,007$ ) [45]. In einer Subanalyse führten die Autoren dies v.a. auf eine höhere diagnostische Wertigkeit bei Patienten mit Mehrgefässerkrankung zurück. In einer weiteren Studie von Slomka und Mitarbeitern zeigten die Autoren eine verbesserte diagnostische Aussagekraft der SPECT/CTCA-Fusion v.a. im Bereich des RCx- und RCA-Versorgungsgebiets, also traditionell denjenigen Versorgungsgebieten mit der grössten Variabilität der Koronar Anatomie [46].

**Tabelle 1**

Diagnostische Wertigkeit der kardialen Hybrid-Bildgebung (SPECT/CT und PET/CT).

Autor	Hybrid-System	N	Gold-Standard (Definition einer signifikanten KHK)	Sens	Spec	PPV	NPV
Namdar et al. 2005 [40]	$^{13}\text{N-NH}_3$ PET/ 4-Zeilen-CT	25	Hämodynamisch relevante Stenosen mit Indikation zur Revaskularisation (ICA + PET)	90	98	82	99
Rispler et al. 2007 [43]	SPECT/ 16-Zeilen-CT	56	>50% Stenose in der ICA	96	95	77	99
Groves et al. 2009 [41]	$^{82}\text{Rb}$ PET/ 64-Zeilen-CT	33	>50% Stenose in der ICA	96	100	100	91
Kajander et al. 2010 [42]	$^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ PET/ 64-Zeilen-CT	107	Hämodynamisch relevante Stenosen (>50% Stenose in der ICA plus FFR)	95	100	100	98

Sens = Sensitivität; Spec = Spezifität; PPV = positiver Prädiktwert; NPV = negativer Prädiktwert; PET = Positronen-Emissions-Tomographie; SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography; KHK = koronare Herzkrankheit; ICA = invasive Koronarangiographie; CTCA = CT Koronarangiographie; FFR = fraktionelle Flussreserve.

**Tabelle 2**

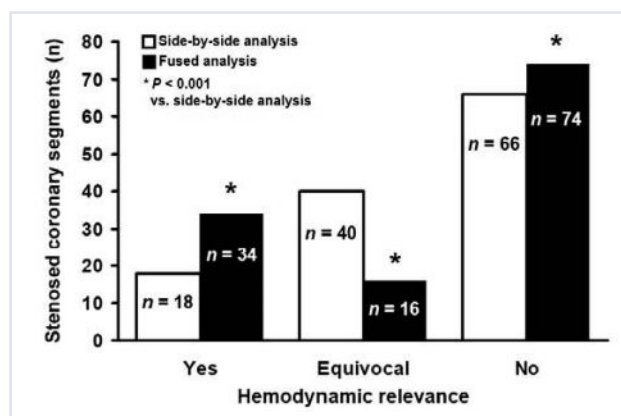
Klinischer Mehrwert der fusionierten Hybriddiagnostik gegenüber der getrennten Analyse.

Autor	Hybrid-System	Patientenpopulation	Mehrwert der fusionierter Hybrid-Diagnostik
Gaemperli et al. 2007 [44]	SPECT/ 64-Zeilen-CT und 3D-Bildfusion	38 Patienten mit $\geq 1$ SPECT-Defekten	Modifikation der initialen Interpretation bei 29% der Patienten. Bei Koronarläsionen unklarer Relevanz konnte ein hämodynamische Relevanz bei 35% bestätigt und bei 25% ausgeschlossen werden
Santana et al. 2009 [45]	16- und 64-Zeilen-CT und MPI (SPECT oder $^{82}\text{Rb}$ -PET)	50 Patienten mit vermuteter KHK	Modifikation der initialen Interpretation bei 28% der Patienten. Trend für eine um 17% erhöhte Sensitivität bei Mehrgefässerkrankung
Slomka et al. 2009 [46]	Automatisierte SPECT/ 64-Zeilen-CT Registrationssoftware	35 Patienten mit vermuteter KHK	Erhöhte diagnostische Wertigkeit im RCA und RCx-Versorgungsgebiet

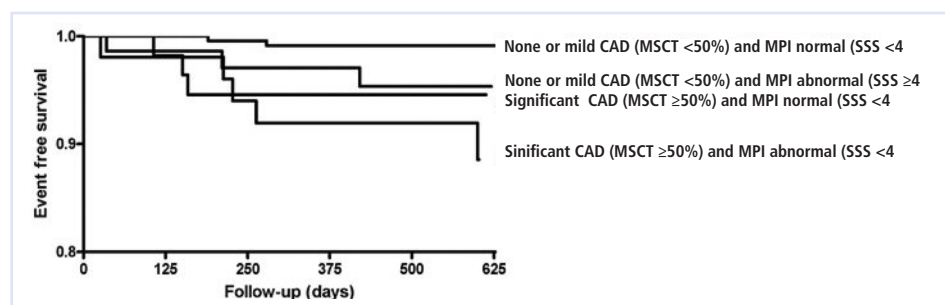
PET = Positronen-Emissions-Tomographie; SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography; KHK = koronare Herzkrankheit; RCA = rechte Koronararterie; RCx = Ramus circumflexus.

**Abbildung 4**

Hämodynamische Relevanz von Koronarstenosen ermittelt durch separate Analyse von MP-SPECT und CTCA (weisse Balken) oder SPECT/CTCA-Fusion (schwarze Balken). Die fusionierte Analyse führte zu einer deutlichen Reduktion von Stenosen mit unklarer hämodynamischer Relevanz durch die räumliche Zuordnung von Perfusionsdefekt und stenosierter Arterie. \*  $p < 0,05$  (adaptiert nach [44]).

**Abbildung 5**

Kaplan-Meier-Überleben frei von MACE (Tod, Myokardinfarkt) je nach Resultat der MP-SPECT- und CTCA-Untersuchung (log-rank  $p$  value  $< 0,005$ ). Eine Cox-Regressionsanalyse zeigt einen unabhängigen prognostischen Nutzen beider Untersuchungen. (Wiedergabe nach [25]: van Werkhoven JM, et al. Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:623–32. Copyright © 2011, mit freundlicher Genehmigung von Elsevier, Oxford, England.)



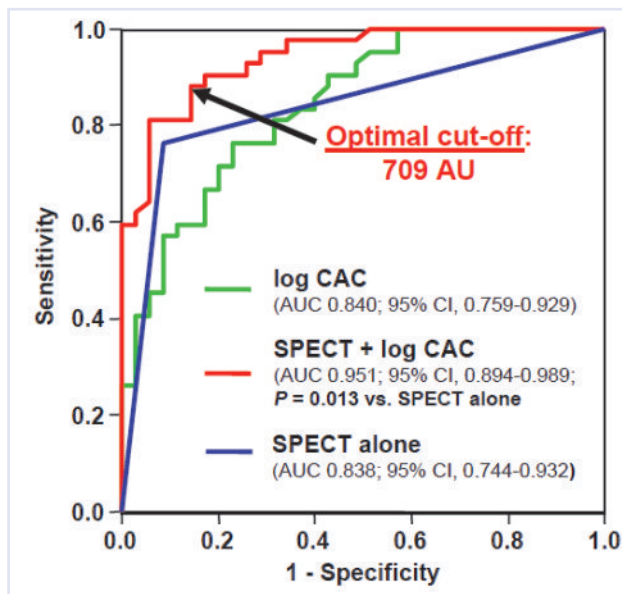
Diese Daten zeigen, dass die nicht-invasive Hybrid-Diagnostik mit SPECT/CTCA zur Identifizierung von hämodynamisch relevanten Stenosen beitragen kann und somit äusserst nützlich für die Planung einer allfälligen Revaskularisation sein könnte [47]. Insbesondere liesse sich damit bereits im Vorfeld einer invasiven Untersuchung feststellen, welche Stenosen rekanalisiert werden müssten, was mit grosser Wahrscheinlichkeit zu einer Reduktion der Anzahl implantierter Stents und der damit verbundenen Morbidität und Kosten führen könnte [15].

Eine prospektive multizentrische Studie an über 500 Patienten hat zudem gezeigt, dass CTCA und SPECT einen unabhängigen prognostischen Nutzen aufweisen, und unterstreicht die komplementäre Natur beider Untersuchungen (Abb. 5) [25]. Eine andere Studie hat gezeigt, dass bestimmte Plaque-Charakteristika im CT (eine geringe Röntgendichte der Plaque  $< 30$  Hounsfield units sowie ein positives Remodelling) unabhängige Prädiktoren für das Auftreten

von akuten koronaren Ischämien sind [36]. Diese Beobachtungen legen nahe, dass neben einer Ischämie-diagnostik die Erkennung und Charakterisierung einer subklinischen Koronaratheromatose von prognostischer Bedeutung sein kann. Es liegen aber bisher noch keine Daten vor, die aufzeigen würden, dass eine Hybrid-Diagnostik das therapeutische Management von Patienten mit KHK beeinflusst, und dass allfällige Therapieänderungen (insb. bei Patienten mit normaler Perfusion, aber koronaren Plaques im CT) zu einem klinischen Benefit führen.

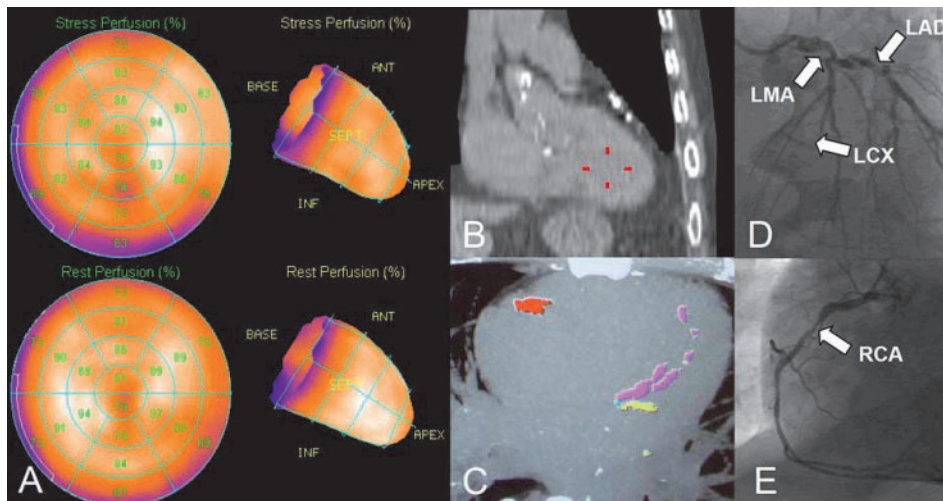
**Abbildung 6**

Receiver operating characteristics (ROC)-Kurve für die diagnostische Wertigkeit von MP-SPECT (blaue Kurve), CACS (grüne Kurve) und der Kombination aus SPECT und CACS (rote Kurve) zur Identifizierung von >50%igen Stenosen in der Koronarangiographie (adaptiert nach [55]).

**Abbildung 7**

Klinisches Beispiel für den diagnostischen Nutzen des CACS in Kombination mit SPECT.

- A MP-SPECT polar maps bei einem 52-jährigen männlichen Patienten mit atypischen Thoraxschmerzen und ausgeprägtem kardiovaskulären Risikoprofil zeigen keinen erkennbaren Perfusionsdefekt. Die EKG-getriggerte SPECT-Untersuchung zeigte in Ruhe eine normale systolische Ventrikelfunktion sowie keine transiente ischämische Dilatation (TID) (nicht abgebildet).
- B, C Ein Low-dose-CT zur Schwächungskorrektur (auf 64-Zeilengerät akquiriert) zeigt allerdings ausgehende Verkalkungen in RCA (rot), RIVA (pink) und RCX (gelb) sowie einen totalen Agatston-Score von 2176.
- D, E Trotz unauffälliger SPECT-Untersuchung wurde daher eine diagnostische Koronarangiographie durchgeführt, welche eine ausgeprägte Dreifäusserkrankung mit Stenosen im Hauptstamm (LMA) und allen drei Hauptarterien (Pfeile) zeigt und mit einem besonders hohen kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet ist. Die Beschwerden des Patienten könnten in Anbetracht der Befunde auf eine (im SPECT nicht ersichtliche) balancierte Ischämie zurückzuführen sein, obwohl dies mit den vorliegenden Untersuchungen nicht bewiesen werden kann.



## Rolle des Kalzium-Scores für die kardiale Hybrid-Bildgebung

Im Gegensatz zur kontrastmittel-verstärkten CTCA ist der Koronararterien-Kalzium-Score (CACS)-Scan ein nativ EKG-getriggertes CT des Herzens mit einem tiefen Röhrenstrom (10–145 mAs). Histopathologische Korrelationsstudien haben gezeigt, dass der CACS sehr gut mit dem (post mortem ermittelten) Plaque-Volumen korreliert [48] und damit ein gutes Mass für den arteriosklerotischen Befall der Koronararterien darstellt. Grössere prospektive Studien haben zeigen können, dass ein CACS-Screening bei asymptomatischen Patienten das Risiko von zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen vorhersagen kann, und zwar unabhängig von den klinischen Risikoscores wie z.B. dem Framingham-Score oder Serum-Markern wie das hoch-sensitive C-reaktive Protein (hsCRP) [49–52].

Der CACS hat aber nicht nur prognostische Bedeutung, sondern kann auch zu diagnostischen Zwecken bei symptomatischen Patienten eingesetzt werden. Bei Patienten mit angiographisch feststellbaren Koronarstenosen lassen sich fast immer Koronarverkalkungen nachweisen, so dass ein CACS von 0 eine angiographisch signifikante KHK mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschliesst. Die zwei grössten Vergleichsstudien mit der Koronarangiographie haben bestätigt, dass die Sensitivität (96–99%) und der NPV (97–100%) von unverkalkten Koronararterien (CACS = 0) sehr hoch sind [53–54]. Ein Nachteil des CACS ist allerdings die schlechte Spezifität und PPV (23–40%, bzw. 62–66%). Aus diesem Grund hat sich der CACS alleine in der Diagnostik der KHK nicht durchsetzen können.

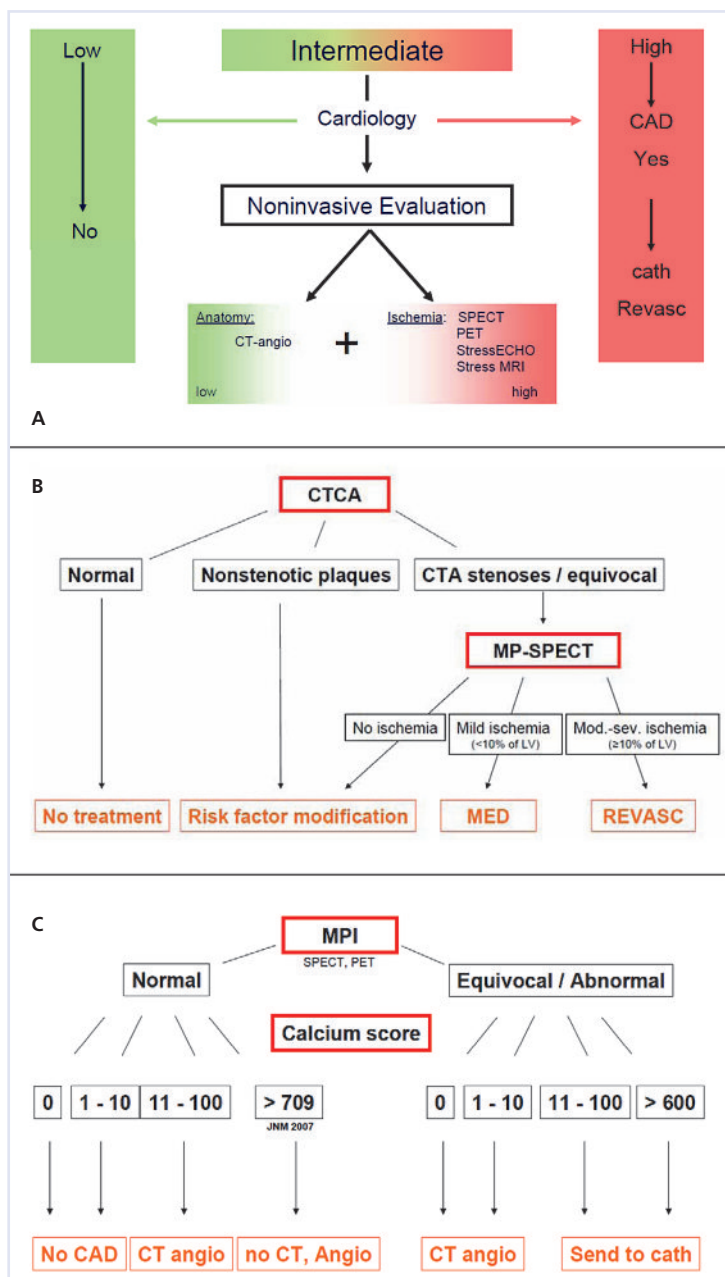
Als Alternative dazu kann der CACS in Kombination mit anderen bildgebenden Verfahren wie z.B. der MP-SPECT kombiniert und zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden. Dieses Vorgehen wird durch die zunehmende Verfügbarkeit von Hybrid-Scannern (d.h. SPECT-Scannern mit integrierten CT-Geräten) in der Klinik immer einfacher möglich. Bei 77 symptomatischen Patienten mit intermediärem kardiovaskulärem Risiko (gemäss Framingham-Risiko) wurde eine MP-SPECT, ein CACS-Scan (auf einem separaten CT-Gerät) sowie eine invasive Koronarangiographie durchgeführt [55]. Die Kombination mit dem CACS (cut-off bei 709 Agatston units) ver-



**Abbildung 8**

**A** Die Diagnostik der Koronarangiographie erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Fachspezialisten verschiedenster Bereiche (Kardiologie, Radiologie, Nuklearmedizin), wobei der Kardiologe eine zentrale Rolle in der Koordination und Auswahl der unterschiedlichen diagnostischen Werkzeuge sowie der Interpretation und Implementierung der therapeutischen Konsequenzen spielt. Die Auswahl der geeigneten diagnostischen Algorithmen richtet sich massgeblich nach der individuellen Vortestwahrscheinlichkeit (Bayes-Theorem), wobei Patienten mit intermediärer Vortestwahrscheinlichkeit am besten für eine nichtinvasive Diagnostik geeignet sind. Eine engere Charakterisierung dieser intermediären Gruppe ermöglicht die Bestimmung des optimalen Tests (CT vs. SPECT/PET). Die Kombination dieser Modalitäten im Sinne einer Hybrid-Diagnostik ist dann nützlich, wenn der initial gewählte Test ein inkonklusives Resultat liefert.

**B, C** Zeigen empirische Algorithmen, ausgehend von entweder der CTCA (B) oder der Myokardperfusions-Untersuchung (MPI) (C) als initiale nicht-invasive Untersuchung. Je nach Resultat kann eine KHK mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen oder bestätigt werden. Bei unsicheren Resultaten kann die Kombination mit einer zweiten nicht-invasiven Untersuchung als Gatekeeper der Koronarangiographie hilfreich sein.



mochte die Sensitivität der SPECT signifikant von 76% auf 86% und den NPV von 76% auf 83% zu steigern (Abb. 6). Diese verbesserte diagnostische Performance war die Folge einer korrekten Reklassifizierung von 4 falsch-negativen SPECT-Resultaten. Bei diesen Patienten fand sich meist eine ausgeprägte Dreifässerkrankung mit ausgedehnten Verkalkungen, d.h. KHK-Patienten, die ein besonders hohes Risiko aufweisen und daher häufig Kandidaten für eine Revaskularisation sind.

Diese Arbeit zeigt auf, dass der CACS in Kombination mit der MP-SPECT zu einer verbesserten diagnostischen Treffsicherheit in der Vorfelddiagnostik der Koronarangiographie genutzt werden kann und in verschiedenen klinischen Szenarien wichtige zusätzliche Informationen liefert (wenngleich in dieser Studie die Nicht-Perfusions-Variablen wie Lung-to-Heart-Ratio und transiente ischämische Dilatation nicht angewandt wurden). Einerseits kann ein sehr hoher Kalzium-Score trotz normaler Perfusionsuntersuchung eine koronare Dreifässerkrankung mit möglicher balancierter Ischämie demaskieren (Abb. 7). Andererseits sollte ein CACS von 0 bei einem fraglichen Perfusionsdefekt in der MP-SPECT den Verdacht auf ein Schwächungsartefakt aufkommen lassen (Abb. 8C) [56].

Die Kombination von CACS und MP-SPECT oder -PET kann auch zusätzliche prognostische Information liefern, obwohl hier zum Teil widersprüchliche Resultate in der Literatur zu finden sind. Schenker zeigte in einer prospektiven Studie mit <sup>82</sup>Rb-PET und CACS an 695 konsekutiven symptomatischen Patienten mit intermediärem klinischem Risiko einen unabhängigen prognostischen Nutzen von CACS und PET [57]. In einer anderen, etwas grösseren Studie aus dem Cedars-Sinai Medical Center in Los Angeles mit MP-SPECT und CACS bei 1153 Patienten konnten diese Resultate nicht bestätigt werden [58], wobei in letzterer Studie Patienten mit sehr geringem Risiko eingeschlossen wurden.

### Implementierung der kardialen Hybrid-Bildgebung in klinischen Algorithmen

Am Universitätsspital Zürich sind anhand dieser und vorher diskutierter Studien [30, 47, 55] diagnostische Algorithmen erarbeitet worden, welche moderne nicht-invasive Modalitäten in sinnvoller Weise als Gatekeeper der Koronarangiographie kombinieren, um deren komplementäre Natur für die Diagnose der KHK in optimaler Weise zu nutzen (Abb. 8). 90–95% der Untersuchungen erfolgen am Universitätsspital Zürich mittels pharmakologischer Belastung mit Adenosin. Dies hat logistische Vorteile (rasche Durchführung des Belastungsprotokolls in ca. 10 min) gegenüber einer physikalischen Belastung, beschränkt aber die Beurteilung von Nicht-Perfusions-Variablen wie die Heart-Lung-Uptake-Ratio, EKG-Veränderungen und das Blutdruckverhalten während Belastung.

Aktuell führen wir bei ca. 10% der zugewiesenen Patienten Hybrid-Untersuchungen durch. Dieser ergeben sich zum Teil aus einer sequentiellen Diagnostik, bei der ein erster inkonklusiver Test (z.B. CTCA mit viel Koronarverkalkungen oder Bewegungsartefakten oder SPECT mit fraglichen Schwächungsartefakten) zu einer zweiten nicht-invasiven Diagnostik führt. Die Hybrid-Untersuchung ist dann klinisch von Nutzen, wenn der Mehrgewinn an diagnostischer Information die zusätzliche Strahlenbelastung und Kosten der kombinierten Untersuchung rechtfertigt (Abb. 8). In der Schweiz besteht zurzeit eine volle Kostenübernahme durch die Krankenkassen für alle nicht-invasiven bildgebenden Verfahren der KHK-Diagnostik, mit Ausnahme der CTCA und PET, welche nur zu einem gewissen Prozentsatz abgedeckt sind.

### Strahlenbelastung

PET, SPECT und CT sind bildgebende Verfahren, die ionisierende Strahlung zur Darstellung anatomischer Strukturen verwenden. Die in weiten Kreisen akzeptierte «Linear-No-Threshold» (LNT)-Theorie beschreibt

einen linearen Zusammenhang zwischen effektiver Strahlendosis und stochastischen strahleninduzierten Schäden (insbesondere Krebs-Risiko) [59]. In der Tat zeigten die ersten Studien mit 64-Zeilen-CTCA eine totale effektive Strahlendosis von bis zu 21,4 mSv [60]. Die Verfeinerung und Weiterentwicklung der Akquisitionsprotokolle, insbesondere die Einführung von EKG-gesteuerter Röhrenstrom-Modulation, Body-Mass-Index-adaptierter Röhrenspannung und prospektiven EKG-Triggerungsprotokollen haben die Strahlenbelastung der CTCA um ca. 40–90% senken können (Tab. 3) [60–62]. Neueste Entwicklungen im Bereich der CT mit Dual-Source-Geräten und high-pitch Spiral-Akquisitionen beschreiben sogar CT-Koronarangiographien mit einer effektiven Strahlendosis im submilli-Sievert-Bereich (ca. 0,9 mSv).

Die am Universitätsspital Zürich üblichen MP-SPECT-Untersuchungen werden mit dem Perfusions-tracer  $^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin mit einer durchschnittlichen Strahlenbelastung von 9,3 mSv durchgeführt. Die Entwicklung von neuen solid-state Detektoren aus einer Cadmium-Zink-Tellurid-Legierung kann durch eine höhere Sensitivität und eine verbesserte Energie-Auflösung zu einer weiteren Strahlenreduktion führen [63]. Die im PET verwendeten Perfusionstracer haben alle-

samt eine kürzere Halbwertszeit und sind daher auch mit geringeren Strahlendosen assoziiert (Tab. 3). Kardiale PET-Untersuchungen werden allerdings in der Schweiz nur restriktiv von den Krankenkassen bezahlt, deren Anwendung ist daher momentan nur Spezialfällen vorbehalten.

Die Reduktion der Strahlenbelastung ist eines der wichtigsten zukünftigen Forschungs- und Entwicklungsbereiche der klinischen Bildgebung. Eine kürzlich publizierte Studie hat die Durchführbarkeit von stress-only SPECT/CTCA-Hybrid-Studien mit einer kumulativen totalen Strahlendosis von 5,4 mSv belegt [64]. Die in den letzten Jahren erzielten Fortschritte in der Strahlenreduktion bilden eine wichtige Grundlage, um den Eingang der kardialen Hybriddiagnostik in den klinischen Alltag zu ermöglichen.

### Schlussfolgerungen und zukünftige Perspektiven

Die kardiale Hybrid-Bildgebung ist eine junge und vielversprechende Entwicklung, die hauptsächlich

**Tabelle 3**  
Effektive Strahlendosis (in milli-Sievert) in der kardialen Bildgebung [60].

Protokoll	Injizierte Aktivität (MBq)*	Effektive Dosis (mSv)
$^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi 1-Tag Belastung/Ruhe	350 / 1000	11,3
$^{99m}\text{Tc}$ -Sestamibi 2-Tag Belastung/Ruhe	950 / 950	15,7
$^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin 1-Tag Belastung/Ruhe	320 / 960	9,3
$^{99m}\text{Tc}$ -Tetrofosmin 2-Tag Belastung/Ruhe	950 / 950	12,8
$^{201}\text{Tl}$ Belastung-Redistribution	130	22,0
$^{201}\text{Tl}$ Belastung-Reinjektion	55 / 110	31,4
$^{82}\text{Rb}$ -Belastung/Ruhe	1850 / 1850	13,5
$^{13}\text{N}$ -NH <sub>3</sub> -Belastung/Ruhe	550/ 550	2,4
$^{15}\text{O}$ -H <sub>2</sub> O-Belastung/Ruhe	1100 / 1100	2,5
$^{18}\text{F}$ -Fluorodeoxyglucose (FDG)	350	7,0
Koronarkalk-Scan (prospektives EKG-Triggering) [69]		1,0
Koronarkalk-Scan (retrospektives EKG-Triggering) [69]		3,0
4-Zeilen-CTCA (ohne Röhrenstrom-Modulation)		6,7–13,0
4-Zeilen-CTCA (mit Röhrenstrom-Modulation)		2,5–6,2
16-Zeilen-CTCA (ohne Röhrenstrom-Modulation)		4,9–20,6
16-Zeilen-CTCA (mit Röhrenstrom-Modulation)		4,3–8,1
64-Zeilen-CTCA (ohne Röhrenstrom-Modulation)		8,0–21,4
64-Zeilen-CTCA (mit Röhrenstrom-Modulation)		7,0–14,0
64-Zeilen-CTCA (prospektives EKG-Triggering) [61]		2,1
320-Zeilen-CTCA (prospektives EKG-Triggering) [70]		6,8
2 × 128 Zeilen (dual source), high-pitch Spiral-CTCA [71]		0,9
Diagnostische Koronarangiographie		2,3–22,7

\* Strahlendosis geschätzt mit Hilfe von Gewebe-Dosis-Gewichtungsfaktoren gemäss ICRP-60-Publikation



**Tabelle 4**

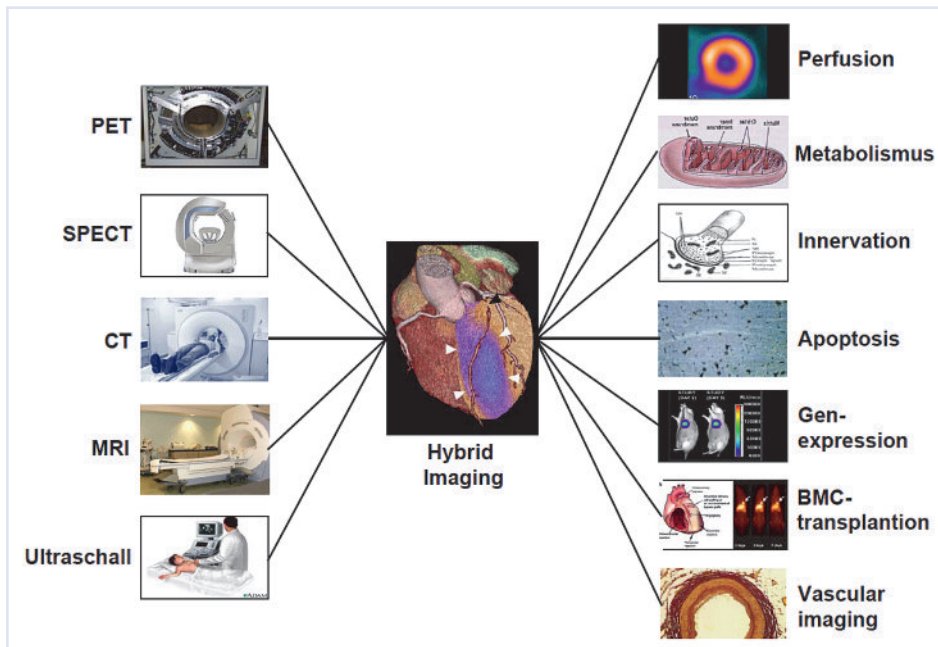
Klinischer Mehrwert der Hybrid-Bildgebung in der KHK-Diagnostik.

Verbesserte diagnostische Wertigkeit zur Detektion einer KHK gegenüber SPECT oder CTCA (v.a. bei Mehrgefässerkrankung)
Erlaubt Identifikation von hämodynamisch relevanten Koronarläsionen (sog. Culprit-Läsionen) und gezieltere Planung von Revaskularisationsmassnahmen
Verbessert die diagnostische Sicherheit bei intermediären Koronarläsionen und unklaren Perfusionsdefekten
Erlaubt verlässliche Zuordnung von Perfusionsdefekten zu Koronarstenosen (v.a. inferolaterale Defekte zu RCA- oder RCX-Läsionen)
Liefert zusätzliche diagnostische Information bei fast 1/3 der Patienten
Liefert unabhängige prognostische Information durch Kombination von morphologischen und funktionellen Kriterien

**Abbildung 9**

Kardiale Hybrid-Bildgebung. Die kardiale Hybrid-Bildgebung ermöglicht die Kombination unterschiedlicher Modalitäten mit komplementärer Natur (links) sowie die Anwendung in verschiedenen klinischen und experimentellen Bereichen (rechts).

BMC = bone marrow cell (Knochenmarkszelle).



durch die technologischen Errungenschaften im Bereich von Hardware (CT- und SPECT-Geräte) und Software (Fusionssoftware) ermöglicht worden ist. Die Kombination von morphologischer Information über Koronar Anatomie und allfällige Stenosen mit funktioneller Information über die myokardiale Perfusion erlaubt eine umfassende Evaluation der wichtigsten Aspekte der koronaren Herzerkrankung (Tab. 4). Die Hybrid-Bildgebung erfordert die Zusammenarbeit von Spezialisten unterschiedlicher Disziplinen (Kardiologen, Radiologen, Nuklearmediziner) sowie ein fachübergreifendes Verständnis der untersuchten Erkrankungen und der involvierten Geräte. Allerdings ist die klinische Erfahrung mit dieser neuen Technologie noch sehr limitiert, so dass bei ihrer Anwendung der potentielle klinische Nutzen der Untersuchung gegenüber

den Nachteilen (erhöhte Strahlenbelastung, Kosten) individuell abgewogen werden muss.

Erste Fallserien deuten auf einen zusätzlichen diagnostischen Nutzen der kardialen Hybrid-Bildgebung in bestimmten ausgewählten Patientenpopulationen hin. Insbesondere bei Patienten mit Mehrgefässerkrankungen und mehreren intermediären Stenosen erlaubt die Hybrid-Diagnostik die Identifizierung hämodynamisch relevanter Stenosen und damit die Planung von allfälligen Revaskularisationsmassnahmen (Tab. 4). Dies könnte in der Zukunft hilfreich sein, um einen Übergebrauch von invasiven Untersuchungen und perkutanen Revaskularisationen und die damit verbundenen Risiken und Kosten zu senken. Grösser angelegte prospektive Studien sind allerdings notwendig, um die vorliegenden

Resultate der kardialen Hybrid-Bildgebung zu bestätigen. Zusätzlich fehlen noch weitgehend Daten bezüglich prognostischem Nutzen, Einfluss auf Therapiemassnahmen, sowie Kosten-Nutzen-Analysen dieser Technologie. Gegenwärtig sind grössere multizentrische Studien im Gange (SPARC, EVINCI, PROMISE) [65–66], welche einige dieser Fragen möglicherweise beantworten werden.

Nichtsdestotrotz weist die Hybrid-Diagnostik ein grosses klinisches und akademisches Potential auf. Obwohl die Myokardperfusion-Untersuchung bei weitem die am häufigsten verwendete nuklearmedizinische Methode im klinischen kardiologischen Alltag ist, erlaubt die Hybrid-Bildgebung die Kombination von morphologischen Bildern mit allen möglichen funktionellen Modalitäten, sofern die Bildformate von den verwendeten Software-Paketen unterstützt werden.

Dies weitet den möglichen Nutzen der kardiovaskulären Hybrid-Bildgebung auf verschiedenste Bereiche, wie z.B. kardiale Innervation, Metabolismus, Genexpressions- und Stammzellbildung sowie Plaque-Imaging, und auf verschiedenste Modalitäten, wie CT, nuklearmedizinische Untersuchungen, Ultraschall und Magnetresonanz aus (Abb. 9) [67–68] und wird in der Zukunft möglicherweise zum besseren pathophysiologischen Verständnis unterschiedlichster biologischer Aspekte kardialer Pathologien beitragen.

## Literatur

- 1 Noto TJ, Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR, Jr, et al. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1991;24:75–83.

- 2 Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, Marcassa C, Bengel FM, Kaufmann PA, et al. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010.
- 3 Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med*. 1994;330:1782–8.
- 4 White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratzka LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med*. 1984;310:819–24.
- 5 Meijboom WB, Van Mieghem CA, van Pelt N, Weustink A, Pugliese F, Mollet NR, et al. Comprehensive assessment of coronary artery stenoses: computed tomographic coronary angiography versus conventional coronary angiography and correlation with fractional flow reserve in patients with stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:636–43.
- 6 Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:57–62.
- 7 Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341–81.
- 8 Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. 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). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:159–68.
- 9 Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB, 3rd, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:e1–121.
- 10 Simoons ML, Windecker S. Controversies in Cardiovascular Medicine Chronic stable coronary artery disease: drugs vs. revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31:530–41.
- 11 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503–16.
- 12 Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360:2503–15.
- 13 Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900–7.
- 14 Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*. 2008;117:1283–91.
- 15 Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360:213–24.
- 16 Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliquet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010.
- 17 Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, 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). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1318–33.
- 18 Kapur A, Latus KA, Davies G, Dhawan RT, Eastick S, Jarritt PH, et al. A comparison of three radionuclide myocardial perfusion tracers in clinical practice: the ROBUST study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:1608–16.
- 19 Dorbala S, Vangala D, Sampson U, Limaye A, Kwong R, Di Carli MF. Value of vasodilator left ventricular ejection fraction reserve in evaluating the magnitude of myocardium at risk and the extent of angiographic coronary artery disease: a 82Rb PET/CT study. *J Nucl Med*. 2007;48:349–58.
- 20 Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. 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;97:535–43.
- 21 Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, et al. Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1125–33.
- 22 Schuijf JD, Wijns W, Jukema JW, Atsma DE, de Roos A, Lamb HJ, et al. Relationship between noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography and myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2508–14.
- 23 Gaemperli O, Schepis T, Koepfli P, Valenta I, Soyka J, Leschka S, et al. Accuracy of 64-slice CT angiography for the detection of functionally relevant coronary stenoses as assessed with myocardial perfusion SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1162–71.
- 24 Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995;92:657–71.
- 25 van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, Jukema JW, Boersma E, Wijns W, et al. Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:623–32.
- 26 Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1724–32.
- 27 Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2135–44.
- 28 Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359:2324–36.
- 29 Abdulla J, Abildstrom SZ, Gotsche O, Christensen E, Kober L, Torp-Pedersen C. 64-multislice detector computed tomography coronary angiography as potential alternative to conventional coronary angiography: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28:3042–50.
- 30 Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, Koepfli P, Husmann L, Scheffel H, et al. Functionally relevant coronary artery disease: comparison of 64-section CT angiography with myocardial perfusion SPECT. *Radiology*. 2008;248:414–23.
- 31 Pundziute G, Schuijf JD, Jukema JW, Boersma E, de Roos A, van der Wall EE, et al. Prognostic value of multislice computed tomography coronary angiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:62–70.
- 32 Gaemperli O, Valenta I, Schepis T, Husmann L, Scheffel H, Desbiolles L, et al. Coronary 64-slice CT angiography predicts outcome in patients with known or suspected coronary artery disease. *Eur Radiol*. 2008;18:1162–73.
- 33 Min JK, Shaw LJ, Devereux RB, Okin PM, Weinsaft JW, Russo DJ, et al. Prognostic value of multidetector coronary computed tomographic angiography for prediction of all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1161–70.
- 34 van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, Jukema JW, Kroft LJ, Boersma E, et al. Incremental prognostic value of multi-slice computed tomography coronary angiography over coronary artery calcium scoring in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30:2622–9.
- 35 Carrigan TP, Nair D, Schoenhagen P, Curtin RJ, Popovic ZB, Halliburton S, et al. Prognostic utility of 64-slice computed tomography in patients with suspected but no documented coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2009;30:362–71.

- 36 Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, Anno H, Inoue K, Hara T, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:49–57.
- 37 Gaemperli O, Schepis T, Kalff V, Namdar M, Valenta I, Stefani L, et al. Validation of a new cardiac image fusion software for three-dimensional integration of myocardial perfusion SPECT and stand-alone 64-slice CT angiography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:1097–106.
- 38 Schindler TH, Magosaki N, Jeserich M, Oser U, Krause T, Fischer R, et al. Fusion imaging: combined visualization of 3D reconstructed coronary artery tree and 3D myocardial scintigraphic image in coronary artery disease. *Int J Card Imaging*. 1999;15:357–68; discussion 69–70.
- 39 Javadi MS, Lautamaki R, Merrill J, Voicu C, Epley W, McBride G, et al. Definition of vascular territories on myocardial perfusion images by integration with true coronary anatomy: a hybrid PET/CT analysis. *J Nucl Med*. 2010;51:198–203.
- 40 Namdar M, Hany TF, Koepfli P, Siegrist PT, Burger C, Wyss CA, et al. Integrated PET/CT for the assessment of coronary artery disease: a feasibility study. *J Nucl Med*. 2005;46:930–5.
- 41 Groves AM, Speechly-Dick ME, Kayani I, Pugliese F, Endozo R, McEwan J, et al. First experience of combined cardiac PET/64-detector CT angiography with invasive angiographic validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:2027–33.
- 42 Kajander S, Joutsiniemi E, Saraste M, Pietila M, Ukkonen H, Saraste A, et al. Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122:603–13.
- 43 Rispler S, Keidar Z, Ghersin E, Roguin A, Soil A, Dragu R, et al. Integrated single-photon emission computed tomography and computed tomography coronary angiography for the assessment of hemodynamically significant coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1059–67.
- 44 Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, Husmann L, Scheffel H, Duerst V, et al. Cardiac image fusion from stand-alone SPECT and CT: clinical experience. *J Nucl Med*. 2007;48:696–703.
- 45 Santana CA, Garcia EV, Faber TL, Sirineni GK, Esteves FP, Sanyal R, et al. Diagnostic performance of fusion of myocardial perfusion imaging (MPI) and computed tomography coronary angiography. *J Nucl Cardiol*. 2009;16:201–11.
- 46 Slomka PJ, Cheng VY, Dey D, Woo J, Ramesh A, Van Kriekinge S, et al. Quantitative Analysis of Myocardial Perfusion SPECT Anatomically Guided by Coregistered 64-Slice Coronary CT Angiography. *J Nucl Med*. 2009;50:1621–30.
- 47 Gaemperli O, Husmann L, Schepis T, Koepfli P, Valenta I, Jenni W, et al. Coronary CT angiography and myocardial perfusion imaging to detect flow-limiting stenoses: a potential gatekeeper for coronary revascularization? *Eur Heart J*. 2009;30:2921–9.
- 48 Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation*. 1995;92:2157–62.
- 49 Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1860–70.
- 50 Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:158–65.
- 51 Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358:1336–45.
- 52 Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1663–9.
- 53 Budoff MJ, Diamond GA, Raggi P, Arad Y, Guerci AD, Callister TQ, et al. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography. *Circulation*. 2002;105:1791–6.
- 54 Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1764 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:451–7.
- 55 Schepis T, Gaemperli O, Koepfli P, Namdar M, Valenta I, Scheffel H, et al. Added value of coronary artery calcium score as an adjunct to gated SPECT for the evaluation of coronary artery disease in an intermediate-risk population. *J Nucl Med*. 2007;48:1424–30.
- 56 Berman DS, Hachamovitch R, Shaw LJ, Friedman JD, Hayes SW, Thomson LE, et al. Roles of nuclear cardiology, cardiac computed tomography, and cardiac magnetic resonance: Noninvasive risk stratification and a conceptual framework for the selection of noninvasive imaging tests in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Med*. 2006;47:1107–18.
- 57 Schenker MP, Dorbala S, Hong EC, Rybicki FJ, Hachamovitch R, Kwong RY, et al. Interrelation of coronary calcification, myocardial ischemia, and outcomes in patients with intermediate likelihood of coronary artery disease: a combined positron emission tomography/computed tomography study. *Circulation*. 2008;117:1693–700.
- 58 Rozanski A, Gransar H, Wong ND, Shaw LJ, Miranda-Peats R, Polk D, et al. Clinical outcomes after both coronary calcium scanning and exercise myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1352–61.
- 59 Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:13761–6.
- 60 Einstein AJ, Moser KW, Thompson RC, Cerqueira MD, Henzlova MJ. Radiation dose to patients from cardiac diagnostic imaging. *Circulation*. 2007;116:1290–305.
- 61 Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Adda O, Treyer V, Wyss CA, et al. Feasibility of low-dose coronary CT angiography: first experience with prospective ECG-gating. *Eur Heart J*. 2008;29:191–7.
- 62 Tatsugami F, Husmann L, Herzog BA, Burkhard N, Valenta I, Gaemperli O, et al. Evaluation of a body mass index-adapted protocol for low-dose 64-MDCT coronary angiography with prospective ECG triggering. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192:635–8.
- 63 Buechel RR, Herzog BA, Husmann L, Burger IA, Pazhenkottil AP, Treyer V, et al. Ultrafast nuclear myocardial perfusion imaging on a new gamma camera with semiconductor detector technique: first clinical validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*;37:773–8.
- 64 Husmann L, Herzog BA, Gaemperli O, Tatsugami F, Burkhard N, Valenta I, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography coronary angiography and evaluation of stress-only single-photon emission computed tomography/computed tomography hybrid imaging: comparison of prospective electrocardiogram-triggering vs. retrospective gating. *Eur Heart J*. 2009;30:600–7.
- 65 Hachamovitch R, Johnson JR, Hlatky MA, Cantagallo L, Johnson BH, Coughlan M, et al. The study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging roles in CAD (SPARC): design, rationale, and baseline patient characteristics of a prospective, multicenter observational registry comparing PET, SPECT, and CTA for resource utilization and clinical outcomes. *J Nucl Cardiol*. 2009;16:935–48.
- 66 PROspective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE). Funded by the National Heart, Lung, and Blood Institute. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01174550>. Accessed Oct 4, 2010.
- 67 Nekolla SG, Martinez-Moeller A, Saraste A. PET and MRI in cardiac imaging: from validation studies to integrated applications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008.
- 68 Makowski MR, Ebersberger U, Nekolla S, Schwaiger M. In vivo molecular imaging of angiogenesis, targeting alphavbeta3 integrin expression, in a patient after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008;29:2201.
- 69 Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, Dixon RL, Ferrari VA, Gomes AS, et al. Ionizing radiation in cardiac imaging: a science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation*. 2009;119:1056–65.
- 70 Rybicki FJ, Otero HJ, Steigner ML, Vorobiof G, Nallamshetty L, Mitsouras D, et al. Initial evaluation of coronary images from 320-detector row computed tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008;24:535–46.
- 71 Achenbach S, Marwan M, Ropers D, Schepis T, Pflederer T, Anders K, et al. Coronary computed tomography angiography with a consistent dose below 1 mSv using prospectively electrocardiogram-triggered high-pitch spiral acquisition. *Eur Heart J*;31:340–6.