

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Nicht-invasive Bildgebung der KHE:
Stellenwert der
Myokardperfusionsszintigraphie im
Kontext mit anderen invasiven und
nicht-invasiven Methoden**

Gallowitsch HJ, Malle P

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2013; 20

(3-4), 76-84

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Nicht-invasive Bildgebung der KHE: Stellenwert der Myokardperfusionsszintigraphie im Kontext mit anderen invasiven und nicht-invasiven Methoden

H.-J. Gallowitsch, P. Malle

Kurzfassung: Die Myokardperfusionsszintigraphie (MPS) ist eine der am meisten validierten nicht-invasiven Methoden in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung (KHE). Sowohl in europäischen als auch amerikanischen Guidelines ist die MPS in diversen Kontexten verankert. Es besteht ein breiter Konsens betreffend dem Stellenwert der MPS als nicht-invasives diagnostisches Instrument in der Detektion einer KHE bei Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit. Meta-Analysen zeigen für die MPS eine mittlere Sensitivität von 87 % bei einer Spezifität von 73 % in der Detektion einer angiographisch signifikanten KHE, unabhängig vom untersuchten Patientengut. Durch Einbeziehung technischer Entwicklungen der vergangenen Jahre (EKG-Gating, Abschwächungs- und Streustrahlkorrektur) ist eine weitere Steigerung der diagnostischen Genauigkeit auf über 90 % möglich.

Die MPS stellt zudem entscheidende prognostische Informationen bereit. So liegt die kardiale Ereignisrate im Falle eines negativen Untersuchungsergebnisses unter 1 %/Jahr.

Schlüsselwörter: Myokardperfusionsszintigraphie (MPS), Koronare Herzerkrankung (KHE), Prognoseermittlung

Abstract: CAD Imaging: Role of Myocardial Perfusion Scintigraphy in the Context of Alternative Non-Invasive and Invasive Methods. The Myocardial Perfusion Scintigraphy (MPS) is one of the most validated non-invasive diagnostic procedures in the diagnostics of Coronary Artery Disease (CAD) and deep-seated in the European and American guidelines. There is a broad consensus concerning the value of the

MPS as a non-invasive diagnostic instrument in patients with an intermediate probability of CAD. Several metaanalyses demonstrated a mean sensitivity of 87% and a specificity of 73% in the detection of a significant CAD, demonstrated by coronary angiography, independent of the examined population. Due to several technical advances in the last years (ECG-Gating, Attenuation- and Scatter Correction), a further increase in diagnostic accuracy to more than 90 % is possible. Additionally, MPS delivers important prognostic information. The annual rate of severe cardiac events in the case of a negative MPS is below 1%. **J Kardiol 2013; 20 (3–4): 76–84.**

Key words: myokardial perfusion scintigraphy (MPS), coronary artery disease (CAD), assessment of prognosis

■ Einleitung

Die Myokardperfusionsszintigraphie (MPS), kombiniert mit einer Ergometrie oder einem pharmakologischen Stresstest, ist ein empfindlicher nicht-invasiver Test zur Feststellung und Lokalisation von Durchblutungsstörungen des Herzmuskels (Ischämien). Sie spielt eine Rolle zur Risikobeurteilung von Patienten mit vermuteter oder bekannter koronarer Herzerkrankung (KHE) und in der Beurteilung der myokardialen Vitalität (Lebensfähigkeit von Herzmuskelgewebe) nach einem Infarkt. Grundlage der MPS ist die Darstellung der Verteilung des myokardialen Blutflusses unter Belastung und Ruhe mittels eines intravasal verabreichten radioaktiven Tracers. Hierzu werden Schnittbilder in 3 Ebenen von der Verteilung des Tracers im linksventrikulären Myokard angefertigt. Die Verteilung des Tracers spiegelt die Durchblutung unter Belastungs- und Ruhebedingungen wieder. Die Belastung erfolgt bei fehlender Kontraindikation ergometrisch entsprechend den Leitlinien der ÖKG. Eine pharmakologische Belastung mit Dipyridamol oder Adenosin, gegebenenfalls auch in Kombination mit einer leichten ergometrischen Belastung, wird alternativ bei nicht gegebener oder unzureichender ergometrischer Belastbarkeit durchgeführt. Die bildliche Darstellung der Perfusionsverhältnisse erfolgt einerseits in

Form von Schnittbildern, andererseits parametrisch in Form von Polar-Maps. Eine (Semi-) Quantifizierung erfolgt anhand eines 17-Segment-Modells des linken Ventrikels, wobei jedem Segment ein Score 0 (keine Ischämie), 1 (geringe Reduktion der Traceraufnahme), 2 (mäßige), 3 (schwere) oder 4 (fehlende Traceraufnahme) zugeordnet wird. Die Summe der Scores in allen Segmenten ergibt unter Stressbedingungen den SSS („summed stress score“) bzw. unter Ruhebedingungen den SRS („summed rest score“). Die Differenz von SSS und SRS ergibt dabei den SDS („summed difference score“), welcher für die Beurteilung des Schweregrades und der Ausdehnung einer KHE herangezogen wird und von entscheidender prognostischer Relevanz ist. Ein Score < 4 wird als normal, 4–8 als gering abnorm, 9–13 als mäßig abnorm und > 13 als deutlich abnorm gewertet (Abb. 1). Ein SSS > 8 besitzt eine Sensitivität von 83 % hinsichtlich der Detektion einer KHE, die Anwesenheit jeder Reversibilität (d. h. SDS > 0) steigert die Sensitivität auf 94 %. In einem logistischen Regressionsmodell zur Unterscheidung einer ischämischen von einer nicht-ischämischen CMP ist ein SSS > 8 der einzige signifikante Faktor.

Traditionell wurde diese Untersuchung bis Ende der 1990er-Jahre mit Tl-201 (planar/SPECT) und ohne EKG-Triggerung (ungated) durchgeführt. Die relativ hohe Strahlenexposition begründet sich auf die lange Halbwertszeit von Tl-201 (72 h) und dem niederenergetischen Gammastrahlenanteil. Daher werden bei Verwendung dieses Radionuklids auch nur geringe Mengen eingesetzt, was zu einem weiteren Nachteil, nämlich einer schlechten Bildstatistik, führt. Zudem entstehen durch die Absorption niederenergetischer Strahlung im Gewebe Abschwächungsartefakte, insbesondere im Hinterwandbereich durch das Diaphragma bei Männern und im Vorder-

Eingelangt und angenommen am 20. November 2012; Pre-Publishing Online am 6. Februar 2013.

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin und Spezielle Endokrinologie, PET-CT-Zentrum, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Hans-Jürgen Gallowitsch, Abteilung für Nuklearmedizin und Endokrinologie, PET-CT-Zentrum, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, A-9020 Klagenfurt, Feschnigstraße 11; E-Mail: gallowitsch@ikh-klu.at

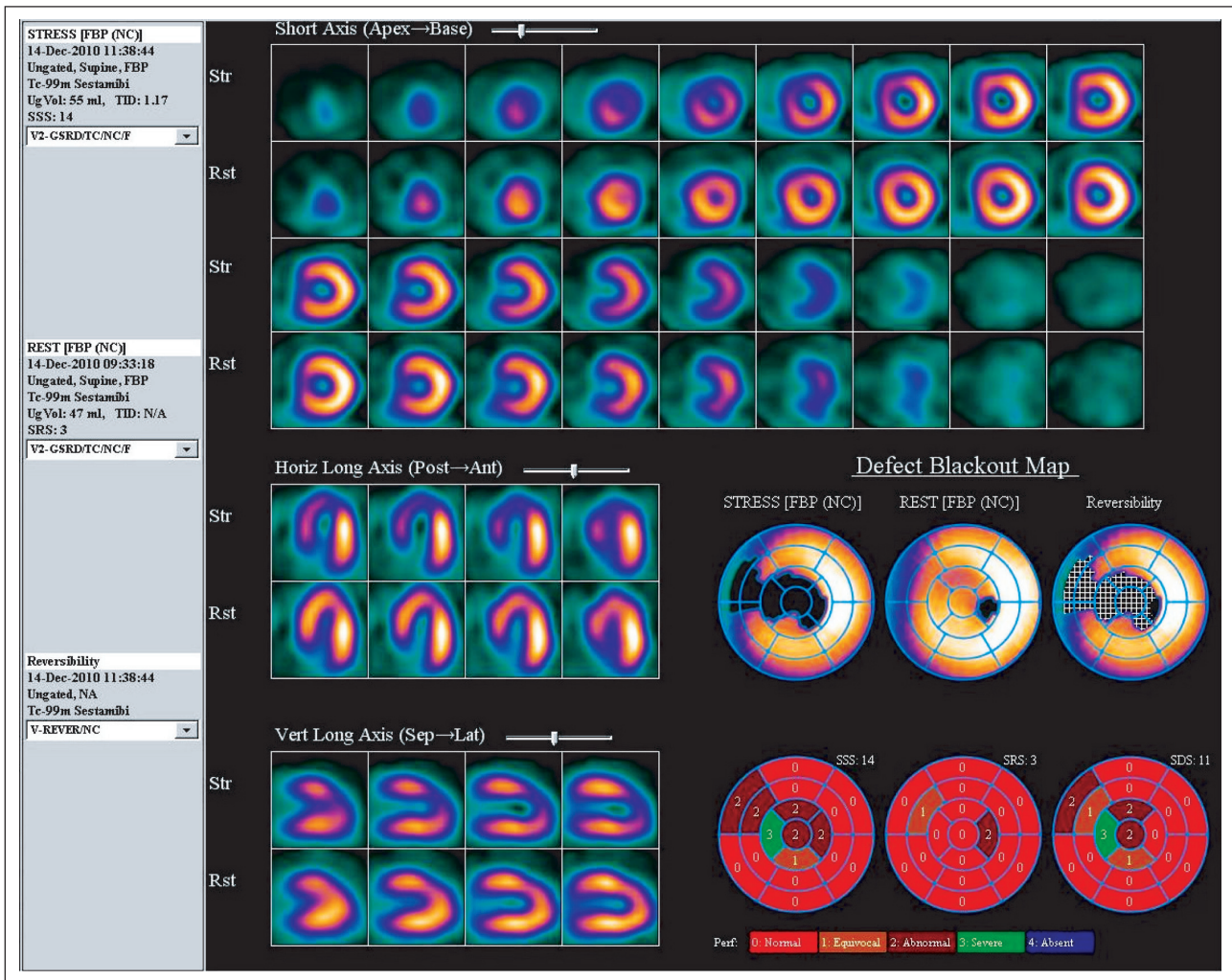


Abbildung 1: Report einer Stress-Rest-MPS: Signifikante belastungsinduzierte Ischämie anteroseptal sowie apikal (SSS 14, SRS 3, SDS 11). SSS: Summed Stress Score; SRS: Summed Rest Score; SDS: Summed Difference Score.

wandbereich durch die Mamma bei Frauen, was wiederum die Spezifität der Untersuchung einschränkt.

Mitte der 1990er-Jahre wurden Tc-99m-markierte, fettlösliche, geladene Phosphatverbindungen (Tetrofosmin, MIBI) entwickelt, welche TI-201 aufgrund der günstigeren physikalischen Eigenschaften weitgehend abgelöst haben. Die höhere Zählratendichte von Tc-99m Tetrofosmin und Tc-99m MIBI liefert Aufnahmen von höherer Bildqualität und ermöglicht eine EKG-gesteuerte Triggerung („gated“). Zusätzlich zur konventionell erhaltenen Information (Perfusion, Vitalität) wird auch die Beurteilung der myokardialen Wandbewegung, der myokardialen Wanddicke, des linksventrikulären Volumens (LV-Volumen) und der linksventrikulären Auswurf-fraktion (LV-EF) ermöglicht.

Mittels automatisierter Software werden das Endokard sowie die Klappenebene in 3 Dimensionen ermittelt. Durch die Summierung der Flächen des linksventrikulären Cavums über alle Schnittebenen wird das LV-Volumen ermittelt. Die LV-EF wird aus den enddiastolischen und endsystolischen Volumina ermittelt. Die endokardiale Bewegung ergibt sich aus der Differenz zwischen den endsystolischen und enddiastolischen Aufnahmen, die myokardiale Wandverdickung aus dem

systolischen Anstieg der Impulse. Die gleichzeitige Analyse der linksventrikulären Perfusion und Funktionalität während eines Untersuchungsganges („one stop shop“) ermöglicht eine leichtere Erkennung von Artefakten, reduziert inkonklusive Befunde und verbessert dadurch die Spezifität der Untersuchung.

■ Prognostische Aussage

Die Ermittlung der LV-EF und des LV-Volumens liefert zusätzliche prognostische Informationen. Eine erhaltene myokardiale Wandverdickung spricht für das Vorliegen eines vitalen Myokards; diese Information zeigt eine gute Korrelation mit anderen Techniken zum Vitalitätsnachweis (TI-201 SPECT und FDG PET). Neben dem Ischämienachweis ermöglicht die MPS, das potenzielle Risiko eines künftigen kardialen Ereignisses abzuschätzen. Eine Meta-Analyse von über 12.000 Patienten mit stabiler Angina pectoris zeigte bei Patienten mit unauffälliger MPS ein jährliches Risiko, einen Infarkt oder kardial bedingten Tod zu erleiden, von lediglich 0,6 % [1]. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei pathologischem Ergebnis eine Ereignisrate von 7,4 %/Jahr. Durch den Gewinn dieser prognostischen Information können jene Patienten herausgefiltert werden, die ein niedriges Ereignis-Risiko aufweisen und sich

demnach eher für ein konservatives Vorgehen (Modifikation der Risikofaktoren) eignen.

Hachamovitch et al. [2] stellten die Ergebnisse der MPS mit der Häufigkeit tödlicher kardialer Ereignisse einerseits und der Häufigkeit myokardialer Infarkte andererseits in Korrelation. Beide Ereignisraten hängen signifikant vom Schweregrad der zu erhebenden Pathologien in der MPS ab. Patienten mit normalen (SSS < 4) Ergebnissen in der MPS weisen Ereignisraten sowohl hinsichtlich eines tödlichen kardialen Ereignisses als auch eines nicht-tödlichen Myokardinfarktes von < 1 %/Jahr auf. Die myokardiale Infarktrate steigt zwar bei Patienten mit mild abnormen Ergebnissen (SSS 4–8) in der MPS auf 2,7 %/Jahr an, die Häufigkeit tödlicher Ereignisse bleibt aber auch in dieser Gruppe < 1 %/Jahr. Damit ist davon auszugehen, dass auch Patienten mit nur mild abnormen Ergebnissen in der MPS (SSS 4–8) von einer nachfolgenden Intervention und Revaskularisierung nicht profitieren.

Eine aggressive Bekämpfung der Risikofaktoren reicht den Ergebnissen dieser Arbeitsgruppe zufolge bei Patienten mit lediglich mildem Ischämienachweis aus. Gleichzeitig zeigten Hachamovitch und Kollegen allerdings die Überlegenheit einer Revaskularisation bei Patienten mit mäßigem und deutlichem Ischämienachweis in der MPS (SSS > 8) gegenüber einem konservativ medikamentösen Vorgehen.

Berücksichtigt man zusätzlich die aus der Gated-SPECT gewonnene Information der LV-EF, so zeigen Patienten unabhängig vom Schweregrad der Pathologie in der MPS mit normalen Auswurfraten eine niedrigere kardiale Todesrate als Patienten mit einer erniedrigten LV-EF (< 45 %) [3].

Die MPS wird auch dazu verwendet, das Risiko eines koronaren Ereignisses während einer nicht-kardialen Gefäßoperation abzuschätzen. Eine abnorme präoperative MPS zeigt sowohl bei Männern als auch Frauen einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit einem kardialen Ereignis innerhalb der nächsten 60 Monate. Demnach kann die MPS auch in der Abschätzung des perioperativen Risikos und für die Ermittlung der Langzeitprognose bei diesem Patientengut herangezogen werden [4].

Auch bei Diabetikern korreliert der Befund der MPS mit der Rate schwerer kardialer Ereignisse. Letztere liegt bei unauffälliger MPS bei 1–2 %, bei leicht abnormem Befund bei 3–4 % und bei mäßig bis deutlich abnormem Befund bei > 7 % [5].

Nach einer Bypassoperation weist eine normale oder gering abnormale MPS auf eine geringe jährliche kardiale Todesrate hin, und zwar unabhängig davon, ob die Operation länger oder kürzer als 5 Jahre zurück liegt. Bei mäßigem und schwer abnormem Scan steigt die Todesrate allerdings signifikant auf bis zu 3 % an [6].

■ ESC-/ACC-/AHA-Empfehlungen

Vonseiten der European Society of Cardiology (ESC) wird die MPS aufgrund der diagnostischen Genauigkeit als Alternative zur Ergometrie bereits in der Primärdiagnostik einer KHE vorgeschlagen [7]. Sowohl vonseiten des American College

of Cardiology (ACC) als auch der American Heart Association (AHA) wird generell die Ergometrie als Initialtest vorgeschlagen, der primäre Einsatz einer MPS wird allerdings auch entsprechend diesen Leitlinien unter anderem bei Frauen mit Diabetes und Patienten mit unzureichender ergometrischer Belastung empfohlen [8]. Sowohl ESC als auch ACC/AHA empfehlen die MPS als weiterführende diagnostische Maßnahme bei Patienten mit suspektem oder inkonklusivem ergometrischen Befund, insbesondere, wenn eine mittlere Vortestwahrscheinlichkeit einer KHE besteht [7, 8].

Gemäß den Leitlinien der Fachgesellschaften ESC/ACC/AHA ist die MPS ferner vorgesehen:

- Bei vorbekannter KHE und vorangegangener Revaskularisation mit bleibender oder wiederkehrender Angina. Dies wird als Klasse-I-Indikation in allen Leitlinien angeführt. Die Fähigkeit der MPS zur Bestimmung der Lokalisation und des Ausmaßes einer Ischämie einerseits und der prognostische Informationsgewinn hinsichtlich künftiger kardialer Ereignisse andererseits sind in diesem Kontext von besonderer Bedeutung [7, 8].
- Vor einer geplanten Revaskularisation zur Bestimmung des Schweregrades und zur Bestimmung der führenden Stenose, speziell bei Patienten mit intermediärer Stenose und unklarer Signifikanz.
- Nach perkutaner Koronarintervention (PCI) oder aortokoronarem Bypass (ACB), speziell nach inkompletter bzw. unvollständiger Revaskularisation, bei proximaler LAD-Stenose, Diabetikern oder anderen Hochrisikofaktoren [7, 8].
- Zur Erueiung der Prognose bei stabiler KHE. Eine normale MPS bei Patienten mit mittlerem bis hohem KHE-Risiko ist als prognostisch günstig zu werten, die jährliche kardiale Ereignisrate liegt bei < 1 %. Ein abnormes Ergebnis bei Patienten mit mittlerem bis hohem KHE-Risiko steigert die jährliche Ereignisrate um den Faktor 7, wobei das Risiko eines kardialen Ereignisses mit dem Schweregrad der Ischämie im MPS korreliert (3–7 %). Eine LV-EF von < 45 % weist auf eine schlechtere Prognose hin, sogar bei Patienten mit lediglich milden Perfusionsstörungen [7, 8].
- Vor nicht-kardialen Operationen. In diesem Kontext wird die MPS als Klasse-I-Indikation zur Evaluierung des OP-Risikos gesehen und sollte speziell bei Patienten mit hohem Operationsrisiko unabhängig von anderen KHE-Risikofaktoren erfolgen [7, 8].
- Zur Erfassung von Vitalität und hibernierendem Myokard in der Initialdiagnostik der kardialen Insuffizienz bei bekannter KHE ohne Angina (Klasse-IIa-Indikation gemäß ACC/AHA). Die Detektion einer KHE bei Patienten mit symptomatischer LV-Dysfunktion stellt eine Klasse-II-b-Indikation dar [7, 8].

■ Kosteneffizienz

Mehrere ökonomische Modelle haben gezeigt, dass die MPS bei Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit einer KHE auch eine sehr kosteneffiziente Methode darstellt. Verglichen mit Modellen, die primär eine koronarangiographische Abklärung ohne vorhergehende nicht-invasive Bildgebung vorsehen, können mit Strategien, die auf einer MPS und nachfolgend ergebnisorientierten Vorgehensweise begründet, Kosten um 23–41 % eingespart werden [9].

Tabelle 1: Häufigkeit durchgeführter Myokardperfusionsszintigraphien (MPS) pro 1.000.000 Einwohner (pmp).

| | | |
|----------------|------|--|
| Großbritannien | 2000 | 1,200 MPS pmp |
| | 2004 | 1,900 MPS pmp, jährlicher Anstieg um 12,5 %. |
| Deutschland | | 1,370 MPS pmp |
| Tschechien | | 1,733 MPS pmp |
| Dänemark | 2001 | 930 MPS pmp |
| | 2005 | 1,732 MPS pmp |
| | 2007 | 402 MPS pmp |
| Spanien | 1999 | 1,100 MPS pmp |
| Schweden | 2005 | 1,438 MPS pmp |
| Italien | 2005 | 426–1968 MPS pmp |
| USA | 2005 | 30,833 MPS pmp |

■ Untersuchungsfrequenzen in Österreich und Europa

Verglichen mit den USA (30.833 MPS/10⁶ Einwohner) ist die Anzahl jährlich durchgeführter MPS in Europa gering. Innerhalb Europas variieren die Untersuchungszahlen stark (373–1388 MPS/10⁶ Einwohner). Geringe Frequenzen lassen sich in Finnland, Deutschland und Polen erheben, während Österreich neben Griechenland, Ungarn, Holland, Schweden und Slowenien zu den Ländern mit den höchsten Frequenzen innerhalb Europas zählt. In etwa 1000–2000 MPS/10⁶ Einwohner werden in Österreich jährlich durchgeführt (dies entspricht nur etwa 7 % der Untersuchungen in den USA) [10] (Tab. 1, 2).

Das Verhältnis zwischen MPS und Revaskularisationsmaßnahmen liegt bei 0,6. Dies legt nahe, dass die MPS trotz hoher Evidenzlage im klinischen Alltag nach wie vor ein zu geringes Maß an Anwendung findet.

■ MPS im Kontext mit alternativen Verfahren

Stress-Echokardiographie

In einem Positionspapier von Gibbons et al. wurde festgehalten, dass die SE eine ähnliche Evidenz wie die MPS aufweist mit ebenso großen Studienkohorten, einer hohen Gesamtzahl untersuchter Probanden sowie einem vergleichbaren Nachbeobachtungsintervall [11]. Analog zur MPS weist auch ein ischämischer SE eine hohe Rate nachfolgender kardialer Ereignisse auf, wobei ein normales SE ebenso eine niedrige jährliche Ereignisrate von unter 1 % voraussagt. Die ESC-Leitlinien weisen daher auf ein sehr ähnliches Anwendungsprofil von SE und MPS hin. Die Wahl des Verfahrens hängt sehr von den lokalen Gegebenheiten ab. Die SE ist im hohen Ausmaß untersucherabhängig und erfordert ein intensives Training des Untersuchers. Mehr als 100 Untersuchungen unter Supervision und die Durchführung von > 100 Untersuchungen pro Jahr sind gefordert, um die Qualitätskriterien der ESC zu erfüllen. Die SE ist eine zeitaufwendige und auch patientenabhängige (z. B. adipöse Patienten) Methode mit einer qualitativen und subjektiven Befundinterpretation. Im direkten Vergleich der Methoden zeigt die MPS gegenüber der SE eine geringfügig höhere Sensitivität und Genauigkeit in diversen Studien [12, 13].

Tabelle 2: Vergleich der MPS-Indikationen und Belastungsmethoden sowie hausambulante vs. ambulante Untersuchungen.

| | Europa | Kärnten |
|--|--------|---------|
| Stationär | 18 % | 31 % |
| Ambulant | 82 % | 69 % |
| Indikation | | |
| – Primärdiagnostik | 57 % | 64, 2 % |
| – Ischämienachweis bei bekannter KHE | 36 % | 10,8 % |
| – Vitalitätsnachweis | 7 % | |
| – Persistierende oder wiederaufgetretene AP nach Revaskularisation | | 18,3 % |
| – Prognose-/Risiko-Evaluation | | 6,7 % |
| Stress | | |
| – Ergometrie | 46 % | 31 % |
| – Adenosin | 25 % | |
| – Dipyridamol | 23 % | 69 % |
| – Dobutamin | 5 % | |
| – Kombiniert | 49 % | |

CT-Angiographie

Seit ihrer Einführung vor einigen Jahren hat die CTA vor allem bei Patienten mit mittlerer KHE-Wahrscheinlichkeit zunehmende Verwendung gefunden, bedingt vor allem durch einen negativen Vorhersagewert von annähernd 100 %. Es besteht eine hohe Konkordanz zwischen negativer CTA und normaler MPS. Im Falle einer Befunddiskrepanz (i. e., pathologische MPS, jedoch unauffällige CTA) sollte neben einer falsch-positiven szintigraphischen Befundung auch eine stressinduzierte Ischämie in Abwesenheit einer sichtbaren Koronarstenose (z. B. mikrovaskuläre oder endotheliale Dysfunktionen [Syndrom X]) ins Kalkül gezogen werden. Der Vorteil der CTA ist die zusätzliche Messmöglichkeit von Plaques hinsichtlich Ausdehnung, Schweregrad, Verteilung, Lage, Zusammensetzung und Remodelling. Bei Personen mit normalem MPS kann die CTA Patienten mit unterschiedlichem Grad einer Koronarsklerose herausfiltern und eine mögliche Risikostratifizierung durchführen. Bislang wurden nur wenige Vergleichsstudien zwischen MPS und CTA unter Verwendung moderner 64-Zeilen-CT-Geräte (zumeist 4- oder 16-Zeilen) durchgeführt. Zudem sind in einigen Arbeiten Frauen (27–45 %) und adipöse Patienten unterrepräsentiert und Patienten mit Vorhofflimmern exkludiert. Auch wurden in einigen Studien Hochrisikopatienten eingeschlossen, womit die Repräsentativität vorhandener Daten für jene Gruppe von Patienten mit mittlerem KHE-Risiko (welche an und für sich das geeignete Patientengut für die CTA darstellen) nur bedingt übertragbar ist [14].

Nur 54 % der Stenosen, die mit 70–80 % Stenosegrad in der CTA quantifiziert wurden, hatten reversible Defekte in der MPS [15]. Die Wahrscheinlichkeit einer Ischämie in der MPS beträgt < 25 % für Läsionen mit 80 % Stenose und < 50 % für Läsionen mit 95 % Stenose [16]. Signifikante anatomische Läsionen müssen demnach nicht physiologisch signifikant sein. Die Gefahr dabei ist dem „okulostenotischen Reflex“ zu folgen, der zu interventionellen Maßnahmen von fraglichem Benefit führen kann [18].

MR-Angiographie

Die MR-Angiographie bietet die Vorteile der Beurteilbarkeit auch schwer verkalkter Koronargefäße sowie der besseren zeitlichen Auflösung. Aus diesem Grund sind auch keine Be-

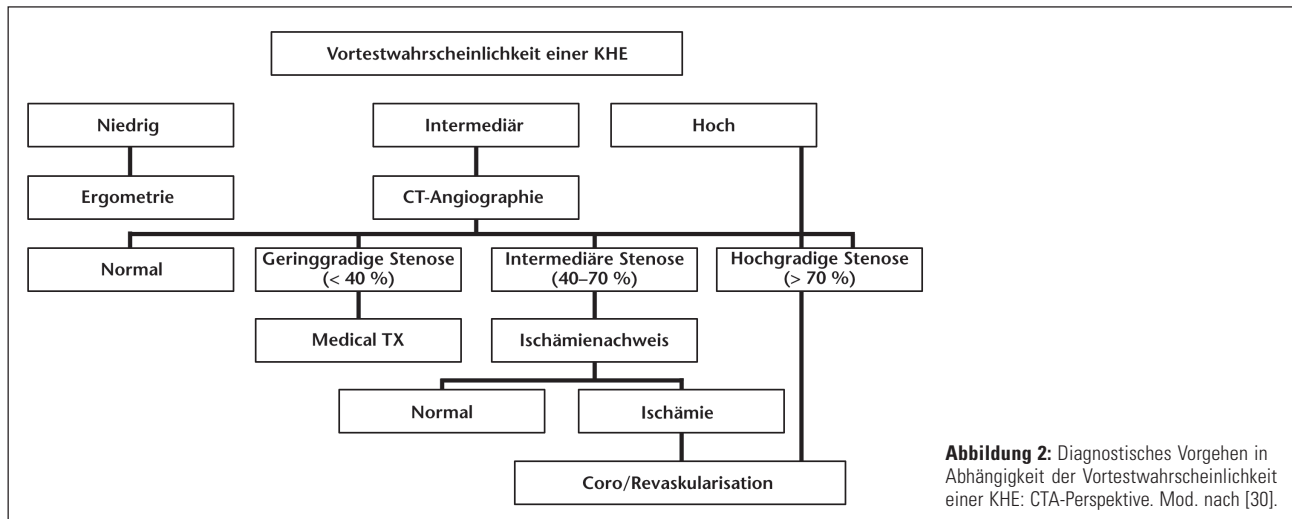


Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen in Abhängigkeit der Vortestwahrscheinlichkeit einer KHE: CTA-Perspektive. Mod. nach [30].

tablocker für die Aufnahme notwendig. Sie ist auch bei chronischen Nierenerkrankungen durchführbar, bei jungen und asymptomatischen Patienten und speziell auch bei angeborenen Abnormalitäten der Koronargefäße. Problematisch erscheint die 13–14%ige Versagensrate durch unregelmäßige Atmung oder Atemverschiebungen des Diaphragmas während der Akquisition und die limitierte räumliche Auflösung von 1,1 mm (vs. 0,4 mm bei der CTA), wodurch die Beurteilung distaler Läsionen der CTA unterlegen ist. Auch ist mit der gängigen Ausstattung keine Information bzgl. Plaques und Stenose nach Stentimplantation möglich.

FFR

Die FFR („fractional flow reserve“) ist eine etablierte invasive Methode zur funktionellen Charakterisierung einer Koronarstenose als Entscheidungshilfe zur PCI. Sie hat in der Fragestellung der funktionellen Relevanz einer angiographisch verifizierten Stenose die MPS an unserer Klinik weitgehend abgelöst. FFR-basierte Strategien führen nach den Ergebnissen der DEFER- und der FAME-Studie zur Reduktion künftiger kardialer Ereignisse und zu einer Kostenreduktion interventioneller Strategien. Im direkten Vergleich mit der MPS bei 67 Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen schien die MPS das Ausmaß der Ischämie aus der Sicht der FFR in 36 % der Patienten zu unterschätzen und in 22 % zu überschätzen [19]. Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen der MPS und der FFR könnten durch Störungen der Mikrozirkulation oder endothelialen Dysfunktion erklärt werden. Diesbezüglich ist die Datenlage noch unzureichend.

PET

Untersuchung der Myokardvitalität mit FDG-PET

Diese Untersuchung ist bei Hochrisikopatienten mit verminderter Perfusion indiziert. Andere Krankheitsbilder stellen keine Indikation für die Durchführung einer FDG-PET dar (z. B. Patienten mit einer typischen Angina pectoris, mit Ischämiezeichen in der Ergometrie, mit erhaltener Viabilität in der Perfusionsszintigraphie oder Stress-Echokardiographie, Patienten mit intakter EF).

Der zur Vitalitätsdiagnostik verwendete Tracer F-18-Fluorodeoxyglukose wird, analog zur Glukose, in die Herzmuskelzelle aufgenommen und in die ersten enzymatischen Prozesse

der Glykolyse eingeschleust und in einer Zwischenstufe, welche nicht weiter verstoffwechselt wird, gestapelt. Dies ermöglicht die Darstellung des myokardialen Glukosestoffwechsels. Die Indikation zur FDG-PET beschränkt sich auf Patienten mit schlechter LV-Funktion (LVEF < 30 %) und chronischer Ischämie, welche einem revaskularisierenden Eingriff unterzogen werden sollten. Die Voraussetzung, dass diese Patienten von diesem Eingriff profitieren, ist der Nachweis hibernierenden Myokards. Der Vorteil gegenüber der früher üblichen Tl-201-Myokard-SPECT (Rest-Redistributions- oder Re-Injektionsprotokoll) liegt in der höheren Sensitivität der Methode, welche einerseits auflösungstechnisch, andererseits auch durch eine bessere Abschwächungskorrektur (bei PET-CT-Scannern) bedingt ist. Voraussetzung ist die Kenntnis der Myokardperfusion, wobei vor der FDG-PET eine Tc-99m-Sestamibi oder Tetrofosmin-Myokard-SPECT gefordert wird. Eine verminderte Perfusion mit normaler oder erhöhter FDG-Aufnahme, d. h. ein Perfusions-/Metabolismus-Mismatch, spricht hierbei für vitales, hibernierendes Myokard, während eine übereinstimmende Verminderung der Perfusion und des Metabolismus eine Narbe kennzeichnet.

Die Größe des minderperfundierten, aber vitalen Myokards korreliert mit dem postoperativen Zuwachs an Auswurfleistung (Verbesserung der postoperativen LVEF > 5 % bei Ausdehnung über 30 % der Muskelmasse), der Abnahme kongestiver Beschwerden (in 65 % der Patienten mit P/M-Mismatch Rückgang von NYHA III oder IV auf I und II) und ist, wenn nicht interveniert wird, ein wesentlicher prognostischer Parameter für künftige kardiale Ereignisse (kardiale Mortalität um 24 %) [20–24].

Als Alternative zur FDG-PET kann auch die Low-Dose-Dobutamin-Stress-Echokardiographie (DSE) sowie die MRT zur Vitalitätsbeurteilung herangezogen werden. Insbesondere gegenüber der DSE dürfte die FDG-PET eine höhere Sensitivität bei jedoch geringerer Spezifität aufweisen, wobei ausgeprägte Vergrößerungen des linken Ventrikels sowie Adipositas technische Limitationen für die Durchführung der DSE darstellen [25].

Untersuchung der Myokardperfusion mittels PET

PET-MPI bietet im Vergleich zu SPECT-MPI prinzipiell zahlreiche Vorteile: eine höhere räumliche und Kontrastauflö-

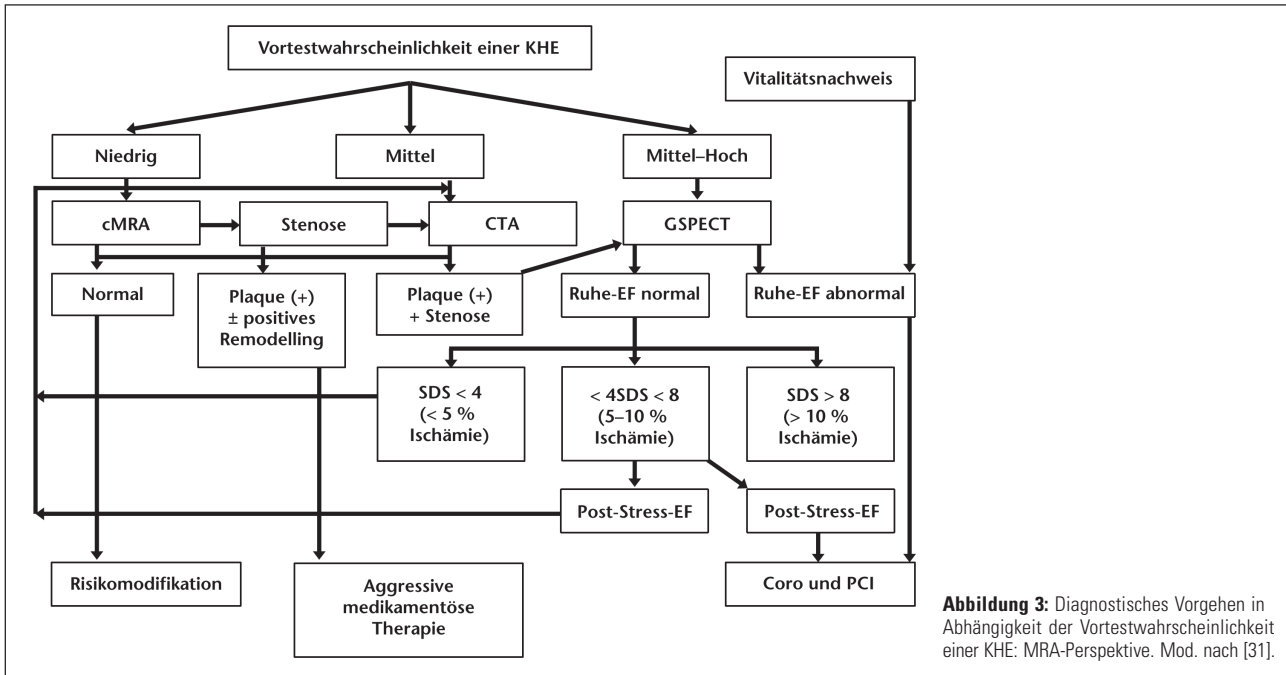


Abbildung 3: Diagnostisches Vorgehen in Abhängigkeit der Vortestwahrscheinlichkeit einer KHE: MRA-Perspektive. Mod. nach [31].

sung, einen geringeren Einfluss von Streustrahlung auf die Bildqualität und Quantifizierung, die Möglichkeit dynamischer Aufnahmen und Möglichkeit der Messung des absoluten myokardialen Blutflusses. Vor allem in der Diagnose der Mehrgefäßerkrankung mit balancierter Ischämie ist eine absolut quantifizierende Methode einer relativen (wie SPECT) überlegen.

Die schon länger für Forschungszwecke in Verwendung befindlichen, sehr kurzlebigen PET-Radionuklide N-13-Ammoniak und O-15-Wasser erfordern einen Zyklotron vor Ort und sind daher nur einzelnen spezialisierten Zentren zugänglich.

Mit Rb-82, welches seit einigen Jahren als Generatorprodukt kommerziell verfügbar ist, hat auch die PET Eingang in die myokardiale Perfusionsuntersuchung gefunden. Die Durchführung ist jedoch technisch aufwendig, der Tracer zeigt eine niedrige kardiale Extraktion und somit eine eingeschränkte Untersuchungsqualität. Auch aus Kostengründen konnte Rb-82-PET daher die konventionelle MPS bisher nicht verdrängen.

Ein neuer F-18 markierter Tracer, BMS-747158-02 (Flurpiridaz) zur Erfassung der Myokardperfusion bindet mit hoher Affinität an myokardiale Mitochondrien und zeigt eine, den gängigen MPS-Tracern Sestamibi und Tl-201 vergleichbare, rasche zelluläre Aufnahme, eine ausreichende Retention und einen bis zu 3-mal höheren Herz-/Leber-, Herz-/Lungen- sowie Herz-/Bloodpool-Kontrast als N-13-NH3 [26, 27]. Die Durchführung einer Stress-Rest-Studie erfolgt rascher und mit geringerer Strahlenexposition als mit den gängigen SPECT-Tracern. Er stellt, sobald kommerziell verfügbar, somit eine vielversprechende Option zur Erfassung der myokardialen Durchblutung, der Messung des absoluten MBF, der koronaren Flussreserve und der kardialen Pumpfunktion am Belastungsmaximum dar [26–29].

■ Strahlenexposition

Bei einer Applikation von 1600–2000 MBq eines Tc-99m Tracers und Verwendung eines 1-Tages-Protokolls (Empfehlung lt. EANM/ESC-Leitlinie) wird mit der MPS eine Effektivdosis von 12–20 mSv erreicht. Im Vergleich dazu beträgt die Effektivdosis bei der Koronarangiographie zwischen 2 und 6 mSv, bei der CT-Angiographie mittels Mehrschicht-CT 6–15 mSv. Die Effektivdosis an der NMSE in Klagenfurt beträgt bei einer applizierten Aktivität von 1060 MBq ca. 7,1 mSv. Im Vergleich dazu weist die komplette CT-Angiographie inkl. Kalzium-Scoring (4 mSv), Test-Bolus (0,3 mSv) und CT-Angiographie (12,3 mSv) ca. 16,6 mSv auf (mittlere Dosis bei 180 konsekutiven Patienten im Klinikum Klagenfurt).

■ Überlegungen zur praktischen Anwendung

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Anwendungsalgorithmen vorgeschlagen, welche auch neuere nicht-invasive Verfahren (i. e., CTA-MRA) inkludieren und zumeist anhand der Vortestwahrscheinlichkeit einer KHE bzw. dem kardialen Risiko stratifizieren. Während einzelne Algorithmen lediglich auf die Diagnostik ausgerichtet sind, kann aus anderen auch das weitere therapeutische Management abgeleitet werden.

CTA-Perspektive

Min et al. stratifizieren das Vorgehen anhand der Vortestwahrscheinlichkeit einer KHE. Bei geringer Vortestwahrscheinlichkeit genügt die Durchführung einer Ergometrie, bei mittlerer Wahrscheinlichkeit sollte primär eine CTA durchgeführt werden. Im Falle einer intermediären Stenose (40–70 %) sollte ein Ischämienachweis erfolgen, bei hochgradiger Stenose der Patient direkt zur KA zugewiesen werden (wie auch bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit) (Abb. 2) [30].

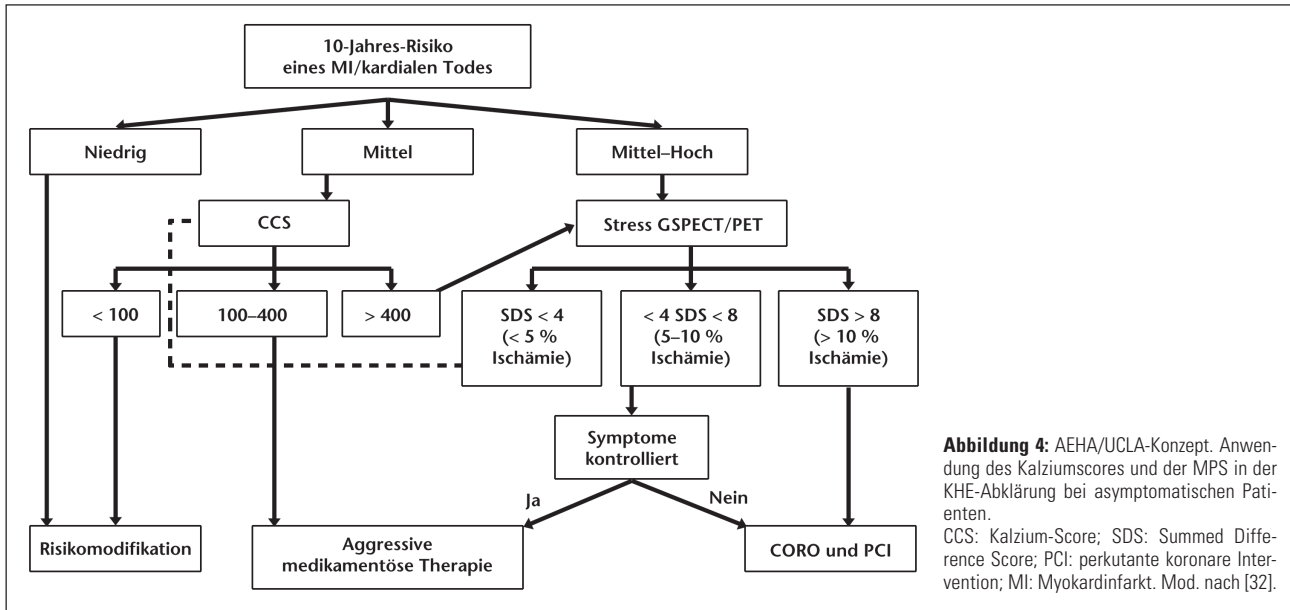


Abbildung 4: AEHA/UCLA-Konzept. Anwendung des Kalziumscores und der MPS in der KHE-Abklärung bei asymptomatischen Patienten. CCS: Kalzium-Score; SDS: Summed Difference Score; PCI: perkutante koronare Intervention; MI: Myokardinfarkt. Mod. nach [32].

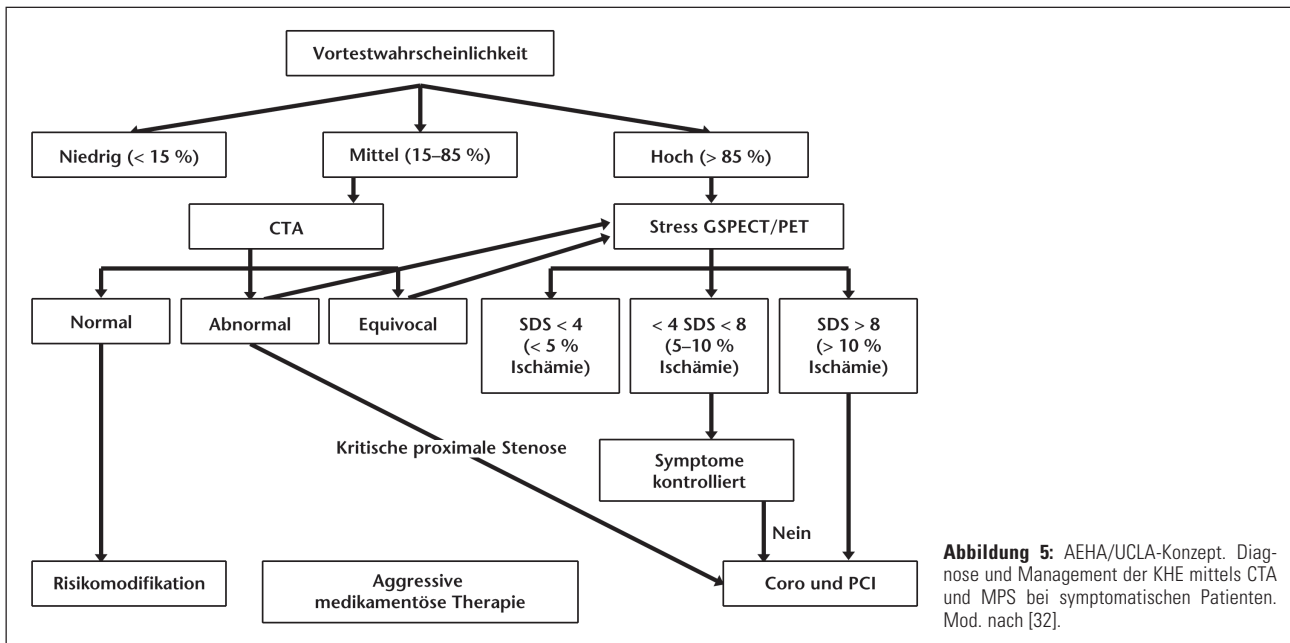


Abbildung 5: AEHA/UCLA-Konzept. Diagnose und Management der KHE mittels CTA und MPS bei symptomatischen Patienten. Mod. nach [32].

MRA-Perspektive

Die Sichtweise von Matsumoto und Kollegen bezieht auch die MRA ein und stratifiziert auch hinsichtlich dem Vorhandensein koronarer Plaques sowie einem vorhandenen positiven Remodelling. Im Falle einer niedrigen Wahrscheinlichkeit sollte primär eine MRA durchgeführt werden. Bei Nachweis einer Koronarstenose und vorhandenen Plaques wird eine MPS empfohlen, ebenso bei intermediärer bis hoher KHE-Wahrscheinlichkeit. Bei normaler Ruhe-LV-EF und einem SDS von < 4 wird lediglich eine Risikomodifikation empfohlen, ebenso bei normaler Post-Stress-LV-EF und einem SDS von 4–8. Bei Patienten mit einem SDS von 4–8 mit erniedrigter Post-Stress-LV-EF, einem SDS > 8 oder einer abnormalen Ruhe-EF wird die koronarangiographische Abklärung empfohlen (Abb. 3) [31].

AEHA/UCLA-Konzept

Das AEHA/UCLA-Konzept unterscheidet primär zwischen asymptomatischen und symptomatischen Patienten. Bei asymptomatischen Patienten wird hinsichtlich des 10-Jahres-Risikos eines MI/eines kardialen Todes stratifiziert. Bei niedrigem Risiko wird lediglich eine Risikomodifikation vorgeschlagen und von einer weiteren bildgebenden Diagnostik Abstand genommen. Bei mittlerem Risiko wird ein Kalziumscoring vorgeschlagen, welches lediglich bei einem Score > 400 in eine weiterführende Ischämieabklärung mittels MPS führt. Eine MPS wird jedenfalls bei Patienten mit höherem 10-Jahres-Risiko eines kardialen Ereignisses durchgeführt. Das Ausmaß und der Schweregrad der Ischämie stratifiziert nachfolgend bzgl. der Entscheidung zur aggressiven medikamentösen Therapie bzw. invasiven Abklärung und interven-

tion. Bei einem SDS > 8 bzw. 4–8 bei nicht beherrschbaren Symptomen sollte eine weiterführende invasive Abklärung erfolgen (Abb. 4) [32].

Bei symptomatischen Patienten wird bei mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit einer KHE eine CTA empfohlen. Bei einer kritischen proximalen Stenose in der CTA wird der Patient direkt dem Katheterlabor zugewiesen, in den übrigen Situationen mit höher- und mittelgradiger Stenose wird primär ein Ischämienachweis mittels MPS empfohlen. Auch hier entscheiden das Ausmaß und der Schweregrad der Ischämie sowie die Symptomkontrolle über das weitere diagnostische und therapeutische Procedere (Abb. 5) [32].

■ Zusammenfassung

Die MPS ist eine der am meisten validierten nicht-invasiven Methoden in der Diagnostik der KHE. Sowohl in europäischen als auch amerikanischen Guidelines ist die MPS in diversen Kontexten verankert. Es besteht ein breiter Konsens betreffend dem Stellenwert der MPS als nicht-invasives diag-

nostisches Instrument in der Detektion einer KHE bei Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit. Die MPS stellt zudem entscheidende prognostische Informationen bereit. So liegt die kardiale Ereignisrate im Falle eines negativen Untersuchungsergebnisses < 1 %/Jahr. Meta-Analysen zeigen für die MPS eine mittlere Sensitivität von 87 % bei einer Spezifität von 73 % in der Detektion einer angiographisch signifikanten KHE, unabhängig vom untersuchten Patientengut. Durch Einbeziehung technischer Entwicklungen der vergangenen Jahre (EKG-Gating, Abschwächungs- und Streustrahlkorrektur) ist eine weitere Steigerung der diagnostischen Genauigkeit auf über 90 % möglich. Die Konstellation einer balancierten Ischämie mit einem unauffälligem MPS bei 3-Gefässerkrankung wird durch die gleichzeitige Erfassung der stressinduzierten Reduktion der LV-EF seit Einführung der Gated-SPECT deutlich seltener missinterpretiert.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

■ Fragen zum Text

- 1) Welche Aussage zur Myokardperfusionsszintigraphie (MPS) trifft zu?
 - a) Die MPS erlaubt neben der Feststellung der Perfusionsverhältnisse des linksventrikulären Myokards auch die Beurteilung der myokardialen Wandbewegung, der myokardialen Wanddicke, des linksventrikulären Volumens und der linksventrikulären Auswurfraction.
 - b) Die MPS sollte bei Patienten mit anhaltender oder wiederkehrender Angina pectoris nach vorangegangener Revaskularisation nicht durchgeführt werden.
 - c) Ökonomische Modelle zeigen, dass die MPS bei Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit einer KHE eine kosteneffiziente Methode darstellt.
- 2) Welche Feststellung zur Prognoseermittlung mittels MPS trifft zu?
 - a) Meta-Analysen zeigen, dass das Risiko eines kardialen Infarkts oder kardial bedingten Todes bei Patienten mit stabiler Angina pectoris und unauffälligem MPS unter 1 %/Jahr liegt.
 - b) Die Häufigkeit myokardialer Infarkte hängt vom Schweregrad des szintigraphischen Ischämienachweises ab.
 - c) Gemäß den Fachgesellschaften ESC/ACC/AHA ist die MPS nicht zur Ermittlung des perioperativen Risikos bei nicht-kardialen Operation geeignet.
- 3) Welche Aussage zur MPS im Kontext mit alternativen Verfahren trifft zu?
 - a) Stenosen, die in der CT-Angiographie mit > 70 % Stenosegrad quantifiziert werden, zeigen stets reversible Defekte in der MPS.
 - b) Die MR-Angiographie bietet gegenüber der CT-Angiographie den Vorteil einer besseren räumlichen Auflösung und einer geringeren Versagensrate an Untersuchungen durch Atemverschiebungen während der Akquisition.
 - c) Analog zur MPS sagt auch eine unauffällige Stressechokardiographie eine niedrige kardiale Ereignisrate von < 1 %/Jahr voraus, die Aussagekraft der Methodik ist allerdings im hohen Maße untersucherabhängig.

Lösung

Literatur:

1. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 57–62.
2. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, 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.
3. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 1999; 100: 1035–42.
4. Hendel RC, Chen MH, L'Italien GJ, et al. Sex differences in perioperative and long-term cardiac event-free survival in vascular surgery patients. An analysis of clinical and scintigraphic variables. *Circulation* 1995; 91: 1044–51.
5. Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002; 105: 32–40.
6. Zellweger MJ, Lewin HC, Lai S, et al. When to stress patients after coronary artery bypass surgery? Risk stratification in patients early and late post-CABG using stress myocardial perfusion SPECT: implications of appropriate clinical strategies. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 144–52.
7. Fox K, Angeles M, Garcia A, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology Authors/Task Force Members. *Eur Heart J* 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehl002.
8. Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for car-

- diac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *Circulation* 2009; 119: e561–e87.
9. Underwood SR, Godman B, Salyani S, et al. Economics of myocardial perfusion imaging in Europe – the EMPIRE Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 157–66.
10. Reyes E, Wiener S, Underwood SR; European Council of Nuclear Cardiology. Myocardial perfusion scintigraphy in Europe 2007: a survey of the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 160–4.
11. Gibbons RJ. Noninvasive diagnosis and prognosis assessment in chronic coronary artery disease: stress testing with and without imaging perspective. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 257–69.
12. O’Keefe JH Jr, Barnhart CS, Bateman TM. Comparison of stress echocardiography and stress myocardial perfusion scintigraphy for diagnosing coronary artery disease and assessing its severity. *Am J Cardiol* 1995; 75: 25D–34D.
13. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress echocardiography expert consensus statement European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiography* 2008; 9: 415–37.
14. Berman DS, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Comparative use of radionuclide stress testing, coronary artery calcium scanning, and noninvasive coronary angiography for diagnostic and prognostic cardiac assessment. *Semin Nucl Med* 2007; 37: 2–16.
15. Sato A, Hiroe M, Tamura M, et al. Quantitative measures of coronary stenosis severity by 64-Slice CT angiography and relation to physiologic significance of perfusion in non-obese patients: comparison with stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 2008; 49: 564–72.
16. Gaemperli O, Schepis T, Valenta I, et al. Functionally relevant coronary artery disease: comparison of 64-section CT angiography with myocardial perfusion SPECT. *Radiology* 2008; 248: 414–23.
17. Meijboom WB, van Mieghem CA, Mollet NR, et al. 64-slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1469–75.
18. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995; 92: 2333–42.
19. Melikian N, De Bondt P, Tonino P, et al. Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 307–14.
20. Pagano D, Townend JN, Littler WA, et al. Coronary artery bypass surgery as treatment for ischemic heart failure: the predictive value of viability assessment with quantitative positron emission tomography for symptomatic and functional outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 791–9.
21. Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, et al. Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in LVEF and heart failure symptoms. *J Nucl Med* 2001; 42: 79–86.
22. Eitzman D, al-Aouar Z, Kanter HL, et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 559–65.
23. Di Carli MF, Davidson M, Little R, et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994; 73: 527–33.
24. Huitink JM, Visser FC, Bax JJ, et al. Predictive value of planar 18F-fluorodeoxyglucose imaging for cardiac events in patients after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1072–7.
25. Pagano D, Bonser RS, Townend JN, et al. Predictive value of dobutamine echocardiography and positron emission tomography in identifying hibernating myocardium in patients with postischemic heart failure. *Heart* 1998; 79: 281–8.
26. Nekolla SG, Reder S, Saraste A, et al. Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer 18F-BMS-747158-02: comparison to 13N-ammonia and validation with microspheres in a pig model. *Circulation* 2009; 119: 2333–42.
27. Yu M, Nekolla SG, Schwaiger M, et al. The next generation of cardiac positron emission tomography imaging agents: discovery of flurpiridaz F-18 for detection of coronary disease. *Semin Nucl Med* 2011; 41: 305–13.
28. Maddahi J. Properties of an ideal PET perfusion tracer: new PET tracer cases and data. *J Nucl Cardiol* 2012; 19 (Suppl 1): S30–S37.
29. Al-Mallah MH, Sitek A, Moore SC, Di Carli M, Dorbala S. Assessment of myocardial perfusion and function with PET and PET/CT. *J Nucl Cardiol* 2010; 17: 498–513.
30. Min JK, Shaw LJ. Noninvasive diagnostic and prognostic assessment of individuals with suspected coronary artery disease: coronary computed tomographic angiography perspective. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; 1: 270–81.
31. Matsumoto N, Nagao K, Hirayama A, Sato Y. Non-invasive assessment and clinical strategy of stable coronary artery disease by magnetic resonance imaging, multislice computed tomography and myocardial perfusion SPECT. *Circ J* 2010; 74: 34–40.
32. Berman DS, Hachamovitch R, Shaw LJ, 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.

Richtige Lösungen: 1a, c; 2a, b; 3c

← Zurück

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

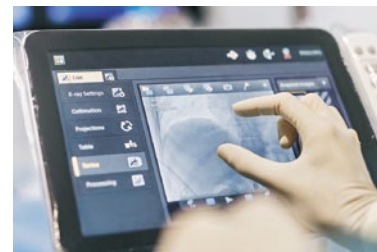
[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)