

I

**Deutsche Agentur für Health Technology  
Assessment des  
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation  
und Information**

**Informationssystem Health Technology Assessment  
(HTA)  
in der Bundesrepublik Deutschland**

---

**Die Wertigkeit der  
Streßechokardiographie in der Primärdiagnostik  
der koronaren Herzkrankheit**

---

**Dr. A Schroeder, Dr. E Reese, Dr. K Richter, Prof. Dr. J Köbberling**

**November 2002**

## Inhaltsverzeichnis

A	Abstract.....	1
B	Executive Summary .....	3
C	Hauptdokument.....	6
C.1	Policy Question .....	6
C.2	Hintergrund / Einführung .....	7
C.2.1	Beschreibung der Zielkondition .....	7
C.2.2	Beschreibung der Technologie.....	17
C.2.3	Beschreibung der Intervention .....	20
C.3	Forschungsfragen .....	38
C.4	Methodik.....	39
C.4.1	Datenquellen und Recherchen.....	39
C.4.2	Bewertung der Information.....	40
C.5	Ergebnisse .....	41
C.5.1	Vorstellung der berücksichtigten Studien .....	41
C.5.2	Zusammenfassung der einzelnen Belastungstests .....	56
C.5.3	Vergleich der einzelnen Belastungstests .....	63
C.6	Diskussion.....	64
C.7	Schlußfolgerungen .....	74
C.8	Literatur .....	75
C.8.1	Literatur allgemein.....	75
C.8.2	Eingeschlossene Studien .....	82
C.8.3	Ausgeschlossene Studien .....	83
	Anhang.....	85



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Mortalitätsrate bei Männern aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen in einigen europäischen Ländern (Sans et al. 1997) .....	8
Tabelle 2:	Mortalitätsrate bei Frauen aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen in einigen europäischen Ländern (Sans et al. 1997) .....	9
Tabelle 3:	Todesfälle in den alten Bundesländern (Statistisches Bundesamt, 1994).....	9
Tabelle 4:	Risikofaktoren der KHK (nach Meyer, 1998) .....	10
Tabelle 5:	Prättestwahrscheinlichkeit (in Prozent) einer KHK bei Patienten mit thorakalen Schmerzen auf der Basis von Alter, Geschlecht und Schmerzcharakteristik (nach Diamond & Forrester, 1979).....	13
Tabelle 6:	Die häufigsten Belastungsformen bei der Streßechokardiographie (nach Erbel, 1997).....	21
Tabelle 7:	Abbruchkriterien für die Belastungsechokardiographie (nach Erbel, 1997).....	21
Tabelle 8:	Indikationen zur Streßechokardiographie (ACC, 1997) .....	33
Tabelle 9:	Kontraindikationen der Streßechokardiographie (ACC, 1997) .....	34
Tabelle 10:	Daten der Studie von Batlle et al. 1998 .....	41
Tabelle 11:	Ergebnisse der Studie von Batlle et al. 1998.....	42
Tabelle 12:	Daten der Studie von Catillo et al. 1996 .....	43
Tabelle 13:	Ergebnisse der Studie von Catillo et al. 1996.....	43
Tabelle 14:	Daten der Studie von Crouse et al. 1991.....	44
Tabelle 15:	Ergebnisse der Studie von Crouse et al. 1991 .....	44

Tabelle 16:	Daten der Studie von Di Bello et al. 1996.....	45
Tabelle 17:	Ergebnisse der Studie von Di Bello et al. 1996 .....	45
Tabelle 18:	Daten der Studie von Disdier et al. 1997 .....	46
Tabelle 19:	Ergebnisse der Studie von Disdier et al. 1997.....	46
Tabelle 20:	Daten der Studie von Parodi et al. 1999.....	47
Tabelle 21:	Ergebnisse der Studie von Parodi et al. 1999 .....	47
Tabelle 22:	Daten der Studie von San Roman et al. 1994 .....	48
Tabelle 23:	Ergebnisse der Studie von San Roman et al. 1994 .....	48
Tabelle 24:	Daten der Studie von San Roman et al. 1995 .....	49
Tabelle 25:	Ergebnisse der Studie von San Roman et al. 1995.....	49
Tabelle 26:	Daten der Studie von San Roman et al. 1996 .....	50
Tabelle 27:	Ergebnisse der Studie von San Roman et al. 1996.....	50
Tabelle 28:	Daten der Studie von San Roman et al. 1998 .....	51
Tabelle 29:	Ergebnisse der Studie von San Roman et al. 1998.....	51
Tabelle 30:	Daten der Studie von Santoro et al. 1998.....	52
Tabelle 31:	Ergebnisse der Studie von Santoro et al. 1998 .....	53
Tabelle 32:	Daten der Studie von Sochowski et al. 1995.....	53
Tabelle 33:	Ergebnisse der Studie von Sochowski et al. 1995.....	54
Tabelle 34:	Daten der Studie von Toumanidis et al. 1996.....	54
Tabelle 35:	Ergebnisse der Studie von Toumanidis et al. 1996 .....	55
Tabelle 36:	Zusammenfassung der Ergebnisse der Dobutamin- Streßechokardiographie .....	56

Tabelle 37: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dipyridamol-Streßechokardiographie .....	57
Tabelle 38: Zusammenfassung der Ergebnisse der Streßechokardiographie mit physikalischer Belastung .....	58
Tabelle 39: Zusammenfassung der Ergebnisse des Belastungs-EKGs .....	59
Tabelle 40: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dobutamin-SPECT .....	60
Tabelle 41: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dipyridamol-SPECT .....	61
Tabelle 42: Vergleich der Belastungstests mit dem Fisher-Test .....	63

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dobutamin-Protokoll .....	24
Abbildung 2: Dipyridamol-Protokoll .....	26
Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung der Ischämiekaskade (nach Armstrong <sup>2</sup> , 1997).....	29
Abbildung 4: SROC-Kurve für die Meta-Analyse der Dobutamin- Streßechokardiographie .....	57
Abbildung 5: SROC-Kurve für die Meta-Analyse der Dipyridamol- Streßechokardiographie .....	58
Abbildung 6: SROC-Kurve für die Meta-Analyse des Belastungs-EKGs.....	60
Abbildung 7: SROC-Kurve für die Meta-Analyse der Dobutamin-SPECT .....	61
Abbildung 8: SROC-Kurve für die Meta-Analyse der Dipyridamol-SPECT .....	62
Abbildung 9: Klinischer Kontext der nicht-invasiven Belastungsverfahren zur Diagnose der koronaren Herzkrankheit (ACC, 1997) .....	73

**Abkürzungsverzeichnis**

ACC	American College of Cardiology
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
ASC	American Society of Echocardiography Committee
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CI	Konfidenzintervall
CK	Creatinkinase
CW	continious-wave(-Doppler)
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
EBCT	Elektronenstrahl-Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
HDL	high density lipoprotein
HTA	Health Technology Assessment
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low density lipoprotein
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissionstomographie
PTCA	perkutane transluminale coronare Angioplastie
PW	pulse-wave(-Doppler)
REM	Random-Effects-Modell
SGB	Sozialgesetzbuch
SPECT	Emissionscomputertomographie
WBS	Wandbewegungsstörungen
WMSI	Wandmotilitätsscore-Index

## Engl. Abstract

### Quality rating of the stress echocardiography in the primary diagnostics of coronary artery disease

Schroeder A, Reese E, Richter K, Köbberling J

**Intention:** The purpose of this report was to assess the significance of the stress echocardiography in the primary diagnostics of coronary artery disease (CAD).

In particular, it was to be investigated whether the stress echocardiography can potentially replace other techniques in the primary diagnostics of coronary artery disease or if it can at least serve as an endorsement thereof. Besides, the issue was addressed whether this method is rather qualified to detect or to exclude CAD.

Moreover, different kinds of stress employed in the echocardiography were to be compared.

**Methods:** By means of a systematic literature search, HTA-documents, reviews, controlled trials, other clinical studies and guidelines were to be acquired which are relevant concerning the above-named issue. The literature search included the databases Medline (since 1966), EMBASE (since 1974), Biosis (since 1970), SCISEARCH (since 1974), Healthstar (since 1975), CATLINE (since 1966), SOMED (since 1978), DARE, NEED, INAHTA, the Cochrane Library as well as project lists of HTA-institutions and reference lists. In addition, supplements and special issues of cardiological journals were examined in search for further relevant articles.

The available publications were checked with regard to their methodical quality using an internal check list.

**Results:** There were no HTA-reports or systematic reviews concerning the issue which fulfilled the criteria so that an evaluation of the primary studies took place. Out of the 412 works consulted only 13 satisfied the methodical requirements.

Within the scope of a meta-analysis for the dobutamine stress echocardiography a sensitivity of 75 % (95 %-CI: 71 % - 79 %) and a specificity of 91 % (95 %-CI: 86 % - 94 %) were determined. For the dipyridamole stress echocardiography a sensitivity of 75 % (95 %-CI: 68 % - 81 %) and a specificity of 92 % (95 %-CI: 84 % - 96 %) were acquired. The SPECT is superior as concerns the sensitivity but shows a smaller specificity, whereas the exercise electrocardiography is inferior to the stress echocardiography with respect to both, the sensitivity and the specificity.

**Conclusions:**

The stress echocardiography in the primary diagnostics of CAD is indicated in those cases where the patients cannot be sufficiently stressed, the exercise electrocardiography is not interpretable, or a well-founded suspicion of CAD persists in spite of a negative exercise electrocardiography.

It becomes evident that stress echocardiography is not a routine procedure in primary diagnostics of CAD in populations with low prevalence.

Both, the exercise electrocardiography and the coronary angiography cannot be replaced by the stress echocardiography. The reasons are the simple and economically priced execution and the direct assessment of the morphology, respectively.

In contrast, the stress echocardiography and the SPECT seem to be equivalent endorsements for procedures in the primary diagnostics of CAD because, according to the studies consulted, both methods show a similar accuracy regarding to the diagnostics of the CAD. The decision, which of the two procedures is going to be used, should therefore depend on the experience of the investigator, the availability of the investigation method, the costs and special issues. It is also thinkable to employ the stress echocardiography for the detection of CAD because of its higher specificity and to use the SPECT for excluding CAD because of its higher sensitivity.

The comparison of the different kinds of stress employed in the echocardiography shows very similar results in the studies which were consulted. The higher sensitivity of the pharmacological stress with respect to the physical stress is questionable because it could be due to improved image quality as a result of missing respiration and motion artefacts. On the other hand the numerous advantages of physical stress have to be taken into account. Therefore, the kind of stress should depend on the question of how much stress the patient can tolerate.

## Engl. Executive Summary

### Quality rating of the stress echocardiography in the primary diagnostics of coronary artery disease

Schroeder A, Reese E, Richter K, Köbberling J

**Intention:** Coronary artery disease (CAD) is the most frequent cause of death in most industrial nations and in many developing countries. Although the stress echocardiography has already been described as an alternative method for the detection of a myocardial ischemia in 1979, it was rarely used for the diagnosis of CAD in Germany before the 1990s. Apart from improved image resolution, digital image acquisition and the introduction of alternative stress inductors, economic incentives might have been responsible for this development since the acceptance of the stress echocardiography by the health insurance companies in 1996.

The purpose of this report was to assess the quality rating of the stress echocardiography in the primary diagnostics of CAD.

In particular, it was to be investigated whether the stress echocardiography can potentially replace other techniques, such as exercise echocardiography, coronary echocardiography or nuclear medical methods in the primary diagnostics of CAD, or if it can at least serve as an endorsement of these techniques. Besides, the issue was addressed whether this method is rather qualified to detect or to exclude CAD.

Moreover, different kinds of stress employed in the echocardiography were to be compared.

**Methods:** In order to acquire relevant HTA-reports, in which the diagnostic quality rating of the stress echocardiography is assessed, the publication and project lists of all institutions were surveyed that were involved in the project entitled "Bestandsaufnahme, Bewertung und Vorbereitung der Implementation einer Datensammlung 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien in der Bundesrepublik'" (Inventory, Evaluation and Preparation of the Implementation of a data pool called 'Evaluation of Medical Practices and Technologies in the Federal Republic of Germany').

By means of a systematic literature search, HTA-documents, reviews, controlled trials, other clinical studies and guidelines have been acquired which are relevant concerning the above-named issue. The literature search included the databases Medline (since 1966), EMBASE (since 1974), Biosis (since 1970), SCISEARCH (since 1974), Healthstar (since 1975), CATLINE (since 1966), SOMED (since 1978), DARE, NEED, INAHTA, the Cochrane Library as well as project lists of HTA-institutions and reference lists. In addition, supplements and special issues of cardiological journals were examined in search for further relevant articles. Besides,

the reference lists of the articles ordered and those of reviews, manuals and conference proceedings have been analyzed.

The available publications were checked with regard to their methodical quality using an internal check list.

**Results:** There were no HTA-reports or systematic reviews concerning the issue which fulfilled the criteria so that an evaluation of the primary studies took place. Out of the 412 works consulted only 13 satisfied the methodical requirements.

Within the scope of a meta-analysis for the dobutamine stress echocardiography a sensitivity of 75 % (95 %-CI: 71 % - 79 %) and a specificity of 91 % (95 %-CI: 86 % - 94 %) were determined. For the dipyridamole stress echocardiography a sensitivity of 75 % (95 %-CI: 68 % - 81 %) and a specificity of 92 % (95 %-CI: 84 % - 96 %) were acquired. Whereas the sensitivity of the SPECT was slightly higher (88 % and 86 %, respectively), the specificity was lower (73 % and 83 %). The exercise electrocardiography was inferior to the stress echocardiography with respect to both, the sensitivity (69 %) and the specificity (68 %).

### **Conclusions:**

The stress echocardiography in the primary diagnostics of CAD is indicated in those cases where the patients cannot be sufficiently stressed, the exercise electrocardiography is not interpretable, or a well-founded suspicion of CAD persists in spite of a negative exercise electrocardiography.

It becomes evident that stress echocardiography is not a routine procedure in primary diagnostics of CAD in populations with low prevalence.

Both, the exercise electrocardiography and the coronary angiography cannot be replaced by the stress echocardiography. The reasons are the simple and economically priced execution and the direct assessment of the morphology, respectively.

In contrast, the stress echocardiography and the SPECT seem to be equivalent endorsements for procedures in the primary diagnostics of CAD because, according to the studies consulted, both methods show a similar accuracy regarding to the diagnostics of the CAD. The decision, which of the two procedures is going to be used, should therefore depend on the experience of the investigator, the availability of the investigation method, the costs and special issues. It is also thinkable to employ the stress echocardiography for the detection of CAD because of its higher specificity and to use the SPECT for excluding CAD because of its higher sensitivity.

The comparison of the different kinds of stress employed in the echocardiography shows very similar results in the studies which were consulted. The higher sensitivity of the pharmacological stress with respect to the physical stress is questionable because it could be due to improved image quality as a result of missing respiration and motion artefacts. On the other hand the numerous advantages of physical stress have to be taken into account. Therefore, the kind of stress should depend on the question of how much stress the patient can tolerate.



## **Die Wertigkeit der Streßechokardiographie in der Primärdiagnostik der koronaren Herzkrankheit**

Schroeder A, Reese E, Richter K, Köbberling J

### **A Abstract**

**Fragestellung:** Ziel dieses Berichtes war die Beurteilung des Stellenwertes der Streßechokardiographie in der Primärdiagnostik der KHK.

Insbesondere sollte untersucht werden, ob die Streßechokardiographie eventuell andere Verfahren in der Primärdiagnostik koronarer Herzerkrankungen zumindest bei speziellen Fragestellungen ersetzen oder zur Ergänzung dieser Verfahren dienen kann und ob diese Methode eher zum Nachweis oder zum Ausschluß einer KHK geeignet ist.

Daneben sollten die verschiedenen Belastungsformen der Streßechokardiographie miteinander verglichen werden.

**Methodik:** Mit der breit angelegten systematischen Literatursuche in den Datenbanken Medline (ab 1966), EMBASE (ab 1974), Biosis (ab 1970), SCISEARCH (ab 1974), Healthstar (ab 1975), CATLINE (ab 1966), SOMED (ab 1978), DARE, NEED, INAHTA, der Cochrane Library sowie in Projektlisten von HTA-Einrichtungen und Referenzlisten sollten gezielt HTA-Dokumente, Übersichtsarbeiten, kontrollierte Studien, sonstige klinische Studien sowie Leitlinien ermittelt werden, die von Relevanz für die Beantwortung der Fragestellung waren. Durch "Handsearching" wurden außerdem Supplements und Sonderhefte kardiologischer Fachzeitschriften nach weiteren relevanten Artikeln durchsucht.

Die vorliegenden Publikationen wurden anhand einer internen Checkliste auf ihre methodische Qualität überprüft.

**Ergebnisse:** Es konnten keine HTA-Berichte oder systematischen Übersichtsarbeiten zu diesem Thema identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllten, so daß eine Beurteilung der Primärstudien erfolgte. Von den 412 ermittelten Arbeiten genügten nur 13 den methodischen Anforderungen.

Im Rahmen einer Meta-Analyse konnten für die Dobutamin-Streßechokardiographie eine Sensitivität von 75 % (95 %-CI: 71 % - 79 %) sowie eine Spezifität von 91 % (95 %-CI: 86 % - 94 %) und für die Dipyridamol-Streßechokardiographie eine Sensitivität von 75 % (95 %-CI: 68 % - 81 %) sowie eine Spezifität von 92 % (95 %-CI: 84 % - 96 %) ermittelt werden. Die SPECT weist zwar eine höhere Sensitivität, aber eine kleinere Spezifität auf, wohingegen das Belastungs-EKG der

Streßechokardiographie sowohl hinsichtlich der Sensitivität als auch hinsichtlich der Spezifität unterlegen ist.

### **Schlußfolgerungen:**

Die Durchführung der Streßechokardiographie in der Primärdiagnostik der KHK ist in den Fällen indiziert, in denen die Patienten nicht ausreichend belastbar sind, sich ein nicht-interpretierbares Belastungs-EKG ergibt oder trotz eines negativen Belastungs-EKGs ein begründeter Verdacht auf eine KHK fortbesteht.

Es wird deutlich, daß die Streßechokardiographie kein Routineverfahren in der Primärdiagnostik der KHK in Populationen mit einer niedrigen Prävalenz ist.

Sowohl das Belastungs-EKG wegen der einfachen und preiswerten Durchführung als auch die Koronarangiographie, mit der direkt die Morphologie beurteilt werden kann, können nicht durch die Streßechokardiographie ersetzt werden.

Dagegen scheinen die Streßechokardiographie und die Perfusionsszintigraphie als ergänzende Verfahren in der Primärdiagnostik der KHK als gleichwertige Alternativen zur Verfügung zu stehen. Da beide Untersuchungsverfahren nach den berücksichtigten Studien eine ähnliche Genauigkeit in der Diagnostik der KHK aufweisen, sollte die Entscheidung zwischen diesen beiden Verfahren von der Erfahrung der Untersucher, der Verfügbarkeit des Untersuchungsverfahrens, den Kosten und speziellen Fragestellungen abhängig gemacht werden. Denkbar wäre außerdem, daß man die Perfusionsszintigraphie wegen der höheren Sensitivität in der Ausschlußdiagnostik und die Streßechokardiographie wegen der höheren Spezifität in der Nachweisdiagnostik bevorzugt.

Der Vergleich der verschiedenen Belastungsformen untereinander zeigt in den berücksichtigten Studien sehr ähnliche Ergebnisse. Die fraglich etwas höhere Sensitivität bei der pharmakologischen gegenüber der physikalischen Belastung könnte auf die bessere Bildqualität zurückzuführen sein, die durch die fehlenden Atem- und Bewegungsartefakte bedingt sein dürfte. Demgegenüber stehen jedoch zahlreiche Vorteile der körperlichen Belastung. Aus diesem Grund sollte die Belastungsform von der Belastbarkeit des Patienten abhängig gemacht werden.

## **Die Wertigkeit der Streßechokardiographie in der Primärdiagnostik der koronaren Herzkrankheit**

Schroeder A, Reese E, Richter K, Köbberling J

### **B Executive Summary**

**Fragestellung:** Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die häufigste Todesursache unter Erwachsenen in den meisten Industrieländern und auch in vielen Entwicklungsländern. Obwohl die Streßechokardiographie bereits 1979 zum erstenmal als Alternativmethode zur Erfassung einer Myokardischämie beschrieben wurde, hat sie in Deutschland erst seit den 90er-Jahren einen festen Platz in der Diagnostik der KHK einnehmen können. Neben der Verbesserung der Bildauflösung, der Bildakquirierung durch Digitalisierung und der Einführung alternativer Streßinduktoren dürften seit der Aufnahme der Streßechokardiographie in die vertragsärztliche Versorgung 1996 nicht zuletzt auch ökonomische Anreize für diese Entwicklung verantwortlich sein.

Ziel dieses Berichtes war die Beurteilung des Stellenwertes der Streßechokardiographie in der Primärdiagnostik der KHK.

Insbesondere sollte untersucht werden, ob die Streßechokardiographie eventuell andere Verfahren wie das Belastungs-EKG, die Koronarangiographie oder nuklearmedizinische Verfahren in der Primärdiagnostik koronarer Herzerkrankungen zumindest bei speziellen Fragestellungen ersetzen oder zur Ergänzung dieser Verfahren dienen kann und ob diese Methode eher zum Nachweis oder zum Ausschluß einer KHK geeignet ist.

Daneben sollten die verschiedenen Belastungsformen der Streßechokardiographie miteinander verglichen werden.

**Methodik:** Zur Ermittlung relevanter HTA-Berichte, in denen die diagnostische Wertigkeit der Streßechokardiographie beurteilt wird, erfolgte eine Durchsicht der Publikations- und Projektlisten aller im Rahmen des Projektes „Bestandsaufnahme, Bewertung und Vorbereitung der Implementation einer Datensammlung 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien in der Bundesrepublik'“ bekannten Institutionen.

In der daraufhin durchgeführten breit angelegten systematischen Literaturrecherche in den Datenbanken Medline (ab 1966), EMBASE (ab 1974), Biosis (ab 1970), SCISEARCH (ab 1974), Healthstar (ab 1975), CATLINE (ab 1966), SOMED (ab 1978), DARE, NEED, INAHTA, der Cochrane Library und Referenzlisten sollten gezielt Übersichtsarbeiten, kontrollierte Studien, sonstige klinische Studien sowie Leitlinien ermittelt werden, die von Relevanz für die Beantwortung der Fragestellung

waren. Durch "Handsearching" wurden außerdem Supplements und Sonderhefte kardiologischer Fachzeitschriften nach weiteren relevanten Publikationen durchsucht. Des Weiteren wurden die Referenzlisten der bestellten Artikel sowie die von Übersichtsartikeln, Fachbüchern und Kongreßbänden ausgewertet.

Die identifizierten Publikationen wurden anhand einer internen Checkliste auf ihre methodische Qualität überprüft.

**Ergebnisse:** Es konnten keine HTA-Berichte oder systematischen Übersichtsarbeiten zu diesem Thema identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllten, so daß die Bewertung durch eine Beurteilung von Primärstudien erfolgte. Von den 412 ermittelten Arbeiten genügten nur 13 den methodischen Anforderungen.

Im Rahmen einer Meta-Analyse konnten für die Dobutamin-Streßechokardiographie eine Sensitivität von 75 % (95 %-CI: 71 % - 79 %) sowie eine Spezifität von 91 % (95 %-CI: 86 % - 94 %) und für die Dipyridamol-Streßechokardiographie eine Sensitivität von 75 % (95 %-CI: 68 % - 81 %) sowie eine Spezifität von 92 % (95 %-CI: 84 % - 96 %) ermittelt werden. Während die Sensitivität der SPECT mit 88 % bzw. 86 % etwas höher lag, war die Spezifität mit 73 % bzw. 83 % niedriger. Das Belastungs-EKG wies sowohl eine niedrigere Sensitivität (69 %) als auch eine geringere Spezifität (68 %) auf.

### **Schlußfolgerungen:**

Die Durchführung der Streßechokardiographie in der Primärdiagnostik der KHK ist in den Fällen indiziert, in denen die Patienten nicht ausreichend belastbar sind, sich ein nicht-interpretierbares Belastungs-EKG ergibt oder trotz eines negativen Belastungs-EKGs ein begründeter Verdacht auf eine KHK fortbesteht.

Es wird deutlich, daß die Streßechokardiographie kein Routineverfahren in der Primärdiagnostik der KHK in Populationen mit einer niedrigen Prävalenz ist.

Sowohl das Belastungs-EKG wegen der einfachen und preiswerten Durchführung als auch die Koronarangiographie, mit der direkt die Morphologie beurteilt werden kann, können nicht durch die Streßechokardiographie ersetzt werden.

Dagegen scheinen die Streßechokardiographie und die Perfusionsszintigraphie als ergänzende Verfahren in der Primärdiagnostik der KHK als gleichwertige Alternativen zur Verfügung zu stehen. Da beide Untersuchungsverfahren nach den berücksichtigten Studien eine ähnliche Genauigkeit in der Diagnostik der KHK aufweisen, sollte die Entscheidung zwischen diesen beiden Verfahren von der Erfahrung der Untersucher, der Verfügbarkeit des Untersuchungsverfahrens, den Kosten und speziellen Fragestellungen abhängig gemacht werden. Denkbar wäre außerdem, daß man die Perfusionsszintigraphie wegen der höheren Sensitivität in der Ausschlußdiagnostik und die Streßechokardiographie wegen der höheren Spezifität in der Nachweisdiagnostik bevorzugt.

Der Vergleich der verschiedenen Belastungsformen untereinander zeigt in den berücksichtigten Studien sehr ähnliche Ergebnisse. Die fraglich etwas höhere Sensitivität bei der pharmakologischen gegenüber der physikalischen Belastung könnte auf die bessere Bildqualität zurückzuführen sein, die durch die fehlenden Atem- und Bewegungsartefakte bedingt sein dürfte. Demgegenüber stehen jedoch zahlreiche Vorteile der körperlichen Belastung. Aus diesem Grund sollte die Belastungsform von der Belastbarkeit des Patienten abhängig gemacht werden.

## **C Hauptdokument**

### **C.1 Policy Question**

Die Streßechokardiographie, die erstmals 1979 in Kombination mit einer Fahrradbelastung als Alternativmethode zur Erfassung einer Myokardischämie beschrieben wurde (Wann et al. 1979), hat seit einigen Jahren in Deutschland einen festen Platz in der klinischen Routine zur Diagnostik und Verlaufsuntersuchung der KHK und wurde zudem mit Wirkung vom 1.01.1996 in die vertragsärztliche Versorgung eingeführt.

Der Stellenwert der Streßechokardiographie als diagnostische Methode wird allerdings noch kontrovers diskutiert. Insbesondere die subjektive Komponente in der Befundauswertung wird dabei kritisch betrachtet. Die Wertigkeit dieser Methode in der Ischämie-Diagnostik sowie deren Einordnung in den klinischen Kontext ist deshalb bisher noch keineswegs abschließend zu beurteilen. Ziel dieses Berichtes war es, auf der Grundlage der verfügbaren Informationen eine Bewertung des Stellenwertes der Streßechokardiographie in der Primär diagnostik der koronaren Herzkrankheit vorzunehmen.

## **C.2 Hintergrund / Einführung**

### **C.2.1 Beschreibung der Zielkondition**

#### *Definition*

Bei der koronaren Herzkrankheit, die auch als ischämische Herzkrankheit bezeichnet wird, handelt es sich nach der Definition der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Meyer et al. 1998) um „die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien.“ Sie ist ein multifaktorielles Krankheitsbild, das die Herzkranzarterien isoliert oder diffus befällt und unterschiedlich schnell progredient verläuft. Bedingt durch flußlimitierende Koronarstenosen kommt es zu einem Mißverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf. Der Schweregrad und die Dauer der hierdurch hervorgerufenen Ischämie bestimmen die Manifestation in Form von stabiler oder instabiler Angina pectoris, ischämisch bedingter Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, akutem Myokardinfarkt und plötzlichem Herztod. Neben der manifesten oder symptomatischen koronaren Herzkrankheit gibt es noch eine latente oder asymptomatische Form, bei der der Krankheitsverlauf klinisch stumm bleibt (Erdmann, 1997).

#### *Epidemiologie*

Die koronare Herzkrankheit ist die häufigste Todesursache unter Erwachsenen in den meisten Industrieländern und auch in vielen Entwicklungsländern, wobei sich zwischen den einzelnen Ländern deutliche Unterschiede bezüglich der Mortalitätsrate zeigen. In den Tabellen 1 und 2 sind die kardiovaskulären Mortalitätsraten einiger europäischer Länder getrennt nach Geschlecht aufgelistet.

Die koronare Herzkrankheit zeigt einen Ost-West-Gradienten mit einem Maximum in der Ukraine, wo die kardiovaskuläre Mortalitätsrate bei Männern nahezu fünfmal und bei Frauen sogar siebenmal höher ist als in Frankreich, dem Land mit der niedrigsten Mortalitätsrate.

Für den Zeitraum von 1970 bis 1992 konnte auch ein Ost-West-Gefälle im Verlauf der Mortalitätsrate der koronaren Herzkrankheit nachgewiesen werden. Während sich in vielen osteuropäischen Ländern die Mortalitätsrate der koronaren Herzkrankheit erhöhte, wurde sie in der Mehrzahl der westeuropäischen Länder kleiner. Trotz der sinkenden Mortalitätsrate kam es in den Ländern Westeuropas jedoch zu keiner absoluten Abnahme der Anzahl an Personen, die an dieser Erkrankung verstarben. Die Zahl der chronisch an einer koronaren Herzkrankheit leidenden Personen stieg in diesem Zeitraum sogar an, was auf ein zunehmendes Altern der Bevölkerung zurückzuführen ist. Außerdem trugen die medikamentöse

Therapie der koronaren Herzkrankheit, die Präventionsmaßnahmen sowie Revaskularisationen dazu bei, daß die Prävalenz der Überlebenden anstieg (Sans et al. 1997).

*Tabelle 1: Mortalitätsrate (pro 100.000) bei Männern aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen in einigen europäischen Ländern (Sans et al. 1997)*

Land	Alterskategorie (Jahre)			45 - 74 (altersstandardisiert)
	45 - 54	55 - 64	65 - 74	
Frankreich	102	304	827	330
Spanien	126	357	1011	399
Schweiz	108	381	1229	447
Italien	127	413	1166	453
Island	133	443	1376	511
Griechenland	170	476	1340	531
Belgien	152	481	1415	542
Niederlande	437	481	1447	542
Schweden	122	513	1583	576
Portugal	161	512	1586	593
Österreich	171	581	1598	624
Dänemark	145	579	1705	636
Deutschland	176	591	1645	640
Norwegen	152	590	1704	642
Slowenien	210	659	1705	692
England & Wales	187	649	1826	704
Irland	196	724	2092	792
Nordirland	225	766	2161	834
Finnland	244	809	2067	837
Schottland	256	826	2242	886
Rumänien	400	1021	2579	1090
Litauen	466	1070	2491	1117
Bulgarien	412	1096	2757	1160
Ex-Tschecheslowakei	346	1132	2849	1163
Polen	458	1162	2663	1182
Ungarn	495	1261	2709	1242
Ex-GUS	549	1311	2982	1343
Estland	531	1362	3201	1401
Lettland	602	1384	3043	1405
Ukraine	561	1448	3415	1490

Tabelle 2: Mortalitätsrate (pro 100.000) bei Frauen aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen in einigen europäischen Ländern (Sans et al. 1997)

Land	Alterskategorie (Jahre)			45 - 74 (altersstandardisiert)
	45 - 54	55 - 64	65 - 74	
Frankreich	30	94	348	122
Schweiz	34	112	496	162
Spanien	39	126	545	162
Italien	43	148	595	200
Island	39	136	621	200
Niederlande	45	165	634	215
Schweden	39	163	673	220
Norwegen	36	178	731	237
Belgien	54	179	739	247
Österreich	56	206	794	269
Dänemark	52	224	799	275
Deutschland	54	210	824	276
Griechenland	48	184	891	279
Finnland	52	201	938	297
Portugal	68	224	908	305
Slowenien	70	235	920	313
England & Wales	56	252	938	316
Irland	56	266	1008	337
Nordirland	76	324	1117	389
Schottland	91	380	1239	441
Litauen	122	402	1379	494
Ex-Tschechoslowakei	96	411	1505	512
Polen	130	430	1432	518
Ungarn	163	507	1561	587
Estland	136	485	1701	598
Lettland	171	519	1675	620
Bulgarien	144	524	1782	633
Ex-GUS	166	568	1780	657
Rumänien	171	530	1868	666
Ukraine	203	717	2261	830

Nach Angaben des statistischen Bundesamtes (1994) sank die Zahl der Todesfälle durch Myokardinfarkt und Hypertonie auch in den alten Bundesländern der Bundesrepublik Deutschland zwischen 1982 und 1992. Während die Letalität infolge ischämischer Herzkrankheiten bei den Männern in diesem Zeitraum ebenfalls sank, stieg sie bei den Frauen an. Die entsprechenden Angaben sind in der Tabelle 3 zusammengefaßt.

Tabelle 3: Todesfälle in den alten Bundesländern (Statistisches Bundesamt, 1994)

		1972	1982	1992
Myokardinfarkt	Gesamt	70943	82771	69940
	Männer	45996	49705	39358
	Frauen	24947	33066	30582
Ischämische Herzkrankheiten	Gesamt	70943	132007	134616
	Männer	45996	72526	66855
	Frauen	24947	59481	67761
Hypertonie	Gesamt	12765	13198	10100
	Männer	4348	4163	3084
	Frauen	8417	9035	7016

## Ätiologie

Für verschiedene Faktoren ist ein kausaler Zusammenhang mit der koronaren Herzkrankheit anzunehmen. Sie können unter dem Gesichtspunkt, inwieweit eine Intervention die Prognose günstig beeinflusst, in vier Kategorien eingeteilt werden (Meyer et al. 1998). Diese Risikofaktoren sind nach den Kategorien geordnet in der Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Risikofaktoren der KHK (nach Meyer, 1998)

<p><b>Risikofaktoren, deren Korrektur die Prognose nachweislich günstig beeinflusst:</b></p> <p>Nikotinkonsum, erhöhtes LDL-Cholesterin, fettreiche Kost, arterielle Hypertonie, thrombogene Faktoren.</p>
<p><b>Risikofaktoren, deren Korrektur die Prognose wahrscheinlich günstig beeinflusst:</b></p> <p>körperliche Inaktivität, niedriges HDL-Cholesterin, Diabetes mellitus, erhöhte Triglyzeride, Übergewicht, Menopause, Streß und psychosoziale Faktoren.</p>
<p><b>Risikofaktoren, deren Korrektur die Prognose möglicherweise günstig beeinflusst, wozu der Nachweis aber noch aussteht:</b></p> <p>erhöhtes Lipoprotein (a), Hyperhomozysteinämie, Hyperfibrinogenämie, oxydativer Streß, erhöhte Entzündungsparameter wie CRP, chronische Chlamydien- oder Helicobacter pylori-Infektionen.</p>
<p><b>Nicht beeinflussbare Risikofaktoren:</b></p> <p>Alter, männliches Geschlecht, Familienanamnese mit frühzeitiger Manifestation einer koronaren Herzkrankheit, niedriger sozioökonomischer Status.</p>

Da es sich bei der koronaren Herzkrankheit um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, sollte nach Betrachtung der einzelnen Risikofaktoren bei den Patienten das gesamte kardiovaskuläre Risiko abgeschätzt werden, um die Notwendigkeit einer intensiven Beratung, eingehender Untersuchungen und medikamentöser Therapie-maßnahmen beurteilen zu können. Gesunde Patienten, die ein Risiko von mehr als 20 % haben, in den nächsten 10 Jahren an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken, gehören zur Hochrisiko-Gruppe (Wood et al. 1998).

Für diese und für Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit gelten die Empfehlungen zur umfassenden Risikoverringerung für Patienten mit koronarer Herzkrankheit der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie / Gesellschaft für Herz-Kreislaufforschung und der European Society of Cardiology.

## Pathophysiologie

Eine Myokardischämie ist auf ein Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf des Myokards zurückzuführen. Durch die Reduktion des Lumens der Koronararterien kann die Atherosklerose eine Minderperfusion des Myokards entweder in Ruhe verursachen oder limitiert einen adäquaten Anstieg der Perfusion bei vermehrtem Sauerstoffbedarf des Herzens. Die Koronardurchblutung wird durch

den Koronarwiderstand und den koronaren Perfusionsdruck (mittleren diastolischen Aortendruck) bestimmt. Sie verbessert sich mit zunehmender Diastolendauer. Der Sauerstoffbedarf ist im wesentlichen abhängig von der Herzfrequenz, der Nachlast (arteriellem Blutdruck), der Wandspannung des linken Ventrikels sowie der Kontraktilität (systolischen Druckanstiegsgeschwindigkeit). Da der Sauerstoffbedarf in den Innenschichten des Myokards wegen der größeren Druckbelastung höher ist als in den Außenschichten, manifestiert sich eine Myokardischämie zuerst im subendothelialen Myokard. Von einer signifikanten Koronarstenose spricht man ab einer Querschnittsverminderung von 50 %, da erst dann eine Perfusionsstörung des Myokards zu erwarten ist. Dies hängt jedoch davon ab, ob sich Kollateralgefäße gebildet haben. Bei einer Einengung des Gefäßlumens um mehr als 75 % (kritische Stenose) und beim Fehlen kompensatorisch wirksamer Kollateralen werden bei einem Großteil der Patienten belastungsabhängige Angina pectoris-Beschwerden hervorgerufen (Flachskampf & Lethen, 1997; Classen et al. 1993).

### *Klinisches Bild und Symptome*

Das Leitsymptom der koronaren Herzkrankheit ist die Angina pectoris. Diese wird durch eine Myokardischämie ausgelöst und vom Patienten als anfallsartig beginnende, thorakale, meist retrosternale Schmerzen, ein Engegefühl, ein Brennen oder ein Druckgefühl empfunden. Die Schmerzen können in beide Arme, den Hals, den Unterkiefer, den Rücken oder den Oberbauch ausstrahlen und werden durch körperliche oder psychische Belastungen ausgelöst. Durch eine kalte Außentemperatur oder einen geblähten Magen (Roemheld-Syndrom) können diese Beschwerden verstärkt werden (Harrison, 1998; Meyer et al. 1998).

Die Einteilung der Angina pectoris-Beschwerden in klinische Schweregrade richtet sich nach der Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (Cox & Naylor, 1992):

- Grad 0: Keine Angina auch bei schwerer körperlicher Belastung
- Grad I: Angina nur bei schwerer körperlicher Belastung
- Grad II: Angina beeinträchtigt bei normaler körperlicher Belastung geringgradig
- Grad III: Angina beeinträchtigt bei normaler körperlicher Belastung erheblich
- Grad IV: Angina bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

Bei der Angina pectoris werden vor allem drei symptomatische Verlaufsformen unterschieden:

Die stabile Angina pectoris manifestiert sich in reproduzierbar mit gleicher Intensität auftretenden Beschwerden. Die Schmerzen dauern in der Regel wenige Minuten an und bessern sich durch Ruhe oder Nitroglyzeringabe.

Von einer instabilen Angina pectoris spricht man, wenn die Beschwerden mit zunehmender Dauer, Intensität oder Häufigkeit auftreten oder es sich um eine Ruhe- oder Erstangina handelt. Sie reagiert verzögert auf Nitroglyzerin. Die instabile Angina pectoris kann sich aus der stabilen Form entwickeln. Troponin-T- und -I-Anstiege im Serum können in einigen Fällen als Nachweismarker dienen.

Eine seltenere symptomatische Verlaufsform ist die Prinzmetal-Angina. Diese wird durch einen Koronarspasmus ausgelöst und führt zu reversiblen ST-Strecken-Hebungen ohne Enzymentgleisung. Diese Form der Angina tritt überwiegend in Ruhe auf.

In ungefähr einem Viertel der Fälle handelt es sich bei der Erstmanifestation einer KHK um einen akuten Myokardinfarkt, wo sich als Folge der Myokardischämie eine Gewebsnekrose gebildet hat. Beim Myokardinfarkt werden die Symptome, wenn es sich um keine stumme Verlaufsform handelt, ähnlich, oft aber heftiger und länger andauernd als bei der Angina pectoris beschrieben.

Zu stummen Myokardischämien, die ohne Symptome verlaufen, kommt es häufig bei langjährigen Diabetikern oder älteren Patienten. Sie treten aber auch im Wechsel mit einer stabilen, symptomatischen Angina pectoris auf. Etwa ein Drittel der Patienten mit einer gesicherten koronaren Herzkrankheit, vorwiegend Diabetiker, haben solche Ischämien (Classen et al. 1993; Meyer et al. 1998).

### *Diagnostische Verfahren*

Neben der Angina pectoris, die in einigen Fällen mit Angstzuständen, Atemnot, einem Blutdruckabfall und einer Tachykardie einhergehen kann, gibt es keine typischen Symptome der koronaren Herzkrankheit. Eine systematische Befragung der Patienten, bei denen eine ischämische Herzkrankheit vermutet wird, ist wichtig, um Kenntnisse über eine positive Familienanamnese bezüglich einer KHK, eines Diabetes mellitus, einer Hyperlipoproteinämie, einer arteriellen Hypertonie, eines Zigarettenkonsums oder weiterer Risikofaktoren der KHK zu gewinnen. Die körperliche Untersuchung der Patienten dient neben einer Feststellung weiterer Risikofaktoren zum Ausschluß oder Nachweis anderer Erkrankungen. Bei thorakalen Beschwerden ist die genaue Erfassung der Schmerzcharakteristik äußerst wichtig. Diamond and Forrester bestimmten bei der Untersuchung von 60.000 Patienten die Prätest-Wahrscheinlichkeit (A-priori-Wahrscheinlichkeit) einer KHK bei Patienten mit thorakalen Schmerzen (Diamond & Forrester, 1979). Die Ergebnisse sind in der Tabelle 5 zusammengefaßt. Die Betrachtung der Ergebnisse verdeutlicht die Wichtigkeit einer exakten Schmerzanamnese. So kann bereits nach Erhebung dieser Anamnese in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht die A-priori-Wahrscheinlichkeit zwischen 0,8 % und 94,3 % schwanken.

Tabelle 5: Prättestwahrscheinlichkeit (in Prozent) einer KHK bei Patienten mit thorakalen Schmerzen auf der Basis von Alter, Geschlecht und Schmerzcharakteristik (nach Diamond & Forrester, 1979). (M = männlich, W = weiblich)

Alter in Jahren	Geschlecht	Keine Angina pectoris	Atypische Angina pectoris	Typische Angina pectoris
< 40	M	5,2 ± 0,8	21,8 ± 2,4	69,7 ± 3,2
	W	0,8 ± 0,3	4,2 ± 1,3	25,8 ± 6,6
40 - 49	M	14,1 ± 1,3	46,1 ± 1,8	87,3 ± 1,0
	W	2,8 ± 0,7	13,3 ± 2,9	55,2 ± 6,5
50 - 59	M	21,5 ± 1,7	58,9 ± 1,5	92,0 ± 0,6
	W	8,4 ± 1,2	32,4 ± 3,0	79,4 ± 2,4
60 - 69	M	28,1 ± 1,9	67,1 ± 1,3	94,3 ± 0,4
	W	18,6 ± 1,9	54,4 ± 2,4	90,0 ± 1,0

Die körperliche Untersuchung ist bei Patienten mit einer stabilen Angina pectoris meistens unauffällig. Manchmal geben jedoch bestimmte Merkmale wie Xanthome, Xanthelasmen oder ein Arcus senilis als Zeichen einer Hypercholesterinämie oder diabetische Hautläsionen Hinweise auf Risikofaktoren der Atherosklerose. Außerdem zeigen sich in einigen Fällen Zeichen einer Anämie, einer Schilddrüsenerkrankung oder des Zigarettenkonsums. Daneben ist auf Gefäßgeräusche zu achten, da diese häufig mit einer Atherosklerose einhergehen und eine KHK oft mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und Carotisstenosen kombiniert ist. Bei der Untersuchung des Augenhintergrundes lassen sich häufig Hinweise auf eine arterielle Hypertonie und einen Diabetes mellitus finden. Eine Aortenstenose und -insuffizienz, eine pulmonale Hypertonie sowie eine hypertrophische Kardiomyopathie sollten ausgeschlossen werden, da diese Erkrankungen eine Angina pectoris hervorrufen können, ohne daß eine KHK vorliegt.

An Laboruntersuchungen sollten bei einer instabilen Angina pectoris oder dem Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt CK, CK-MB und Troponin-T oder -I bestimmt werden, wobei das Ergebnis der Troponin-Messung ausschlaggebend für die Risikostratifizierung und die weitere therapeutische und diagnostische Vorgehensweise ist (Hartmann et al. 1999). Daneben umfaßt die Blutuntersuchung das Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin (eventuell mittels Friedewald-Formel ermitteln), Glucose, Kreatinin, kleines Blutbild sowie TSH. Bei speziellen Fragestellungen und bei jungen Patienten können außerdem Lipoprotein (a), Fibrinogen, Homocystein und Antiphospholipid-Antikörper bestimmt werden.

Solange die Patienten noch keinen Myokardinfarkt hatten, ist das Ruhe-EKG auch bei schwerer KHK bei etwa der Hälfte der Patienten unauffällig. Im Verlauf einer KHK kann es jedoch zu vielen kleinen Mikroinfarkten kommen, die unspezifische EKG-Veränderungen wie T-Negativierungen oder -Abflachungen hervorrufen. Veränderungen der ST-Strecke sind ebenfalls unspezifisch, da sie auch durch Erkrankungen des Myokards, des Perikards und der Herzklappen sowie durch Medikamente hervorgerufen werden können. Gewöhnlich handelt es sich bei ischämisch bedingten EKG-Veränderungen um ST-Strecken-Senkungen. In einigen

Fällen wie bei der Prinzmetall-Angina ist jedoch eine ST-Strecken-Hebung nachweisbar.

Zum Nachweis einer Myokardischämie sollte schließlich, wenn keine Kontraindikationen bestehen, ein Belastungs-EKG durchgeführt werden. Gleichzeitig können bei dieser Untersuchung der Blutdruck und die Herzfrequenz unter körperlicher Anstrengung sowie die Leistungsgrenze beurteilt werden. Am gebräuchlichsten ist die Belastung auf einem Fahrradergometer. Die pathologischen Veränderungen werden vor allem durch eine Innenschichtischämie hervorgerufen. Als Kriterium für ein positives Belastungs-EKG gilt eine horizontale oder deszendierende ST-Strecken-Senkung von 0,1 mV in den Extremitätenableitungen oder 0,2 mV in den Brustwandableitungen. Bei Angina pectoris, ST-Strecken-Hebungen, Anstieg des systolischen Blutdrucks auf mehr als 240 mm Hg, Abfall des systolischen Blutdrucks um mehr als 20 mm Hg, schwerwiegenden Rhythmusstörungen, fehlendem Herzfrequenzanstieg, körperlicher Erschöpfung oder Erreichen der maximalen Herzfrequenz (220 minus Lebensalter) wird die Untersuchung abgebrochen.

Bei negativem Belastungs-EKG und weiterhin bestehendem Verdacht auf eine KHK ist die Indikation für eine weiterführende Diagnostik gegeben. Hier bieten sich je nach Prätestwahrscheinlichkeit und Patientencharakteristika ein zusätzlicher Belastungstest (Streßechokardiographie oder Szintigraphie) oder gleich die Koronarangiographie an.

Bei der Streßechokardiographie können systolische WBS als Folge belastungsinduzierter Myokardischämien nachgewiesen werden. Häufig ist eine Zuordnung des ischämischen Areals zu einem Koronargefäß möglich. Die Belastung des Patienten erfolgt entweder mittels Ergometrie oder mittels Pharmaka. Als Pharmaka werden vor allem Dobutamin und Dipyridamol eingesetzt.

Auch im Rahmen einer Ruheeckokardiographie kann durch die Darstellung regionaler oder globaler Wandbewegungsstörungen (WBS) ein Verdacht auf eine KHK geäußert werden.

An nuklearmedizinischen Verfahren zur Diagnostik der KHK werden die Radionuklidventrikulographie, die Myokardperfusionsszintigraphie, die Single-Photonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) sowie die Positronen-Emissionstomographie (PET) unterschieden. Diese werden besonders bei speziellen Fragestellungen eingesetzt. Bei der Myokardszintigraphie und der SPECT werden mit Hilfe des intravenös verabreichten Kaliumanalogons <sup>201</sup>Thallium oder anderer Radiodiagnostika irreversible Aktivitätsverluste in narbigen Myokardarealen und reversible Aktivitätsminderungen unter Ergometriebelastung identifiziert. Während diese Untersuchungen in der letzten Zeit zunehmend häufig durchgeführt werden, wird die PET bislang nur in einigen großen Zentren eingesetzt. Bei der PET können Störungen des Myokardstoffwechsels diagnostiziert werden. Auf diese Weise kann

zwischen Infarkt Narben und akinetischem, aber vitalem, minderperfundiertem Myokard ("hibernating myocardium") unterschieden werden. Aufgrund der hohen Kosten dieser Untersuchung wird die PET im Vergleich zur Streßechokardiographie, mit der ebenfalls ein Nachweis von "hibernating myocardium" möglich ist, deutlich vernachlässigt.

In seltenen Fällen werden auch noch andere diagnostische Verfahren eingesetzt. Die Streß-Magnetresonanztomographie (MRT) hat nach van Geuns et al. eine ähnliche Aussagekraft wie die Streßechokardiographie (Van Geuns et al. 1999). Sie ist aber ebenso eine sehr teure Untersuchung wie die MRT-Spektroskopie, bei der wie bei der PET der Myokardstoffwechsel beurteilt wird (Wexler et al. 1996).

Der Goldstandard in der Diagnostik der stenosierenden koronaren Herzkrankheit ist derzeit die Koronarangiographie. In der Regel wird mit dieser Methode eine KHK diagnostiziert, wenn eine Reduktion des Innendurchmessers um mindestens 50 % beobachtet wird (Haug, 1998). Einige Autoren sprechen jedoch schon von einer KHK, wenn der Durchmesser um 25 % bis 50 % eingeschränkt ist. Bei der Koronarangiographie lassen sich durch eine selektive Kontrastmittelinjektion in die Herzkranzgefäße Ausdehnung und Schweregrad der KHK objektivieren und die exakte Lokalisation der Stenosen ermitteln. Dies ist zur Beurteilung der Notwendigkeit von Revaskularisationsmaßnahmen von Bedeutung. Da es sich bei diesem Untersuchungsverfahren um ein reines Luminogramm handelt, werden hier jedoch Stenosen zum Teil erheblich unterschätzt (Topol & Nissen, 1995). Dieser Aspekt und weitere Vor- und Nachteile dieses Verfahrens werden bei der Behandlung des Themas „Goldstandard“ näher erläutert (S.36).

Im Rahmen der Koronarangiographie erfolgt außerdem immer eine Kontrastmitteldarstellung des linken Ventrikels (Ventrikulographie), wodurch gleichzeitig die regionale und globale linksventrikuläre Funktion beurteilt werden kann.

### *Therapie*

Die Basis der Therapie der KHK ist die Elimination der Risikofaktoren. Dies gilt sowohl für die Primärprävention (vor Auftreten der Erkrankung) als auch für die Sekundärprävention, durch die eine weitere Progression der Erkrankung verhindert werden soll. Da bereits in zahlreichen Studien demonstriert werden konnte, daß das Rauchen ein bedeutender Risikofaktor der KHK ist, sollte spätestens nach der Diagnose dieser Erkrankung der Zigarettenkonsum eingestellt werden (Wilhelmsen, 1988). Bei Diabetikern ist ein optimal eingestellter Blutzucker anzustreben, um das durch den Diabetes deutlich erhöhte Risiko einer KHK so weit wie möglich zu reduzieren (Yudkin et al. 1996). Ein erhöhtes Körpergewicht (Body-Mass-Index > 25 kg/m<sup>2</sup>) sollte durch eine Diät und eine Steigerung der körperlichen Aktivität reduziert werden. Diese Gewichtsreduktion führt häufig auch zu einem Absinken des Blutdrucks, zu einer Abnahme des Gesamt- und LDL-Cholesterins, einer Erhöhung des HDL-Cholesterins, einer verbesserten Glukosetoleranz sowie zu einer besseren

Insulinsensitivität (Larsson, 1992). Bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie wird eine Senkung des systolischen Blutdrucks auf Werte unter 140 mm Hg und des diastolischen Wertes auf unter 90 mm Hg empfohlen (Sytkowski et al. 1996). Patienten mit einer Hypercholesterinämie sollten eine Senkung des LDL-Cholesterins anstreben. Bei Personen ohne manifeste koronare Herzkrankheit ist als Primärprävention eine medikamentöse Senkung des Cholesterinspiegels nur bei weiteren Risikofaktoren und nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Maßnahmen sinnvoll. Die Zielwerte des LDL-Cholesterins liegen unter 160 mg/dl, wenn die Hypercholesterinämie der einzige Risikofaktor ist, und unter 130 mg/dl, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen. Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist das primäre Ziel der Sekundärprävention, den Wert des LDL-Cholesterins unter 100 mg/dl zu senken. Sekundäre Ziele sind ein HDL-Cholesterinwert über 35 mg/dl, ein LDL-/HDL-Quotient von  $< 2,5$  und Triglyzeridwerte unter 200 mg/dl (Meyer et al. 1998). Ein moderater Alkoholkonsum (ca. 15 g/Tag) wirkt sich günstig auf das kardiovaskuläre Risiko aus. Ein höherer Alkoholkonsum ( $> 30$  g/Tag) erhöht dagegen die Gesamtsterblichkeit durch Myokardinsuffizienz, Hypertonie, Schlaganfall, plötzlichen Herztod, Leberzirrhose, Tumore, Unfälle und Suizide (Rimm et al. 1996).

Die medikamentöse Basistherapie zur Prophylaxe einer Koronarthrombose besteht in der Gabe von einem Thrombozytenaggregationshemmer (Acetylsalicylsäure 100 mg/d oder als Alternative bei Acetylsalicylsäure-Unverträglichkeit Clopidogrel 75 mg/d). Bereits durch diese Therapie wird das Risiko, lebensbedrohliche kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden, signifikant vermindert (ATC 1994).

Zur Intervalltherapie der koronaren Herzkrankheit werden vor allem Langzeitnitrate (Isosorbid-5-Mononitrat und Isosorbiddinitrat), Molsidomin, Betarezeptorenblocker und Kalziumantagonisten allein oder in Kombination eingesetzt. Die Therapie richtet sich individuell nach den Begleiterkrankungen der Patienten und den spezifischen Nebenwirkungen der einzelnen Substanzklassen. Mittel der Wahl bei einer Angina pectoris ist Glyceroltrinitrat, dessen Wirkung bei sublingualer Applikation bereits nach wenigen Minuten eintritt (Harrison, 1998; Meyer et al. 1998).

Bei Patienten mit einer ischämischen Herzkrankheit muß die Entscheidung für eine Koronarintervention oder eine aortokoronare Bypass-Operation individuell nach dem Ergebnis der Koronarangiographie und der Gesamtsituation erfolgen. Schließlich sollte die Therapie mit den Patienten nach Aufklärung über die interventionellen und alternativen Therapiemöglichkeiten sowie eventuelle Risiken abgestimmt werden. Die Indikationen zur Koronarintervention oder zur Bypass-Operation werden in einem weiteren HTA-Bericht behandelt (Perleth, 2000) und richten sich nach Anzahl, Lage und Morphologie der Stenosen, linksventrikulärer Funktion, Symptomatik, Ischämiezeichen sowie Prognose des Patienten (Bari, 1996; Meyer et al. 1998).

## C.2.2 Beschreibung der Technologie

Bei der Echokardiographie handelt es sich um ein weit verbreitetes, nicht-invasives Untersuchungsverfahren zur Beurteilung der Anatomie und der Funktion des Herzens. Mit dieser Methode lassen sich unter Verwendung von Ultraschall mit Anwendung des Impulsechoverfahrens (als Time-motion- oder Real-time-Verfahren) oder der Doppler-Verfahren die Bewegungen des Herzens in Echtzeit von verschiedenen transthorakalen und transösophagealen Schallebenen aus darstellen und beurteilen (Breuer, 1997).

### *Das Impulsechoverfahren*

Bei diesem Verfahren erzeugt ein piezoelektrisches Element, das mit einer Hochfrequenz zu mechanisch gleichfrequenten Schwingungen angeregt wird, die Schallwellen (Schallkopf, Transducer) und wirkt gleichzeitig als Schallempfänger (Sende- und Aufnahmefunktion). Da die Zeitdifferenz zwischen ausgesandtem Impuls und den empfangenen reflektierten Schallwellen (Echos) proportional der Tiefenlage einer reflektierenden Schicht ist, können die Echoimpulse in elektrische Impulse umgewandelt, verstärkt und schließlich auf einem Bildschirm dargestellt werden.

Die technisch einfachste Darstellung der Echosignale ist die A-Bild-Methode (A-Scan, Amplituden-Scan), bei der die reflektierten Schallwellen entsprechend der Laufzeit als hintereinander geschaltete Amplituden auf einem Oszillographenschirm abgebildet werden. Aus dem Abstand der Amplituden kann auf die Tiefe der reflektierenden Flächen geschlossen werden. Dieses Verfahren findet heute beispielsweise bei der Echoenzephalographie und in der Augenheilkunde Anwendung. In der echokardiographischen Diagnostik hat es wegen der Weiterentwicklung der Gerätetechnik nur noch eine historische Bedeutung.

Beim B-Bild-Verfahren (B-Scan, Brightness-Scan) wird der ausgesandte Schallstrahl automatisch oder manuell über eine Linie hin und her bewegt, und die reflektierten Ultraschallimpulse werden entsprechend ihrer Intensität als unterschiedlich helle Punkte zeilenweise auf einem Bildschirm wiedergegeben. Auf diese Weise wird ein zweidimensionales Schnittbild aufgebaut. Ein erzeugter Lichtpunkt ist umso heller, je stärker das Echo ist (Grauwert-Skala). Durch eine periodische Abtastung mit einer Frequenz oberhalb der Flimmergrenze des Auges (schnelles B-Bild) können auch Bewegungsabläufe sichtbar gemacht werden. Dies ermöglicht unter anderem eine Beurteilung der globalen und regionalen Funktion des Herzens.

Das Time-Motion-Verfahren (M-Scan, M-Mode) wird auch als eindimensionale Form der B-Bild-Methode bezeichnet. Wenn eine Bildzeile aus dem B-Bild bei unbewegtem Schallkopf in schneller Folge entlang einer Zeitachse aneinandergereiht wird, können Bewegungsabläufe von Organstrukturen dargestellt werden. Obwohl dieses

Verfahren ein hohes Abstraktionsvermögen des Untersuchers erfordert, wird es heute wegen des guten Auflösungsvermögens neben der zweidimensionalen Echokardiographie bei der Untersuchung des Herzens verwendet. Das M-Bild wird dabei vor allem zur Darstellung von Bewegungen der Herzklappen eingesetzt.

### *Die Doppler-Verfahren*

Beim CW (continuous-wave)-Doppler-Verfahren werden zwei piezoelektrische Elemente verwendet, von denen das eine kontinuierlich Ultraschallimpulse mit einer konstanten Frequenz sendet und das andere die reflektierten Schallwellen empfängt. Trifft das Schallwellenbündel auf eine sich bewegende Grenzfläche, so wird ein Teil der Wellen mit geänderter Frequenz (Doppler-Effekt) reflektiert. Schließlich werden die Unterschiede des Frequenzspektrums der zurückkehrenden Echos mit der Ausgangsfrequenz verglichen und akkustisch oder optisch dargestellt. Während eine Tiefenlokalisierung mit dieser Methode im Gegensatz zur gepulsten Technik nicht möglich ist, können jedoch alle im menschlichen Herzen beobachteten Geschwindigkeiten zuverlässig gemessen werden. Daneben wird dieses Verfahren vor allem zur Diagnostik venöser und arterieller Gefäßerkrankungen (Beurteilung der Strömungsverhältnisse) eingesetzt.

Das PW (pulse-wave)-Doppler-Verfahren ermöglicht im Gegensatz zum CW-Doppler eine konkrete Lokalisation des beobachteten Flußprofils. Hier wird nur ein piezoelektrisches Element verwendet, das abwechselnd als Sender und Empfänger dient. Die Echosignale werden über ein in der Empfangszeit vorgegebenes Meßtor registriert, wodurch neben einer Tiefen- und Weitebestimmung des Meßvolumens eine örtlich umschriebene Blutflußerfassung ermöglicht wird.

Die Farbdoppler-Sonographie kann als Kombination aus CW- und PW-Doppler mit dem B-Bildverfahren bezeichnet werden. Hier wird zusätzlich zur Grauwerteinstellung im B-Bild die Doppler-Funktion über Doppler-Meßstore eingesetzt. Die auf diese Weise meßbaren Frequenzverschiebungen werden elektronisch farbig kodiert. Während auf den Schallkopf zulaufende Strömungen rot dargestellt werden, erscheinen die sich entfernenden blau. Damit Turbulenzen und Flußprofile besser erkennbar sind, kann die Farbskala außerdem mit weiteren Farben ergänzt werden. Dieses Verfahren ermöglicht vor allem die Darstellung von Insuffizienzen der Herzklappen (Erbel et al. 1997; Köhler & Tataru, 1993; Pschy, 1994; Schmidt, 1996).

### *Diagnostische Bedeutung*

Ziel der echokardiographischen Untersuchung ist es, mit Hilfe einer standardisierten Untersuchungstechnik und einer reproduzierbaren Dokumentation zu einer exakten qualitativen und quantitativen Analyse angeloteter Herzabschnitte zu gelangen.

Die Voraussetzung für eine möglichst hohe Aussagekraft der Echokardiographie ist eine genaue Kenntnis der klinischen Symptomatik und des klinischen Befundes der Patienten. Nur auf diese Weise kann die maximale Informationsmöglichkeit einer Ultraschalluntersuchung des Herzens ausgeschöpft werden. Andernfalls könnte die Untersuchung methodisch unvollständig sein, weil beispielsweise erforderliche Bedingungen nicht erfüllt sind oder spezielle Untersuchungstechniken nicht eingesetzt werden (z.B. Echo-Kontrastmittel).

Die große Bedeutung der Echokardiographie liegt darin, dem untersuchenden Arzt unter unterschiedlichsten Bedingungen (z.B. am Patientenbett oder intraoperativ) ein Bild über Morphologie, Größe und Funktion der Herzkammern, Beschaffenheit der Herzklappen sowie über Druckgradienten und Regurgitationen im Herzen zu vermitteln. Im Gegensatz zu anderen kardiologischen bildgebenden Verfahren ist das Echokardiogramm nicht an stationäre apparative Einrichtungen gebunden, kostengünstiger, nicht-invasiv und ohne Belastung durch jodhaltige oder ionisierende Strahlen durchführbar.

Diese Eigenschaften führten schließlich dazu, daß die Echokardiographie, nicht zuletzt auch durch die Einführung der Streßechokardiographie, in der kardiologischen Diagnostik einen bedeutenden Stellenwert erlangt hat (Erbel et al. 1997; Köhler & Tataru, 1993).

### **C.2.3 Beschreibung der Intervention**

#### *Einführung*

Die Streßechokardiographie wurde zum erstenmal 1979 beschrieben (Wann et al. 1979). Während sich dieses Untersuchungsverfahren in den Jahren nach ihrer Erstbeschreibung zunächst noch nicht durchsetzen konnte, erfolgte der Durchbruch Anfang der neunziger Jahre, was vor allem auf drei technische Entwicklungen zurückzuführen war. So führten die Verbesserung der Bildauflösung, die Bildakquirierung durch Digitalisierung und die Einführung alternativer Streßinduktoren dazu, daß die Erfolgsrate der auswertbaren Bildgebung bei der Streßechokardiographie auf mehr als 90 % gesteigert werden konnte. Spätestens seit der Aufnahme in die vertragsärztliche Versorgung mit Wirkung vom 1.1.1996 und der damit verbundenen Abrechenbarkeit hat die Streßechokardiographie auch in Deutschland einen festen Platz in der Diagnostik und Verlaufsuntersuchung koronarer Herzkrankheiten eingenommen (Nixdorff et al. 1997). Dies verdeutlichen auch die Zahlen der durchgeführten Streßechokardiographien. Während 1995 in Deutschland von 25.000 Untersuchungen berichtet wurde, wovon 56 % mit den verschiedenen Bewegungstests und die restlichen 44 % entweder mit Dobutamin (36 %) oder Dipyridamol (8 %) durchgeführt wurden (Ketteler et al. 1997), wurden nach Angaben der Kassenärztlichen Bundesvereinigung 1996 bereits 102.500 und 1997 schließlich 121.000 Untersuchungen abgerechnet.

#### *Die Belastungsformen*

Bei der Streßechokardiographie werden heute grundsätzlich zwei verschiedene Belastungsformen unterschieden: die physikalische (körperliche) Belastung und die pharmakologische Belastung, jeweils mit transthorakaler oder transösophagealer Darstellung, wobei die transösophageale Belastungsform heute fast ausschließlich einen historischen Stellenwert hat (Erbel et al. 1997). Die pharmakologische Belastung wird vor allem bei den Patienten eingesetzt, die aufgrund von Einschränkungen eine adäquate körperliche Leistung nicht erbringen können. Dies gilt besonders für ältere und debile Patienten, Patienten mit neurologischen und orthopädischen Erkrankungen sowie für Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschußkrankheit und Lungenerkrankungen (Pellikka et al. 1995). Die häufigsten Belastungsformen bei der Streßechokardiographie sind in der Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Die häufigsten Belastungsformen bei der Streßechokardiographie (nach Erbel, 1997)

<p><b>Physikalische Belastung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergometrie (Fahrrad) <ul style="list-style-type: none"> <li>– liegend</li> <li>– halbsitzend</li> <li>– sitzend</li> </ul> </li> <li>• Laufband</li> <li>• Faustschlußprobe</li> <li>• Vorhofstimulation</li> </ul>
<p><b>Pharmakologische Belastung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O<sub>2</sub>-Steigerung <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dobutamin (+ Atropin)</li> <li>– Arbutamin</li> </ul> </li> <li>• Vasodilatation <ul style="list-style-type: none"> <li>– Dipyridamol (+ Atropin)</li> <li>– Adenosin</li> </ul> </li> </ul>

Unabhängig von der Belastungsform gelten für die Belastungsechokardiographie die in der Tabelle 7 aufgeführten Abbruchkriterien.

Tabelle 7: Abbruchkriterien für die Belastungsechokardiographie (nach Erbel, 1997)

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muskuläre Erschöpfung</li> <li>• Maximal erreichte Herzfrequenz (220 minus Lebensalter)</li> <li>• Fehlender Frequenzanstieg (möglicher Hinweis auf "sick sinus")</li> <li>• Blutdruckabfall oder fehlender Blutdruckanstieg</li> <li>• Blutdruckanstieg &gt; 220 / 110 mm Hg</li> <li>• Starke Angina pectoris</li> <li>• ST-Streckensenkung &gt; 0,2 mV mit Wandbewegungsstörungen</li> <li>• Progrediente oder monophasische ST-Streckenhebung</li> <li>• Neu aufgetretene oder Verstärkung bereits bestehender Wandbewegungsstörungen in 2 Segmenten</li> <li>• Komplexe Herzrhythmusstörungen, höhergradige SA- oder AV-Blockierungen</li> </ul>
--

### *Physikalische Belastung*

Bei Patienten, die maximal belastet werden können, ist die körperliche Belastung das Verfahren der Wahl, da hier die funktionelle Einschränkung im alltäglichen Leben besser abgeschätzt werden kann und auch andere Daten wie Anginaschwelle, ST-Streckenveränderungen, hämodynamische Reaktion oder Dauer der Belastung gewonnen werden können (Koch & vom Dahl, 1998).

Eine Vorhofstimulation in Kombination mit einer transösophagealen Echokardiographie ist zwar eine sehr sensitive Methode zur Erfassung einer KHK, sie wird aber wegen ihrer Invasivität und der damit verbundenen eingeschränkten Anwendbarkeit beispielsweise nach einem Myokardinfarkt heute in den meisten Zentren nicht routinemäßig durchgeführt. Der Vorteil dieser Belastungsform ist, daß die Belastung exakt dosiert und unmittelbar beendet werden kann (Attenhofer et al. 1994; Schröder et al. 1996).

Während die Vorhofstimulation nur noch bei speziellen Fragestellungen eingesetzt wird, werden heute bei der Streßechokardiographie vor allem zwei verschiedene physikalische Belastungsformen eingesetzt: mittels Laufband und Ergometrie. In den USA wird die körperliche Belastung auf einem Laufband bevorzugt, wohingegen sich in Deutschland die Fahrradergometrie durchgesetzt hat. Der wichtigste Unterschied zwischen diesen beiden Belastungsformen ist, daß man bei der Fahrradergometrie die Möglichkeit hat, auch während der maximalen Belastung eine Echokardiographie durchzuführen. Bei der Belastung auf dem Laufband werden dagegen die WBS erst unmittelbar im Anschluß an die Belastung beurteilt. Dies führt dazu, daß WBS, die auf einen milden Grad einer Ischämie zurückzuführen sind, häufig nicht nachgewiesen werden können, weil sie sich bis zur Durchführung der Echokardiographie schon wieder zurückgebildet haben. Außerdem erfährt der Untersucher beim Nachweis einer WBS in der Nachbelastungsphase nicht den exakten Zeitpunkt und das Stadium der Belastung, ab dem die WBS darzustellen war. Dies dürfte auch der Grund für eine erhöhte Sensitivität der Untersuchung in der Belastungsphase im Vergleich zur Nachbelastungsphase sein (Armstrong, 1997; Hecht et al. 1993; Presti et al. 1988; Ryan et al. 1993).

Der Nachteil, die Aufzeichnungen nicht während des maximalen ergometrischen Stresses durchzuführen, wird aber zumindest teilweise durch den Vorteil der besseren Beschallbarkeit aufgehoben. Entscheidend ist, daß die Standard-Schnittebenen möglichst schnell erfaßt werden, um eine ausreichende Sensitivität und Spezifität der Untersuchung zu erzielen. Bis vor einigen Jahren war es nur möglich, die Patienten in Rücken- oder Halbseitenlage auf konventionellen Belastungsliegen zu untersuchen. Heute wird jedoch speziell für die Streßechokardiographie eine um 45° zur Seite neigbare Belastungsliege angeboten. Somit ist nun auch während der Streßechokardiographie eine kontinuierliche Belastung in Linksseitenlage möglich. Die anfängliche Belastung liegt in Abhängigkeit von der individuell zu erwartenden Belastbarkeit bei 25 oder 50 W und wird in Zwei-Minuten-Stufen um 25 W oder 50 W gesteigert, bis Symptome auftreten oder die Patienten erschöpft sind (Breuer, 1997).

Mittels des Laufbandes, der stärksten Belastungsform, belasten sich die Patienten wegen der vertrauten Belastungsart meistens sehr lange. Aufgrund der längeren Dauer, der starken Belastung, der längeren Ischämie und der entsprechend längeren Erholungsphase ist das Echokardiogramm bei dieser Belastungsform, obwohl hier

die etwas weniger sensitiven „Post-exercise-Aufnahmen“ beurteilt werden, sehr aussagekräftig (Feigenbaum, 1991).

Bei der Faustschlußprobe kommt es im Vergleich zur Belastung mittels Laufband oder Ergometrie zu weniger Artefakten, so daß hier auch eine Echokardiographie während der Belastung durchgeführt werden kann. Diese Art der Belastung ist jedoch hinsichtlich der Auslösung von Ischämien nicht effektiv und deshalb nur als zusätzliche Belastungsform neben der pharmakologischen von Nutzen (Feigenbaum, 1991).

### *Pharmakologische Belastung*

Man unterscheidet zwei verschiedene pharmakologische Streßprinzipien:

1. Positiv inotrope und chronotrope Substanzen (Dobutamin, Arbutamin) imitieren eine Belastung durch einen entsprechenden Frequenz- und Blutdruckanstieg, wodurch der myokardiale Sauerstoffbedarf erhöht wird.
2. Vasodilatoren (Dipyridamol, Adenosin) bewirken dagegen Heterogenitäten der regionalen myokardialen Perfusion, die in den poststenotischen Myokardarealen zu einem verminderten Sauerstoffangebot führen ("Steal"-Phänomen) (Ranhosky & Kempthorne-Rawson, 1990; Cerqueira et al. 1994; Mertes et al. 1993).

### *Dobutamin*

Dobutamin ist ein synthetisches Katecholamin, das vor allem über eine Stimulation der  $\beta_1$ -Rezeptoren zu einer Erhöhung der myokardialen Kontraktilität und der Herzfrequenz führt. Im Normalfall führt die inotrope Stimulation zu einer gleichmäßigen Hyperkinesie des linken Ventrikels (Aldrich & Reichek, 1993). Bei hämodynamisch relevanten Koronarstenosen kommt es im poststenotischen Versorgungsgebiet durch die eingeschränkte Koronarreserve zu einem Mißverhältnis zwischen erhöhtem myokardialen Sauerstoffverbrauch und -angebot. Dies führt zu Ischämien und einer verminderten Zunahme der Wanddicke. Bei einer ausgeprägten Ischämie können schließlich Akinesien und Dyskinesien auftreten. Bei der Streßechokardiographie hat sich international eine stufenweise Titrierung des Dobutamins durchgesetzt. Ein typisches Dobutamin-Protokoll ist in der Abbildung 1 dargestellt. Hier beginnt die Dobutamininfusion mit einer Rate von 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  und wird anschließend alle 3 Minuten auf 10, 20, 30 und 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  gesteigert (Mertes et al. 1993). Wenn es unter der Dobutamin-Infusion weder zu einem ausreichenden Frequenzanstieg kommt (Zielfrequenz: 200 Schläge/min minus Lebensalter) noch eine Ischämie ausgelöst wird, ist nach Angaben von Breuer als zusätzliche chronotrope Stimulation eine fraktionierte Atropingabe in einer Dosierung von bis zu 1 mg sinnvoll (Breuer, 1997; McNeill et al. 1992).

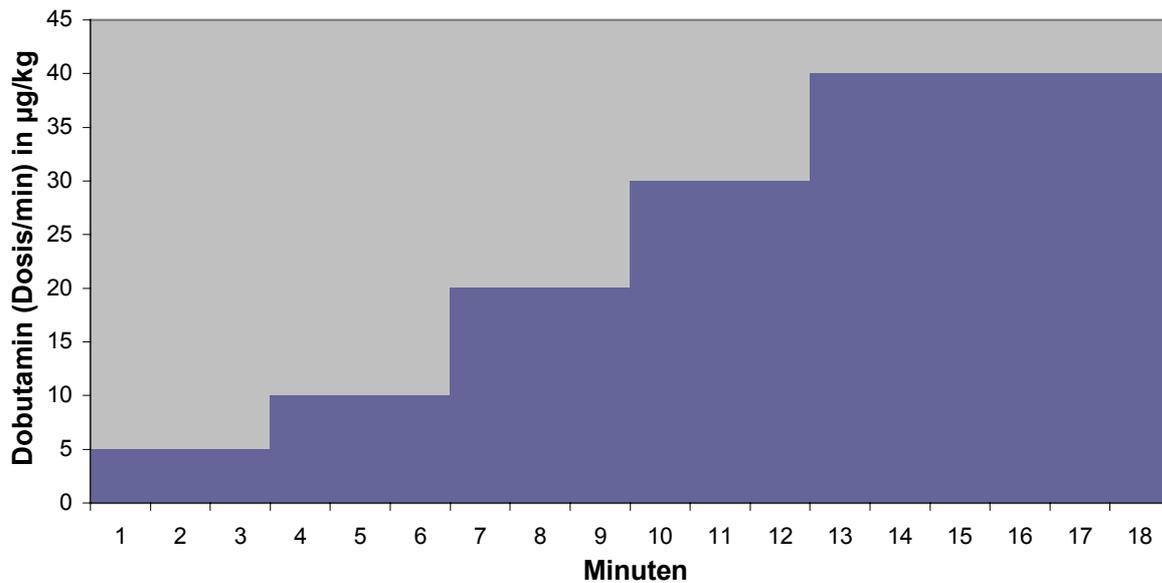


Abbildung 1: Dobutamin-Protokoll

Während dieses Dobutamin-Protokoll überwiegend Verwendung findet, werden alternativ beispielsweise auch Protokolle eingesetzt, in denen die Steigerung der Dobutamin-Dosierung langsamer erfolgt. In der Arbeit von Weissmann et al. wurde die Dosierung nur alle 5 Minuten gesteigert und auf diese Weise schon bei einer niedrigeren Dosierung die Zielfrequenz erreicht (Weissmann et al. 1995). Zur Erkennung von vitalem Myokard sind Protokolle mit niedrigeren Dobutamin-Dosierungen als beim Ischämie-Nachweis üblich. Hier werden den Patienten beispielsweise zunächst 5 µg/kg/min für 3 Minuten und danach 10 µg/kg/min infundiert. Wenn es bei dieser Konzentration zu einer Verbesserung der systolischen Kontraktion in einem zuvor akinetischen Bezirk kommt, spricht dies für vitales Myokard. Bei höheren Dobutamindosen oder längerer Infusionsdauer verschlechtert sich häufig die Kontraktion wieder. Dies ist darauf zurückzuführen, daß initial vor allem der positiv inotrope Effekt des Dobutamins mit myokardialer Kontraktionssteigerung zum Tragen kommt und erst unter zunehmender Dobutamindosis der Sauerstoffverbrauch des Myokards so ansteigt, daß eine Myokardischämie induziert wird. Diese Reaktion des Myokards ist typisch für vitales Myokard, das aufgrund einer eingeschränkten Perfusion nur seinen Strukturstoffwechsel aufrechterhält, seine kontraktile Funktion jedoch eingestellt hat ("hibernating myocardium") (Flachskampf & Lethen, 1997; Varga et al. 1996).

Als Kontraindikationen von Dobutamin gelten vor allem eine hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie, komplexe tachykarde Herzrhythmusstörungen, eine schwere arterielle Hypertonie, ein frischer Myokardinfarkt (< 3 Tage), eine instabile Angina pectoris sowie als relative Kontraindikation eine hochgradige Aortenklappenstenose (Erbel et al. 1997).

An Nebenwirkungen wurden bei der Dobutamin-Belastung vor allem Angina pectoris-Beschwerden und Extrasystolen beobachtet. In seltenen Fällen können schwere Arrhythmien auftreten. Bei 1118 konsekutiven Patienten kam es weder zu einem Todesfall noch zu einem Myokardinfarkt oder Kammerflimmern (Mertes et al. 1993). Daneben wird bei 20 % der Patienten eine Abnahme des Blutdrucks beschrieben, was auf die periphere stimulierende Wirkung des Dobutamins auf Beta-2-Rezeptoren und einen durch Dobutamin bewirkten Gradienten im linksventrikulären Ausflußtrakt von bis zu 100 mm Hg zurückzuführen sein dürfte. Dieser Gradient tritt nach Pelikka et al. bei 21 % der Patienten auf und ist nur in 33 % mit einer konzentrischen Myokardhypertrophie assoziiert (Pelikka et al. 1992). Betablocker werden bei der Dobutamin-Belastung als spezifisches Antidot eingesetzt. Aus diesem Grund sollte die Einnahme dieser Medikamente möglichst 48 Stunden vor der Dobutamin-Streßechokardiographie unterbrochen werden (Nixdorff et al. 1995). Als Kontraindikationen von Dobutamin gelten vor allem eine hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie, komplexe tachykarde Herzrhythmusstörungen, eine schwere arterielle Hypertonie, eine instabile Angina pectoris sowie als relative Kontraindikation eine schwere Aortenklappenstenose (Erbel et al. 1997).

### *Arbutamin*

Arbutamin ist wie Dobutamin ein synthetisches Katecholamin, das Dobutamin auch in den Eigenschaften, Nebenwirkungen und Kontraindikationen sehr ähnlich ist. Die Dosierung des Arbutamins liegt jedoch im Vergleich bei weniger als einem Zehntel der Dobutamindosierung. Bei vergleichbarer Steigerung der Inotropie kommt es nach der Gabe von Arbutamin zu einem höheren Frequenzanstieg als bei Dobutamin. Verabreicht wird Arbutamin mit einem speziellen elektronischen System, mit dem kontinuierlich der Blutdruck und die Herzfrequenz gemessen werden. Die Dosierung wird automatisch durch eine Rückkopplung über die Herzfrequenz entsprechend der zuvor eingestellten, gewünschten Steigerungsrate der Herzfrequenz, die zwischen vier und acht Schlägen pro Minute wählbar ist, individuell angepaßt, bis die maximale Herzfrequenz erreicht worden ist. Dieses System hat den Vorteil, daß jeder Patient individuell eine optimale Dosierung erhält. Ein Nachteil sind derzeit noch die höheren Kosten der Belastung mit Arbutamin. Im Vergleich zur Belastung mit Dobutamin gibt es bislang erst wenige Erfahrungen. Es zeichnet sich aber ab, daß mit Arbutamin die Zielfrequenz schneller erreicht und so die Untersuchungszeit verkürzt wird (Bischoff, 1997; Breuer, 1997; Flachskampf & Lethen, 1997).

### *Dipyridamol*

Die Wirkung des Dipyridamols bei der Streßechokardiographie ist vor allem auf die Hemmung des Adenosinabbaus zurückzuführen. Auf diese Weise kommt es zu einer koronaren Gefäßdilatation, wobei insbesondere die epikardialen, gut durchbluteten Gewebebezirke mit intakten Gefäßen mit einer stärkeren Widerstandseniedrigung

über einen längeren Zeitraum reagieren. Das Gefäßbett hinter einer Stenose hat jedoch nur eine eingeschränkte koronare Flußreserve, was zu einer Umverteilung des Blutes aus den schlecht durchbluteten poststenotischen Myokardarealen in die gut durchbluteten Gewebebezirke ("Steal"-Phänomen) führt. Neben den koronaren Perfusionsinhomogenitäten erzeugt Dipyridamol eine diskret erhöhte Herzfrequenz, die zusätzlich Ischämien begünstigt. Im Gegensatz zum Dobutamin bewirkt das Dipyridamol demnach keine Erhöhung des Sauerstoffbedarfs, sondern durch die Umverteilung poststenotisch eine Verminderung des Sauerstoffangebotes. Da Dipyridamol zu einer Erhöhung der Adenosinkonzentration in den Gefäßmuskelzellen führt, ist eine Antagonisierung durch Theophyllin-Präparate möglich. Sollte die Symptomatik mehr durch die ischämisch bedingte sympathikotone Gegenregulation mit Anstieg des Herzfrequenz-Blutdruck-Produktes bestimmt sein, sind Nitrate indiziert (Haug, 1994; Picano et al. 1992). Wegen der antagonisierenden Eigenschaften sollten eine Theophyllin-Dauermedikation und die Einnahme von xanthinhaltigen Substanzen wie Tee, Kaffee und Cola etwa 3 Stunden vor der Dipyridamol-Streßechokardiographie vermieden werden. Ein typisches Dipyridamol-Protokoll wird in Abbildung 2 dargestellt. Bei nicht ausreichender Stimulation kann durch die zusätzliche Gabe von Atropin die Herzfrequenz gesteigert werden, wodurch die Sensitivität erhöht wird (McNeill et al. 1992; Picano et al. 1993).

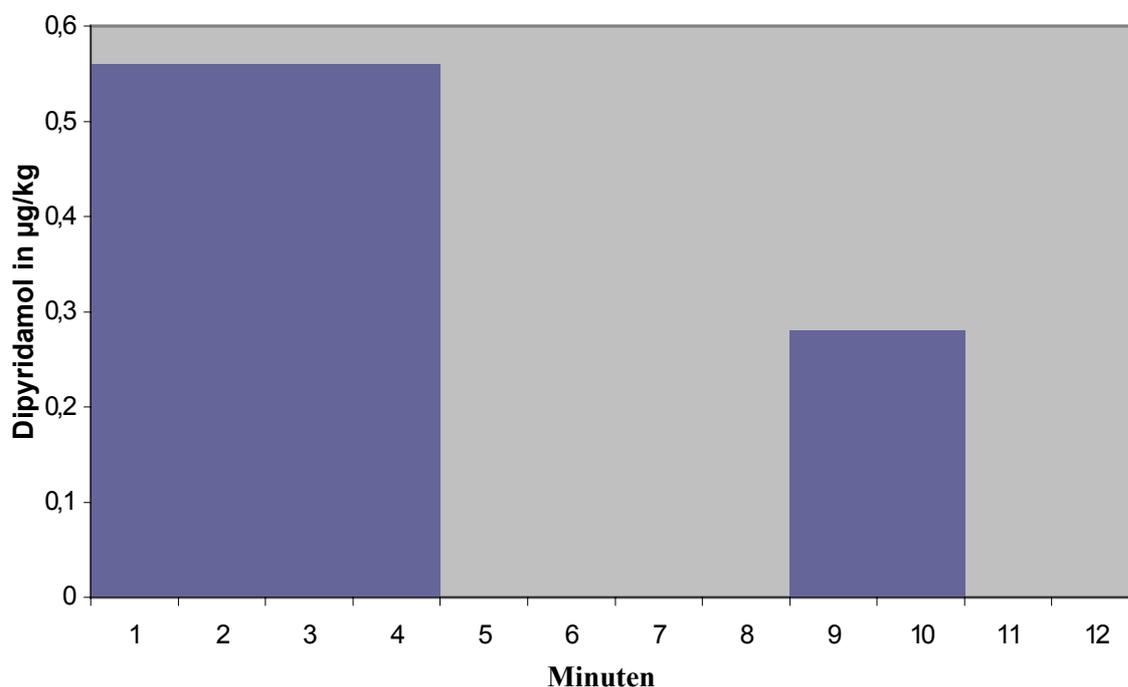


Abbildung 2: Dipyridamol-Protokoll

Dipyridamol ist bei Patienten mit einer obstruktiven Atemwegserkrankung, höhergradigen AV-Blockierungen, einer instabilen Angina pectoris, einer schweren arteriellen Hypertonie, einem frischen Myokardinfarkt (< 3 Tage) oder einem Sick-Sinus-Syndrom kontraindiziert (Picano2 et al. 1991). An Nebenwirkungen werden neben Angina pectoris-Beschwerden vor allem Kopfschmerzen und Schwindel beschrieben (Ranhosky & Kempthorne-Rawson, 1990; Picano2 et al. 1991).

## Adenosin

Adenosin bewirkt eine direkte Vasodilatation der Koronararterien, indem es direkt die glatte Muskulatur und die Noradrenalinfreisetzung hemmt. Es hat im wesentlichen die gleichen Eigenschaften und Nebenwirkungen wie Dipyridamol. Durch seine sehr kurze Halbwertszeit ( $< 10$  Sekunden) ist es jedoch besser steuerbar. Eine typische Dosierung des Adenosins beträgt  $0,14 \text{ mg/kg/min}$  für 4 bis 6 Minuten. Bei unerwünschten Nebenwirkungen erübrigt sich wegen der kurzen Halbwertszeit eine Antagonisierung durch Theophyllin. Wie auch bei Dipyridamol sollte die Einnahme xanthinhaltiger Substanzen vor der Untersuchung vermieden werden. Während die Nebenwirkungen im Vergleich zu Dipyridamol kürzer andauern, treten sie jedoch häufiger auf und werden von den Patienten schlechter toleriert. Insgesamt werden bei ca. 80 % der Patienten Nebenwirkungen beschrieben. Hierbei handelt es sich vor allem um einen Flush, thorakale Schmerzen und Dyspnoe. Kontraindiziert ist Adenosin bei Patienten mit einer obstruktiven Atemwegserkrankung, einem Sick-Sinus-Syndrom oder höhergradigen AV-Blockierungen. Bei der Adenosin-Streßechokardiographie wird zwar von einer hohen Spezifität berichtet, die Sensitivität soll jedoch zwischen 40 % und 85 % variieren. Eine besonders niedrige Sensitivität wurde bei Patienten mit einem unauffälligen Ruhe-EKG, Eingefäßerkrankungen oder ohne vorherigen Myokardinfarkt beschrieben. Wegen der außerdem schlechten Verträglichkeit wird Adenosin heute nur noch selten bei der Streßechokardiographie eingesetzt (Attenhofer et al. 1994; Breuer, 1997; Cerqueira et al. 1994; Marwick, 1997; Picano2 et al. 1991).

## *Vergleich der Belastungsformen*

Ein Vorteil der physikalischen Belastung liegt in dem geringen zeitlichen und apparativen Aufwand und in der Vermeidung von Kosten für Pharmaka und Applikationsmaterialien. Außerdem kommt es bei der pharmakologischen Belastung zu einer höheren Rate unerwünschter Nebenwirkungen, und es sind medikamentenabhängig weitere Kontraindikationen zu beachten. So wurden bei der Dipyridamol-Belastung auch schon schwerwiegende Nebenwirkungen wie ein tödlicher und ein nicht-tödlicher Myokardinfarkt beobachtet. Daher ist in vielen Zentren, in denen eine entsprechende Belastungsmöglichkeit gegeben ist, die Fahrradergometrie die Methode der Wahl (Breuer, 1997).

Ein weiterer Nachteil der pharmakologischen gegenüber der körperlichen Belastung besteht darin, daß die Vergleichbarkeit dieser Streßform mit Alltagsbelastungen bislang noch nicht geklärt ist (Pellikka et al. 1995). Während bei der physikalischen Belastungsform eine Alltagssituation widerspiegelt wird (laufen oder radfahren) und die Patienten während der Untersuchung ihre Belastungsgrenzen kennenlernen, wird bei der pharmakologischen Belastung versucht, künstlich eine Myokardischämie zu induzieren. Bei der Belastung mit Dobutamin kommt es beispielsweise zu einer anderen hämodynamischen Antwort als nach körperlicher Belastung. Obwohl die

Herzfrequenz ähnlich ansteigt, hat Dobutamin typischerweise einen geringeren Einfluß auf den Blutdruck. Noch schwieriger ist der Vergleich mit Dipyridamol, das die Ischämien nicht durch einen erhöhten Sauerstoffverbrauch des Myokards, sondern durch Perfusionsinhomogenitäten auslöst (Pellikka, 1997).

Prinzipiell ist jedoch die Aufzeichnung verwertbarer echokardiographischer Sequenzen unter physikalischer Belastung deutlich schwieriger als unter pharmakodynamischer Belastung (Paulsen et al. 1993). Die schlechtere Bildqualität, von der bei körperlicher Belastung berichtet wird, dürfte vor allem auf Atem- und Bewegungsartefakte zurückzuführen sein (Koch & vom Dahl, 1998). Außerdem ist nach Angaben von Marwick bei ungefähr 30 % bis 40 % der Patienten eine physiologische Belastung mittels Laufband oder Fahrrad nur submaximal oder gar nicht durchführbar (Marwick, 1992).

Nicht zuletzt deshalb hat sich in den letzten Jahren eine Zuwendung von der physikalischen zur pharmakologischen Belastungsuntersuchung ergeben, die sich gerade bei der Diagnostik von Patienten vor nichtkardialen Operationen (Hüft- oder Knieoperationen sowie periphere arterielle Gefäßrekonstruktionen) und mit unzureichender Belastbarkeit durchgesetzt hat.

Ein weiterer Vorteil der pharmakologischen gegenüber der physiologischen Belastung war die Linksseitenlagerung, in der die Patienten bei Belastung untersucht werden konnten. Dies ist heute jedoch aufgrund spezieller Ergometerliegen auch bei der körperlichen Belastung möglich (Nixdorff et al. 1997).

Dobutamin hat sich als pharmakologische Streißform gegenüber Dipyridamol und Adenosin durchgesetzt, da es zumindest bei der koronaren Ein-Gefäßerkrankung eine höhere Sensitivität erzielen und bei der Untersuchung von den Patienten subjektiv besser vertragen werden soll als die beiden Vasodilatoren. Der Stellenwert des neueren Katecholamins Arbutamin für die Streißechokardiographie muß noch festgelegt werden (Attenhofer et al. 1994; Martin et al. 1992; Haug, 1998).

### *Physiologische Aspekte*

Alle kardiologischen Belastungsuntersuchungen beruhen darauf, daß in Gegenwart von Koronarstenosen von über 50 % des Gefäßdurchmessers die Durchblutung des Myokards nicht in dem Maße gesteigert werden kann, wie es die Arbeit des Herzmuskels unter steigender Belastung erfordert. Diese Ischämie führt in dem von der verengten Koronararterie versorgten Areal des Herzens zu WBS. Diese können echokardiographisch als Hypokinesie, Dyskinesie oder Akinesie nachgewiesen werden. Bei intakter Koronarversorgung tritt dagegen selbst unter maximaler körperlicher Arbeit keine Sauerstoff-Unterversorgung auf (Flachskampf & Lethen, 1997). In experimentellen und klinischen Studien konnte demonstriert werden, daß belastungsinduzierte regionale myokardiale Dysfunktionen früher erscheinen und länger persistieren als ischämische elektrokardiographische Veränderungen (Grover-

McKay et al. 1987; Nesto & Kowalchuk, 1987). Auf der Grundlage dieser Studien wurde das Konzept der Ischämiekaskade entwickelt. Die Perfusionsstörungen, die beispielsweise mit der Thallium-SPECT dargestellt werden können, stellen den ersten Schritt der Ischämiekaskade dar. Zu diesem Zeitpunkt können jedoch noch keine Angaben darüber gemacht werden, ob bereits Ischämien vorhanden sind oder sie sich bei weiterer Belastung entwickeln werden. Ischämien können anhand der metabolischen Veränderungen identifiziert werden, die mit einer PET nachgewiesen werden können. Die bei zunehmender Belastung in der Ischämiekaskade folgenden Relaxations- und Kontraktionsstörungen sind schließlich echokardiographisch darstellbar. Erst später können EKG-Veränderungen nachgewiesen werden, kurz bevor eine Angina pectoris auftritt. Diese Kaskade verdeutlicht, warum belastungsinduzierte WBS ein früher und sensitiver Marker einer Ischämie sind. Außerdem erklärt sie die höhere Sensitivität der Streßechokardiographie im Vergleich zum Belastungs-EKG (Nesto & Kowalchuk, 1987). Eine vereinfachte Darstellung der Ischämiekaskade wird in der Abbildung 3 gezeigt (Armstrong, 1997).

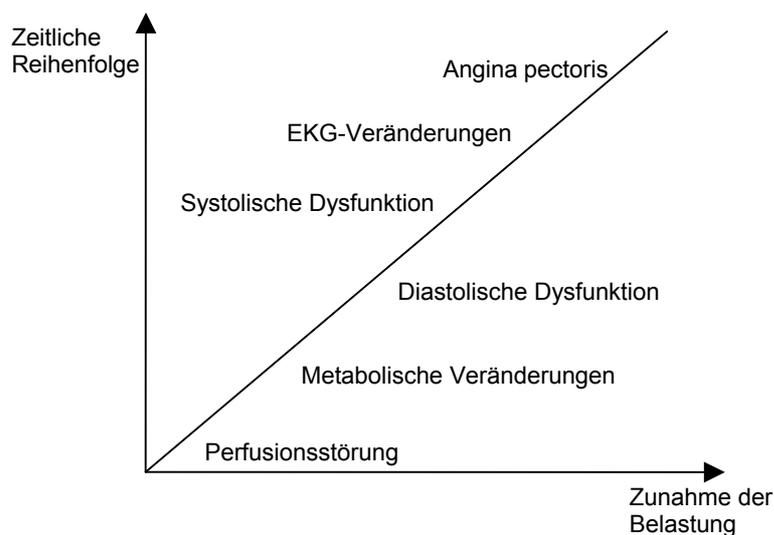


Abbildung 3: Vereinfachte Darstellung der Ischämiekaskade

### Bilderhebung und Analyse

Vor Durchführung der Streßechokardiographie sollte der Patient über das Procedere, Alternativen und Risiken der Untersuchung informiert werden. Die Einnahme von Betarezeptorenblockern sollte 72 h, von Kalziumantagonisten 48 h und von Nitraten 12 bis 24 h vor der Untersuchung unterbrochen werden, um eine Verminderung der Sensitivität der Untersuchung zu verhindern (Ketteler et al. 1997).

Neben der Registrierung von Blutdruck und 12-Ableitungs-EKG (Elektroden werden wegen der Echokardiographie leicht disloziert) wird eine - außer bei der Laufband-Streßechokardiographie - kontinuierliche Echokardiographie vor, während und nach

Abbruch der Belastung durchgeführt (Attenhofer et al. 1994). Ein Nachteil der Streßechokardiographie ist die Bedingung einer ausreichenden Beschallbarkeit, die jedoch bei 80 % bis 90 % der Patienten erfüllt ist. Eine Alternative bei unzureichender Bildqualität bietet die pharmakologische Belastung mit gleichzeitiger transösophagealer Echokardiographie (Hoffmann et al. 1996).

Die Untersuchung kann mit jedem konventionellen Echokardiographie-Gerät durchgeführt werden. Bei der Wahl des Gerätes sollte auf eine gute 2-D-Bildqualität mit einer hohen Auflösung geachtet werden. Die Qualität von CW-, PW- und Farb-Dopplern ist bei der Durchführung streßechokardiographischer Untersuchungen zur Ischämiediagnostik weniger von Bedeutung (Haug, 1998).

Benötigt werden der 4-Kammer- und der 2-Kammer-Schnitt von apikal sowie der parasternale Längs- und Querschnitt auf Papillarmuskelebene. Dabei werden R-getriggert vorzugsweise 4 Herzzyklen hintereinander erfaßt und der beste davon anschließend ausgewertet. Zur Beurteilung wird der linke Ventrikel nach den Richtlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (ASC, 1989) in 16 Segmente eingeteilt. Jedes Segment wird mit einem semiquantitativen Score-System folgendermaßen beurteilt: normal / hyperkinetisch = 1, hypokinetisch / relativ hypokinetisch = 2, akinetisch = 3, dyskinetisch = 4, nicht auswertbar = X. Der sogenannte Wandmotilitätsscore-Index (WMSI) wird berechnet als Summe aller Wandmotilitätsscores dividiert durch die Anzahl der beurteilten Segmente. Ein normaler WMSI ist 1,0. Eine zunehmend schlechte linksventrikuläre Funktion äußert sich in einem höheren WMSI. Bei einer normalen Streßechokardiographie kommt es zu einer Zunahme der Kontraktilität in allen Segmenten des linken Ventrikels. Daher sollten auch Segmente, in denen es zu keiner Steigerung der Kontraktilität kommt, als hypokinetisch gewertet werden. Demnach wird eine Myokardischämie diagnostiziert, wenn eine neu auftretende oder sich verschlechternde Wandmotilitätsstörung oder eine fehlende Kontraktilitätszunahme bei adäquater Belastung in mindestens einem Segment nachzuweisen ist (Roger et al. 1995). Anhand des 16-Segment-Modells des linken Ventrikels soll der Untersucher das Ausmaß der KHK und die betroffenen Koronararterien bestimmen können, wobei Variationen beim koronaren Versorgungstyp berücksichtigt werden müssen (Flachskampf & Lethen, 1997).

Die Analyse der einzelnen Wandsegmente in bezug auf das Vorliegen einer Bewegungsstörung erfolgt rein qualitativ auf einer ja/nein-Basis, da es derzeit noch keinen verlässlichen Parameter zur quantitativen Erfassung der Ischämie in der Streßechokardiographie gibt. Diese qualitative Beurteilung der gerade bei der Dobutamin-Streßechokardiographie oft nur minimalen Veränderungen der Wandmotilität benötigt eine große Erfahrung. Ein in Echokardiographie bereits voll ausgebildeter Kardiologe kann nach Angaben von Picano et al. erst nach Einsicht von 100 Streßechokardiographien die diagnostische Treffsicherheit von 62 auf 85 % heben (Picano et al. 1991).

Heute wird am häufigsten die transthorakale zweidimensionale Echokardiographie in Verbindung mit einem pharmakologischen Belastungstest eingesetzt. Die Einführung der Digitalisierung, die eine EKG-synchronisierte Gegenüberstellung von Bildern aus Bildschleifen (cine-loops) unter verschiedenen Untersuchungsbedingungen (Ruhe und Belastung) erlaubt, hat zur klinischen Etablierung der Streßechokardiographie beigetragen. Das parallele Abspielen von Bildern, die in Ruhe und bei Belastung gewonnen wurden, ermöglichen eine schnelle Beurteilung von Charakteristika in den verschiedenen Stadien der Belastung. Daneben können Bilder ohne Atemartefakte ausgewählt werden. Demnach erhöht das digitale System, das den direkten Vergleich ermöglicht, sowohl die Schnelligkeit als auch die Genauigkeit der Streßechokardiographie (Armstrong<sup>2</sup>, 1997; Feigenbaum, 1991; Koch & vom Dahl, 1998).

Für dieses Untersuchungsverfahren gelten bezüglich der Sicherheit der Patienten die gleichen Vorschriften wie für alle Belastungsuntersuchungen. Zur Ausrüstung des Untersuchungsraumes gehören Notfallmedikamente, ein Defibrillator und ein Reanimations-Set (Breuer, 1997).

Um bei der Streßechokardiographie einen hohen Qualitätsstandard zu erreichen, wurden Leitlinien für die Echokardiographie von der klinischen Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie / Gesellschaft für Herz-Kreislaufforschung veröffentlicht (Erbel et al. 1997).

Die Erarbeitung der Leitlinien erfolgte in enger Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) und berücksichtigt auch die bisher publizierten bundeseinheitlichen Ultraschallvereinbarungen wie z.B. die KV-Richtlinien vom 10.2.1993. In diesen Leitlinien wird unter anderem festgelegt, welche Aus- und Weiterbildung der untersuchende Arzt vorweisen muß, da selbst für erfahrene Echokardiographen die Interpretation von Streßechokardiogrammen eine wichtige Lernphase erfordert (Geleijnse et al. 1997).

Durch einige Neuentwicklungen der Ultraschalltechnologie kann in Zukunft eine weitere Verbesserung der Beurteilung der regionalen Perfusion und der regionalen Myokardkinetik erwartet werden. So wurden lungengängige Echo-Kontrastmittel entwickelt, mit denen durch eine intrakavitäre Kontrastanhebung eine bessere Erkennung des Endokards demonstriert werden konnte (Falcone et al. 1995). Außerdem kann durch die myokardiale Kontrastierung die regionale Perfusion besser erfaßt werden, was durch das „second harmonic imaging“ unterstützt wird. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, bei dem durch eine veränderte Reflexionsfrequenz der Schallwellen aufgrund der Kontrastmittelbläschen Kontrasteffekte verstärkt werden können (Allen et al. 1999). Zur Zeit haben diese Verfahren aber noch einige Nachteile. Hier sind vor allem die Abhängigkeit von myokardialen Blutvolumen und koronarem Blutfluß sowie die schlechte Beurteilbarkeit der posterioren Segmente durch die dorsale Schallabschwächung der Kontrastmittel zu nennen (Rovai et al. 1995).

Ein weiteres neueres Verfahren ist die Ultraschallmethode „Color Kinesis“, die auf einer akustischen Quantifizierung basiert und mit dem durch die Verarbeitung von Ultraschall-Rohsignalen insbesondere die Grenze zwischen Blut und Endokard gut detektiert werden kann. Der Stellenwert dieser Methode für die Streßechokardiographie ist derzeit jedoch noch umstritten, da durch dieses Verfahren die Wandbewegungsanalyse noch nicht deutlich verbessert werden konnte (Mor-Avi et al. 1999).

### *Indikationen*

Die Streßechokardiographie wird vor allem zur Diagnostik der KHK eingesetzt. Daneben findet sie bei der Beurteilung der Myokardfunktion nach einem Myokardinfarkt sowie vor oder nach einer Revaskularisationsmaßnahme Verwendung. Außerdem dient sie der Prognoseabschätzung bei Patienten nach einem Myokardinfarkt. Bei Verdacht auf eine KHK wird sie insbesondere den Patienten empfohlen, bei denen ein Belastungs-EKG nicht auswertbar oder nicht aussagekräftig ist. Dies gilt für Patienten mit asymptomatischen ST-Strecken-Veränderungen, Brustschmerzen ohne EKG-Veränderungen, Linksschenkelblock, linksventrikulärer Hypertrophie mit Repolarisationsstörungen, WPW-Syndrom, Digitalistherapie oder nach einem Myokardinfarkt. Bei Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt hatten, kann mittels der Streßechokardiographie gleichzeitig die Restischämie und die linksventrikuläre Funktion beurteilt werden. Bei der Evaluierung der funktionellen Bedeutung angiographisch subkritischer Stenosen soll sie wesentlich zur klinischen Entscheidungsfindung beitragen können. Nach einer PTCA oder einer ACVB-Operation (Aortocoronarer Venenbypass) dient die Streßechokardiographie als Verlaufsuntersuchung und zur Identifikation von den Patienten, die von einer erneuten Koronarangiographie profitieren könnten (Salustri et al. 1991). In den letzten Jahren wurde zunehmend die niedrigdosierte Dobutamin-Streßechokardiographie als einfache, nicht-invasive Methode zur Identifizierung von "hibernating myocardium" eingesetzt (Cigarroa et al. 1993). Die nicht-invasive Bestimmung der myokardialen Viabilität ist insbesondere bei den Patienten interessant, bei denen eine koronare Revaskularisation diskutiert wird. Der Stellenwert der echokardiographischen Vitalitätsdiagnostik ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt (Flachskampf & Lethen, 1997).

Die Indikationen zur Streßechokardiographie sind entsprechend den Richtlinien des American College of Cardiology / American Heart Association (ACC, 1997) in der Tabelle 8 zusammengefaßt.

Tabelle 8: Indikationen zur Streßechokardiographie (nach ACC, 1997)

<b>Eindeutige Indikationen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnose der KHK und Prognose bei symptomatischen Patienten</li><li>• Prognose bei Patienten nach Myokardinfarkt mit schwer beurteilbaren EKG-Veränderungen</li><li>• Evaluierung vor PTCA (Identifizierung von kritischen Läsionen)</li><li>• Evaluierung nach PTCA und ACVB-Operation bei symptomatischen Patienten</li></ul>
<b>Mögliche Indikationen</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Prognose bei Patienten nach Myokardinfarkt, ohne Veränderungen des Ruhe-EKGs, die eine Interpretation erschweren könnten</li><li>• Diagnose der KHK bei Patienten mit einer mittleren oder hohen Prätestwahrscheinlichkeit</li><li>• Evaluierung der globalen Ventrikelfunktion unter Belastung</li></ul>
<b>Keine Indikation</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Screening von asymptomatischen Patienten mit geringer Prätestwahrscheinlichkeit</li><li>• Routinemäßiges Monitoring von unter Medikation stabilen Patienten</li><li>• Routinemäßiges Monitoring bei Patienten nach Revaskularisierung</li><li>• Routinemäßig statt Belastungs-EKG bei Patienten, bei denen ein Belastungs-EKG nicht interpretierbar ist</li></ul>

Die in der Tabelle 8 als eindeutig aufgeführte Indikation „Diagnose der KHK“ läßt allerdings noch Interpretationsmöglichkeiten offen. So ist nicht ersichtlich, ob die Streßechokardiographie zum Nachweis oder zum Ausschluß einer KHK eingesetzt werden sollte. Zum Ausschluß einer KHK wäre die Streßechokardiographie sinnvoll, wenn sie eine hohe Sensitivität hätte und die A-priori-Wahrscheinlichkeit (Prävalenz) der KHK niedrig wäre. Dagegen wäre zum Nachweis einer KHK eine hohe Spezifität wichtig, und die A-priori-Wahrscheinlichkeit der Erkrankung sollte hoch sein.

### *Kontraindikationen*

Bei der Streßechokardiographie werden absolute und relative Kontraindikationen unterschieden. Bei bestehenden relativen Kontraindikationen sollte die Untersuchung nur durchgeführt werden, wenn der Nutzen der Untersuchung gegenüber dem Risiko überwiegt. Bei den Kontraindikationen bei körperlicher Belastung handelt es sich vor allem um akute oder schwere Herzkrankheiten, die im einzelnen in der Tabelle 9 aufgeführt sind. Bei pharmakologischer Belastung sind die Kontraindikationen der einzelnen Medikamente zu berücksichtigen.

*Tabelle 9: Kontraindikationen der Streßechokardiographie mit körperlicher Belastung (ACC, 1997)*

<p><b>Absolute Kontraindikationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akuter Myokardinfarkt (innerhalb von 2 Tagen)</li> <li>• Instabile, noch nicht medikamentös stabilisierte Angina pectoris</li> <li>• Symptomatische, schwere Herzrhythmusstörungen</li> <li>• Symptomatische, schwere Aortenstenose</li> <li>• Symptomatische Herzinsuffizienz</li> <li>• Akute Lungenarterienembolie</li> <li>• Akute Aortendissektion</li> <li>• Akute Myokarditis und Perikarditis</li> </ul>
<p><b>Relative Kontraindikationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hauptstammstenose der linken Koronararterie</li> <li>• Moderate stenosierende Herzklappenerkrankung</li> <li>• Schwere arterielle Hypertonie (systolisch &gt; 200 mm Hg, diastolisch &gt; 110 mm Hg)</li> <li>• Tachyarrhythmien und Bradyarrhythmien</li> <li>• Hypertrophische Kardiomyopathie</li> <li>• Hochgradiger atrioventrikulärer Block</li> </ul>

### *Sensitivität und Spezifität*

Die Sensitivität eines Tests wird definiert als der Anteil der Patienten mit der Krankheit, bei denen der Test für die Krankheit positiv ist. Bei der Streßechokardiographie kann die Sensitivität durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden. Es wird berichtet, daß das Vorliegen einer Ein-Gefäßerkrankung, mäßiggradige koronare Stenosen, eine fehlende Ausbelastung sowie eine schnelle Erholung der Wandbewegungen nach Belastungsende und vor Bildakquisition zu einer Verminderung der Sensitivität führen können. Außerdem haben Ruhe-WBS, eine schlechte Bildqualität sowie die Einnahme von Digitalis-Präparaten,

Kalziumkanalblockern und Betarezeptorenblockern einen Einfluß auf die Sensitivität (Armstrong, 1997; Hoffmann et al. 1996; Quinones et al. 1992).

Spezifität ist der Anteil von Patienten ohne Krankheit, bei denen der Test negativ ausfällt. Faktoren, die die Spezifität reduzieren, sind eine nichtischämische Kardiomyopathie, ein ventrikulärer Schrittmacher, ein Linksschenkelblock, ein Präexzitationssyndrom, postoperative anomale Septumbewegungen, Ruhe-WBS, ein starker Anstieg der Nachlast unter Belastung, eine schlechte Bildqualität und die Einnahme von Digitalis-Präparaten (Armstrong, 1997; Hoffmann et al. 1996).

Insbesondere nach einem Myokardinfarkt sind häufig Ruhe-WBS vorzufinden, die die Interpretation eines Streßechokardiogramms erschweren. Sie können sowohl zu falsch-positiven als auch zu falsch-negativen Beurteilungen führen. Einen ähnlichen Einfluß sollen häufige Extrasystolen und Vorhofflimmern haben (Hoffmann et al. 1996). In der Primärdiagnostik der KHK ist der Einfluß der Ruhe-WBS auf Sensitivität und Spezifität jedoch zu vernachlässigen, da WBS auch in Ruhe ein Hinweis auf eine KHK sein können.

Die Bildqualität wird vor allem durch den Habitus und die Erkrankungen der Patienten eingeschränkt. Häufig ist wegen der mangelhaften Bildqualität bei Patienten mit Adipositas, Thoraxdeformitäten und chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen eine transthorakale Streßechokardiographie nur eingeschränkt oder überhaupt nicht durchführbar. Daher sollte bei diesen Patienten eine transösophageale Streßechokardiographie durchgeführt oder es sollten alternative Untersuchungsverfahren eingesetzt werden.

Neben der Bildqualität ist vor allem die subjektive Komponente ein limitierender Faktor der Streßechokardiographie. Da aus technischen Gründen die Streßechokardiographie zur Zeit rein qualitativ oder semiquantitativ (Wandmotilitätsscore-Index) beurteilt wird, ist sie deutlich von der Erfahrung des Untersuchers abhängig (Flachskampf & Lethen, 1997). In einer multizentrischen Studie wurden in 5 „erfahrenen“ Zentren jeweils 150 anonymisierte Dobutamin-Streßechokardiographien zur Ischämiediagnostik ausgewertet. Beobachtet wurde dabei eine große Schwankungsbreite zwischen den einzelnen Zentren. So variierte die Anzahl der positiv beurteilten Untersuchungen zwischen 102 und 38, die als negativ beurteilten zwischen 48 und 112. Bei einer schweren KHK konnte noch die höchste Übereinstimmungsrate erzielt werden. Insbesondere bei der Beurteilung von Hypokinesien gab es große Schwankungen, so daß der Eindruck vermittelt wird, daß vor allem hier die subjektive Komponente zum Tragen kommt. Es muß bei dieser Studie jedoch berücksichtigt werden, daß es keine Standardisierung der Befunderstellung gab und alle untersuchten Patienten, also auch diejenigen mit schlechtester Bildqualität und inadäquater Belastung, berücksichtigt wurden (Hoffmann et al. 1996).

Die Analyse der Streßechokardiogramme wird außerdem durch das Fehlen eines klaren Konsensus über die Definition einer ischämischen Reaktion erschwert. Während die Segmente, die zuvor eine normale Kontraktilität aufwiesen und bei Belastung hypo- oder akinetisch werden, als ischämisch bezeichnet werden, ist die Interpretation der basalen Segmente, der Segmente mit diskreten Hypokinesien und der Segmente, bei denen nach Belastung keine Hyperkinesien nachweisbar sind, interindividuell sehr unterschiedlich (Geleijnse<sup>2</sup> et al. 1997).

### *Der Goldstandard*

Um die Genauigkeit eines Tests beurteilen zu können, ist es notwendig zu wissen, ob eine Krankheit tatsächlich vorliegt oder nicht. Das Untersuchungsverfahren oder das Meßinstrument, das als Methode der Wahl für die Beantwortung dieser Frage gilt, nennt man „Goldstandard“. Da es meistens kostspieliger und gefährlicher ist, diese genaueren Methoden der Wahrheitsfindung zu verwenden, werden häufig gerade zu Beginn der Diagnostik einfachere Untersuchungen dem gründlichen Goldstandard vorgezogen. Das Risiko der Fehlklassifizierung wird hier durch die Gefahrlosigkeit und bessere Handhabbarkeit der einfacheren Tests gerechtfertigt.

Die Koronarangiographie gilt heute als Goldstandard in der Diagnostik der KHK. Der Nachteil dieser Untersuchung besteht jedoch in der Invasivität, so daß ein Bedarf an nicht-invasiven Untersuchungsverfahren besteht, mit denen eine KHK nachgewiesen oder ausgeschlossen werden kann. Daneben handelt es sich hier lediglich um ein „Luminogramm“, wodurch Stenosen unterschätzt werden können (Topol & Nissen, 1995). Durch die zweidimensionale Darstellung der Koronargefäße kommt es zu einer Überlappung der Strukturen, die eine exakte Beurteilung der einzelnen Gefäßabschnitte erschweren. Eine exakte Beurteilung der Gefäßstrukturen wäre nur möglich, wenn ein Gefäß orthogonal betrachtet würde. Insbesondere nach einer Intervention oder bei Dissektionen kommt es auf diese Weise zu einer deutlichen Unterschätzung der Stenosen. Da jedoch bei den Patienten, bei denen zum ersten Mal eine KHK diagnostiziert wird, noch keine Koronarintervention durchgeführt wurde, spielt dieser Aspekt in der Primärdiagnostik der KHK eine untergeordnete Rolle. Daneben können Strukturveränderungen, die kleiner als 0,2 mm groß sind, mittels einer Angiographie nicht erkannt werden (Topol & Nissen, 1995). Ein weiterer Nachteil besteht darin, daß mit dieser Methode zwar die Koronarmorphologie sehr exakt beurteilt werden kann, nachgewiesene Koronarstenosen aber nicht zwangsläufig zu Ischämien führen. Trotz der fehlenden Möglichkeit eines direkten Ischämienachweises wird die Koronarangiographie häufig bei der Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit der Streßechokardiographie bei der KHK als Goldstandard verwendet. Dieser Vergleich erweist sich jedoch als problematisch, da mit der Streßechokardiographie nur Ischämien und nicht morphologische Veränderungen der Koronararterien, die noch keine Auswirkungen auf die Sauerstoffversorgung des Herzens haben, nachgewiesen werden können. Demnach werden in diesem Fall zwei Verfahren miteinander verglichen, von denen das eine

die Koronarmorphologie erfaßt, wohingegen das andere zur funktionellen Ischämiediagnostik beiträgt. Da jedoch die KHK als „die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien“ definiert ist (Meyer et al. 1998) und die Koronarangiographie eine sehr genaue Beurteilung der atherosklerotischen Veränderungen der Koronararterien ermöglicht, erscheint ihr Einsatz als Goldstandard auch bei der Bewertung der Streßechokardiographie in der Primärdiagnostik der KHK als gerechtfertigt.

Um aber die Relevanz der Streßechokardiographie in der Ischämiediagnostik zu ermitteln, wäre sicherlich ein Referenzverfahren zu bevorzugen, mit dem ebenfalls Ischämien nachgewiesen werden können. Aus diesem Grund wurden in verschiedenen Studien auch die SPECT und die PET als Goldstandard für die Beurteilung der Streßechokardiographie eingesetzt. Diese Studien erfüllten jedoch nicht die Einschlußkriterien dieser Arbeit.

Mit der SPECT können bei der Ischämiediagnostik Blutflußinhomogenitäten nachgewiesen werden, die nach der Ischämiekaskade den WBS vorausgehen. Obwohl die Perfusionsinhomogenitäten meistens als Ischämien interpretiert werden, müssen sie aber nicht Folge einer Myokardischämie sein. Demnach weist dieses Verfahren zwar eine hohe Sensitivität auf, die Spezifität hingegen wird durch die auf diese Weise erklärten falsch-positiven Befunde vermindert (Armstrong, 1997; Haug, 1998).

Mit der PET lassen sich metabolische Veränderungen darstellen, die als frühes Zeichen einer Ischämie gelten. Diese Veränderungen treten ebenfalls in der Ischämiekaskade vor den WBS auf, wodurch die hohe Sensitivität der PET in der Diagnostik der KHK erklärt werden kann (Schwaiger, 1996; Stewart et al. 1991). Eine Ursache dafür, daß die PET nicht häufiger als Goldstandard zur Beurteilung der Streßechokardiographie eingesetzt wird, dürften die hohen Kosten und die begrenzte klinische Verfügbarkeit dieses Untersuchungsverfahrens sein.

### **C.3 Forschungsfragen**

Ziel dieses Berichtes war eine Beurteilung des Stellenwertes der Streßechokardiographie in der Primärdiagnostik der koronaren Herzkrankheit.

Insbesondere sollte untersucht werden, ob die Streßechokardiographie eventuell andere Verfahren wie das Belastungs-EKG, die Koronarangiographie oder nuklearmedizinische Verfahren in der Primärdiagnostik koronarer Herzerkrankungen zumindest bei speziellen Fragestellungen ersetzen oder zur Ergänzung dieser Verfahren dienen kann und ob diese Methode eher zum Nachweis oder zum Ausschluß einer KHK geeignet ist.

Daneben sollten die unterschiedlichen Belastungsformen wie die physikalische Belastung und die pharmakologische Belastung mittels Dobutamin und Arbutamin sowie Dipyridamol und Adenosin miteinander verglichen werden.

Andere Belastungsformen sind nicht von praktischer Bedeutung und waren deshalb auch nicht Gegenstand dieser Untersuchung.

Auf weitere Forschungsfragen bezüglich der Streßechokardiographie wie beispielsweise die Wertigkeit in der Prognosebeurteilung bei symptomatischen Patienten und bei Patienten nach einem Myokardinfarkt wurde in dieser Arbeit verzichtet, da bereits so der Datenumfang sehr groß war. Die Bearbeitung dieser Fragen könnte Ziel eines weiteren HTA-Berichts sein.

## C.4 Methodik

### C.4.1 Datenquellen und Recherchen

Mit der Literatursuche sollten gezielt HTA-Dokumente, Übersichtsarbeiten (insbesondere systematische Reviews), kontrollierte Studien, sonstige klinische Studien sowie Leitlinien ermittelt werden, die den Einsatz der Streßechokardiographie in der Primärdiagnostik der KHK behandeln.

- Eine Durchsicht der Publikations- und Projektlisten aller im Rahmen des Projektes „Bestandsaufnahme, Bewertung und Vorbereitung der Implementation einer Datensammlung 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien in der Bundesrepublik'“ bekannten Institutionen ergab, daß zur Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit der Streßechokardiographie keine relevanten HTA-Berichte vorliegen.
- In der daraufhin durchgeführten breit angelegten systematischen Literaturrecherche in den Datenbanken Medline (ab 1966), EMBASE (ab 1974), Biosis (ab 1970), SCISEARCH (ab 1974), Healthstar (ab 1975), CATLINE (ab 1966) und SOMED (ab 1978) konnten zahlreiche Primärstudien jedoch nur wenige systematische Reviews und Meta-Analysen gefunden werden, die für die Beantwortung der Fragestellung von Relevanz waren. In dieser Literaturrecherche wurden neben den Standarddatenbanken die bei der Abfrage "Call Index" ermittelten, relevanten Datenbanken berücksichtigt.
- Zur Gewinnung weiterer geeigneter Dokumente wurde eine Recherche in den Datenbanken DARE, NEED und INAHTA sowie der Cochrane Library durchgeführt.
- Des Weiteren wurden die Referenzlisten der bestellten Artikel, von Übersichtsartikeln, Fachbüchern und Kongreßbänden ausgewertet.
- Durch "Handsearching" wurden außerdem Supplements und Sonderhefte kardiologischer Fachzeitschriften nach weiteren relevanten Publikationen durchsucht.

Die Literaturrecherche wurde auf den Zeitraum ab 1979 eingeschränkt, da in diesem Jahr zum erstenmal das Verfahren der Streßechokardiographie beschrieben wurde.

Insgesamt wurden auf diese Weise 412 Arbeiten ermittelt, die in die weitere Bewertung eingingen.

Die genaue Suchstrategie ist im Anhang aufgeführt.

### C.4.2 Bewertung der Information

Für die Bewertung der Streßechokardiographie sollten nur Diagnosestudien der Phase III, entsprechend dem Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen (Köbberling et al. 1989), herangezogen werden, die einen direkten Bezug zu mindestens einer der aufgeführten Forschungsfragen haben.

Die identifizierten Literaturangaben wurden daraufhin anhand der Checkliste (siehe Anhang), die im Rahmen des Projektes „Bestandsaufnahme, Bewertung und Vorbereitung der Implementation einer Datensammlung 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien in der Bundesrepublik'“ für Diagnosestudien entwickelt worden war und die im wesentlichen auf den Forderungen des Memorandums beruht, auf ihre methodische Qualität hin überprüft.

Ein besonderer Wert bei der Beurteilung wurde dabei auf die folgenden Punkte gelegt, die in der Checkliste mit "Q A" gekennzeichnet sind:

- Gab es eine klar formulierte Forschungsfrage vor Beginn der Studie?
- Wurde die Zielkrankheit eindeutig definiert?
- Erfolgte eine Festlegung der Trenngröße vor Beginn?
- Wurde ein „Goldstandard“ festgelegt und Angaben über seine Zuverlässigkeit gemacht?
- Erfolgte die Auswertung der Testergebnisse ohne Kenntnis der Diagnose und umgekehrt die Diagnosestellung ohne Kenntnis der Testergebnisse (wechselseitige Blindheit)?
- Wurde die zu untersuchende Technik und der „Goldstandard“ bei allen Patienten angewendet?
- Ist eine Vierfeldertafel vorhanden bzw. ist eine Erstellung aus den gegebenen Daten möglich?

Ausgeschlossen aus der weiteren Betrachtung wurden diejenigen Studien, die nicht alle diese Vorgaben erfüllten. Außerdem wurden die Studien nicht berücksichtigt, in denen Patienten mit einem Myokardinfarkt oder mit bekannter KHK aufgenommen wurden, da es sich hier nicht um eine Primärdiagnostik der KHK handelte und auf diese Weise eine zu hohe Sensitivität bestimmt worden wäre. Von den 412 ermittelten Zitaten genügten nur 13 diesen methodischen Anforderungen.

## C.5 Ergebnisse

Da in den ermittelten Übersichtsarbeiten zahlreiche Studien einbezogen wurden, die die Einschlusskriterien dieses Berichtes nicht erfüllten, wurde in dieser Arbeit ausschließlich auf Primärstudien zurückgegriffen. Insgesamt ergab die Literaturrecherche und Bewertung anhand der Checkliste für Diagnosestudien lediglich 13 Phase III-Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten und zur Bewertung der Streßechokardiographie in der Primärdiagnostik herangezogen wurden. Obwohl in der Literaturrecherche hinsichtlich des Goldstandards keine Einschränkungen gemacht wurden (siehe C.2.3 Der Goldstandard), war der Goldstandard bei allen Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten, die Koronarangiographie. Auch bezüglich der pharmakologischen Streßformen konnten nur Studien einbezogen werden, in denen Dobutamin oder Dipyridamol verwendet wurde.

Im folgenden werden die ermittelten Studien zunächst einzeln in alphabetischer Reihenfolge vorgestellt. Die entsprechenden Daten und Ergebnisse werden in Form von Tabellen (Tabellen 10 bis 35) und beschreibend dargestellt. Danach folgt eine Zusammenfassung und ein Vergleich der unterschiedlichen Untersuchungsverfahren sowie eine Auswertung der Ergebnisse in Form einer Meta-Analyse.

### C.5.1 Vorstellung der berücksichtigten Studien

*Battle et al. 1998 : Noninvasive test of choice to detect coronary artery disease in the elderly*

Tabelle 10: Daten der Studie von Battle et al. 1998

Studie und Setting	Studiendesign	Medikation der Patienten und Dosierschemata*	Diagnosekriterien
<b>Battle et al. 1998,</b> Universitätsklinik in Madrid, Spanien	56 konsekutive Patienten (28 Männer und 28 Frauen, Altersdurchschnitt: 71 Jahre), die älter als 65 Jahre waren und thorakalen Schmerzen hatten	β-Rezeptorenblocker: 13 Kalziumantagonisten: 19 Nitrate: 7 Dobutamin-Schema: siehe Abbildung 1 Dipyridamol-Schema: 0,84 mg/kg in 6 Minuten	Angiographie: Lumen $\geq$ 70 % vermindert; SPECT: reversibler Perfusionsdefekt; Echokardiographie: Verschlechterung der Motilität in mind. einem von 7 Segmenten des linken Ventrikels; EKG: Angina pectoris oder ST-Strecken-Veränderung $\geq$ 0,1 mV

\*Die Spalte „Medikation der Patienten“ gibt die Anzahl der Patienten an, die das entsprechende Medikament um den Zeitpunkt der Untersuchung regelmäßig eingenommen haben. Dabei werden auch Mehrfach-Medikationen berücksichtigt.

Tabelle 11: Ergebnisse der Studie von Batlle et al. 1998

Streß- verfahren	N	Präva- lenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensi- tivität	Spezi- fität
Dobutamin ECHO	56	0,73	33	8	1	14	0,80	0,93
Dipyridamol ECHO	56	0,73	34	7	0	15	0,83	1,00
Dobutamin SPECT	56	0,73	36	5	5	10	0,88	0,67
Laufband EKG	41	0,80	29	4	2	6	0,88	0,75

<sup>1</sup>Die Prävalenz entspricht hier dem Anteil der Patienten, bei denen mittels Koronarangiographie eine KHK diagnostiziert wurde.

In dieser Studie wurde von Batlle et al. der nicht-invasive Test der Wahl gesucht, mit dem bei älteren Menschen eine KHK diagnostiziert werden kann.

Die Ausschlußkriterien waren: zuvor angiographisch nachgewiesene Koronarstenose, anamnestisch Myokardinfarkt, frühere Koronarintervention und instabile Angina pectoris, die sich medikamentös nicht kontrollieren ließ.

Von den 56 Patienten mit thorakalen Schmerzen hatten 52 eine instabile Angina pectoris, drei eine stabile Angina pectoris und einer atypische thorakale Schmerzen. An Vorerkrankungen hatten 30 Patienten eine arterielle Hypertonie, 22 eine Hypercholesterinämie und 15 einen Diabetes mellitus.

Bei der Auswertung des EKG-Belastungstests wurden in der Studie von Batlle et al. 15 Patienten wegen „unklarer“ Ergebnisse ausgeschlossen und demnach nur 41 Patienten berücksichtigt. Auf diese Weise wurde wahrscheinlich eine höhere Sensitivität erzielt, als wenn diese auch berücksichtigt worden wären. Angaben darüber, wie die „unklaren“ Ergebnisse definiert wurden, wurden nicht gemacht. Es wurde lediglich von drei Patienten berichtet, die physisch nicht in der Lage waren, diese Untersuchung durchzuführen.

Koronarangiographisch wurde bei 21 Patienten eine Ein-, bei 12 eine Zwei- und bei 8 eine Drei-Gefäßerkrankung ermittelt.

Nach ihren Ergebnissen empfehlen die Autoren, das Belastungs-EKG als Methode der Wahl einzusetzen. Lediglich bei unklaren Ergebnissen bei diesem Untersuchungsverfahren sollten alternativ die Streßechokardiographie (mit einer besonders hohen Spezifität) und die SPECT (mit einer höheren Sensitivität) durchgeführt werden.

*Castillo et al. 1996: Dobutamine stress echocardiography in hypertensive patients with chest pain*

Tabelle 12: Daten der Studie von Castillo et al. 1996

Studie und Setting	Studiendesign	Medikation der Patienten u. Dosierschemata* (s.o.)	Diagnosekriterien
<b>Catillo et al. 1996,</b> Krankenhaus in Cartagena, Spanien	74 konsekutive Patienten (36 Männer und 38 Frauen, Altersdurchschnitt: 66 Jahre) mit einer arteriellen Hypertonie und thorakalen Schmerzen; bei der Auswertung wurden berücksichtigt: 33 Männer und 33 Frauen	β-Rezeptorenblocker: 13 Kalziumantagonisten: 25 Nitrate: 46 Dobutamin-Schema: siehe Abbildung 1, bei Bedarf 1 mg Atropin zusätzlich	Angiographie: Lumen ≥ 70 % vermindert; Echokardiographie: Verschlechterung der Motilität in mind. einem von 7 Segmenten des linken Ventrikels; EKG: ST-Strecken-Veränderung ≥ 0,1 mV

Tabelle 13: Ergebnisse der Studie von Castillo et al. 1996

Streßverfahren	N	Prävalenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensitivität	Spezifität
Dobutamin ECHO	66	0,59	31	8	0	27	0,79	1,00
Laufband EKG	48	0,58	23	5	8	12	0,82	0,60

Castillo et al. untersuchten die diagnostische Wertigkeit der Dobutamin-Streßechokardiographie bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie.

Die Ausschlußkriterien waren: zuvor angiographisch nachgewiesene Koronarstenose, anamnestisch Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, die sich medikamentös nicht kontrollieren ließ, Herzklappenfehler, Kardiomyopathie und Herzrhythmusstörungen.

Bei der Auswertung der Dobutamin-Streßechokardiographie wurden von Castillo et al. acht Patienten nicht berücksichtigt. Drei wurden wegen einer schlechten Beschallbarkeit, zwei wegen massiv erhöhter und einer wegen erniedrigter Blutdruckwerte während der Dobutamin-Infusion sowie zwei, die trotz der zusätzlichen Verabreichung von Atropin nicht 85 % der errechneten maximalen kardialen Herzfrequenz erreicht hatten, ausgeschlossen. Die Auswertung des Belastungs-EKGs wurde schließlich nur bei 48 Patienten durchgeführt. Hier wurden die Patienten vor allem wegen fehlender körperlicher Belastbarkeit, einem zu geringen Anstieg der Herzfrequenz und Veränderungen im Ruhe-EKG (zum Beispiel Linkschenkelblock) nicht berücksichtigt.

Koronarangiographisch wurde bei 16 Patienten eine Ein- und bei 23 eine Mehr-Gefäßerkrankung ermittelt.

Es wurde festgestellt, daß die Dobutamin-Streßechokardiographie eine hohe Sensitivität und Spezifität hat, eine KHK nachzuweisen, und dem Belastungs-EKG überlegen ist.

*Crouse et al. 1991: Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary arteriography*

Tabelle 14: Daten der Studie von Crouse et al. 1991

Studie und Setting	Studiendesign	Medikation der Patienten und Dosierschemata	Diagnosekriterien
<b>Crouse et al. 1991</b> ,  Krankenhaus in Kansas City	228 Patienten (153 Männer, 75 Frauen, Altersdurchschnitt: 62 Jahre) mit Verdacht auf eine KHK	Keine Angaben	Angiographie: Lumen $\geq$ 50 % vermindert, Echokardiographie: neue WBS in mind. einem von 16 Segmenten des linken Ventrikels; EKG: keine Angaben

Tabelle 15: Ergebnisse der Studie von Crouse et al. 1991

Streß-verfahren	N	Präva-lenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensi-tivität	Spezi-fität
Laufband ECHO	228	0,77	170	5	19	34	0,97	0,64
Laufband EKG	228	0,77	90	85	20	33	0,51	0,62

In der Studie von Crouse et al. wurden die Streßechokardiographie mit körperlicher Belastung (Laufband) und die Belastungselektrokardiographie als Screening-Test für die KHK beurteilt.

Das Ausschlußkriterium war: anamnestisch Herzerkrankung.

Insgesamt werden in dieser Arbeit nur sehr wenig Angaben über die Patienten gemacht, die an der Studie teilnahmen. Es wird auch nicht darüber berichtet, ob die Patienten Ein- oder Mehr-Gefäßerkrankungen hatten.

Die Autoren schlußfolgerten, daß in einer Gruppe mit einer hohen A-priori-Wahrscheinlichkeit der Informationsgewinn durch die Streßechokardiographie nicht ausreichend sei, um einen Einsatz zu rechtfertigen. In einer eher typischen Population mit niedrigerer Prävalenz sei dieses Diagnoseverfahren dagegen wegen der hohen Sensitivität als Ausschlußtest für eine KHK geeignet.

*Di Bello et al. 1996: Incremental diagnostic value of dobutamine stress echocardiography and dobutamine scintigraphy for assessment of presence and extent of coronary artery disease*

Tabelle 16: Daten der Studie von Di Bello et al. 1996

Studie und Setting	Studiendesign	Medikation der Patienten und Dosierschemata	Diagnosekriterien
<b>Di Bello et al. 1996,</b> Universitätsklinik in Pisa, Italien	45 konsekutive Patienten (33 Männer und 12 Frauen, Altersdurchschnitt: 53 Jahre) mit typischen und atypischen thorakalen Beschwerden	Kein Patient nahm ein Digitalis-Präparat, sonst keine Angaben, Dobutamin-Schema: siehe Abbildung 1, bei Bedarf 1 mg Atropin zusätzlich	Angiographie: Lumen $\geq$ 50 % vermindert; SPECT: reversibler Perfusionsdefekt in mind. 2 von 16 Segmenten; Echokardiographie: Verschlechterung der Motilität in mind. einem von 16 Segmenten des linken Ventrikels

Tabelle 17: Ergebnisse der Studie von Di Bello et al. 1996

Streßverfahren	N	Prävalenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensitivität	Spezifität
Dobutamin ECHO	45	0,84	29	9	1	6	0,76	0,86
Dobutamin SPECT	45	0,84	33	5	1	6	0,87	0,86

Die Wertigkeit der Dobutamin-Streßechokardiographie und der <sup>99m</sup>Tc-MIBI-SPECT zum Nachweis einer KHK wurde von Di Bello et al. (1996) untersucht.

Die Ausschlusskriterien waren: anamnestisch oder elektrokardiographisch Myokardinfarkt, andere kardiale Erkrankungen, ausgeprägte arterielle Hypertonie, instabile Angina pectoris, ACVB-Operation, Linksschenkelblock, Wolff-Parkinson-White-Syndrom und Linksherzhypertrophie.

Koronarangiographisch wurde bei 19 Patienten eine Ein- und bei 19 eine Mehr-Gefäßerkrankung ermittelt.

Als Schlußfolgerung bemerkten die Autoren, daß zwar beide Verfahren eine hohe diagnostische Genauigkeit zeigen würden, die SPECT aber insbesondere bei einer Ein-Gefäßerkrankung und suboptimaler Belastung eine höhere Sensitivität habe.

*Disdier et al. 1997: Non invasive technique of choice for the diagnosis of coronary artery disease in women*

Tabelle 18: Daten der Studie von Disdier et al. 1997

Studie und Setting	Studiendesign	Medikation der Patienten u. Dosierschemata* (s.o.)	Diagnosekriterien
<b>Disdier et al. 1997</b> , Universitätsklinik in Madrid, Spanien	40 konsekutive Frauen (Altersdurchschnitt: 66 Jahre) mit thorakalen Schmerzen	β-Rezeptorenblocker: 8 Kalziumantagonisten: 9 Nitrate: 9 Dobutamin-Schema: siehe Abbildung 1	Angiographie: Lumen $\geq$ 70 % vermindert; SPECT: reversibler Perfusionsdefekt; Echokardiographie: Verschlechterung der Motilität in mind. einem von 7 Segmenten des linken Ventrikels; EKG: Angina pectoris oder ST-Strecken-Veränderung $\geq$ 0,1 mV

Tabelle 19: Ergebnisse der Studie von Disdier et al. 1997

Streßverfahren	N	Prävalenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensitivität	Spezifität
Dobutamin ECHO	40	0,50	16	4	2	18	0,80	0,90
Dipyridamol ECHO	40	0,50	16	4	0	20	0,80	1,00
Dipyridamol SPECT	40	0,50	17	3	7	13	0,85	0,65
Laufband EKG	27	0,56	12	3	6	6	0,80	0,50

In ihrer Studie beabsichtigten Disdier et al., die nicht-invasive Methode der Wahl für die Diagnostik der KHK bei Frauen zu finden.

Die Ausschlußkriterien waren: zuvor angiographisch nachgewiesene Koronarstenose, anamnestisch oder elektrokardiographisch Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, die sich medikamentös nicht kontrollieren ließ, Herzklappenfehler, Kardiomyopathie und positives Belastungs-EKG vor Durchführung der Studie.

Von den 40 Frauen hatten 26 eine arterielle Hypertonie, 23 eine Hypercholesterinämie und 6 einen Diabetes mellitus.

Disdier et al. schlossen bei der Bewertung des Belastungs-EKGs 13 Patienten wegen fehlender körperlicher Belastbarkeit aus. Es ist davon auszugehen, daß auf diese Weise eine höhere Sensitivität erzielt wurde, als wenn diese berücksichtigt worden wären.

Koronarangiographisch wurde bei 19 Patienten eine Ein- und bei 19 eine Mehr-Gefäßerkrankung ermittelt.

Die Autoren stellten fest, daß das Belastungs-EKG im Vergleich zu den anderen Untersuchungsverfahren (MIBI-SPECT und Streßechokardiographie) sehr eingeschränkt eingesetzt werden kann und die Streßechokardiographie eine besonders hohe Spezifität hat. Da die Sensitivität der verschiedenen Methoden sehr ähnlich sei, empfehlen sie zur KHK-Diagnostik bei Frauen die Streßechokardiographie als Methode der Wahl.

*Parodi et al. 1999: High dose dipyridamole myocardial imaging: simultaneous sestamibi scintigraphy and two-dimensional echocardiography in the detection and evaluation of coronary artery disease*

Tabelle 20: Daten der Studie von Parodi et al. 1999

Studie und Setting	Studiendesign	Medikation der Patienten und Dosierschemata	Diagnosekriterien
<b>Parodi et al. 1999,</b> 7 Kliniken in Mailand und Pisa, Italien	101 Patienten (81 Männer und 20 Frauen, Altersdurchschnitt: 55 Jahre) mit Angina pectoris-Beschwerden	Keine Angaben über Anzahl, Medikamente jedoch für Studie abgesetzt, Dipyridamol-Schema: siehe Abbildung 2	Angiographie: Lumen $\geq$ 50 % vermindert; SPECT: reversibler Perfusionsdefekt; Echokardiographie: Nachweis einer vorübergehenden WBS in mind. einem von 13 Segmenten des linken Ventrikels

Tabelle 21: Ergebnisse der Studie von Parodi et al. 1999

Streß-verfahren	N	Prävalenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensitivität	Spezifität
Dipyridamol ECHO	101	0,79	62	18	5	16	0,78	0,76
Dipyridamol SPECT	101	0,79	63	17	2	19	0,79	0,90

Ziel der Untersuchung von Parodi et al. war es, die Genauigkeit der Dipyridamol-Streßechokardiographie und der Dipyridamol-Perfusionsszintigraphie zu vergleichen.

Die Ausschlusskriterien waren: anamnestisch oder elektrokardiographisch Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Herzklappenfehler oder andere Herzerkrankungen, ausgeprägte arterielle Hypertonie, Alter > 70 Jahre, PTCA und ACVB-Operation.

In dieser Studie wurde die Medikamenten-Einnahme (Kalziumantagonisten, Nitrate und Betarezeptorenblocker) um den Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen.

Koronarangiographisch wurde bei 37 Patienten eine Ein-, bei 19 eine Zwei- und bei 24 eine Drei-Gefäßerkrankung ermittelt.

Aus ihren Ergebnissen folgerten die Autoren, daß die Genauigkeit dieser Untersuchungsverfahren sehr ähnlich sind. Außerdem konnte beim Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Krankenhäuser untereinander bei der Streßechokardiographie eine größere Variabilität aufgezeigt werden.

*San Roman et al. 1994 : Comparison of dobutamine stress echocardiography and exercise stress test in coronary artery disease*

Tabelle 22: Daten der Studie von San Roman et al. 1994

Studie und Setting	Studiendesign	Medikation der Patienten u. Dosierschemata* (s.o.)	Diagnosekriterien
<b>San Roman et al. 1994,</b>  Universitätsklinik in Madrid, Spanien	45 Patienten (31 Männer, 14 Frauen, Altersdurchschnitt: 60 Jahre) mit thorakalen Schmerzen	β-Rezeptorenblocker: 15 Kalziumantagonisten: 23 Nitrate: 27 Dobutamin-Schema: siehe Abbildung 1, bei Bedarf 1 mg Atropin zusätzlich	Angiographie: Lumen ≥ 70 % vermindert; Echokardiographie: Verschlechterung der Motilität in mind. einem von 7 Segmenten des linken Ventrikels; EKG: Angina pectoris oder ST-Strecken-Veränderung ≥ 0,1 mV

Tabelle 23: Ergebnisse der Studie von San Roman et al. 1994

Streßverfahren	N	Prävalenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensitivität	Spezifität
Dobutamin ECHO	45	0,67	21	9	1	14	0,70	0,93
Laufband EKG	45	0,67	20	10	5	10	0,67	0,67

In dieser Studie verglichen San Roman et al. (1994) die Genauigkeiten der Dobutamin-Streßechokardiographie und des Belastungs-EKGs beim Nachweis einer KHK.

Die Ausschlußkriterien waren: Verdacht auf KHK (anamnestisch oder elektrokardiographisch Myokardinfarkt, vor Studienbeginn Koronarangiographie, PTCA oder ACVB-Operation).

Von den 45 Patienten hatten 21 eine arterielle Hypertonie, 18 eine Hypercholesterinämie und 7 einen Diabetes mellitus.

Koronarangiographisch wurde bei 12 Patienten eine Ein-, bei 12 eine Zwei- und bei 6 eine Drei-Gefäßerkrankung ermittelt.

Es wurde gezeigt, daß die Dobutamin-Streßechokardiographie eine höhere Sensitivität und Spezifität als das Belastungs-EKG hat und somit diesem Untersuchungsverfahren überlegen ist.

*San Roman et al. 1995 : Dobutamine infusion to detect coronary artery disease*

Tabelle 24: Daten der Studie von San Roman et al. 1995

Studie und Setting	Studiendesign	Medikation der Patienten u. Dosierschemata* (s.o.)	Diagnosekriterien
<b>San Roman et al. 1995,</b>  Universitätsklinik in Valladolid, Spanien	72 konsekutive Patienten (41 Männer, 31 Frauen, Altersdurchschnitt: 64 Jahre) mit thorakalen Beschwerden	β-Rezeptorenblocker: 12 Kalziumantagonisten: 26 Nitrate: Keine Angabe Dobutamin-Schema: siehe Abbildung 1, bei Bedarf 1 mg Atropin zusätzlich	Angiographie: Lumen ≥ 70 % vermindert; SPECT: reversibler Perfusionsdefekt; Echokardiographie: Verschlechterung der Motilität in mind. einem von 7 Segmenten des linken Ventrikels; EKG: ST-Strecken-Veränderung ≥ 0,1 mV

Tabelle 25: Ergebnisse der Studie von San Roman et al. 1995

Streßverfahren	N	Prävalenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensitivität	Spezifität
Dobutamin ECHO	72	0,68	37	12	1	22	0,76	0,96
Dobutamin SPECT	72	0,68	43	6	7	16	0,88	0,70

In dieser Arbeit untersuchten San Roman et al. (1995) die Wertigkeit der Echokardiographie und der MIBI-SPECT während einer Dobutamininfusion in der Diagnostik der KHK.

Die Ausschlußkriterien waren: anamnestisch KHK (zuvor angiographisch nachgewiesene Koronarstenose, anamnestisch Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, die sich medikamentös nicht kontrollieren ließ, positives Belastungs-EKG vor Studienbeginn).

62 der Patienten hatten eine instabile Angina pectoris, 6 eine stabile und 4 klagten über atypische thorakale Beschwerden.

Von den 72 Patienten mit thorakalen Schmerzen hatten 62 eine instabile Angina pectoris, sechs eine stabile Angina pectoris und vier atypische thorakale Schmerzen. An Vorerkrankungen hatten 40 Patienten eine arterielle Hypertonie, 35 eine Hypercholesterinämie und 12 einen Diabetes mellitus.

Koronarangiographisch wurde bei 21 Patienten eine Ein- und bei 28 eine Mehr-Gefäßerkrankung ermittelt.

Aufgrund ihrer Ergebnisse schätzen die Autoren die diagnostische Wertigkeit der beiden Untersuchungsverfahren als sehr ähnlich ein und beurteilen beide Untersuchungsverfahren als sehr nützlich zum Nachweis einer KHK.

*San Roman et al. 1996: Dipyridamole and dobutamine-atropine stress echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease: Comparison with exercise stress test, analysis of agreement, and impact of antianginal treatment*

Tabelle 26: Daten der Studie von San Roman et al. 1996

Studie und Setting	Studiendesign	Medikation der Patienten u. Dosierschemata* (s.o.)	Diagnosekriterien
<b>San Roman et al. 1996</b> ,  Universitätsklinik in Madrid, Spanien	102 konsekutive Patienten (57 Männer, 45 Frauen, Altersdurchschnitt: 62 Jahre) mit thorakalen Beschwerden	β-Rezeptorenblocker: 21 Kalziumantagonisten: 35 Nitrate: Keine Angabe Dobutamin-Schema: siehe Abbildung 1, bei Bedarf 1 mg Atropin zusätzlich, Dipyridamol-Schema: 0,84 mg/kg in 6 Minuten	Angiographie: Lumen ≥ 50 % vermindert, Echokardiographie: neue WBS in mind. einem von 7 Segmenten des linken Ventrikels, EKG: Angina pectoris oder ST-Strecken-Veränderung ≥ 0,1 mV

Tabelle 27: Ergebnisse der Studie von San Roman et al. 1996

Streßverfahren	N	Prävalenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensitivität	Spezifität
Dipyridamol ECHO	102	0,62	49	14	1	38	0,78	0,97
Dobutamin ECHO	102	0,62	49	14	2	37	0,78	0,95
Laufband EKG	102	0,62	44	19	8	31	0,68	0,79

San Roman et al. (1996) verglichen in ihrer Studie die Wertigkeit der Dipyridamol- und der Dobutamin-Atropin-Streßechokardiographie sowie die der Belastungselektrokardiographie (Tretmühle) in der Diagnostik der KHK.

Die Ausschlußkriterien waren: anamnestisch KHK (zuvor angiographisch nachgewiesene Koronarstenose, anamnestisch Myokardinfarkt), Herzinsuffizienz, instabile Angina pectoris, die sich medikamentös nicht kontrollieren ließ, Herzklappenfehler und Kardiomyopathie.

Von den 102 Patienten hatten 25 eine stabile und die übrigen eine instabile Angina pectoris.

Koronarangiographisch wurde bei 29 Patienten eine Ein-, bei 26 eine Zwei- und bei 8 eine Drei-Gefäßerkrankung ermittelt.

Auf der Grundlage ihrer Ergebnisse schlagen die Autoren vor, bei körperlicher Belastbarkeit in der Diagnostik der KHK, ein Belastungs-EKG durchzuführen. Wenn dies nicht möglich sei oder das Ergebnisse dieser Untersuchung nicht aussagekräftig sei, sollte wegen der in dieser Studie geringeren Nebenwirkungen ein Dipyridamol-Test und nur in speziellen Ausnahmefällen ein Dobutamin-Test angewendet werden.

*San Roman et al. 1998: Selection of the optimal stress for the diagnosis of coronary artery disease*

Tabelle 28: Daten der Studie von San Roman et al. 1998

Studie und Setting	Studiendesign	Medikation der Patienten u. Dosierschemata* (s.o.)	Diagnosekriterien
<b>San Roman et al. 1998,</b>  Universitätsklinik in Valladolid, Spanien	102 konsekutive Patienten (50 Männer, 52 Frauen, Altersdurchschnitt: 64 Jahre) mit typischen thorakalen Beschwerden	β-Rezeptorenblocker: 18 Kalziumantagonisten: 34 Nitrate: Keine Angabe Dobutamin-Schema: siehe Abbildung 1, bei Bedarf 1 mg Atropin zusätzlich 0,84 mg/kg in 6 Minuten	Angiographie: Lumen ≥ 50 % vermindert; SPECT: Perfusionsdefekt in mind. einem von 7 Segmenten; Echokardiographie: Nachweis einer reversiblen WBS in mind. einem von 7 Segmenten des linken Ventrikels; EKG: ST-Strecken-Veränderung ≥ 0,1 mV

Tabelle 29: Ergebnisse der Studie von San Roman et al. 1998

Streßverfahren	N	Prävalenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensitivität	Spezifität
Dipyridamol ECHO	102	0,65	54	12	2	34	0,82	0,94
Dobutamin ECHO	102	0,65	52	14	4	32	0,79	0,89
Dobutamin SPECT	92	0,67	54	8	9	21	0,87	0,70
Laufband EKG	92	0,67	41	21	6	24	0,66	0,80

Ziel der Studie von San Roman et al. (1998) war es, den optimalen Streßtest in der Diagnostik der KHK zu finden.

Die Ausschlußkriterien waren: anamnestisch KHK (anamnestisch oder elektrokardiographisch Myokardinfarkt, zuvor angiographisch nachgewiesene Koronarstenose, PTCA oder ACVB-Operation, positiver Belastungstest vor Studienbeginn), instabile Angina pectoris, die sich medikamentös nicht kontrollieren ließ, Herzinsuffizienz, Herzklappenfehler und Kardiomyopathie.

Von den 102 Patienten hatten 14 eine stabile Angina pectoris und die anderen eine instabile.

Koronarangiographisch wurde bei 32 Patienten eine Ein-, bei 24 eine Zwei- und bei 10 eine Drei-Gefäßerkrankung ermittelt.

Bei der Auswertung des Belastungs-EKGs und der SPECT wurden 10 Patienten nicht berücksichtigt, die einen Linksschenkelblock hatten. Es ist davon auszugehen, daß hier auf diese Weise eine höhere Sensitivität erzielt wurde, als wenn diese berücksichtigt worden wären.

Die Autoren stellten fest, daß das Belastungs-EKG eine ähnliche Sensitivität wie die anderen Verfahren hat, wenn die Patienten adäquat körperlich belastet werden können und das Ruhe-EKG unauffällig ist. Die größte Sensitivität wurde bei der SPECT und die höchste Spezifität bei der Streßechokardiographie nachgewiesen.

Insgesamt ist auffällig, daß die Arbeitsgruppe um Roman et al. innerhalb von fünf Jahren viele ähnliche Studien publiziert hat. Der Vergleich der einzelnen Arbeiten zeigt jedoch, daß jeweils verschiedene Untersuchungsverfahren durchgeführt wurden. Auch die Altersstruktur, das Geschlecht sowie die Medikation der Patienten waren unterschiedlich, so daß eine Doppelpublikation unwahrscheinlich erschien. Dennoch wurden die Autoren um eine Stellungnahme gebeten, in der versichert wurde, daß es sich jeweils um verschiedene Studien handelt und kein Patient in den aufgeführten Studien mehrfach berücksichtigt wurde. Trotzdem bleibt es bedenklich, daß von 13 ausgewerteten Arbeiten der Weltliteratur, die die Eingangskriterien erfüllen, allein sieben aus der gleichen Arbeitsgruppe stammen. Dies zeigt, wie dünn das zugrundeliegende Datenmaterial ist.

*Santoro et al. 1998: Head-to-head comparison of exercise stress testing, pharmacologic stress echocardiography, and perfusion tomography as first-line examination for chest pain in patients without history of coronary artery disease*

Tabelle 30: Daten der Studie von Santoro et al. 1998

Studie und Setting	Studiendesign	Medikation der Patienten und Dosierschemata	Diagnosekriterien
<b>Santoro et al. 1998,</b> Klinik in Florenz, Italien	60 Patienten (keine Angaben über Alter und Geschlecht) mit thorakalen Schmerzen und Verdacht auf KHK	Keine Angaben über Anzahl, Medikamente jedoch für Studie abgesetzt, Dobutamin-Schema: siehe Abbildung 1 Dipyridamol-Schema: siehe Abbildung 2	Angiographie: Lumen $\geq$ 70 % vermindert; SPECT: Perfusionsdefekt oder Perfusionsverminderung in mind. 2 von 20 Segmenten; Echokardiographie: Verschlechterung der Motilität in mind. einem von 16 Segmenten des linken Ventrikels; EKG: ST-Strecken-Veränderung $\geq$ 0,1 mV

Tabelle 31: Ergebnisse der Studie von Santoro et al. 1998

Streß- verfahren	N	Präva- lenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensi- tivität	Spezi- fität
Dobutamin ECHO	60	0,55	20	13	1	26	0,61	0,96
Dipyridamol ECHO	60	0,55	18	15	1	26	0,55	0,96
Dobutamin SPECT	60	0,55	30	3	5	22	0,91	0,81
Dipyridamol SPECT	60	0,55	32	1	3	24	0,97	0,89
Fahrrad EKG	60	0,55	19	14	9	18	0,58	0,67

In der Studie von Santoro et al. wurden das Belastungs-EKG, die pharmakologische Streßechokardiographie und die Perfusionsszintigraphie bezüglich ihrer Wertigkeit in der Diagnostik der KHK verglichen.

Die Ausschlusskriterien waren: anamnestisch KHK, Angina pectoris oder Myokardinfarkt, andere kardiale Erkrankungen wie Herzrhythmusstörungen, Herzklappenfehler und Kardiomyopathie sowie fehlende Belastbarkeit.

Nur bei 10 der 60 Patienten wurde eine typische Angina pectoris beschrieben, wohingegen 50 Patienten atypische thorakale Schmerzen hatten.

Koronarangiographisch wurde bei 12 Patienten eine Ein-, bei 13 eine Zwei- und bei 8 eine Drei-Gefäßerkrankung ermittelt.

Aus den Ergebnissen folgern die Autoren, daß die Wertigkeit des Belastungs-EKGs nur sehr eingeschränkt ist und die Perfusionsszintigraphie die höchste Aussagekraft hat. Aufgrund der niedrigeren Sensitivität wird empfohlen die Streßechokardiographie nicht als erste Untersuchung in der KHK-Diagnostik einzusetzen.

*Sochowski et al. 1995: Dobutamine and dipyridamole stress echocardiography in patients with a low incidence of severe coronary artery disease*

Tabelle 32: Daten der Studie von Sochowski et al. 1995

Studie und Setting	Studiendesign	Medikation der Patienten und Dosierschemata	Diagnosekriterien
<b>Sochowski et al. 1995,</b>  Universitätsklinik in Ottawa, Kanada	46 Patienten (31 Männer, 15 Frauen, Altersdurchschnitt: 58 Jahre), die wegen kardialer Symptome oder wegen des Verdachts auf eine KHK angiographiert werden sollten	β-Rezeptorenblocker: 35 Kalziumantagonisten: 18 Nitrate: 19 Dobutamin-Schema: Die ersten 30 Patienten: 5, 10, 15, 20, 25, 30 µg/kg/min, die weiteren: 5, 10, 20, 30, 40 µg/kg/min, Erhöhung nach je 5 min	Angiographie: Lumen ≥ 70 % vermindert; Echokardiographie: neue oder Verschlechterung einer bekannten WBS in mind. einem von 16 Segmenten des linken Ventrikels

Tabelle 33: Ergebnisse der Studie von Sochowski et al. 1995

Streß- verfahren	N	Präva- lenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensi- tivität	Spezi- fität
Dobutamin ECHO	46	0,52	17	7	4	18	0,71	0,82
Dipyridamol ECHO	46	0,52	16	8	3	19	0,67	0,86

Sochowski et al. untersuchten in einer Gruppe von Patienten mit einem niedrigeren KHK-Risiko die Bedeutung der Dipyridamol- und Dobutamin-Streßechokardiographie in der Diagnostik der KHK.

Die Ausschlußkriterien waren: anamnestisch KHK, Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris, positiver Belastungstest vor Studienbeginn, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, ventrikuläre Arrhythmien und ausgeprägte arterielle Hypertonie.

Von den 46 Patienten hatten 22 eine typische und 21 eine atypische Angina pectoris sowie drei keine thorakalen Beschwerden. Womit der Verdacht auf eine KHK bei diesen drei Patienten begründet wurde, wird nicht erläutert.

Am Untersuchungstag mußten alle Patienten auf die Einnahme ihrer Medikamente verzichten.

Koronarangiographisch wurde bei 11 Patienten eine Ein- und bei 13 eine Mehr-Gefäßerkrankung ermittelt.

In ihren Ergebnissen sehen die Autoren eine Bestätigung des Nutzens der pharmakologischen Streßechokardiographie bei Patienten, bei denen eine KHK vermutet wird. Die Wahl des Pharmakons (Dipyridamol oder Dobutamin) sollte ihrer Meinung nach von der Erfahrung des Untersuchers abhängen.

*Toumanidis et al. 1996 : Detection of coronary artery disease in the presence of left ventricular hypertrophy*

Tabelle 34: Daten der Studie von Toumanidis et al. 1996

Studie und Setting	Studiendesign	Medikation der Patienten u. Dosierschemata* (s.o.)	Diagnosekriterien
<b>Toumanidis et al. 1996,</b>  Klinik in Athen, Griechenland	70 Patienten (50 Männer, 20 Frauen, Altersdurchschnitt: 54 Jahre) mit Verdacht auf eine KHK (29 Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie)	β-Rezeptorenblocker: 24 Kalziumantagonisten: 24 Nitrate: 23	Angiographie: Lumen ≥ 50 % vermindert; Echokardiographie: Verschlechterung der Motilität in mind. zwei von 16 Segmenten des linken Ventrikels; EKG: ST-Strecken-Veränderung ≥ 0,1 mV

Tabelle 35: Ergebnisse der Studie von Toumanidis et al. 1996

<b>Streß- verfahren</b>	<b>N</b>	<b>Präva- lenz<sup>1</sup></b>	<b>TP</b>	<b>FN</b>	<b>FP</b>	<b>TN</b>	<b>Sensi- tivität</b>	<b>Spezi- fität</b>
Laufband ECHO	70	0,36	16	9	10	35	0,64	0,78

Ziel der Studie von Toumanidis et al. war die Bewertung der diagnostischen Wertigkeit der Streßechokardiographie beim Nachweis einer KHK bei Patienten, die zu einem großen Anteil eine linksventrikuläre Hypertrophie hatten.

Das Ausschlußkriterium war: kardiovaskuläre Erkrankung (Ausnahme: arterielle Hypertonie).

Koronarangiographisch wurde bei 9 Patienten eine Ein-, bei 8 eine Zwei- und bei 8 eine Drei-Gefäßerkrankung ermittelt.

Aus den Ergebnissen folgern die Autoren, daß die Streßechokardiographie eine gute Alternative zum Belastungs-EKG bietet, um insbesondere bei Patienten mit einer linksventrikulären Hypertrophie eine KHK festzustellen.

### C.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse der berücksichtigten Studien

Die Ergebnisse der sechs einzelnen Belastungstests werden in Form von Tabellen (Tabellen 36 bis 41) beschreibend und - wenn möglich - in Form einer Meta-Analyse zusammengefaßt. Vor der Durchführung der Meta-Analyse wurde jeweils ein Heterogenitätstest entsprechend der Formel von Hasselblad und Hedges (Hasselblad & Hedges, 1995) durchgeführt, mit dem  $\chi^2$  bestimmt wurde. Wenn der ermittelte Wert kleiner als der entsprechende Wert von  $N - 1$  war, war von einer Homogenität der Studien auszugehen, und es wurde eine Meta-Analyse durchgeführt. Lediglich bei zwei Untersuchungsverfahren war  $\chi^2$  so hoch, daß auf dem 0,05-Signifikanzniveau die Annahme der Homogenität zurückgewiesen werden mußte. Während beim Belastungs-EKG  $\chi^2$  nur geringfügig größer war und deshalb trotzdem eine Meta-Analyse durchgeführt wurde, war  $\chi^2$  bei der Laufband-Streßechokardiographie deutlich zu hoch. Hier wurde daher wegen der Heterogenität der Studien auf eine Meta-Analyse verzichtet. Die Berechnungen für die Meta-Analyse wurden mit dem Programm „Meta-Test“ von Dr. Joseph Lau (New England Medical Centre, Boston, Massachusetts) durchgeführt.

#### Dobutamin-Streßechokardiographie

Tabelle 36: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dobutamin-Streßechokardiographie

Studie	Streßverfahren	N	Prävalenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensitivität	Spezifität
Battle 1998	Dobutamin ECHO	56	0,73	33	8	1	14	0,80	0,93
Castillo 1996	Dobutamin ECHO	66	0,59	31	8	0	27	0,79	1,00
Di Bello 1996	Dobutamin ECHO	45	0,84	29	9	1	6	0,76	0,86
Disdier 1997	Dobutamin ECHO	40	0,50	16	4	2	18	0,80	0,90
Roman 1994	Dobutamin ECHO	45	0,67	21	9	1	14	0,70	0,93
Roman 1995	Dobutamin ECHO	72	0,68	37	12	1	22	0,76	0,96
Roman 1996	Dobutamin ECHO	102	0,62	49	14	2	37	0,78	0,95
Roman 1998	Dobutamin ECHO	102	0,65	52	14	4	32	0,79	0,89
Santoro 1998	Dobutamin ECHO	60	0,55	20	13	1	26	0,61	0,96
Sochowski 1995	Dobutamin ECHO	46	0,52	17	7	4	18	0,71	0,82

Im Heterogenitätstest konnte für  $\chi^2$  ein Wert von 5,3 ( $N = 10$ ) bestimmt werden, so daß von einer Homogenität der Studien auszugehen ist. Die Meta-Analyse der Studienergebnisse ergab eine Sensitivität von 75 % (95 %-Konfidenzintervall [CI]: 71 % - 79 %) und eine Spezifität von 91 % (95 %-CI: 86 % - 94 %) im Random-

Effects-Modell (REM). Es zeigt sich, daß die Dobutamin-Streßechokardiographie zwar eine hohe Spezifität, aber nur eine mäßige Sensitivität aufweist. Die SROC-Kurve für diese Meta-Analyse ist in Abbildung 4 dargestellt.

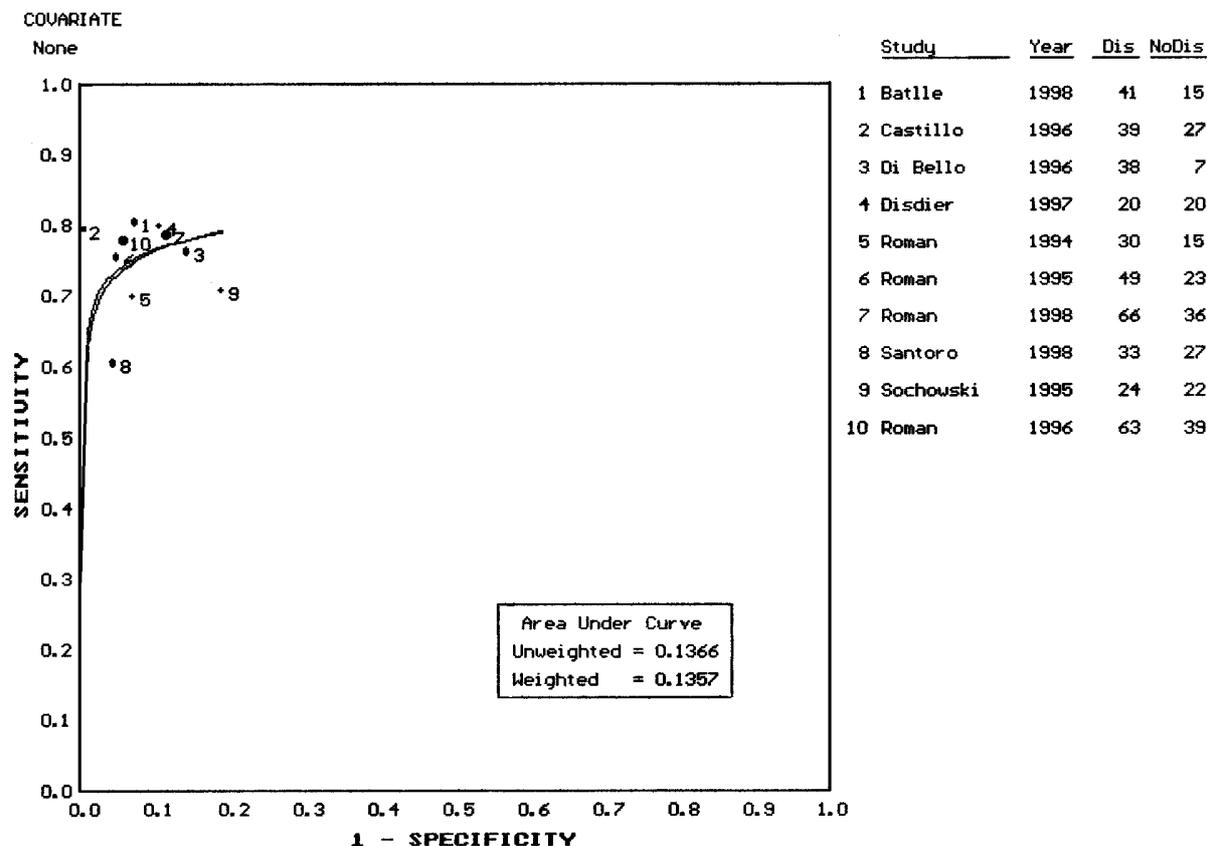


Abbildung 4: SROC-Kurve für die Meta-Analyse der Dobutamin-Streßechokardiographie

### Dipyridamol-Streßechokardiographie

Tabelle 37: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dipyridamol-Streßechokardiographie

Studie	Streßverfahren	N	Prävalenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensitivität	Spezifität
Battle 1998	Dipyridamol ECHO	56	0,73	34	7	0	15	0,83	1,00
Disdier 1997	Dipyridamol ECHO	40	0,50	16	4	0	20	0,80	1,00
Parodi 1999	Dipyridamol ECHO	101	0,79	62	18	5	16	0,78	0,76
Roman 1996	Dipyridamol ECHO	102	0,62	49	14	1	38	0,78	0,97
Roman 1998	Dipyridamol ECHO	102	0,65	54	12	2	34	0,82	0,94
Santoro 1998	Dipyridamol ECHO	60	0,55	18	15	1	26	0,55	0,96
Sochowski 1995	Dipyridamol ECHO	46	0,52	16	8	3	19	0,67	0,86

Da der Heterogenitätstest für  $\chi^2$  einen Wert von 9,5 (N = 7) ergab, ist auch hier von einer Homogenität der Studien auszugehen. Bei der Meta-Analyse der Resultate der Dipyridamol-Echokardiographie erhält man nahezu identische Ergebnisse wie bei der Dobutamin-Streßechokardiographie. Die Sensitivität beträgt hier ebenfalls 75 % (95 %-CI: 68 % - 81 %) und die Spezifität ist mit 92 % (95 %-CI: 84 % - 96 %) nur minimal höher. Demnach scheinen diese beiden pharmakologischen Belastungsverfahren gleichwertig zu sein. Die Darstellung der Ergebnisse dieser Meta-Analyse in Form einer SROC-Kurve erfolgt in Abbildung 5.

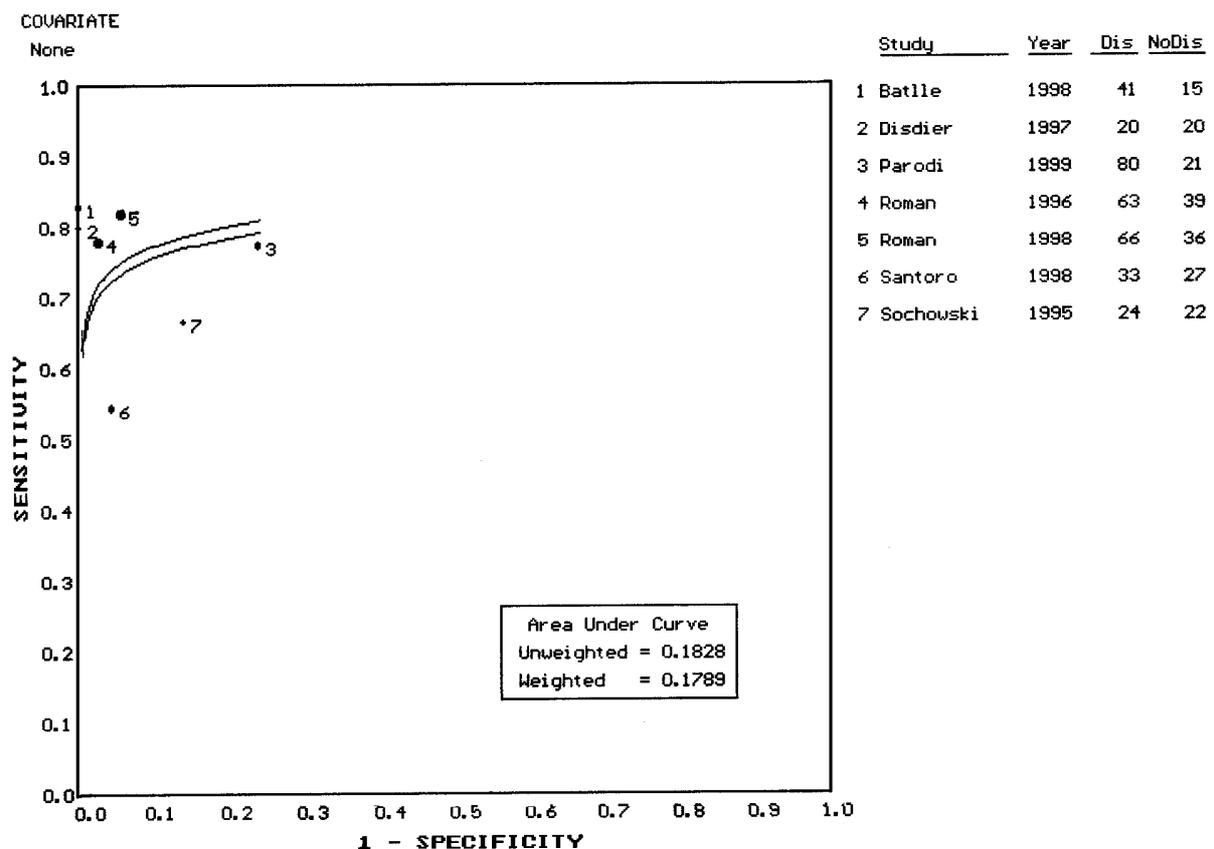


Abbildung 5: SROC-Kurve für die Meta-Analyse der Dipyridamol-Streßechokardiographie

### Streßechokardiographie mit physikalischer Belastung

Tabelle 38: Zusammenfassung der Ergebnisse der Streßechokardiographie mit physikalischer Belastung

Studie	Streßverfahren	N	Prävalenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensitivität	Spezifität
Crouse 1991	Laufband ECHO	228	0,77	170	5	19	34	0,97	0,64
Toumanidis 1996	Laufband ECHO	70	0,36	16	9	10	35	0,64	0,78

Von den berücksichtigten Studien wurden lediglich zwei mit dieser Belastungsform durchgeführt. Da der Heterogenitätstest für  $\chi^2$  einen Wert von 8,8 (N = 2) ergab, mußte die Annahme der Homogenität der Studien zurückgewiesen werden. Aus diesem Grund wurde auf eine Meta-Analyse verzichtet.

Die Sensitivitäten schwanken bei diesem Belastungsverfahren zwischen 64 % und 97 % und die Spezifitäten zwischen 64 % und 78 %. Demnach scheint die Stressechokardiographie bei physikalischer Belastung eine geringere Spezifität aufzuweisen als bei pharmakologischer. Um diese Streißform jedoch besser beurteilen zu können, sollten noch weitere Studien oder eine große Multicenter-Studie durchgeführt werden.

### *Belastungs-EKG*

*Tabelle 39: Zusammenfassung der Ergebnisse des Belastungs-EKGs*

Studie	Streißverfahren	N	Prävalenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensitivität	Spezifität
Battle 1998	Laufband EKG	41	0,80	29	4	2	6	0,88	0,75
Castillo 1996	Laufband EKG	48	0,58	23	5	8	12	0,82	0,60
Crouse 1991	Laufband EKG	228	0,77	90	85	20	33	0,51	0,62
Disdier 1997	Laufband EKG	27	0,56	12	3	6	6	0,80	0,50
Roman 1994	Laufband EKG	45	0,67	20	10	5	10	0,67	0,67
Roman 1996	Laufband EKG	102	0,62	44	19	8	31	0,68	0,79
Roman 1998	Laufband EKG	92	0,67	41	21	6	24	0,66	0,80
Santoro 1998	Fahrrad EKG	60	0,55	19	14	9	18	0,58	0,67

Auch hier mußte die Annahme der Homogenität zurückgewiesen werden, da der ermittelte Wert für  $\chi^2$  bei 15,7 (N = 8) liegt. Da es sich jedoch nur um eine geringe Abweichung handelt, wurde dennoch eine Meta-Analyse durchgeführt. Das Ergebnis der Meta-Analyse betrug beim Belastungs-EKG 69 % (95 % - CI: 59 % - 78 %) für die Sensitivität und 68 % (95 %-CI: 61 % - 74 %) für die Spezifität im REM. In verschiedenen der ermittelten Arbeiten, die in der Meta-Analyse zusammengefaßt wurden, wurden jedoch einige Patienten aus diversen Gründen bei der Bewertung des Belastungs-EKGs ausgeschlossen. Daher ist davon auszugehen, daß auf diese Weise eine höhere Sensitivität erzielt wurde, als wenn diese berücksichtigt worden wären. Trotzdem sind sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität nur mäßig hoch, so daß diese Streißform insbesondere als Nachweistest der Streißchokardiographie

unterlegen ist. Die entsprechende SROC-Kurve für diese Meta-Analyse wird in Abbildung 6 dargestellt.

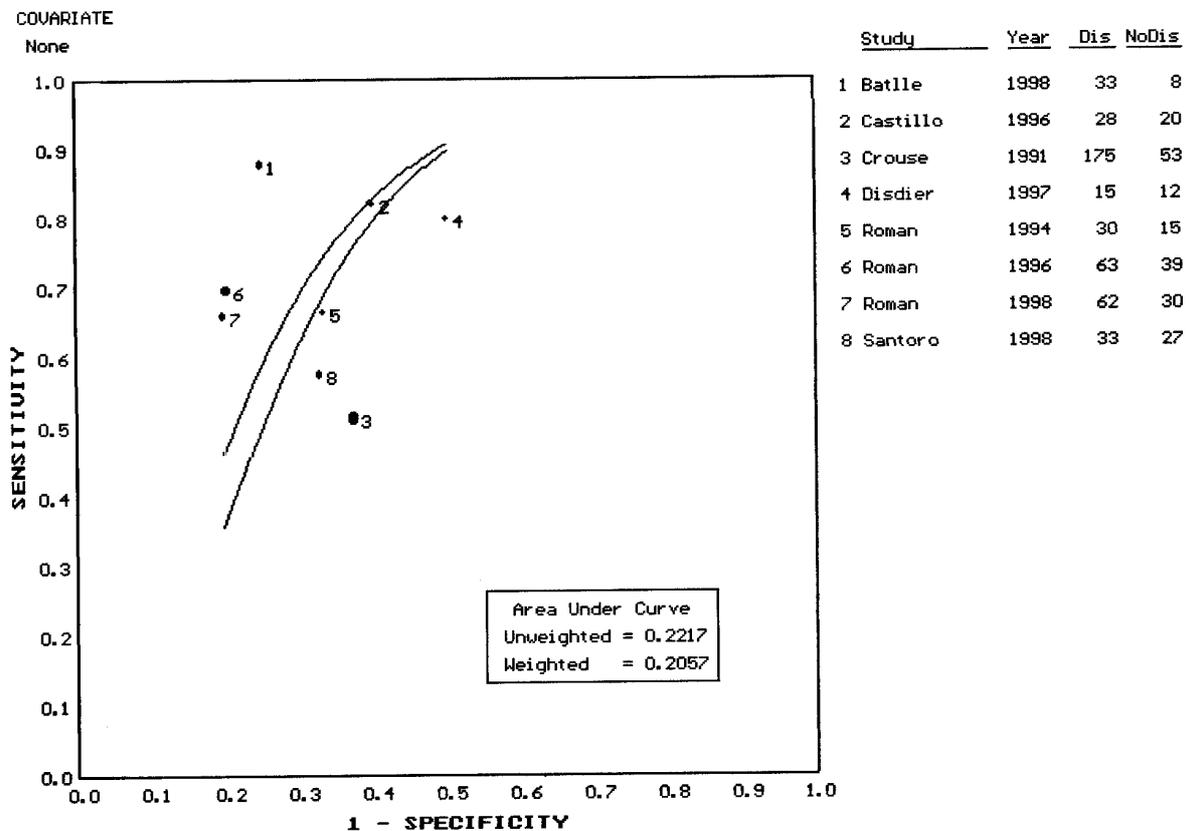


Abbildung 6: SROC-Kurve für die Meta-Analyse des Belastungs-EKGs

### Dobutamin-SPECT

Tabelle 40: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dobutamin-SPECT

Studie	Streßverfahren	N	Prävalenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensitivität	Spezifität
Battle 1998	Dobutamin SPECT	56	0,73	36	5	5	10	0,88	0,67
Di Bello 1996	Dobutamin SPECT	45	0,84	33	5	1	6	0,87	0,86
Roman 1995	Dobutamin SPECT	72	0,68	43	6	7	16	0,88	0,70
Roman 1998	Dobutamin SPECT	92	0,67	54	8	9	21	0,87	0,70
Santoro 1998	Dobutamin SPECT	60	0,55	30	3	5	22	0,91	0,81

Der Heterogenitätstest ergab hier für  $\chi^2$  einen Wert von 1,5 (N = 5), so daß von einer Homogenität der Studien auszugehen ist. Mittels der Meta-Analyse konnte hier eine Sensitivität von 88 % (95 %-CI: 83 %- 92 %) und eine Spezifität von 73 % (95 %-CI: 63 % - 81 %) im REM ermittelt werden. Aus den Ergebnissen folgt, daß die

Dobutamin-SPECT eine höhere Sensitivität, jedoch eine geringere Spezifität, als die Streßechokardiographie hat. Die Darstellung der Ergebnisse dieser Meta-Analyse in Form einer SROC-Kurve erfolgt in Abbildung 7.

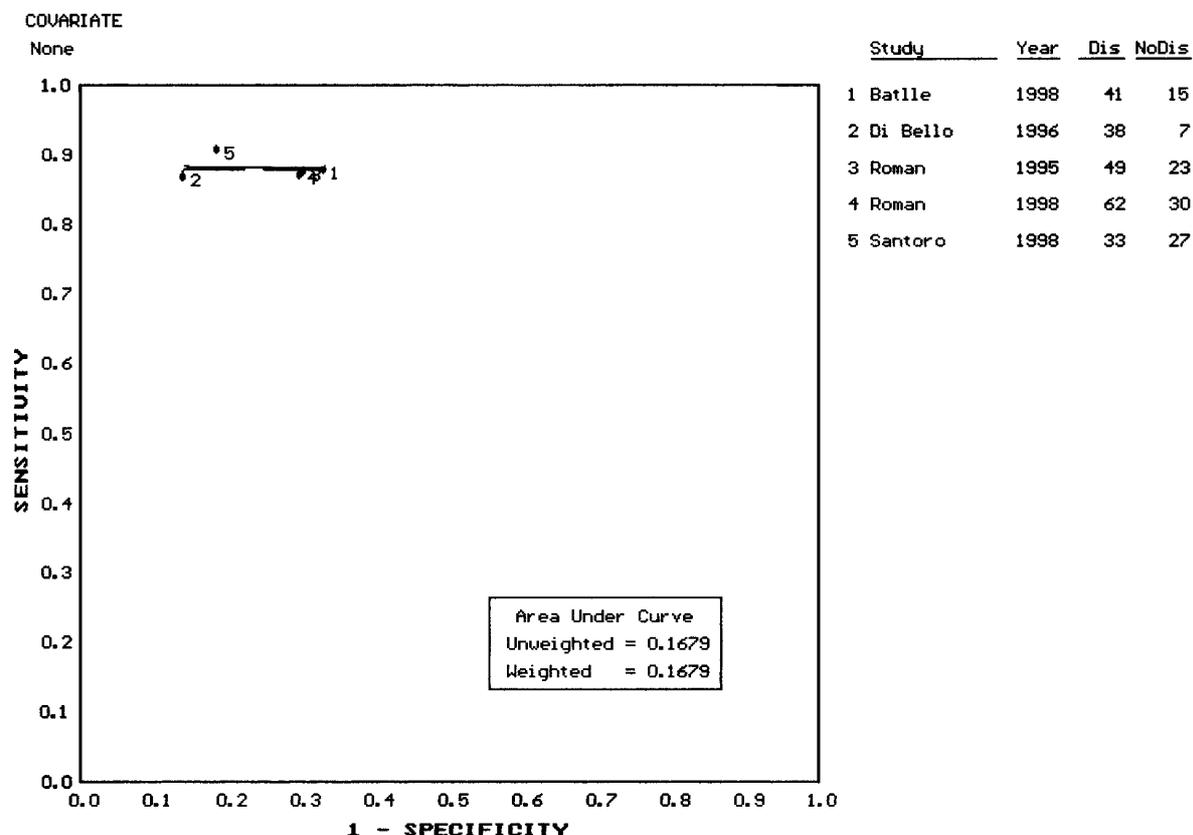


Abbildung 7: SROC-Kurve für die Meta-Analyse der Dobutamin-SPECT

### Dipyridamol-SPECT

Tabelle 41: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dipyridamol-SPECT

Studie	Streß- verfahren	N	Präva- lenz <sup>1</sup>	TP	FN	FP	TN	Sensi- tivität	Spezi- fität
Disdier 1997	Dipyridamol SPECT	40	0,50	17	3	7	13	0,85	0,65
Parodi 1999	Dipyridamol SPECT	101	0,79	63	17	2	19	0,79	0,90
Santoro 1998	Dipyridamol SPECT	60	0,55	32	1	3	24	0,97	0,89

Anhand des Heterogenitätstests konnte hier für  $\chi^2$  ein Wert von 5,1 (N = 3) ermittelt werden, was auf eine Homogenität der Studien hindeutet. Die Resultate der Meta-Analyse betragen bei der Dipyridamol-SPECT für die Sensitivität 86 % (95 %-CI: 70 % - 94 %) und für die Spezifität 83 % (95 %-CI: 61 % - 93 %) im REM. Die Ergebnisse der Meta-Analyse werden durch die SROC-Kurve in der Abbildung 8

veranschaulicht. Insgesamt scheint dieses Verfahren eine ähnliche Aussagekraft zu haben wie die Dobutamin-SPECT. Es fällt auf, daß bei den Ergebnissen der SPECT die Konfidenzintervalle im Vergleich zu denen der Streßechokardiographie ziemlich groß sind, was auf die geringere Anzahl der untersuchten Patienten in den berücksichtigten Studien zurückzuführen sein dürfte. Aus diesem Grund wären weitere Studien erforderlich, um die Bedeutung dieser verschiedenen Untersuchungsverfahren exakter ermitteln und vergleichen zu können.

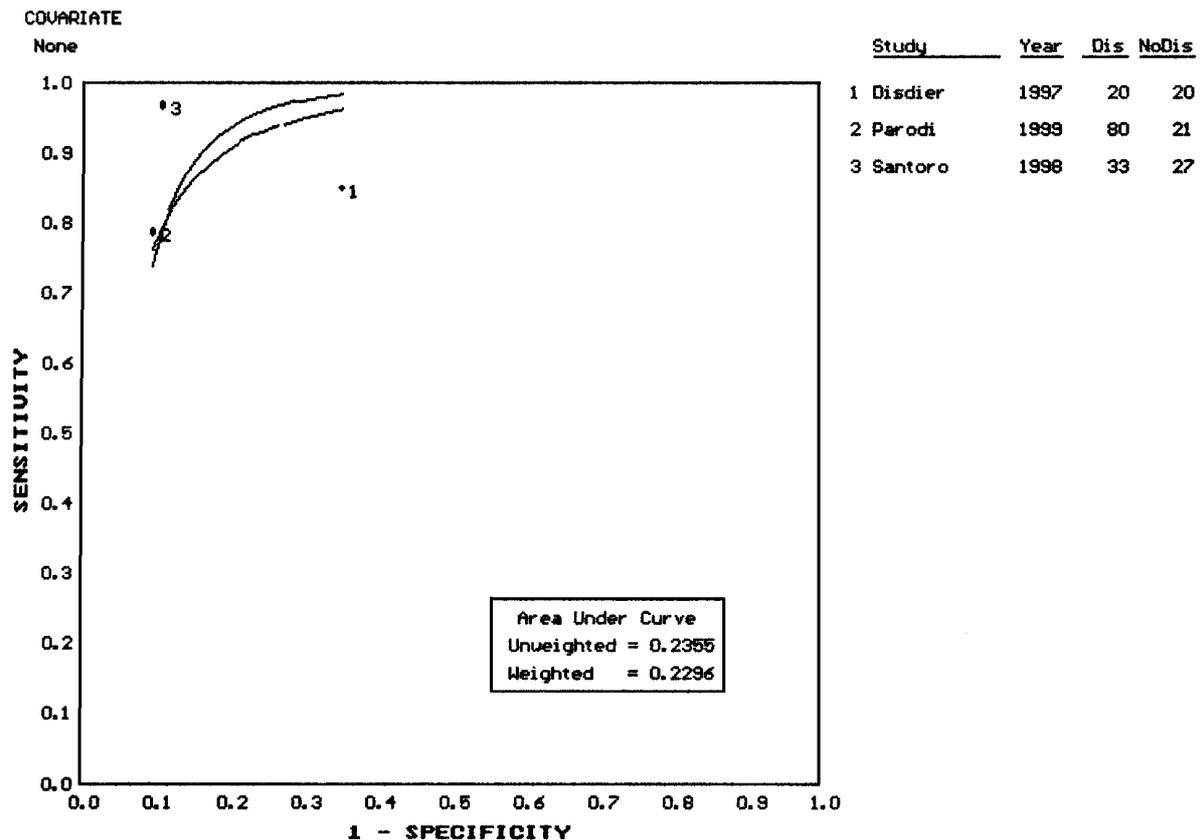


Abbildung 8: SROC-Kurve für die Meta-Analyse der Dipyridamol-SPECT

#### Anmerkung zu den Ergebnissen

Kritisch anzumerken ist an dieser Stelle, daß bei den Meta-Analysen alle 13 Arbeiten, auch wenn zum Teil die angiographischen Definitionen der KHK unterschiedlich waren (> 50 % bzw. > 70%), berücksichtigt wurden. Hier handelt es sich sicherlich um eine gewisse methodische Schwäche. Eine weitere Subgruppenanalyse erscheint jedoch aufgrund der sowieso schon geringen Studien- und Probandenanzahl nicht sehr sinnvoll. Man muß außerdem anfügen, daß es sich hier um einen systematischen Fehler handelt, da diese verschiedenen Definitionen bei allen Streßformen galten. Aus diesem Grund sind auch die Vergleiche der unterschiedlichen Belastungsformen, was das primäre Ziel dieser Metaanalysen ist, durchaus aussagekräftig.

### C.5.3 Vergleich der einzelnen Belastungstests

Bei dem Vergleich der einzelnen Untersuchungsverfahren ergaben sich im Fisher-Test überwiegend hochsignifikante Ergebnisse. Die einzelnen Werte für p werden in der Tabelle 42 aufgeführt.

*Tabelle 42: Vergleich der Belastungstests mit dem Fisher-Test*

Verglichene Untersuchungsverfahren	Vergleichsparameter	p
Dobutamin-Streßechokardiographie und Dobutamin-SPECT	Sensitivität	<0,0005
Dobutamin-Streßechokardiographie und Dobutamin-SPECT	Spezifität	<0,0005
Dobutamin-Streßechokardiographie und Belastungs-EKG	Sensitivität	<0,0005
Dobutamin-Streßechokardiographie und Belastungs-EKG	Spezifität	<0,0005
Dobutamin- und Dipyridamol-Streßechokardiographie	Sensitivität	0,035
Dobutamin- und Dipyridamol-Streßechokardiographie	Spezifität	0,011
Dipyridamol-Streßechokardiographie und Dipyridamol-SPECT	Sensitivität	0,477
Dipyridamol-Streßechokardiographie und Dipyridamol-SPECT	Spezifität	0,472
Dipyridamol-Streßechokardiographie und Belastungs-EKG	Sensitivität	<0,0005
Dipyridamol-Streßechokardiographie und Belastungs-EKG	Spezifität	<0,0005

Es zeigt sich, daß die SPECT bezüglich der Sensitivität sowohl der Streßechokardiographie als auch dem Belastungs-EKG überlegen ist. Die höchste Spezifität der verglichenen Untersuchungsverfahren hat dagegen die Streßechokardiographie, gefolgt von der SPECT und dem Belastungs-EKG. Bei dem Vergleich der beiden pharmakologischen Belastungsverfahren mit Dipyridamol und Dobutamin ergaben sich dagegen keine signifikanten Unterschiede. Hier kann aufgrund der Meta-Analyse insbesondere bei der Streßechokardiographie von nahezu gleichen Ergebnissen ausgegangen werden.

## C.6 Diskussion

Obwohl die Streßechokardiographie bereits 1979 zum erstenmal beschrieben wurde (Wann et al. 1979), hat sie sich erst seit Anfang der 90er-Jahre als diagnostisches Verfahren zunehmend durchsetzen können. Neben der Verbesserung der Bildauflösung, der Bildakquirierung durch Digitalisierung und der Einführung alternativer Streßinduktoren dürften seit der Aufnahme der Streßechokardiographie in die vertragsärztliche Versorgung 1996 nicht zuletzt auch ökonomische Anreize für diese Entwicklung verantwortlich sein.

Die Hauptindikation der Streßechokardiographie in der klinischen Praxis ist der Einsatz in der Stufendiagnostik der KHK bei symptomatischen Patienten. Des weiteren wird dieses Verfahren aber auch für andere Indikationen wie z.B. der Evaluierung vor einer PTCA zur Identifizierung kritischer Läsionen, der Prognoseeinschätzung bei Patienten nach einem Myokardinfarkt, der Evaluierung nach einer PTCA und ACVB-Operationen bei symptomatischen Patienten oder der Evaluierung der globalen Ventrikelfunktion unter Belastung vorgeschlagen (ACC, 1997). Das Verfahren kann als klinisch erprobt angesehen werden, die Nebenwirkungen und Kontraindikationen, insbesondere unter pharmakologischer Belastung, sind bekannt und beschrieben.

In der Stufendiagnostik der KHK spielen als diagnostische Verfahren insbesondere das Belastungs-EKG, die Perfusionsszintigraphie und die Koronarangiographie eine zentrale Rolle. Daneben finden bei speziellen Fragestellungen die PET, die MRT und die EBCT Verwendung.

Welchen Stellenwert die Streßechokardiographie in diesem Kontext einnehmen soll, ist relativ unklar. Die Frage ist, ob die Streßechokardiographie eines der genannten Verfahren zumindest bei speziellen Fragestellungen ersetzen kann oder zusätzlich zu den etablierten und gebräuchlichen Verfahren eingesetzt werden sollte. Da die PET, die MRT und die EBCT wegen der hohen Kosten und der nur eingeschränkten Verfügbarkeit nicht als Routineverfahren in der Klinik verwendet werden, wird auf einen Vergleich mit diesen Verfahren verzichtet.

Trotz der zum Teil recht unterschiedlichen Ergebnisse der berücksichtigten Studien, was unter anderem auf die unterschiedliche Medikation der Patienten, verschiedene Streßprotokolle und den unterschiedlichen Zeitpunkt der Durchführung der Echokardiographie (bei oder nach Belastung) zurückzuführen sein dürfte, wird von keinem der Autoren aufgrund der Untersuchungsergebnisse ein Ersatz der Koronarangiographie durch die Streßechokardiographie in Erwägung gezogen. Auch nach Durchsicht zahlreicher anderer Studien bezüglich der Streßechokardiographie scheint außer Frage zu stehen, daß in näherer Zukunft die Koronarangiographie der Goldstandard in der Diagnostik der KHK bleiben wird, da bei diesem Untersuchungsverfahren mit gewissen Einschränkungen direkt die Morphologie

beurteilt werden kann. Der Nachteil der Koronarangiographie besteht jedoch in der Invasivität, so daß ein Bedarf an nicht-invasiven Untersuchungsverfahren besteht, mit denen eine KHK nachgewiesen oder ausgeschlossen werden kann. Außerdem kann mit dieser Methode zwar die Koronarmorphologie ziemlich genau beurteilt werden, eine Aussage über poststenotische Ischämien kann jedoch nicht gemacht werden. Dementsprechend sollten zur Beurteilung der funktionellen Relevanz einer Stenose andere funktionsdiagnostische Verfahren eingesetzt werden (siehe C.2.3 Der Goldstandard).

Während bereits die planare TI-201-Szintigraphie eine hohe Sensitivität und Spezifität aufwies, konnte die Genauigkeit in der Diagnostik der KHK durch die Einführung der SPECT-Technik noch verbessert werden (Fintel et al. 1989). Beim Vergleich der Streßechokardiographie mit der Myokardszintigraphie wurde bislang überwiegend von einer ähnlichen Sensitivität für den Nachweis einer KHK berichtet. In verschiedenen Studien sind nur diskrete Unterschiede festgestellt worden, die jedoch meistens - wie auch in dieser Arbeit - zu Gunsten der SPECT ausfielen (Quinones et al. 1992; Salustri et al. 1992). Die höhere Sensitivität könnte auf die schnelle Erholung bestimmter kleiner Myokardbezirke von belastungsinduzierten WBS zurückzuführen sein. Interessanterweise soll es sich bei den nur mit der Perfusionsszintigraphie darstellbaren Ischämien in 90 % um Ischämien inferiorer oder posterolateraler Myokardareale handeln, was durch eine schwierige Darstellbarkeit dieser Regionen bedingt sein könnte (Salustri et al. 1991). Außerdem ist aufgrund der Ischämiekaskade zu vermuten, daß mit der Perfusionsszintigraphie schon Ischämien dargestellt werden können, die noch keine WBS verursachen und demnach noch nicht echokardiographisch nachweisbar sind. Auf diese Weise könnte auch die bessere Erfassung geringgradiger Stenosen und koronarer Ein-Gefäßerkrankungen erklärt werden (Hoffmann<sup>2</sup> et al. 1996; Quinones et al. 1992). Eine höhere Sensitivität der myokardialen Perfusionsszintigraphie wird außerdem vor allem bei Patienten mit einem für die Echokardiographie ungeeigneten Habitus wie bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung beschrieben (Quinones et al. 1992; Herman et al. 1993). Daneben soll die Differenzierung von in Ruhe bereits bestehenden Veränderungen (Narbengewebe) und den streßinduzierten Veränderungen szintigraphisch besser möglich sein, wohingegen bei der Streßechokardiographie von einer höheren Spezifität berichtet wird. Die niedrigere Spezifität der Perfusionsszintigraphie dürfte dadurch bedingt sein, daß mit diesem Untersuchungsverfahren zwar Zustände einer myokardialen Fehlperfusion erkannt werden, diese aber nicht Folge einer myokardialen Ischämie sein müssen. Auf diese Weise kommt es zu einer höheren Zahl positiver Perfusionsszintigrammbefunde (Hecht<sup>2</sup> et al. 1993; Hoffmann<sup>2</sup> et al. 1996; Quinones et al. 1992). Ein weiterer Nachteil der Myokardszintigraphie ist, daß es bei dieser Untersuchung bislang nicht möglich ist, Aussagen zur Ischämieschwelle zu machen, die zur Beurteilung der Belastung kardiologischer Patienten und besonders bei gutachterlichen und sozialmedizinischen Beurteilungen von großer Bedeutung ist (Haug, 1998).

Als Vorteil der Streßechokardiographie gegenüber anderen Diagnoseverfahren wie der Szintigraphie oder der Angiographie werden vor allem die relativ niedrigen Kosten angesehen. Der durchschnittliche Preis dieser Geräte ist geringer als der von zum Beispiel SPECT-Kamera-Systemen. Außerdem ist der Aufwand für die Qualitätskontrolle minimal (Geleijnse et al. 1997). Daneben ist insbesondere die Vielseitigkeit dieses Untersuchungsverfahrens zu nennen. Einerseits kann die pharmakologische Belastung wegen der ubiquitären Verfügbarkeit auch am Patientenbett durchgeführt werden, andererseits können bei der Streßechokardiographie auch andere Ursachen thorakaler Beschwerden wie ein Perikarderguß, eine Aortendissektion, eine Aortenstenose, ein Mitralklappenprolaps und eine hypertrophische Kardiomyopathie nachgewiesen werden. Weitere Vorteile der Belastungsechokardiographie sind die schnelle Verfügbarkeit der Ergebnisse, die fehlende Strahlenbelastung der Patienten und des Personals sowie die fehlende Umweltbelastung. Bei der körperlichen Belastungsechokardiographie kommt es außerdem zu keinen Nebenwirkungen (z.B. durch Kontrastmittel). Ein bedeutender Nachteil der Streßechokardiographie ist derzeit jedoch noch - wie weiter unten erläutert - die erfahrungsabhängige und subjektive Beurteilung (Pellikka et al. 1995; Roger et al. 1995).

Das Belastungs-EKG stellt wegen seiner relativ einfachen und preiswerten Durchführung, Dokumentation und Auswertung die Grundlage der Ischämiediagnostik dar. Voraussetzung dieser Untersuchung ist jedoch die körperliche Belastbarkeit der Patienten. Außerdem wird bei diesem Untersuchungsverfahren von einigen gravierenden Limitationen wie die niedrige Sensitivität vor allem bei koronaren Ein-Gefäßerkrankungen, falsch-positive Befunde bei Frauen mittleren Alters und die schlechte Zuordnung zu Perfusionsterritorien berichtet (Flachskampf & Lethen, 1997; Ryan et al. 1988). Die im Vergleich zur Szintigraphie und zur Streßechokardiographie verminderte Sensitivität dürfte vor allem darauf zurückzuführen sein, daß eine Ischämie mit diesen Untersuchungsverfahren vor den EKG-Veränderungen nachweisbar ist (Wohlgelernter et al. 1986). Auch andere Situationen, in denen mit der Ergometrie keine klare Aussage gemacht werden kann, sind denkbar. So wäre ein Ischämienachweis oder -ausschluß bei Patienten mit typischer Angina pectoris ohne eine ST-Streckensenkung oder bei Patienten mit einer ST-Streckensenkung ohne Angina pectoris, beispielsweise bei Diabetes mellitus mit stummen Infarkten, wünschenswert. Demnach besteht ein Bedarf an ergänzenden diagnostischen Verfahren sowohl zum Nachweis als auch zum Ausschluß einer KHK vor allem in den Fällen, in denen ein Belastungs-EKG nicht auswertbar oder aussagekräftig ist oder eine begründeter Verdacht auf eine KHK trotz negativem Belastungs-EKG fortbesteht.

Hierbei scheinen die Streßechokardiographie und die Perfusionsszintigraphie (MIBI-SPECT) als gleichwertige Alternativen zur Verfügung zu stehen (Flachskampf & Lethen, 1997). Da diese beiden Untersuchungen eine sehr ähnliche Aussagekraft in der Diagnostik der KHK haben, sollte die Entscheidung zwischen diesen beiden Verfahren von der Erfahrung der Untersucher, der Verfügbarkeit des

Untersuchungsverfahrens, den Kosten und von speziellen Fragestellungen abhängig gemacht werden (Pellikka, 1997). Denkbar wäre außerdem, daß man die Perfusionsszintigraphie wegen der höheren Sensitivität in der Ausschlußdiagnostik und die Streßechokardiographie wegen der höheren Spezifität in der Nachweisdiagnostik bevorzugt.

In der Meta-Analyse von Fleischmann et al. (Fleischmann et al. 1998), in der Patienten mit einer KHK eingeschlossen wurden, wurden die Streßechokardiographie und die SPECT bei körperlicher Belastung verglichen. Hier zeigte sich – wie auch in dieser Arbeit – eine diskret höhere Sensitivität bei der SPECT und eine höhere Spezifität bei der Streßechokardiographie.

In der Meta-Analyse von Kwok et al. (Kwok et al. 1999) wurde dagegen für die Thallium-Perfusionsszintigraphie nicht nur von einer niedrigeren Spezifität, sondern auch von einer geringeren Sensitivität im Vergleich zur Streßechokardiographie berichtet. Dies könnte dadurch bedingt sein, daß im Gegensatz zu den Studien jener Meta-Analyse in allen berücksichtigten Studien dieser Arbeit die SPECT-Technik und unter anderem Technetium eingesetzt wurde. In der Meta-Analyse von Kwok et al., in der ebenfalls Patienten mit einer KHK nicht ausgeschlossen wurden, wurden außerdem lediglich die Sensitivität und die Spezifität von Frauen bestimmt und ausschließlich Studien, in denen eine physikalische Belastung durchgeführt wurde, ausgewählt.

Es wird deutlich, daß sich das Einsatzgebiet der Streßechokardiographie mit dem der Myokardszintigraphie in der Stufendiagnostik der KHK überschneidet. Das Belastungs-EKG und die Koronarangiographie kann die Streßechokardiographie dagegen nicht in ihrer diagnostischen Bedeutung ersetzen. Aus diesem Grund wird sie hier lediglich als ergänzendes diagnostisches Verfahren eingesetzt. Eine Möglichkeit, wie die Streßechokardiographie in den klinischen Kontext eingeordnet werden könnte, ist in der Abbildung 9 dargestellt. Demnach ist die Durchführung einer Streßechokardiographie in den Fällen indiziert, in denen die Patienten nicht ausreichend belastbar sind oder sich ein nicht-interpretierbares Belastungs-EKG ergibt.

Unklar ist noch, ob das Verfahren eher als Nachweistest oder als Ausschlußtest eingesetzt werden sollte. Eine Ausschlußdiagnostik wird bei nur vage vermuteten Erkrankungen (bei niedriger A-priori-Wahrscheinlichkeit) durchgeführt. Hier wird ein Test mit einer hohen Sensitivität verwendet. Eine Nachweisdiagnostik wird dagegen durchgeführt, wenn bei einer vermuteten Erkrankung (bei einer hohen A-priori-Wahrscheinlichkeit) ein sicherer positiver Nachweis benötigt wird. In diesem Fall sollte der Test eine hohe Spezifität aufweisen (Tillil & Richter, 1991).

Die Sensitivitäten und Spezifitäten sind zwar gemäß ihrer Definition von der Prävalenz unabhängig und charakterisieren einen diagnostischen Test eindeutig, sie sind jedoch nicht konstante Eigenschaften eines Tests. Sie sind vielmehr

populationsabhängig (Richter & Lange, 1997). Es sind eine ganze Reihe von Faktoren bekannt, die die Spezifität der Streßechokardiographie unabhängig von der Belastungsform beeinflussen können. Genannt seien eine nichtischämische Kardiomyopathie, ein ventrikulärer Schrittmacher, ein Linksschenkelblock, ein Präexzitationssyndrom, postoperative anomale Septumbewegungen, Ruhe-WBS, ein starker Anstieg der Nachlast unter Belastung, eine schlechte Bildqualität und die Einnahme von Digitalis-Präparaten (Armstrong, 1997; Hoffmann et al. 1996). Faktoren, die die Sensitivität beeinflussen, sind das Vorliegen einer Ein-Gefäßerkrankung, mäßiggradige Stenosen der Koronararterien, eine fehlende Ausbelastung, Ruhe-WBS, eine schnelle Erholung der Wandbewegungen nach Belastungsende und vor Bildakquisition, eine schlechte Bildqualität sowie die Einnahme von Digitalis-Präparaten, Kalziumkanalblockern und Betarezeptorenblockern (Armstrong, 1997; Hoffmann et al. 1996; Quinones et al. 1992).

An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, daß Veränderungen der Sensitivität und der Spezifität sich praktisch immer gegenläufig verhalten. Es ist daher nicht zulässig, Sensitivitäten und Spezifitäten jeweils aus besonders „günstigen“ Studiensituationen zu selektieren, ohne den jeweiligen komplementären Parameter aus der gleichen Studie zu berücksichtigen.

Ein weiterer wichtiger Faktor, der die Güte des Verfahrens beeinflusst, ist die subjektive Komponente bei der Beurteilung der Echokardiogramme. So ist die Erfolgsrate der Streßechokardiographie deutlich abhängig von der Erfahrung des Untersuchers, was insbesondere bei eingeschränkter Schallbarkeit der Patienten gilt. Dennoch scheint der Einfluß der Subjektivität auch durch hohe Anforderungen an die Qualifikation der Untersucher nicht wesentlich gemindert zu werden. Dies wird besonders in der Studie von Hoffmann et al. (Hoffmann et al. 1996) deutlich, die sich auf einen Vergleich „erfahrener“ Zentren bezieht und trotzdem eine sehr hohe Interobserver-Variabilität erkennen ließ. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß es bei dieser Studie keine Standardisierung der Befunderstellung gab und alle untersuchten Patienten, also auch diejenigen mit schlechtester Bildqualität und inadäquater Belastung, bei der Auswertung miteinbezogen wurden.

Aufgrund solcher Erfahrungen wird in der letzten Zeit eine zunehmende Standardisierung der Streßechokardiographie gefordert, indem beispielsweise Streßprotokolle definiert werden, die vergleichbare Dosierungen der Pharmaka beinhalten und bei denen ein vergleichbares Streßniveau erzielt werden soll. In der Ultraschall-Vereinbarung gemäß § 135 Abs. 2 des V. Sozialgesetzbuches (SGB) zur Durchführung von Untersuchungen in der Ultraschalldiagnostik, ergänzt um die Nr. 6.3 „Belastungsechokardiographie“, wurde festgelegt, daß die Belastungsechokardiographie in der vertragsärztlichen Versorgung nur abgerechnet werden kann, wenn der Vertragsarzt gegenüber der zuständigen Stelle der Kassenärztlichen Vereinigung den Nachweis über 100 Streßechokardiographie-Untersuchungen unter Anleitung eines qualifizierten Ausbilders führen kann. Zusätzlich wird von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Erbel et al. 1997) die selbständige Durchführung von

100 Streßechokardiographien pro Jahr empfohlen. Wenn die Streßechokardiographie jedoch lediglich in den oben genannten Ausnahmefällen das Belastungs-EKG ersetzen soll, dürfte es für viele Ärzte schwierig sein, diese Fallzahl zu erreichen und somit die erforderliche Qualität der Untersuchung zu gewährleisten.

Um außerdem dieses Untersuchungsverfahren weniger untersucherabhängig zu machen, wurden in den letzten Jahren Techniken wie die Color Kinesis, die Gewebe-Doppler-Echokardiographie, die Kontrastechokardiographie und die akustische Quantifizierung entwickelt. Von diesen Verfahren, deren definitiver Nutzen zur Zeit noch nicht endgültig abgeschätzt werden kann, wird erhofft, daß sie in Zukunft aufgrund einer genaueren quantitativen Befunderstellung und einer besseren Reproduzierbarkeit der Ergebnisse den zur Zeit noch beeinträchtigenden Faktor der Subjektivität ausschalten oder zumindest reduzieren können.

Bei einem Einsatz der Streßechokardiographie, der über die Indikationen, wie sie in der Abbildung 9 dargestellt sind, hinausgeht, sollte im voraus geklärt werden, welche zusätzlichen Informationen der eingesetzte diagnostische Test liefert. Nach dem Theorem von Bayes ist die Aussagekraft, d.h. der prädiktive Wert eines diagnostischen Tests, nicht nur von der Spezifität und der Sensitivität des Tests abhängig, sondern auch von der Wahrscheinlichkeit vor dem Test, daß eine bestimmte Erkrankung vorliegt oder nicht vorliegt (Patterson & Horowitz, 1989). Diese A-priori-Wahrscheinlichkeit, auch Prätestwahrscheinlichkeit oder Prävalenz genannt, ist also neben der Sensitivität und der Spezifität die entscheidende Größe für den sogenannten prädiktiven Wert, der allein Auskunft über die Krankheitswahrscheinlichkeit bei einem positiven Testergebnis liefert. Je besser der Test ist, desto größer wird das Inkrement zwischen Prävalenz und prädiktivem Wert, aber auch bei sehr guten Testparametern bleibt der prädiktive Wert von der Prävalenz abhängig (Richter & Lange, 1997).

Bei der Beurteilung von Tests wird sehr häufig ein Übertragungsfehler derart gemacht, daß der Test in speziellen Patientenkollektiven mit einer hohen Prävalenz der Erkrankung evaluiert wird und dabei befriedigende prädiktive Werte zeigt. Wird ein solcher Test dann auf Situationen mit einer sehr niedrigen Prävalenz, im Extremfall auf eine Screeningsituation bei Gesunden, übertragen, ist der prädiktive Wert häufig nur noch so gering, daß sich eine Testanwendung nicht mehr rechtfertigt.

Wenn man nach den Ergebnissen dieser Arbeit davon ausgeht, daß die Sensitivität der Streßechokardiographie bei etwa 75 % und die Spezifität bei etwa 90 % liegen, ergeben sich bei einer Prävalenz von 50 %, ein Wert der größenordnungsmäßig vielen Studien zugrundelag, ein positiver prädiktiver Wert von 88 % und ein negativer prädiktiver Wert von 78 %. Diese Werte verdeutlichen, daß die Streßechokardiographie möglicherweise im Rahmen der Patientenbetreuung durchaus eine gewisse Rolle spielen könnte.

Ganz anders ist die Situation jedoch bei niedrigen Prävalenzen. Würde der Test in einer Population mit überwiegend Gesunden und einer Krankheitsprävalenz von nur 5 % angewandt, dann würde der positive prädiktive Wert 28 % betragen, was für die klinische Entscheidungsfindung nur sehr eingeschränkt brauchbar ist. Der negative prädiktive Wert bei negativem Testausfall wäre in dieser Situation etwa 99 %. Ein solcher Wert klingt zwar relativ beeindruckend, muß aber in Relation zur Prättestwahrscheinlichkeit betrachtet werden, die hier bereits 95 % betrug (aus der Prävalenz = Krankheitswahrscheinlichkeit von 5 % ergibt sich eine „Gesundheitswahrscheinlichkeit“ von 95 %). Je breiter der Test angewandt wird und je mehr die Indikation auf den Bereich von „Suchtests“ in der Praxis erweitert wird, desto geringer wird die Aussagekraft des Tests. Es kann nicht genug betont werden, wie entscheidend die Zusammensetzung des Ausgangskollektivs, also die A-priori-Wahrscheinlichkeit, für den inkrementalen Wert der Belastungsuntersuchung ist (Koch & vom Dahl, 1998). In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, daß die Prävalenz der KHK große Unterschiede zwischen einzelnen Ländern aufweist (s. Tabellen 1 und 2), so daß sich also die A-priori-Wahrscheinlichkeiten ebenfalls erheblich unterscheiden. Dies ist bei der Übertragung ausländischer Ergebnisse auf deutsche Verhältnisse unbedingt zu beachten.

Tests mit Sensitivitäten und Spezifitäten in der genannten Größenordnung sind zwar als Ausschlußtest nur bedingt geeignet, ein Einsatz als Nachweistest scheint jedoch je nach A-priori-Wahrscheinlichkeit durchaus berechtigt zu sein.

Der Vergleich der verschiedenen Belastungsformen bei der Streßechokardiographie untereinander zeigt in den berücksichtigten Studien sehr ähnliche Ergebnisse. Insbesondere die Untersuchungen mit Dobutamin und Dipyridamol scheinen eine nahezu identische Aussagekraft zu haben. Dies konnte bereits in einer vorangegangenen Meta-Analyse demonstriert werden, in der jedoch auch Patienten mit einer KHK berücksichtigt wurden (Pingitore & Picano, 1996). Die aufgrund der Ergebnisse zu vermutende etwas höhere Spezifität bei der pharmakologischen gegenüber der physikalischen Belastung könnte auf die bessere Bildqualität zurückzuführen sein, die durch die fehlenden Atem- und Bewegungsartefakte bedingt sein könnte. Demgegenüber stehen jedoch zahlreiche Vorteile der körperlichen Belastung wie der geringere zeitliche und apparative Aufwand, die Vermeidung von Kosten für Pharmaka und Applikationsmaterialien, das Fehlen unerwünschter Nebenwirkungen und zusätzlicher medikamentenabhängiger Kontraindikationen sowie die Vergleichbarkeit dieser Streßform mit Alltagsbelastungen. Um einen aussagekräftigen Vergleich der pharmakologischen und der physikalischen Belastungsform bezüglich des Stellenwertes in der Diagnostik der KHK durchführen zu können, werden noch weitere Studien mit größeren Studienpopulationen benötigt, in denen diese beiden Verfahren direkt miteinander verglichen werden. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit ist zu empfehlen, daß die Belastungsform und die echokardiographische Methode vor allem von der Beschallbarkeit und der Belastbarkeit des Patienten abhängig gemacht werden sollten. Wenn beide gut sind, sollte eine transthorakale Echokardiographie mit einer körperlichen Belastung

bevorzugt werden. Bei mäßiger Beschallbarkeit und mäßiger Belastbarkeit dürfte die pharmakologische transthorakale Streßechokardiographie zu den besten Resultaten führen. Bei schlechter Beschallbarkeit und mäßiger oder schlechter Belastbarkeit wird von Bischoff (Bischoff, 1997) dagegen die Durchführung einer transösophagealen Streßechokardiographie mit pharmakologischer Stimulation empfohlen, wobei die transösophageale Belastungsform nach Meinung vieler anderer Autoren heute nur noch eine historische Bedeutung hat.

Interessant wäre auch gewesen, aufgrund der analysierten Studien verschiedene Patientengruppen zu charakterisieren, die von diesem Untersuchungsverfahren besonders profitieren. Lediglich zwei der einbezogenen Studien befassen sich jedoch ausschließlich mit einem bestimmten Patientenkollektiv. Während bei Castillo et al. nur Patienten mit einer arteriellen Hypertonie berücksichtigt wurden, untersuchten Disdier et al. ausschließlich Frauen.

In der Studie von Castillo et al. hat die Dobutamin-Streßechokardiographie bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie eine Spezifität von 100 %, wohingegen Disdier et al. in ihrer Studie bei der Dipyridamol-Streßechokardiographie von einer Spezifität von 100 % berichten.

Dies läßt vermuten, daß bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie vor allem die Dobutamin-Streßechokardiographie eingesetzt, wohingegen bei Frauen die Dipyridamol-Streßechokardiographie bevorzugt werden sollte. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, daß in beiden Studien lediglich kleine Patientenkollektive untersucht wurden, wodurch eine große Gefahr besteht, durch die Verringerung der verfügbaren Daten zu falschen Schlüssen zu kommen. Dies sollte generell bei der Interpretation von Informationen aus Subgruppen berücksichtigt werden. Aus diesem Grund sollten solche Vermutungen zunächst in weiteren Studien mit größeren Patientenkollektiven überprüft werden, bevor diesbezüglich eine allgemeine Aussage getroffen werden kann.

In den anderen berücksichtigten Studien wurden entweder keine weiteren Angaben über die Begleiterkrankungen der Patienten gemacht, oder die einzelnen Ergebnisse der Patienten bestimmter Patientengruppen wurden nicht geliefert, weshalb auf die Durchführung einer Subgruppen-Analyse verzichtet wurde.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Streßechokardiographie kein Routineverfahren zur Primärdiagnostik der KHK in Populationen mit einer niedrigen Prävalenz ist. Insbesondere zum Nachweis einer KHK ist der Einsatz der Streßechokardiographie je nach A-priori-Wahrscheinlichkeit jedoch in den Fällen gerechtfertigt, in denen ein Belastungs-EKG nicht auswertbar oder aussagekräftig ist oder trotz eines negativen Belastungs-EKGs ein begründeter Verdacht auf eine KHK fortbesteht. In diesen Fällen könnte jedoch auch eine Perfusionsszintigraphie durchgeführt werden, die eine ähnliche Genauigkeit in der Primärdiagnostik der KHK aufweist wie die Streßechokardiographie. Die Entscheidung, welches der beiden

Verfahren angewendet wird, sollte schließlich von der speziellen Fragestellung und dem Untersucher abhängig gemacht werden. Die Wahl der Belastungsform sollte sich nach der Belastbarkeit des Patienten richten.

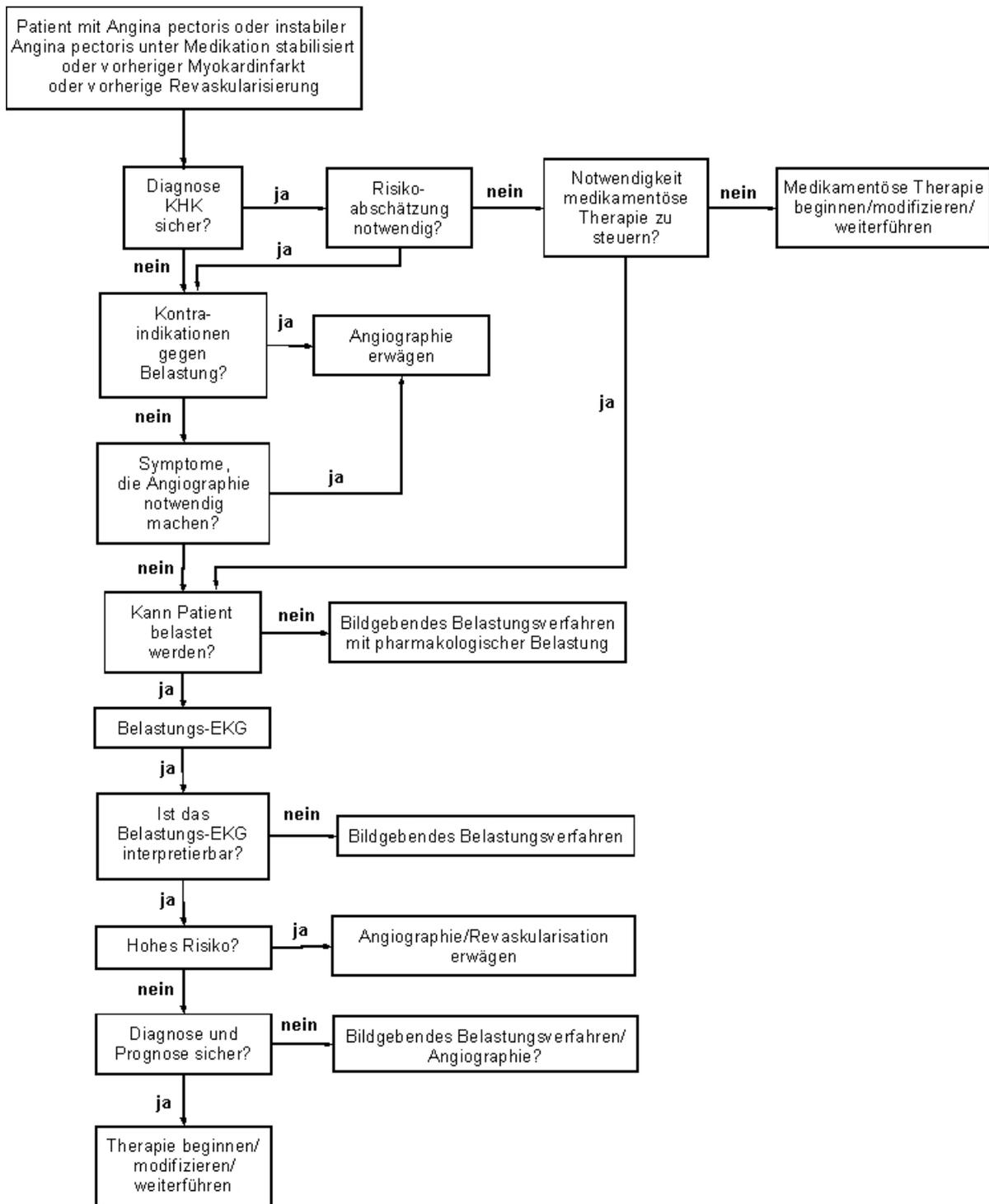


Abbildung 9: Klinischer Kontext der nicht-invasiven Belastungsverfahren zur Diagnose der koronaren Herzkrankheit (ACC, 1997)

## C.7 Schlußfolgerungen

Der Einsatz der Streßechokardiographie ist in der Primärdiagnostik der KHK vor allem in den klinischen Situationen gerechtfertigt, in denen ein Belastungs-EKG entweder nicht auswertbar oder aussagekräftig ist, die Patienten nicht ausreichend belastbar sind oder trotz eines negativen Belastungs-EKGs ein begründeter Verdacht auf eine KHK fortbesteht.

Die Streßechokardiographie ist kein Routineverfahren in Populationen mit einer niedrigen Prävalenz.

Sie kann in der Stufendiagnostik der KHK weder das Belastungs-EKG wegen der einfachen und preiswerten Durchführung noch die Koronarangiographie, mit der direkt die Morphologie beurteilt werden kann, ersetzen.

Da sich die Indikationen für die Streßechokardiographie mit denen der SPECT deutlich überschneiden und auch die diagnostische Wertigkeit dieser beiden Belastungstests durchaus vergleichbar ist, sollte die Entscheidung zwischen diesen Verfahren von der Erfahrung der Untersucher, der Verfügbarkeit des Untersuchungsverfahrens, den Kosten und speziellen Fragestellungen abhängig gemacht werden. Denkbar wäre außerdem, daß man die Perfusionsszintigraphie wegen der höheren Sensitivität in der Ausschlußdiagnostik und die Streßechokardiographie wegen der höheren Spezifität in der Nachweisdiagnostik bevorzugt.

Während demnach der Einsatz als ergänzendes diagnostisches Verfahren je nach A-priori-Wahrscheinlichkeit gerechtfertigt ist, wenn eine KHK nachgewiesen werden soll, ist wegen der Sensitivität von 75 % der Einsatz dieses Verfahrens als Ausschlußtest nur von untergeordneter Bedeutung.

Der Vergleich der verschiedenen Belastungsformen bei der Streßechokardiographie untereinander zeigt in den berücksichtigten Studien sehr ähnliche Ergebnisse. Insbesondere die Untersuchungen mit Dobutamin und Dipyridamol scheinen eine nahezu identische Aussagekraft zu haben. Die aufgrund der Ergebnisse zu vermutende etwas höhere Spezifität bei der pharmakologischen gegenüber der physikalischen Belastung könnte auf die bessere Bildqualität zurückzuführen sein, die durch die fehlenden Atem- und Bewegungsartefakte bedingt sein dürfte. Demgegenüber stehen jedoch zahlreiche Vorteile der körperlichen Belastung wie der geringere zeitliche und apparative Aufwand, die Vermeidung von Kosten für Pharmaka und Applikationsmaterialien, das Fehlen unerwünschter Nebenwirkungen und zusätzlicher medikamentenabhängiger Kontraindikationen sowie die Vergleichbarkeit dieser Streßform mit Alltagsbelastungen. Aus diesem Grund sollte die Belastungsform von der Belastbarkeit des Patienten abhängig gemacht werden.

## C.8 Literatur

### C.8.1 Literatur allgemein

1. ACC, Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing) ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. *Circulation*. 96: 345-354, 1997.
2. Aldrich HR, Reichek N. Stress echocardiography. *Curr Opin Cardiol*. 8: 978-987, 1993.
3. Allen MR, Pellikka PA, Villarraga HR, Klarich KW, Foley DA, Mulvagh SL, Seward JB. Harmonic imaging: echocardiographic enhanced contrast intensity and duration. *Int J Card Imaging*. 15: 215-220, 1999.
4. Armstrong WF, O'Donnell J, Dillon JC, McHenry PL, Morris SN, Feigenbaum H. Complementary value of two-dimensional exercise echocardiography to routine treadmill exercise testing. *Ann Int Med*. 105: 829-835, 1986.
5. Armstrong WF. Treadmill exercise echocardiography: methodology and clinical role. *Eur Heart J*. 18 (Supplement D): D2-D8, 1997.
6. Armstrong (2) WF. Stress echocardiography: Introduction, history, and methods. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 39(6): 499-522, 1997.
7. ASC, American Society of Echocardiography: Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2: 358-367, 1989.
8. ASC, Report from the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards. Identification of myocardial wall segments. November 1992.
9. ATC, Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 308: 81-106, 1994.
10. Attenhofer C, Ritter M, Jenni R. Stress echocardiography: development and significance. *Schw Med Wschr*. 124(34): 1467-1478, 1994.
11. The Bari Investigators: Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel diseases. *N Engl J Med*. 335: 217-223, 1996.
12. Bischoff A. Streßechokardiographie optimiert die nicht-invasive KHK-Diagnostik. *Medizin Forum aktuell. Beilage in Herz*. 22: 1-4, 1997.
13. Breuer HWM. Streßechokardiographie - Indikationen, Methodik, Relevanz. *Dtsch Med Wschr*. 122: 409-412, 1997.
14. Cerqueira MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenosine Multicenter Trial

- adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenosine Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol.* 23: 384-389, 1994.
15. Cigarroa CG, DeFilippi CR, Brickner ME, Alvarez LG, Wait MA, Grayburn PA. Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularisation. *Circulation.* 88: 430-436, 1993.
  16. Classen M, Diehl V, Kochsiek K. *Innere Medizin.* Urban & Schwarzenberg, München. 953-986, 1993.
  17. Cox J, Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris: is it time for refinement? *Ann Intern Med.* 117(8): 677-683, 1992.
  18. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med.* 300: 1350-1358, 1979.
  19. Erbel R, Kneissl GD, Schweizer P, Lambertz HJ, Engberding R. Qualitäts-leitlinien in der Echokardiographie. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. *Z Kardiol* 86: 387-403, 1997.
  20. Erdmann E. Koronare Herzkrankheit: Definition und Epidemiologie. HOS-multimedia Online Service GmbH&Co KG, [www.multimedia.de](http://www.multimedia.de)
  21. Falcone RA, Marcovitz A, Perez JE, Dittrich HC, Hopkins WE, Armstrong WF. Intravenous albuterol during dobutamine stress echocardiography: Enhanced localization of the left ventricular endocardial borders. *Am Heart J.* 130: 254-258, 1995.
  22. Feigenbaum H. Stress echocardiography: an overview. *Herz.* 16: 347-354, 1991.
  23. Fintel DJ, Links JM, Brinker JA, Frank TL, Parker M, Becker LC. Improved diagnostic performance of exercise thallium-201 single photon emission computed tomography over planar imaging in the diagnosis of coronary artery disease: a receiver operating characteristic analysis. *J Am Coll Cardiol.* 13: 600-612, 1989.
  24. Flachskampf FA, Lethen H. Streß-Echokardiographie. Versuch einer Standortbestimmung. *Deutsches Ärzteblatt.* 9: 523-528, 1997.
  25. Fleischmann KE, Hunink MGM, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? *JAMA.* 280(10): 913-920, 1998.
  26. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Rambaldi R, Salustri A, Reijns AEM, Roelandt JRTC, Fioretti PM. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. Echocardiography, perfusion scintigraphy or both? *Circulation.* 96: 136-147, 1997.
  27. Geleijnse (2) ML, Salustri A, Marwick TH, Fioretti PM. Should the diagnosis of coronary artery disease be based on the evaluation of myocardial function or perfusion? *Eur Heart J.* 18 (Supplement D): D68-D77, 1997.
  28. Grover-McKay M, Matsuzaki M, Ross J. Dissociation between regional myocardial dysfunction and subendocardial ST segment elevation during and after exercise-induced ischemia in dogs. *J Am Coll Cardiol.* 10: 1105-1112, 1987.

29. Harrison TR. Principles of internal medicine. 14<sup>th</sup> Edition, McGraw-Hill Companies, New York. 1345-1380, 1998.
30. Hartmann F, Giannitsis E, Kurowski V, Frey, Kampmann M, Katus HA. Risk stratification and therapeutic decision making in patients with acute coronary syndrome – the role of cardiac troponin T. *Clin Chem Lab Med.* 37: 1107-1111, 1999.
31. Hasselblad V, Hedges LV. Meta-analysis of screening and diagnostic tests. *Psychol Bull.* 117: 167-178, 1995.
32. Haug G. Streßechokardiographie. Steinkopff-Verlag; Darmstadt, 1994.
33. Haug G. Streßechokardiographie. Praktischer Leitfaden für die Klinik und Praxis, Rehabilitation, Sozialmedizin und Sportmedizin. 2. Aufl., Steinkopff-Verlag; Darmstadt, 1998.
34. Hecht HS, DeBord L, Sotomayor N, Shaw R, Dunlap R, Ryan C. Supine bicycle stress echocardiography: Peak exercise imaging is superior to postexercise imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 6: 265-271, 1993.
35. Hecht (2) HS, DeBord L, Shaw R, Chin H, Dunlap R, Ryan C, Myler RK: Supine bicycle stress echocardiography versus tomographic thallium-201 exercise imaging for the detection of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 6(2): 177-185, 1993.
36. Herman SD, McClellan JR, Santos-Ocampo CD, McNulty CM, Garber CE. Comparison of simultaneous dobutamine Tc-99m Sestamibi imaging and echocardiography in patients with reactive airway disease. *J Am Coll Cardiol.* 21: 208-212, 1993.
37. Hoffmann R, Lethen H, Marwick TH, Arnese M, Fioretti P, Pingitore A, Picano E, Buck T, Erbel R, Flachskampf FA, Hanrath P. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol.* 27: 330-336, 1996.
38. Hoffmann (2) R, Lethen H, Kleinhans E, Kruger S, Flachskampf FA, Hanrath P. Dobutamine stress echocardiography and perfusion scintigraphy for detection of myocardial ischemia in patients with and without previous myocardial infarct. *Z Kardiol.* 85(1): 20-27, 1996.
39. Ketteler T, Krahwinkel W, Gödke J, Wolfertz J, Scheuble L, Hoffmeister T, Gülker H. Stress echocardiography: personnel and technical equipment. *Eur Heart J.* 18 (Suppl. D): D43-D48, 1997.
40. Koch K-C, vom Dahl J. Bedeutung nicht-invasiver Perfusions- und Funktionsuntersuchungen für Diagnose und Prognose der KHK. *Der Internist.* 7: 684-696, 1998.
41. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. *Nucl Med.* 28: 255-260, 1989.
42. Köhler E, Tataru MC. Klinische Echokardiographie. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart: 5-21, 1993.

43. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol.* 83: 660-666, 1999.
44. Larsson B. Obesity and body fat distribution as predictors of coronary heart disease. In: Marmot M, Elliot P. *Coronary heart disease epidemiology. From aetiology to public health.* Oxford University press: 233-241, 1992.
45. Martin T W, Seaworth JF, Johns JP, Pupa LE, Condos WR. Comparison of adenosine, dipyridamole, and dobutamine in stress echocardiography (see comments). *Annals Of Internal Medicine.* 116 (3): 190-196, 1992.
46. Marwick TH. Current status of non-invasive techniques for the diagnosis of myocardial ischemia. *Acta Clin Belg.* 47: 1-5, 1992.
47. Marwick TH. Adenosine echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 18(supplement D): D31-D36, 1997.
48. McNeill AJ, Fioretti PM, El-Said SM, Salustri A, Forster T, Roelandt JR. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol.* 70(1): 41-46, 1992.
49. Mertes H, Sawada SG, Ryan T, Segar DS, Kovacs R, Foltz J, Feigenbaum H. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography. Experience in 1118 Patients. *Circulation.* 88: 15-19, 1993.
50. Meyer J, Breithardt G, Erbel R, Erdmann E, Gohlke H, Hanrath P, Sonntag F, Steinbeck G. Leitlinie: Koronare Herzkrankheit / Angina pectoris. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung, 1998.
51. Mor-Avi VV, Godoy IE, Lang RM. Color kinesis: new technique or just another display of acoustic quantification. *Echocardiography.* 16: 95-103, 1999.
52. Nesto R, Kowalchuk G. The ischemic cascade: Temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expression of ischemia. *Am J Cardiol.* 57: 23C-27C, 1987.
53. Nixdorff U, Wagner S, Erbel R, Weitzel P, Mohr-Kahaly S, Meyer J. Normalwerte für die Dobutamin-Streßechokardiographie. *Dtsch Med Wschr.* 120: 1761-1767, 1995.
54. Nixdorff U, Mohr-Kahaly S, Wagner S, Meyer J. Klinischer Stellenwert der Streßechokardiographie. *Deutsches Ärzteblatt.* 25: 1723-1728, 1997.
55. Patterson RE, Horowitz SF. Importance of epidemiology and biostatistics in deciding clinical strategies for using diagnostic tests: A simplified approach using examples from coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 13: 1653-1665, 1989.
56. Paulsen PR, Pavek T, Crampton M, Bache RJ, Boudreau R, Homans DC. Which stress is best? Exercise, dobutamine, dipyridamole and pacing in an animal model. *J Am Coll Cardiol.* 21: 90-96, 1993.
57. Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Nichols BA, Monahan KH, Tajik AJ. Dynamic intraventricular obstruction during dobutamine stress echocardiography. A new observation. *Circulation.* 86: 1429-1432, 1992.

58. Pellikka PA, Roger VL, Oh JK, Miller FA, Seward, JB, Tajik AJ. Stress echocardiography. Part II. Dobutamine stress echocardiography: Techniques, implementation, clinical applications, and correlations. *Mayo Clinic Proceedings*, 70: 16-27, 1995.
59. Pellikka PA. Stress echocardiography in the evaluation of chest pain and accuracy in the diagnosis of coronary artery disease. *Progr Cardiovasc Dis*. 39: 523-532, 1997.
60. Perleth M. Health Technology Assessment. Vergleichende Effektivität und Differentialindikation von Ballondilatation (PTCA) versus Bypasschirurgie bei Ein- und Mehrgefäßerkrankungen der Herzkranzgefäße. Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden, 2000.
61. Picano E, Lattanzi F, Orlandini A, Marini C, L'Abbate A. Stress echocardiography and the human factor: importance of being expert. *J Am Coll Cardiol*. 17(3): 666-669, 1991.
62. Picano (2) E, Di Muro C, Gigli G, Sclavo MG, Seveso G, D'Urbano M, Gandolfo N, Cabani E, Torre F, Distanti A. Dipyridamole-echocardiography in coronary artery disease. *Herz*. 16(5): 379-387, 1991.
63. Picano E, Marini C, Pirelli S, Maffei S, Bolognese L, Chiriatti G, Chiarella F, Orlandini A, Seveso G, Quarta Colosso M, Sclavo G, Magaia O et al. On behalf of the echopersantine international cooperative study group: Safety of intravenous high-dose dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol*. 70: 252-258, 1992.
64. Picano E, Pingitore A, Conti U, Kozakova M, Boem A, Cabani E, Ciuti M, Distanti A, L'Abbate A. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dipyridamole echocardiography. *Eur Heart J*. 14(9): 1216-1222, 1993.
65. Pingitore A, Picano E. Dobutamine is better than dipyridamole for stress echocardiography. An American tale? *Circulation*. 94(suppl 1): 383, 1996.
66. Presti CF, Armstrong AF, Feigenbaum H: Comparison of echocardiography at peak exercise and after bicycle exercise in evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 1: 119-126, 1988.
67. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 257., neu bearb. Aufl., de Gruyter, Berlin 1994, CD-ROM-Version 2, 1995.
68. Quinones MA, Verani MS, Haichin RM, Mahmarian JJ, Suarez J, Zoghbi WA. Exercise echocardiography versus <sup>201</sup>Tl single-photon emission computed tomography in evaluation for coronary artery disease. *Circulation*. 85: 1026-1031, 1992.
69. Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. Intravenous Dipyridamole Thallium Imaging Study Group. *Circulation*. 81: 1205-1209, 1990.
70. Richter K, Lange S. Methoden der Diagnoseevaluierung. *Der Internist*. 38: 325-336, 1997.
71. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer

- consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits? *Br Med J.* 312: 731-736, 1996.
72. Roger VL, Pellika PA, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ. Stress echocardiography. Part I. Exercise echocardiography: techniques, implementations, clinical applications, and correlations. *Mayo Clin Proc.* 70: 5-15, 1995.
  73. Rovai D, DeMaria AN, L'Abbate A. Myocardial contrast echo effect: The dilemma of coronary blood flow and volume. *J Am Coll Cardiol.* 26: 12-17, 1995.
  74. Ryan T, Vasey CG, Presti CF, O'Donnell JA, Feigenbaum H, Armstrong WF. Exercise echocardiography: Detection of coronary artery disease in patients with normal left ventricular wall motion at rest. *J Am Coll Cardiol.* 11: 993-999, 1988.
  75. Ryan T, Segar DS, Sawada SG, Berkovitz KE, Whang D, Dohan AM, Duchak J, White TE, Foltz J, O'Donnell JA. Detection of coronary artery disease with upright bicycle exercise echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 6(2): 186-197, 1993.
  76. Salustri A, Pozzoli MMA, Reijs AEM, Fioretti PM, Roelandt JRTC. Comparison of exercise echocardiography with myocardial perfusion scintigraphy for the diagnosis of coronary artery disease. *Herz.* 16(5): 388-394, 1991.
  77. Salustri A, Pozzoli MM, Hermans W, Ilmer B, Cornel JH, Reijs AE, Roelandt JR, Fioretti PM. Relationship between exercise echocardiography and perfusion single-photon emission computed tomography in patients with single-vessel coronary artery disease. *Am Heart J.* 124(1): 75-83, 1992.
  78. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force Report. *Eur Heart J.* 18: 1231-1248, 1997.
  79. Sawada SG, Ryan T, Fineberg NS. Exercise echocardiographic detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol.* 14: 1440-1447, 1989.
  80. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohan AM, Williams R, Fineberg NS, Armstrong WF, Feigenbaum H. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation.* 83(5): 1605-1614, 1991.
  81. Schmidt G: *Ultraschall-Kursbuch.* Georg Thieme Verlag Stuttgart: 12-16, 1996.
  82. Schröder K, Völler H, Dingerkus H, Münzberg H, Dissmann R, Linderer T, Schultheiss HP. Comparison of the diagnostic potential of four echocardiographic stress tests shortly after acute myocardial infarction: submaximal exercise, transesophageal atrial pacing, dipyridamole, and dobutamine-atropine. *Am J Cardiol.* 77: 909-914, 1996.
  83. Schwaiger M: Indikationen für die klinische Anwendung der PET in der Kardiologie. *Z Kardiol.* 85: 453-486, 1996.
  84. Stewart RE, Schwaiger M, Molina E. Comparison of rubidium-82 positron emission tomography and thallium-201 SPECT imaging for the detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 67: 1303-1310, 1991.
  85. Sytkowski PA, D'Agostino RB, Berlinger AJ, Kannel WB. Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The

- sustained hypertension, long-term treatment and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation*. 93: 697-703, 1996.
86. Tillil H, Richter K. Die Auswahl geeigneter diagnostischer Testverfahren in der klinischen Anwendungssituation. *Medwelt*. 42: 720-725, 1991.
  87. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. *Circulation*. 92: 2333-2342, 1995.
  88. Van Geuns RJ, Wielopolski PA, de Bruin HG, Rensing BJ, van Ooijen PM, Hulshoff M, Oudkerk M, de Feyter PJ. Magnetic resonance imaging of the coronary arteries: techniques and results. *Prog Cardiovasc Dis*. 42(2): 157-166, 1999.
  89. Varga A, Ostojic M, Djordevic-Dikic A, Sicari R, Pingitore A, Nedeljkovic I, Picano E. Infra-low dose dipyridamole test: A novel dose regimen for selective assessment of myocardial viability by vasodilator stress echocardiography. *Eur Heart J*. 17(4): 629-634, 1996.
  90. Wann LS, Faris JV, Childrews RH, Dillon JC, Weyman AE, Feigenbaum H. Exercise cross-sectional echocardiography in ischemic heart disease. *Circulation*. 60: 1300-1308, 1979.
  91. Weissmann NJ, Nidorf SM, Guerrero JL, Weyman AE, Picard MH. Optimal stage duration in dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 25(3): 605-609, 1995.
  92. Wexler L, Brundage B, Crouse I. Coronary artery calcifications in pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for Health Professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 94:1175-1192, 1996.
  93. Wilhelmsen L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. *Am Heart J*. 115: 242-249, 1988.
  94. Wohlgelernter D, Cleman M, Highman HA, Fetterman RC, Duncan JS. Regional myocardial dysfunction during coronary angioplasty: Evaluation by two-dimensional echocardiography and 12 lead electrocardiographie. *J Am Coll Cardiol*. 7: 1245-1254, 1986.
  95. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J*. 19: 1434-1503, 1998.
  96. Yudkin JS, Blauth C, Drury P. Prevention and management of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus: an evidence base. *Diabet Med*. 13: 101-121, 1996.

### C.8.2 Eingeschlossene Studien

1. Batlle E, Vilacosta I, San Roman JA, Peral V, Hernandez M, Castillo JA, Graupner C, Mereno E, Stoermann W, Herrera D, Sanchez-Harguindey L. Noninvasive test of choice to detect coronary artery disease in the elderly. *Rev Esp Cardiol.* 51: 35-42, 1998.
2. Castillo JA, Vilacosta I, San Roman JA, Rollan MJ, Peral V, Del Mar de la Torre M, Sanchez-Harguindey L. Dobutamine stress echocardiography in hypertensive patients with chest pain. *Rev Esp Cardiol.* 49: 747-752, 1996.
3. Crouse LJ, Harbrecht JJ, Vacek JL, Rosamund TL, Kramer PH. Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary arteriography. *Am J Coll Cardiol.* 67(15): 1213-1218, 1991.
4. Di Bello V, Bellina CR, Gori E, Molea N, Talarico L, Boni G, Magagnini E, Matteucci F, Giorgi D, Lazzeri E, Bertini A, Romano MF, Bianchi R, Giusti C. Incremental diagnostic value of dobutamine stress echocardiography and dobutamine scintigraphy (technetium 99m-labeled sestamibi single-photon emission computed tomography) for assessment of presence and extent of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 3: 212-220, 1996.
5. Disdier VP, Vilacosta E, San Roman JA, Castillo JA, Batlle E, Hernandez M, Merono E, Graupner C, Rollan MJ, Morales R, Alonso L, Sanchez-Harguindey L. Non invasive technique of choice for the diagnosis of coronary artery disease in women. *Rev Esp Cardiol.* 50: 421-427, 1997.
6. Parodi G, Picano E, Marcassa C, Sicari R, Marzullo P, Verna E, Bisi G, Galli M, Pirelli S, Inglese E, Parodi O, Sambuceti G. High dose dipyridamole myocardial imaging: simultaneous sestamibi scintigraphy and two-dimensional echocardiography in the detection and evaluation of coronary artery disease. *Coronary Artery Disease.* 10(3): 177-184, 1999.
7. San Roman JA, Rollan MJ, Vilacosta I, Castillo JA, Mereno E, Hernandez M, Sanchez-Harguindey L, Fernandez-Aviles F. Dobutamine infusion to detect coronary artery disease: echocardiography or MIBI-SPECT. *Rev Esp Cardiol.* 48: 606-614, 1995.
8. San Roman JA, Vilacosta I, Antonio Castillo J, Jesus RM, Peral V, Sanchez-Harguindey L, Fernandez-Aviles F. Dipyridamole and dobutamine-atropine stress echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease: Comparison with exercise stress test, analysis of agreement, and impact of antianginal treatment. *Chest.* 110(5): 1248-1254, 1996.
9. San Roman JA, Vilacosta I, Castillo JA, Rollan MJ, Hernandez M, Peral V, Garcimartin I, del Mar de la Torre M, Fernandez-Aviles F. Selection of the optimal stress for the diagnosis of coronary artery disease. *Heart.* 80: 370-376, 1998.

10. San Roman JA, Vilacosta I, Castillo JA, Rollan MJ, Sanchez-Harguindey L. Comparison of dobutamine stress echocardiography and exercise stress test in coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol.* 47: 221-226, 1994.
11. Santoro GM, Sciagra R, Buonamici P, Consoli N, Mazzoni V, Zerauschek F, Bisi G, Fazzini PF. Head-to-head comparison of exercise stress testing, pharmacologic stress echocardiography, and perfusion tomography as first-line examination for chest pain in patients without history of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 5: 19-27, 1998.
12. Sochowski RA, Yvorchuk KJ, Yang Y, Rattes MF, Chan KL. Dobutamine and dipyridamole stress echocardiography in patients with a low incidence of severe coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 8: 482-487, 1995.
13. Toumanidis ST, Pantelia MI, Trika CO, Saridakis NS, Stamatelopoulos SF, Sideris DA, Mouloupoulos SD. Detection of coronary artery disease in the presence of left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol.* 57: 245-255, 1996.

### **C.8.3 Ausgeschlossene Studien**

1. Connors KA. Does the use of atropine provide additional ischemic stimulus to dobutamine stress echocardiography? *J Diagn Med Sonography.* 12(6): 254-259, 1996.
2. Cramer MJ, van der Wall EE, Jaarsma W, Verzijlbergen JF, Niemeyer MG, Zwinderman AH, Pauwels EK. Detection of coronary artery disease: comparison between technetium 99m-labeled sestamibi single-photon emission computed tomography and two-dimensional echocardiography with dipyridamole low-level exercise-stress. *Journal of Nuclear Cardiology.* 3(5): 389-394, 1996.
3. Di Bello V, Bellina CR, Gori E, Molea N, Talarico L, Boni G, Magagnini E, Matteucci F, Giorgi D, Lazzeri E, Bertini A, Romano MF, Bianchi R, Giusti C. Incremental diagnostic value of dobutamine stress echocardiography and dobutamine scintigraphy (technetium 99m-labeled sestamibi single-photon emission computed tomography) for assessment of presence and extent of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 3(3): 212-220, 1996.
4. Firek B. The diagnostic value of exercise and dobutamine stress echocardiography in detection of multivessel coronary artery disease. *Kardiologia Polska.* 49(12): 513-520, 1998.
5. Gruber N, Forster T, Varga A. The significance of the dipyridamole echocardiography test in ischemic heart disease. *Orv Hetil.* 135: 67-70, 1994.
6. Hecht HS, DeBord L, Shaw R, Dunlap R, Ryan C, Stertz SH, Myler RK. Digital supine bicycle stress echocardiography: a new technique for evaluating coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 21(4): 950-956, 1993.
7. Hirano Y, Yamamoto T, Sasaki T. Diagnosis of ischemic heart disease by dipyridamole echocardiography: a comparison with exercise echocardiography. *Jpn J Med Ultrasonics.* 8: 5-12, 1995.

8. Hirano(2) Y. Diagnosis of ischemic heart disease by dipyridamole stress echocardiography. *Respiration and Circulation* . 43(7): 681-686, 1995.
9. House KW, Lasorda DM, Dianzumba SB, Kramer CM, Soukas PA, Farah TG, Reichel N, Joye JD. Dobutamine stress echocardiography results correlate with intracoronary Doppler measures of coronary flow reserve. In 45th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, Orlando, Florida, USA, March 24-27, 1996. *J Am Coll Cardiol*. 27(2 Suppl. A): 176A, 1996.
10. Jurga M. Usefulness of 2-dimensional echocardiography during dobutamine infusion for diagnosis of coronary artery disease. *Kardiologia Polska*. 36(3): 136-140, 1992.
11. Ling LH, Pellikka PA, Mahoney DW, Oh JK, McCully RB, Roger VL, Seward JB. Atropine augmentation in dobutamine stress echocardiography: role and incremental value in a clinical practice setting. *J Am Coll Cardiol*. 28(3): 551-557, 1996.
12. Pasiński T. Dobutamine echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease in women. *Kardiologia Polska*. 44(7): 6-11, 1996.
13. Peteiro J. Accuracy of exercise echocardiography to detect coronary artery disease in left bundle branch block unassociated with either acute or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 85(7): 890-893, 2000.
14. Sawada SG, Ryan T, Fineberg NS. Exercise echocardiographic detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 14: 1440-1447, 1989.
15. Skirzynska D. Comparison of dipyridamole stress-echocardiography with exercise testing for the diagnosis of ischemic heart disease. *Kardiologia Polska*. 45(8): 102-106, 1996.
16. Spring A. Usefulness of dipyridamole stress echocardiography in the diagnosis of coronary artery disease. *Kardiologia Polska*. 37(12): 375-378, 1992.
17. Szwed H. The diagnosis of coronary artery disease with dobutamine echocardiography. *Kardiologia Polska*. 41(10): 300-305, 1994.
18. Wang J, Zhang C, Li J et al. Dipyridamole two-dimensional echocardiography test in evaluating coronary artery disease. *Zhonghua Xinxueguanbing Zazhi*. 16(3): 147-149, 1988.
19. Wang LS, Zhang SB, He P et al. Diagnostic value of dobutamine stress echocardiography in coronary artery disease. *Zhonghua Xinxueguanbing Zazhi*. 22(3): 165-167, 1994.

## Anhang

## Literaturrecherche

Die in den folgenden Tabellen aufgeführte Literaturrecherche wurde am 12. Juni 2000 durchgeführt.

*Suchstrategie in den Datenbanken Medline (ab 1966), EMBASE (ab 1974), Biosis (ab 1970), SCISEARCH (ab 1974), Healthstar (ab 1975), CATLINE (ab 1966) und SOMED (ab 1978)*

	Konzept	
191669	CT=?ECHO%ARDIOGRA? OR FT=?ECHO%ARDIOGRA?	
<b>10636</b>	<b>2 AND</b> ((CT=?EXERCISE? OR FT=?EXERCISE?) AND (CT=?TEST? OR FT=?TEST?))	<b>Gruppe 1+2</b>
<b>1927</b>	((CT=?HEART? OR FT=?HEART? OR FT=?HERZ?) AND (CT=?FUN%TION#TEST? OR FT=?FUN%TION#TEST? OR FT=?FUN%TION#TEST? OR FT=?FUN%TION#TEST?))	
<b>5719</b>	(CT=DOBUTAMIN? OR FT=DOBUTAMIN?)	
<b>2148</b>	(CT=DIPYRIDAMOL? OR FT=DIPYRIDAMOL?)	
<b>131</b>	(CT=ARBUTAMIN? OR FT=ARBUTAMIN?)	
<b>1422</b>	(CT=ADENOSIN? OR FT=ADENOSIN?)	
<b>16041</b>	(CT=STRESS? OR FT=STRESS?)	
<b>5900</b>	FT=BELASTUNG?	
23150	OR 3 TO 10	
<b>21387</b>	<b>11 NOT</b> (FT=CASE REPORT? OR FT=FALLBESCHREIBUNG? OR FT=LETTER? OR FT=EDITORIAL?)	
<b>13559</b>	<b>13 AND</b> ((FT=REVIEW? OR CT=REVIEW) OR (CT=TRIAL? OR FT=TRIAL?) OR (CT=STUDY? OR FT=STUDY?))	
<b>30</b>	((CT=META#ANALYS? OR CT=META? ANALYS?) OR	
<b>30</b>	((CT=META#ANALYS? OR CT=META? ANALYS?) OR (FT=META#ANALYS? OR FT=META? ANALYS?))	
13564	14 OR 15	
<b>7387</b>	<b>16 AND</b> (CT=DIAGNOS? OR FT=DIAGNOS?)	<b>Gruppe 5</b>
<b>2493</b>	(CT=SENSITIVIT? OR FT=SENSITIVIT?)	
<b>2577</b>	(CT=SPECIFICIT? OR FT=SPE%IFI?)	
<b>125</b>	(CT=FALS? NEGATIV? OR FT=FALS? NEGATIV?)	
<b>192</b>	(CT=FALS? POSITIV? OR FT=FALS? POSITIV?)	
<b>0</b>	(CT=PREDICTIVE TESTING? OR FT=PREDICTIVE TESTING?)	
<b>564</b>	(CT=PREDICTIVE VALUE OF TEST? OR FT=PREDICTIVE VALUE OF TEST?)	
8037	OR 17 TO 23	
<b>5899</b>	DUPLICATE CANDIDATES IN S= 24.00 (OUTPUT ONLY)	
<b>3691</b>	DUPLICATES REMOVED FROM S= 24.00 (OUTPUT ONLY)	
4346	UNIQUE IN S= <b>24.00</b>	

Auf eine Einschränkung durch das Themengebiet „koronare Herzerkrankung“ wurde verzichtet, da auf diese Weise nur ca. 150 Treffer weniger gefunden worden wären.

*Literaturrecherche in weiteren Datenbanken*

<b>Datenbank</b>	<b>Jahrgänge</b>	<b>Suchstrategie</b>	<b>Ergebnisse</b>
Cochrane Library	Von 1982 bis 2000	Einschrittig, Keyword: echocardiography	200
INAHTA, DARE; NEED	Von 1993 bis 2000	Einschrittig, Keyword: echocardiography	60

In den Referenzlisten der bestellten Artikel, von Übersichtsartikeln, Fachbüchern und Kongreßbänden sowie durch "Handsearching" wurden 270 Artikel gefunden, die für die Fragestellung interessant erschienen.

Nach Begutachtung der Abstracts gingen insgesamt noch 412 Artikel in die weitere Bewertung ein, von denen schließlich nur 13 Studien alle Einschlußkriterien erfüllten. 380 dieser Studien wurden unter anderem nicht berücksichtigt, da Patienten mit einer KHK oder einem Myokardinfarkt nicht ausgeschlossen wurden. Auf eine Aufzählung dieser Artikel wird aus Platzgründen verzichtet. Die Gründe für den Ausschluß der übrigen 19 Studien sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

*Liste der ausgeschlossenen Studien*

<b>Studien</b>	<b>Grund für Ausschluß</b>
Connors, 1996	Retrospektive Studie und kein Goldstandard
Cramer et al. 1996	10 Patienten erst nach positivem Koronarangiographie-Befund in die Studie eingeschlossen
Di Bello et al. 1994	Erstellen einer Vierfeldertafel nicht möglich
Firek, 1998	Ausschluß wegen Sprache
Gruber et al. 1994	Ausschluß wegen Sprache
Hecht et al. 1993	Koronarangiographie wurde in Abhängigkeit vom Ergebnis der Echokardiographie durchgeführt
Hirano et al. 1995	Ausschluß wegen Sprache
Hirano2, 1995	Ausschluß wegen Sprache
House et al. 1996	Doppler-Sonographie als Goldstandard
Jurga, 1992	Ausschluß wegen Sprache
Ling et al 1996	Nicht bei allen Patienten wurde eine Koronarangiographie durchgeführt
Pasierski, 1996	Ausschluß wegen Sprache
Peteiro, 2000	Einige Patienten verweigerten bei normalem Echokardiographie-Befund eine Koronarangiographie
Sawada et al. 1989	Koronarangiographie wurde in Abhängigkeit vom Ergebnis der Echokardiographie durchgeführt
Skirzynska, 1996	Ausschluß wegen Sprache
Spring, 1992	Ausschluß wegen Sprache
Szwed, 1994	Ausschluß wegen Sprache
Wang et al. 1988	Ausschluß wegen Sprache
Wang et al. 1994	Ausschluß wegen Sprache

### Checkliste für Diagnosestudien

<b>Klass.</b>	<b>A. Beschreibung der Ausgangssituation</b>	
Q A	Gab es eine klar formulierte Forschungsfrage vor Beginn der Studie?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
Q A	Wurde die Zielkrankheit eindeutig definiert?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
Q A	Erfolgte eine Festlegung der Trenngröße vor Beginn?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
Q A	Wurde ein „Goldstandard“ festgelegt und Angaben über seine Zuverlässigkeit gemacht?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
<b>Klass.</b>	<b>B. Durchführung der Prüfung</b>	
Q B	Ausreichende Beschreibung für Nachprüfungen?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
Q A	Erfolgte die Auswertung der Testergebnisse ohne Kenntnis der Diagnose und umgekehrt die Diagnosestellung ohne Kenntnis der Testergebnisse (wechselseitige Blindheit)?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
Q B	Wurde die Zusammensetzung der Versuchskollektive in bezug auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
Q A	Wurde die zu untersuchende Technik und der „Goldstandard“ bei allen Patienten angewendet?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
<b>Klass.</b>	<b>C. Ergebnispräsentation</b>	
Q A	Ist eine Vierfeldertafel vorhanden bzw. ist eine Erstellung aus den gegebenen Daten möglich?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
Q B	Erfolgte eine Verwendung von eindeutig definierten Parametern zur Beschreibung der Ergebnisse?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
<b>Klass.</b>	<b>D. Diskussion</b>	
Q B	Wurde die Abhängigkeit des prädiktiven Wertes von der A-priori-Wahrscheinlichkeit ausreichend diskutiert?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
Q B	Wurde die Definition des pathologischen Testergebnisses als Erkrankung vermieden?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
Q B	Wurde eine Nutzen-Schaden-Abwägung für die vier Ergebnisgruppen durchgeführt?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
Q B	Wurden die Folgen von Fehlklassifikationen angemessen diskutiert?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unklar
	<b>Abschließende Beurteilung</b>	
	Die vorliegende Publikation wird	<input type="checkbox"/> berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen