

定量临床核心脏病学(第 1 部分):已明确的临床应用

张颖 牟甜甜 董薇(译) 张晓丽(审校)

首都医科大学附属北京安贞医院核医学科,北京 100029

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2019, 60(11): 1507-1516

Quantitative clinical nuclear cardiology, part 1: established applications

Ernest V. Garcia¹, Piotr Slomka², Jonathan B. Moody³, Guido Germano², Edward P. Ficaro^{3,4}

¹Department of Radiology and Imaging Sciences, Emory University, Atlanta, Georgia; ²Department of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California; ³INVIA Medical Imaging Solutions, Ann Arbor, Michigan; ⁴Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan

Corresponding author: Ernest V. Garcia, Email: ernest.garcia@emory.edu

原文 DOI:10.2967/jnumed.119.229799

【摘要】 SPECT 心肌灌注显像作为确诊或可疑冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)患者诊疗流程中必不可少的一项技术,已获得临床的广泛认可。计算机技术为 SPECT 心肌灌注显像的标准化提供了客观的定量评价,极大地推动了其临床推广和应用。软件平台已成为为临床提供经过研究、开发并验证具有临床实用性的定量算法的 1 个重要渠道,可以让世界各地的临床专家都能从中受益。这篇医学继续教育文章(第 1 部分)介绍了诸多临床上已明确并应用的定量工具,更为重要的是描述了临床医师如何将其常规用于对冠心病患者的诊断、临床管理和指导治疗方案的制定。

【关键词】 定量左心室心肌灌注;定量左心室功能;缺血负荷;心肌灌注显像;一过性缺血扩张;负荷总积分

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20211112-00397

核心脏病学包括对心肌灌注、右心室和左心室(left ventricular, LV)功能、收缩同步性、心肌底物代谢、神经支配和炎症反应的评估。核心脏病学影像技术本质上是数字化的和可定量分析的,其图像很容易被转换成数字像素的阵列。核心脏病学的科学性和临床价值已被过去 40 年来出版的众多书籍和文章所提供的大量证据证实^[1]。已发布的 SPECT 和 PET 显像指南中阐述了诸多有明确临床应用价值的定量参数^[2-3]。

本项继续教育分 2 篇文章,旨在对定量核心脏病学的现状进行简要介绍。作者的目的有二。第一是介绍软件,包括第 1 部分的诸多临床上经过验证的定量分析软件,以及第 2 部分的在核心脏病学中正发展或新兴的软件;第二,毫无疑问是最重要的,即让诊断医师使用现有的软件来提高对心脏病患者的科学管理,学习新软件并将其应用于临床实践中。

一、已明确的临床应用

1. 心肌灌注显像(myocardial perfusion imaging, MPI)相对定量数据库。(1)灌注定量分析。LV 心肌灌注定量分析是核心脏病学软件包的基本模块之一。进行该定量分析时,心肌灌注的三维放射性分布被投射到 1 个标准模板中,以减少不同患者之间 LV 大小和形状的差异。灌注分布从 LV 短轴图像中获取,并且以周向计数曲线的形式表现。将从 LV 基底(靶心图的外周)到心尖部(靶心图的中心)的放射性计数剖面投射到同心圆中,形成二维靶心图的标准模板(图 1)^[4]。采用这种方式分别计算并获得负荷图像和静息图像的靶心图,从而评估负荷试验导致的心肌灌注异常变化,并通过进一步与静息图像比较,将心肌灌注减低部位区分为缺

血心肌或梗死心肌。然后以 LV 最正常区域(放射性摄取最高的部位)的心肌放射性摄取作为标准,将靶心图的分布归一化为 100%,从而获得其余心肌节段的相对心肌灌注,即每个节段区域相对于最正常心肌部位的放射性摄取百分比(%)。

通过相对心肌灌注图,可以用简单的阈值将心肌节段分为轻度(例如<70%)、中度(例如<60%)和重度(例如<50%)灌注减低区。该方法假设整个 LV 心肌正常灌注分布是均匀的。不足之处:有些处理会在计算放射性计数时导致不均匀性(最明显的是光子衰减),导致光子减少或错位,使获得的放射性分布图像与真实的心肌灌注分布不一致。最明显的放射性衰减伪影是乳腺软组织导致的组织衰减,这使靶心图显示的前间隔部位放射性计数减少,此外,因膈肌或躯干组织导致的组织衰减会使靶心图显示的后侧壁部位放射性计数减少。

(2)放射性分布相对值与数据库定量分析对比。光子衰减非常依赖于身体特性和组织密度,因此不同患者间的光子衰减存在明显差异。为了评估局部因素对心肌灌注分布的影响,通常从年龄相匹配且冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary artery disease, CAD)验前概率低($\leq 5\%$)的人群获得靶心图放射性分布(计数),把大样本数据(例如>20 例)的放射性分布值进行平均,从而获得靶心图中每个心肌区域估算的平均值和标准差(standard deviation, SD),以这种方式绘制的靶心图被称为正常心肌灌注数据库。平均值和 SD 估算来自每个靶心图节段区域,因此可以通过设定几个 SDs 来定义每个心肌节段的阈值,例如,当 1 个节段区域的平均值为 80%,SD 为 5%,则可以使用 2 个 SDs 作为轻度减低的阈值

(70% = 80% - 2 × 5%), 4 个 SDs (60%) 定义为中度减低, 6 个 SDs (50%) 定义为重度减低。该方法仍然是心肌灌注定量分析的标准方法(图 2)^[5]。当行常规 SPECT MPI 而未行衰减校正(attenuation correction, AC)时,该方法可以用于解释衰减效应。所以,与采用统一阈值相比,其具有更高的准确性。

(3) 正常心肌灌注数据库。局部衰减效应需要使用正常数据库,该数据库由与测试患者身体特性相匹配的人群组成。因此,平均体质量指数约为 30 的北美数据库不应该用于平均体质量指数较低的国家,如平均体质量指数为 22 的日本^[6]。影响衰减的其他因素有显像体位(仰卧、俯卧、直立)和光子能量,这意味着应使用与患者情况匹配的数据库。图像重建算法也会影响对心肌灌注分布的计算,平滑程度取决于采用的重建算法、滤波函数和迭代次数。迭代重建的优点之一是在重建过程中对光子衰减进行建模和校正。当采用适当的建模和校正时,测量的放射性分布与真实的心肌灌注分布会非常一致。在这种情况下,数据库可以在不同性别、不同患者群体、光子能量和成像位置之间互换使用,这在心脏 PET 显像中更为常见。

最新一代心脏专用 SPECT 相机和先进的迭代重建软件方法^[7-11]显著减少了显像时间和使用的放射性药物剂量^[12-16]。但是,对于减少剂量/时间的图像,如果重建参数未根据增加的噪声进行相应的调整,则可能需要使用“计数匹配”的正常数据库,以避免出现普通正常数据库和减少剂量/时间的图像之间噪声不匹配导致的偏差^[15-17]。另一影响正常心肌灌注分布的因素是显像技术。图 3 举例说明了 SPECT 和 PET 正常显像模式、标准 SPECT 与铈-铟-镉显像、AC 与未衰减校正(non-attenuation correction, non-AC)显像之

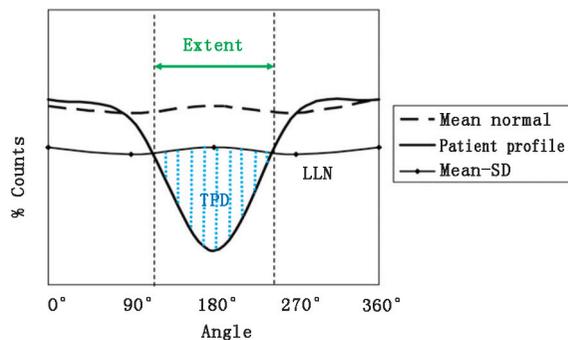


图 2 检测和测量心肌灌注减低程度的方法。该图描述了如何检测周向计数曲线是否异常(Angle = 角度, Counts = 计数, Extent = 范围)。将患者的标准化计数曲线(Patient profile; 实线)与正常曲线下限(LLN)进行比较, LLN 曲线为平均正常计数反应曲线(Mean normal)减去设定的标准差(SD)数(通常为 2~2.5 个; Mean-SD)。减低程度由低于 LLN 的计数曲线角度范围给出。减低的严重程度可以是所有异常角度样本低于平均正常计数曲线的 SD 之和。总灌注缺损(TPD)是心肌灌注减低严重程度的标志,其与负荷总积分(SSS)类似,但是是对每个样本体素进行测量,每个样本的评分从 0(正常)到 4(无摄取)。靶心图正常的 TPD 为 0,靶心图最异常(无心肌摄取)的 TPD 为 100%

间平均正常心肌灌注靶心图显示的局部相对灌注差异。

(4) 心肌节段的灌注评分标准。对心肌灌注异常部位和程度的视觉评估方法在 2002 年被标准化为 17 节段法,其为整个 LV 心肌灌注的异常程度提供了简便的评分模板(0 到 4; 正常到灌注缺损)^[18]。采用前面描述的正常数据库定量

方法,可以将阈值对应的每个具体的心肌灌注减低异常程度进行评分,从而自动生成 17 个心肌节段的评分图。分别对负荷和静息图像的 17 节段进行评分,可以获得 17 个心肌节段的心肌灌注异常的部位、严重程度以及从负荷到静息的差值。

节段的负荷总积分(summed stress score, SSS)和静息总积分(summed rest score, SRS)对心脏病技术评估患者预后有益价值^[19]。使用上述总积分可以评估心肌灌注减低占 LV 百分比(%LV)的范围,即 SSS 与最大总积分的比率 [SSS/68(即 17 个节段 × 4 的最大得分) × 100%],这是对总心肌灌注减低范围的严重性进行的加权估算。图 4 说明了 SSS 为 18 如何转换成 LV 灌注减低范围 26%。由于定量靶心图有几百个心肌区域(sector),与简化的 17 个心肌节段相比,其对

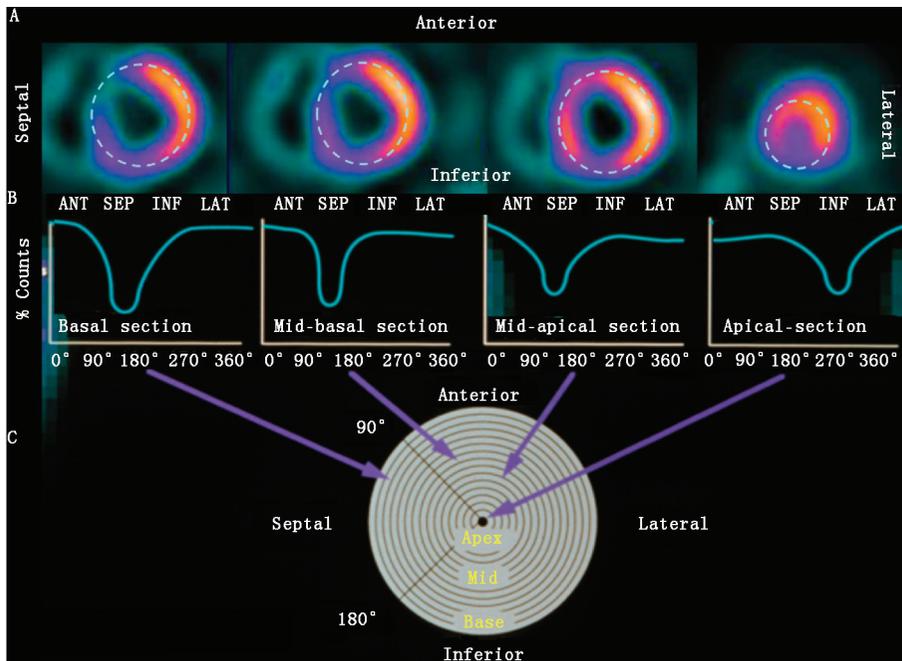


图 1 左心室(LV)心肌灌注分布的靶心图表示方法。A. 从心尖到底部每个短轴切面提取的圆周计数剖面,如虚线圆圈所示(仅显示 4 个);B. 从每个 LV 短轴切面中提取的周向剖面图,将每个切面的百分计数进行归一化并绘制出计数变化的曲线;C. 将每个计数剖面投射到圆环中,创建靶心图。Anterior (ANT) = 前壁; Apical (Apex) = 心尖; Basal (Base) = 基底; Counts = 计数; Inferior (INF) = 下壁; Lateral (LAT) = 侧壁; Mid = 中部; section = 节段; Septal (SEP) = 间隔

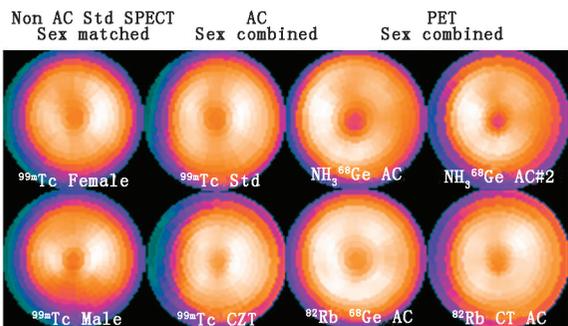
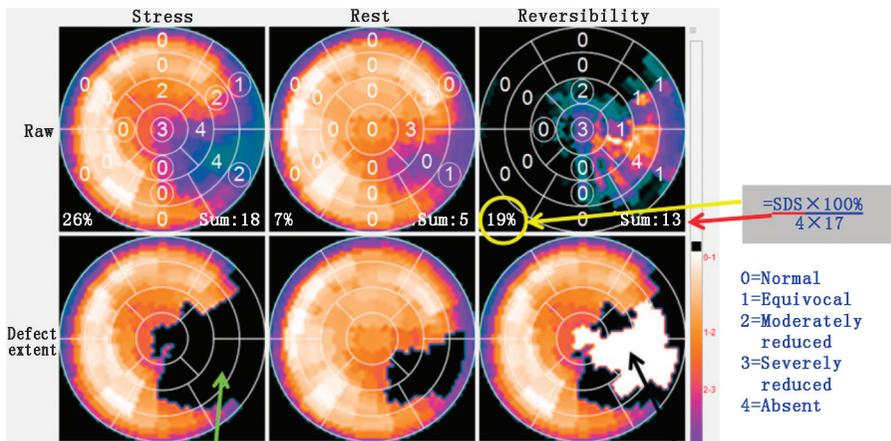


图 3 不同模式下心肌灌注正常靶心图的比较。8 个正常靶心图均由冠状动脉粥样硬化性心脏病 (CAD) 可能性较低的不同患者的数据生成。每个正常模式在视觉上不同于其他模式。例如,与未衰减校正 (Non-AC) 的正常靶心图比,衰减校正 (AC) 后的正常图像中下壁放射性计数增加。CZT=碲-锌-镅; Female=女性, Male=男性; Sex-combined=不区分性别; Sex-matched=性别匹配; Std SPECT=标准 SPECT

心肌灌注减低的严重程度评估可通过连续的异常评分直接获得,对心肌灌注减低范围的估测更准确,评估结果常被称作总灌注缺损 (total perfusion deficit, TPD)^[20] (图 2)。TPD 及其严重性权重的 %LV 为核心脏病学显像诊断 CAD 和评估个体化特点提供了更量化的方法。表 1 列出了已明确的 LV 心肌灌注定量方法及其判断心肌灌注异常的阈值标准。



Stress		Reversibility	
Title	Total	Title	Total
Total	33%	Total	55%
LAD	12%	LAD	66%
LCX	97%	LCX	66%
RCA	11%	RCA	0%

图 4 评估心肌缺血严重程度的方法。首行显示了采用 17 心肌节段模型计算的负荷 (Stress)、静息 (Rest) 和可逆性 (Reversibility) 的心肌灌注靶心图评分 (0~4; Normal = 正常; Equivocal = 不明确; Moderately reduced = 中度减低; Severe reduced = 重度减低; Absent = 缺损) 及各自的负荷总分 (SSS)、静息总分 (SRS) 和总分差值 (SDS)。SSS 为 18, 转换为占左心室 (LV) 面积 26% 的心肌灌注减低范围 [= 100% × 18 / (4 × 17)]。SDS 为 13, 心肌缺血范围占 LV 面积的 19%, 大于可以从血运重建术获益的阈值 10%, 因此该患者适合行血运重建术。第 2 行为将第 1 行的原始 (Raw) 图像 (Sum = 总和) 与图 2 中传统正常数据库进行比较后获得的靶心图 (Defect extent = 缺损范围)。表中显示缺损范围 (靶心图黑色部分) 占 LV 面积的 33%, 且左回旋支 (LCX) 供血范围的 97%、左前降支 (LAD) 供血范围的 12% 和右冠状动脉 (RCA) 供血范围的 11% 异常; 可逆靶心图 (靶心图白色部分) 显示 55% 的负荷心肌灌注缺损在静息显像得到改善 (Title = 标题分类; Total: 总)

2. 可逆性心肌缺血/缺血负荷。(1) 可逆性。可逆性分布是指与负荷高峰状态下的心肌灌注相比, 静息状态心肌灌注改善的程度和范围。通常是将静息分布中的同一部位归一化到负荷分布中最正常的部位, 以生成可逆性靶心图。归一化后, 从归一化静息分布中减去归一化负荷分布 (表示为 0~100%), 即为静息灌注改善的部位或可逆性靶心图。然后将心肌可逆性分布与正常限值进行比较, 以确定差异是否具有统计学意义 (图 5)^[21]。在正常心肌灌注中, 由于没有相对变化, 平均正常可逆性值应该为零, 该方法已在多中心试验中得到验证^[22]。虽然 MPI 研究中获得的可逆性程度是负荷和静息状态下心肌血流的相对变化情况, 但临床上通常将其看作心肌缺血的程度。心肌缺血的直接显像可以通过游离脂肪酸类似物和葡萄糖类似物等放射性药物显像来实现^[23]。

可逆性量化的另 1 种方法是使用总分差值 (summed difference score, SDS) (图 4)。SDS 定义为 SSS 减去 SRS。为了进行风险分层, 对 SDS 按照低危 (0~2)、中危 (3~7) 或高危 (>7) 进行了分级^[24]。

(2) 缺血负荷。比较现代的评估 LV 心肌缺血程度的方法是缺血负荷, 该参数的量化来源于采用 17 节段模型得出的 SDS (图 4), 将 SDS 除以最大可能的 SDS (4 × 17 节段分数 = 68) 并乘以 100%, 使 SDS 转换为心肌缺血负荷占 LV 整体面积的百分比 (%LV)。图 4 说明了 SDS 为 13 如何转换为 19% LV 缺血负荷。一些有影响力的研究表明, 以 10% LV 缺血

负荷为阈值, 可以区分出接受血运重建术可降低心脏死亡风险的患者 (≥10%) 和更加适合单独药物治疗的患者 (<10%)^[25-26], 因此这一评分得到普及。上述结果表明, 只有当 LV 心肌缺血达到一定程度, 才能通过行血运重建术等侵入性手术方式来降低患者心脏死亡的风险。

一些临床医师将负荷灌注减低量 (%LV) 作为心肌缺血负荷的一个指标, 其通过将 SSS 除以 68 再乘以 100% 获得 (将 SSS 转换为 %LV)。用 SSS 替代 SDS 的前提是: 假定负荷状态下心肌放射性计数的减少完全由心肌缺血所致, 只有当已知患者既往未发生心肌梗死, 且在使用 SPECT 时通过 AC 或结合仰卧位和俯卧位图像解释了所有潜在的衰减伪影时, 该假设才成立。

3. 梗死面积/存活心肌。(1) 梗死面积。用 SPECT MPI 对梗死心肌面积进行定量的基本原理是: 存活心肌节段在静息状态时显示对心肌灌注显像剂的摄取, 而非存活心肌节段

表 1 左心室(LV)心肌灌注的定量评估方法

	参数	阈值	推荐	报道	参考文献
LV 整体	缺损范围(%LV)	3%~5%	总是	频繁	[36-39]
	低于平均正常值的 SD 数	2.5	总是	很少	[36-39]
	缺损严重性(%LV)	3%~5%	总是	很少	[24]
17 节段模式	负荷总积分(SSS)	4	总是	频繁	[24]
	缺血负荷(%LV)	10%~12%	频繁	频繁	[25]
	存活心肌(%LV)	7%~20%	频繁	频繁	[35]
血管供血区	缺损范围(%供血范围)	3%~12%	总是	频繁	[36-39]
缺损范围/程度	负荷-静息改善程度	2%~10%	总是	频繁	[36-39]
17 节段模型	总积分差值(SDS)	2	总是	频繁	[26]

注:阈值的范围根据采用的不同方案或软件而定。表中所列出的定量参数测定的潜力取决于所使用的特定软件,还包括与算法年份相关的版本号。SD 为标准差

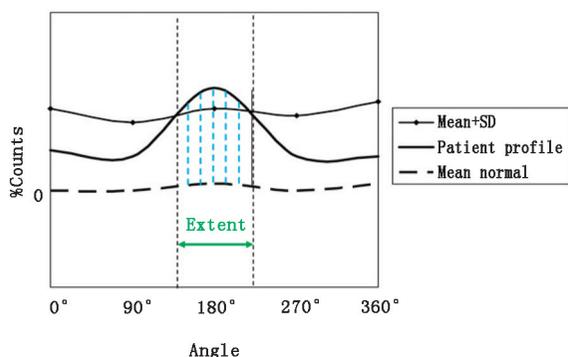


图 5 可逆性缺损程度的检测方法。该图描述了如何测量周向可逆性曲线以评价灌注改善 (Angle = 角度; Counts = 计数; Extent = 范围)。可逆性患者剖面曲线 (Patient profile) 由归一化静息剖面计数曲线减去负荷剖面计数曲线生成。0 以上增加的可逆性显示了从负荷到静息的灌注相对改善角度范围。平均正常可逆性曲线 (Mean normal) 徘徊在 0 附近,因为健康患者在负荷和静息之间没有相对灌注变化。显著可逆性的角度范围是指可逆性曲线中超过了平均正常值加上统计学确定的标准差 (SD) 数量 (Mean+SD) 所得的正常可逆性上限的部分

则没有该表现。这种算法寻找整个 LV 心肌放射性分布的最大计数 (%), 将低于该计数 (%) 的心肌节段判定为非存活心肌。使用 ^{201}Tl 时该百分比通常为 45%~50%^[27], 而使用 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 灌注显像剂时该百分比为 60%^[28]。这种测法已经被许多其他测量梗死面积的方法所验证^[29]。此外, 可以用正常数据库来评价静息心肌灌注的减低程度和范围, 该方法与增强 MRI 延迟扫描定义的梗死心肌面积具有良好的相关性^[30]。

(2) 存活心肌。SPECT MPI 测量梗死心肌面积已被临床广泛应用, 尤其是在临床试验中。然而, 人们普遍认为 SPECT MPI 低估了心肌的存活性, 尤其对于 LV 功能严重障碍患者^[31]。葡萄糖负荷 ^{18}F -FDG PET 显像, 特别是结合静息灌注显像, 仍然是测量心肌活性的“金标准”^[32-33]。

通过静息 MPI 和葡萄糖负荷 ^{18}F -FDG 联合方法来检测存活心肌, 需要在比较 2 种显像之前将 1 种放射性分布对另 1 种进行归一化。此归一化要先对静息 MPI 的分布与适当的正常数据库进行比较。利用正常数据库来识别心肌灌注减低区, 其余正常区域则用于归一化。对灌注显像和 ^{18}F -FDG 显像均计算正常灌注区的整体平均放射性计数, 然后对 ^{18}F -FDG 的分布进行标定, 使其在正常区域的平均值与灌

注显像中的平均值相等。归一化后, 从归一化代谢分布 (^{18}F -FDG) 中减去归一化的心肌灌注分布, 所得差异用占归一化代谢分布的百分比表示。这个百分差异的阈值可以设置为任何水平^[34], 通常为 5%~10%。分布高于阈值且心肌灌注异常的区域, 即心肌代谢相对增加而心肌灌注相对减少的区域, 被称为不匹配区域。任何高于阈值且心肌灌注异常的区域均可视为不匹配区域, 该区域与冬眠心肌相一致, 被认为是存活区域。如果某心肌节段在统计学上灌注减低, 在 ^{18}F -FDG 分布中未超过预期改善阈值, 则认为该部位是匹配的, 无存活心肌。存活心肌和非存活心肌的范围均用 %LV 来量化。若计算心肌质量, 则可以用心肌组织的克数来表示。尽管存活心肌的存在意味着通过血运重建术改善心功能的可能性更高^[32-33], 但目前对于用心肌存活的范围来预测改善的定量阈值缺乏共识, 各研究的阈值范围在 7% 到 20% 间^[35], 这个概念与上文解释的 %LV 心肌缺血负荷概念非常接近, 但其通常适用于更晚期的心脏病患者, 如心力衰竭。

4. LV 整体功能。(1) 整体功能的测定。强烈建议在行 SPECT 和 PET 显像时进行心电图控采集, 以评估除心肌灌注变量之外的多个心室功能参数。基于计算机自动化测定的整体功能定量指标包括 LV 射血分数 (LV ejection fraction, LVEF)、舒张末期容积 (end-diastolic volume, EDV)、收缩末期容积 (end-systolic volume, ESV)、一过性缺血扩张 (transient ischemic dilation, TID)、心肌质量、负荷和静息时的舒张功能。

可以使用多种算法对门控 SPECT MPI 获得的心室功能和容积进行定量分析, 最常用的算法基于在整个心动周期中采用三维方法针对心内膜和心外膜表面的点进行自动检测, 也可以考虑整个心动周期中质量恒定的原则, 以提高对心肌轮廓检测的稳定性 (图 6)^[36-39]。一些用 SPECT MPI 测定 LVEF 的独立研究表明, 门控 MPI 与其他测量 LVEF 的标准方法间具有良好到非常好的一致性, 尤其是当对 LVEF 从高到低进行连续性统计时^[40-43]。尽管不同的定量算法测得的 LVEF 高度相关, 但 LVEF 异常的阈值仍存在一定的差异^[43]。对于某些方法, 门控 SPECT MPI 图像所测整体 LVEF 的正常阈值可能低于其他成像方式或不同算法测量的阈值。将每个心动周期分为 8 帧是导致门控法 LVEF 明显较低的原因之一, 除非非法使用傅里叶时间滤波法重建图像^[44]。近年来, 16 帧门控在 SPECT MPI 中更为常见, 该方法减少了对 LVEF 的低估。不同性别患者的 LVEF 和 LV 容积的正常限

值存在差异,这可能是因为相对于 SPECT 的图像分辨率, LV 绝对大小之间存在差异,导致心脏较小患者的 ESV 被低估^[45],尤其是当 ESV 小于 15 ml 时。表 2 列出了已明确的 LV 功能定量参数及其异常阈值标准。

(2)舒张功能。另 1 组可通过 MPI 获得的代表整体心室功能的参数是舒张功能指标,特别是高峰充盈率(peak filling rate, PFR),即舒张早期最大充盈率。传统上通过超声心动图和门控心血显像来评估舒张功能。PFR 对应门控帧式放射性曲线舒张期的峰值^[46],可以归一化为 EDV,为临床提供直观的指标。此外,还可获得以毫秒为单位的高峰充盈时间。LV 舒张功能异常可能是 CAD、充血性心力衰竭和其他心脏病的早期征兆。门控 SPECT MPI 评估舒张功能的可行性已经得到证实^[47]。使用 16 帧门控时,PFR 和高峰充盈时间的正常限值与门控心血显像的结果相似。使用 32 帧门控时,SPECT 和 MRI 在 PFR 和高峰充盈时间上具有一致性^[48]。整体高峰充盈时间的灵敏度低于局部参数^[49]。整体舒张功能的评估尚未得到广泛应用,MPI 评估舒张功能的临床价值需要进一步研究。

(3)非灌注参数。除灌注缺损情况外,SPECT MPI 还能观察到非心肌灌注的特征,如 LV 质量^[50]、形状^[51]和 TID^[52]等。由于 LV 轮廓经门控和非门控采集获得,可以通过计算心外膜和心内膜表面之间的体积来估计心肌质量^[53]。心内膜和心外膜表面的确定,需要通过计算机算法生成三维表面,如心肌边界的测定。根据负荷后 MPI 测定 LV 质量的观

察者间重复性很高^[54]。SPECT MPI 测定的 LV 质量与 CT 的测定值相关,但是一致性界限较宽,存在较低值被高估和较高值被低估的现象^[54]。

(4) TID。定量 TID 作为 MPI 提供的 1 项心脏高危情况的指标,已经引起临床的广泛关注。该指标即负荷状态下与静息状态下的 LV 心腔容积比值,通常根据非门控静息和负荷图像计算得出。然而,其也可以通过门控 SPECT 获得的舒张末期图像计算得到^[55]。当负荷后图像显示 LV 心腔容积大于静息图像心腔容积时,则认为存在 TID^[52]。这种现象代表明显的心腔扩张或心内膜下缺血,这解释了为什么在负荷后数小时内可以看到 TID,而功能的异常可能不再存在(图 7)。药物诱导的 TID 与运动所引起的 TID 具有相似的预后意义^[56]。定量 TID 评估与灌注评估相结合可以提高严重 CAD 的检出率^[55]。TID 异常的阈值取决于显像设备种类、负荷种类和使用的显像方案^[57]。1 项针对 8 种不同方案(包括基于运动和血管扩张剂)、由 5 个影像中心开展的大型跨国注册多中心研究(REFINE-SPECT)纳入了 1 672 例 CAD 可能性低且显像结果正常的患者^[58]。研究结果表明,在目前使用的各种临床方案中,TID 异常阈值从 1.18 到 1.52 不等^[58-59]。⁸²Rb 方案的负荷灌注图像是在更接近负荷高峰的情况下采集的,其正常 TID 往往较低,这是由于负荷状态下 LV 容积减小所致。⁸²Rb PET MPI 研究中,TID 的上限为 1.15^[60],低于 SPECT。上述现象表明,将定量 TID 用于临床时,应注意将 TID 定量阈值与相应的 MPI 方案相结合。

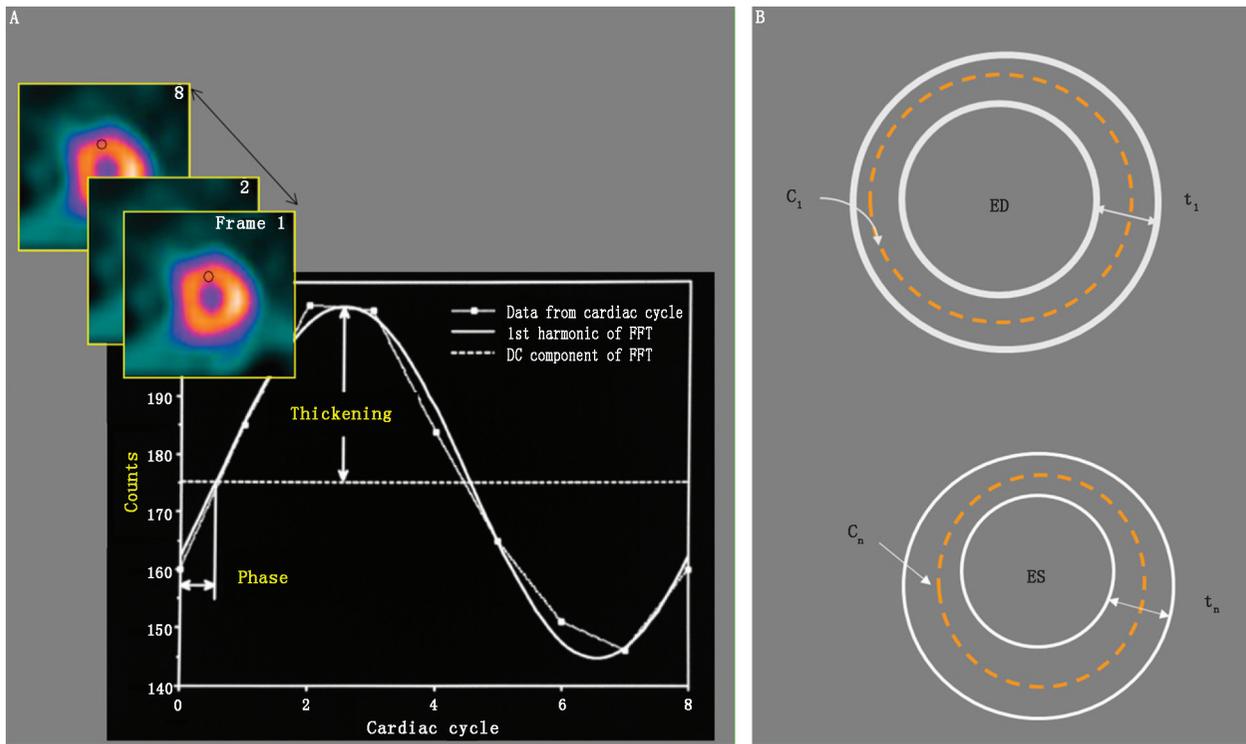


图 6 检测心内膜和心外膜左心室(LV)边界以测量整体和局部心功能的方法。A.将整个心动周期(Cardiac cycle)内相同 LV 心肌部位的最大计数三维采样(c)绘制为时间(帧数)的函数,获得整个心动周期的增厚率;B.一旦舒张末期(ED)三维厚度(t_1)被确定(测量或假设)用来定义心内膜和心外膜的轮廓,常用 ED 最大计数的变化来模拟这些轮廓如何在整个心动周期中移动。ED 和收缩末期(ES)的这些轮廓用于测量整体 LV 射血分数(LVEF)、ED 容积和 ES 容积。在整个心动周期中,这些相同的轮廓运动用于测量质量、室壁运动、室壁增厚以及舒张功能参数。Counts = 计数;DC = 每个节段的平均增厚率;FFT = 快速傅里叶变换;Frame = 帧;Phase = 相位,Thickening = 增厚;Data from cardiac cycle = 心动周期中的数据;1st harmonic of FFT = FFT 的一阶谐波;DC component of FFT = FFT 的 DC 部分

表 2 左心室(LV)功能的定量测定

参数	异常阈值		推荐	报道	参考文献
	男性	女性			
收缩/整体					
LVEF (%)	<43~52	<51~60	总是	总是	[36-39,45]
舒张末期容积(ml)	>149~197	>102~122	总是	频繁	[36-39,45]
收缩末期容积(ml)	>70~82	>42~46	总是	频繁	[36-39,45]
LV 质量(g)	>208	>158	频繁	很少	[36]
总室壁增厚评分	>3	>3	频繁	很少	[64]
总室壁运动评分	>3	>3	频繁	很少	[64]
TID	1.14~1.36	1.14~1.36	总是	频繁	[55-59,60]
舒张/整体					
高峰充盈率[PFR(舒张末期容积/s)]	<1.7		频繁	很少	[46]
高峰充盈时间[time to PFR(ms)]	>208		频繁	很少	[46]

注:上述定量参数的测量潜能与所使用的软件及其算法相关的版本号有关。LVEF 为 LV 射血分数,TID 为一过性缺血扩张

(5)钙化积分。SPECT/CT 能通过 AC 更加全面地评估 CAD。非增强 CT 图像可用于 SPECT 的 AC,当进行心电门控采集时,可评估冠状动脉钙化积分^[61-62]。这 2 种方法都可提高诊断性能^[62]。冠状动脉钙化是 CAD 的特征,对于 SPECT MPI 正常、未诊断 CAD 的患者,钙化积分可以重新划分风险等级、改进诊断。此外,冠状动脉无钙化(积分值为 0)与未来心血管事件发生的低概率具有相关性^[62]。该参数的应用可以显著降低 CAD 的验后概率,并增加医师排除阻塞性疾病的诊断信心。检测钙化积分的实验室经常报告这个参数。

5. LV 局部心功能。(1)心肌增厚率。由于显像设备与心肌厚度相比空间分辨率有限,心肌增厚率的测定基于以下观察结果:心肌节段最大计数的线性变化是对心肌厚度变化的直接响应^[63]。因此,相对增厚率是以整个心动周期内每个心肌节段最大计数的百分比来衡量的。尽管在门控 MPI 研究中常规使用每个心动周期 8~16 帧,应用傅里叶变换仍可提高增厚率的时间分辨率^[44]。可认为该数学步骤是将 8 帧中的每帧中来自相同心肌部位的离散计数拟合到正弦波,然后将节段增厚率更好地近似为正弦波的振幅,该振幅与这些

部位的计数相匹配。定量程序显示局部(相对)增厚率的靶心图,通常将其与正常区域增厚率的数据库进行比较。LV 心尖部平均增厚率 40% 以上,其余部位增厚率超过 25%,被认为是正常的。

(2)心肌室壁运动。为了测量心肌内膜运动,需要测定三维 LV 心内膜,心内膜边界的确定可用边缘检测技术、心肌厚度的假设、心肌体模的校准或这些技术方法的组合来完成。

边缘检测技术在 MPI 研究中的应用受到核素显像系统低空间分辨率的限制。利用已知厚度的心肌体模进行校准,可以提高该方法的准确性。其他的方法则需要测定绝对心肌的厚度。增厚率法测量的是相对增厚,而不是绝对厚度。有种方法是使用心肌最大计数的位置(散射校正)来确定心肌壁节段的中点^[37,44]。假设舒张末期 LV 心肌厚度为 1 cm,即中点两侧 5 mm,这就定义了三维心内膜和心外膜的表面。然后利用从舒张末期开始的局部计数变化来确定心内膜/心外膜表面位置的变化,例如,如果在收缩末期结束时某段心肌计数增加 1 倍,其厚度也将增加 1 倍,从 1 cm 增加到 2 cm。

(3)心肌的室壁运动与增厚率。利用心肌室壁增厚率来代表局部心功能已经获得较好的临床应用。其基本原理是心肌必须增厚,以便心内膜完成有意义的室壁运动。心内膜可能在没有相应增厚的情况下移动,但这是增厚区域牵拉或者心脏扭动所致。这 2 种现象都不影响心脏每搏量。全自动的 SPECT MPI LV 局部室壁运动和增厚率的评分在检测 CAD 方面优于有经验的观察者^[64]。

6.已明确应用方法的诊断性能。(1)诊断性能。已将 SPECT 和 PET MPI 相对定量的诊断准确性与侵入性血管造影进行大量的对比。在世界范围内 MPI 主要采用 SPECT 进行(>90%)。1 项纳入 995 例患

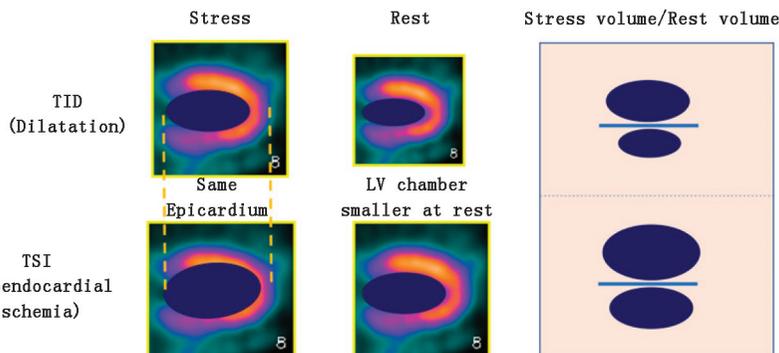


图 7 一过性缺血扩张(TID)检测方法。(上图)左心室(LV)心腔在静息状态时较小,而在负荷状态下心腔扩大导致 TID。蓝色椭圆表示假设的腔体大小(实际上是三维的),以显示 TID 和一过性心内膜下缺血(TSI)之间的差异,该图并非真正检测到心内膜 LV 边界。(下图)负荷下心内膜下心肌缺血引起的 TID 在静息时恢复正常。LV 心外膜的实际大小在负荷和静息状态下并没有变化,因此可能命名为一过性心内膜下心肌缺血更佳。根据计算机算法确定的心内膜轮廓来分别计算负荷和静息状态时的心腔容积。Dilatation=扩张;LV chamber smaller at rest=LV 心腔在静息时较小;Rest=静息;Same Epicardium=相同心外膜;Stress=负荷;Subendocardial Ischemia=心内膜下缺血;volume=容积

者的大型临床研究将自动定量 SPECT 分析与视觉分析进行比较^[65]。以血管造影显示至少 70% 的冠状动脉狭窄为标准,经 AC 或 non-AC 的 SPECT MPI 数据的全自动计算机分析对每例患者而言是等效的,并且可能优于每支血管的分析^[66]。先进的全自动相对定量方法针对 SPECT MPI 进行了优化和验证。相同的软件也可以用于 PET 的相对灌注定量。对于 PET 而言,定量 MPI 的小型研究也显示出较高的诊断准确性^[67]。

(2) 自动化。与视觉分析相比,基于计算机的心肌灌注相对定量的主要优势在于客观性和可重复性。即便是临床专家,审阅风格也可能不同,这会导致主观结果的差异性。2 位专家观察者之间的诊断一致性是有限的,节段总评分的误差幅度很大^[68]。软件分析的可重复性则好很多。1 项比较单次注射后重复扫描所获参数的视觉评价和定量分析的可重复性的研究显示,心肌灌注缺损定量分析的变化度约是同一研究者对心肌节段的评分(相同的观察者 3 周内重复阅片)变化度的一半^[69]。当对同一患者所有图像(包括负荷、静息、门控、非门控)进行处理时,自动化处理的不断改进可以减少技术人员的手动处理,从而进一步提高定量结果的可重复性。

据文献报道,心肌灌注定量自动分析的重复性系数已降低到 2.6%。灌注图像分析的失败率已降低到 1% 以下^[70]。自动化标记 LV 心肌节段性灌注减低的技术已经被开发^[71]。近期的大型预后研究表明,上述方法可以在很少需要操作者手动的情况下自动处理 MPI 图像^[72]。

(3) AC 与双体位显像。自动定量分析可以在有或无 AC 的情况下进行^[73]。对大多数 MPI AC 研究的分析表明,与 non-AC 研究相比,AC 可以显著提高对 CAD 的诊断特异性^[74]。然而,部分研究显示 AC 图像心肌灌注定量分析在诊断准确性方面仅取得了中度的改善(~3%)^[75]。与 non-AC 数据相比,采用 AC 心肌灌注定量可以不使用特定性别的数据库^[76]。若衰减图像无法用于校正,则可以使用对同一患者多体位(仰卧、俯卧、直立)获取的断层图像来综合评估图像计数的放射性减低是否与衰减伪影有关,因为患者位置的移动会导致衰减伪影^[77]。定量技术已经被开发用于同时从 2 种显像体位来评估心肌灌注缺损的大小——用传统显像设备分别采集仰卧位和俯卧位图像^[78-79]以及在心脏专用机上分别采集直立位和仰卧位的图像^[80]。与 AC 分析类似,这些定量技术可以通过减少衰减伪影来改善对阻塞性疾病的诊断。

(4) 定量风险预测。自动化分析的整体准确性和精准度对于准确诊断至关重要。定量分析有直接用于预后风险评估的潜力^[66,72,81]。最终预测对治疗后获益情况可以通过定量分析而不是视觉评估心肌缺血来实现。然而,迄今为止,关于指导治疗的心肌缺血范围阈值的验证研究并没有使用定量确定的心肌缺血负荷(%LV),而是依赖于将 SDS 的主观视觉评分转化为心肌缺血负荷(%LV)^[26]。

二、结论

核心脏病学技术中的定量分析软件工具使得对心肌灌注、心功能、心肌代谢、心脏神经支配和炎症反应的评估实现客观化和标准化,这是该技术的主要优势。上述已明确的工具已常规用于行核心脏病学检查的大多数心脏病患者,用来提高临床医师的诊断准确性,并协助研究、解释、临床管理和指导治疗。

参 考 文 献

- [1] Iskandrian AE, Garcia EV, eds. *Nuclear Cardiac Imaging*. 5th ed New York, NY: Oxford University Press; 2016.
- [2] Dorbala S, Ananthasubramaniam K, Armstrong IS, et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging guidelines: instrumentation, acquisition, processing, and interpretation. *J Nucl Cardiol*. 2018;25:1784-1846.
- [3] Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, et al. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol*. 2016;23:1187-1226.
- [4] Garcia EV, Van Train K, Maddahi J, et al. Quantification of rotational thallium-201 myocardial tomography. *J Nucl Med*. 1985;26:17-26.
- [5] Van Train KF, Areeda J, Garcia EV, et al. Quantitative same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi SPECT: definition and validation of stress normal limits and criteria for abnormality. *J Nucl Med*. 1993;34:1494-1502.
- [6] Nakajima K, Matsumoto N, Kasai T, Matsuo S, Kiso K, Okuda K. Normal values and standardization of parameters in nuclear cardiology: Japanese Society of Nuclear Medicine working group database. *Ann Nucl Med*. 2016;30:188-199.
- [7] Gambhir SS, Berman DS, Ziffer J, et al. A novel high-sensitivity rapid-acquisition single-photon cardiac imaging camera. *J Nucl Med*. 2009;50:635-643.
- [8] Esteves FP, Raggi P, Folks RD, et al. Novel solid-state-detector dedicated cardiac camera for fast myocardial perfusion imaging: multicenter comparison with standard dual detector cameras. *J Nucl Cardiol*. 2009;16:927-934.
- [9] Bai C, Conwell R, Kindem J, et al. Phantom evaluation of a cardiac SPECT/VCT system that uses a common set of solid-state detectors for both emission and transmission scans. *J Nucl Cardiol*. 2010;17:459-469.
- [10] Bocher M, Blevins IM, Tsukerman L, Shrem Y, Kovalski G, Volokh L. A fast cardiac gamma camera with dynamic SPECT capabilities: design, system validation and future potential. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:1887-1902.
- [11] Imbert L, Poussier S, Franken PR, et al. Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *J Nucl Med*. 2012;53:1897-1903.
- [12] Duvall WL, Croft LB, Godwala T, Ginsberg E, George T, Henzlova MJ. Reduced isotope dose with rapid SPECT MPI imaging: initial experience with a CZT SPECT camera. *J Nucl Cardiol*. 2010;17:1009-1014.
- [13] Lecchi M, Martinelli I, Zoccarato O, Maioli C, Lucignani G, Del Sole A. Comparative analysis of full-time, half-time, and quarter-time myocardial ECG-gated SPECT quantification in normal-weight and overweight patients. *J Nucl Cardiol*. 2017;24:876-887.
- [14] Lyon MC, Foster C, Ding X, et al. Dose reduction in half-time myocardial perfusion SPECT-CT with multifocal collimation. *J Nucl Cardiol*. 2016;23:657-667.
- [15] Nakazato R, Berman DS, Hayes SW, et al. Myocardial perfusion imaging with a solid-state camera: simulation of a very low dose imaging protocol. *J Nucl Med*. 2013;54:373-379.
- [16] Sharir T, Pinskiy M, Pardes A, et al. Comparison of the diagnostic accuracies of very low stress-dose with standard-dose myocardial perfusion imaging: automated quantification of one-day, stress-first SPECT using a CZT camera. *J Nucl Cardiol*. 2016;23:11-20.

- [17] Wetzl M, Sanders JC, Kuwert T, Rütt P. Effect of reduced photon count levels and choice of normal data on semi-automated image assessment in cardiac SPECT. *J Nucl Cardiol*. April 13, 2018[Epub ahead of print].
- [18] Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart; a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-542.
- [19] Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:639-647.
- [20] Slomka PJ, Nishina H, Berman DS, et al. Automated quantification of myocardial perfusion SPECT using simplified normal limits. *J Nucl Cardiol*. 2005;12:66-77.
- [21] Klein JL, Garcia EV, DePuey EG, et al. Reversibility bullseye: a new polar bull's-eye map to quantify reversibility of stress induced SPECT TI-201 myocardial perfusion defects. *J Nucl Med*. 1990;31:1240-1246.
- [22] Garcia EV, DePuey EG, Sonnemaker RE, et al. Quantification of the reversibility of stress induced SPECT thallium-201 myocardial perfusion defects: a multicenter trial using bull's-eye polar maps and standard normal limits. *J Nucl Med*. 1990;31:1761-1765.
- [23] Jain D, He ZH, Lele V, Aronow WS. Direct myocardial ischemia imaging: a new cardiovascular nuclear imaging paradigm. *Clin Cardiol*. 2015;38:124-130.
- [24] Berman DS, Kang X, Van Train KF, et al. Comparative prognostic value of automatic quantitative analysis versus semiquantitative visual analysis of exercise myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1987-1995.
- [25] Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2011;32:1012-1024.
- [26] Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman D. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900-2907.
- [27] Tamaki S, Nakajima H, Murakami T, et al. Estimation of infarct size by myocardial emission computed tomography with thallium-201 and its relation to creatine kinase-MB release after myocardial infarction in man. *Circulation*. 1982;66:994-1001.
- [28] Gibbons RJ, Verani MS, Behrenbeck T, et al. Feasibility of tomographic ^{99m}Tc-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile imaging for the assessment of myocardial area at risk and the effect of treatment in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1989;80:1277-1286.
- [29] Christian TF. The use of perfusion imaging in acute myocardial infarction: applications for clinical trials and clinical care. *J Nucl Cardiol*. 1995;2:423-436.
- [30] Slomka PJ, Fieno D, Thomson L, et al. Automatic detection and size quantification of infarcts by myocardial perfusion SPECT: clinical validation by delayed-enhancement MRI. *J Nucl Med*. 2005;46:728-735.
- [31] Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, et al. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease: comparison of ^{99m}Tc-sestamibi with thallium reinjection and [¹⁸F] fluorodeoxyglucose. *Circulation*. 1994;89:578-587.
- [32] Tillisch J, Brunken R, Marshall R, et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med*. 1986;314:884-888.
- [33] Schelbert HR, Beanlands R, Bengel F, et al. PET myocardial perfusion and glucose metabolism imaging: part 2—guidelines for interpretation and reporting. *J Nucl Cardiol*. 2003;10:557-571.
- [34] Santana CA, Faber TL, Soler-Peter M, et al. Prognostic performance of quantitative PET tools for stratification of patients with ischemic cardiomyopathy undergoing myocardial viability assessment. *Nucl Med Commun*. 2008;29:970-981.
- [35] Allman KC. Noninvasive assessment myocardial viability: current status and future directions. *J Nucl Cardiol*. 2013;20:618-637.
- [36] Ficaro EP, Lee BC, Kritzman JN, Corbett JR. Corridor4DM: the Michigan method for quantitative nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol*. 2007;14:455-465.
- [37] Garcia EV, Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Chen J, Santana C. The increasing role of quantification in clinical nuclear cardiology: the Emory approach. *J Nucl Cardiol*. 2007;14:420-432.
- [38] Germano G, Kavanagh PB, Slomka PJ, Van Kriekinge SD, Pollard G, Berman DS. Quantitation in gated perfusion SPECT imaging: the Cedars-Sinai approach. *J Nucl Cardiol*. 2007;14:433-454.
- [39] Slomka PJ, Germano G, Berman DS. Gated SPECT MPI processing and quantitation. In: Iskandrian AE, Garcia EV. eds. *Nuclear Cardiac Imaging*. 5th ed New York, NY: Oxford University Press; 2016:109-136.
- [40] Stegger L, Lipke CSA, Kies P, et al. Quantification of left ventricular volumes and ejection fraction from gated ^{99m}Tc-MIBI SPECT: validation of an elastic surface model approach in comparison to cardiac magnetic resonance imaging, 4D-MSPECT and QGS. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:900-909.
- [41] Soneson H, Hedee F, Arévalo C, et al. Development and validation of a new automatic algorithm for quantification of left ventricular volumes and function in gated myocardial perfusion SPECT using cardiac magnetic resonance as reference standard. *J Nucl Cardiol*. 2011;18:874-885.
- [42] Schaefer WM, Lipke CSA, Standke D, et al. Quantification of left ventricular volumes and ejection fraction from gated ^{99m}Tc-MIBI SPECT: MRI validation and comparison of the Emory Cardiac Tool Box with QGS and 4D-MSPECT. *J Nucl Med*. 2005;46:1256-1263.
- [43] Schaefer WM, Lipke CS, Nowak B, et al. Validation of QGS and 4D-MSPECT for quantification of left ventricular volumes and ejection fraction from gated ¹⁸F-FDG PET: comparison with cardiac MRI. *J Nucl Med*. 2004;45:74-79.
- [44] Cooke CD, Garcia EV, Cullom SJ, Faber TL, Pettigrew RI. Determining the accuracy of calculating systolic wall thickening using a fast Fourier transform approximation: a simulation study based on canine and patient data. *J Nucl Med*. 1994;35:1185-1192.
- [45] Sharir T, Kang X, Germano G, et al. Prognostic value of poststress left ventricular volume and ejection fraction by gated myocardial perfusion SPECT in women and men: gender-related differences in normal limits and outcomes. *J Nucl Cardiol*. 2006;13:495-506.
- [46] Akincioglu C, Berman DS, Nishina H, et al. Assessment of diastolic function using 16-frame ^{99m}Tc-sestamibi gated myocardial perfusion SPECT: normal values. *J Nucl Med*. 2005;46:1102-1108.
- [47] Nakajima K, Taki J, Kawano M, et al. Diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis detected by gated myocardial perfusion SPECT: an early sign of cardiac involvement. *J Nucl Med*. 2001;42:183-188.
- [48] Kuroiwa Y, Nagamachi S, Miyati T, et al. The agreement of left ventricular function parameters between ^{99m}Tc-tetrofosmin gated myocardial

- SPECT and gated myocardial MRI. *Ann Nucl Med.* 2012;26:147-163.
- [49] Yamamoto A, Takahashi N, Abe K, Kobayashi Y, Tamai J, Munakata K. Regional left-ventricular diastolic wall motion assessed by a new program for ECG-gated myocardial perfusion SPECT in early-stage heart failure. *J Nucl Cardiol.* 2008;15:375-382.
- [50] Gimelli A, Liga R, Magro S, et al. Evaluation of left ventricular mass on cadmium-zinc-telluride imaging: validation against cardiac magnetic resonance. *J Nucl Cardiol.* 2019;26:899-905.
- [51] Abidov A, Slomka PJ, Nishina H, et al. Left ventricular shape index assessed by gated stress myocardial perfusion SPECT: initial description of a new variable. *J Nucl Cardiol.* 2006;13:652-659.
- [52] Mazzanti M, Germano G, Kiat H, et al. Identification of severe and extensive coronary artery disease by automatic measurement of transient ischemic dilation of the left ventricle in dual-isotope myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:1612-1620.
- [53] Faber TL, Cooke CD, Folks RD, et al. Left ventricular function and perfusion from gated SPECT perfusion images: an integrated method. *J Nucl Med.* 1999;40:650-659.
- [54] Okwuosa TM, Hampole CV, Ali J, Williams KA. Left ventricular mass from gated SPECT myocardial perfusion imaging: comparison with cardiac computed tomography. *J Nucl Cardiol.* 2009;16:775-783.
- [55] Xu Y, Arsanjani R, Clond M, et al. Transient ischemic dilation for coronary artery disease in quantitative analysis of same-day sestamibi myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2012;19:465-473.
- [56] Abidov A, Bax JJ, Hayes SW, et al. Transient ischemic dilation ratio of the left ventricle is a significant predictor of future cardiac events in patients with otherwise normal myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1818-1825.
- [57] Abidov A, Germano G, Berman DS. Transient ischemic dilation ratio: a universal high-risk diagnostic marker in myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2007;14:497-500.
- [58] Slomka PJ, Betancur J, Liang JX, et al. Rationale and design of the REgistry of Fast Myocardial Perfusion Imaging with NExt generation SPECT (REFINE SPECT). *J Nucl Cardiol.* June 19, 2018 [Epub ahead of print].
- [59] Hu LH, Sharir T, Miller RJH, et al. Upper reference limits of transient ischemic dilation ratio for different protocols on new-generation cadmium zinc telluride cameras: a report from REFINE SPECT registry. *J Nucl Cardiol.* May 13, 2019[Epub ahead of print].
- [60] Shi H, Santana CA, Rivero A, et al. Normal values and prospective validation of transient ischemic dilation index in Rb-82 PET myocardial perfusion imaging. *Nucl Med Commun.* 2007;28:859-863.
- [61] Esteves FP, Santana CA, Raggi P, Garcia EV. Myocardial perfusion SPECT/CT: The added value of CT imaging. In: Iskandrian AE, Garcia EV, eds. *Atlas of Nuclear Cardiology: Companion to Braunwald's Heart Disease.* Philadelphia, PA: Saunders; 2012:390-416.
- [62] Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, et al. Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:675-688.
- [63] Galt JR, Garcia EV, Robbins W. Effects of myocardial wall thickness on SPECT quantification. *IEEE Trans Med Imaging.* 1990;9:144-150.
- [64] Slomka PJ, Berman DS, Xu Y, et al. Fully automated wall motion and thickening scoring system for myocardial perfusion SPECT: method development and validation in large population. *J Nucl Cardiol.* 2012;19:291-302.
- [65] Arsanjani R, Xu Y, Hayes SW, et al. Comparison of fully automated computer analysis and visual scoring for detection of coronary artery disease from myocardial perfusion SPECT in a large population. *J Nucl Med.* 2013;54:221-228.
- [66] Nakazato R, Berman DS, Gransar H, et al. Prognostic value of quantitative high-speed myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2012;19:1113-1123.
- [67] Santana CA, Folks RD, Garcia EV, et al. Quantitative Rb-82 PET/CT development and validation of myocardial perfusion database. *J Nucl Med.* 2007;48:1122-1128.
- [68] Slomka PJ, Dey D, Sitek A, Motwani M, Berman DS, Germano G. Cardiac imaging: working towards fully-automated machine analysis & interpretation. *Expert Rev Med Devices.* 2017;14:197-212.
- [69] Xu Y, Fish M, Gerlach J, et al. Combined quantitative analysis of attenuation corrected and non-corrected myocardial perfusion SPECT: method development and clinical validation. *J Nucl Cardiol.* 2010;17:591-599.
- [70] Germano G, Kavanagh PB, Ruddy TD, et al. "Same-patient processing" for multiple cardiac SPECT studies. 2. Improving quantification repeatability. *J Nucl Cardiol.* 2016;23:1442-1453.
- [71] Xu Y, Kavanagh P, Fish M, et al. Automated quality control for segmentation of myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med.* 2009;50:1418-1426.
- [72] Motwani M, Leslie WD, Goertzen AL, et al. Fully automated analysis of attenuation-corrected SPECT for the long-term prediction of acute myocardial infarction. *J Nucl Cardiol.* 2018;25:1353-1360.
- [73] Ficaro EP, Fessler JA, Shreve PD, Kritzman JN, Rose PA, Corbett JR. Simultaneous transmission/emission myocardial perfusion tomography: diagnostic accuracy of attenuation-corrected ^{99m}Tc-sestamibi single-photon emission computed tomography. *Circulation.* 1996;93:463-473.
- [74] Garcia EV. Quantitative nuclear cardiology: we are almost there! *J Nucl Cardiol.* 2012;19:424-437.
- [75] Slomka PJ, Fish MB, Lorenzo S, et al. Simplified normal limits and automated quantitative assessment for attenuation-corrected myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2006;13:642-651.
- [76] Grossman GB, Garcia EV, Bateman TM, et al. Quantitative Tc-99m sestamibi attenuation-corrected SPECT: development and multicenter trial validation of myocardial perfusion stress gender-independent normal database in an obese population. *J Nucl Cardiol.* 2004;11:263-272.
- [77] Hayes SW, De Lorenzo A, Hachamovitch R, et al. Prognostic implications of combined prone and supine acquisitions in patients with equivocal or abnormal supine myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med.* 2003;44:1633-1640.
- [78] Nishina H, Slomka PJ, Abidov A, et al. Combined supine and prone quantitative myocardial perfusion SPECT: method development and clinical validation in patients with no known coronary artery disease. *J Nucl Med.* 2006;47:51-58.
- [79] Slomka PJ, Nishina H, Abidov A, et al. Combined quantitative supine-prone myocardial perfusion SPECT improves detection of coronary artery disease and normalcy rates in women. *J Nucl Cardiol.* 2007;14:44-52.
- [80] Nakazato R, Tamarappoo BK, Kang X, et al. Quantitative upright-supine high-speed SPECT myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: correlation with invasive coronary angiography. *J Nucl Med.* 2010;51:1724-1731.
- [81] Leslie WD, Tully SA, Yogendran MS, Ward LM, Nour KA, Metge CJ. Prognostic value of automated quantification of Tc-99m-sestamibi myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med.* 2005;46:204-211.