

# Función sistólica del ventrículo izquierdo con SPECT gatillado usando dos softwares comerciales y uso de regresión comparativa

Víctor Vera<sup>1</sup>, Eduardo Swett Rodríguez<sup>1</sup>, Enrique Hiplan<sup>1</sup>, Luis Alarcón<sup>1</sup>, Gabriela Paillahueque<sup>1</sup>, Jane Spuler<sup>1</sup>, Teresa Massardo<sup>1</sup>.

1 - Sección Medicina Nuclear, Departamento de Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile..

## Resumen

Financiado por CRP E.1.30 OIEA VISION

## Introducción

El SPECT miocárdico gatillado es una herramienta reconocida para evaluar enfermedad coronaria. Los softwares dedicados suelen presentar ser discrepancias en la medición de parámetros funcionales sistólicos izquierdos.

## Objetivo

Evaluar el desempeño de la ecuaciones de regresión Emory Toolbox® (ECTb) respecto a valores Cedars QGS® y ecocardiográficos, como referencia independiente.

## Método

Se analizaron 228 SPECT miocárdicos, 40 con ecocardiografía en reposo concomitante (método Simpson), obteniéndose FEVI mediante QGS y ECTb versión 4.0, aplicando ecuaciones de regresión R0 (original) y R1 (8 cuadros/min). Se efectuaron correlación de Pearson o Spearman según normalidad y análisis dispersión de Bland-Altman.

## Resultados

A: FEVI Promedios: QGS manual reposo fueron  $50 \pm 23\%$ , R0  $64 \pm 25\%$  y R1  $62 \pm 22\%$ ; en estrés  $53 \pm 21\%$ ,  $70 \pm 22\%$  y  $67 \pm 18\%$ , respectivamente. Los QGS automático reposo fueron  $55 \pm 25\%$ , R0  $64 \pm 25\%$  y R1  $58 \pm 25\%$ ; en estrés  $59 \pm 22\%$ ,  $70 \pm 22\%$  y  $63 \pm 22\%$ , respectivamente. B. Correlaciones: Las FEVI eco vs SPECT manual tuvieron r de 0.574 para QGS ( $p < 0.001$ ), para R0 0.574 ( $p = 0.0002$ ) y para R1 0.654 ( $p < 0.0001$ ). En las FEVI automáticas, la r fue 0.751 para QGS vs R0 y 0.761 vs R1. En las FEVI manual, la r fue 0.868 para QGS vs R0 y 0.877 vs R1. Todas las correlaciones tuvieron  $p < 0.005$  y los análisis de regresión lineal no mostraron diferencias entre pendientes, pero sí entre interceptos ( $p < 0.0001$ ). C. Dispersión. La diferencia promedio entre las FEVI manual QGS con ambas ecuaciones con R0 fue  $39.6\% \pm 28.2\%$  y con R1 de  $12.5\% \pm 46.7\%$ ; se observó mayor dispersión en valores menores.

## Conclusión

En procesamiento manual la ecuación de regresión R1 ECTb se ajusta mejor que QGS con ecocardiografía y se puede utilizar para obtención de FEVI similares a las calculadas por QGS, sin embargo, presenta diferencias mayores al 10% en valores bajos por lo cual no parece recomendable el seguimiento de pacientes con diversos softwares de procesamiento, a pesar del uso de la regresión.

## Abstract

## Background

Gated myocardial SPECT is a well recognized tool for coronary disease evaluation. The dedicated softwares tend to present discrepancies in the measurement of left systolic functional parameters. Objective: to evaluate the performance of the Emory Toolbox® regression equations (ECTb) with respect to Cedars QGS® and echocardiographic values, as an independent reference.

## Methods

228 myocardial SPECTs were analyzed, 40 with concomitant resting echocardiography (Simpson method), obtaining LVEF by QGS and ECTb version 4.0, applying regression equations R0 (original) and R1 (8 frames / min). Pearson or Spearman correlation was performed according to normality and Bland-Altman dispersion analysis.

## Results

A: LVEF means: manual resting QGS were  $50 \pm 23\%$ , R0  $64 \pm 25\%$  and R1  $62 \pm 22\%$ ; in stress  $53 \pm 21\%$ ,  $70 \pm 22\%$  and  $67 \pm 18\%$ , respectively. The automatic resting QGS were  $55 \pm 25\%$ , R0  $64 \pm 25\%$  and R1  $58 \pm 25\%$ ; in stress  $59 \pm 22\%$ ,  $70 \pm 22\%$  and  $63 \pm 22\%$ , respectively. B. Correlations: The LVEF echo vs manual SPECT had r of 0.574 for QGS ( $p < 0.001$ ), for R0 0.574 ( $p = 0.0002$ ) and for R1 0.654 ( $p < 0.0001$ ). In automatic LVEF, the r was 0.751 for QGS vs R0 and 0.761 vs R1. In the manual LVEF, the r was 0.868 for QGS vs R0 and 0.877 vs R1. All the correlations had  $p < 0.005$  and the linear regression analysis did not show differences between slopes, but between intercepts ( $p < 0.0001$ ). C. Dispersion. The average difference between the manual LVEF QGS with both equations with R0 was  $39.6\% \pm 28.2\%$  and with R1 of  $12.5\% \pm 46.7\%$ ; greater dispersion was observed at lower values.

## Conclusion

In manual processing, the regression equation R1 ECTb fits better than QGS with echocardiography and can be used to obtain LVEF similar to those calculated by QGS, however, it presents differences greater than 10% in low values, so it does not seem recommended to follow-up of patients with various processing softwares, despite the use of regression.

## Introducción

El SPECT miocárdico es una técnica bien establecida para la evaluación de pacientes con múltiples patologías cardíacas, especialmente enfermedad coronaria (EC), con buena aceptación clínica para la determinación de parámetros de perfusión y función del ventrículo izquierdo con relevancia en el manejo terapéutico<sup>(1,2)</sup>.

Diversos softwares se han desarrollado para el cálculo de volumen de fin de diástole (VFD), y de fin de sístole (VFS) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Entre los comerciales más utilizados en nuestro medio se encuentran Cedars-Sinai QGS (QGS) y Emory Cardiac Toolbox (ECTb). Varios autores han comparado sus métodos de procesamiento respecto a resonancia magnética cardíaca, ecocardiografía, ventriculografía isotópica SPECT ventriculografía por contraste e imágenes simuladas<sup>(3-14)</sup> demostrando buena correlación con las técnicas isotópicas. De la misma manera se ha estudiado la correlación de parámetros funcionales entre programas de procesamiento de imágenes SPECT, tanto para volúmenes de fin de sístole, diástole y fracción de eyección del ventrículo izquierdo<sup>(9,11,12,15)</sup>.

Existen diversos métodos para la detección de bordes miocárdicos, QGS se basa en el ajuste gaussiano de los perfiles de cuentas en las imágenes brutas, pudiendo detectar niveles muy bajos de perfusión, además de preservar los gradientes de la superficie miocárdica tridimensional, extrapolando los gradientes de puntos inmediatamente adyacentes a áreas no profundizadas<sup>(16)</sup>. Por otro lado, ECTb registra el punto de mayor actividad miocárdica en cada pixel de la imagen, estableciéndolo como el punto medio entre endocardio y epicardio, asumiendo que el grosor del músculo cardíaco en el fin de diástole es de 1 centímetro, y en el fin de sístole de 2 cm<sup>(17)</sup>. Adicionalmente, ECTb incluye entre sus herramientas la posibilidad de aplicar un algoritmo matemático a los parámetros funcionales para extrapolar los resultados a otros escenarios.

A pesar de la aparición de programas con capacidad de procesar automática y manualmente los estudios cardíacos, se observan diferencias importantes en los valores netos calculados, a pesar de tener buena correlación entre ellos. Estas diferencias pueden conllevar a malas interpretaciones si no se tienen en cuenta, en especial en grupos de mayor riesgo como insuficientes cardíacos o renales, ya que en un mismo estudio pueden encontrarse diferencias incluso mayores al 10% para FEVI, pudiendo influir de manera importante en el manejo y pronóstico<sup>(20)</sup>. Por esto se prefiere utilizar siempre el mismo software.

No conocemos trabajos publicados que evalúen la utilidad de las ecuaciones de regresión entre software mencionadas para minimizar diferencias en la práctica clínica de cardiología nuclear.

## Método

Se recopilaron de forma retrospectiva los estudios de 228 pacientes con SPECT de perfusión miocárdica desde marzo 2016 hasta marzo 2017 para evaluación de EC. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado para el examen; existió aprobación del comité científico institucional para revisión retrospectiva de base de datos local.

Los datos de SPECT en reposo de 20 pacientes proyecto VISION OIEA realizados en dos oportunidades, que tenían insuficiencia cardiaca, FEVI menor o igual a 35% y distintos volúmenes, contaban con ecocardiografía efectuada el mismo día, y en las mismas condiciones farmacológicas.

Se utilizó la FEVI calculada por método Simpson para comparar con las calculadas por SPECT con los distintos *softwares*, y así contar con un método independiente y reconocido clínicamente. Además se efectuó la comparación de los 228 pacientes con 456 SPECT; 248 en reposo y 208 en estrés.

Del total de exámenes, 38 (15.4%) correspondían únicamente a fase de reposo mientras que en 208 (84.6%) se adquirieron ambas fases, estrés y reposo, en protocolo de dos días. Todos los estudios fueron efectuados en equipo *Siemens E.Cam* de doble cabezal, con colimador de baja energía y alta resolución, adquiriéndose SPECT en 180 grados en proyección oblicua anterior izquierda, 25 segundos por vista, 32 vistas por cada detector, con matriz de 64x64, posteriormente siendo procesados en Siemens *Workstation* con reconstrucción iterativa.

Para ambas fases se inyectaron 15-25 mCi (555-925 MBq) de Tc99m-SESTAMIBI vía endovenosa, adquiriendo las imágenes 45 a 60 minutos post inyección. Para estrés se utilizó prueba farmacológica dipiridamol e.v. (0.852 mg/kg) o de ejercicio (protocolo Bruce). Las imágenes se adquirieron 45 a 60 minutos posterior a la inyección del radiotrazador.

Los archivos originales fueron procesados para cuantificación de VFD, VFS, y FEVI con:

- ECTb versión 4.0 (provista por Organismo Internacional de Energía Atómica Proyecto de Cooperación Técnica C7-RLA6070-004).
- QGS Cedars de nuestro sistema del HCUCH.

La determinación de bordes miocárdicos se realizó de manera automática como manual para todos los estudios, aplicándose además ecuación de regresión 0 y 1 en los casos procesados con ECTb. La regresión 0 (R0) es la ecuación predeterminada con la que se cuantifica la función cardiaca, mientras que la ecuación de regresión 1 (R1) acercaría los valores calculados a los que se obtendrían al usar QGS, software comercial también ampliamente utilizado. Esta regresión 1 está basada en la diferencia promedio entre los parámetros funcionales calculados por cada software en un grupo de pacientes determinados de acuerdo al proveedor (*Emory University, 2008. Operating Instructions, The Emory Cardiac Toolbox Application. Revision 12, Version 3.1*) <http://www.syntermed.com>.

## Análisis estadístico

Se utilizó t de *Student* o *Wilcoxon* para comparar promedios, y correlaciones de *Pearson* o *Spearman* según normalidad, y análisis de *Bland-Altman* para dispersión con software *GraphPrism 7.1*. Para determinar la diferencia entre las pendientes obtenidas se ocupó regresión lineal, siendo un  $p < 0.05$  resultante en pendientes significativamente diferentes.

## Resultados

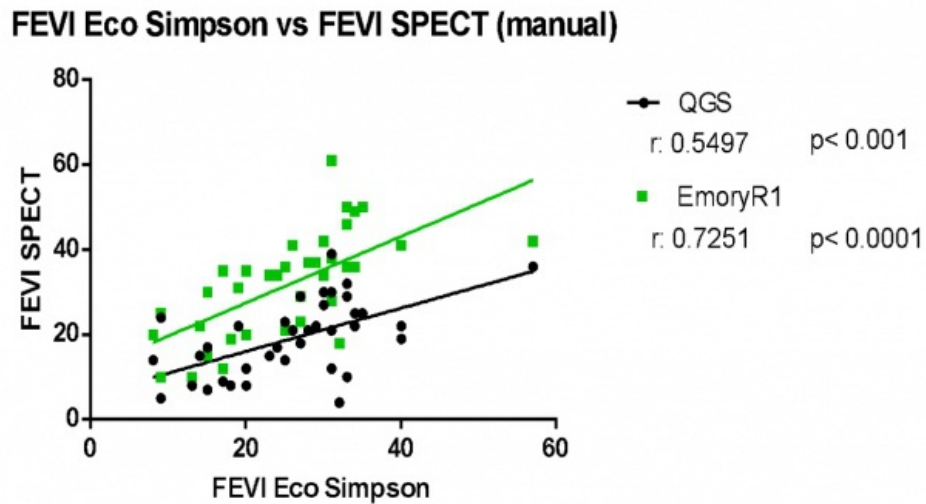
De los 228 pacientes, 131 (57.5%) eran hombres y 97 (42.5%) a mujeres, con un rango de edad de 28 a 90 años ( $65 \pm 9$ ). Del total de exámenes, el promedio de las FEVI procesadas manualmente en reposo fue de  $50\% \pm 23$  para QGS,  $62\% \pm 22$  para ECTb R1, y  $64\% \pm 25$  con ECTb R0; en post-estrés fue de  $53\% \pm 21$ ,  $67\% \pm 18$  y  $70\% \pm 22$  respectivamente. En el caso de los procesados de forma automática, la FEVI en reposo fue de  $55\% \pm 25$  para QGS,  $58\% \pm 25$  para ECTb R1, y  $64\% \pm 25$  en ECTb R0; en post-estrés fue  $59\% \pm 22$ ,  $63\% \pm 22$ , y  $70\% \pm 22$  respectivamente, mostrando valores más cercanos entre QGS y R1 que en el caso de los procesados manualmente.

Para el VFD, los valores promedio calculados por método manual en reposo fueron de  $125 \pm 84.4$  ml para QGS,  $147 \pm 103$  ml para ECTb R1, y  $146 \pm 103$  ml para ECTb R0, mientras que en post-estrés fue de  $109 \pm 68.5$  ml,  $129 \pm 84.5$  ml y  $129 \pm 84.5$  respectivamente. Los valores procesados automáticamente fueron  $119 \pm 88.4$  ml,  $189 \pm 199$  ml y  $190 \pm 198$  ml para reposo; y para post-estrés,  $103 \pm 69.7$  ml,  $168 \pm 185$  ml y  $168 \pm 185$  ml para QGS, ECTb R1 y ECTb R0 respectivamente. Esto demuestra una variación no significativa entre los valores obtenidos con una u otra ecuación de regresión, independiente del método de procesamiento.

Para el VFS los valores promedio calculados por método manual en reposo fueron de  $78.7 \pm 84.7$  ml para QGS,  $75.2 \pm 91.6$  ml para ECTb R1, y  $63.4 \pm 84$  ml para ECTb R0, mientras que en estrés fue de  $62.9 \pm 65.3$  ml,  $55 \pm 65.8$  ml y  $45.3 \pm 60.4$  respectivamente. Los valores procesados automáticamente fueron  $71.6 \pm 83.9$  ml,  $114 \pm 176$  ml y  $104 \pm 170$  ml para reposo, y  $54.1 \pm 62.2$  ml,  $91.2 \pm 157$  ml y  $79.9 \pm 148$  ml en estrés, para QGS, ECTb R1 y ECTb R0 respectivamente. Se puede observar como la aplicación de la ecuación R1 eleva el VFS, sea procesamiento manual o automático, pero más marcado en este último.

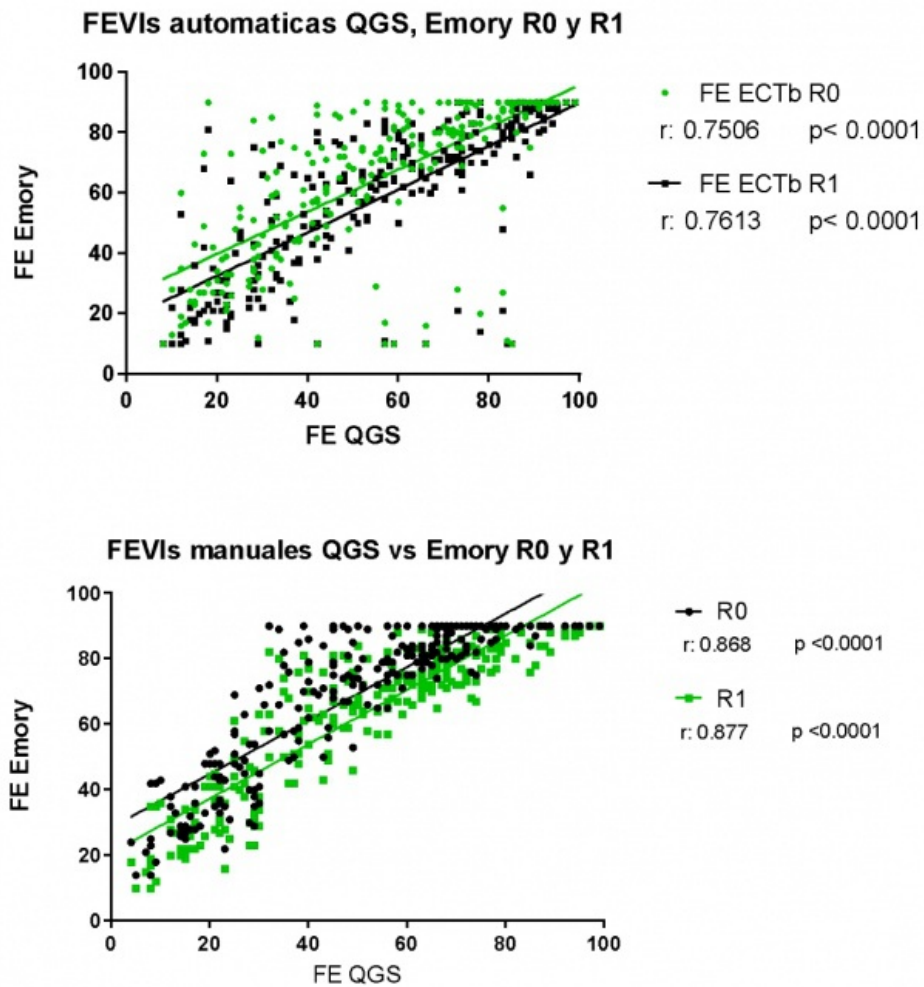
En el análisis comparativo, la FEVI calculada por *Simpson* en ecocardiografía versus la calculada por método manual SPECT mostro un r de Pearson de 0.574 para QGS, r de 0.654 para ECTb R1 y r de 0.574 para Ro, con  $p < 0.005$ . El análisis de regresión

lineal no mostró diferencias significativas entre las pendientes, pero si entre sus elevaciones, con un  $p < 0.0001$  (fig. 1). Es decir, buena correlación entre los tres métodos, pero QGS subestimando la FEVI en comparación con ecocardiografía.



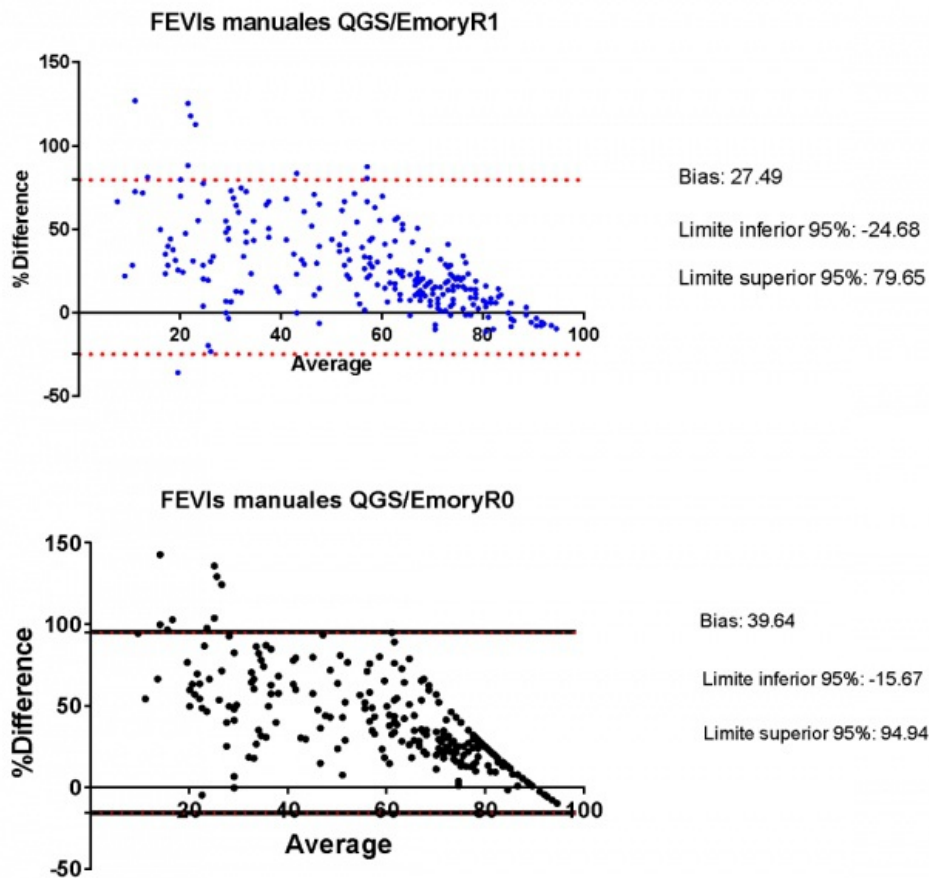
**Figura 1** Correlación entre FEVI calculada por ecocardiografía método Simpson versus QGS y ECTb con ecuación de regresión R1, con sus respectivas líneas de regresión.

Al comparar las FEVI calculadas automáticamente, la correlación de Spearman mostró una  $r$  de 0.751 para QGS versus ECTb R0, y  $r$  0.761 para QGS versus ECTb R1, ambos con  $p < 0.005$ . El análisis de regresión lineal no mostró diferencias significativas entre las pendientes, pero si entre sus elevaciones, con un  $p < 0.0001$  (fig. 2, superior). En el caso de las calculadas por método manual, QGS versus ECTb R0 dio un  $r$  de 0.868, y  $r$  0.877 versus R1, también con  $p < 0.005$ , sin diferencias significativas entre pendientes, pero  $p < 0.0001$  para sus elevaciones (fig. 2, inferior), presentando un mejor ajuste a las FEVI por QGS con la ecuación R1, aunque significativamente mayor en el caso del procesamiento manual. Los cambios generados por las ecuaciones de regresión fueron similares tanto en fase de estrés como reposo ( $p < 0.0001$ ).



**Figura 2** Gráfico superior: Correlación entre FEVI calculada de forma automática por QGS versus ECTb con ecuación de regresión R0 y R1, con sus respectivas líneas de regresión. Gráfico inferior: Correlación entre FEVI calculada de forma manual por QGS versus ECTb con ecuación de regresión R0 y R1, con sus respectivas líneas de regresión.

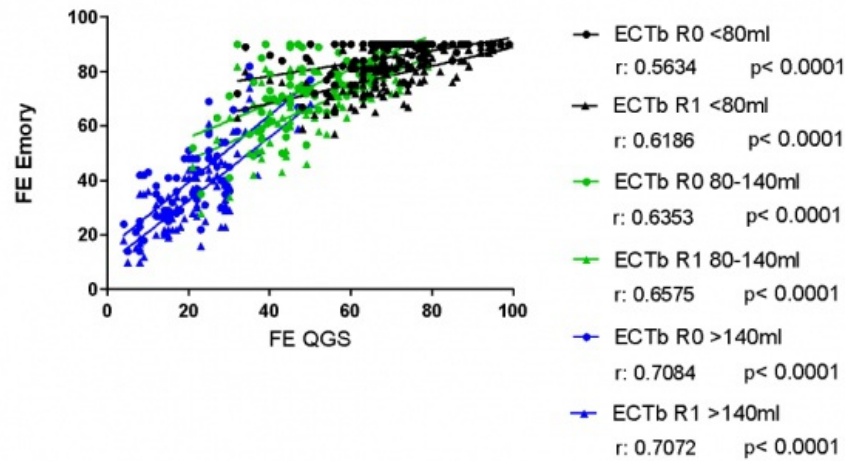
Al realizar análisis de *Bland-Altman* entre las FEVI manuales de QGS con cada una de las ecuaciones de regresión de ECTb, la diferencia promedio entre QGS vs ECTb R0 fue de 39.6%, con una desviación estándar de 28.2%, y de QGS vs ECTb R1 de  $12.5\% \pm 46.7\%$ , con un límite de concordancia 5-95% de 79 a 104 versus -15 a 95 respectivamente, ambas más dispersas hacia valores bajos (fig. 3).



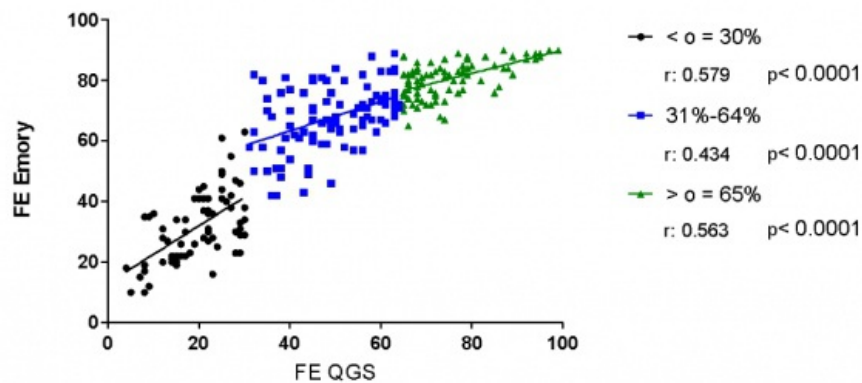
**Figura 3** Representación del análisis de Bland-Altman con sus límites de concordancia 5% y 95% representados con la línea punteada roja. El promedio de las diferencias entre valores calculados se muestra en forma de porcentaje. Gráfico superior corresponde a QGS versus ECTb R1. Gráfico inferior al compararlo con R0.

Cuando se comparó las FEVI calculadas manualmente según VFD, se obtuvo un  $r$  0.56 versus 0.62 entre QGS y ECTb R1 y R0 respectivamente cuando los volúmenes fueron menores a 80 ml,  $r$  0.64 versus 0.66 para volúmenes entre 80 y 140ml, y  $r$  0.71 tanto para R0 como para R1 con VFD mayor a 140ml, apreciándose mejor ajuste de la FEVI con R1 que R0 en la mayoría del rango de volúmenes, pero con mayor correlación hacia volúmenes pequeños (fig. 4, superior).

#### FEVIs manuales QGS/EmoryR1 según volumen < 80ml < 140ml <



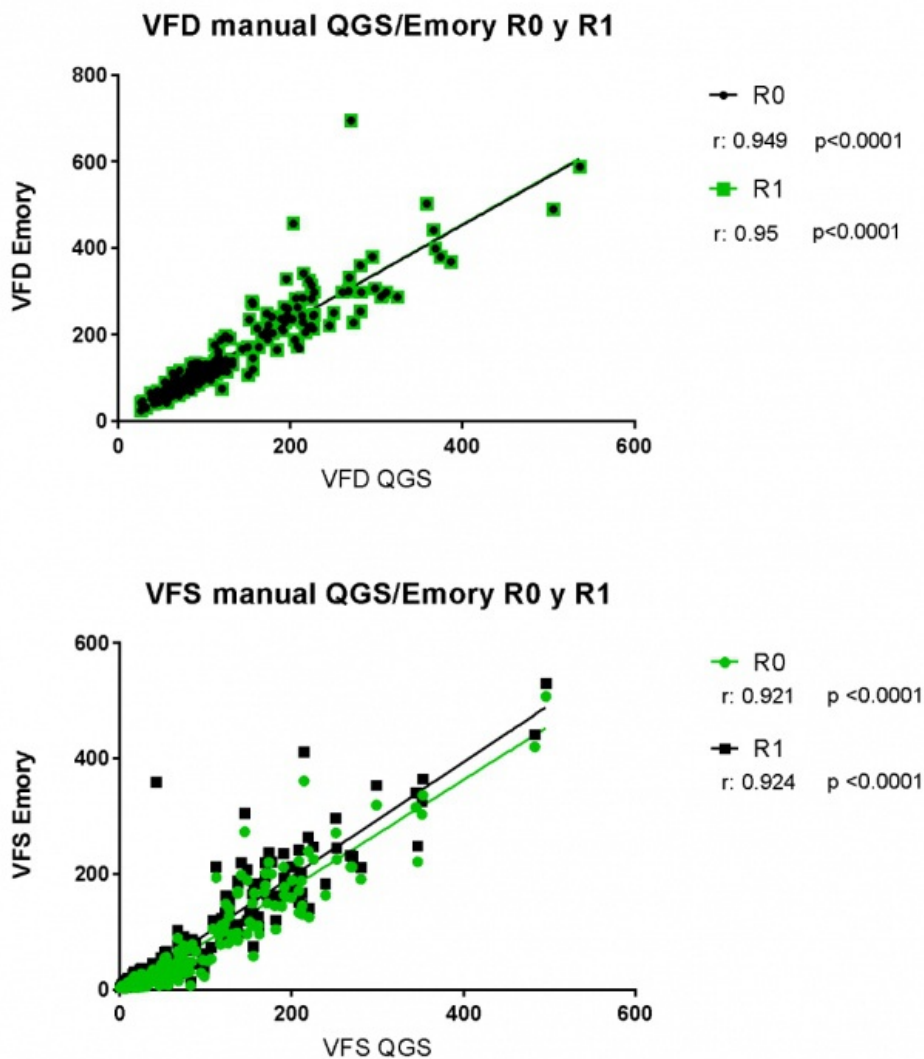
#### FEVIs manuales QGS/EmoryR1 según rango FE <30% <65% <



**Figura 4** Gráfico Superior: Correlación entre FEVI calculadas por método manual entre QGS y ECTb R1 según tramos de VFD; menor a 80ml, entre 80-140ml, y mayor a 140ml. Gráfico inferior: Correlación entre FEVI calculadas manualmente por QGS y ECTb con ecuación R1, entre menor o igual a 30%, 31% a 64%, y mayor o igual a 65%.

Al analizarse según tramos de FEVI, se observó regular correlación entre QGS y ECTb con ecuación R1, mayor hacia los extremos de los datos ( $\leq 30\%$  y  $\geq 65\%$ , con  $r$  0.58 vs 0.56) (fig. 4, inferior).

En cuanto a los volúmenes del ventrículo izquierdo, tanto el de fin de sístole como de diástole presentaron buena correlación ( $r > 0.92$ ), este último sin presentar mayores variaciones entre ecuación R0 y R1, con  $r$  0.949 y  $r$  0.95 respectivamente. El VFS en cambio mostro diferencias significativas entre ecuaciones con  $p < 0.0001$  (Figura 5).



**Figura 5** Grafico superior: Correlación entre volúmenes de fin de diástole calculados manualmente por QGS y Ectb con ecuación R0 y R1. Grafico inferior: Correlación entre volúmenes de fin de sístole calculados manualmente por QGS y Ectb con ecuación R0 y R1.

## Discusión

A causa de las diferencias observadas al comparar softwares de procesamiento de SPECT miocárdico gatillado, su utilización indistinta no es recomendable, a pesar de su buena conocida correlación. Como respuesta a esto, Ectb incluye en su nueva versión ecuaciones de regresión para el cálculo de la FEVI, donde el usuario es libre de elegir una u otra; R0, R1 y R2, siendo R0 los valores originales entregados por el programa.

La ecuación de regresión R1 está basada en la comparación de los valores de FEVI obtenidos usando Ectb con aquellos calculados por QGS. Un grupo de 30 pacientes fue sometido a estudio SPECT con doble isótopo gatillado en 8 cuadros, y RM gatillada de 12-16 cuadros. Los bordes endocárdicos de la RM fueron dibujados a mano por expertos, ciegos a cualquier resultado obtenido por imágenes SPECT, para así procesar los volúmenes ventriculares izquierdos, y posteriormente FEVI. QGS y Ectb fueron usados para calcular la FEVI de forma automática en las imágenes isotópicas, sin la intervención del usuario. El análisis de Bland-Altman demostró que la diferencia promedio entre Ectb y RM fue de  $-0.008$ , lo cual no era significativamente distinto del 0. La diferencia promedio entre las FEVI de QGS y RM fue significativa, subestimándola por  $0.084$ . En consecuencia, la FEVI de Ectb era mayor en promedio en  $0.76$  comparada con QGS. Así, usando la inversa de la ecuación de correlación entre ambos softwares, Ectb transforma la FEVI a valores similares a los que se obtendrían usando QGS.

Similar a lo encontrado por nosotros como por otros investigadores y en correspondencia con lo antes mencionado, el VFD y la FEVI fueron sistemáticamente más altos con Ectb que con QGS<sup>(12,18)</sup>, y VFS más bajos<sup>(9)</sup>, aunque VFD no presentó mayores cambios entre una y otra ecuación de regresión al usar Ectb. Ni la edad ni el sexo de los pacientes influyó en los parámetros funcionales, sin haber diferencias significativas en los valores obtenidos en estos distintos grupos.

En los casos que contaban con ecocardiografía, QGS subestimó de forma significativa los valores de FEVI en comparación con Ectb al ser procesados con la ecuación R1, siendo este último más semejante a los obtenidos por método Simpson, pero sobreestimando los valores más bajo, y subestimando los más altos.



El análisis de Bland-Altman mostró diferencias promedio menores entre las FEVI calculadas manualmente de QGS vs ECTb con ecuación R1 que con R0, aunque con una desviación estándar mayor en el primero, y límite de concordancia más estrecho que los valores originales de Emory, cumpliendo el objetivo de volver las FEVI más similares entre softwares, pero aun siendo significativamente distintas. En ambas ecuaciones la mayor dispersión de los datos se encuentra en el extremo inferior de las FEVI, donde habitualmente esta la mayor cantidad de pacientes cardiopatas, siendo relevante para el seguimiento clínico<sup>(19)</sup>.

Al igual que nosotros, Toba et al. encontraron mayor dispersión de las FEVI cuando fueron calculadas con QGS, usaron como patrón de oro ventriculografía de contraste, en 49 pacientes, en especial en volúmenes menores a 50 ml (en nuestro caso, en 40 determinaciones y corte menor a 80 ml con patrón ecocardiográfico), se tradujo en la mayor diferencia entre las FEVI obtenidas por ECTb y QGS<sup>(20)</sup>. Concordamos con esos autores que lo atribuyen a problemas esenciales del software QGS en la detección de los bordes miocárdicos, ya que al decidir el límite endocárdico, QGS se basa en gaussianas asimétricas generadas en el perfil tridimensional de cuentas del ventrículo izquierdo, lo que en corazones pequeños genera alteraciones en los perfiles de cuentas al contar con una menor resolución de imagen, y sumarse a la radiación dispersa del miocardio adyacente, lo que no es tan evidente con el método de procesamiento de Emory.

Cabe destacar que la mejor correlación se obtuvo entre las FEVI en el caso de los estudios procesados automáticamente, contexto en el que fue diseñada la ecuación de regresión R1, demostrando un cambio mayor entre esta y los valores obtenidos por el procesamiento original de Emory (R0); sin embargo, en la práctica clínica, como, la gran mayoría posee alguna alteración, (más de la mitad en nuestro caso defectos fijos de perfusión) por lo que la delimitación de bordes es más difícil e incierta, observándose un mayor porcentaje de artefactos al ser procesados de forma automática siendo el operador el que finalmente debe fijar los parámetros para el cálculo de los bordes miocárdicos<sup>(21)</sup>. Esto se tradujo en una diferencia promedio de R1 con QGS de 12.5%, por lo que la diferencia con este último se mantiene significativa. Esto quiere decir que un paciente que en su seguimiento cuenta con estudios procesados con distintos softwares presentará variaciones mayores al 10% en su FEVI, pudiendo influir negativamente en su manejo clínico.

## Conclusión

En procesamiento manual la ecuación de regresión R1 ECTb se ajusta mejor que QGS con ecocardiografía y se puede utilizar para obtención de FEVI similares a las calculadas por QGS, sin embargo, presenta diferencias mayores al 10% en valores bajos por lo cual no parece recomendable el seguimiento de pacientes con diversos *softwares* de procesamiento, a pesar del uso de la regresión.

Ni los volúmenes ventriculares izquierdos, ni el sexo ni la edad influyeron significativamente en los valores obtenidos por una u otra ecuación de regresión de ECTb.

## Referencias

01. Hachamovitch R, Berman DS. The use of nuclear cardiology in clinical decision making. *Semin Nucl Med* 2005;35:62-72.
02. Sharir T, Germano G, Kang X et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction. *J Nucl Med* 2001;42:831-7.
03. Faber TL, Vansant JP, Pettigrew RI et al. Evaluation of left ventricular endocardial volumes and ejection fractions computed from gated perfusion SPECT with magnetic resonance imaging: comparison of two methods. *J Nucl Cardiol* 2001;8:645-51.
04. Nichols K, Lefkowitz D, Faber T et al. Echocardiographic validation of gated SPECT ventricular function measurements. *J Nucl Med* 2000;41:1308-14.
05. Johansson L, Lomsky M, Marving J, Ohlsson M, Svensson SE, Edenbrandt L. Diagnostic evaluation of three cardiac software packages using a consecutive group of patients. *EJNMMI Res* 2011;1:22.
06. Lipke CS, Kuhl HP, Nowak B et al. Validation of 4D-MSPECT and QGS for quantification of left ventricular volumes and ejection fraction from gated 99mTc-MIBI SPET: comparison with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:482-90.
07. Bavelaar-Croon CD, Kayser HW, van der Wall EE et al. Left ventricular function: correlation of quantitative gated SPECT and MR imaging over a wide range of values. *Radiology* 2000;217:572-5.
08. Bax JJ, Lamb H, Dibbets P et al. Comparison of gated single-photon emission computed tomography with magnetic resonance imaging for evaluation of left ventricular function in ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;86:1299-305.
09. Schaefer WM, Lipke CS, Standke D et al. Quantification of left ventricular volumes and ejection fraction from

gated 99mTc-MIBI SPECT: MRI validation and comparison of the Emory Cardiac Tool Box with QGS and 4D-MSPECT. *J Nucl Med* 2005;46:1256-63.

10. Chua T, Kiat H, Germano G et al. Gated technetium-99m sestamibi for simultaneous assessment of stress myocardial perfusion, postexercise regional ventricular function and myocardial viability. Correlation with echocardiography and rest thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1107-14.
11. Khalil MM, Elgazzar A, Khalil W, Omar A, Ziada G. Assessment of left ventricular ejection fraction by four different methods using 99mTc tetrofosmin gated SPECT in patients with small hearts: correlation with gated blood pool. *Nucl Med Commun* 2005;26:885-93.
12. Nakajima K, Higuchi T, Taki J, Kawano M, Tonami N. Accuracy of ventricular volume and ejection fraction measured by gated myocardial SPECT: comparison of 4 software programs. *J Nucl Med* 2001;42:1571-8.
13. Atsma DE, Bavelaar-Croon CD, Germano G et al. Good correlation between gated single photon emission computed myocardial tomography and contrast ventriculography in the assessment of global and regional left ventricular function. *Int J Card Imaging* 2000;16:447-53.
14. Achtert AD, King MA, Dahlberg ST, Pretorius PH, LaCroix KJ, Tsui BM. An investigation of the estimation of ejection fractions and cardiac volumes by a quantitative gated SPECT software package in simulated gated SPECT images. *J Nucl Cardiol* 1998;5:144-52.
15. Khalil MM, Elgazzar A, Khalil W. Evaluation of left ventricular ejection fraction by the quantitative algorithms QGS, ECTb, LMC and LVGTF using gated myocardial perfusion SPECT: investigation of relative accuracy. *Nucl Med Commun* 2006;27:321-32.
16. 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;14:433-54.
17. 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;14:420-32.
18. Lum DP, Coel MN. Comparison of automatic quantification software for the measurement of ventricular volume and ejection fraction in gated myocardial perfusion SPECT. *Nucl Med Commun* 2003;24:259-66.
19. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB et al. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 1999;100:1035-42.
20. Toba M, Kumita S, Cho K et al. Comparison of Emory and Cedars-Sinai methods for assessment of left ventricular function from gated myocardial perfusion SPECT in patients with a small heart. *Ann Nucl Med* 2000;14:421-6.
21. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med* 1995;36:952-5.