Aus dem Medizinischem Zentrum für Radiologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. KJ Kloose
Klinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. Th. M. Behr
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
und des Universitätsklinikums Gießen und Marburg, Standort Marburg

Validierung der Myokard-SPECT mit Technetium-99m-Sestamibi und der Drei-Kopf-Gammakamera (MSP 3) durch ROC-Analyse

Inaugural- Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Catrin Scheuren
aus Mayen

Marburg, 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am 30.11.2006
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. med. B. Maisch
Referent: PD Dr. H. Höffken
Korreferent: Prof. Dr. J. Schäfer

Meiner Familie gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung ... 3

2. Literaturbesprechung ... 5

2.1 Die Myokardszintigrafie ... 5

2.2 Technetium ^{99m}Sestamibi ... 7
2.2.1 Physikalische und biologische Eigenschaften ... 7
2.2.2 Strahlenexposition und Toxikologie ... 8
2.2.3 ^{99m}Tc-Sestamibi Kinetik im Myokard ... 9
2.2.4 Die Szintigrafie mit ^{99m}Tc-Sestamibi ... 10

2.3 Die Szintigrafie in SPECT-Technik ... 13

2.4 Die Beurteilung der Myokardszintigramme ... 15
2.4.1 Visuelle Beurteilung der ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokardszintigramme ... 16
2.4.2 Quantifizierung der ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokardszintigramme ... 17
2.4.3 Artefakte ... 18
2.4.4 Ursachen falsch positiver und negativer Befunde ... 19

2.5 Qualitätsmanagement ... 20

2.6 ROC-Analyse ... 22

3. Methode ... 27

3.1 Untersuchung, Datenakquisition und digitale Verarbeitung ... 27
3.1.1 Vorbereitung der Patienten ... 27
3.1.2 Ergometrie und pharmakologische Belastung ... 27
3.1.3 Untersuchungsprotokoll ... 28
3.1.4 Hardware und vorhandene Software ... 29
3.1.5 Gammakamera und Datenakquisition ... 30
3.1.6 Digitale Verarbeitung ... 30

3.2 Das Programm zur Quantifizierung der Myokardszintigramme ... 31

3.3 Validierung ... 34
3.3.1 Referenzmethode ... 34
3.3.2 Befundung der Polarbilder ... 36
3.3.3 ROC-Analyse ... 37
3.3.4 Zuordnung der szintigrafischen Befunde zu den Versorgungsgebieten der Koronargefäße ... 38

4. Patienten ... 40

4.1 Die mit der Multi-SPECT-Drei-Kopf-Gammakamera untersuchten Patienten ... 40

4.2 Die zur Validierung der quantifizierten Auswertung untersuchten koronargesunden Patienten ... 48

5. Ergebnisse ... 49

5.1 Referenzwerte der regionalen ^{99m}Tc-Sestamibi Anreicherung im Myokard ... 49

5.2 Quantitative Beurteilung der Polarbilder ... 49
5.2.1 Die Sensitivität und Spezifität in der nicht invasiven Diagnostik der KHK ... 50
5.2.1.1 Beurteilung der fehleroptimierten Auswertung ... 50
5.2.1.2 Beurteilung der hochsensitiven Auswertung ... 55
5.2.2 Die Sensitivität und Spezifität für Koronarstenosen in den Hauptgefäßprovinzen ... 56
5.2.2.1 RIVA ... 57
5.2.2.2 RCX ... 60
5.2.2.3 RCA ... 64
5.2.2.4 RCX zusammen mit RCA ... 68
6. Arbeitsanweisung für die quantifizierte Auswertung ... 72
7. Diskussion ... 75
7.1 Das Quantifizierungsprogramm ... 75
7.2 Die Validierung der Methode ... 75
7.3 Sensitivität und Spezifität der Diagnose einer KHK ... 76
7.3.1 Vergleich der Ergebnisse mit der visuellen Befundung anderer Autoren ... 77
7.3.2 Vergleich der Ergebnisse mit der quantitativen Befundung anderer Autoren ... 83
7.4 Die Beurteilung der Myokardszintigramme unter Berücksichtigung der Gefäßlokalisation ... 89
7.4.1 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Autorenergebnissen der visuellen Auswertungsmethode unter Berücksichtigung der Gefäßlokalisation ... 90
7.4.1.1 RIVA ... 90
7.4.1.2 RCX ... 91
7.4.1.3 RCA ... 91
7.4.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Autorenergebnissen der quantitativen Auswertungsmethode unter Berücksichtigung der Gefäßlokalisation ... 94
7.4.2.1 RIVA ... 94
7.4.2.2 RCX ... 94
7.4.2.3 RCA ... 94
7.5 Vergleich der adäquat belasteten Patienten mit der Gesamtgruppe ... 97
8. Zusammenfassung ... 100
9. Literaturverzeichnis ... 102
10. Abkürzungsverzeichnis ... 124
ANHANG

1. Einleitung

Die klinischen Manifestationen der koronaren Herzkrankheit (KHK), wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Herzrhythmusstörungen, stellen die häufigsten Todesursachen in Deutschland dar. Dies unterstützt die Bedeutung und Notwendigkeit einer optimalen Prävention, Diagnostik und Therapie. Die Myokardszintigrafie hat sich neben der Belastungselektrokardiografie und der Echokardiografie in der KHK-Diagnostik als nicht invasives Verfahren bewährt. Ein anerkanntes Verfahren ist die Myokardszintigrafie vor allem bei Patienten mit einem mittleren KHK Risiko, wo sie die invasive Koronarangiografie vermeiden kann. Darüber hinaus ist ihre Rolle zur Verlaufs- und Therapiekontrolle bedeutsam. Im Gegensatz zur Koronarangiografie erlaubt die Myokardszintigrafie mittels SPECT-Technik (Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomografie) auch eine Aussage zur Beurteilung der myokardialen Durchblutung.

Ziel dieser Arbeit ist es, das bereits im Jahr 1995 von C. Franzius entwickelte Programm zur quantifizierten Befundung der Myokardperfusionsszintigrafie und zweidimensionalen Abbildung neu zu validieren. Die SPECT-Aufnahmen in der von 1995 durchgeführten Validierung wurden mit einer Philipps Ein-Kopf-Gammakamera durchgeführt. Diese ist mittlerweile durch neue Mehr-Kopf-Kameras ersetzt worden Zurzeit finden in der Abteilung für klinische Nulearmedizin des Zentrums für Radiologie der Philipps-Universität Marburg zwei Gammakamerasysteme Verwendung: Seit 1996 die Siemens E.CAM-Zwei-Kopf-Gammakamera, sowie seit 1994 die Siemens Multispect-Drei-Kopf-Gammakamera (MSP 3). Um die Qualitätssicherung zu gewährleisten ist eine regelmäßige Validierung des Auswertungsprogrammes mit den verwendeten Kamerasystemen notwendig. In dieser Arbeit erfolgt die Validierung der Multispect-Kamera. Die E.CAM-Kamera wurde in einer weiteren Arbeit von M. Wortmann validiert. Die Literaturrecherche ist gemeinsam durchgeführt worden.

Die quantifizierte Auswertungsmethode ist als Ergänzung zur visuellen Methode zu betrachten. Sie ermöglicht den intra- und interindividuellen Vergleich der Myokardszintigramme. Die visuelle Auswertung ist vor allem in der Erkennung

von Artefakten für die Einstufung als nicht pathologisch unverzichtbar. Die Kombination beider Methoden führt zu einer exakten reproduzierbaren Auswertung. Die ROC-Analyse der Dissertation von C. Franzius ergab keinen signifikanten Unterschied der visuellen und quantitativen Methode in der Beurteilung der Sensitivität und Spezifität. Infolgedessen wird in dieser Arbeit eine Validierung der visuellen Auswertung nicht durchgeführt.

2. Literaturbesprechung

2.1 Die Myokardszintigrafie

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist die bedeutendste Krankheits- und Todesursache weltweit. Frühe Entdeckung und Risikoreduktion sind notwendig, um die durch die KHK assoziierte Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Dabei ist die Myokardszintigrafie unter Belastungs- und Ruhebedingungen ein weit verbreitetes Verfahren die KHK nicht invasiv zu diagnostizieren (Wackers et al. 1989, Llaurado et al. 2001).

Die Beurteilung von Belastungs- und Ruheperfusionsdefekten - vor allem bei Patienten mit einem mittleren KHK-Risiko - kann für die untersuchenden Ärzte nützliche Informationen hinsichtlich der Entscheidung bieten, ob invasive Verfahren wie die Koronarangiografie für den Patienten notwendig sind (Elhendy et al. 2000[1]).

Als das wichtigste Ziel der nichtinvasiven Untersuchungen ist das Herausfiltern der Hochrisikogruppen anzusehen. So können vorrangig bei diesen Patienten revaskularisierende Maßnahmen durchgeführt und somit die Lebensqualität und Überlebensrate verbessert werden (Lima et al. 2000).

Die diagnostische „Treffsicherheit“ der Myokardszintigrafie überwiegt bei der Beurteilung der KHK der „Treffsicherheit“ der Belastungsechokardiografie (Pozzoli et al. 1991). Bei Patienten mit vermuteter KHK ergibt besonders die Kombination der Ergebnisse von Belastungs-EKG Untersuchungen und Myokardperfusionsszintigrafien substantielle Informationen bezüglich des Risikos eines kardialen Ereignisses (Zerahn 2000). Klinische und elektrokardiografische Veränderungen zeigen sich erst relativ spät in der Kaskade funktioneller Veränderungen im Rahmen der belastungsinduzierten Ischämie (Schwaiger et al. 1999). Die Belastungs-Myokardszintigrafie in SPECT-Technik hat an diagnostischer Wertigkeit bezüglich der Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit normalem EKG hinzugewonnen (Hachamovitch et al. 2002).

Bei Patienten ohne bekannte KHK, die sich mit Angina pectoris Beschwerden und einem nicht aussagekräftigen EKG in der Ambulanz vorstellen, spielt die Myokardszintigrafie in Ruhe, dank ihrer frühen Sensitivität eine relevante Rolle (Hilton et al. 1993).

Die Myokardszintigrafie hat eine signifikant höhere Genauigkeit und Sensitivität im Vergleich zur Belastungsechokardiografie. Vor allem in der Beurteilung von Stenosen des Ramus interventrikularis anterior (RIVA) wird dies sichtbar (Cramer et al. 1996, Pozzoli et al. 1991).
Mit Hilfe der Koronarangiografie wird eine Koronarstenose gesichert und der Stenosegrad ermittelt. Daher gilt die Koronarangiografie als Referenzmethode zur Validierung der Myokardszintigrafie. Beide Methoden zeigen eine gute Übereinstimmung ihrer Ergebnisse (Büll et al. 1999).
Im Gegensatz zur Koronarangiografie erlaubt die Myokardszintigrafie mittels SPECT-Technik durch Injektion radioaktiver Tracer auch eine Aussage zur Beurteilung der myokardialen Durchblutung (Wilson et al. 1996, Maddahi. et al 1996). Durch die Entwicklung von arteriosklerotischen Plaques in den Koronararterien ändert sich das Ansprechen der Koronargefäße auf einen vasodilatatorischen Stimulus durch ergometrische oder pharmakologische Belastung. Demzufolge ist eine eingeschränkte koronare Flussreserve eines der frühesten Anzeichen der KHK. Dies kann szintigraphisch erfasst werden (Schwaiger et al 1999).

Die Indikationsstellung zur Myokardszintigrafie lässt sich somit in absteigender Rangfolge in drei Kategorien einteilen:
1. bei Verdacht auf KHK:

- Patienten mit mittlerer Erkrankungsprävalenz bei inkonklusiven Befunden im Belastungs-EKG bzw. bei Verdacht auf klinisch stumme Ischämie.
- Kontraindikationen bzw. Verweigerung der invasiven Diagnostik.

2. bei der Bewertung einer (angiografisch) dokumentierten KHK bei Patienten mit hohem Risiko für KHK:

- Ischämienachweis bei grenzwertiger Stenose.
- Erfassung der dominanten Stenose bei Mehrgefäßerkrankungen.
- Hämodynamische Wirksamkeit von Kollateralen, Muskelbrücken, arteriovenösen Shunts.
- Zuordnung einer Angina pectoris bei inkonklusiven Befunden im Koronarangiogramm.

3. Verlaufs- und Erfolgskontrolle:

- Perfusionsstatus als Eingangskriterium für die Vitalitätsbestimmung in der Postinfarktperiode.
- Nachweis der Restperfusion in koronaren Versorgungsgebieten bei Myokardinfarkt vor Thrombolyse oder akuter Revaskularisation.
- Ausschluss einer Restperfusion in Infarktgebieten, Infarktgrößen-bestimmung.
- Perfusionsverhalten vor und nach Revaskularisation (ACB, PTCA), Verdacht auf Restenose vor und nach antischämischer Therapie.

(Büll et al. 1999).

2.2 Technetium ^{99m}Sestamibi

2.2.1 Physikalische und biologische Eigenschaften

^{99m}Tc-Sestamibi (^{99m}Tc-Hexakis-2-Methoxyisobutyl-Isonitril RP, RP 30 oder Cardiolite®, MIBI abgekürzt), 1982 erstsynthetisiert und 10 Jahre später im klinischen Gebrauch (Stirner et al. 1988), ist sowohl ein monovalentes Kation, als auch lipophil durch seine 6 Liganden, die eine schnelle Diffusion durch zelluläre Membranen ermöglichen (Iskandrian 1991).

Das metastabile Radionuklid ^{99m}Tc zerfällt unter Emission von Gammastrahlung mit der Energie von 140 keV zu ^{99}Tc. Die physikalische Halbwertzeit des ^{99m}Tc Sestamibi beträgt 6,02 Stunden (Radioactive Decay Data Tables 1981).

Fünf Minuten nach der Injektion beträgt die maximale Anreicherung im Myokard unter Ruhebedingungen 1,2 ± 0,4%, während bei Belastung 1,5 ± 0,4% der injizierten Aktivität erreicht werden (Wackers et al. 1989). Die myokardiale Extraktionsrate beträgt während der ersten Passage etwa 65% (Heo et al. 1988, Canby et al. 1990, Mousa et al. 1990).

Nach intravenöser Injektion wird das Radiopharmakon schnell aus dem Blut eliminiert. Die höchste Aktivität im Blut wird eine Minute nach Injektion in Ruhe mit 36% der injizierten Aktivität erreicht. Unter Belastung findet sie nach 30 Sekunden mit 51% der injizierten Aktivität ihr Maximum (Wackers et al. 1989).

Durch die biexponentiell verlaufende halbwertzeitkorrigierte Blutclearance mit einer initialen schnellen und einer späten langsamen Komponente (Savi et al. 1989) sind im Blut nach fünf Minuten in Ruhe 9% der injizierten Aktivität

nachweisbar, während unter Belastung 6,5% der injizierten Aktivität gemessen werden kann (Wackers et al. 1989).

Die höchste Konzentration der initialen Aktivitätsverteilung im menschlichen Körper wird in der Gallenblase erreicht, gefolgt von Leber, Herz, Milz und Lungen (Wackers et al. 1989). In Leber, Milz und Lungen nimmt die halbwertzeitkorrigierte Aktivitätskonzentration kontinuierlich ab, während sie im Myokard über mehrere Stunden relativ konstant bleibt. Nach 1,5 Stunden ist dort die Aktivitätskonzentration mit Ausnahme der Gallenblase am höchsten. Durch die hepatobiliäre Ausscheidung der Aktivität in der Leber innerhalb der ersten 30-60 Minuten nach Injektion, wird die maximale Akkumulation der Aktivität in der Gallenblase etwa 60 Minuten nach Injektion erreicht (Wackers et al. 1989).

Entscheidend für die Bildqualität ist das Herz/Lungen-Zählratenverhältnis. In Ruhe, wie auch unter Belastung, beträgt das Verhältnis eine Stunde nach Injektion 2,4. Die ideale Aufnahmezeit mit dem besten Kompromiss zwischen Aktivität im Myokard und Kontrast im Bild liegt im Zeitrahmen von ein bis zwei Stunden nach der Ruheinjektion, bzw. 0,5 bis zwei Stunden nach Belastungsinjektion (Savi et al. 1989).

^{99m}Tc-Sestamibi unterliegt im Körper keinem Metabolismus und wird sowohl renal als auch über den Gastrointestinaltrakt ausgeschieden (Wackers et al. 1989).

2.2.2 Strahlenexposition und Toxikologie

Bei der Myokardszintigrafie mit ^{99m}Tc-Sestamibi sind zwei getrennte Injektionen üblich. Im Ein-Tages Protokoll werden unter Belastung 200 MBq und in Ruhe 600 MBq appliziert.

Diejenigen Organe, die an der Ausscheidung des Radiopharmakons beteiligt sind, wie Gallenblase, Darm, Niere und Blase, unterliegen dabei der höchsten Strahlenexposition und sind als kritische Organe anzusehen.

Organ	Energiedosis unter Belastung in mGy/185 MBq	Energiedosis in Ruhe in mGy/555 MBq
Gallenblase	4,8	12,4
Dünndarm	4,6	14,5
Oberer Dickdarm	7,8	23,9
Unterer Dickdarm	5,4	16,7
Niere	2,8	10,0
Harnblase	2,6	9,5
Ovarien	2,0	6,7
Testes	0,5	1,7

Tab. 2.1.: Energiedosis in verschiedenen Organen nach ^{99m}Tc- Sestamibi Injektion unter Belastung und in Ruhe.

Die maximal bei einer Untersuchung injizierte Masse (MHD= maximum human dose) beträgt 0,014 mg/kg Körpergewicht (Du Pont 1989). Die Toxizität der Reinsubstanz wurde im Tierversuch an Hunden getestet. Nach Applikation von 0,42 mg/kg Körpergewicht, was der 30-fachen MHD entspricht, wurden leichte Entzündungen der Einstichstelle beobachtet.
Die LD 50 lag bei 10 mg/kg Körpergewicht, entsprechend der 700-fachen MHD (Du Pont 1989). Die effektive Dosis beträgt je nach Untersuchungssituation in Belastung 7,5 mSv/MBq und in Ruhe 8,5 mSv/MBq.

2.2.3 ^{99m}Tc-Sestamibi Kinetik im Myokard

Die Aufnahme in die Myokardzelle erfolgt durch passive Diffusion von ^{99m}Tc-Sestamibi (Mousa et al. 1987). Die Hemmung aktiver Transportsysteme durch Amilorid (Na^+/H^+- Austausch), g-Strophantin (Na^+/K^+- ATPase), Verapamil (Ca^+-Kanal) oder Bumetanid (Na^+/K^+-2CL -Cotransport) scheint keinen entscheidenden Einfluss auf die ^{99m}Tc-Sestamibi-Aufnahme im Myokard zu haben (Piwnica-Worms et al. 1990). Die Anreicherung von ^{99m}Tc-Sestamibi wird durch den Zellmetabolismus beeinflusst, da das Membranpotenzial nur durch eine intakte Atmungskette bzw. einen ungehinderten Glucosemetabolismus aufrechterhalten werden kann (Chiu et al 1990). Zellen in Geweben wie Herz, Leber und Nieren mit einem hohen Gehalt an Mitochondrien und erhaltenem

negativen Membranpotenzial reichern deshalb ^{99m}Tc-Sestamibi stark in der inneren Mitochondrienmatrix an (Piwnica-Worms et al. 1990).

Ähnlich der ^{201}Tl- Aufnahme besteht eine enge Korrelation zwischen der regionalen myokardialen Perfusion und der ^{99m}Tc-Sestamibi-Aufnahme in das Myokard (Canby et al. 1990, Mousa et al. 1990). Da die Extraktionsfraktion bei hohem koronaren Blutfluss (>2,5 ml/min/g) sinkt, reichert sich ^{99m}Tc-Sestamibi wie ^{201}Tl nicht mehr proportional zum myokardialen Blutfluss im Myokard an (Marshall et al. 1990, Meerdink et al. 1989, Mousa et al. 1990). Dagegen reichert sich ^{99m}Tc-Sestamibi in minderperfundierten Myokardarealen durch den Anstieg der Extraktionsfraktion intensiver an, als dem verminderten Blutfluss entsprechend zu erwarten wäre (Li et al. 1988). ^{99m}Tc-Sestamibi zeichnet sich dadurch aus, dass es nach der Aufnahme in die Zelle verbleibt und keine signifikante Rückverteilung (Redistribution) stattfindet (Maisey et al. 1990). Eine weitere Determinante der ^{99m}Tc-Sestamibi-Anreicherung im Myokard ist die Vitalität des Gewebes (Liu et al. 1992). Stark hypoxisch geschädigte Myokardzellen zeigen eine verminderte ^{99m}Tc-Sestamibi-Aufnahme (Sinusas et al. 1989, Mousa et al. 1987), nekrotische Myokardzellen reichern kein ^{99m}Tc-Sestamibi mehr an (Freeman et al. 1991, Boucher et al. 1990). Im Tierversuch korreliert die Größe eines Defekts im ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokardszintigramm gut mit der histologisch ermittelten Infarktgröße (Sinusas et al. 1990).

Die myokardiale ^{99m}Tc-Sestamibi Clearance in ischämischen und normal perfundierten Myokardarealen unterscheidet sich nicht signifikant (Okada et al. 1988, Glover et al. 1990, Stirner et al. 1988).

2.2.4 Die Szintigrafie mit ^{99m}Tc-Sestamibi

Seit seiner klinischen Einführung im Jahr 1992 hat ^{99m}Tc-Sestamibi das bis dahin verwendete ^{201}Tl-Cl als Perfusionstracer in der myokardialen Perfusionsszintigrafie in der Diagnostik der KHK weitgehend abgelöst (Van Train KF et al. 1994). Die Bestimmung der hämodynamischen Relevanz sowie die Auswirkungen stenosierender Koronarveränderungen auf den myokardialen Blutfluss unter wechselnden Belastungsbedingungen können nur durch die Kombination von Ruhe- und Belastungsbedingungen erfolgen, wie sie in der Nuklearkardiologie weit verbreitet angewandt wird (Maddahi J 1996, Wintersprenger et al. 2000).

Unter Belastung - wie beispielsweise während der Fahrradergometrie - steigt mit der Zunahme des koronaren Blutflusses auch die ^{99m}Tc-Sestamibi Anreicherung im Myokard an (Canby et al. 1990, Mousa et al. 1990).

Eine belastungsbedingte Ischämie hervorgerufen durch eine verminderte koronare Perfusionsreserve stellt sich im Myokardszintigramm als Minderbelegung dar (Stirner et al. 1988, Büll et al. 1999). Treten Perfusionsveränderungen im Belastungs-Myokardszintigramm auf, die sich unter Ruhebedingungen normalisieren, liegt eine Myokardischämie vor. Verbleibt die Durchblutungsstörung in Ruhe, finden sich narbige Anteile z.B. durch frühere Infarkte (He et al. 2003).

Die körperliche Bewegung auf dem Fahrradergometer oder Laufband, ist die am häufigsten angewandte Belastungsform. Eine große Gruppe der Patienten ist nicht in der Lage, aufgrund von fehlender Motivation, Konditionsmangel, neurologischen, respiratorischen, peripher vaskulären oder orthopädischen Problemen, eine adäquate Belastung mit den konventionellen körperlichen Belastungstests zu leisten. Hier besteht die Möglichkeit zur pharmakologischen Belastung, beispielsweise mit Dipyridamol (Cramer et al. 1994, Günalp et al. 1993).

Dipyridamol induziert eine koronare Vasodilatation durch Blockierung der zellulären Adenosin-Aufnahme, was folglich zu einem Anstieg der Adenosin-Konzentration im Myokard und der Arterienwand führt (Verami et al. 1990). Dipyridamol ist bei schweren angeborenen Herzfehlern, Hypotonie, Asthma und schwerer COPD kontraindiziert. Diese Einschränkungen veranlassen unter anderem den Gebrauch von Symphatomimetika als pharmakologische Stimulantien zur Induktion einer myokardialen Ischämie. Dobutamin ist dafür ein potenter Stimulator, der durch hämodynamische Veränderungen die ergometrische Belastung nachahmt (Günalp et al. 1993). Somit bieten die pharmakologisch aufgeführten Stoffe eine sichere Alternative zur körperlichen Belastung durch Vasodilatation ohne Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Allerdings sollte bei dem Gebrauch von koronaren Vasodilatatoren beachtet werden, dass die koronare Vasodilatation von der Stimulation der Adenosinrezeptoren abhängt, so dass auf eine Karenz von Medikamenten (z.B. Theophyllin) und Nahrungsmitteln (z.B. Kaffee und Schokolade), die als Adenosin-Rezeptor-Antagonisten bekannt sind, geachtet werden sollte (Schwaiger et al. 1999).

Aufgrund der Abwesenheit einer signifikanten Redistribution, ist eine getrennte Injektion von ^{99m}Tc-Sestamibi in Ruhe und unter Belastung notwendig, um reversible von nicht reversiblen Anreicherungsdefekten unterscheiden zu können (Tartagni et al. 1991). Die zweite Injektion sollte nach weitgehendem Abklingen der Restaktivität im Myokard erfolgen. Ist das Zeitintervall zwischen beiden Injektionen kürzer als 48 Stunden muss die Aktivität der zweiten Injektion im Vergleich zur ersten Injektion wesentlich höher gewählt werden (Picard et al. 1988).

Es können verschiedene Untersuchungsprotokolle eingesetzt werden. Die Untersuchung kann als Zwei-Tagesprotokoll erfolgen, wobei mit der Szintigrafie in Ruhe oder nach Belastung begonnen wird. Dabei werden in beiden Untersuchungen etwa 370 MBq ^{99m}Tc-Sestamibi injiziert (Berman et al. 1994). Alternativ können die Ruhe- und Belastungsaufnahme ohne Sensitivitäts- oder Spezifitätsverlust in einem Ein-Tagesprotokoll am selben Tag angefertigt werden (Taillefer et al. 1988). Wie beim Zwei-Tagesprotokoll kann sowohl mit der Untersuchung unter Belastung als auch in Ruhe begonnen werden. Bei der ersten Untersuchung werden 200 MBq, bei der zweiten 600 MBq ^{99m}Tc-Sestamibi intravenös injiziert. Da zur zweiten Untersuchung die dreifache Aktivitätsmenge benötigt wird, ist der Einfluss auf die Bildgebung aus der durch die Erstuntersuchung im Myokard verbliebene Restaktivität gering. Jedoch sollte bei einem Abstand zwischen beiden Injektionen von weniger als zwei Stunden die Injektion in Ruhe vor der Injektion unter Belastung erfolgen. Die Restaktivität im Myokard nach Injektion in Ruhe ist geringer im Vergleich zu der unter Belastung (Taillefer et al. 1989, Taillefer 1990). Beträgt das Zeitintervall zwischen beiden Injektionen drei Stunden oder mehr, lassen sich unabhängig von der Reihenfolge der Injektionen gleich gute Ergebnisse erzielen (Heo et al. 1992).

Die Aufnahmen werden jeweils eine Stunde nach der ^{99m}Tc-Sestamibi Injektion angefertigt (Berman et al. 1994).

Je nach Untersucher werden verschiedene Untersuchungsprotokolle favorisiert. Heo et al. zeigte beispielsweise in seiner Studie von 1997 die Zuverlässigkeit des Ein-Tages Belastungs-Ruheprotokolls in der Diagnose der KHK. Die Überlegenheit dieses Protokolls liegt zum einen in dem frühzeitigen Vorliegen des Ergebnisses und der daraus resultierenden Beschleunigung der ärztlichen Behandlung. Zum anderen in dem eventuellen Verzicht auf eine Ruheaufnahme

im Falle eines unauffälligen Belastungs-Myokardszintigramms (Milan et al. 1995). Des Weiteren ist es vor allem im ambulanten Bereich patienten-freundlicher, da die Untersuchung innerhalb eines Tages abgeschlossen werden kann (Berman et al. 1993).
Der Vorteil des Zwei-Tagesprotokolls liegt in der Darstellung von Perfusionsdefekten im Szintigramm mit optimalem Kontrast bei minimaler Untergrundaktivität (Berman et al. 1994).

2.3 Die Szintigrafie in SPECT-Technik

Myokardszintigramme können in planarer und in SPECT-Technik angefertigt werden. Die Anwendung der planaren Technik wird inzwischen als obsolet angesehen.
Die SPECT-Technik basiert auf den Grundlagen der Computertomografie. Die Myokardszintigrafie mit ^{201}Thallium oder ^{99m}Tc-Sestamibi in SPECT-Technik wird mit einer rotierenden Gammakamera durchgeführt. Eine Vielzahl von Kamerasystemen stehen dabei zur Verfügung (1-Kopf-, 2-Kopf-, 3-Kopfkameras). Über einen Kreisbogen um die Körperlängsachse des Patienten von mindestens 180° von rechts-schräg anterior (RAO) bis links-schräg posterior (LPO) werden 32 bis 64 Projektionen nach einer Rotation von 3°-6° aufgenommen. Je nach Rotationswinkel werden zwei Aufnahmemodi unterschieden:
1. die Rotation um einen Winkel von 180° und
2. die Vollrotation um 360°.
Den Vorteilen der Vollrotation, wie größere Homogenität und damit geringe Anzahl von falsch-positiven Befunden (Coleman et al. 1982), stehen die Vorzüge der 180°-Rotation gegenüber. Hier lässt sich durch das nähere Herumführen des Kamerakopfes an das exzentrisch gelegene Herz ein verbesserter Bildkontrast und ein besseres räumliches Auflösungsvermögen bei geringerem Untergrundrauschen erreichen (Tamaki et al. 1982). Aus den entstehenden Rohdaten wird durch Umkehrung des Projektionsvorganges (backprojection) eine Serie transversaler Schnitte rekonstruiert. Bei der Rekonstruktion entstehen Artefakte, die eine Filterung notwendig machen (Kirsch 1987). Der verwendete Rampenfilter wird meist mit einem Glättungsfilter kombiniert (Müller et al. 1987). Die Wahl des Filters wird immer ein Kompromiss

zwischen Kontraststeigerung einerseits und Vermehrung des Bildrauschens andererseits sein (King et al. 1983). Die bei der konventionellen planaren Aufnahmetechnik notwendige Untergrundkorrektur kann wegen der annähernd überlagerungsfreien Darstellung des Myokards in SPECT-Technik entfallen (Kirsch 1989). Auf der anderen Seite ist die SPECT-Technologie aber empfindlich gegenüber Bewegungen, Schwächungs- und Streustrahlungs-artefakten. Streuung und Absorption, bedingt durch die Wechselwirkung der Photonen mit der Materie des Objektes, sind die wesentlichen Hindernisse einer quantitativen Bestimmung der im Myokard angereicherten Aktivität. Eine regelmäßige Qualitätskontrolle ist deshalb ein wichtiger Bestandteil dieser Aufnahmetechnik. Die Spezifität der SPECT zum Ausschluss der koronaren Herzkrankheit ist durch Schwächungsartefakte besonders bei übergewichtigen Patienten (De Puey 1994) und Frauen (Taillefer et al. 1997) eingeschränkt. Zur Verbesserung wurden verschiedene Ansätze der Schwächungskorrektur in den letzten Jahren getestet. Ähnlich wie bei der PET (Positronen-Emissions-Tomografie) kann durch die Nutzung einer externen radioaktiven Quelle die Abschwächung durch den Körper quantifiziert werden (Transmission). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass diese Verfahren klinisch von Nutzen sind und zu einer höheren diagnostischen Genauigkeit führen (Ficaro et al. 1996, Matsunari et al. 1998). Die Schwächungskorrekturen erfordern wiederum eine genaue Qualitätskontrolle, um Artefakte durch die Korrektur zu vermeiden (Büll 1999).

Ein Vorteil der Myokarddarstellung in SPECT-Technik gegenüber der planaren Szintigrafie liegt in der besseren Bildqualität. Zusätzlich wurde eine verbesserte Kontrastauflösung in Phantomstudien (Ritchie et al. 1982) und in vivo (Büll et al. 1983) nachgewiesen, so dass Aktivitätsminderungen exakter lokalisiert werden können.

Auch die klinische Anwendung zeigt die Überlegenheit des SPECT-Verfahrens im Vergleich zur konventionellen planaren Methode. Die Treffsicherheit für die Diagnose der KHK steigt um 20% (Kirsch et al. 1983) und die Defektgrößen lassen sich genauer bestimmen (Tamaki et al. 1982, Caldwell et al. 1984, Keyes et al. 1981). Weiterhin gelingt eine exakte Zuordnung der Minderperfusion zum versorgenden Gefäß (Tamaki et al. 1984). Auch können Dreigefäßerkrankungen leichter identifiziert werden (Nohara et al. 1984) und die in planaren Bildern

schlecht beurteilbaren Hinterwanddefekte lassen sich besser abgrenzen (Büll et al. 1983, Kirsch et al. 1983).

2.4 Die Beurteilung der Myokardszintigramme

Die Myokardszintigramme können sowohl visuell als auch quantitativ befundet werden. Visuelle Analysen über die Ausbreitung, den Schweregrad und die Reversibilität der Defekte in der Belastungsmyokard-SPECT liefern bei Patienten mit bekannter oder vermuteter KHK gute klinisch prognostische Informationen (Berman et al. 1995, Ladenheim et al.1987, Hachamovitch et al.1996).

Allerdings ist bei ausschließlich visuell ausgewerteten szintigraphischen Befunden mit einer relativ hohen Interobservervarianz zu rechnen (Höffken et al. 1990). Auch Berman et al. sehen das Problem der visuellen Analyse in der Abhängigkeit der subjektiven Interpretation der verschiedenen Untersucher (Berman et al. 1998). Zudem können Speicherdefekte erst ab einer Aktivitätsverminderung von mindestens 40% gegenüber einer Referenzregion als solche identifiziert werden (Di Cola et al. 1984). Der Gebrauch eines automatischen quantitativen Auswertungsprogramms kann die Variabilität in der Interpretation unter verschiedenen Krankenhäusern oder Untersuchern minimieren. Dadurch erhöht sich die Übereinstimmung der Bildinterpretation unabhängig von den Fähigkeiten des Bewerters (Berman et al. 1999).

Ziel eines quantifizierenden Verfahrens müssen möglichst objektive Beurteilungskriterien für die Entdeckung einer Erkrankung und die Bestimmung ihres Ausmaßes sein.

Automatische quantitative Analysen der Belastungsmyokardperfusions-SPECT zeigen eine zur semiquantitativen visuellen Methode vergleichbar gute „Accuracy“. Auch Garcia et al. zeigen in einer Studie von 2001, dass ein quantitatives Programm (hier: PERFEX) beinahe so genau eine KHK aufdecken und lokalisieren vermag, wie es Fachärzte der Nuklearmedizin können. Daher wird die Anwendung der quantitativen Methode in Abteilungen mit weniger erfahrenen Untersuchern empfohlen. Die visuelle Diagnostik sollte von Fachärzten durchgeführt werden (Berman et al. 1999).

2.4.1 Visuelle Beurteilung der ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokardszintigramme

Die visuelle Beurteilung der ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokardszintigramme kann durch Einteilung der Bilder in Segmente unterstützt werden (Tamaki et al. 1984). Grobe Bewertungsskalen der Speicherungsintensität erleichtern zudem eine Standardisierung (Rigo et al. 1980, Maddahi et al. 1981). Tabelle 2.2. zeigt die Sensitivitäten und Spezifitäten der Autoren, die ihre Studien visuell ausgewertet haben.

Autoren	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Anzahl der Patienten [n]	Kamera und Filter
Iskandrian et al. 1989	82	100	39	GE 400 AT/Starcam Ramp-Hanning (cutoff 0,83)
Höffken et al. 1990	92	57	158	(Multicenter)
Maddahi et al. 1990	89	86	278	(Multicenter)
Tartagni et al. 1991	100	75	30	Rotating gamma camera Hanning Filter
Liu et al. 1992	96	87	115	Toshiba GCA-90B
Cramer et al. 1994	82	80	76	GE 400 AT/Starcam Ramp-Hanning
Sciagra et al. 1994	76	96	30	Double head (Rota Siemens)
Jamar et al. 1995	90	61	115	GE 400 AC/T Shepp- Logan (cuttoff 0,5)
Cramer et al. 1996	79	83	35	GE 400 AT/Starcam
Verzijlbergen et al. 1996	89	79	60	Toshiba GCA 50A
Yao et al. 1997	94	93	51	Siemens Multi-SPECT3 Butterworth (cutoff 0,45, order 7)
Budoff et al. 1998	75	71	33	Rotating- Gamma Butterworth
Acampa et al. 1998	59	78	32	Elscint SP4 HR Buttterworth (cutoff 0,4)

Autoren	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Anzahl der Patienten [n]	Kamera und Filter
Fragasso et al. 1999	98	36	101	GE 400 AT/Starcam Butterworth
Yao et al. 2000	93 93	89 100	40 (Alter > 45) 24 (Alter < 45)	Siemens Multi-SPECT3 Butterworth (cutoff 0,45, order 7)
Shavelle et al. 2000	78	67	97	Rotating- Gamma Butterworth (cutoff 0,4, order 5)
Rocchi et al. 2003	100	88	12	Elscint

Tab. 2.2.: Sensitivität und Spezifität der visuell bewerteten ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokard-SPECT.

2.4.2 Quantifizierung der ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokardszintigramme

Die quantitative Analyse der myokardialen Perfusionsverteilung richtet sich auf die relative Aktivität in jedem myokardialem Wandabschnitt, bezogen auf die maximale segmentale Aktivität des Myokards. Die individuelle relative Aktivitätsverteilung wird mit einer normalen Datenbasis verglichen. Hierbei ist es wichtig, die Aufnahmen vor dieser quantitativen Analyse einer kritischen Würdigung hinsichtlich möglicher Artefakte zu unterziehen. Falls größere Artefakte auszuschließen sind, werden die zu quantifizierenden Myokard-segmente ausgewählt und die Grenzen des Myokards auf dem Bildschirm definiert. Die Auswerteprogramme erledigen dann die Berechnung und die Darstellung der relativen Aktivitätsverteilung.
Tabelle 2.3. zeigt die Sensitivitäten und Spezifitäten der Autoren, die ihre Studien quantitativ ausgewertet haben.

Autoren	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Anzahl der Patienten [n]	Kamera und Filter
Pozzoli et al. 1991	84	88	75	Siemens Orbiter
Günalp et al. 1993	94	88	27	GE 400 AC/T Ramp-Hanning

Autoren	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Anzahl der Patienten [n]	Kamera und Filter
Van Train et al. 1994 Multizenterstudie	89	81	161	Siemens GE
Jamar et al. 1995	86		115	GE 400 AC/T Shepp-Logan (cuttoff 0,5)
Verzijlbergen et al. 1996	89	64	60	Toshiba GCA 50A
Nicolai et al. 1996	84	87	57	Elscint SP4 HR Butterworth
Taillefer et al. 1997	72	86	85	DST Dual detector Butterworth (cuttoff 0,45, order 7)
Acampa et al. 1998	70	86	32	Elscint SP4 HR Butterworth (cutoff 0,4)
Taillefer et al. 1999	74	87	53	DST Dual-detector Butterworth (cutoff 0,6, order 5)
Elhendy et al. 2000[1]	95	55	135	Siemens Orbiter
Elhendy et al. 2000[2]	58	73	91	Siemens Orbiter
Olszowska et al. 2003	93	84	44	Keine Angaben
Lima et al. 2003	83	67	255	Picker Prism 3000 Triple- head

Tab. 2.3.: Sensitivität und Spezifität der quantitativ bewerteten ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokard-SPECT.

2.4.3 Artefakte

Durch verschiedene physiologische Faktoren wie Körpergewicht und Herzposition können die Zählraten in den rekonstruierenden SPECT-Aufnahmen beeinflusst werden. Hierdurch entstehen Artefakte, die eine genaue klinische Beurteilung der Myokardszintigramme erschweren. Oftmals beschriebene Artefakte ergeben sich durch die Strahlenabschwächung des Mammagewebes (Amanullah et al. 1996, Manglos et al. 1993). So wird bei Patientinnen eine geringere Aktivität im anterioren Bereich der Myokardabbildung im Vergleich zu

männlichen Patienten gefunden. Auch Gibson et al. führen an, dass trotz der guten Sensitivität der SPECT-Technik die Spezifität durch Photon-Abschwächungsartefakte begrenzt ist, die durch die komplexe Anatomie des Thorax und des oberen Abdomens entstehen. Auch sie sehen die Ursache für hauptsächlich vordere und septumnahe Defekte bei Frauen in Artefakten durch das Brustgewebe verursacht. Bei Männern besteht dagegen eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hinterwanddefekten durch ein hochstehendes Diaphragma (Friedman et al. 1989, Gibson et al. 2002). Somit ist die diaphragmale Photon-Abschwächung trotz der optimalen Energie des ^{99m}Tc-markierten Sestamibi eine lästige Komplikation, die die diagnostische Accuracy bei einer Reihe von Patienten behindert (Heiba et al. 1997).

Weitere Quellen für Artefakte sind Bewegungen der Patienten während der Aufnahme (Botvinick et al. 1993, De Puey 1994) und die von viszeraler Aktivität ausgehende Streustrahlung und Strahlenabschwächung bei adipösen Patienten (De Puey et al. 1989). Büll weist daraufhin, dass bei hoher Aktivität des Tracers in der Gallenblase der Zeitpunkt der Szintigrafie so gewählt werden muss, dass Streustrahlung in den Herzbereich hinein minimalisiert wird (Büll 1999). Fettreiche Mahlzeiten bzw. Milch helfen, die intestinale Passage zu beschleunigen.

2.4.4 Ursachen falsch positiver und negativer Befunde

Das Befundmuster „Defekt nach Belastung, Normalisierung in Ruhe“ wird bei der Perfusionsszintigrafie häufig auch bei anderen Herzerkrankungen gefunden. Vor allem verschiedene nicht koronare Herzkrankheiten können Speicherminderungen und damit positive Szintigrammbefunde zur Folge haben: chronische systemische Hypertonie (Fragasso et al. 1999), linksventrikuläre Hypertrophie (De Puey et al. 1989), Linksschenkelblock (Vigna et al. 2001), Rechtsschenkelblock (Shihi et al. 1992), progressive systemische Sklerodermie (Strauer et al. 1987), abgelaufene Myokarditis, Aortenklappenvitien, Mitralklappenprolaps, angeborene Anomalien (Schicha et al. 1983). Auch Koronarspasmen können zu pathologischen Szintigrammbefunden führen (Schicha et al. 1983).

Falsch-negative Szintigrammbefunde können sich durch eine unzureichende Belastung der Patienten bei der Ergometrie ergeben (Büll 1999). Viele Patienten

sind nicht in der Lage eine adäquate Belastung, z.B. aufgrund geringer Motivation oder Störungen / Einschränkungen des Bewegungsapparates zu leisten (Günalp et al. 1993). Diesen Aspekt der wesentlich reduzierten Sensitivität verdeutlichte auch Candell-Riera bei seinen Patienten, die weniger als 80% ihrer altersabhängigen maximalen Herzfrequenz erreichten (Candell-Riera et al. 1997). Daher ist auf eine ausreichende Qualität der körperlichen Belastung beispielsweise durch das sog. Doppelprodukt zu achten (Büll 1999). Dieses sollte oberhalb von 20.000 liegen. Weiterhin können Kollateralen, die Myokardareale im Bereich stenosierender Gefäße versorgen, unauffällige Szintigramme zur Folge haben (Rigo et al. 1979).

2.5 Qualitätsmanagement

Das Ziel der Qualitätssicherung in der nuklearmedizinischen Untersuchung besteht darin, ein Höchstmaß an diagnostischer Treffsicherheit bei einem Minimum an Strahlenexposition für Patienten, Personal und Umwelt zu erreichen. Die hierfür wesentlichen Aspekte sind:

- die sachgerechte Indikationsstellung,
- eine einwandfreie technische Durchführung der Untersuchung,
- die korrekte Interpretation der Untersuchungsergebnisse.

Mit der Qualitätssicherung wird die Durchführung einer nuklearmedizinischen Untersuchung überwacht. Leitlinien und Empfehlungen sind zu berücksichtigen und finden in der Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen von 2002 ihre gesetzliche Grundlage.

Um eine effiziente und kosteneffektive Myokardszintigrafie in der KHK-Diagnostik durchzuführen, sind die methodische Qualitätssicherung sowie eine klinische Qualitätssicherung unabdingbar.
Die methodische Qualitätssicherung umfasst die der Radiopharmaka, der Geräte, der Auswertung, der Dokumentation und schließlich des Strahlenschutzes von Patient, Personal und Umwelt.
Qualitätssichernde methodische Maßnahmen hinsichtlich der Geräte und Radiopharmaka ergeben sich aus der neuen „Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen“ von 2002.

So ist die SPECT-Technologie empfindlich gegenüber Bewegungen, Schwächungs- und Streustrahlenartefakten. Eine regelmäßige Qualitätskontrolle ist ein wichtiger Bestandteil dieser Aufnahmetechnik (Büll 1999). Die Validierung des Programms zur Quantifizierung der Myokardszintigrafie, welches in der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums der Philipps- Universität Marburg Anwendung findet, unter Verwendung der Multi-SPECT Kamera, ist ein wesentlicher Bestandteil der Qualitätssicherung.

Die klinische Qualitätssicherung umfasst neben der richtigen Indikationsstellung zur Myokardszintigrafie auch die Befundauswertung und Interpretation der Ergebnisse. Hierbei ist zu beachten, dass nuklearmedizinische Verfahren nicht nur in Diagnostik und Differentialdiagnostik, sondern auch bevorzugt zur Prognoseabschätzung und Therapieplanung sowie zur Verlaufs- und Therapiekontrolle von Herzerkrankungen eingesetzt werden (Schicha 1994).

In einer Reihe von Studien hat sich gezeigt, dass eine Belastungsmyokardszintigrafie in SPECT Technik eine zunehmende prognostische Wertigkeit liefert und die Risikostratifizierung verbessert. Dabei wird die beste kosteneffektive Strategie durch die Untersuchung von Patienten mit mittlerer bis hoher Vortestwahrscheinlichkeit einer KHK erzielt (Hachamovitch et al. 2002, Elhendy et al. 2000[1]).

Bei der Auswertung und Interpretation sind folgende Gesichtspunkte zu beachten:

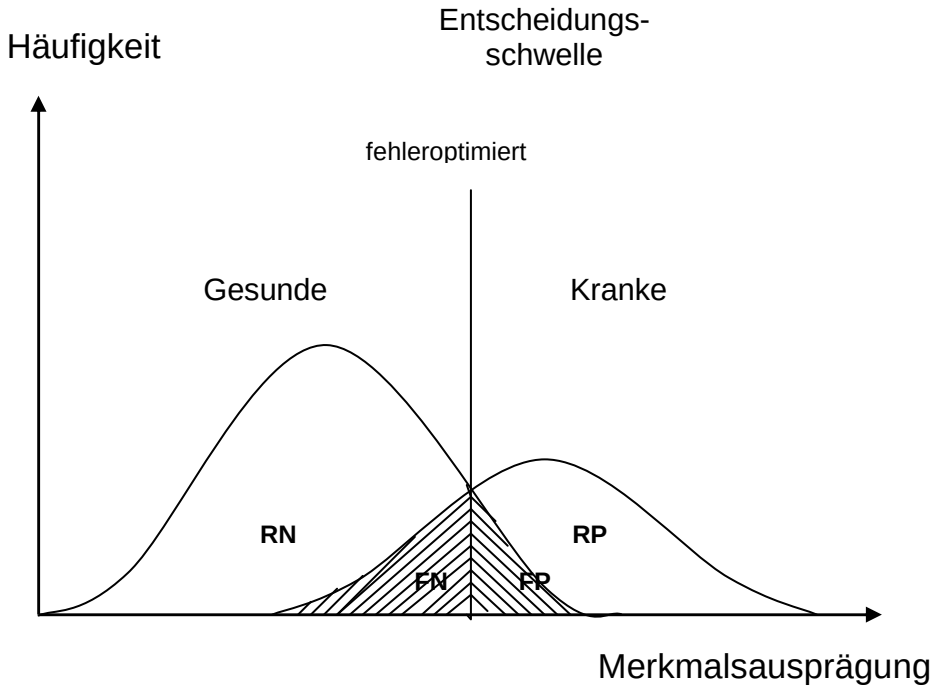
- Befundauswertung unter regelmäßiger Validierung der Methodik.
- Bewertung des Untersuchungsergebnisses unter Berücksichtigung von Anamnese, klinischem Befund und den Ergebnissen anderer Untersuchungen.
- Beachtung der Möglichkeit von Fehldeutungen.

(Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen, 2002).

Amanullah et al. (1997) betrachten in einer Studie die Kosten in der KHK-Diagnostik. Sie stellen eine Gesamtkostenersparnis durch die Verwendung nichtinvasiver diagnostischer Methoden, wie die Myokard-SPECT fest. Aufgrund ihrer hohen Sensitivität können durch die Anwendung der Myokardszintigrafie zeitlich vor der Koronarangiografie Hochrisikopatienten herausgefiltert werden. Somit ist die kostenintensive und aufwändige Koronarangiografie nicht als erstes Mittel notwendig.

2.6 ROC-Analyse

Ein medizinischer Test erfasst die Ausprägung eines Merkmals, z.B. eines Symptoms. Mit Hilfe einer Entscheidungsschwelle wird ein Testergebnis als normal oder pathologisch eingestuft (Patton 1978). Die Güte eines Tests hängt davon ab, wie gut zwischen krank und gesund differenziert werden kann. Um einen Test zu beurteilen, muss mit einer unabhängigen Referenzmethode der wirkliche Gesundheitszustand - bezogen auf die zu diagnostizierende Erkrankung - ermittelt werden (Lusted 1978). Meist sind die Grenzen zwischen gesund und krank fließend, und die Häufigkeitsverteilung der Merkmalsausprägung zwischen einer gesunden und kranken Population überschneidet sich (Abb. 2.1.). Dies ist die Ursache für Fehlzuordnungen bei einem Test (Goodenough 1982, Metz 1986, Patton 1978).



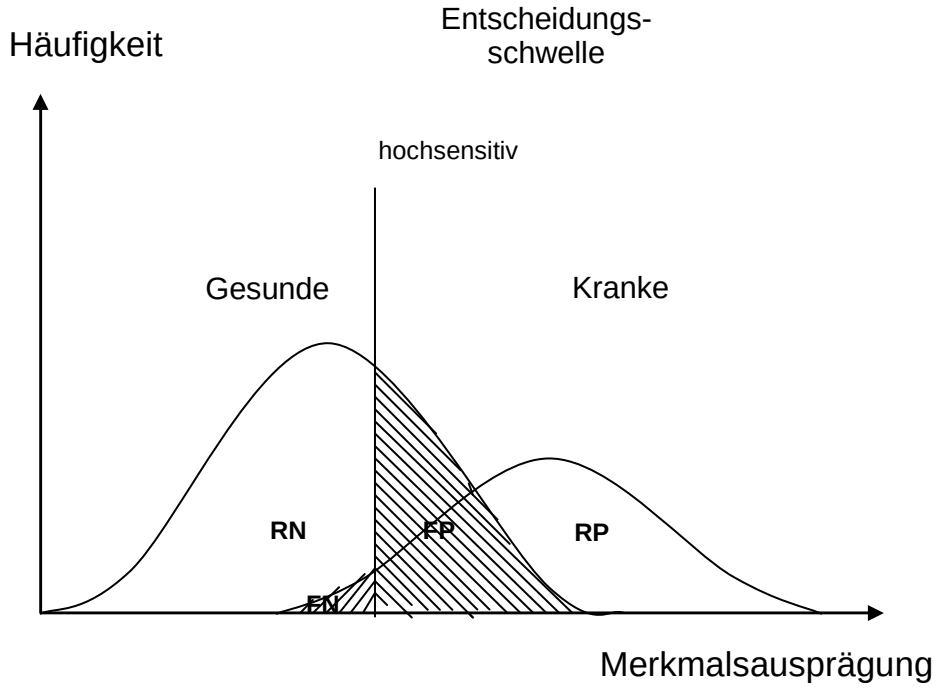


Abb. 2.1a.und b.: Häufigkeitsverteilung einer Merkmalsausprägung in einer gesunden und einer kranken Population und Anzahl der richtig-positiven (RP) und falsch-positiven (FP) bzw. der richtig-negativen (RN) und falsch-negativen (FN) Befunde abhängig von der Entscheidungsschwelle eines Tests.

Wird das Testergebnis mit der Referenzmethode verglichen, sind folgende vier Konstellationen möglich:

1. Das Testergebnis ist positiv und der Patient ist krank (richtig-positives Ergebnis).
2. Das Testergebnis ist positiv, obwohl der Patient nicht erkrankt ist (falsch-positives Ergebnis, Fehler erster Art).
3. Das Testergebnis ist negativ und der Patient ist gesund (richtig-negatives Ergebnis).
4. Das Testergebnis ist negativ, obwohl der Patient krank ist (falsch-negatives Ergebnis, Fehler zweiter Art).

Je nach Lage des Entscheidungskriteriums ergibt sich eine bestimmte Anzahl an richtig- und falsch-positiven bzw. richtig- und falsch-negativen Befunden (RP, FP, RN, FN).

Sensitivität und Spezifität sind Parameter, die die Güte eines Tests beschreiben. Die Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein kranker Patient auch ein positives Testergebnis aufweist.

Die Spezifität ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Gesunder ein negatives Testergebnis zeigt.
Statt Sensitivität und Spezifität werden auch die Bezeichnungen Rate der richtig Positiven (RRP) und Rate der richtig Negativen (RRN) verwendet (Lusted 1978, Goodenough 1982). Es gilt (Metz 1978, Patton 1978):

$$\text{Sensitivität} = \text{RRP} = \frac{\text{RP}}{\text{RP} + \text{FN}}$$

$$\text{Spezifität} = \text{RRN} = \frac{\text{RN}}{\text{RN} + \text{FP}}$$

Entsprechend lassen sich auch die Rate der falsch Positiven (RFP) und die Rate der falsch Negativen (RFN) berechnen (Metz 1986). Dabei gilt:

$$\text{RFP} = 1 - \text{RRN} = 1 - \text{Spezifität}$$

$$\text{RFN} = 1 - \text{RRP} = 1 - \text{Sensitivität}$$

Die „Receiver-Operator-Characteristics“ (ROC) beschreibt einen Test mit Hilfe der Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von einer variablen Entscheidungsschwelle (Lusted 1978, Metz 1978, Goddenough 1982). Hierzu werden die Werte für Sensitivität und Spezifität aller möglichen Entscheidungsschwellen in einem Diagramm aufgetragen (Metz 1986, Abb. 2.2.). Alle Punkte, die mögliche Kombinationen von Sensitivität und Spezifität beschreiben, liegen auf der ROC-Kurve (Metz 1978).
Wird die Entscheidungsgrenze in den Normalbereich verschoben, erhöht sich die Sensitivität des Tests, da die Anzahl falsch-negativer Befunde abnimmt. Gleichzeitig wird wegen der Zunahme der falsch-positiven Ergebnisse die Spezifität des Tests vermindert (Patton 1978). Die Lage der Entscheidungsschwelle kann deshalb nur abhängig von den Anforderungen, die an den Test gestellt werden, gewählt werden (Patton 1978). Zu jedem Entscheidungskriterium können die zugehörige Sensitivität und Spezifität aus der ROC-Kurve entnommen werden.

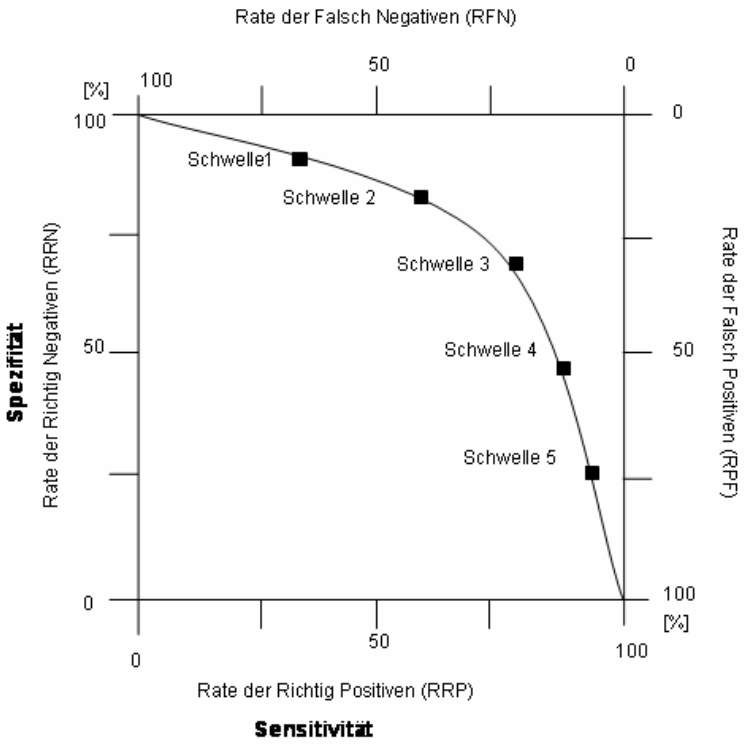


Abb. 2.2.: Beispiel einer ROC-Kurve.

Um von einem Testergebnis bei bekannter Sensitivität und Spezifität des Tests auf den tatsächlichen Gesundheitszustand schließen zu können, werden die prädiktiven Werte bei einem positiven bzw. bei einem negativen Testergebnis berechnet. Diese werden auch Nachtestwahrscheinlichkeiten genannt und sind sowohl von der Sensitivität und der Spezifität des Tests, als auch von der Vortestwahrscheinlichkeit, der Prävalenz der Erkrankung im untersuchten Patientenkollektiv abhängig.

Abbildung 2.3. zeigt die Abhängigkeit des positiven und negativen prädiktiven Werts eines Tests von der Prävalenz bei einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 80%.

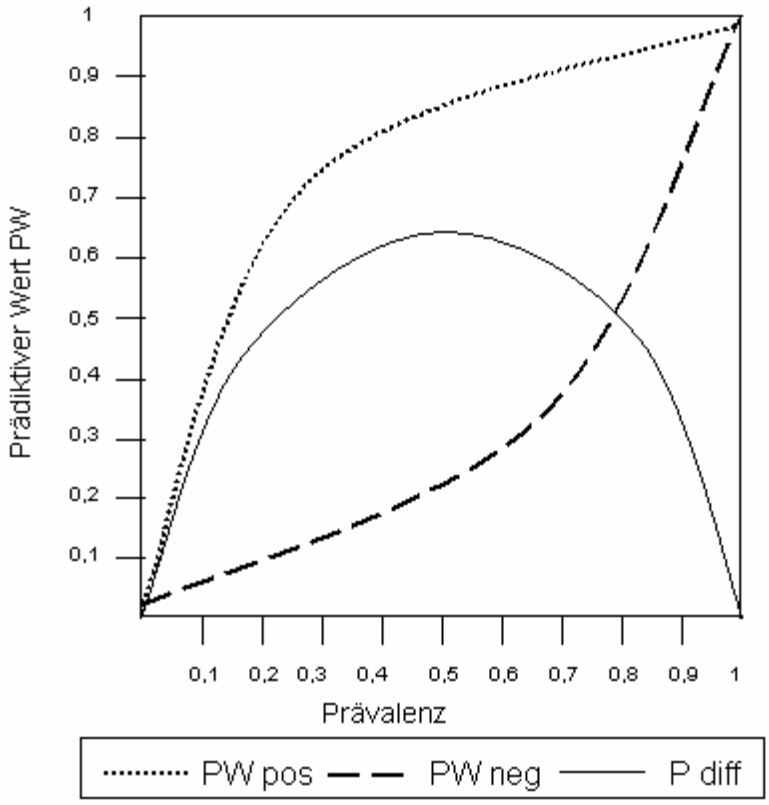


Abb. 2.3.: Positiver und negativer prädiktiver Wert (PW pos und PW neg) und die Differenz aus PW pos und PW neg (P diff) abhängig von der Vortestwahrscheinlichkeit (Prävalenz) für einen Test mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 80% (nach Hamilton et al. 1978).

Der Informationsgewinn des Tests bei einer bestimmten Vortestwahrscheinlichkeit ist die Differenz aus dem positiven und dem negativen prädiktiven Wert (Hamilton et al. 1978).

Das Maximum an Informationsgewinn ergibt sich bei annähernd gleichen Werten für die Sensitivität und Spezifität bei einer Prävalenz der Erkrankung von 50%.

3. Methode

3.1 Untersuchung, Datenakquisition und digitale Verarbeitung

3.1.1 Vorbereitung der Patienten

Für den Tag der Belastungsuntersuchung wurden die Patienten gebeten nicht zu frühstücken. Soweit klinisch vertretbar, sollten die Patienten vor der Untersuchung ihre Medikamente nicht einnehmen. Eine bestehende anti-hypertensive Medikation sollte beibehalten werden, um einen vorzeitigen Abbruch der Ergometrie infolge eines Blutdruckanstiegs zu vermeiden. In der Regel wurde vor der Untersuchung ein venöser Zugang in die Vena cubitalis gelegt.

3.1.2 Ergometrie und pharmakologische Belastung

Zu Beginn der Untersuchung wurden die Patienten auf einem Fahrradergometer nach dem Protokoll von Bruce (1971) belastet. Die Patienten bekamen ein 12-Kanal-EKG angelegt. Danach konnte der Untersucher das EKG auf einem Monitor mitverfolgen und auszugsweise dokumentieren. Zunächst wurde neben dem Blutdruck auch die Herzfrequenz in Ruhe gemessen und jede weitere Minute während der Belastungsphase kontrolliert. Die Belastung erfolgte beginnend bei 25 Watt und steigerte sich in 25 Watt-Schritten alle zwei Minuten. Abbruchkriterien waren Angina pectoris Beschwerden, Ischämiezeichen im EKG, Dyspnoe, Anstieg des systolischen Blutdrucks auf Werte über 220 mmHg, Rhythmusstörungen und Erreichen der altersspezifischen Pulsgrenze. Oftmals wurde die Untersuchung seitens des Patienten aufgrund von allgemeiner- oder Beinkrafterschöpfung abgebrochen.
Patienten, die zur Fahrradergometrie nicht fähig waren, wurden mit 0,56 mg/kg Körpergewicht Dipyridamol medikamentös belastet.

Um den Grad der Belastung beurteilen zu können, dienen folgende Parameter der Quantifizierung:

- **Herzfrequenz unter Belastung bezogen auf die altersabhängige Pulsgrenze =**

$$\frac{\text{Herzfrequenz unter Belastung}}{\text{altersabhängige Pulsgrenze}} \quad X \quad 100$$

Mit: altersabhängiger Pulsgrenze = 200 – Lebensalter in Jahren

- **Doppelprodukt =**

Herzfrequenz unter Belastung $\times$ Blutdruck (systolisch) unter Belastung

3.1.3 Untersuchungsprotokoll

Für die Myokardszintigrafie mit ^{99m}Tc-Sestamibi wurden entweder ein Ein-Tages-Protokoll oder ein Zwei-Tages-Protokoll mit der Aufnahmefolge Belastung - Ruhe verwendet.
Wenn das Maximum der körperlichen Belastung erreicht war, wurden 200 MBq ^{99m}Tc-Sestamibi intravenös injiziert. Die Belastung auf dem Fahrradergometer wurde nach der Injektion für eine Minute fortgesetzt, während die pharmakologische nach zwei Minuten mit Theophyllin bis zum Wirkungseintritt antagonisiert wurde. Die Belastungsaufnahme erfolgte 60 Minuten nach Ergometrie bzw. Dipyridamol- Gabe. Im Rahmen des Ein-Tages-Protokolls wurden 180 Minuten nach der Erstinjektion dem Patienten 600 MBq ^{99m}Tc-Sestamibi injiziert. Die Patienten wurden angehalten, nach dieser zweiten Injektion eine fettreiche Mahlzeit einzunehmen, um eine Entleerung der Gallenblase zu initiieren. Die Ruheaufnahme erfolgte 60 Minuten nach der zweiten Injektion. Das Zwei-Tages-Protokoll sieht vor, dass die Ruheuntersuchung an einem der folgenden Tage erfolgt, wenn in der Belastungsszintigrafie Perfusionsdefizite zu verzeichnen waren. Anderenfalls wurde aus Strahlenschutzgründen auf die Ruheuntersuchung verzichtet. Es wurde die gleiche Dosis ^{99m}Tc-Sestamibi wie bei der Belastungsuntersuchung injiziert. Ebenso wie bei der Belastungsuntersuchung sollten die Patienten auch

hier nach der Injektion eine kleine fettreiche Mahlzeit zu sich nehmen. Die Aufnahmen erfolgten dann 60 Minuten nach der Injektion.

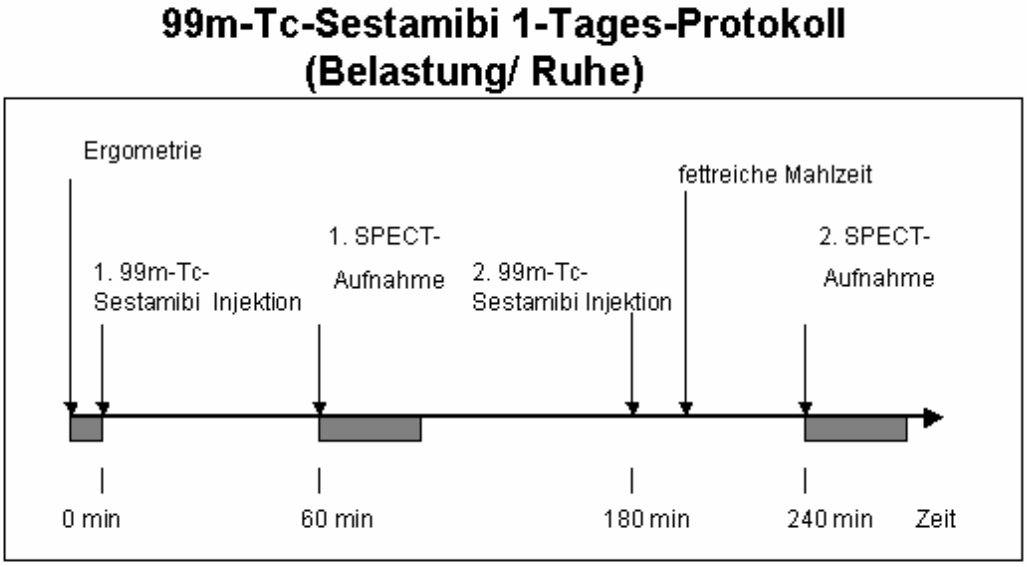


Abb.3.1.: Ein-Tages-Untersuchungsprotokoll für die Myokardszintigrafie.

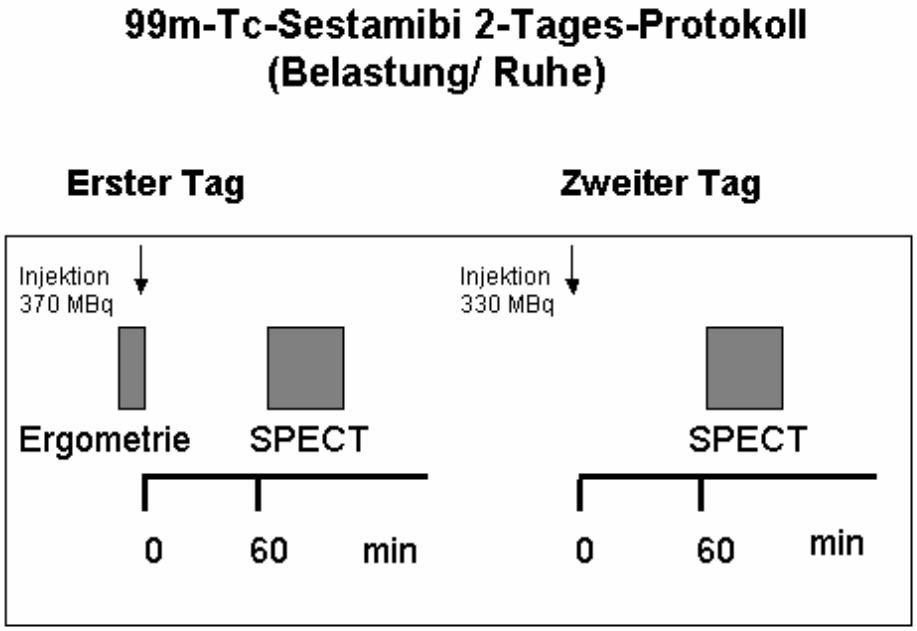


Abb.3.2.: Zwei-Tages-Untersuchungsprotokoll für die Myokardszintigrafie.

3.1.4 Hardware und vorhandene Software

Für die Untersuchung stand eine Drei-Kopf-SPECT-Kamera der Fa. Siemens zur Verfügung. Die Auswertung der Szintigramme erfolgte auf ICON-

Workstations (Version 8.2, 1996). Für die Quantifizierung der Szintigramme wurde eine in der Klinik für Nuklearmedizin entwickelte Software verwendet (Dissertation C. Franzius, Marburg 1995).

3.1.5 Gammakamera und Datenakquisition

Die von ^{99m}Tc-Sestamibi emittierte Strahlung wird mit Hilfe einer Gamma-szintillationskamera gemessen. Für die Aufnahmen wurde eine Drei-Kopf-SPECT-Kamera mit drei Kristallen (Multispect 3, Siemens) verwendet. Die Kamera war mit einem Vielzweckkollimator für niedrige Energien ausgestattet. Die ^{99m}Tc-Sestamibi Myokardszintigramme wurden mit einem Energiefenster für die Strahlungsenergie von 140 keV aufgenommen, da ^{99m}Tc-Sestamibi Gammastrahlen mit einem Peak bei 140 keV emittiert.
Bei der Aufnahme durch die Gammakamera lag der Patient flach mit dem Rücken auf einer Liege. Der linke Arm war über dem Kopf erhoben, während der rechte Arm dem Körper anlag. So konnte der Kamerakopf nah am exzentrisch gelegenen Herzen, dem Rotationszentrum der Kamera, vorbei geführt werden. Die Kamera rotierte um 3 x 120° also insgesamt in einem Bogen von 360° um den Patienten. Die Rohdatenaufnahme erfolgte in 32 Winkelschritten zu je 5,625°. Dabei wurden in jeder Winkelposition die Zerfallsereignisse über 90 Sekunden registriert, so dass die Gesamtaufnahmezeit bei etwa 25 Minuten lag.

3.1.6 Digitale Verarbeitung

Zur Bildbeurteilung wurde aus den Rohdaten durch Rückprojektion („backprojection“) eine dreidimensionale Darstellung erzeugt. Auf der Basis dieses dreidimensionalen Bilddatensatzes rekonstruierte man zunächst transversale Schnittbilder der Thoraxregion des Patienten. Dieser transversal rekonstruierte Datensatz wurde nach Filterung mit einem Butterworth Filter (cutoff 0,28, order 3,5) in transversale, oblique, sagitale und coronare Schnitte reanguliert, so dass die Schnittbilder entlang der Herzachse verfügbar waren. Anschließend wurden die Bildserien aus Belastung und Ruhe auf das Maximum im Herzen normiert, gleiche Schichten der verschiedenen Schnittebenen getrennt und zur Auswertung gedruckt.

3.2 Das Programm zur Quantifizierung der Myokard-szintigramme

In der Abteilung für Klinische Nuklearmedizin des Zentrums für Radiologie der Philipps-Universität Marburg wurde ein Computerprogramm zur Quantifizierung und zweidimensionalen Abbildung (Polarbild, Polarplot) von Myokard-szintigrammen entwickelt (Dissertation C. Franzius 1995). Dieses Programm berechnet die Polarbilder mit Sektorregionen und ermöglicht so die genaue Lokalisation eines Defektgebietes. Für die Multispect 3 Gammakamera wurde dieses Programm bisher noch nicht exakt validiert.

Der Polarbilddarstellung liegt die von Maede et al. (1978) sowie Burow et al. (1979) für planare Aufnahmen entwickelte Zirkumferenzprofil-Methode zugrunde. Die in den Kurzachsenschnitten gewonnenen Zirkumferenzprofile werden als konzentrische Ringe angeordnet, so dass die Herzspitze im Zentrum des Polarbildes liegt. Das Verfahren garantiert eine winkelgetreue Abbildung. Da jeder Ring des Polarbildes gleich breit ist, bleibt die unterschiedliche Größe seines Volumenanteils am Gesamtmyokard unberücksichtigt. Die Herzbasis wird im Vergleich zur Herzspitze vergrößert dargestellt. Die Zirkumferenzprofile werden in dieser Arbeit durch radiäre Suchstrahlen senkrecht zur Herzachse gewonnen. Dies führt im Bereich der Herzspitze zu Fehlern, da dort die Such-strahlen nicht mehr annähernd senkrecht auf die abgebildete Myokardwand treffen. Es sind bislang drei verschiedene Konzepte bei der Erstellung der Zirkumferenzprofile verfolgt worden. Maede et al. (1978) und Burow et al. (1979) bestimmen entlang von Radiärstrahlen die Durchschnittszählraten. Ein ähnliches Verfahren beschreiben Garcia et al. (1981), indem sie die Maximalzählraten entlang der Radiärstrahlen ermitteln. Die dritte Methode wurde von Stirner et al. (1986) sowie Kirsch (1989) angewandt. Sie projizierten Ringsektoren auf die Kurzachsenschnitte und bildeten für jeden Sektor das Integral der Zählraten. Im Vergleich ließen die Profile, die aus Maximalwerten zusammengesetzt waren, Perfusionsdefekte deutlicher hervortreten als die-jenigen Profile, die aus Durchschnittszählraten gebildet wurden (Garcia et al. 1981). Gegenüber den Profilen aus Integralwerten, erwiesen sich die Profile aus Maximalwerten als besser reproduzierbar, da die Anpassung der Ringsektoren an die einzelnen Schnitte entfällt. Bedingt durch die Bildung größerer Sektoren

bei der Berechnung der Profile aus Integralen war die Zählratenstatistik günstiger als bei der Ermittlung der Profile aus Maximalwerten.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die Zirkumferenzprofile wegen der guten Reproduzierbarkeit aus Maximalwerten errechnet. Erst im fertigen Polarbild wird eine Einteilung in Ringsektoren vorgenommen. In den einzelnen Sektoren werden unterschiedliche Parameter berechnet und in Anlehnung an Stirner et al. (1986) in „Zielscheibenform“ dargestellt. Der Vorteil der geringeren statistischen Schwankungen bei der sektoriellen Werteberechnung wird so mit der Polarbilddarstellung aus Maximalwertprofilen verbunden. Partialvolumendefekte einzelner Sektoren, die sich der sektoriellen Quantifikation entziehen, können visuell mit Hilfe der Polarbilder erkannt werden. Zur Kontrolle eines Defektes im Polarbild werden im klinischen Gebrauch die einzelnen tomografischen Schnitte herangezogen. Neben den Schrägsagittal- und Schrägtransversalschnitten werden zusätzlich auch radiäre Längsachsenschnitte erzeugt. Deren gemeinsame Symmetrieachse ist mit der Herzachse kongruent. Sie lassen eine bessere Beurteilung und Zuordnung der einzelnen Myokardareale im Vergleich zu den obliquen Sagittal- und Transversalschnitte zu. Für die Einteilung des linksventrikulären Myokards in der Polarabbildung wurden 29 Ringsektoren gewählt, innerhalb derer das arithmetische Mittel der Zählraten bestimmt wird. Die Berechnung erfolgt für die einzelnen Sektoren i (mit i= 1, 2,…, 29).

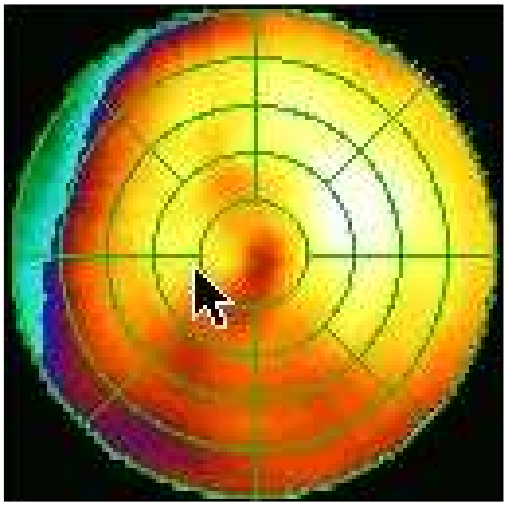


Abb. 3.3.: Darrstellung eines Polarbildes mit Projektion der Sektoreneinteilung.

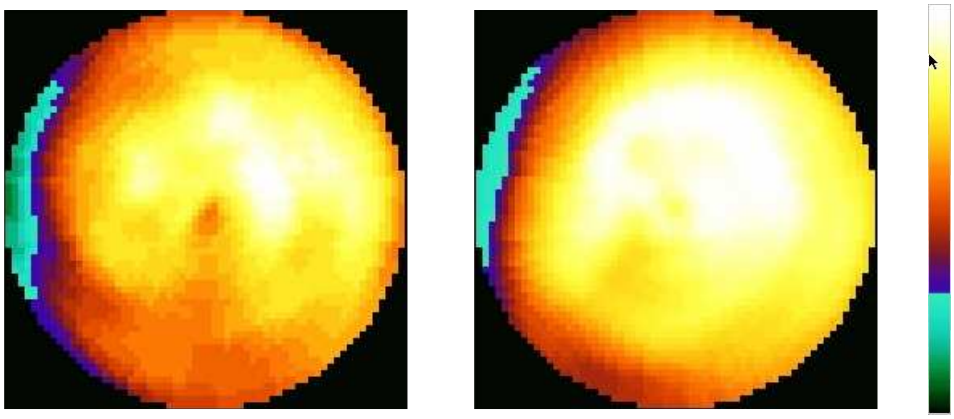


Abb.3.4.: Beispiel für einen Normalbefund eines Polarplots. Die Grafik zeigt eine normale Aktivitätsanreicherung sowohl in der Belastungsaufnahme (links) als auch in der Ruheaufnahme (rechts).

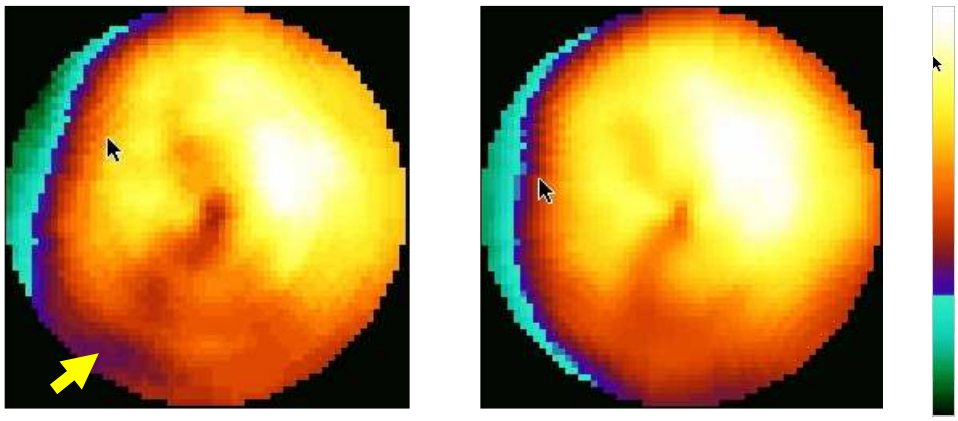


Abb.3.5.: Beispiel für einen Polarplot mit Ischämiebefund. Die Grafik zeigt septal eine verminderte Aktivitätsanreicherung in der Belastungsaufnahme (links, gelber Pfeil). Die Ruheaufnahme (rechts) zeigt eine normale Anreicherung.

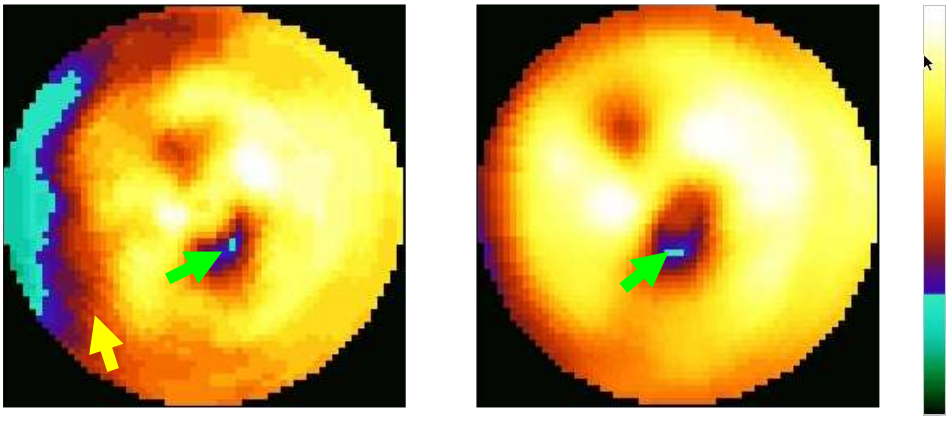


Abb.3.6.: Beispiel für einen Polarplot mit dem Befund einer Myokardnarbe mit ischämischen Anteilen. In der Belastungsaufnahme (links) zeigen sich septal (gelber Pfeil) und apikal (grüner Pfeil) Aktivitätsabschwächungen. Der septale Befund ist in der Ruheaufnahme (rechts) rückläufig, der apikale Befund nicht.

3.3 Validierung

Für die Validierung der Myokardszintigramme wurde ein Microsoft-Access-Datenbanksystem verwendet. Dieses System ermöglicht die systematische Archivierung aller myokardszintigrafischen, koronarangiografischen und klinischen Befunde. Die Myokardszintigramme werden in Form von Polarbildern der Belastungs- und Ruhestudien zusammen mit Daten der Quantifizierung gespeichert.

3.3.1 Referenzmethode

Die Koronarangiografie diente als Referenzmethode zur Validierung der Myokardszintigrafie. Sie wurde bei allen Patienten in der Judkins-Technik in der Abteilung für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie (Direktor: Prof. Dr. B. Maisch) der Philipps-Universität Marburg durchgeführt. Der Abstand zur nuklearmedizinischen Untersuchung betrug höchstens drei Monate.
Der Bewertung der koronarangiografischen Befunde lag eine Einteilung der Koronargefäße in 26 Abschnitte zugrunde (Abb. 3.7.). Der Stenosegrad wurde von erfahrenen Kardiologen für jeden Gefäßabschnitt als prozentuale Einengung des Gefäßdurchmessers bestimmt. Bei der Beurteilung der Koronarstenose wurde noch eine Einteilung in die verschiedenen Morphologie-Typen A, B1, B2 und C nach der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vorgenommen (Tabelle 3.1.).
Die einzelnen Morphologie-Typen haben dabei eine besondere Bedeutung in der prognostischen Wertigkeit der therapeutischen Rekanalisierung. So ist bei Typ-A-Stenosen mit einer PTCA-Erfolgsrate von mehr als 95% zu rechnen, während Typ-C-Stenosen knapp 75% erreichen.
Im Kontrastventrikulogramm wurde die Motilität der einzelnen Wandabschnitte beurteilt und die linksventrikuläre Auswurffraktion ermittelt.

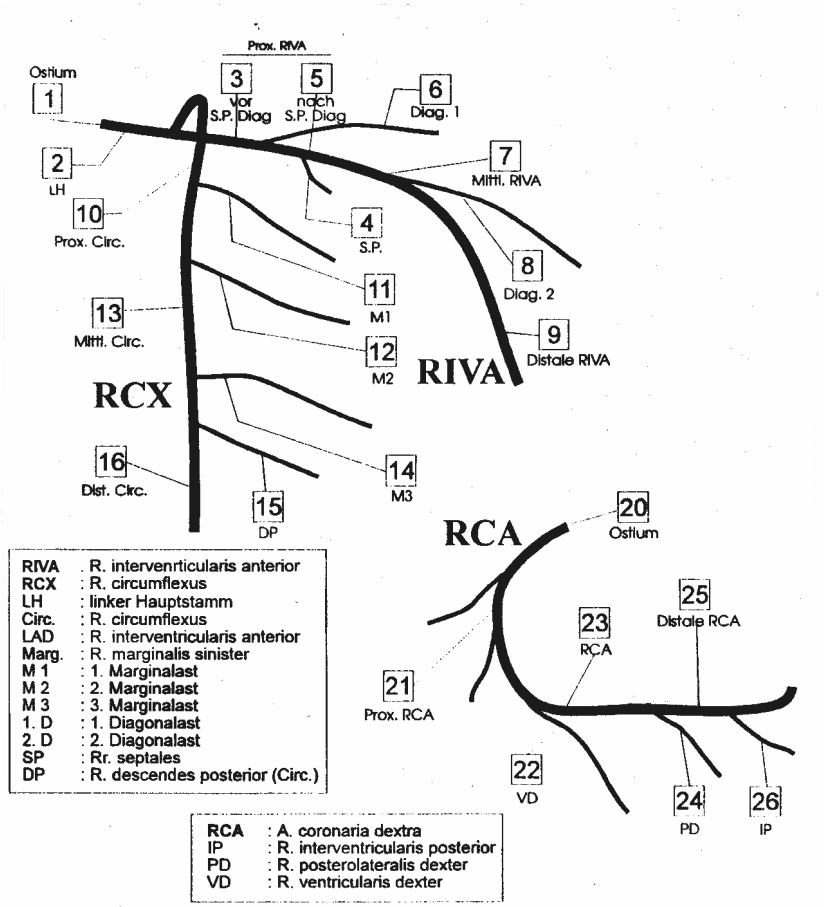


Abb.3.7.: Kodierung für die Lokalisation von Koronarstenosen.

Typ-A-Stenose	• Umschrieben (weniger als 1 cm) • Konzentrisch • Glatt konturiert • Leicht erreichbar • Wenig anguliert (< 45°) • Kein oder nur wenig Kalk • Entfernt vom Ostium • Nicht am Abgang von Seitenästen • Kein Thrombus	• PTCA-Erfolgsrate mehr als 95%
Typ-B-Stenose **Typ-B1-Stenose** Bei Vorliegen von einem Kriterium- Risiko nicht erhöht **Typ-B2-Stenose** Bei Vorliegen von mehr als einem Kriterium-Risiko erhöht	• Tubuläre Stenose (1-2 cm) • Exzentrische Stenose • Irreguläre Kontur • Geschlängeltes Gefäß • Stark anguliert (> 45°, < 90°) • Geringe bis ausgedehnte Verkalkung • Ostiumstenose • Bifurkationsstenose • Sichtbarer Thrombus	• Erfolgsquote 90-95% • Erfolgsquote 80-85%
Typ-C-Stenose	• Diffuse Stenosierung (> 2 cm) • Stark geschlängeltes Gefäß • Starke Angulierung (> 90°) • Einbeziehung eines großen Seitenastes • Degenerativ veränderter koronarer Bypass • Gefäßverschluss	• Erfolgsquote 75%

Tab. 3.1.: Einteilung von Koronarstenosen
Quelle: DGK: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

3.3.2 Befundung der Polarbilder

In der Dissertation von C. Franzius wurde in der Validierung der visuellen und der quantifizierten Auswertungsmethoden kein Unterschied in den Sensitivitäten und Spezifitäten festgestellt. Daher erfolgte in dieser Arbeit die Validierung nur mittels der quantitativen Auswertungsmethode. Diese Art der Befundung ist als Ergänzung zur visuellen Methode zu betrachten. Sie vermindert die Inter-observer Variabilität und verringert das Abweichen einer visuellen Auswertung in zu sensitive oder zu spezifische Bereiche.

Der quantitativen Auswertung der Polarbilder wurde die relative Nuklidaufnahme unter Belastung in den einzelnen Sektoren zugrunde gelegt. Aus diesen Werten aller Patienten des Normalkollektivs wurde für jeden Sektor der Median berechnet. Die basisnahen, septalen Sektoren 5, 6, 7 und 8 wurden nicht berücksichtigt.

3.3.3 ROC-Analyse

Die Receiver-Operator-Characteristic (ROC) beschreibt einen Test, in dem abhängig von der Entscheidungsschwelle verschiedene Paare von Sensitivität und Spezifität bestimmt werden.
Die ROC-Analysen wurden für verschiedene Stenosegrenzen durchgeführt: Nacheinander galten Stenosegrade von mindestens 40%, 50%, 60% und 70% in mindestens einer der 26 Gefäßlokalisationen als pathologisch. Koronarangiografische Befunde mit maximalen Stenosen unterhalb der jeweiligen Stenosegrenze wurden als negativ eingestuft. Die zugehörigen Szintigramme dienen zur Ermittlung der Spezifität.
Für die quantitative Auswertung wurde für die ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokardszintigrafie eine Referenzgruppe zusammengestellt. Für jeden Sektor des Polarbilds wurden der Median und der Mittelwert der relativen Aktivitätsanreicherung unter Belastung der Referenzgruppe ermittelt. Bei der Validierung galten für jede Entscheidungsschwelle x von Median -100 bis Median +100 bzw. Mittelwert +20 bis Mittelwert -20 die Polarbilder als pathologisch, in denen mindestens i Sektoren eine relative Aktivitätsanreicherung unter Belastung < x auftrat (mit i= 1, 2 und 3). Die anderen Polarbilder wurden als normal bezeichnet. Für jede Schwelle x wurde ein ROC-Wertepaar errechnet.

Für die klinische Routine sollten bei einem Test der Fehler erster und zweiter Art möglichst gleich sein. Daher wurden diejenigen Entscheidungsschwellen als optimal gewählt, bei denen die Differenz zwischen Sensitivität und Spezifität minimal wird (**fehleroptimierte Schwelle**).
Ebenso ist eine **hochsensitive Entscheidungsschwelle** sinnvoll. Diese wird hier bei einer Sensitivität von 95% festgelegt. Der Senstivitätsgewinn führt zu einem Absinken von falsch-negativen Befunden, der Spezifitätsverlust zum Ansteigen von falsch-positiven Befunden. Der Einsatz der hochsensitiven

Schwelle muss daher bei einer Patientengruppe gewählt werden in der falsch-positive Befunde unbedeutend sind, da es keine „Herzgesunden“ gibt. Dies ergibt sich bei Patienten mit einer bekannten KHK oder zur Verlaufskontrolle nach PTCA um Re-Stenosen zu erkennen.

3.3.4 Zuordnung der szintigrafischen Befunde zu den Versorgungsgebieten der Koronargefäße

In Abbildung 3.8. ist dargestellt, auf welche Polarbildsektoren sich die Versorgungsgebiete der einzelnen Gefäße projizieren (modifiziert nach Clausen et al. 1988, Allman et al. 1992).
Die Erkennung von Perfusionsdefekten in den Gefäßregionen wurde analog der quantitativen Befundung durch die Sektoreneinteilung validiert. Dem RIVA-Gebiet (Ramus interventrikularis anterior) wurden als Speicherdefekte die Sektoren 1, 9, 15 bis 17 und 23 bis 29 zugeordnet. Bei der Zuordnung eines Speicherdefekts zum RCX-Versorgungsgebiet (Ramus circumflexus) wurden die Sektoren 2 bis 4, 10 bis 12 und 18 bis 20 betrachtet. Dem Versorgungsgebiet des RCA (Arteria coronaria dextra) liegen die Sektoren 4, 12 bis 14 und 20 bis 22 zugrunde.
Als Außenkriterium galt mindestens eine Stenose ≥ 50% im Versorgungsgebiet der entsprechenden Koronararterie (s. Abb. 3.8.).
Die basisnahen, septalen Sektoren 5, 6, 7 und 8 wurden nicht berücksichtigt.

Koronargefäß	Stenoselokalisation
RIVA	1, 9, 15, 16, 17, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29
RCX	2, 3, 4, 10, 11, 12, 18, 19, 20
RCA	4, 12, 13, 14, 20, 21, 22

Für jede Entscheidungsschwelle wurde mit Hilfe des Außenkriteriums die Anzahl der richtig- und falsch- positiven Szintigrammbefunde ermittelt.

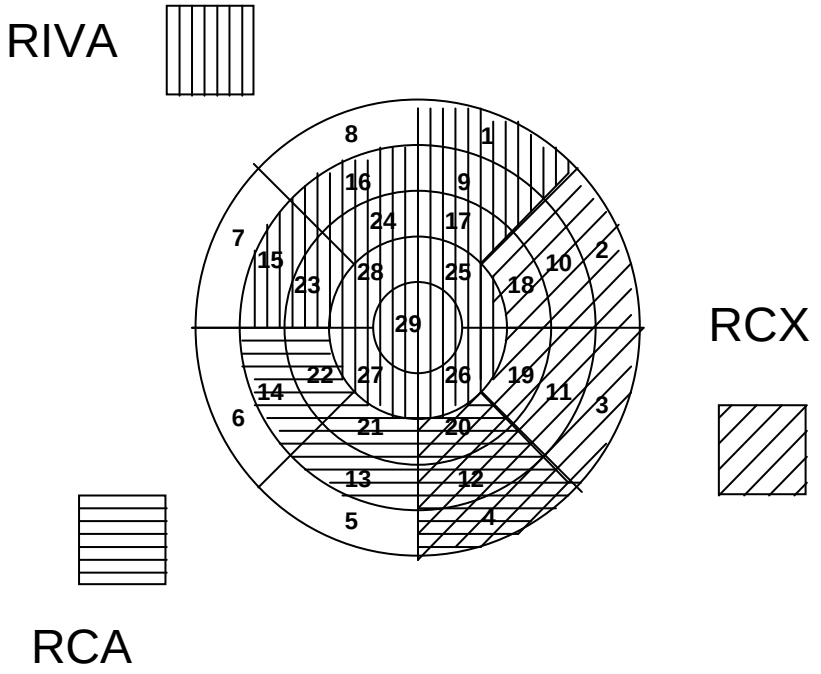


Abb.3.8.: Zuordnung der 29 Sektoren zu den Versorgungsgebieten der Koronararterien.

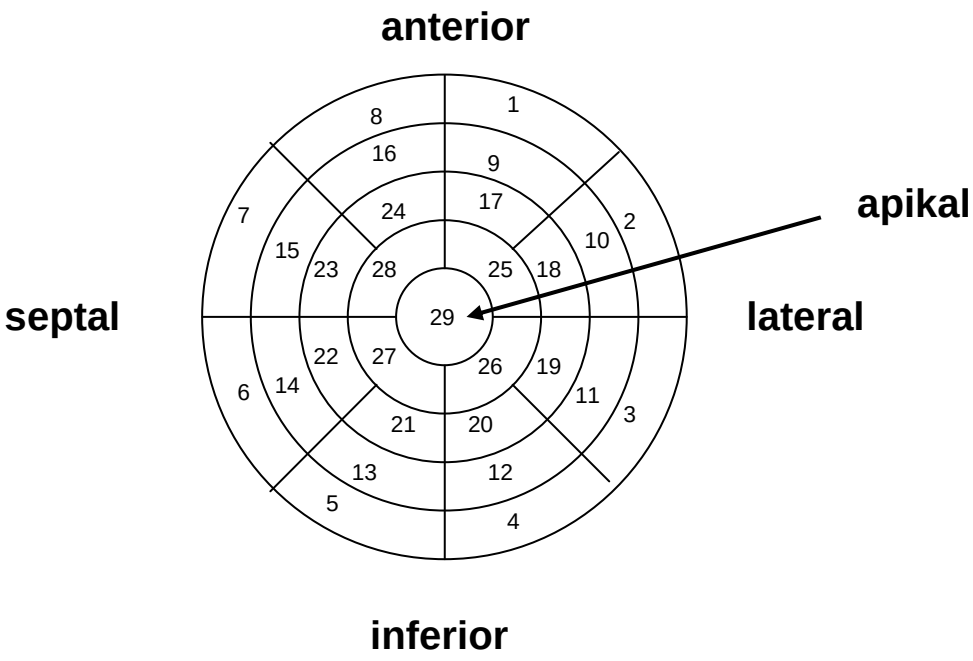


Abb.3.9.: Zuordnung der Herzwandlokalisationen zu dem Polarplot.

4. Patienten

4.1 Die mit der Multi-SPECT-Drei-Kopf-Gammakamera untersuchten Patienten

In der Studie sind alle Patienten aufgenommen, die im Zeitraum vom 01.01.1998 bis zum 31.12.2000 in der Abteilung für klinische Nuklearmedizin des Klinikums der Philipps-Universität Marburg durch eine ^{99m}Tc-Sestamibi Myokard-SPECT untersucht wurden.
Die gleiche Patientengruppe erhielt auch eine Koronarangiografie in der kardiologischen Abteilung des Zentrums für Innere Medizin des Klinikums der Philipps-Universität Marburg. Dabei wurden nur diejenigen Patienten für diese Studie ausgewählt deren Abstand zwischen Koronarangiografie und Myokard-SPECT höchstens drei Monate betrug. Eine ACB-Operation oder eine früher durchgeführte PTCA galten als Ausschlusskriterien der Studie. 298 Patienten erfüllten diese Bedingungen.

Männer und Frauen
Von den 298 Patienten waren 205 Männer und 93 Frauen.

Altersstruktur
Das Durchschnittsalter der 298 Patienten betrug 62,76 (34-87) Jahre, wobei das mittlere Alter der 205 männlichen Patienten bei 61,79 (34-87) Jahren, das der 93 weiblichen Patienten bei 64,90 (39-80) Jahren lag.

Anamnese
Die Patienten wurden in der Abteilung für Kardiologie (Leitung: Professor Dr. B. Maisch) des Zentrums für Innere Medizin untersucht. Die Häufigkeiten der verschiedenen Diagnosen werden im Folgenden wiedergegeben.

- AP Symptomatik

  In Anlehnung an die CCS-Klassifikation der Angina pectoris (Canadian Cardiovascular Society) wurden die Patienten nach aufgetretener Brustschmerzsymptomatik eingeteilt:

	Anzahl der Patienten
Keine AP Symptomatik	39
Bei schwerer Belastung	56
Bei leichter Belastung	39
AP in Ruhe	94
Keine Angabe	70
Summe	298

- Herzinsuffizienz

Anamnestisch wurden die Patienten nach den subjektiven Beschwerden der Herzinsuffzienz befragt. Die Daten wurden nach den NYHA-Stadien der New York Heart Association erfasst.

	Anzahl der Patienten
Keine Herzinsuffizienz	98
Beschwerdefreiheit	13
Beschwerden bei stärkerer körperlichen Belastung	51
Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung	18
Beschwerden in Ruhe	0
Keine Angaben	118
Summe	298

- Ischämienachweis in einer Untersuchung

Eine aufgetretene Ischämie wurde in den Untersuchungen Ruhe-EKG, Belastungs-EKG und Myokardszintigrafie dokumentiert.

	Anzahl der Patienten
Kein Ischämienachweis	58
Ischämienachweis im Ruhe-EKG	32
Ischämienachweis im Belastungs-EKG	36
Ischämienachweis in der Myokardszintigrafie	94
Keine Angaben	78
Summe	298

- Rheumatisches Fieber

Zwei Patienten gaben in ihrer Anamnese Rheumatisches Fieber an.

Risikofaktoren

Zur Abschätzung des KHK Risikos wurden die Patienten zu den Hauptrisikofaktoren befragt.

- Fettstoffwechselstörung

	Anzahl der Patienten
Ja	148
Nein	33
Keine Angaben	117
Summe	298

- Nikotinabusus

	Anzahl der Patienten
Raucher	38
Nichtraucher	110
Exraucher	44
Keine Angaben	106
Summe	298

- Arterielle Hypertonie

	Anzahl der Patienten
Ja	177
Nein	38
Keine Angaben	83
Summe	298

- Diabetes mellitus

	Anzahl der Patienten
Diabetes mellitus Typ 1	8
Diabetes mellitus Typ 2 nicht insulinpflichtig	29
Diabetes mellitus Typ 2 insulinpflichtig	6
Kein Diabetes mellitus	139
Keine Angaben	116
Summe	298

- Familiäre Belastung

	Anzahl der Patienten
Ja	50
Nein	70
Unbekannt	51
Keine Angaben	127
Summe	298

- Alkoholabusus

	Anzahl der Patienten
Ja	8
Nein	152
Keine Angaben	138
Summe	298

- Myokardinfarkt

	Anzahl der Patienten
Ja	88
Nein	210
Summe	298

Ergometrie

Die Patienten wurden auf einem Fahrradergometer bis zur individuell maximalen Belastungsstufe belastet. Als Abbruchkriterien galten: Angina pectoris, ST-Veränderungen, Rhythmusstörungen, Beinkrafterschöpfung, Dyspnoe, Puls-grenze, allgemeine Erschöpfung sowie ein Blutdruckanstieg. 290 Patienten führten die Ergometrie durch, acht erhielten eine Dipyridamol Injektion. Bei 190 Patienten ist die Ergometrieuntersuchung aufgrund eines Kriteriums beendet worden, bei 67 Patienten wegen zwei, bei acht Patienten wegen drei verschiedener Abbruchkriterien und bei 25 Patienten erfolgte kein vorzeitiger Abbruch der Untersuchung. Patienten, die nur unzureichend belastet werden konnten, wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen.

193 der mit ^{99m}Tc-Sestamibi szintigrafierten Patienten erreichten ein Doppelprodukt von ≥ 20.000. Bei 105 Patienten lag das Doppelprodukt darunter.

213 der Patienten erbrachten eine Herzfrequenz von mehr als 80% des altersabhängigen Grenzwertes, 85 Patienten gelang dies nicht.

Ergometrie	Mittelwert	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
Belastungsstufe (Watt)	101	39	20	200
Herzfrequenz in Ruhe (1/min)	72	13	44	135
Herzfrequenz unter Belastung (1/min)	120	19	70	168
Systolischer Blutdruck unter Belastung (mmHG)	188	31	120	270
Doppelprodukt	22.825	5.798	9.100	37.200
Belastungsindex (%)	37	14	- 28	73
Belastungsherzfrequenz bezogen auf die altersabhängige Pulsgrenze (%)	60	9	35	84

Tab. 4.1.: Ergometrieparameter der Patienten bei der ^{99m}Tc-Sestamibi–Belastungsszintigrafie.

Abbruchkriterien	Anzahl Patienten
Kein Abbruch	25
1 Abbruchkriterium	190
2 Abbruchkriterien	67
3 Abbruchkriterien	8
Dipyridamol	8
Summe	298

Abbruchkriterien	Anzahl der Patienten
Allgemeine Erschöpfung	46
Beinkrafterschöpfung	52
Dyspnoe	102
Angina Pectoris	16
Blutdruckanstieg	42
Blutdruckabfall	0
Altersabhängige Pulsgrenze (200-Alter)	51
ST- Veränderungen	14
Rhythmusstörungen	25

Tab. 4.2a. und 4.2b.: Anzahl (a) und Art (b) der Abbruchkriterien während der Ergometrie der mit ^{99m}Tc-Sestamibi untersuchten Patienten.

Die koronarangiografischen Befunde

Bei 206 Patienten wurde koronarangiografisch eine Stenose gefunden und der Stenosegrad ermittelt. 174 Patienten hatten eine koronarangiografische Stenose ≥ 50%. Es wurde ein hoher Anteil an Patienten mit hochgradigen Stenosen festgestellt (Tabelle 4.3. und Abbildung 4.1.: 109 Patienten mit einer Stenose ≥ 90%).

maximaler Stenosegrad [%]	Anzahl Patienten (n=298)
0 - 9	92
10 – 19	7
20 – 29	7
30 – 39	6
40 – 49	12
50 – 59	14
60 – 69	13
70 – 79	11
80 – 89	27
90 - 99	74
= 100	35
Keine Stenose	92
Summe: Stenosen ≤ 50%	32
Summe: Stenosen ≥ 50%	174
Summe	298

Tab. 4.3.: Verteilung der maximalen Koronarstenosen der mit ^{99m}Tc-Sestamibi untersuchten Patienten.

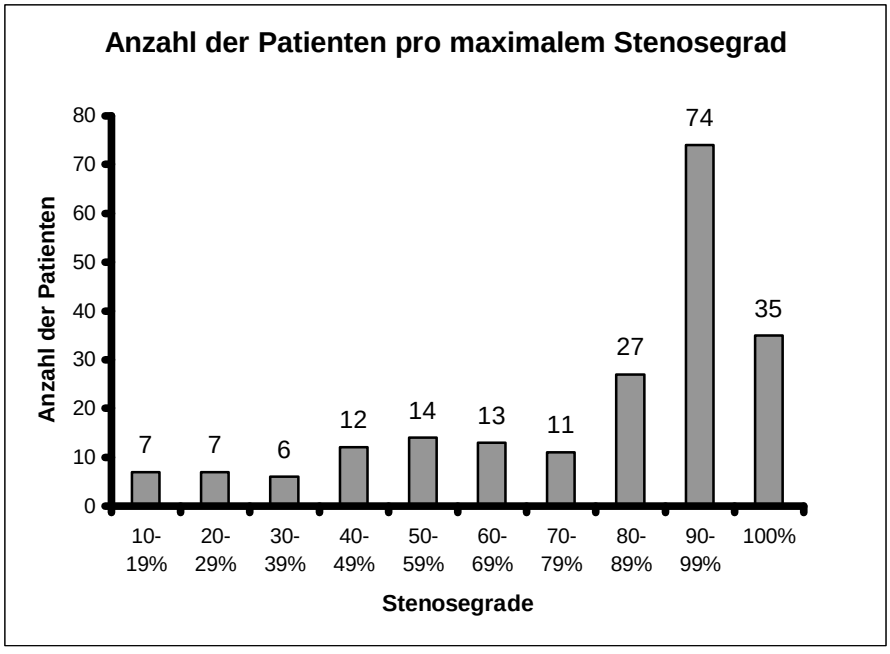


Abb.4.1.: Verteilung der Stenosegrade vergleichend für die mit ^{99m}Tc-Sestamibi untersuchten Patienten.

Koronarangiografisch wurde die maximale Gefäßstenose jedes Patienten in den einzelnen Gefäßregionen bestimmt. Die Verteilung der Stenosen bezogen auf die Gesamtstenosenzahl zeigt eine Gesamtstenosenzahl bei Stenosen über 50% von 289 (Tabelle 4.4.). Sieben der Gefäßstenosen befinden sich im Haupstammbereich, 100 im Gebiet des RIVA, 96 im RCX-Gebiet sowie 86 im Bereich des RCA. Es lässt sich eine weitgehend gleichmäßige Verteilung der Stenosen auf die drei Hauptgefäßprovinzen feststellen.

Maximaler Stenosegrad [%]	Hauptstamm	RIVA	RCX	RCA	Summe
≥ 50	2	16	11	15	44
≥ 60	1	15	15	12	43
≥ 70	0	11	20	11	42
≥ 80	4	28	22	12	66
≥ 90	0	20	14	19	53
= 100	0	10	14	17	41
Anzahl der Stenosen ≥ 50% in diesem Gefäß	7	100	96	86	289
Anteil an der Gesamtstenosenzahl	2%	35%	33%	30%	100%

Stenosegrad [%]	Hauptstamm	RIVA	RCX	RCA	Summe
≥ 10	2	1	3	3	9
≥ 20	9	8	3	4	24
≥ 30	7	4	4	11	26
≥ 40	3	9	9	15	36
Anzahl der Stenosen ≤ 50% in diesem Gefäß	21	22	19	33	95

Tab. 4.4.: Verteilung der maximalen Stenosegrade in den Hauptgefäßprovinzen der mit ^{99m}Tc-Sestamibi untersuchten Patienten.

Stenosegrad [%]	Hauptstamm	RIVA	RCX	RCA
≥ 50	29%	16%	11%	17%
≥ 60	14%	15%	15%	14%
≥ 70	0%	11%	21%	13%
≥ 80	57%	28%	23%	14%
≥ 90	0%	20%	15%	22%
= 100	0%	10%	15%	20%
Summe	100%	100%	100%	100%

Tab. 4.5.: Prozentualer Anteil der Stenosegrade bezogen auf die Hauptgefäßprovinzen der mit ^{99m}Tc-Sestamibi untersuchten Patienten.

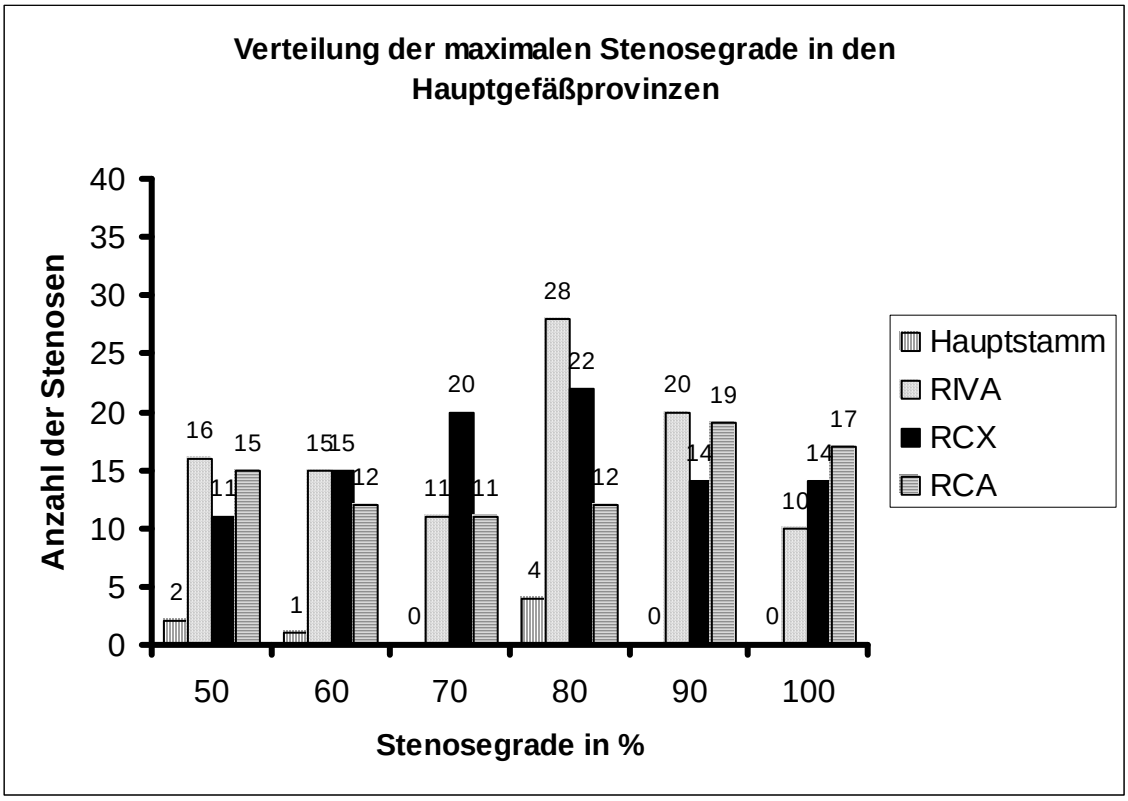


Abb..4.2.: Prozentualer Anteil der Stenosegrade bezogen auf die Hauptgefäßprovinzen der mit ^{99m}Tc-Sestamibi untersuchten Patienten.

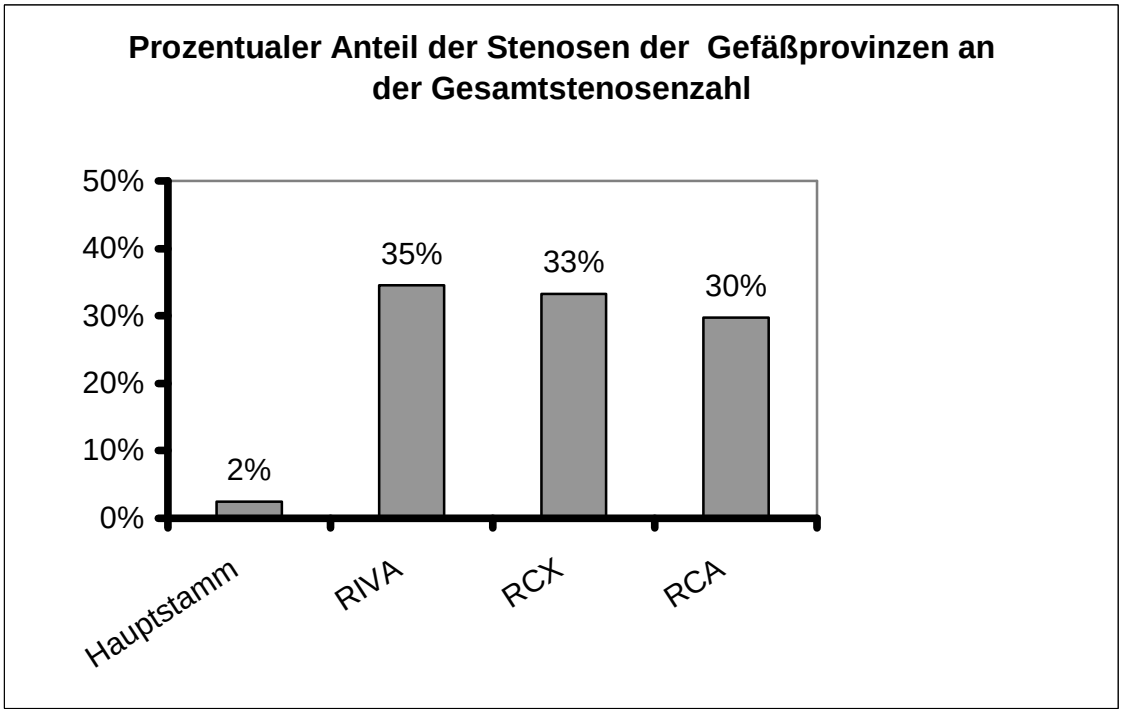


Abb.4.3.: Prozentualer Anteil der Stenosen der Hauptgefäßprovinzen an der Gesamtstenosenzahl bei Stenosen ≥ 50%.

Wird bei einem Stenosegrad ≥ 50% zwischen Ein-, Zwei-, oder Drei-Gefäß KHK unterschieden liegt folgendes Ergebnis vor:

Ein-Gefäß KHK	Zwei-Gefäß KHK	Drei-Gefäß KHK	Keine KHK
68	51	55	124

Dies bedeutet, dass 68 Patienten (23%) eine Ein-Gefäß KHK, 51 Patienten (17%) eine Zwei-Gefäß KHK, 55 Patienten (18%) eine Drei-Gefäß KHK und 124 Patienten keine relevante Stenose hatten.

4.2 Die zur Validierung der quantifizierten Auswertung untersuchten koronargesunden Patienten

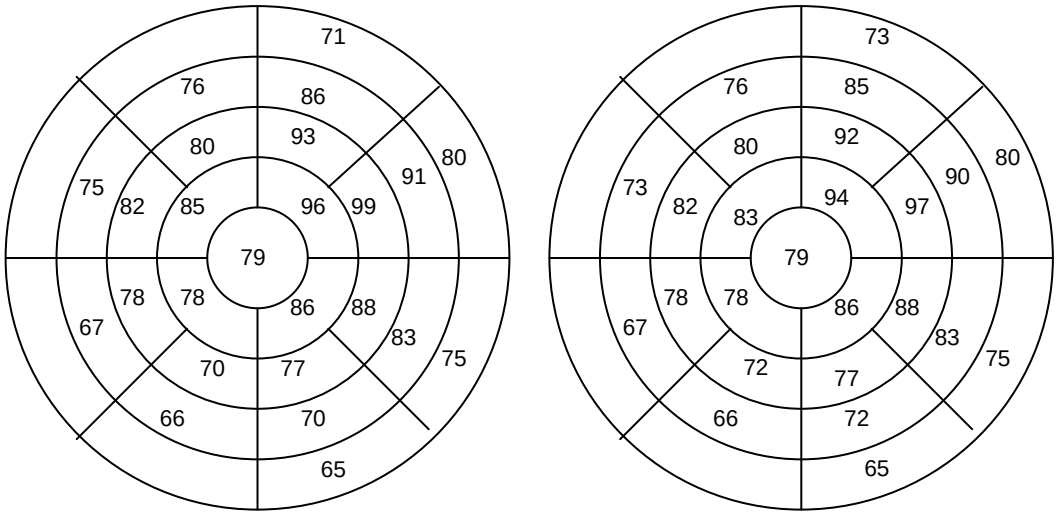
Es wurde eine Referenzgruppe aus Patienten zusammengestellt, die keine koronarangiografisch nachweisbaren Stenosen zeigte und deren Auswurffraktion ≥ 60% betrug.

Diese Bedingungen ergaben eine Anzahl von 77 Patienten. Der Altersdurchschnitt dieser Gruppe lag bei 59,4 Jahren. Die Geschlechterverteilung ergab 38 Frauen und 39 Männer. Die weiblichen Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 61,6 Jahren (39-79 Jahre), die männlichen von 57,3 Jahren (34-79 Jahre). Unter arterieller Hypertonie litten 53 Patienten des Normalkollektivs.

5. Ergebnisse

5.1 Referenzwerte der regionalen ^{99m}Tc-Sestamibi Anreicherung im Myokard

Das zur Quantifizierung von Myokardszintigrammen entwickelte Computerprogramm stützt sich auf die Berechnung von Referenzwerten aus den Szintigrammen herzgesunder Patienten. Hierzu wurde für jeden Sektor der Median und der Mittelwert der relativen Aktivitätsaufnahme unter Belastung der Referenzgruppe errechnet. Auf diesen Daten mit $N_{M(i)}$ für den Median und $N_{MW(i)}$ für den Mittelwert basiert die quantifizierte Befundung der Myokardszintigramme.



Median Mittelwert

Abb. 5.1.: Mediane und Mittelwerte der relativen Nuklidanreicherung in den einzelnen Sektoren, ermittelt an den koronargesunden Patienten der ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokardszintigrafie.

5.2 Quantitative Beurteilung der Polarbilder

Zur ROC-Analyse wurde für jede Sektorregion i aus den Medianen $N_{M(i)}$ der relativen Aktivitätsanreicherung der Referenzgruppe eine Entscheidungsschwelle x berechnet und in 1,0-Schritten von $x = N_{M(i)} - 100$ bis $x = N_{M(i)} + 100$ variiert. Der variierende Zahlenwert um die Entscheidungsschwelle x, wird im Folgenden auch als Offset bezeichnet. Analog wurde für den Mittelwert der Faktor der Standardabweichung sd in 0,1-Schritten von –20 bis +20 verändert.

So ergibt sich die Entscheidungsschwelle z für den Mittelwert mit $z = N_{MW\,(i)} \times$ Faktor sd.

Als optimale bzw. fehleroptimierte Entscheidungsschwelle wurde diejenige ermittelt, bei der die Raten der falsch-positiven und falsch-negativen Befunde und somit die Fehler erster und zweiter Art annähernd gleich groß waren. Dies entspricht einer minimalen Differenz aus Sensitivität und Spezifität (siehe Seite 22).

Eine weitere Entscheidungsschwelle wird bei einer Sensitivität von 95% festgelegt. Sie ist als hochsensitiv beschrieben (siehe Seite 23).

Die Ergebnisse sind für die in der Koronarangiografie definierten Stenosegrade ≥ 40%, ≥ 50%, ≥ 60% und ≥ 70% aufgeführt. Dies gilt ebenso für die als pathologisch definierten Sektoren 1 bis 3 (i= Anzahl der Sektoren). Die einzelnen Sektoren werden als pathologisch gewertet, wenn die Aktivitätsanreicherung des Sektors kleiner als die der betrachteten Referenzgruppe ist.

5.2.1 Die Sensitivität und Spezifität in der nicht invasiven Diagnostik der KHK

5.2.1.1 Beurteilung der fehleroptimierten Auswertung

Mit der Gesamtsensitivität/-spezifität wird die Beurteilung der Polarbilder ohne Berücksichtigung der genauen Gefäßlokalisation verstanden.

Die in Tabelle 5.1. wiedergegebenen Ergebnisse der ROC-Analyse stellen den optimalen Stenosegrad des Medians dem des Mittelwertes gegenüber.

		Median			Mittelwert		
Stenosegrad	**Anzahl Sektoren**	**Offset**	**Sensitivität [%]**	**Spezifität [%]**	**Faktor für sd**	**Sensitivität [%]**	**Spezifität [%]**
≥ 40%	**1**	-16	67,2	66,1	1,9	68,4	64,5
	2	-13	67,2	61,3	1,6	67,8	69,4
	3	-12	66,1	70,2	1,4	64,4	66,9
≥ 50%	**1**	-17	64,4	67,4	2,0	66,3	67,4
	2	-14	63,8	67,4	1,2	66,4	64,4
	3	-12	66,9	67,4	1,4	65,0	64,5
≥ 60%	**1**	-17	67,3	67,5	2,1	68,7	66,9
	2	-14	66,0	66,9	1,7	66,7	68,9
	3	-12	70,1	67,5	1,5	66,0	68,9
≥ 70%	**1**	-17	69,1	66,7	2,1	68,4	69,8
	2	-14	67,6	66,0	1,7	68,4	67,9
	3	-13	66,2	70,4	1,5	67,6	67,9

Tab. 5.1.: Gegenüberstellung der fehleroptimierten Gesamtsensitivität und -spezifität von Median und Mittelwert abhängig von der Mindestanzahl an Sektoren mit einem pathologischem Befund und dem Stenosegrad.

Die höchste Gesamtsensitivität und -spezifität im Bereich des Medians wird bei einem Stenosegrad ≥ 60% erzielt, wenn im Polarbild mindestens 3 Sektoren (i= 3) als pathologisch gelten. Die Entscheidungsschwelle ist dann $x= N_{M (i)} - 12$. Hierbei wird fehleroptimiert (siehe Seite 36) eine Sensitivität von 70,1% und eine Spezifität von 67,5% erreicht. In der Betrachtung des Mittelwerts ist dies bei einem Stenosegrad ≥ 70% und einer Sektorzahl von i= 1 der Fall. Die Entscheidungsschwelle ist bei $N_{MW (i)} \times 2,1$. Die Sensitivität liegt hier bei 68,4% und die Spezifität bei 69,8% (Tabelle 5.1.).

Die Abbildungen 5.2. und 5.3. zeigen die Gesamtsensitivität und Gesamt-spezifität für den optimalen Stenosegrad und die optimale Sektoranzahl bei Betrachtung des fehleroptimierten Medians sowie des fehleroptimierten Mittelwerts.

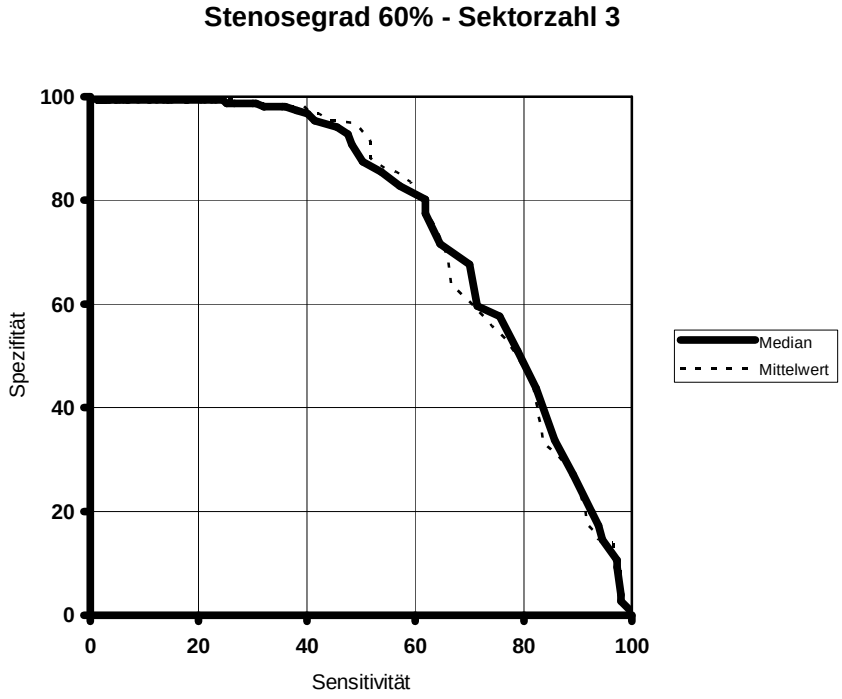


Abb. 5.2.: Gesamtsensitivität und -spezifität für den optimalen Stenosegrad und die optimale Sektoranzahl für den fehleroptimierten Median.

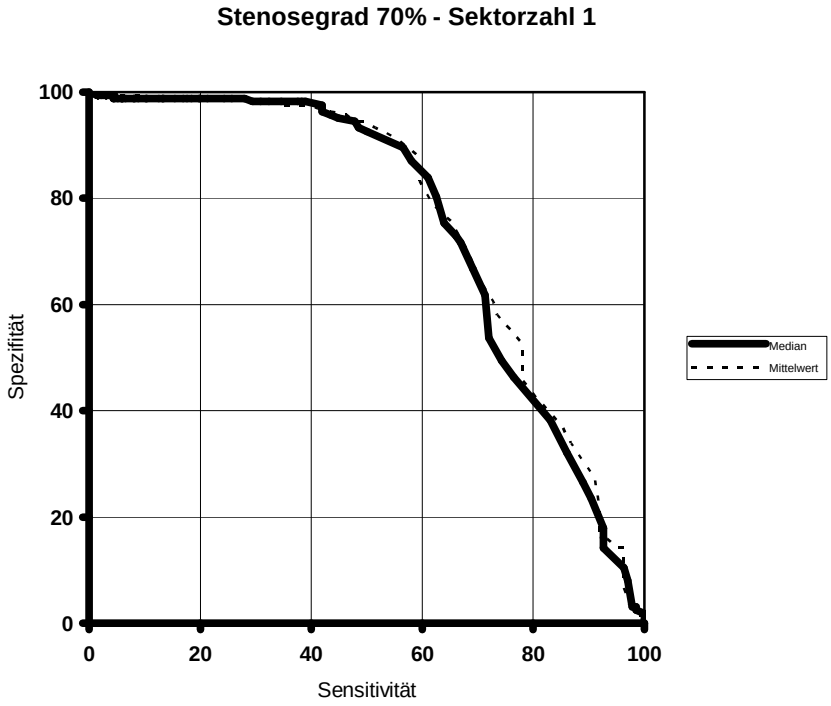


Abb. 5.3.: Gesamtsensitivität und -spezifität für den optimalen Stenosegrad und die optimale Sektoranzahl für den fehleroptimierten Mittelwert.

Die nachfolgenden Tabellen 5.2. und 5.3. zeigen getrennt für den Median sowie den Mittelwert die unterschiedlichen Entscheidungsschwellen für die fehler-

optimierte Sensitivität und Spezifität. Abhängig vom Stenosegrad bei optimaler Sektoranzahl ergeben sich die folgenden Entscheidungsschwellen:

Stenosegrad	Optimale Sektoranzahl	Offset	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
≥ 40%	3	-12	66,1	70,2
≥ 50%	3	-12	66,9	67,4
≥ 60%	3	-12	70,1	67,5
≥ 70%	3	-13	66,2	70,4

Tab. 5.2.: Gesamtsensitivität und -spezifität abhängig vom Stenosegrad bei optimaler Sektoranzahl mit unterschiedlichen Entscheidungsschwellen für den Median.

Der Offset der höchsten Sensitivität und Spezifität liegt je nach Stenosegrad zwischen - 12 und - 13. So wird bei einem Stenosegrad ≥ 50% bei einer Schwelle für $x = N_{M(i)} - 12$ in i= 3 Sektoren eine Sensitivität von 66,9% bei einer Spezifität von 67,4% erreicht.

Wird die Grenze, ab der eine Koronarstenose als pathologisch eingestuft wird von einem Stenosegrad von 40% auf 50%, 60% bzw. 70% erhöht, kommt es zu keinen wesentlichen Unterschieden in der fehleroptimierten Sensitivität bzw. Spezifität (Tab. 5.2., Abb. 5.4.).

Stenosegrad	Optimale Sektoranzahl	Faktor für sd	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
≥ 40%	2	1,6	67,8	69,4
≥ 50%	1	2,0	66,3	67,4
≥ 60%	1	2,1	68,7	66,9
≥ 70%	1	2,1	68,4	69,8

Tab. 5.3.: Gesamtsensitivität und -spezifität abhängig vom Stenosegrad bei optimaler Sektoranzahl mit unterschiedlichen Entscheidungsschwellen für den Mittelwert.

Auch für die aus den Mittelwerten der relativen Aktivitätsanreicherung errechnete Entscheidungsschwelle z ergeben sich je nach Stenosegrad unterschiedliche Werte mit denen die höchste fehleroptimierte Sensitivität/ Spezifität erreicht wird. Es lassen sich keine großen Unterschiede der Sensitivitäten und Spezifitäten der einzelnen Stenosegrade unterscheiden. Bei Stenosegraden ≥ 40% und Sektorregionen mit einer relativen Aktivitätsanreicherung < z

= $N_{MW\ (i)}$ x 1,6 wird eine Sensitivität von 67,8% und eine Spezifität von 69,4% errechnet. Für einen Stenosegrad ≥ 70% liegt die optimale Entscheidungsschwelle bei einem pathologischen Befund in einer Sektorregion bei z= $N_{MW\ (i)}$ x 2,1. Die Sensitivität beträgt 68,4%, die Spezifität 69,8% (Tab. 5.3., Abb. 5.5.).

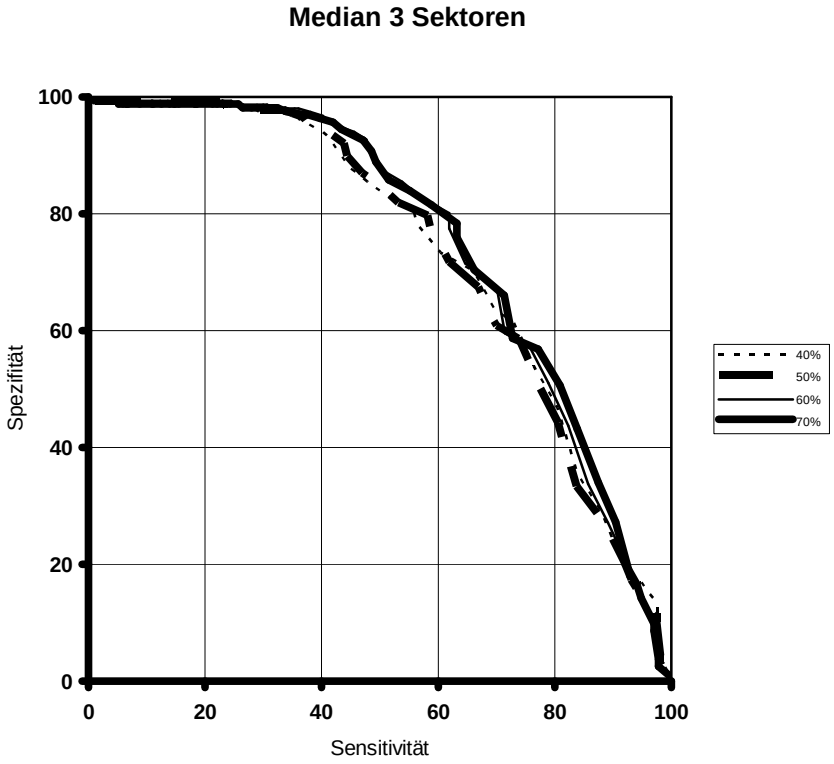


Abb. 5.4.: ROC-Analyse des Medians für Stenosen von ≥ 40% bis ≥ 70% im Vergleich bei optimaler Sektorzahl (i= 3).

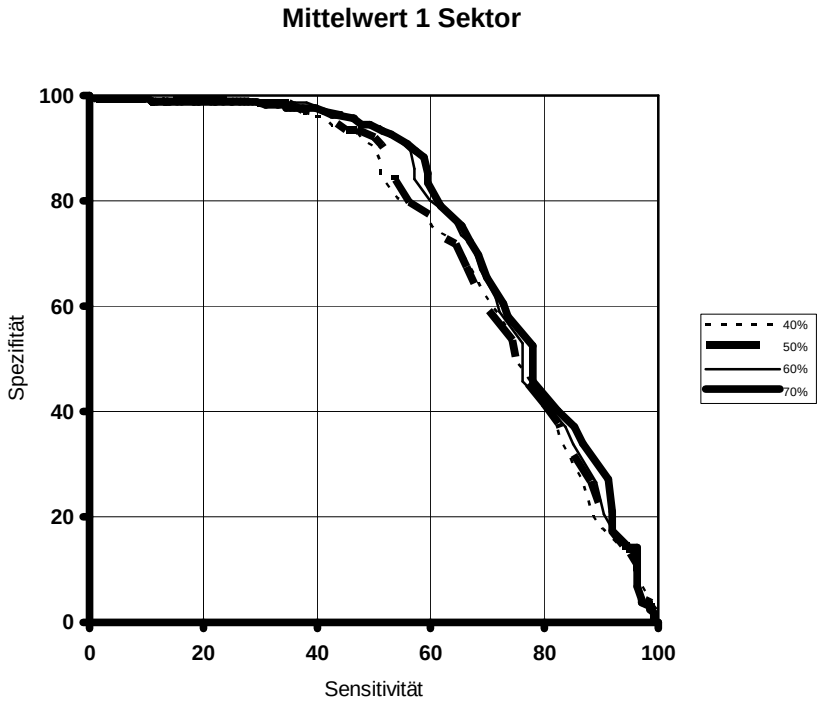


Abb. 5.5.: ROC-Analyse des Mittelwertes für Stenosen von ≥ 40% bis ≥ 70% im Vergleich bei optimaler Sektorzahl (i= 1).

5.2.1.2 Beurteilung der hochsensitiven Auswertung

Mit einer hochsensitiven Schwelle wird die Entscheidungsgrenze in den Bereich einer Sensitivität von 95% verschoben. Dies führt zu einem Abfall von falsch-negativen Befunden (siehe Abbildung 2.1.). Es wird der Offsetwert eingesetzt, welcher bei einer Sensitivität um den Wert 95% errechnet wird. Steigt in einer ROC-Analyse die Sensitivität an, fällt die Spezifität im Gegenzug ab. Das bedeutet eine Zunahme an falsch-positiven Befunden. Es erhöht sich die Anzahl pathologischer Szintigramme bei gesunden Patienten. Sinnvoll ist diese Schwelle wenn die Myokardszintigrafie möglichst viele Kranke erkennen soll und ein Spezifitätsverlust unbedeutend ist. Dies ergibt sich z.B. bei Patienten mit bekannter KHK oder nach durchgeführter PTCA (siehe Seite 37, 38).
In der Betrachtung des Medians fällt auf, dass die Entscheidungsschwellen nur bei unterschiedlicher Sektorzahl variieren. Bei gleicher Sektorzahl sind sie unabhängig von der Höhe des Stenosegrades immer gleich. Bei einem Sektor (i= 1) liegt die Entscheidungsschwelle bei $x= N_{M(i)} - 5$, bei zwei Sektoren (i= 2) bei $x= N_{M(i)} - 4$ und bei drei Sektoren (i= 3) bei $x= N_{M(i)} - 3$.

In der Betrachtung des Mittelwerts variieren die Entscheidungsschwellen etwas mehr. Sie liegen zwischen $z = N_{MW(i)} \times 0{,}3$ und $z = N_{MW(i)} \times 0{,}9$. Aber auch hier ist ein Abfall der Entscheidungsschwelle bei Anstieg der pathologischen Sektorzahl zu bemerken.

		Median			Mittelwert		
Stenosegrad	**Anzahl Sektoren**	**Offset**	**Sensitivität [%]**	**Spezifität [%]**	**Faktor für sd**	**Sensitivität [%]**	**Spezifität [%]**
≥ 40%	**1**	-5	96,6	12,9	0,7	94,8	13,7
	2	-4	95,4	14,5	0,5	94,8	15,3
	3	-3	94,8	16,9	0,4	94,3	16,9
≥ 50%	**1**	-5	96,3	11,6	0,7	95,0	13,0
	2	-4	95,0	13,0	0,5	95	14,5
	3	-3	94,4	15,2	0,3	96,3	14,5
≥ 60%	**1**	-5	96,6	11,3	0,9	94,6	14,6
	2	-4	95,2	12,6	0,5	95,2	13,9
	3	-3	94,6	14,6	0,4	93,9	14,6
≥ 70%	**1**	-5	96,3	10,5	0,9	94,9	14,2
	2	-4	94,9	11,7	0,5	95,6	13,6
	3	-3	94,9	14,2	0,4	94,1	14,2

Tab. 5.4.: Gegenüberstellung der hochsensitiven Sensitivität und Spezifität von Median und Mittelwert abhängig von der Mindestanzahl an Sektoren mit einem pathologischem Befund und dem Stenosegrad.

5.2.2 Die Sensitivität und Spezifität für Koronarstenosen in den Hauptgefäßprovinzen

Die ROC-Analysen für die Zuordnung der Perfusionsdefekte zu den Hauptgefäßprovinzen zeigen die Variabilität der Sensitivität und Spezifität der unterschiedlichen Entscheidungsschwellen in den einzelnen Gefäßregionen RIVA, RCX, RCA und RCA-RCX.

5.2.2.1 RIVA

Tabelle 5.5. betrachtet die Perfusionsdefekte im RIVA-Gebiet.

		Median			Mittelwert		
Stenosegrad	**Anzahl Sektoren**	**Offset**	**Sensitivität [%]**	**Spezifität [%]**	**Faktor für sd**	**Sensitivität [%]**	**Spezifität [%]**
≥ 40%	**1**	-14	65,0	65,0	1,7	68,5	66,1
	2	-10	63,8	69,6	1,2	64,6	66,1
	3	-7	61,0	63,0	0,8	63,8	60,8
≥ 50%	**1**	-15	64,5	67,0	1,8	69,1	68,6
	2	-10	65,5	67,6	1,6	68,8	66,7
	3	-7	64,5	63,3	0,9	62,7	65,4
≥ 60%	**1**	-15	67,4	66,0	1,9	69,5	70,4
	2	-10	71,6	68,0	1,3	70,5	70,9
	3	-8	66,3	71,9	0,9	67,4	65,5
≥ 70%	**1**	-15	66,7	64,0	1,9	69,0	68,2
	2	-11	69,0	72,0	1,3	71,4	69,2
	3	-8	67,9	70,6	1,0	67,9	72,0

Tab. 5.5.: Gegenüberstellung der fehleroptimierten Sensitivität und Spezifität von Median und Mittelwert im Perfusionsgebiet des RIVA.

Die höchsten Ergebnisse im Versorgungsbereich des RIVA zeigen sich mit Blick auf den Median und den Mittelwert, sobald in der Koronarangiografie Stenosen ≥ 70% als pathologisch angesehen werden (Tab. 5.5.).

Bei einem Entscheidungskriterium für einen pathologischen Befund im Szintigramm von einer relativen Aktivitätsanreicherung $< N_{M(i)} - 11$ in einem Sektor (i= 2) liegt die Sensitivität für den Median bei 69,0% und die Spezifität bei 72,0%. Für den Mittelwert bzgl. des Versorgungsgebietes des RIVA ergibt sich mit dem Faktor 1,3 der Standardabweichung eine Sensitivität von 71,4% und eine Spezifität von 69,2% (Abb. 5.6.).

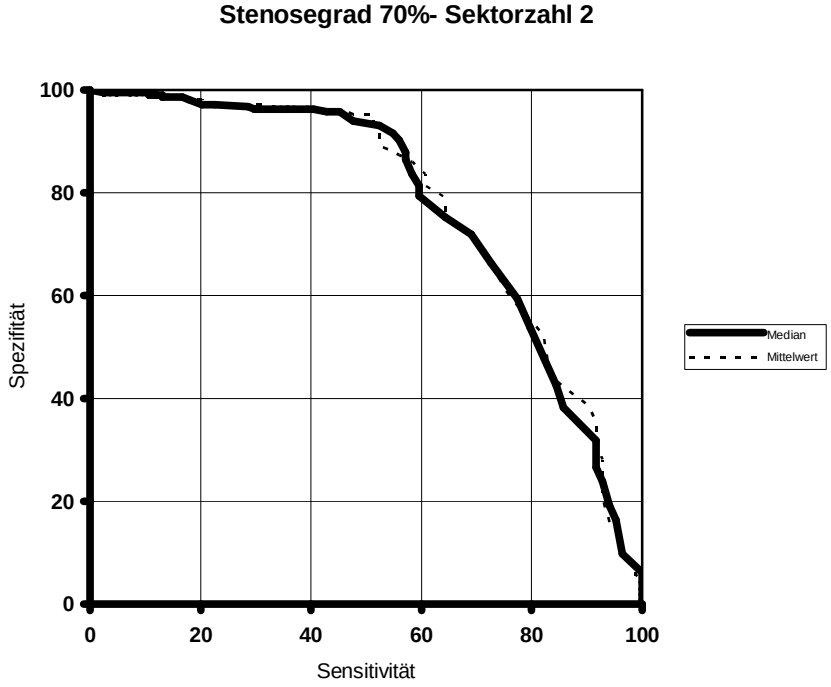


Abb. 5.6.: Sensitivität und Spezifität des RIVA für den optimalen Stenosegrad und die optimale Sektoranzahl für den fehleroptimierten Median und Mittelwert.

Sowohl für den Median wie auch für den Mittelwert wurde mit steigendem Stenosegrad von 40% über 50% und 60% zu 70% eine leichte Zunahme der Sensitivität und Spezifität erreicht (Abb. 5.7., 5.8. und 5.9.).

Stenosegrad	Optimale Sektoranzahl	Offset	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
≥ 40%	2	-10	63,8	69,6
≥ 50%	2	-10	65,5	67,6
≥ 60%	2	-10	71,6	68,0
≥ 70%	2	-11	69,0	72,0

Tab. 5.6.: Sensitivität und Spezifität des RIVA abhängig vom Stenosegrad bei optimaler Sektoranzahl mit unterschiedlichen Entscheidungsschwellen für den Median.

Stenosegrad	Optimale Sektoranzahl	Faktor für sd	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
≥ 40%	1	1,7	68,5	66,1
≥ 50%	1	1,8	69,1	68,6
≥ 60%	2	1,3	70,5	70,9
≥ 70%	2	1,3	71,4	69,5

Tab. 5.7.: Sensitivität und Spezifität des RIVA abhängig vom Stenosegrad bei optimaler Sektoranzahl mit unterschiedlichen Entscheidungsschwellen für den Mittelwert.

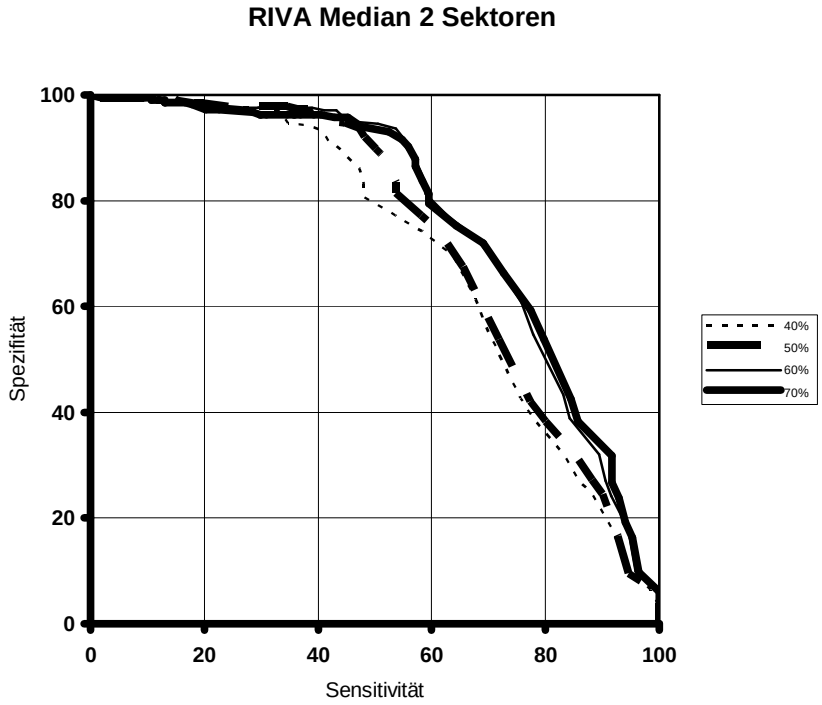


Abb. 5.7.: ROC-Analyse des Medians für Stenosen von ≥ 40% bis ≥ 70% des RIVA im Vergleich bei optimaler Sektorzahl (i= 2), (optimal für Stenosegrad ≥ 40% bis ≥ 70%).

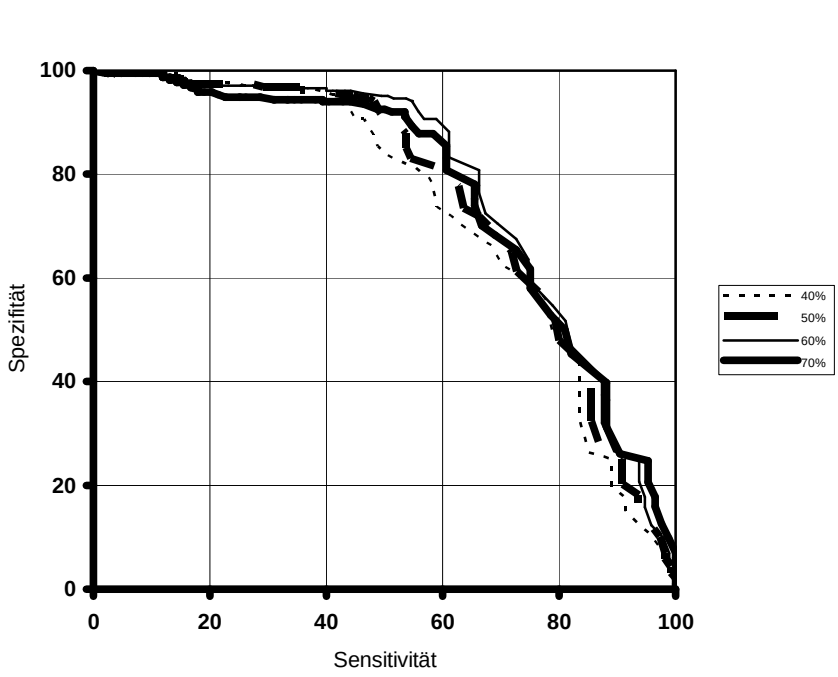


Abb. 5.8.: ROC- Analyse des Mittelwerts für Stenosen von ≥ 40% bis ≥ 70% des RIVA im Vergleich bei optimalen Sektorzahl (i= 1), (optimal für Stenosegrad ≥ 40% und ≥ 50%).

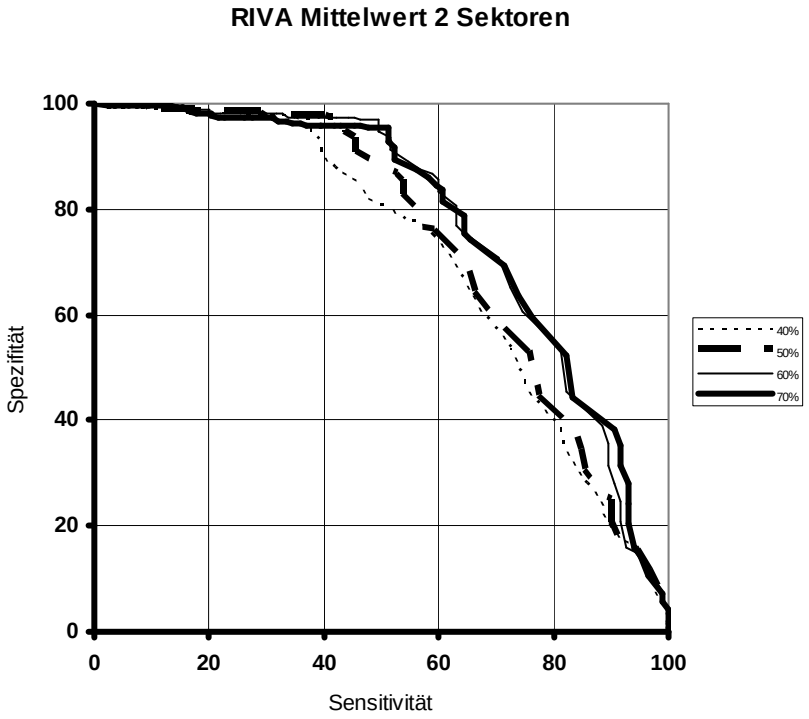


Abb. 5.9.: ROC-Analyse des Mittelwerts für Stenosen von ≥ 40% bis ≥ 70% des RIVA im Vergleich bei optimaler Sektorzahl (i= 2), (optimal für Stenosegrad ≥ 60% und ≥ 70%).

5.2.2.2 RCX

Tabelle 5.8. zeigt die Perfusionsdefekte im RCX-Gebiet.

		Median			Mittelwert		
Stenosegrad	**Anzahl Sektoren**	**Offset**	**Sensitivität [%]**	**Spezifität [%]**	**Faktor für sd**	**Sensitivität [%]**	**Spezifität [%]**
≥ 40%	**1**	-8	66,0	65,1	1,1	69,8	66,1
	2	-6	65,1	63,0	0,9	66,0	62,0
	3	-5	65,1	63,0	0,7	64,2	65,1
≥ 50%	**1**	-8	65,3	63,1	1,2	68,4	70,4
	2	-7	63,2	66,0	1,0	63,2	67,5
	3	-5	65,3	61,6	0,7	64,2	63,5
≥ 60%	**1**	-9	65,0	66,1	1,2	70,0	68,3
	2	-7	66,3	65,1	1,0	66,3	66,5
	3	-6	65,0	67,9	0,8	67,5	65,1
≥ 70%	**1**	-10	68,3	69,3	1,4	71,7	70,2
	2	-8	66,7	69,3	1,1	63,3	68,5
	3	-6	68,3	66,0	1,1	68,3	66,0

Tab. 5.8.: Gegenüberstellung der fehleroptimierten Sensitivität und Spezifität von Median und Mittelwert im Perfusionsgebiet des RCX.

Für den Median und den Mittelwert liegt die höchste Sensitivität bei einem Stenosegrad von mindestens 70% und einer pathologischen Sektorzahl von mindestens einem Sektor. Die Sensitivität beträgt für den Median 68,3%, die Spezifität 69,3%. Für den Mittelwert liegen eine Sensitivität von 71,7% und eine Spezifität von 70,2% vor (Abb. 5.10.).

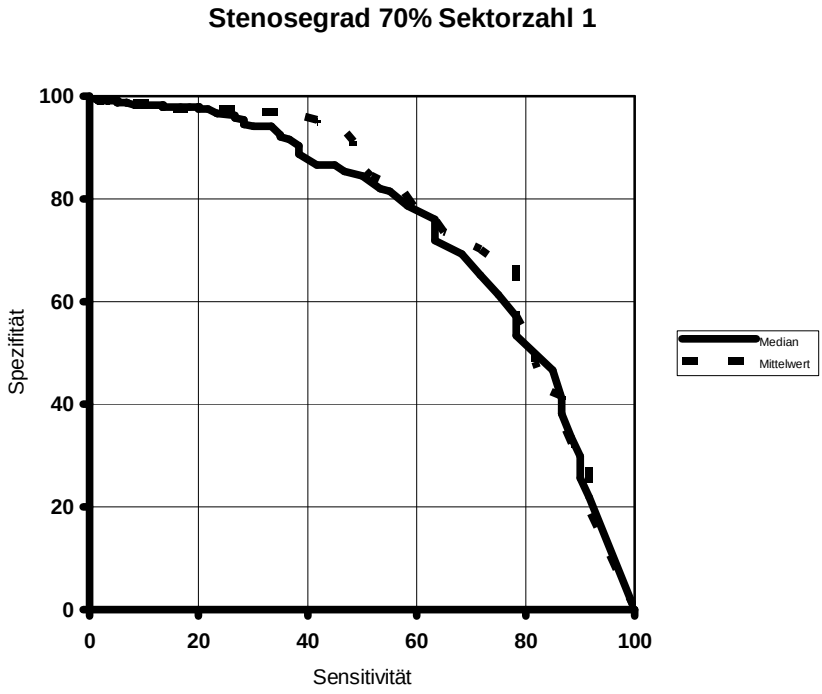


Abb. 5.10.: Sensitivität und Spezifität des RCX für den optimalen Stenosegrad und die optimale Sektoranzahl für den fehleroptimierten Median und Mittelwert.

Stenosegrad	Optimale Sektoranzahl	Offset	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
≥ 40%	1	-8	66,0	65,1
≥ 50%	2	-7	63,2	66,0
≥ 60%	3	-6	65,0	67,9
≥ 70%	1	-10	68,3	69,3

Tab. 5.9.: Sensitivität und Spezifität des RCX abhängig vom Stenosegrad bei optimaler Sektoranzahl mit unterschiedlichen Entscheidungsschwellen für den Median.

Stenosegrad	Optimale Sektoranzahl	Faktor für sd	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
≥ 40%	1	1,1	69,8	66,1
≥ 50%	1	1,2	68,4	70,4
≥ 60%	1	1,2	70,0	68,3
≥ 70%	1	1,4	71,7	70,2

Tab. 5.10.: Sensitivität und Spezifität des RCX abhängig vom Stenosegrad bei optimaler Sektoranzahl mit unterschiedlichen Entscheidungsschwellen für den Mittelwert.

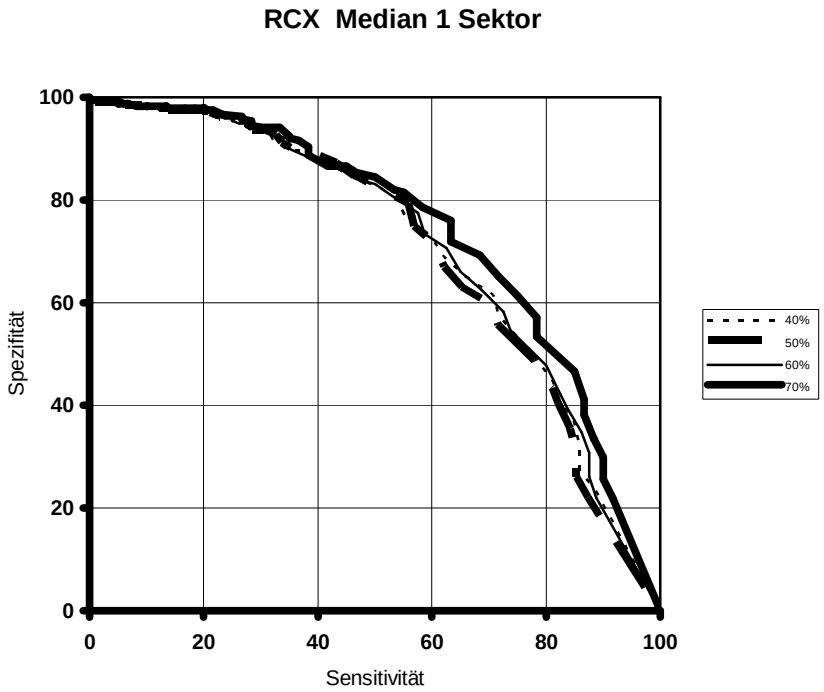


Abb. 5.11: ROC-Analyse des Medians für Stenosen von ≥ 40% bis ≥ 70% des RCX im Vergleich bei optimaler Sektorzahl (i= 1), (optimal für Stenosegrad ≥ 40% und ≥ 70%).

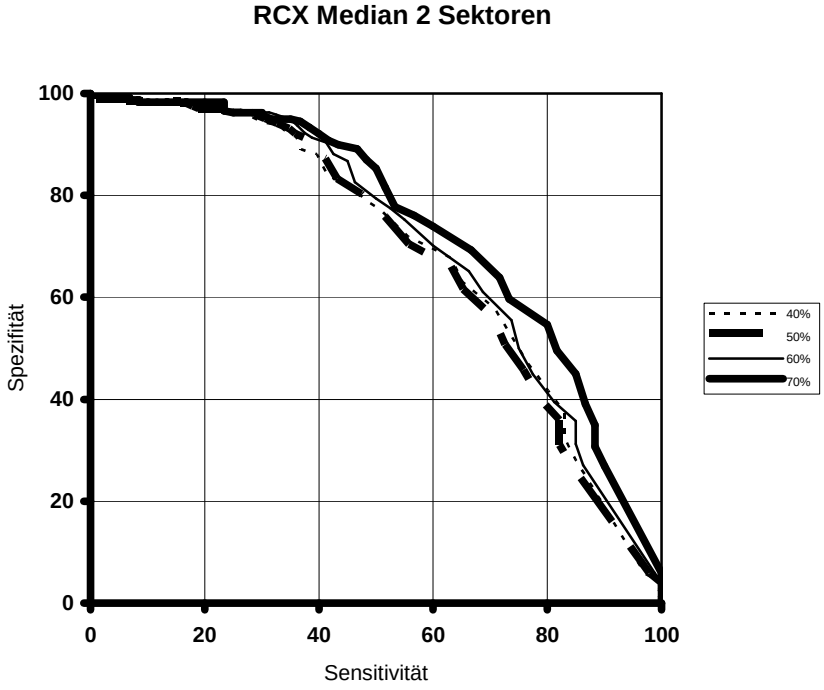


Abb. 5.12.: ROC-Analyse des Medians für Stenosen von ≥ 40% bis ≥ 70% des RCX im Vergleich bei optimaler Sektorzahl (i= 2), (optimal für Stenosegrad ≥ 50%).

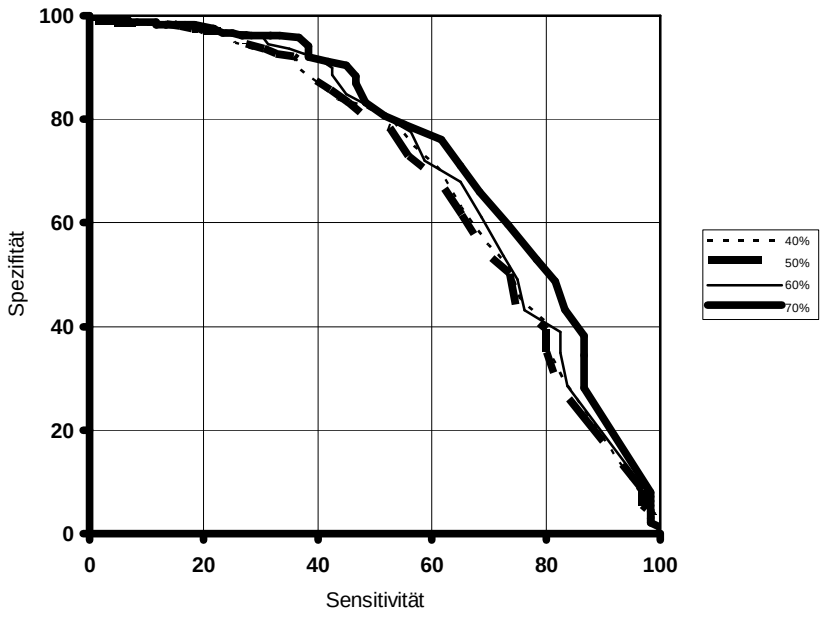


Abb. 5.13.: ROC-Analyse des Medians für Stenosen von ≥ 40% bis ≥ 70% des RCX im Vergleich bei optimaler Sektorzahl (i= 3), (optimal für Stenosegrad ≥ 60%).

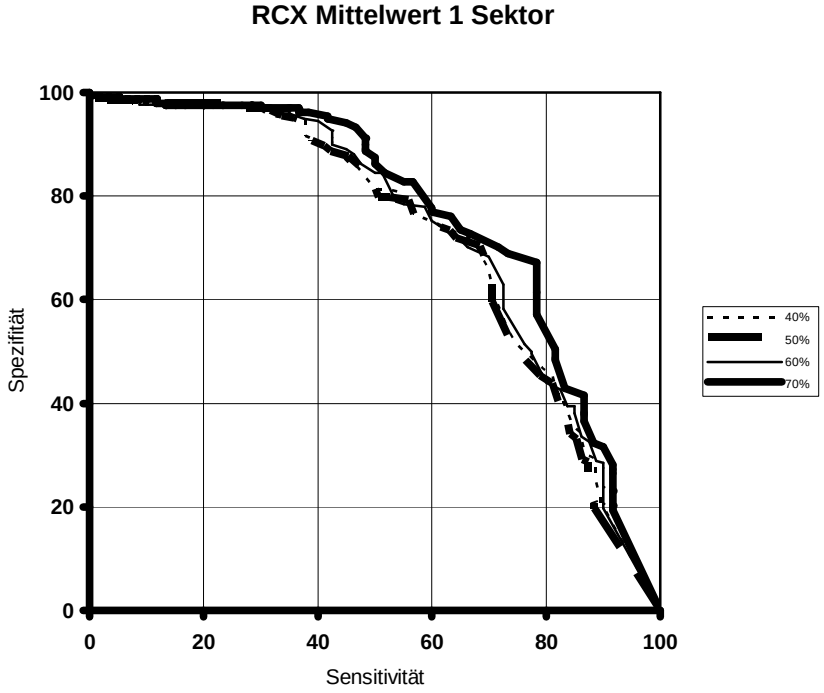


Abb. 5.14.: ROC-Analyse des Mittelwerts für Stenosen von ≥ 40% bis ≥ 70% des RCX im Vergleich bei optimaler Sektorzahl (i= 1), (optimal für Stenosegrad ≥ 40% bis ≥ 70%).

5.2.2.3 RCA

Tabelle 5.11. betrachtet die Perfusionsdefekte im RCA-Gebiet.

			Median		Mittelwert		
Stenosegrad	**Anzahl Sektoren**	**Offset**	**Sensitivität [%]**	**Spezifität [%]**	**Faktor für sd**	**Sensitivität [%]**	**Spezifität [%]**
≥ 40%	**1**	-13	61,7	65,4	1,3	62,6	62,3
	2	-9	65,4	61,8	1,0	61,7	65,4
	3	-7	62,6	60,7	0,8	59,8	62,8
≥ 50%	**1**	-13	64,1	64,6	1,4	63,0	66,5
	2	-10	65,2	66,0	1,0	64,1	64,6
	3	-7	65,2	60,0	0,8	62,0	62,1
≥ 60%	**1**	-14	65,0	67,0	1,4	65,0	65,6
	2	-11	65,0	67,9	1,1	65,0	67,4
	3	-8	61,3	64,2	0,8	63,8	61,5
≥ 70%	**1**	-14	68,1	66,4	1,5	68,1	68,6
	2	-11	68,1	67,2	1,2	66,7	69,9
	3	-8	65,2	64,2	0,9	63,8	66,4

Tab. 5.11.: Gegenüberstellung der fehleroptimierten Sensitivität und Spezifität von Median und Mittelwert im Perfusionsgebiet des RCA.

Die höchste fehleroptimierte Sensitivität erreichen der Median und der Mittelwert bei einem Stenosegrad von mindestens 70%. Für den höchsten Median müssen hierbei mindestens 2 Sektoren als pathologisch eingestuft werden und für den Mittelwert mindestens 1 Sektor. Die Sensitivität beträgt für den Median 68,1%, die Spezifität 67,2%. Für den Mittelwert liegen eine Sensitivität von 68,1% und eine Spezifität von 68,6% vor (Abb. 5.15 und 5.16).

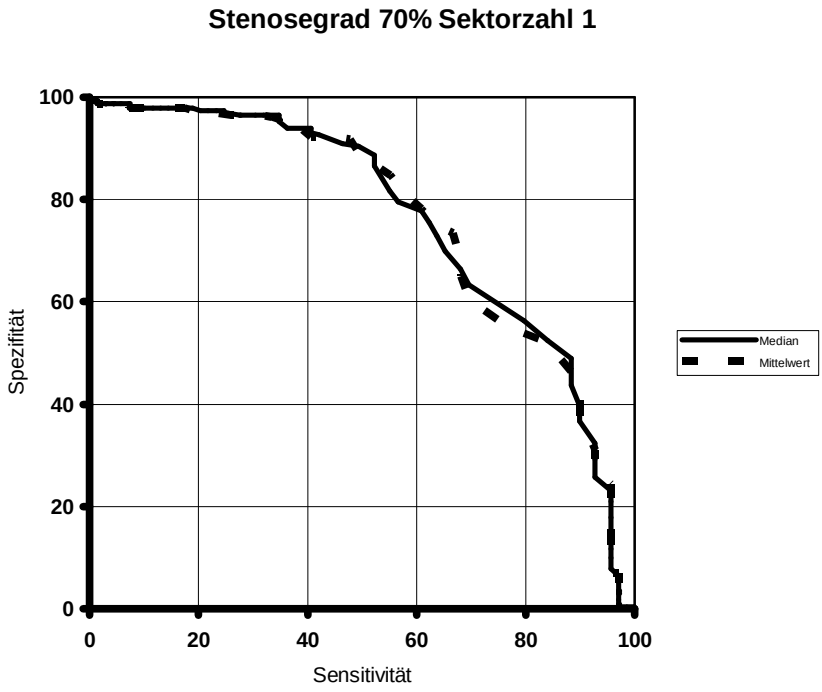


Abb. 5.15.: Sensitivität und Spezifität des RCA für den optimalen Stenosegrad und die optimale Sektoranzahl für den fehleroptimierten Median.

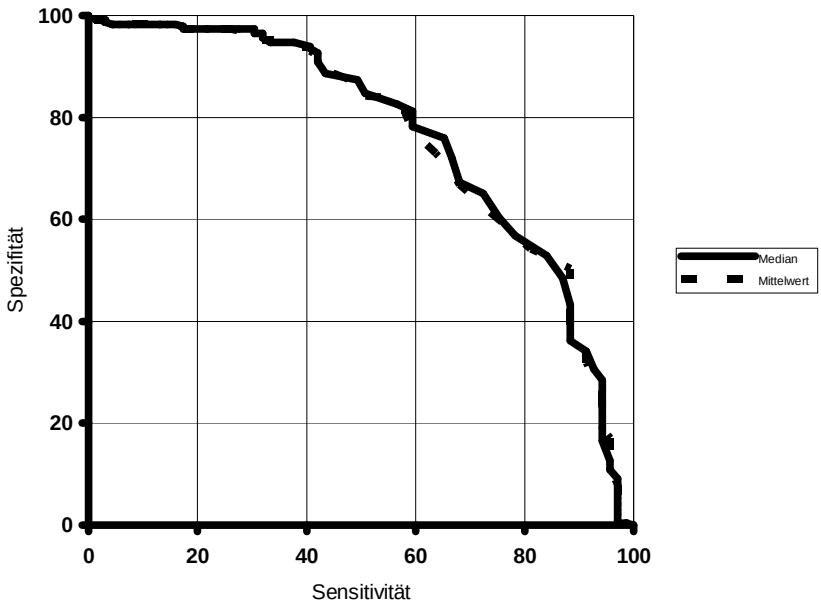


Abb. 5.16.: Sensitivität und Spezifität des RCA für den optimalen Stenosegrad und die optimale Sektoranzahl für den fehleroptimierten Mittelwert.

Stenosegrad	Optimale Sektoranzahl	Offset	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
≥ 40%	2	-9	65,4	61,8
≥ 50%	2	-10	65,2	66,0
≥ 60%	2	-11	65,0	67,9
≥ 70%	2	-11	68,1	67,2

Tab. 5.12.: Sensitivität und Spezifität des RCA abhängig vom Stenosegrad bei optimaler Sektoranzahl mit unterschiedlichen Entscheidungsschwellen für den Median.

Stenosegrad	Optimale Sektoranzahl	Faktor für sd	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
≥ 40%	2	1,0	61,7	65,4
≥ 50%	1	1,4	63,0	66,5
≥ 60%	2	1,1	65,0	67,4
≥ 70%	1	1,5	68,1	68,6

Tab. 5.13.: Sensitivität und Spezifität des RCA abhängig vom Stenosegrad bei optimaler Sektoranzahl mit unterschiedlichen Entscheidungsschwellen für den Mittelwert.

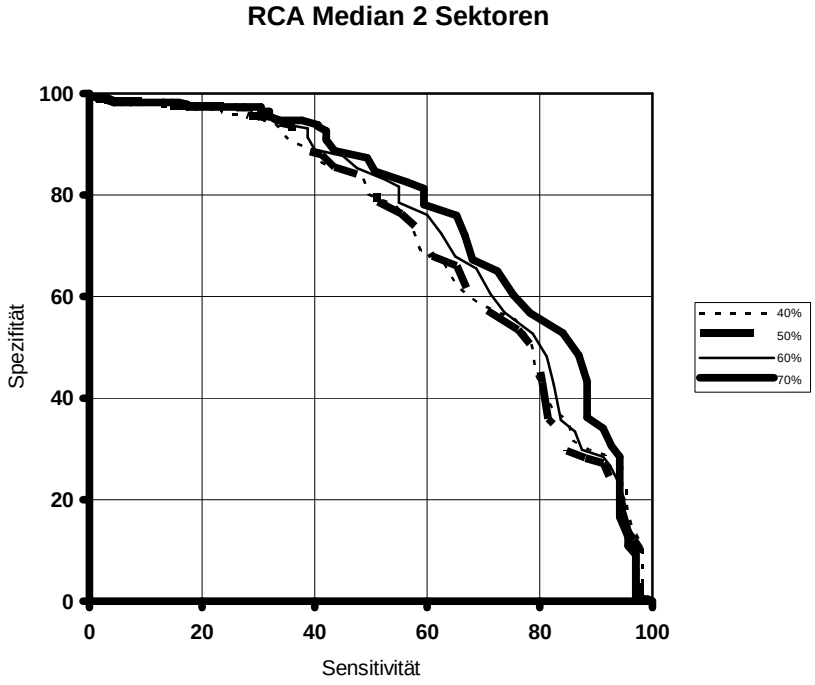


Abb. 5.17.: ROC-Analyse des Medians für Stenosen von ≥ 40% bis ≥ 70% des RCA im Vergleich bei optimaler Sektorzahl (i= 2), (optimal für Stenosegrad ≥ 40% bis ≥ 70%).

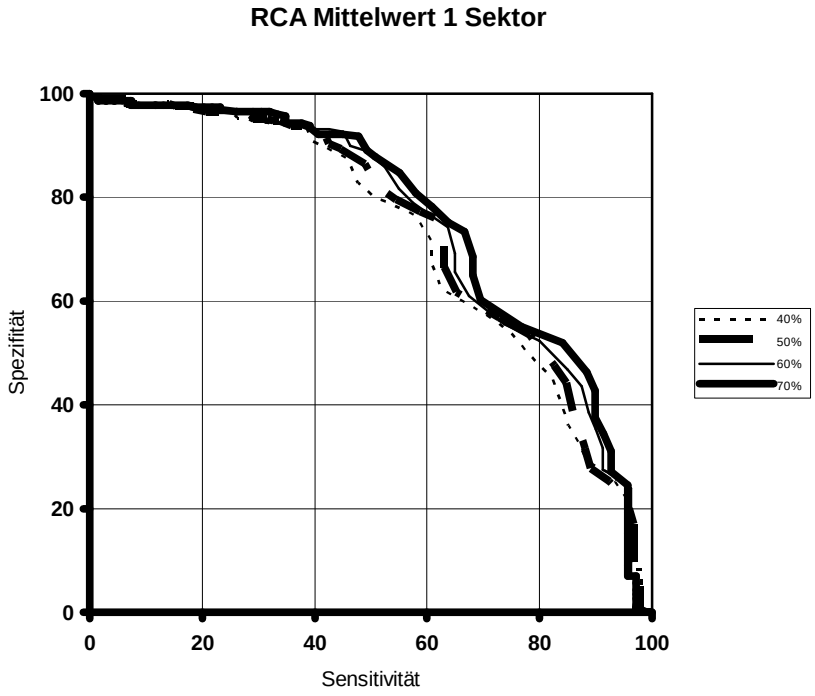


Abb. 5.18.: ROC-Analyse des Mittelwerts für Stenosen von ≥ 40% bis ≥ 70% des RCA im Vergleich bei optimaler Sektorzahl (i= 1), (optimal für Stenosegrad ≥ 50% und ≥ 70%).

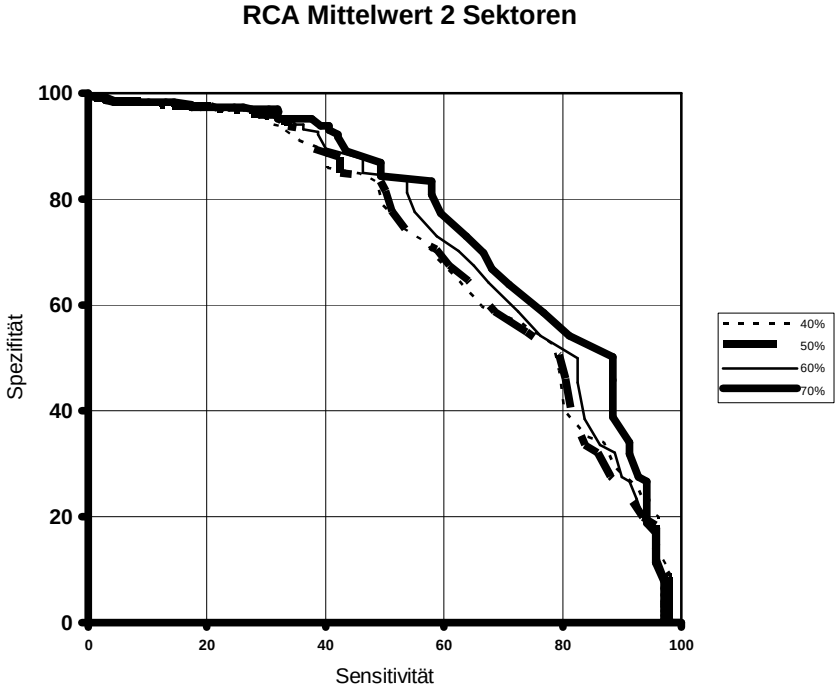


Abb. 5.19.: ROC-Analyse des Mittelwerts für Stenosen von ≥ 40% bis ≥ 70% des RCA im Vergleich bei optimaler Sektorzahl (i= 2), (optimal für Stenosegrad ≥ 40% und ≥ 60%).

.

5.2.2.4 RCX zusammen mit RCA

Tabelle 5.14. betrachtet die Perfusionsdefekte im RCX-Gebiet in Kombination mit dem RCA Gebiet.

		Median			Mittelwert		
Stenosegrad	**Anzahl Sektoren**	**Offset**	**Sensitivität [%]**	**Spezifität [%]**	**Faktor für sd**	**Sensitivität [%]**	**Spezifität [%]**
≥ 40%	**1**	-14	62,9	65,2	1,6	68,5	65,2
	2	-11	62,9	65,8	1,2	65,7	63,2
	3	-8	65,7	61,3	1,0	65,0	65,8
≥ 50%	**1**	-14	65,1	64,5	1,7	68,2	67,5
	2	-11	62,8	63,3	1,3	61,2	62,7
	3	-9	61,2	64,5	1,0	64,3	62,7
≥ 60%	**1**	-15	64,7	67,6	1,8	66,4	69,8
	2	-11	65,5	63,2	1,3	62,9	62,1
	3	-9	62,9	63,7	1,1	61,2	65,9

		Median			Mittelwert		
≥ 70%	1	-15	69,4	67,0	1,9	69,4	71,0
	2	-12	67,3	68,0	1,4	64,3	67,5
	3	-10	66,3	67,0	1,1	65,3	65,5

Tab. 5.14.: Gegenüberstellung der fehleroptimierten Sensitivität und Spezifität von Median und Mittelwert im Perfusionsgebiet des RCX zusammen mit dem Perfusionsgebiet des RCA.

Für den Median und den Mittelwert liegt die höchste Sensitivität bei einem Stenosegrad von mindestens 70% und einer pathologischen Sektorzahl von mindestens 1 Sektor. Die Sensitivität beträgt für den Median 69,4%, die Spezifität 67,0%. Für den Mittelwert liegen eine Sensitivität von 69,4% und eine Spezifität von 71,0% vor(Abb. 5.20.).

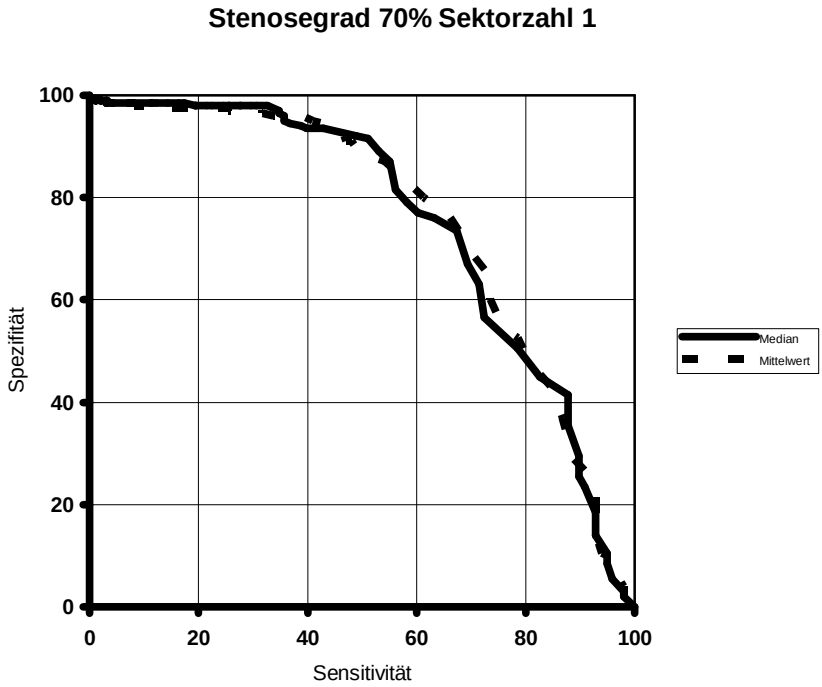


Abb. 5.20. Sensitivität und Spezifität des RCX und RCA für den optimalen Stenosegrad und die optimale Sektoranzahl für den fehleroptimierten Median und Mittelwert.

Stenosegrad	Optimale Sektoranzahl	Offset	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
≥ 40%	2	-11	62,9	65,8
≥ 50%	1	-14	65,1	64,5
≥ 60%	1	-15	64,7	67,6
≥ 70%	1	-15	69,4	67,0

Tab. 5.15.: Sensitivität und Spezifität im des RCX zusammen mit dem Gebiet des RCA abhängig vom Stenosegrad bei optimaler Sektoranzahl mit unterschiedlichen Entscheidungsschwellen für den Median

Stenosegrad	Optimale Sektoranzahl	Faktor für sd	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
≥ 40%	1	1,6	68,5	65,2
≥ 50%	1	1,7	68,2	67,5
≥ 60%	1	1,8	66,4	69,8
≥ 70%	1	1,9	69,4	71,0

Tab. 5.16.: Sensitivität und Spezifität im des RCX zusammen mit dem Gebiet des RCA abhängig vom Stenosegrad bei optimaler Sektoranzahl mit unterschiedlichen Entscheidungsschwellen für den Mittelwert

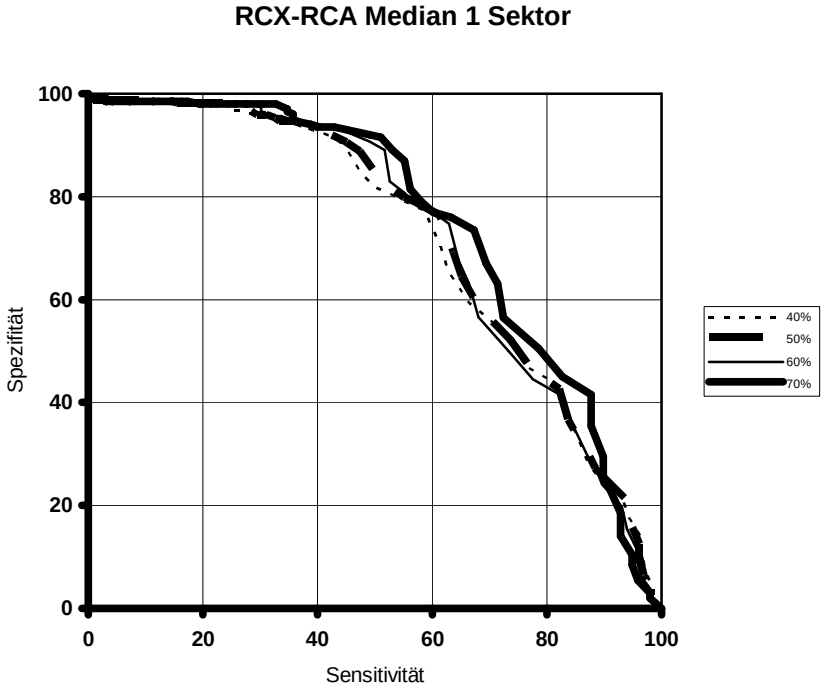


Abb. 5.21.: ROC-Analyse des Medians für Stenosen von ≥ 40% bis ≥ 70% des RCX zusammen mit dem RCA im Vergleich bei optimaler Sektorzahl (i= 1), (optimal für Stenosegrad ≥ 40% bis ≥ 70%).

.

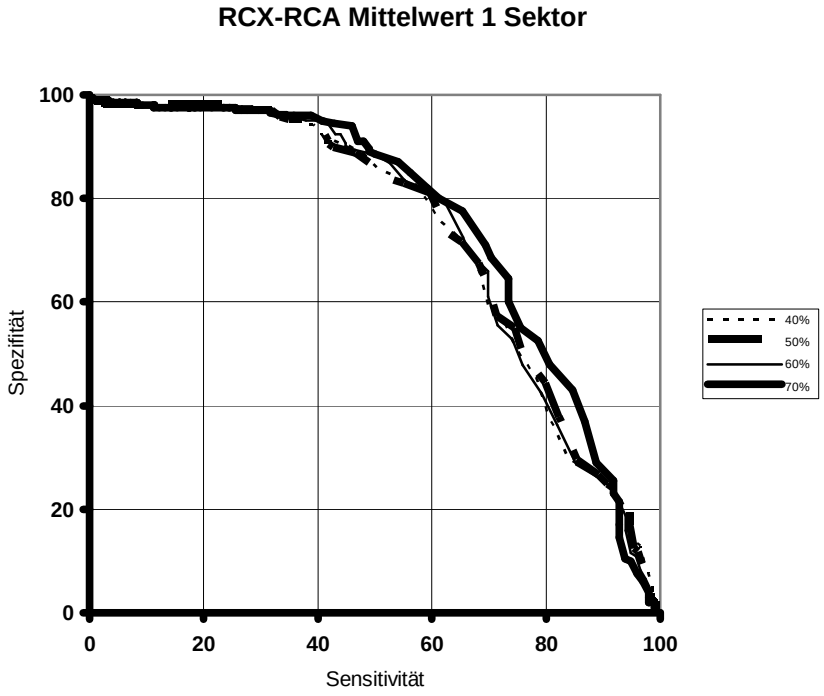
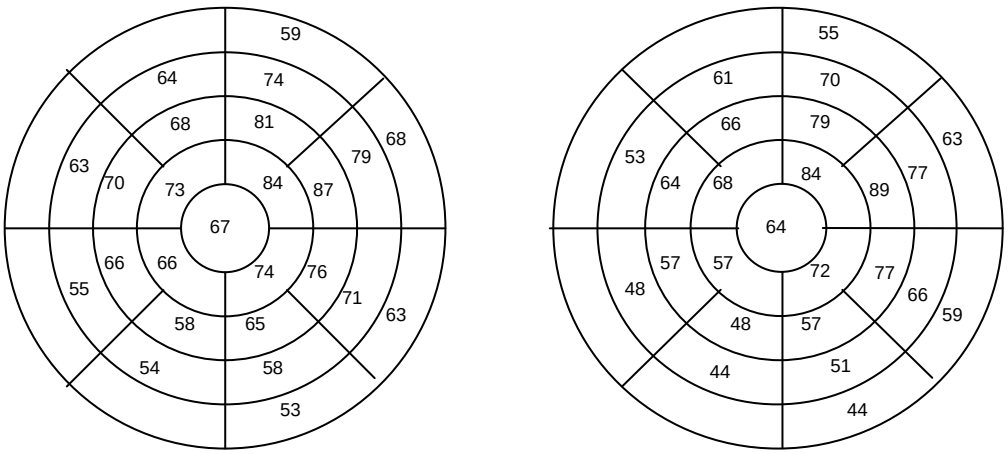


Abb. 5.22.: ROC-Analyse des Mittelwerts für Stenosen von ≥ 40% bis ≥ 70% des RCX zusammen mit dem RCA im Vergleich bei optimaler Sektorzahl (i= 1), (optimal für Stenosegrad ≥ 40% bis ≥ 70%).

6. Arbeitsanweisung für die quantifizierte Auswertung

- **Fehleroptimierte Schwelle für die Gesamtsensitivität/-spezifität**

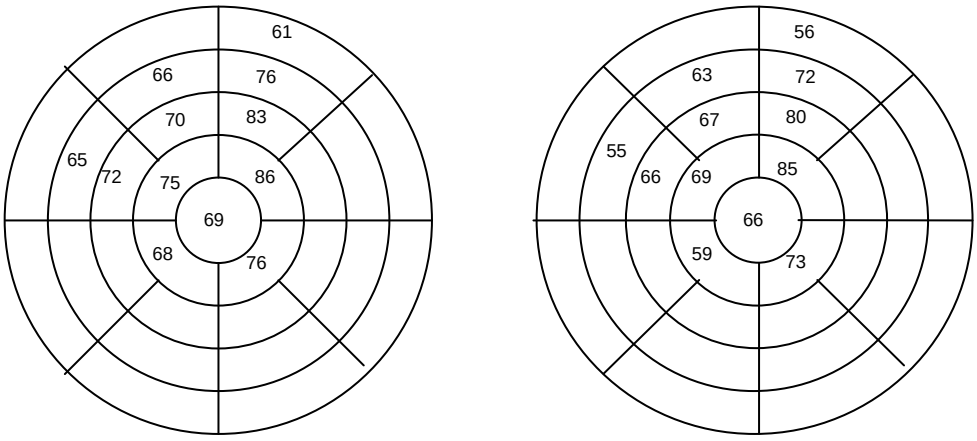
Aus der in Kapitel 5 aufgeführten ROC-Analyse ergeben sich Schwellenwerte für das quantifizierende Auswertungsprogramm in der praktischen Durchführung der Myokard-SPECT mit der MSP 3 Kamera. Eine Stenose wird ab einer Gefäßverengung von ≥ 50% definiert. Um die höchste Sensitivität und Spezifität für den Median und den Mittelwert zu erreichen wird jeweils von einer optimalen Sektoranzahl (i) ausgegangen. Daraus ergeben sich die optimalen Offsetwerte bzw. Standartabweichungen Die Schwellen werden aus den Median bzw. den Mittelwerten der Referenzgruppe (N) berechnet und dann mit dem entsprechenden Offset addiert bzw. mit der Standardabweichung multipliziert. Um den Fehler 1. und 2. Art möglichst gering zu halten wird eine fehlerotimierte Schwelle eingesetzt in der Sensitivität und Spezifität annähernd gleich sind. Die Schwelle des Medians für die Gesamtsensitivität liegt bei $x= N_{Median} - 12$ (mit i= 3 Sektoren), die des Mittelwertes bei $z= N_{Mittelwert} \times 2{,}0$ (mit i=1 Sektor) (Tab. 5.1., Abb. 7.1.). Es ergibt sich für den Median eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 67%. Für den Mittelwert wird eine Sensitivität von 66% und eine Spezifität von 67% errechnet (i= 1 Sektor). Eine Myokard-Perfusions-Szintigrafie mit einer Aktivitätsanreicherung unterhalb der in Abbildung 6.1. aufgeführten Schwellen in der entsprechenden Sektorregion wird demnach als pathologisch gewertet.



Median **Mittelwert**

Abb. 6.1.: Fehleroptimierte Schwellenwerte in allen Sektorregionen für den Median und den Mittelwert für die Gesamtsensitivität/-spezifität.

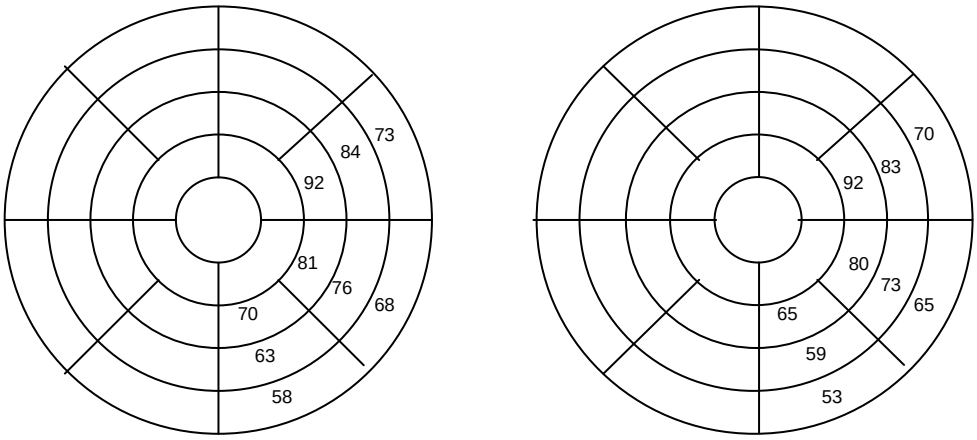
- **Fehleroptimierte Schwelle für den RIVA**



Median **Mittelwert**

Abb. 6.2.: Fehleroptimierte Schwellenwerte in den Sektorregionen des RIVA für den Median und den Mittelwert.

- **Fehleroptimierte Schwelle für den RCX**



Median **Mittelwert**

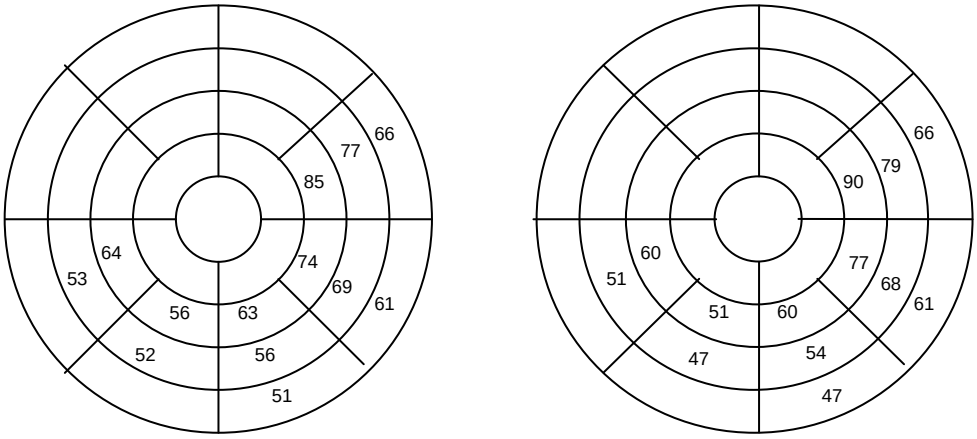
Abb. 6.3.: Fehleroptimierte Schwellenwerte in den Sektorregionen des RCX für den Median und den Mittelwert.

- **Fehleroptimierte Schwelle für den RCA**

Median **Mittelwert**

Abb. 6.4.: Fehleroptimierte Schwellenwerte in denSektorregionen des RCA für den Median und den Mittelwert.

- **Fehleroptimierte Schwelle für den RCX zusammen mit dem RCA**

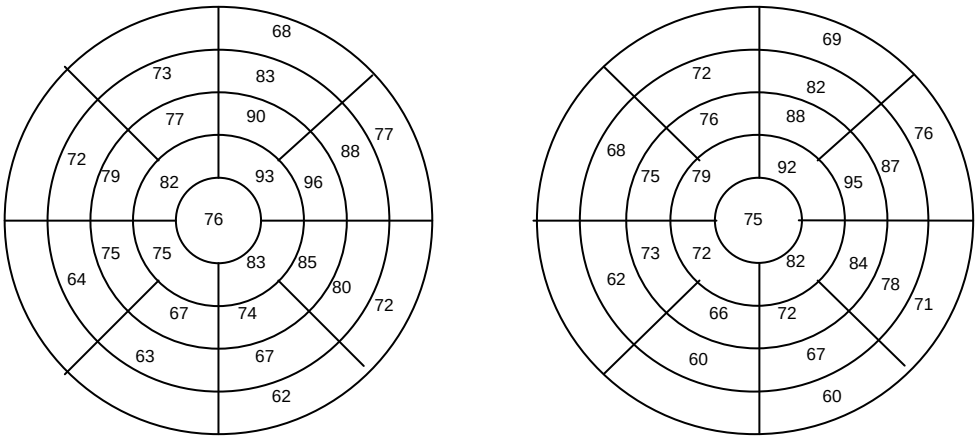


Median **Mittelwert**

Abb. 6.5.: Fehleroptimierte Schwellenwerte in den Sektorregionen des RCX zusammen mit dem RCA für den Median und den Mittelwert.

- **Hochsensitive Schwelle**

Um die höchstmögliche Gesamtsensitivität in der Untersuchung von Patienten mit bekannter KHK oder nach PTCA in der Erkennung von Re-Stenosen zu ermitteln, wird eine hochsensitive Schwelle eingesetzt, die mit einer Sensitivität von 95% definiert wird. Hierbei gelten auch ein Stenosegrad von ≥ 50% und eine optimale Sektoranzahl als Kriterien. Die ROC-Analyse ergibt hierfür einen Offset von $x= N_{Median} - 3$ (mit i= 3 Sektoren) und eine Standartabweichung von $z= N_{Mittelwert} \times 0,5$ (mit i= 2 Sektoren) (Tab. 5.4., Abb. 6.2.).



Median **Mittelwert**

Abb. 6.6.: Hochsensitive Schwellenwerte in allen Sektorregionen für den Median und den Mittelwert für die Gesamtsensitivität/-spezifität.

7. Diskussion

7.1 Das Quantifizierungsprogramm

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das von C. Franzius in der Abteilung für Klinische Nuklearmedizin des Zentrums für Radiologie der Philipps-Universität Marburg entwickelte halbautomatische Computerprogramm zur Quantifizierung der Myokard-SPECT und zweidimensionalen Abbildung (Polarbild, Polarplot) neu validiert (C. Franzius, Dissertation 1995). Die Umwandlung eines dreidimensionalen Datensatzes in eine zweidimensionale Abbildung zur Darstellung als Polarplot hat in der Diagnostik mittels Myokard-SPECT ihre Berechtigung gefunden (De Pasquale et al. 1988, Van Train et al. 1990).

7.2 Die Validierung der Methode

Zur Validierung der Myokardszintigrafie in der KHK-Diagnostik gilt die Koronarangiografie als Referenzmethode. Sie wurde auch in der vorliegenden Arbeit als Außenkriterium verwendet.

Während die Koronarangiografie eine hervorragende morphologische Darstellung der koronaren Herzerkrankung erlaubt, ist eine Aussage über die hämodynamische Auswirkung auf die myokardiale Blutversorgung nur eingeschränkt zu treffen (Gould 1974). Hingegen ermöglichen nuklearmedizinische Techniken wie die SPECT oder die Positronenemmisionscomputertomografie (PET) durch die Injektion radioaktiver Tracer eine Beurteilung der myokardialen Durchblutung (Maddahi et al. 1996). In dieser Arbeit wurden die Kollektive zur Ermittlung der Referenzwerte aus Patienten ohne koronarangiografisch nachweisbare KHK zusammengestellt. Um weitere Herzerkrankungen weitgehend auszuschließen, wurde außerdem eine Ejektionsfraktion ≥ 60% als Anforderung an die Referenzgruppe gestellt. Dennoch war eine Herzerkrankung bei diesen Probanden nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen. Die Berechnung der Sensitivitäten und Spezifitäten erfolgte für die Mediane und die Mittelwerte.

Maddahi et al. (1990) analysierten den Einfluss zweier verschiedener Referenzgruppen für die Berechnung der Spezifität. Bei einer visuell ermittelten Sensitivität von 90%, lag eine Spezifität an einer koronarangiografisch gesunden Patientengruppe von 41% vor. Wurde die Spezifität an einem Patientenkollektiv

mit einer KHK-Wahrscheinlichkeit < 5% ermittelt, konnte ein Wert von 82% erreicht werden. Einen Spezifitätsgewinn von 36% auf 81% in einer Referenzgruppe mit einer KHK- Wahrscheinlichkeit < 5% im Vergleich zu einer koronargesunden Referenzgruppe beobachteten auch Van Train et al. (1994). Im Vergleich zu Autoren, die die Referenzgruppe aus „Herzgesunden“ ohne koronarangiografischen Ausschluss von Stenosen zusammenstellten, sind die Ergebnisse dieser Arbeit mit dem Ausschluss von Stenosen in der Berechnung der Spezifität geringer.

7.3 Sensitivität und Spezifität der Diagnose einer KHK

In der vorliegenden Arbeit wurde die quantifizierte Beurteilung der Polarbilder von Myokardszintigrammen in SPECT-Technik für den Einsatz in der KHK Diagnostik geprüft. Die Receiver-Operator-Characteristic (ROC) errechnet für jede mögliche Entscheidungsschwelle Wertepaare bestehend aus Sensitivität und Spezifität (Metz 1978). Diese Wertepaare bilden in einem kartesischen Koordinatensystem die ROC-Kurve. Die ROC-Kurven wurden für unterschiedliche Stenosegrade, Sektoranzahlen und getrennt für die Mediane und Mittelwerte berechnet.

Die optimale Entscheidungsschwelle für die quantifizierte Beurteilung wurde mit nahezu gleich großen Werten für Sensitivität und Spezifität gewählt, was einem annähernd identischen Fehler 1. und 2. Art entspricht.

Je nach Anforderung an den Test, können auch andere Entscheidungsschwellen erhoben werden. So wurde die hochsensitive Entscheidungsschwelle bestimmt, deren Sensitivität bei 95% liegt. Die Spezifität fällt entsprechend niedriger aus.

Das höchste Ergebnis für die globale Befundung ergibt sich bei der Betrachtung des Medians, sofern als Entscheidungskriterium für einen pathologischen Befund die Entscheidungsschwelle bei $x = N_{M(i)} - 12$ liegt. Es sollte ein Stenosegrad von ≥ 60% als pathologisch gelten und eine Minderanreicherung in mindestens i= 3 Sektoren festgelegt werden. Die Sensitivität beträgt hierbei 70,1% die Spezifität 67,5%. Für den Mittelwert liegt das fehleroptimierte Ergebnis in der Festlegung der Entscheidungsschwelle von $N_{MW(i)} \times 2{,}1$ bei einem Stenosegrad von mindestens 70% und einer Sektorzahl von i= 1. Die Sensitivität beträgt hierbei 68,4%, die Spezifität 69,8%. Um die Ergebnisse mit

den Daten anderer Autoren vergleichbar zu machen, wird im Folgenden eine Stenose bei einem Stenosegrad von ≥ 50% festgelegt. Eine Entscheidungsschwelle von $x = N_{M(i)} - 12$ und einer Minderanreicherung in mindestens i= 3 Sektoren ergibt eine Sensitivität von 66,9 % und eine Spezifität von 67,4%. Der Mittelwert erreicht seine höchsten Auswertungsergebnisse bei einer Entscheidungsschwelle $N_{MW(i)} \times 2{,}1$ (Tab. 5.1.).

7.3.1 Vergleich der Ergebnisse mit der visuellen Befundung anderer Autoren

Verschiedene Faktoren können die Sensitivitäten und Spezifitäten beeinflussen. So können z.B. Herzerkrankungen, deren Ursache nicht primär auf Veränderungen in den Herzkranzgefäßen zurückzuführen ist, die Technetium Anreicherung im Myokard begünstigen und somit das Ergebnis der Myokardszintigrafie verfälschen. Beispiele hierfür sind die Myokarditis, die Kardiomyopathie, die Herzinsuffizienz oder angeborene und erworbene Klappenvitien. Die Anzahl der falsch-positiven Befunde steigt und die Spezifität sinkt.
Liu et al. (1992) berichten von einer sehr hohen Sensitivität von 96% sowie einer Spezifität von 87,9%. Dies ist möglicherweise auf den Ausschluss von Patienten mit anderen Herzerkrankungen wie Herzfehler, Herzinsuffizienz, Arrhythmien, COPD und Hypertonie zurückzuführen.
Einen wesentlichen Einfluss scheint der Faktor Myokardinfarkt zu sein. Liu et al. (1992) geben getrennte Sensitivitäten für Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte im Vergleich zur Gesamtgruppe an. In der betreffenden Patientengruppe ohne Myokardinfarkt sinkt die Sensitivität auf 88%, während die Sensitivität in der Gesamtgruppe sich auf 96% beläuft.
In Studien deren Patientengut größtenteils aus Patienten mit einer Ein-Gefäß KHK besteht, ist im Allgemeinen eine niedrigere Sensitivität festzustellen.
So führen einige Autoren eine hohe Anzahl falsch-negativer Befunde hauptsächlich auf einen hohen Anteil an Ein-Gefäß KHK Patienten zurück (Budoff et al. 1998). Cramer et al. beobachten eine ausgeprägte Anzahl falsch-negativer Befunde vorrangig bei Patienten mit einer gering ausgeprägten KHK oder besonders distalen Stenosen (1994). Höffken et al. (1990) differenzieren in ihrer Analyse zwischen den Sensitivitäten von Ein-Gefäßerkrankungen und Mehrgefäßerkrankungen. Als wesentliches Ergebnis konnte somit eine höhere

Sensitivität bei den Mehrgefäßerkrankungen (Sensitivität= 96%) im Vergleich zu den Ein-Gefäßerkrankungen (Sensitivität= 85%) festgestellt werden.

Darüber hinaus hängt die Sensitivität entscheidend von der Definition des Stenosegrades ab. Rocchi et al. zeichnen sich durch eine sehr hohe Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 88% aus. Die Studie von Rocchi sieht jedoch eine Stenose erst bei ≥ 70% als pathologisch an. Zusätzlich ist die sehr niedrige Zahl von 12 Patienten als ein limitierender Faktor dieser Studie anzusehen (Rocchi et al. 2003). Diese Feststellung wird von Sciagra et al. (1994) bestätigt. Bei einem Stenosegrad von über 90 % ergibt sich eine Sensitivität von 90%. Liegt die Definition der Stenose unter 90 %, so erreicht die Sensitivität 65 %.

Tartagni et al. (1991) erreichen die hohe Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 75%. Dabei stufen sie erst Stenosen ab 75% als signifikant ein. Zu gleichen Ergebnissen kommen Acampa et al. (1998). Ab einem Stenosegrad ≥ 50% wird eine Sensitivität von 59%, bei ≥ 70% eine Sensitivität von 76 % erreicht.

Yao et al. (2000) können einen Spezifitätsunterschied zwischen Gruppen unterschiedlichen Alters feststellen. In der jüngeren Patientengruppe werden höhere Sensitivitäten und Spezifitäten erreicht. Bei einer Patientengruppe über 45 Jahren liegt eine Sensitivität von 93,6% und eine Spezifität von 88,9 % vor. Für die Patientengruppe im Alter unter 45 Jahren ergibt sich eine Sensitivität von 92,9% und eine Spezifität von 100%. In beiden Gruppen gaben die Hälfte der Patienten anamnestisch einen Myokardinfarkt an.

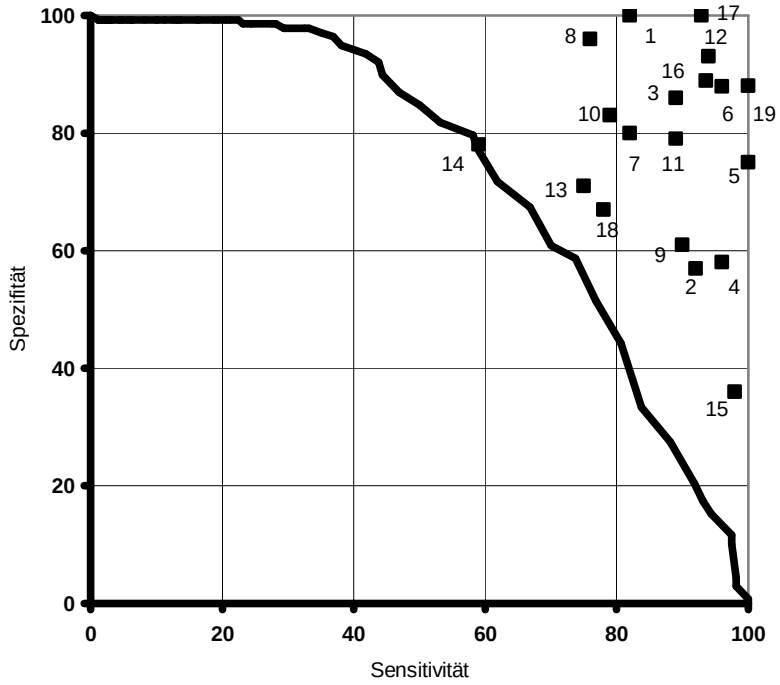
Iskandrian et al. (1989) führen falsch-negative Befunde sowohl auf eine unzureichende Belastung als auch auf eine gering ausgeprägte koronare Herzerkrankung zurück.

Shavelle et al. (2000) begründen die relativ niedrige Spezifität von 67% durch eine hohe Anzahl der reversiblen Defekte (30%) in der inferioren Wand. Diese Defekte können als falsch-positive Resultate auf die diaphragmale Photonenabschwächung zurückzuführen sein.

Darüber hinaus beschreiben Shavelle et al. (2000) auch den Einfluss des Aufnahmezeitpunktes mit der Gammakamera. So wurde sowohl in der Studie von Shavelle als auch in der vorliegenden Arbeit ein Aufnahmezeitpunkt von 60 bis 90 min nach der ^{99m}Tc-Sestamibi Injektion gewählt. Nach De Puey et al. (1999) reduziert eine frühere Bildaufnahme aber die Redistribution und verbessert die Sensitivität und Spezifität.

Shavelle et al. berichten außerdem von einem Einfluss des Aufnahmedatums. Es wurden in der hier vorliegenden Arbeit vor allem Patienten ausgewählt, deren Myokard-SPECT Aufnahmen vor der Koronarangiografie durchgeführt wurden. So sind hauptsächlich Patienten mit positiver Myokardszintigrafie einer Koronarangiografie zugeführt worden. Dadurch kommt es zu einem Anstieg der Sensitivität und zu einem Abfall der Spezifität.
Jamar et al. (1995) bringen Sensitivitätsverluste (Sensitivität 90%, Spezifität 61%) vor allem mit einer nicht selektierten Patientenpopulation in Zusammenhang. Insbesondere eine hohe Anzahl an Myokardinfarktpatienten, früher durchgeführte Angioplastien und submaximale Belastung führen zu einer reduzierten Sensitivität.

Abbildung 7.1. gibt die ROC-Kurve bei einem Stenosegrad ≥ 50% wieder und vergleicht die Ergebnisse mit Autoren deren Ergebnisse visuell ausgewertet wurden.



1: Iskandrian et al. 1989
2: Höffken et al. 1990
3: Maddahi et al. 199
4: Maisey et al. 1990
5: Tartagni et al.1990
6: Liu et al. 1992
7: Cramer et al. 1994
8: Sciagra et al. 1994
9: Jamar et al. 1995
10: Cramer et al 1996
11: Verzijlbergen et al. 1996
12: Yao et al. 1997
13: Budoff et al. 1998
14: Acampa et al. 1998
15: Fragasso et al. 1999
16: Yao et al. 2000 (Alter: > 45J)
17: Yao et al. 2000 (Alter: < 45J)
18: Shavelle et al. 2000
19: Rocchi et al. 2003

Abb. 7.1.: Von anderen Autoren ermittelte Gesamtsensitivität und -spezifität der visuell bewerteten ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokard-SPECT im Vergleich zu der in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analyse (Stenosegrad von 50% und einer optimalen Sektorzahl von 3 Sektoren).

Die Tabelle 7.1. fasst die Ergebnisse der Literatur der visuellen Auswertungsmethode zusammen. Es werden die Sensitivitäten und Spezifitäten sowie die Charakterisierung der Patientengruppe ausgeführt.

Autoren	**Sensitivität [%]**	**Spezifität [%]**	**Anzahl der Patienten [n]**	**Zusammensetzung des Patientenkollektivs** Anzahl der Patienten mit 1/2/3 Gefäß KHK	**Methode: visuell**
Iskandrian et.al.1989	82	100	39	28 mit KHK: Stenose ≥ 50% 10 (1Gef KHK), 18 (Mehr Gef KHK) 16 mit MI 11Koro o.B. 1 mit Mitralklappenstenose keine PTCA, keine ACVB	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie

Autoren	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Anzahl der Patienten [n]	Zusammensetzung des Patientenkollektivs Anzahl der Patienten mit 1/2/3 Gefäß KHK	Methode: visuell
Höffken et al.1990	92	57	158	135 mit KHK: Stenose ≥ 50% 61 (1 Gef KHK), 74 (Mehrgef KHK) 7 mit MI 2 nichtkoronare Herzerkrankung 14 Koro o.B.	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala Multizenterstudie 1 und 2-Tages Protokolle Belastung: Ergometrie
Maddahi et. al.1990	89	86	278	153 mit KHK 39 Koro o.B. 86 Wahrscheinlichkeit für KHK< 5% (Normalcy rate 81%)	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala Multizenterstudie 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Maisey et al. 1990	96	58	55	53 mit KHK 2 Koro o.B.	Multizenterstudie 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Tartagni et al. 1991	100	75	30	26 mit KHK: Stenose ≥ 75% 8 12/6 17 MI 4 Koro o.B. keine PTCA, keine ACVB	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 1-Tages Protokoll Belastung: Dipyridamol
Liu et al. 1992	96	87,9	115	82 mit KHK : Stenose ≥ 50% 31/21/30 58 mit MI 24 ohne MI keine Herzinsuffizienz, Arrhythmien, COPD, keine un-kontrollierte Hypertonie, 33 Koro o.B.	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Cramer et al. 1994	82	80	76	66 mit KHK: Stenose ≥ 50% 18/25/23 15 mit MI 10 Koro o.B. keine PTCA, keine ACVB keine nicht koronare Herz-erkrankung	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 1 und 2-Tages Protokolle Dipyridamol und leichte körperliche Belastung
Sciagra et al. 1994	76	96	30	30 mit KHK: Stenose ≥ 50% 9/9/12 17 mit MI 0 Koro o.B. keine PTCA, keine ACVB keine nicht koronare Herz-erkrankung	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 1-Tages Protokoll Belastung: Dipyridamol

Autoren	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Anzahl der Patienten [n]	Zusammensetzung des Patientenkollektivs Anzahl der Patienten mit 1/2/3 Gefäß KHK	Methode: visuell
Jamar et al. 1995	90	61	115	97 mit KHK: Stenose ≥ 50% 38/25/20 54 mit MI 18 Koro o.B. 27 W. für KHK < 5%	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala Belastung: Ergometrie
Cramer et al. 1996	79	83	35	29 mit KHK: Stenose ≥ 50% 7/10/12 kein MI, keine ACVB, keine instabile AP 6 Koro o.B.	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 1-Tages Protokoll Dipyridamol und leichte körperliche Belastung
Verzijlbergen et al. 1996	89	79	60	46 mit KHK: Stenose ≥ 50% 21/16/9 37 MI 14 Koro o.B. Kein ACVB, keine instabile AP, kein MI < 6 Monate	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Yao et al. 1997	94	93	51	36 mit KHK: Stenose ≥ 50% 14/5/17 28 mit MI 15 Koro o.B.	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Budoff et al. 1998	75	71	33	16 mit KHK: Stenose ≥ 50% 6/4/6 kein MI 17 Koro o.B. keine PTCA, kein MI< 3 Mon., keine Herzklappenfehler	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Acampa et al. 1998	59	78	32	25 mit KHK: Stenose > 50% 11/7/7 15 mit MI 7 Koro o.B. keine instabile AP, keine schwere Herzinsuffizienz, kein MI< 8Wochen	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 1 Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Fragasso et al. 1999	98	36	101	57 mit KHK: Stenose ≥ 50% 20/26/11 Kein MI, alle Hypertonie 44 Koro o.B.	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie

Autoren	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Anzahl der Patienten [n]	Zusammensetzung des Patientenkollektivs Anzahl der Patienten mit 1/2/3 Gefäß KHK	Methode: visuell
Yao et al. 2000	93 ,6 92,9	88,9 100	40 (Alter>45) 24 (Alter<45)	31 mit KHK: Stenose ≥ 50% 10/4/11 23 MI 9 Koro o.B. 14 mit KHK: Stenose ≥ 50% 9/3/2 10 MI 10 Koro o.B.	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Shavelle et al. 2000	78	67	97	67 mit KHK 45 (1Gef KHK), 42 (Mehrgef KHK) 30 Koro o.B. keine PTCA, keine ACVB, keine Herzklappenfehler.	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 1 und 2-Tages Protokolle Belastung: Ergometrie
Rocchi et al. 2003	100	88	12	12 mit KHK: Stenose ≥ 70% 7/3/2 6 MI 0 Koro o.B. keine instabile AP, kein AV-Block, kein MI < 7 Tage	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 1 Tages Protokoll Belastung: Dipyridamol

Tabelle 7.1.: Sensitivität und Spezifität der visuell bewerteten ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokard-SPECT (MI: Myokardinfarkt; Koro o.B.: Koronarangiografie ohne pathologischen Befund).

7.3.2 Vergleich der Ergebnisse mit der quantitativen Befundung anderer Autoren

Eine Multizenterstudie von Van Train et al. (1994) erbrachte eine Sensitivität von 89% mit einer Spezifität von 36%. Die Spezifität wurde auf 81% angehoben, wenn sie an Patienten mit einer geringen Wahrscheinlichkeit für eine KHK ermittelt wurde, statt an Patienten ohne kritische Koronarstenosen.

Einen Einfluss der Höhe des Stenosegrades auf die Sensitivität stellen Nikolai et al. (1996) fest. So wurde bei einem Stenosegrad zwischen 50 und 75% eine Sensitivität von 73% bestimmt. Ab einem Stenosegrad von 75% wurde die Sensitivität auf 90% erhöht.

Elhendy et al. (2000[1]) untersuchen die Sensitivitäten und Spezifitäten bei Patienten mit einem länger als drei Monate zurückliegenden Myokardinfarkt. Es wurde eine hohe Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 55% erzielt. Die Autoren führen Sensitivitätsverluste auf die hohe Rate an Angioplastien zurück.

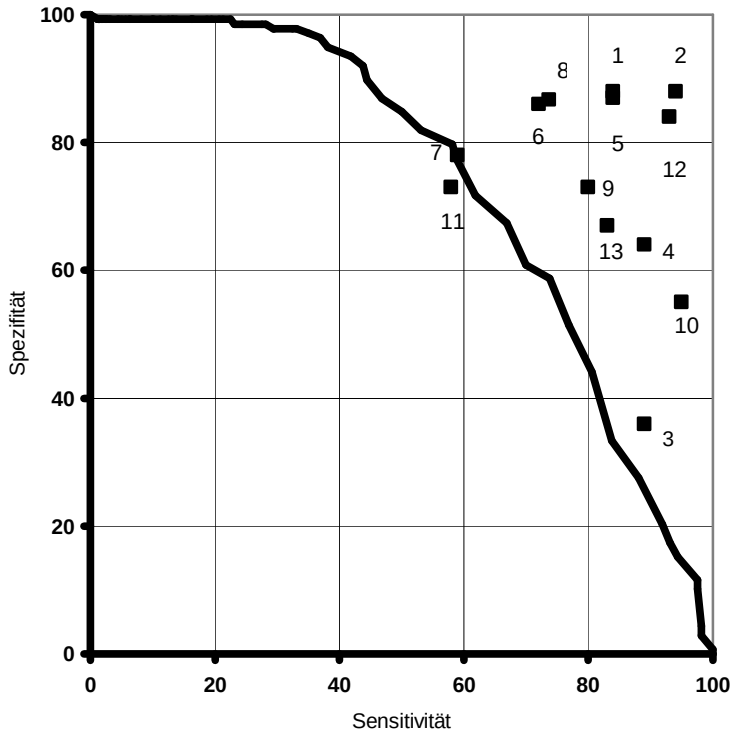
Bei Ausschluss dieser Patienten aus der Studie erreicht die Spezifität einen Anstieg auf 68 %.

In einer weiteren mit Dobutaminbelastung durchgeführten Studie beurteilen Elhendy et al. (2000[2]) die Sensitivität und Spezifität. Es wurden nur Patienten mit einer Ein-Gefäß KHK ausgewählt, so dass sich trotz des Ausschlusses anderer Herzerkrankungen nur eine relativ niedrige Sensitivität von 58% sowie eine Spezifität von 73% ergeben Im Vergleich hierzu erreichen Smart et al. (2000) eine Sensitivität von 80% und einen Spezifität von 73% in einer mittels Dipyridamol durchgeführten Studie. Hier litten mehr als die Hälfte der Patienten unter einer Ein-Gefäß KHK. Jamar et al. bestätigen die niedrigere Sensitivität bei Ein-Gefäß KHK Patienten. So wird in dieser Studie bei Berechnung der Sensitivität der Drei-Gefäß KHK ein Wert von 95% erzielt, bei der Ein-Gefäß KHK von 79%. Insbesondere ist bei den Patienten mit einer Ein-Gefäß KHK und keinem anamnestischen Myokardinfarkt der starke Sensitivitätsabfall auf 63% auffällig.

Entgegengesetzt dazu stellen Nikolai et al. (1996) in einer mit Adenosin durchgeführten Studie eine signifikant höhere Sensitivität bei Ein-Gefäß KHK Patienten fest. Bei diesen Patienten liegt die Sensitivität bei 100%, bei Patienten mit Zwei- oder Drei-Gefäß KHK bei 79%. Der Autor erklärt dies durch die pharmakologische Belastung mit Adenosin.

Viele Autoren fertigten ihre Studien mit einer sehr geringen Fallzahl an. So erreichen Günalp et al. (1993) mit 27 Patienten eine Sensitivität von 94% und eine Spezifität von 88% durch eine pharmakologische Belastung mit Dipyridamol. Acampa et al. (1998) erzielen mit einer auf 32 Patienten basierenden Untersuchung eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 86%. Olszowska et al. (2003) kommen mit 44 Patienten auf eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 84%.

Abbildung 7.2. gibt die ROC-Kurve bei einem Stenosegrad ≥ 50% wieder und vergleicht die Ergebnisse mit Autoren deren Ergebnisse quantitativ ausgewertet wurden.



1: Pozzoli et al.1991
2: Günalp et al. 1993
3: Van Train et al.1994
4: Verzijlbergen et al. 1996
5: Nicolai et al. 1996
6:Taillefer et al. 1997
7: Acampa et al. 1998
8: Taillefer et al. 1999
9: Smart et al. 2000
10: Elhendy et al. 20001
11: Elhendy et al. 2000²
12: Olszowska et al. 2003
13: Lima et al. 2003

Abb. 7.2.: Von anderen Autoren ermittelte Sensitivität und Spezifität der quantitativ bewerteten ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokard-SPECT im Vergleich zu der in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analyse (bei einem Stenosegrad von 50% und einer Sektorzahl von 3 Sektoren).

Die Tabelle 7.2. fasst die Ergebnisse der Literatur der quantitativen Auswertungsmethode zusammen. Es werden die Sensitivitäten und Spezifitäten sowie die Charakterisierung der Patientengruppe ausgeführt.

Autoren	**Sensitivität [%]**	**Spezifität [%]**	**Anzahl der Patienten [n]**	**Zusammensetzung des Patientenkollektivs** Anzahl der Patienten mit 1/2/3 Gefäß KHK	**Methode: visuell**
Pozzoli et al. 1991	84	88	75	49 mit KHK: Stenose > 50% 33/16 (1G/Mehrgef) 14 mit MI 26 Koro o.B.	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Günalp et al. 1993	94	88	27	18 mit KHK: Stenose > 50% 9/6/3 9 Koro o.B.	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme 2-Tages Protokoll Belastung:Dobutamin

Autoren	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Anzahl der Patienten [n]	Zusammensetzung des Patientenkollektivs Anzahl der Patienten mit 1/2/3 Gefäß KHK	Methode: visuell
Van Train et al. 1994 Multizenterstudie	89 89 91	36 81 30	161	102 mit KHK: Stenose > 50% 43/35/23 30 mit MI, 72 ohne MI 22 Koro o.B. 37 W. f. KHK < 5% keine PTCA, keine ACVB, keine suboptimale Belastung, kein LSB, keine Bewegungs-artefakte 84 mit KHK: Stenosen ≥ 70% 48/19/17 40 Koro o.B.	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme Multizenterstudie 1-Tages Protokoll
Jamar et al. 1995	86		115	97 mit KHK: Stenose > 50% 38/25/20 54 mit MI 18 Koro o.B.27 W. f. KHK < 5%	Zirkumferenzprofile, Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme Belastung: Ergometrie
Verzijlbergen et al. 1996	89	64	60	46 mit KHK: Stenose ≥ 50% 21/16/9 37 MI 14 Koro o.B. kein ACVB, keine instabile AP, kein MI < 6 Mon	Zirkumferenzprofile, Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Nicolai et al. 1996	84	87	57	55 mit KHK: Stenose > 50% 24/16/15 39 mit MI, 5 mit LSB 2 Koro o.B. kein akuter MI, keine instabile AP < 6 Mon., kein RR sys > 200, oder < 90, keine COPD keine schwere Herz-insuffizienz, kein AV Block, 8 mit Revaskularisation nach HI 22 mit W. für KHK < 5%	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme 2-Tages Protokoll Belastung: Adenosin
Taillefer et al.1997	72	86	85	64 mit KHK: Stenose > 50% 31/25/8 11 mit MI 21 Koro o.B. 64 mit KHK: Stenose > 70% 34/12/5 11 mit MI 34 Koro o.B. keine PTCA, keine ACVB, kein MI < 6 Mon., keine instabile AP, keine schwere Herzinsuffizienz, keine Herz-klappenfehler	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme Belastung: 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie und Dipyridamol

Autoren	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Anzahl der Patienten [n]	Zusammensetzung des Patientenkollektivs Anzahl der Patienten mit 1/2/3 Gefäß KHK	Methode: visuell
Acampa et al. 1998	59	78	32	25 mit KHK: Stenose > 50% 11/7/7 15 mi MI 7 Koro o.B. keine instabile AP, keine schwere Herzinsuffizienz, kein MI < 8 Wochen	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme 1-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Taillefer et al. 1999	73,7	86,7	53	38 mit KHK: Stenose ≥ 50% 18/17/3 11 MI 15 Koro o.B. keine PTCA, keine ACVB, kein MI < 6 Mon., keine instabile AP, keine schwere Herzinsuffizienz, keine Herzklappenfehler	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme Belastung: 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie und Dipyridamol
Smart et al. 2000	80	73	183	119 mit KHK: Stenose ≥ 50% 61/40/18 64 Koro o.B. kein Infarkt < 1 Monat, keine instabile AP, kein RR sys > 220 mmHG, kein RR < 90 mmHG	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme Dipyridamol
Elhendy et al. 2000[1]	95	55	135	113 mit KHK: Stenose > 50% 49/36/28 135 mit MI 22 Koro o.B. kein LSB, keine Linksherz-hypertrophie, keine instabile AP, keine schwere Herz-insuffizienz, keine Herz-klappenfehler	Zirkumferenzprofile, Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie und Dipyridamol
Elhendy et al. 2000[2]	58	73	91	54 mit KHK: Stenose > 50% 54 1 Gef KHK 37 Koro o.B. kein LSB, keine Linksherz-hypertrophie, keine Herz-klappenfehler, kein MI	Zirkumferenzprofile, Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme 2-Tages Protokoll Belastung: Dobutamin
Olszowska et al. 2003	93	84	44	44 mit KHK: Stenose > 60% 29/15(2Gef) 21 mit MI, 0 Koro o.B. keine instabile AP, keine Herzklappenfehler, keine EF<40%	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme Belastung: 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie

Autoren	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Anzahl der Patienten [n]	Zusammensetzung des Patientenkollektivs Anzahl der Patienten mit 1/2/3 Gefäß KHK	Methode: visuell
Lima et al. 2003	83	67	143	Stenose > 50% 76 mit MI kein ACVB	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme 1-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie

Tabelle 7.2.: Sensitivität und Spezifität der quantitativ bewerteten ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokard-SPECT (MI: Myokardinfarkt; Koro o.B.: Koronarangiografie ohne Befund).

Die trotz der hohen Fallzahl von 298 Patienten im Vergleich zur Literatur relativ niedrige Sensitivität und Spezifität (beide 67%) der hier zugrunde liegenden Arbeit mit ist auf eine Vielzahl von Faktoren zurückzuführen. So handelt es sich zunächst um eine retrospektive Studie. Es wurden aus allen zwischen 1998 und 2000 in Marburg durchgeführten Myokardszintigrafieuntersuchungen Probanden ausgewählt, die eine Myokardszintigrafie und eine Koronarangiografie erhielten. Bei 87% der Patienten lag der Myokardszintigrafiezeitpunkt vor dem der Koronarangiografie. Daher sind hauptsächlich Patienten mit pathologischer Szintigrafie einer Koronarangiografie zugeführt worden. Dies führt zu einem Anstieg der Sensitivität und einem Abfall der Spezifität. Ein Ausschlusskriterium der vorliegenden Untersuchung war die Koronarintervention und -chirurgie. Patienten mit anamnestischen Myokardinfarkt, schwerer Herzinsuffizienz, Arterieller Hypertonie, Schenkelblockbildern, Myokarditis und Herzklappenfehlern waren nicht ausgeschlossen. Es kommt es zu einer Aktivitätsabschwächung in koronarangiografisch gesunden Gebieten, damit zu falschpositiven Befunden und zu einem Spezifitätsverlust.

Ein häufiger Grund für einen Verlust von Sensitivität und Spezifität liegt in einem hohen Anteil von Ein-Gefäß-KHK Patienten. Mit 68 Ein-Gefäß-KHK Patienten, 51 Zwei-Gefäß-KHK Patienten und 55 Drei-Gefäß-KHK Patienten liegt jedoch eine verhältnismäßig konstante Verteilung vor, so dass in dieser Analyse der hohe Anteil Ein-Gefäß-KHK Patienten keinen Grund für den Sensitivitäts- und Spezifitätsverlust darstellt. Diese Studie wurde durchgeführt bevor die Methode der herzphasengesteuerten (EKG- getriggert= gated SPECT) Myokard-SPECT in dem Institut für Nuklearmedizin der Philipps-Universität-Marburg etabliert war. So zeigten beispielsweise Taillefer et al. (1999) einen Sensitivitätsgewinn mit der EKG- getriggerten Methode von 73,7% auf 84,2%. Diese Methode kann in

der Unterscheidung zwischen Infarktarealen und Artefakten durch Gewebeabschwächung mit herabgesetzter Funktion (z.B. Wandbewegungs-störungen) helfen.
So könnte es in Zukunft durch den Einsatz der gated-SPECT Methode zu einem Gewinn von Sensitivitäts und Spezifität kommen.

7.4 Die Beurteilung der Myokardszintigramme unter Berücksichtigung der Gefäßlokalisation

Werden im Polarbild die Lokalisationen von Defekten, die durch Stenosen in den einzelnen Koronargefäßen hervorgerufen wurden, miteinander verglichen, lässt sich der RIVA Versorgungsbereich gegenüber der RCX-RCA Region gut abgrenzen. Zwischen dem RCX und dem RCA Bereich gibt es deutliche Überschneidungen (Abb. 3.8.). Tabelle 7.3. zeigt, dass die Werte für Sensitivität und Spezifität in den einzelnen Koronargefäßen sehr nah beieinander liegen.
Acampa et al. (1998) stellen in allen Gefäßgebieten eine in der quantitativen Auswertungsmethode erhöhte Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur visuellen Methode fest. Ein solcher Methodenvergleich wird auch von Jamar et al. (1995) durchgeführt. Sie zeigen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Ergebnissen der visuellen und quantitativen Auswertung auf. Werden allerdings nur Patienten ohne Myokardinfarkt in der Vorgeschichte ausgewertet, so wird ein Sensitivitätsverlust im RCA Gebiet (visuell und quantitativ von 73%) im Vergleich zum RIVA Gebiet (visuell 94%, quantitativ 82%) und zum RCX Gebiet (visuell 95%, quantitativ 91%) sichtbar.
Die Abbildung 7.3. vergleicht die einzelnen Gefäßlokalisationen untereinander. Die ROC-Kurve zeigt jedoch keinen entscheidenden Unterschied der Regionen.

Gefäß	Optimale Sektoranzahl	Offset	Sensitivität [%]	Spezifität [%]
RIVA	2	-10	65,5	67,6
RCX	2	-7	63,2	66,0
RCA	2	-10	65,2	66,0
RCX und RCA	1	-14	65,1	64,5

Tab. 7.3.: Vergleich von Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Koronararterien bei einem Stenosegrad ≥ 50%.

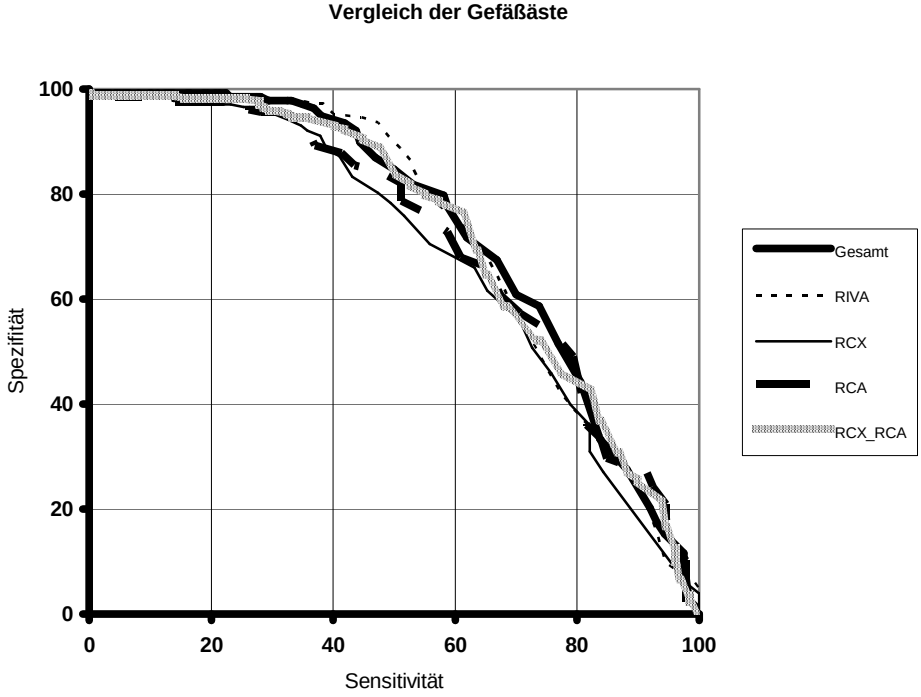


Abb. 7.3.: Vergleich der einzelnen Gefäßlokalisationen untereinander bei einem Stenosegrad ≥ 50% und optimaler Sektorzahl.

7.4.1 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Autorenergebnissen der visuellen Auswertungsmethode unter Berücksichtigung der Gefäßlokalisation

7.4.1.1 RIVA

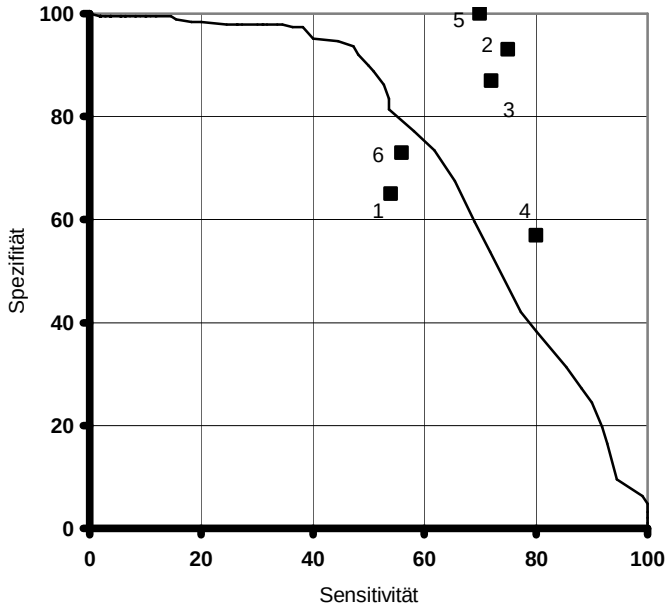
Die Ergebnisse von Acampa et al. (1998) und Höffken et al. (1990) sind im Vergleich zu der ROC-Kurve dieser Arbeit schlechter platziert. Die Ergebnisse von Jamar et al. (1995) sind den dieser Untersuchung zugrunde liegenden ausgewerteten Daten ähnlich. Tartagni et al. (1991), Cramer et al. in ihren 1994 veröffentlichen und auch 1996 erreichten Ergebnissen ergeben eine wesentlich bessere Sensitivität und Spezifität (s. Tab 7.3.). Das vermehrte Auftreten von falsch-negativen Befunden hauptsächlich im RIVA Gebiet beobachten Höffken et al. (1999). Als Ursachen für die falsch-negativen Befunde kommen vorrangig Kollaterale und nichttransmurale Infarkte in Betracht (Abb. 7.4.).

7.4.1.2 RCX

Bei der Betrachtung des RCX fallen im Gegensatz zum RIVA auf, dass die Sensitivitäten und Spezifitäten anderer Autoren nicht viel höher als die Ergebnisse dieser Arbeit liegen. Cramer et al. (1996) beschreiben ein Defizit in der Darstellung von Perfusionsdefekten der Myokard-SPECT im Versorgungsgebiet der RCX, welcher der posterolateralen Region entspricht. Die Hauptursache für falsch-negative Befunde liegt in distalen und gering ausgeprägten RCX-Stenosen (Cramer et al. 1994) (Abb. 7.5.).

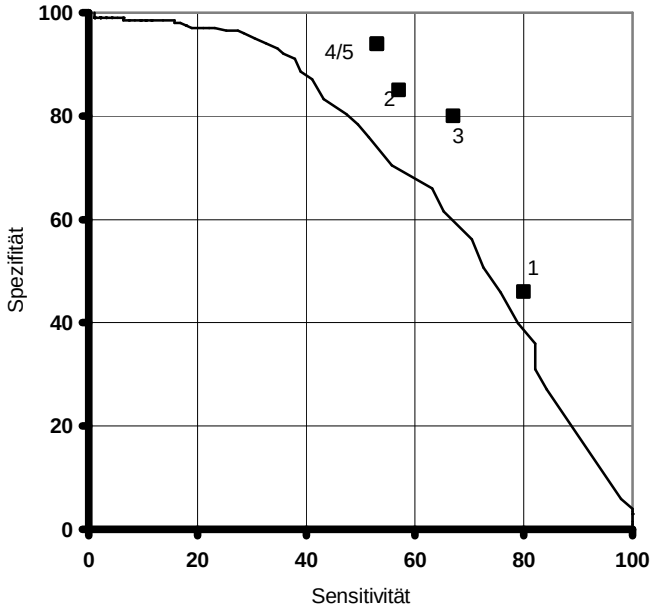
7.4.1.3 RCA

Der Vergleich der Ergebnisse des RCA dieser Arbeit mit der Literatur ergibt ähnliche Sensitivitäten und Spezifitäten für Acampa et al. (1998). Die anderen Autoren erzielen höhere Sensitivitäten und Spezifitäten (Abb. 7.6.).



1: Höffken et al. 1990
2: Tartagni et al.1991
3: Cramer et al. 1994
4: Jamar et al. 1995
5: Cramer et al. 1996
6: Acampa et al. 1998

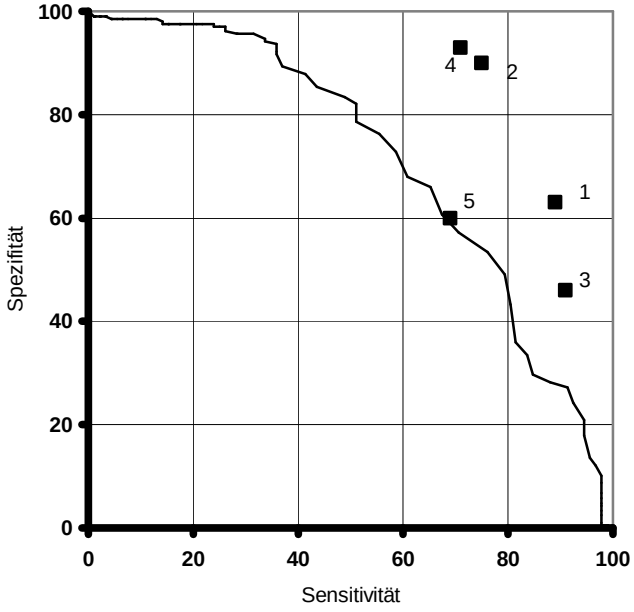
Abb. 7.4.: Von anderen Autoren visuell ermittelte Sensitivität und Spezifität für den RIVA im Vergleich zu den in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analysen (Stenosen ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i= 2).



1: Tartagni et al.1991 3: Jamar et al. 1995 5: Acampa et al. 1998

2: Cramer et al. 1994 4: Cramer et al. 1996

Abb. 7.5.: Von anderen Autoren visuell ermittelte Sensitivität und Spezifität für den RCX im Vergleich zu den in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analysen (Stenosen ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i= 2).



1: Tartagni et al.1991 3: Jamar et al. 1995 5: Acampa et al. 1998

2: Cramer et al. 1994 4: Cramer et al. 1996

Abb. 7.6.: Von anderen Autoren visuell ermittelte Sensitivität und Spezifität für den RCA im Vergleich zu den in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analysen (Stenosen ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i= 2).

Die Tabelle 7.4. fasst die Ergebnisse der einzelnen Gefäßlokalisationen der visuellen Auswertung zusammen.

Autoren	Sensitivität			Spezifität			Pat/ Gef	Zusammensetzung des Patienten-kollektivs. Anzahl der Patienten mit 0/1/2/3-Gefäß KHK	Methode
	RIVA	RCX	RCA	RIVA	RCX	RCA			
Höffken et al.1990	54	87		65	52		158	Stenosen ≥ 50% RIVA103, RCX98 u/o RCA 14/61/74 (2 o 3 Gef)	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala Multizenterstudie
Maisey et al. 1990	62	77	67					Stenosen ≥ 50% 10/14/27/19	Multizenterstudie
Tartagni et al. 1991	75	80	89	93	46	63	30/90	Stenose ≥ 75% RIVA 16, RCX 15, RCA 19 4/8/12/6	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala
Liu et al. 1992	86	69	86				115	Stenose ≥ 50% 33/31/21/30	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala
Cramer et al. 1994	72	57	75	87	85	90	76	Stenose ≥ 50% 10/18/25/23	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala
Jamar et al. 1995	80	67	91	57	80	46	115/ 148	Stenose ≥ 50% RIVA 59, RC X42, RCA 47 18/38/25/20	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala
Cramer et al. 1996	70	53	71	100	94	93	35	Stenose ≥ 50% RIVA23, RCX19, RCA21 6/7/10/12	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala)
Acampa et al. 1998	56	53	69	73	94	60	32	Stenose ≥ 50% RIVA 17, RCX 14, RCA1 5 7/11/7/7	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala

Tab. 7.4..: Sensitivität und Spezifität der visuell bewerteten ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokard-SPECT in Bezug auf die einzelnen Koronaräste.

7.4.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Autorenergebnissen der quantitativen Auswertungsmethode unter Berücksichtigung der Gefäßlokalisation

Eine im Vergleich zu den anderen Regionen erhöhte Sensitivität des RIVA zeigen Elhendy et al. (2000[1]) auf. Die Ergebnisse sind durch die allgemein höhere Prävalenz von anterior-inferioren Myokardinfarkten zu erklären. Die Feststellung könnte mit Blick auf die hier vorliegende Untersuchung möglicherweise Einfluss haben, da der Anteil von 85 Patienten mit Myokardinfarkten relativ hoch ist. Nikolai et al. (1996) hingegen konnten keinen signifikanten Unterschied in Sensitivität, Spezifität und Accuray in den einzelnen Gefäßlokalisationen nachweisen.

7.4.2.1 RIVA

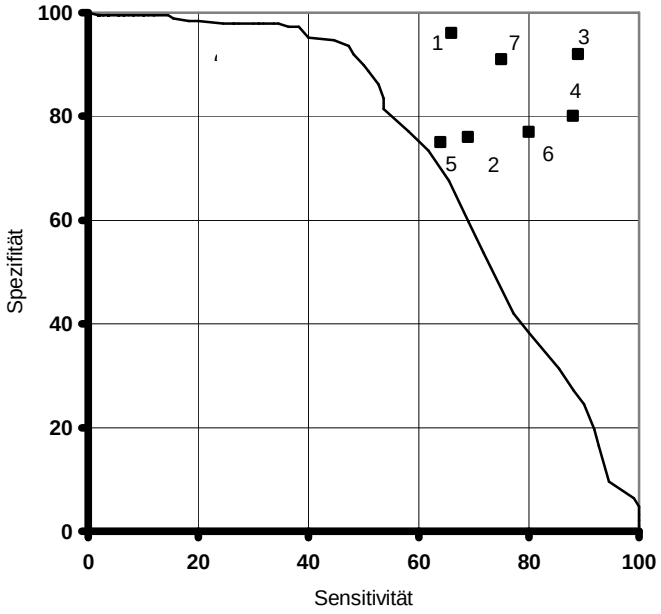
Der Vergleich mit den Autoren, die eine quantitative Auswertung verwenden, zeigt ähnliche Ergebnisse bei Smart et al. (2000) und Van Train et al. (1994). Wie oben bereits erwähnt, stellen Nikolai et al. (1996) einen Einfluss der Höhe des Stenosegrades auf die Sensitivität fest. Dieser macht sich besonders bei Betrachtung des RIVA bemerkbar. So wurden bei getrennter Betrachtung bei einem Stenosegrad ≥ 50 bis 75% eine Sensitivität von 68% festgestellt. Bei einem Stenosegrad ≥ 75% eine Sensitivität von 100% (Abb. 7.7.).

7.4.2.2 RCX

Van Train et al. (1994) führen die Sensitivitätsverluste in der RIVA (69%) und RCX-Region (70%) auf den Grad der Stenosierung in diesen Gefäßen zurück. So waren in beiden Gebieten die Hälfte der falsch-negativen Befunde auf niedrige relevante Stenosegrade zwischen 50 und 60% zurückzuführen (Abb. 7.8.).

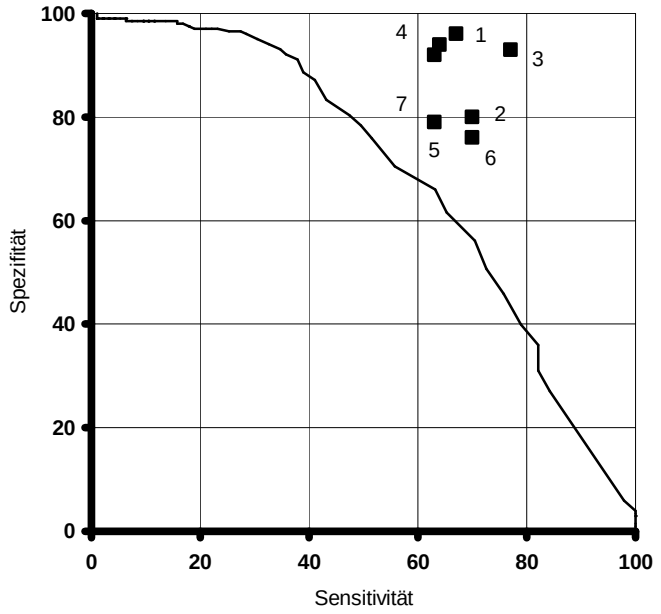
7.4.2.3 RCA

Hier liegen die Ergebnisse von Elhendy et al. (2000[2], 2000[1]), Acampa et al. (1998) und Smart et al. (2000) im Bereich der Auswertungsergebnisse dieser Arbeit (Abb. 7.9.).



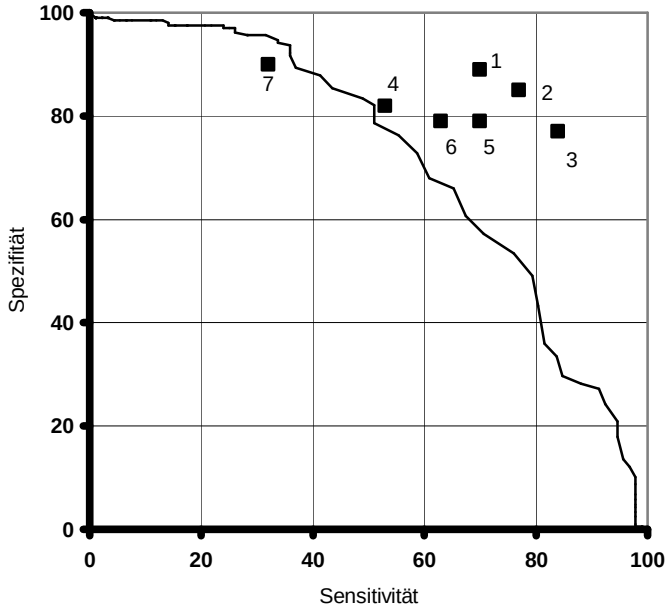
1: Pozzoli et al.1991
2: Van Train et al.1994
3: Nicolai et al. 1996
4: Acampa et al. 1998
5: Smart et al. 2000
6: Elhendy et al. 2000[1]
7: Elhendy et al. 2000[2]

Abb. 7.7.: Von anderen Autorn quantitativ ermittelte Sensitivität und Spezifität für den RIVA im Vergleich zu den in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analysen (Stenosen ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i= 2).



1: Pozzoli et al.1991
2: Van Train et al.1994
3: Nicolai et al. 1996
4: Acampa et al. 1998
5: Smart et al. 2000
6: Elhendy et al. 2000[1]
7: Elhendy et al. 2000[2]

Abb. 7.8.: Von anderen Autoren quantitativ ermittelte Sensitivität und Spezifität für den RCX im Vergleich zu den in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analysen (Stenosen ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i= 2).



1: Pozzoli et al.1991
2: Van Train et al.1994
3: Nicolai et al. 1996
4: Acampa et al. 1998
5: Smart et al. 2000
6: Elhendy et al. 2000[1]
7: Elhendy et al. 2000[2]

Abb. 7.9.: Von anderen Autoren quantitativ ermittelte Sensitivität und Spezifität für den RCA im Vergleich zu den in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analysen (Stenosen ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i= 2).

Die Tabelle 7.5. fasst die Ergebnisse der einzelnen Gefäßlokalisationen der quantitativen Auswertung zusammen

Autoren	**Sensitivität**			**Spezifität**			**Pat/ Gef**	**Zusammensetzung des Patienten-kollektivs Anzahl der Patienten mit 0/1/2/3-Gefäß KHK**	**Methode**
	RIVA	**RCX**	**RCA**	**RIVA**	**RCX**	**RCA**			
Pozzoli et al. 1991	66	67	70	96	96	89	75	Stenose ≥ 50% RIVA 29, RCX 24, RCA 17 14/33/16 (2 u.3 Gef)	Polarkoordinaten-darstellung, relative Nuklidaufnahme
Van Train et al. 1994 Multizenter studie	69	70	77	76	80	85	124/ 372	Stenose ≥ 50% RIVA 78, RCX 50, RCA 57 22/43/35/24	Polarkoordinaten-darstellung, relative Nuklidaufnahme
Jamar et al. 1995	90	93	87					Stenose ≥ 50% RIVA 59, RCX 42, RCA 47 14/38/25/20	Polarkoordinaten-darstellung, relative Nuklidaufnahme
Nicolai et al. 1996	89	77	84	92	93	77	57	Stenose ≥ 50% 2/24/16/15 RIVA 44, RCX 25, RCA 31	Polarkoordinaten-darstellung, relative Nuklidaufnahme
Acampa et al. 1998	88	64	53	80	94	82	32	Stenose ≥ 50% RIVA 17, RCX 14, RCA 15 7/11/7/7	Polarkoordinaten-darstellung, relative Nuklidaufnahme

Smart et al. 2000	64	63	70	75	79	79	183	Stenose ≥ 50% RIVA 59, RCX 55, RCA 81 64/61/40/18	Polarkoordinaten-darstellung, relative Nuklidaufnahme
Elhendy et al. 2000[1]	80	70	63	77	76	79	135	Stenose ≥ 50% RIVA 83, RCX 60, RCA 62 22/49/36/28	Polarkoordinaten-darstellung, relative Nuklidaufnahme
Elhendy et al. 2000[2]	75	63	32	91	92	90	91	Stenose ≥ 50% RIVA 24, RCX 8, RCA 22 keine KHK 37 54 1 Gef	Polarkoordinaten-darstellung, relative Nuklidaufnahme

Tab. 7.5.: Sensitivität und Spezifität der quantitativ bewerteten ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokard-SPECT im Bezug auf die einzelnen Koronaräste.

7.5 Vergleich der adäquat belasteten Patienten mit der Gesamtgruppe

Einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die Sensitivität und Spezifität hat auch das Erreichen der altersabhängigen Pulsgrenze. Wird die altersabhängige 85% ige maximale Herzfrequenz nicht erreicht, vermindert dies die Sensitivität der Untersuchung für die Erkennung einer koronaren Herzkrankheit. Verzijlbergen et al. (1996) und Shavelle et al. (2000) haben Patienten, die diese altersabhängige Pulsgrenze nicht erringen konnten, aus ihrer Studie ausgeschlossen. Somit erzielen sie eine Sensitivität von 89% bzw. 78%. In der vorliegenden Arbeit sind diese Patienten miteinbezogen. Durchschnittlich wird hier ein Doppelprodukt von 22.825 erreicht. Die Tabelle 7.6. zeigt die durchschnittlichen Doppelprodukte und die durchschnittlich erreichte Pulsgrenze im Vergleich.

Autor	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Doppelprodukt	Erreichte Pulsgrenze [%]
Tartagni et al. 1991	100	75	21 000 $^{+}/_{-}$ 5 000	
Cramer et al. 1994	82	80	22 000 $^{+}/_{-}$ 5 000	
Jamar et a. 1995	90	61	26 390 $^{+}/_{-}$ 6 663	
Acampa et al. 1998	59	78	25 219 $^{+}/_{-}$ 5 384	
Verzijlbergen et al.1996	89	79	28 000 $^{+}/_{-}$ 5 000	96 $^{+}/_{-}$ 10
Günalp et al. 1993	94	88	15 540 $^{+}/_{-}$ 4 226	
Taillefer et al. 1999	73,7	86,7	18 800 $^{+}/_{-}$ 5 900	84 $^{+}/_{-}$ 10
Elhendy et al. 2000[1]	95	55	23 126 $^{+}/_{-}$ 5 908	81$^{+}/_{-}$ 7
Elhendy et al. 2000	56	73	18 765 $^{+}/_{-}$ 4 347	

Tab. 7.6.: Durchschnittliche Doppelprodukte und erreichte Pulsgrenzen.

Die Sensitivitäten und Spezifitäten des gesamten Patientenkollektivs wurden mit den adäquat belasteten Patienten verglichen. Als adäquate Belastung definieren wir ein Doppelprodukt > 20.000. Diese Bedingung erfüllten 193 der 298

Patienten. Tabelle 7.7. zeigt die Sensitiviäten und Spezifitäten der Patienten mit einem Doppelprodukt > 20.000 sowohl für die gesamte Betrachtung wie auch für die einzelnen Gefäßlokalisationen. Abbildung 7.10. zeigt nur eine minimale Verbesserung der ROC-Kurve bei höherer Belastung der Patienten. Demnach ist in der dargestellten Arbeit der Zusammenhang an ausreichender ergometrischer Belastung und daraus resultierender Erhöhung von Sensitivität und Spezifität im Gegensatz zut Literatur nicht signifikant zu erkennen.

Gefäßprovinz	Stenosegrad	Sektoranzahl	Offset fehleroptimiert	Sensitivität fehleroptimiert	Spezifität fehleroptimiert
Gesamt	40%	3	-11	70,7	67,0
	50%	3	-12	68,5	70,2
	60%	3	-12	71,1	70,0
	70%	3	-12	72,5	69,9
RIVA	40%	2	-10	70,0	73,2
	50%	2	-10	71,7	70,7
	60%	2	-10	76,4	71,0
	70%	2	-11	72,9	75,2
RCX	40%	1	-12	68,9	68,2
	50%	1	-12	69,2	66,0
	60%	1	-13	66,7	67,5
	70%	1	-14	68,6	72,2
RCA	40%	2	-10	67,3	68,8
	50%	2	-10	72,3	68,5
	60%	2	-11	71,4	70,9
	70%	2	-11	73,2	71,1
RCX und RCA	40%	2	-10	70,4	67,0
	50%	1	-14	68,6	69,1
	60%	1	-14	69,8	67,7
	70%	1	-15	69,5	71,6

Tab. 7.7.: fehleroptimierte Sensitivitäten und Spezifitäten für die Betrachtung des Medians für Patienten mit einem Doppelprodukt > 20.000 (bei optimaler Sektoranzahl).

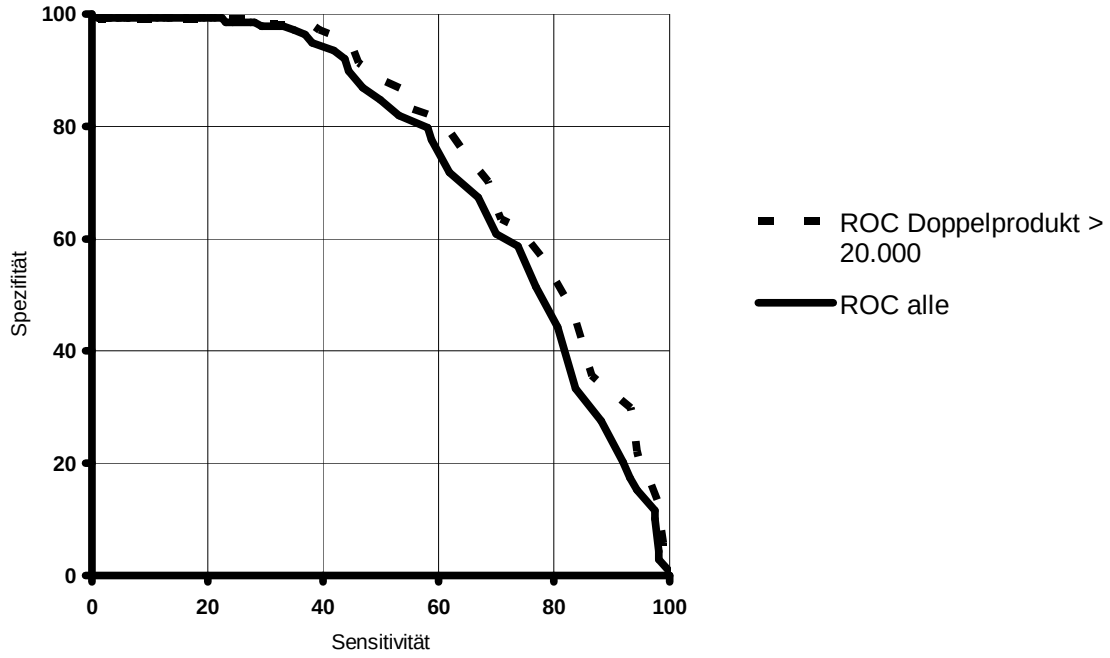


Abb. 7.10.: Vergleich der Sensitivität und Spezifität des Gesamtkollektivs mit den ergometrisch adäquat belateten Patienten (Doppelprodukt > 20.000) (Stenosengrad von 50%, Sektorzahl von 3 Sektoren).

8. Zusammenfassung

Die Myokardszintigrafie mit ^{99m}Tc-Sestamibi ist eine anerkannte nicht invasive Methode in der Diagnostik, Verlaufs- und Therapiekontrolle der koronaren Herzerkrankung (KHK). Um eine effiziente und kosteneffektive Myokardszintigrafie durchzuführen, ist die regelmäßige Qualitätskontrolle unabdingbar. Dazu zählen neben den qualitätssichernden Maßnahmen der Geräte und Radiopharmaka auch die Qualitätssicherung in der Auswertung und Interpretation der Befunde. Seit der Einführung der Siemens Multi-SPECT-Drei-Kopf-Gammakamera (MSP 3) 1994, ist das quantifizierte Auswertungsprogramm mit den in Marburg verwendete Gammakamerasystem bislang noch nicht exakt validiert worden.

Für diese Arbeit wurden retrospektiv Patienten ausgewählt, die in den Jahren 1998, 1999 und 2000 eine Myokardszintigrafie mit der MSP 3 Kamera und eine Koronarangiografie erhielten. Ausgeschlossen sind Patienten mit einer Revaskularisation (PTCA) oder einem Aorto-Coronaren-Bypass (ACB) in der Vorgeschichte. So konnten die Ergebnisse von 298 Patienten in diese Arbeit eingeschlossen werden. Klinische, koronarangiografische sowie die Daten der Ruhe- und Belastungsszintigrafie wurden in einer Microsoft-Access-Datenbank gespeichert. Eine Microsoft-Excel Auswertung ermöglichte die ROC-Analyse und somit den Vergleich der klinischen, koronarangiografischen und szintigrafischen Befunde.

Die Patientengruppe setzte sich aus 205 Männern und 93 Frauen zusammen. Davon gaben 88 Patienten an, einen Myokardinfarkt erlitten zu haben. Das mittlere Alter betrug 62,8 Jahre. Eine adäquate Belastung erreichten 193 Probanden (Doppelprodukt > 20.000). Die Linksherzkatheteruntersuchung zeigte bei 174 Patienten eine Stenose ≥ 50% und bei 124 Patienten keine relevante Stenose. Es ergaben sich 68 Patienten mit Ein-Gefäß KHK, 51 Patienten mit Zwei-Gefäß KHK, 55 Patienten mit Drei-Gefäß KHK und 124 ohne koronarangiografisch relevante Stenosen.

Die durchgeführte ROC-Analyse ermöglichte die optimale Trennschwelle für den klinischen Alltag zu ermitteln, bei der Sensitivität und Spezifität möglichst gleich groß werden (fehleroptimierte Schwelle). Die Myokardperfusionsszintigrafie zeigt bei Anwendung der quantifizierten Auswertung eine fehleroptimierte Sensitivität und Spezifität von 67%. Hierbei wird von einer optimalen Sektorzahl (i= 3 Sektoren) und einem Stenosegrad ≥ 50% ausgegangen. Weder bei

Änderung des Stenosegrades noch bei Betrachtung der einzelnen Gefäßlokalisationen ergeben sich signifikante Abweichungen der Sensitivität und Spezifität. Eine hinsichtlich der ergometrischen Belastung durchgeführte ROC-Analyse ergab keine wesentliche Erhöhung der Sensitivität und Spezifität in einer Patientengruppe mit ausreichender Belastung. Diese Erkenntnis steht im Gegensatz zur Literatur und rechtfertigt den Einschluss nicht adäquat belasteter Patienten.

Diese im Vergleich zu der Literatur unbefriedigenden Ergebnisse spiegeln den klinischen Alltag wider. Im Gegensatz zu den meisten Studien der angegebenen Literatur erfolgte eine retrospektive Auswertung. Außerdem wurden Patienten wegen unzureichender Belastung oder nicht koronarer Herzerkrankung nicht ausgeschlossen. In der klinischen Routine sind hauptsächlich Patienten mit einer pathologischen Myokardszintigrafie einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt worden.

Aus dieser Arbeit ergibt sich eine praktische Anwendung zur Durchführung der Myokard-SPECT in der Klinik für Nuklearmedizin der Philipps-Universität Marburg. So wird in Zukunft die Aufnahme von Myokardszintigrammen mit ^{99m}Tc-Sestamibi mittels der MSP 3 Kamera bei einer Einstellung des Offsets von x= N Median - 12 und einer Eingabe der Verminderung der Aktivitäts-anreicherung in mindestens 3 Sektoren zu einem Sensitivitäts- und Spezifitäts-gewinn führen. Diese Schwelle lässt sich je nach Anforderung variieren. Eine hochsensitive Einstellung ist daher ebenso möglich. Sie findet in der Unter-suchung von Patienten mit bekannter KHK oder nach PTCA in der Erkennung von Re-Stenosen Verwendung und wird mit einer Sensitivität von 95% definiert. Die ROC-Analyse ergibt hierfür einen Offset von x= N Median - 3 (mit i= 3 Sektoren).

Dennoch ist die quantifizierte Auswertung eine Ergänzung zur visuellen Methode. Sie führt zu einer Kalibrierung des Auges. Im Zusammenspiel mit der visuellen Auswertung wird das Abweichen in eine zu starke Sensitivisierung und Spezifizierung vermindert.
Ob sich ein Sensitivitäts- und Spezifitätsgewinn der ^{99m}Tc-Sestamibi-Szintigrafie bei Anwendung der EKG- getriggerten Methode ergeben wird, werden zukünftige Studien zeigen.

9. Literaturverzeichnis

Acampa W, Cuocolo A, Sullo P, Varrone A, Nicolai E, Pace L, Petretta M, Salvatore M.
Direct comparison of technetium 99m-sestamibi and technetium 99m-tetrofosmin cardiac single photon emission computed tomography in patients with coronary artery disease.
Journal of Nuclear Cardiology; 5(3): 265-74 (1998)

Allman KC, Berry J, Sucharski LA, Stafford KA, Petry NA, Wysor W, Schwaiger M.
Determination of Extent and Location of Coronary Artery Diseasein Patients without Prior Myocardial Infarction by Thallium-201 Tomography with Pharmakologic Stress.
Journal of Nuclear Medicine; 33:2067-73 (1992)

Ammanullah AM, Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Kang X, Friedman JD. Indentification of severe or extensive coronary artery disease in women by adenosine technetium-99m sestamibi SPECT.
The American Journal of Cardiology;1997: 80(2):132-7 (1997)

Amanullah AM, Kiat H, Friedman JD, Berman DS.
Adenosine technetium-99m sestamibi myocardial perfusion SPECT in women: diagnostic efficacy in detection of coronary artery disease.
Journal of the American College Cardiology; 27:803-9 (1996)

Berman DS, Kang X, Van Train KF, Lewin HC, Cohen I, Areeda J, Friedman JD, Germano G, Shaw LJ, Hachamovitch R.
Comparative prognostic value of automatic quantitative analysis versus semiquantitative visual analysis of exercise myocardial perfusion single-photon emission computed tomography.
Journal of the American College Cardiology;32(7):1987-95 (1998)

Berman DS, Kiat HS, Van Train KF, Germano G, Maddahi J, Friedman DJ.
Myocardial Perfusion Imaging with Technetium-99m-Sestamibi: Comparative Analysis of Available Imaging Protocols.
Journal of Nuclear Cardiology; 35: 681-8 (1994)

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.
The American Journal of Cardiology; 26: 639-47 (1995)

Berman DS, Kiat H, Friedman DJ, Wang FP, Van Train KF, Matzer L, Maddahi J, Germano G.
Separate Acquisition Rest Thallium-201/Stress Technetium-99m Sestamibi Dual-Isotope Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography: A Clinical Validation Study
Journal of the American College Cardiology; 22: 1455-64 (1993)

Botvinick EH, Zhu YY, O'Connell, Dae MW.
A Quantitative Assessment of Patient Motion and Its Effects on Myocardial Perfusion Spect Images.
Journal of Nuclear Medicine; 34: 303-10 (1993)

Budoff MJ, Gillespie R, Georgiou D, Narahara KA, French WJ, Mena I, Brundage BH.
Comparison of exercise electron beam computed tomography and sestamibi in the evaluation of coronary artery disease.
Journal of Nuclear Cardiology;81(6):682-7 (1998)

Büll U, Schwaiger M. Herz- Kreislauf System. In: Büll U (Hrsg.)Nuklearmedizin
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1999

Büll U, Stirner H, vom Dahl J, Uebis R, Kleinhans E, Biedermann M, Große W, Simon HJ.
Quantitative Evaluation of Myocardial Stress/Rest 201-Tl SPECT: Results of a ROI-Based Method in 108 Patients with CHD.
Nuklearmedizin; 26: 234-40 (1987)

Büll U, Kirsch CM, Roedler HD.
Die Single- Photon- Emissions- Tomographie (SPECT).
Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin; 138: 391-402 (1983)

Canby RC, Silber S, Pohost GM.
Relation of the Myocardial Imaging Agents 99mTc-MIBI and 201-Tl to Myocardial Blood Flow in a Canine Model of Myocardial Ischemic Insult.
Circulation; 81: 289-96 (1990)

Candell- Riera J, Santana-Boado C, Castell-Conesa J, Aguade-Bruix S, Olona M, Palet J, Cortadellas J, Garcia-Burillo A, Soler-SolerJ.
Simultaneous Dipyridamole/Maximal Subjective Exercise With 99mTc-MIBI SPECT: Improved Diagnostic Yield in Coronary Artery Disease.
Journal of the American College Cardiology; 29: 531-6 (1997)

Caldwell JH, Williams DL, Harp GD, Stratton JR, Ritchie JL.
Quantitation of size of relative myocardial perfusion defect by single-photon emission computed tomography.
Circulation; 70(6): 1048-65 (1984)

Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D.
Effects of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of Hexakis (2-Methoxyisobutylisonitrile) Technetium(I) in cultured mouse fibroplasts.
Journal of Nuclear Medicine;31:1646-1453 (1990)

Clausen M, Civelek AC, Bice AN, Petronis J, Koller D, Loncaric S, Weiss JL,Wagner HN.
Short-Axis Circumferential Profiles of the Heart in Healthy Subjects: Comparison of TI-201 SPECT and Two-dimensional Echocardiography.
Radiology; 168:723-6 (1988)

Coleman RE, Jaszczak RJ, Cobb FR.
Comparison of 180° and 360° Data Collection in Thal lium-201 Imaging Using Single-Photon Emission Computerized Tomography (SPECT): Concise Communication.
Journal of Nuclear Medicine 23;655-60 (1982)

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-labelled sestamibi single- photon emission computed tomography two-dimensional echocardiography with dipyridamol low- level exercise Stress.
Journal of Nuclear Cardiology; 5: 389-94 (1996)

Cramer MJ, Verzijlbergen JF, Niemeyer MG, Van der Wall EE, Zwinderman AH, Ascoop CAPL, Pauwels EKJ.
99mTc-Sestamibi SPECT as combined dipyridamole and exercise stress in coronary artery disease.
Nuclear Medicine of Communications; 15: 554-9 (1994)

De Pasquale EE, Nody AC, De Puey EG, et al.
Quantitative rotational thallium 201 tomography for identifying and localizing coronary artery disease.
Circulation, 77:316-27 (1988)

De Puey EG, Parmett G, Ghesani M, Rozanski A, Nichols K, Salensky H.
Comparison of Tc-99m sestamibi and Tl-201 gated perfusion SPECT.
Journal of Nuclear Cardiology;6:278-85 (1999)

De Puey EG.
How toDetect and Avoid Myocardial Perfusion SPECT Artifacts.
Journal of Nuclear Medicine; 35: 699-702 (1994)

De Puey EG, Garcia EV.
Optimal Specifity of Thallium-201 SPECT Through Recognition of Imaging Artifacts.
Journal of Nuclear Medicine; 30:441-9 (1989)

Diamond GA, Forsters JS,Hirsch M, Staniloff HM, Vas R, Berman DS, et al.
Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease.
Journal of Clinical Investigations; 65: 1210-21 (1980)

Di Cola J, Moore M, Shearer D, O'Reilly G, Most AS, Gerwirtz H.:
Limitations of visual assessment of redistribution in thallium images.
American Heart Journal 108, 4: 926-932 (1984)

Eichstädt H, Felix R.
Schichtszintigraphische Untersuchungen zur myokardialen Mikroperfusion unter dem partiellen β-Rezeptor-Agonisten Oxyfedrin.
Herz/Kreislauf; 16(9): 470-5 (1984)

Elhendy A[1], Sozzi FB, Van Domburg RT, Bax JJ Geleijnse ML, Valkema R, Krennig EP, Roelandt J.
Accuracy of exercise stress technetium 99m sestamibi SPECT imaging in the evaluation of the extent and location of coronary artery disease in patients with an earlier myocardial infarction
Journal of Nuclear Cardiology; 7: 432-8 (2000)

Elhendy A[2], van Domburg RT, Bax JJ, Poldermans D, Sozzi FB, Roelandt JR.
Accuracy of dobutamine technetium 99m sestamibi SPECT imaging for the diagnosis of single-vessel coronary artery disease: comparison with echocardiography.
American Heart Journal;139(2 Pt 1):224-30 (2000)

Ficaro EP, Fessler JA, Shreve PD, Kritzman JN, Rose PA, Corbett JR.
Simoultaneus transmission/emission myocardial perfusion tomographie. Diagnostic accuracy of attenuation-corrected 99mTc-sestamibi single-photon emission computed tomography.
Circulation; 93(3): 463-73 (1996)

Fragasso G, Lu C, Dabrowski P, Pagnotta P, Sheiban I, Chierchia SL.
Comparison of stress/rest myocardial perfusion tomography, dipyridamole and dobutamine stress echocardiography for the detection of coronary disease in hypertensive patients with chest pain and positive exercise test.
Journal of the American College Cardiology; 34(2):441-7(1999)

Franzius C.
Validierung der Myokard SPECT mit Thallium-201-chlorid und Technetium-99m-Sestamibi durch ROC- Analyse der visuell und quantifiziert erhobenen Befunde.
Dissertation, Philipps-Universität Marburg (1995)

Friedman J, Van Train K, Maddahi J, Rozanski A, Prigent F, Bietendorf J, Waxman A, Berman DS.
„Upward creep“ of the heart: a frequent source of false-positive reversible defects during thallium-201 stress-redistribution SPECT.
Journal of Nuclear Medicine; 30(10):1718-22 (1989)

Garcia EV, Cooke CD, Folks RD, Santana CA, Krawczynska EG, De Braal L, Ezquerra NF.
Diagnostic Performance of an Expert System for the Interpretation of Myocardial Perfusion SPECT Studies.
Journal of Nuclear Medicine; 42: 1185-91 (2001)

Garcia E, Maddahi J, Berman D, Waxman A.
Space/Time Quantitation of Thalium-201 Myokardial Scintigraphy.
Journal of Nuclear Medicine;22: 309-317 (1981).

Gibson PB, Demus D, Noto R, Hudson W, Johnson LL.
Low event rate for stress-only perfusion imaging in patients evaluated for chest pain.
Journal of the American College Cardiology; 39(6): 999-1004 (2002)

Goodenough DJ.
ROC Theory: Limitations and Applications.
IEEE Transactions on Nuclear Sciences NS-29,4: 1359-67 (1982)

Gould KL, LipscombK, Hamilton GW.
Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve.
The American Journal of Cardiology; 33: 87-94 (1974)

Grenz R, Maul FD, Standke R, Klepzig H, Kober G, Hör G.
Ergebnisse der kombinierten Myokardszintigrafie und Radionuklidventrikulographie vor und nach transluminaler Koronarangioplastik kritischer Koronararterienstenosen.
Nuklearmedizin; 25: 106-13 (1986)

Günalp B, Dokumaci B, Ouyan C, Vardareli E, Işik E, Bayhan H, Özgüven M, Öztürk E.
Value of dobutamine technetium-99m-sestamibi SPECT and echocardiography in the detection of coronary artery disease compared with coronary angiography.
Journal of Nuclear Medicine; 34: 889-94 (1993)

Gutmann M, Eichstädt H.
Tomoszintigraphische Untersuchungen zur myokardialen Mikroperfusion unter dem Kalziumantagonisten Gallopamil.
Herz/Kreislauf; 17(7): 363-8 (1985)

Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Friedman JD, Shaw LJ.
Value of stress myocardial perfusion single photon emision computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: an evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness.
Circulation; 105:823-9 (2002)

Hamilton GW, Trobaugh GB, Ritchie JL, Gould KL, DeRouen TA, Williams DL.
Myocardial Imaging With 201-Thallium: An Analysis of Clinical Usefulness Based on Bayes`Theorem.
Seminars in Nuclear Medicine; 8,4: 358-64 (1978)

Hachamovitch R[1], Berman DS, Kiat H, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease.
Circulation; 93:905-14 (1996)

Hachamovitch R[2], Berman DS, Kiat H, et al. Effective risk stratification using exercise myokardial perfusion SPECT in woman: gender- related differences in prognostic nuclear testing.
Journal of the American College Cardiology; 28:34-44 (1996)

Hambye AS, Vervaet A, Lieber S, Ranquin R.
Diagnosis value and incremental constribution of bicycle exercise, first- pass radionuclide angiography, and 99mTc- labelled sestamibi single photon emission computed tomography in the identification of coronary artery disease in patients without infarction.
Journal of Nuclear Cardiology; 3: 465-74 (1996)

He ZX, Shi RF, Wu YJ, Tian YQ, Liu XJ, Wanh SW, Shen R, Qin XW, Gao RL, Narula J, Jain D.
Direct imaging of Exercise- Induced Myokardial Ischemia With Fluorine-18-Labeled Deoxygluocose and Tc-99m-Sestamibi in Coronary Artery Disease.
Circulation; 108: 1208-13 (2003)

Heiba SI, Hayat NJ, Salman HS, Higazy E, Sayed ME, Saleh Z, Khalaf AI, Naeem M, Bourosly S.
Technetium-99m-MIBI myocardial SPECT: supine versus right lateral imaging and comparison with coronary arteriography.
Journal of Nuclear Medicine; 38(10): 1510-4 (1997)

Heo J, Powers J, Iskandrian AS.
Exercise-rest same-day SPECT Sestamibi imaging to detect coronary artery disease.
Journal of Nuclear Medicine; 38: 200-3 (1997)

Heo J, Kegel JJ, Iskandrian AS, Cave V, Iskandrian BB.
Comparison of Same-Day Protocols Using Technetium-99m-Sestamibi Myocardial Imaging.
Journal of Nuclear Medicine; 33: 186-91 (1992)

Heo J, Herman GA, Iskandrian AS, Askenase A, Segal BL.
New myocardial perfusion imaging agents: Description and applications.
American Heart Journal; 115: 1111-7 (1988)

Hilton TC, Thompson RC, Williams H, et al.
Independent prognostic value of acute myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi in the emergency room assessment of patients with chest pain.
Journal of the American College Cardiology; 21: 369 A (1993)

Hör G, Maul FD.
Beitrag der Myokardszintigraphie in der Therapiekontrolle (Gegenwärtiger Stand und Ausblicke).
Zeitschrift für Kardiologie; 74: 65-75 (1985)

Höffken H, Joseph K, Alexander C, Bauer R, Berberich R, Bischof-Delaloye A, Bottger I, Botsch H, Bull U, Delaloye B, et al.
[99mTc-2-methoxy-isobutyl-isonitrile in the diagnosis of coronary heart disease: results of a multicenter study]
Nuklearmedizin.;29(4):135-43. German (1990)

Hoffmann R, Lethen H, Kleinhans E, Weiss M, Flachskampf FA, Hanrath P.
Comparative evaluation of bicycle and dobutamine stress echocardiography with perfusion scintigraphy and bicycle electrocardiogram for identification of coronary artery disease.
The American Journal of Cardiology;72(7):555-9 (1993)

Hoffmeister HM, Kaiser H, Hanke H, Müller-Schauenburg W, Karsch KR, Seipel L.
Myocardial Perfusion and Left Ventrikular Function Early after Successful PTC in 1-Vessel Coronary Artery Disease.
Nuklearmedizin;33: 68-72 (1994)

Iskandrian AS.
Is redistribution important in sestamibi myokardial imaging?
Journal of Nuclear Mediacine; 32:1966-7 (1991)

Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E, Marsch S.
Use of technetium-99m isonitrile (RP-30A) in assessing left ventricular perfusion and function at rest and during exercise in coronary artery disease, and comparison with coronary arteriography and exercise thallium-201 SPECT imaging.
The American Journal of Cardiology;64(5):270-5 (1989)

Jamar F, Topcuoglu R, Cauwe F, De Coster P, Roelants V, Beckers C, Wijns W, Melin JA.
Exercise gated planar myocardial perfusion imaging using technetium-99m sestamibi for the diagnosis of coronary artery disease: an alternative to exercise tomographic imaging.
European Journal of Nuclear Medicine;22(1):40-8 (1995)

Jordan K.
Messtechnik.
In: Büll U (Hrsg.) Nuklearmedizin, Georg- Thieme- Verlag Stuttgart S.36-56

Keyes JW, Brady TJ, Leonard PF, Svetkoff DB, Winter SM, Rogers WL, Rose EA. Calculation of Viable and Infarcted Myocardial Mass from Thallium-201 Tomograms.
Journal of Nuclear Medicine; 22: 339-43 (1981)

King MA, Doherty PW, Schwinger RB, Jakobs DA, Kidder RE, Miller TR.
Fast Count- Dependent Digital Filtering of Nuclear Medicine Images: Consice Communication.
Journal of Nuclear Medicine; 24: 1039-45 (1983)

Kirsch CM.
Die Myokardszintigrafie mit 201-Thallium in Emissions- computer-tomographischer Technik: Einsatz in der Diagnostik und Theapiekontrolle der koronaren Herzkrankheit.
Habilitationsschrift, München (1989)

Kirsch CM.
Emissions- Computer- Tomographie (ECT), 1. Teil: Grundlagen und Single-Photon- ECT.
Röntgenpraxis; 40: 265-72 (1987)

Kirsch CM, Doliwa R, Buell U, Roedler D.
Detection of Severe Coronary Artery Disease with Tl-201: Comparison of Resting Single Photon Emission Tomography with Invasive Arteriography.
Journal of Nuclear Medicine; 24:761-7 (1983)

Krishnan R, Lu J,Dae MW,Botvinick EH.
Does myocardial perfusion scintagraphy demonstrate clinical usefulness in patients with markedly positive exercise test? An assessment of the method in a high- risk subset.
American Heart Journal; 127: 804-16 (1994)

Ladenheim M, Kotler T, Pollock B, Berman DS, Diamond G. Incremental prognostic power of clinical history, exercise electrocardiography and myocardial perfusion scintigraphy in suspected coronary artery disease.
The American Journal of Cardiology;59:270-7 (1987)

Lima RS, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA, Samady H.
Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease.
Journal of the American College Cardiology.;42:64-70 (2003)

Liu XJ, Wang XB, Gao RL, Lu P, Wang YQ.
Clinical evaluation of 99Tcm-MIBI SPECT in the assessment of coronary artery disease.
Nuclear Medicine of Communications.;13(10):776-9 (1992)

Llaurado JG.
The quest of the perfect myocardial perfusion indicator …still a long way to go.
Journal of Nuclear Medicine; 42: 282-4 (2001)

Lusted LB.
General Problems in Medical Decision Making with Comments on ROC Analysis.
Seminars in Nuclear Medicine; 8,4: 299-306 (1978)

Maddahi J.
Myocardial perfusion imaging for the detection and evaluation of coronary artery disease.
Cardiac imaging. Saunders, Philadelphia S 971- S 995 (1996)

Maddahi J, Kiat H, Van Train KF, Prigent F, Friedman J, Garcia EV, Alazraki N, De Puey EG, Nichols K, Berman DS.
Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi SPECT in the evaluation of coronary artery disease.
The American Journal of Cardiology;66(13):55E-62E (1990)

Maddahi J, Garcia EV, Berman DS, Waxman A, Swan HJC, Forrester J.
Improved Noninvasive Assessment of Coronary Artery Disease by Quantitative Analysis of Regional Stress Myocardial Distribution and Washout Of Thallium-201.
Circulation; 64,5: 924-935 (1981)

Maede RC, Bamrah VS, Horgan JD, Ruetz PP, Kronenwetter C, Yeh EL.
Quantitative Methods in the Evaluation of Thalium-201 Myokardial Perfusion Images.
Journal of Nuclear Medicine;19: 1175-1178 (1978).

Maisey MN, Mistry R, Sowton E.
Planar imaging techniques used with technetium-99m sestamibi to evaluate chronic myocardial ischemia.
The American Journal of Cardiology;66(13):47E-54E (1990)

Manglos SH, Thomas FD, Gagne GM, Hellwig BJ.
Phantom Study of Breast Tissue Attenuation in Myocardial Imaging.
Journal of Nuclear Medicine;34:992-6 (1993)

Marshall RC, Leidholdt Jr EM, Zhang DY, Barnett CA.
Technetium-99m hexakis 2-methoxy isonitrile and thallium-201 extraction, washout, and retention at varying coronary flow rates in rabbit heart.
Circulation;82:998-1007 (1990)

Matsunari I, Boning G, Ziegler SE, Kosa I, Nekolla SG, Ficaro EP, Schwaiger M.
Attenuation-corrected rest thallium-201/stress technetium 99m setamibi myocardial SPECT in normals.
Journal of Nuclear Cardiology; 5(1): 48-55 (1998)

Meerdink DJ, Leppo JA.
Comparison of Hypoxia and Quabain Effects on the Myocardial Uptake Kinetics of Technetium-99m Hexakis 2-Methoxyisobutyl Isonitril and Thallium-201.
Journal of Nuclear Medicine; 30:1500-6 (1989)

Metz CE.
Basic Principles of ROC Analysis.
Seminars in Nuclear Medicine; 8,4: 283-98 (1978)

Metz CE.
ROC Methology in Radiologic Imaging.
Investigative Radiology 21: 720-33 (1986)

Milan E, Giubbini R, Gioia G et al.
Cost- effective MIBI protocol in the managed health care era.
Journal of Nuclear Cardiology; 2: 5 (1995)

Mousa SA, Williams SJ, Sands H.
Characterization of In Vivo Chemistry of Cations in the Heart.
Journal of Nuclear Medicine; 28: 1351-7 (1987)

Mousa SA, Cooney JM, Williams SJ.
Relationship between regionall myocardial blood flow and the distribution of 99mTc-sestamibi in the presence of total coronary artery occlusion.
American Heart Journal; 119: 842-7 (1990)

Müller SP, Creutzig H.
SPECT- physikalische und technische Voraussetzungen.
Nuklearmedizin; 26: 58-67 (1987)

Nicolai E, Cuocolo A, Pace L, Nappi A, Sullo P, Cardei S, Argenziano L, Squame F, Ell PJ, Salvatore M.
Adenosine coronary vasodilation quantitative technetium 99m methoxy isobutyl isonitrile myocardial tomography in the identification and localization of coronary artery disease.
Journal of Nuclear Cardiology.;3(1):9-17 (1996)

Nohara R, Kambara H, Suzuki Y, Tamaki S, Kadota K, Kawai C, Tamaki N, Torizuka K.
Stress Scintigraphy Using Single-Photon Emission Computed Tomography in the Evaluation of Coronary Artery Disease.
The American Journal of Cardiology; 53: 1250-4 (1984)

Olszowska M, Kostkiewicz M, Tracz W, Przewlocki T.
Assessment of myocardial perfusion in patients with coronary artery disease. Comparison of myocardial contrast echocardiography and 99mTc MIBI single photon emission computed tomography.
International Journal of Cardiol.;90(1):49-55 (2003)

Patton DD.
Introduction to Clinical Decision Making.
Seminars in Nuclear Medicine; 8,4: 273-82 (1978)

Picard M, Franceschi M, Sia BST, Holmann BL.
Tc-99m-Methoxy Isobutyl Isonitrile (MIBI): Comparing a One and Two Day Protocol for the Assessment of Transient Ischemia.
Journal of Nuclear Medicine; 29: 851 (1988)

Piwnica-Worms D, Kronauge JF, DelmonL, Holman BL, Marsh JD, AG Jones.
Effect of Metabolic Inhibition on Technetium-99m-MIBI Kinetics in Cultured Chick myocardial cells.
Journal of Nuclear Medicine;31:464-472 (1990)

Pozzoli MM, Fioretti PM, Salustri A, Reijs AE, Roelandt JR.
Exercise echocardiography and technetium-99m MIBI single-photon emission computed tomography in the detection of coronary artery disease.
The American Journal of Cardiology; 67: 350-5 (1991**)**

Radensky PW, Hilton TC, Fulmer H, Mc Laughlin BA, Stowers SA.
Potential cost effectiveness of initial myocardial perfusion imaging for assessment of emergency department patients with chest pain.
The American Journal of Cardiology; 79: 595-9 (1997)

Radioactive Decay Data Tables, Report DOE/TIC-11026.
Technical Information Center, US. Departement of Energy, Washington D.C. (1981)

Richtlinie nach der Verordnung über den Schutz vor Schäden durch ionisierende Strahlen (Strahlenschutzverordnung – StrlSchV)
Vom 24. Juni 2002

Rigo P, Bailey IK, Griffith LSC, Pitt B, Burrow RD, Wagner HN, Becker LC.
Value and Limitations of Segmental Analysis of Stress Thallium Myocardial Imaging for Localization of Coronary Artery Disease.
Circulation; 61(5): 973-81 (1980)

Rigo P, Becker LC, Griffith LSC, Alderson PO, Bailey IK, Pitt B, Burrow RD, Wagner HN.
Influence of Coronary Collateral Vessels on the Results of Thallium-201 Myocardial Stress Images.
The American Journal of Cardiology; 44: 452-8 (1979)

Ritchie JL, Williams DL, Harp G, Stratton JL, Caldwell JH.
Transxial tomography with thallium-201 for detecting remote myocardial infarction.
The American Journal of Cardiology; 50: 1236-41 (1982)

Rocchi G, Fallani F, Bracchetti G, Rapezzi C, Ferlito M, Levorato M, Reggiani LB, Branzi A.
Non-invasive detection of coronary artery stenosis: a comparison among power-Doppler contrast echo, 99Tc-Sestamibi SPECT and echo wall-motion analysis.
Coron Artery Dis.;14:239-45 (2003**)**

Savi A, Gerundini A, Zoli P, Maffioli L, Compierchio A, Colombo F, Matarrese M, Deutsch E.
Biodistribution of Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI) in humans.
European Journal of Nuclear Medicine; 15: 597-600 (1989)

Schicha H, Voth E.
Qualitätssicherung in der Kardiologie: Nuklearmedizin.
Zeitschrift für Kardiologie; 83:27-36 (1994)

Schicha H, Emrich D.
Nuklearmedizin in der kardiologischen Praxis. In: NucCompact Schriftenreihe: Methoden in der Nuklearmedizin.
Hrsg.: Mahlstedt, J. G-I-T Verlag Ernst Giebler, Darmstadt (1983)

Schwaiger M, Bourguignon M, Giubbini R, Lahiri H, Maisey MM, Rigo P, Sochor H.
Der klinische Stellenwert der Myokardszintigraphie: Eine Information für Kardiologen
Dialoge in der Nuklearkardiologie Nr. 7 (1999)

Sciagra R, Bisi G, Santoro GM, Briganti V, Leoncini M, Fazzini P.
Evaluation of coronary artery disease using technetium-99m-sestamibi first-pass and perfusion imaging with dipyridamole infusion.
Journal of Nuclear Medicine 1994 Aug;35(8):1254-64.

Shavelle DM, Budoff MJ, LaMont DH, Shavelle RM, Kennedy JM, Brundage BH. Exercise testing and electron beam computed tomography in the evaluation of coronary artery disease.
Journal of the American College Cardiology;36(1):32-8 (2000)

Shihi WJ, Berk MR, Mills BJA.
Reversible Thallium-201 Perfusion Defects of the Septal and Inferoapical Segments in a Patient with Incomplete Right Bundle Branch Block and Normal Coronary Angiogramm.
Journal of Nuclear Medicine; 33: 1556-7 (1992)

Smart SC, Bhatia A, Hellman R, Stoiber T, Krasnow A, Collier BD, Sagar KB.
Dobutamine-atropine stress echocardiography and dipyridamole sestamibi scintigraphy for the detection of coronary artery disease: limitations and concordance.
Journal of the American College Cardiology;36(4):1265-73. (2000)

Stirner H, Büll U, Kleinhans E, Bares R, Grosse W.
Myocardial kinetics of 99mTc hexakis-2-methoxy-isobutyl-isonitrile (HMIBI) in patients with coronary heart disease: a comparative study versus 201-Tl with SPECT
Nuclear Medicine of Communication; 9: 15-23 (1988)

Stirner H, Büll U, Kleinhans E.
Three-Dimensional ROI-Based Quantification of Stress/Rest ^{201}Tl Myokardial SPECT:Presentation of Method.
Nuklearmedizin 25: 128-133 (1986)

Strauer BE, Büll U, Bürger S.
Clinical studies concerning the determinants of myocardial 201-Tallium uptake.
Basic Research in Cardiology; 73: 365-79 (1978)

Taillefer R, De Puey EG, Udelson JE, Beller GA, Benjamin C, Gagnon A.
Comparison between the end-diastolic images and the summed images of gated 99mTc-sestamibi SPECT perfusion study in detection of coronary artery disease in women.
Journal of Nuclear Cardiology;6(2):169-76 (1999**)**

Taillefer R, De Puey EG, Udelson JE, Beller GA, Latour Y, Reeves F.
Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women.
Journal of the American College Cardiology;29(1):69-77 (1997)

Taillefer R.
Technetium-99m Sestamibi Myocardial Imaging: Same-Day Rest-Stress Studies and Dipyridamol.
The American Journal of Cardiology; 66: 80-4E (1990)

Taillefer R, Gagnon A, Laflamme L, Grégoire F, Léveillé J, Phaneuf DC.
Same day injection 0f Tc-99m methoxy isobutyl isonitrile (hexamibi) for myocardial tomographic imaging : Comparison between rest-stress and stress-rest injection sequences.
European Journal of Nuclear Medicine; 3:113-7 (1989)

Taillefer R, Laflamme L, Dupras G, Picard M, Phaneuf DC, Leveille J.
Myocardial perfusion imaging with Tc-99m-Mthoxy-Isobutyl-Isonitrile (MIBI): Comparison of short-and long-time intervals between rest and stress injections. Preliminary results.
European Journal of Nuclear Medicine; 13: 515-22 (1988)

Tamaki N, Yonekura Y, Mukai T, Fujita T, Nohara R, Kadota K, Kambara H, Kawai C, Torizuka H, Ishii Y.
Segmental analysis of sress thallium myocardial emission tomography for localization of coronary artery disease.
European Journal of Nuclear Medicine; 9: 99-105 (1984)

Tamaki N, Mukai T, Ishii Y, Fujita T, Yamamoto K, Minato K, Yonekura Y, Tamaki S, Kambara H, Kawai C, Torizuka K.
Comparative Study of Thallium Emission Myocardial Tomography with 180° and 360° Data Collection.
Journal of Nuclear Medicine;23 :661-6 (1982)

Tartagni F, Dondi M, Limonetti P, Franchi R, Maiello L, Monetti N, Magnani B.
Dipyridamole Technetium-99m-2-Methoxy Isobutyl Isonitrile Tomoscintigraphic imaging for identifying diseased coronary vessels: Comparison with Thallium-201 stress-rest study.
Journal of Nuclear Medicine; 32: 360-76 (1991)

Underwood SR, Godman B, Salyani S, Ogle JR, Ell PJ.
Economics of myocardial perfusion imaging in Europe- The EMPIRE study.
European Heart Journal; 20: 157-66 (1999**)**

Van Train KF, Garcia EF, Maddahi J, Areeda J, Cook CD, Kiat H, Silagan G, Folks R, Friedman J, Matzer L. et al.
Multicenter trial validation for quantitative analysis of same- day rest- stress Technetium-99m-sestamibi myocardial tomograms
Journal of Nuclear Medicine; 35: 609-18 (1994)

Van Train KF, Maddahi J, Berman DS, et al.
Quantitative analysis of tomographic stress thallium-201 myokardial scintigrams: a multicenter trial.
Journal of Nuclear Medicine, 31: 1168-79 (1990)

Verami MS, Mahmarian JJ, Hixson JB, Boyce TM, Staudacher RA.
Diagnosis of coronary arteria disease by controlled coronary vasodilatation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise.
Circulation; 82: 80-7 (1990)

Verzijlbergen JF, Zwinderman AH, Ascoop CA, van der Wall EE, Niemeyer MG, Pauwels EK.
Comparison of technetium-99m sestamibi left ventricular wall motion and perfusion studies with thallium-201 perfusion imaging: in search of the combination of variables with the highest accuracy in predicting coronary artery disease.
European Journal of Nuclear Medicine;23:550-9 (1996)

Vigna C, Stanislao M, De Rito V, Russo A, Natali R, Santoro T, Loperfido F.
Dipyridamole Stress Echocardiography vs Dipyridamole Sestamibi Scintigraphy for Diagnosing Coronary Artery Disease in Left Bundle-Branch Block
Chest; 120: 1534-9 (2001)

Wackers FJ.
Science, art and artefacts: how important is quantification for the practicing physician interpreting myocardial perfusion studies?
Journal of Nuclear Cardiology; 1: 109-17 (1994)

Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J,Watson DD, Beller GA, Strauss HW, Boucher CA, Picard M, Holman BL, Fridrich R, Inglese E, Delaloye E, Bischof-Delaloy A, Camin L, McKusick K.
Technetium-99m Hexakis 2-Methoxyisobutyl Isonitrile: Human Biodistribuion, Dosimetry, Safety, and Preliminary Comparison to Thallium-201 for Myocardial Perfusion Imaging.
Journal of Nuclear Medicine; 30: 301-11 (1989)

Wilson RF.
Assessing the severity of coronary- artery stenosis.
New England Journal of Medicine; 334: 1735-7 (1996)

Wroblewski EM, Pearl FJ, Hammer WJ, Bove AA.
False positive stress tests due undetected left ventricular hypertrophy.
Am Journal of Epidemiology; 115: 412-7 (1982)

Yao Z, Liu XJ, Shi RF, Dai R, Zhang S, Liu YZ, Tian YQ, Zhang XL.
A comparison of 99Tcm-MIBI myocardial SPET and electron beam computed tomography in the assessment of coronary artery disease in two different age groups.
Nuclear Medicine of Communications;21(1):43-8 (2000)

Yao Z, Liu XJ, Shi R, Dai R, Zhang S, Liu Y, Li S, Tian Y, Zhang X.
A comparison of 99mTc-MIBI myocardial SPET with electron beam computed tomography in the assessment of coronary artery disease.
European Journal of Nuclear Medicine;24(9):1115-20 (1997)

Zerahn B, Jensen BV, Nielsen KD, Moller S.
Increases prognostic value of combined myocardial perfusion imaging and exercise electrocardiography in patients with coronary artery disease.
Journal of Nuclear Cardiology;7(6):616-22 (2000)

10. Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aorto-Coronarer-Bypass
AP	Angina pectoris
Cl	Chlorid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EKG	Elektrokardiografie
FN	falsch-negativ
FP	falsch-positiv
keV	Kiloelektronenvolt
KHK	Koronare Herzkrankheit
Koro o.B.	Koronarangiografie ohne Befund
LD	Letale Dosis
LSB	Linksschenkelblock
MBq	Megabecquerel
M	Median
mGy	Milligray
MHD	maximal human dose
MI	Myokardinfarkt
MSP 3	Multi-SPECT-Drei-Kopf-Gammakamera
mSV	Millisievert
MW	Mittelwert
PET	Positronen-Emissions Tomografie
PTCA	Percutane transluminale Coronarangioplastie
RCA	Arteria coronaria dextra
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RN	richtig-negativ
ROC	Receiver-Operator-Characteristic
RP	richtig-positiv
SD	Standartabweichung
SPECT	Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomografie
Tc	Technetium
Tl	Thallium

ANHANG

Verzeichnis der akademischen Lehrer:

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Adamkiewicz, Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Becker, Bette, Cetin, Christiansen, Czubayko, Dauth, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Fruhsdorfer, Gerdes, Geus, Gotzen, Grimm, Griss, Gudermann, Happle, Hasilik, Hofmann, Hörle, Jungclas, Kaluza, Kern, Klenk, Klose, Köhler, Koolmann, Krieg, Kroll, Lang, Leppek, Löffler, Lohoff, Mandrek, Maisch, Meinhardt, Moll, Mueller U., Mutters, Neubauer, Neumüller, Oertel, Radsack, Rausch, Remschmidt, Renz, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Seifart, Seitz J., Steininger, Seybert, Sure, Vohland, Voigt, Wahl, Wather, Weihe, Werner, Westermann, Wulf

Meine akademischen Lehrer in Essen waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

Broelsch, Dissemond, Dührsen, Erbel, Flohe, Gerken, Grabbe, Mann, Nast-Kolb, Philipp, Rudowsky

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Thomas Behr, Direktor der Klinik für Nuklearmedizin, danke ich für die Förderung bei der Durchführung der vorliegenden Dissertation.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Privat-Dozent Dr. Helmut Höffken für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas sowie seine intensive und hervorragende Betreuung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Maisch, Direktor der Abteilung für Kardiologie, für die Bereitstellung der Koronarangiografiebefunde.

Allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Klinik für Nuklearmedizin der Philipps- Universität Marburg danke ich für die Unterstützung und gute Zusammenarbeit.

Insbesondere möchte ich meinen Eltern, meinen Großeltern und meinen Tanten danken, die mir dieses Studium ermöglicht und mich stets motiviert haben.
Von ganzem Herzen danke ich meinem Freund Ole für seine Korrekturanregungen, seine Geduld und Motivation. Ebenso danke ich besonders meinem Vater für die Hilfe bei jeglichen EDV-Problemen.