Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K. J. Klose
Klinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. Th. M. Behr

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg in Zusammenarbeit
mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

---

Validierung der Myokard-SPECT mit ^{99m}Tc-Sestamibi und der E.CAM Doppelkopfkamera durch ROC-Analyse

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von Meike Wortmann
aus Lüdenscheid

MARBURG 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
30. November 2006.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch
Referent: PD Dr. H. Höffken
Korreferent: Prof. Dr. J. Schäfer

Meiner Familie

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 4

2. LITERATURBESPRECHUNG 6

2.1. Die Myokardszintigraphie 6

2.2. Technetium 99m-Sestamibi 8
2.2.1. Physikalische und biologische Eigenschaften 8
2.2.2. Strahlenexposition und Toxikologie 9
2.2.3. ^{99m}Tc-Sestamibi Kinetik im Myokard 10
2.2.4. Die Szintigraphie mit ^{99m}Tc-Sestamibi 11

2.3. Die Szintigraphie 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-Myokardszintigrame 18
2.4.3. Artefakte 20
2.4.4. Ursachen falsch-positiver und falsch-negativer Befunde 21

2.5. Qualitätsmanagement 22

2.6. ROC-Analyse 24

3. METHODE 29

3.1. Untersuchung, Datenakquisition und digitale Verarbeitung 29
3.1.1. Vorbereitung der Patienten 29
3.1.2. Ergometrie und pharmakologische Belastung 29
3.1.3. Untersuchungsprotokoll 30
3.1.4. Hardware und vorhandene Software 31
3.1.5. Gammakamera und Datenakquisition 32
3.1.6. Digitale Verarbeitung 32

3.2. Das Programm zur Quantifizierung der Myokardszintigramme 33

3.3. Validierung 34
3.3.1. Referenzmethode 35
3.3.2. Befundung der Polarbilder 37
3.3.3. ROC-Analyse 39
3.3.4. Zuordnung der szintigraphischen Befunde zu den Versorgungsgebieten der Koronargefäße 40

4. PATIENTEN 42

4.1. Die mit der Doppelkopfkamera (E.CAM/Siemens) untersuchten Patienten 42

4.2. Die zur Validierung der quantifizierten Auswertung untersuchten herzgesunden Patienten 50

5. ERGEBNISSE 51

5.1. Referenzwerte der regionalen ^{99m}Tc-Sestamibi-Anreicherung im Myokard 51

5.2. Die quantitative Beurteilung der Polarbilder 52
5.2.1. Die Sensitivität und Spezifität in der nicht invasiven Diagnose der KHK 52
5.2.2. Die Sensitivität und Spezifität für Koronarstenosen in den Hauptgefäßprovinzen 59
5.2.2.1. RIVA 59
5.2.2.2. RCX 63
5.2.2.3. RCA 66
5.2.2.4. RCA-RCX 69
5.2.3. Vergleich der Hauptgefäßprovinzen 72
5.2.4. Hochsensitive Entscheidungsschwelle 74
5.2.4.1. RIVA 75
5.2.4.2. RCX 75
5.2.4.3. RCA 76
5.2.4.4. RCA-RCX 76

6. ARBEITSANWEISUNG FÜR DIE MYOKARDSZINTIGRAPHIE MIT DER E.CAM KAMERA 77

6.1. Fehleroptimierte Entscheidungsschwellen 77

6.2. Hochsensitive Entscheidungsschwellen 78
6.2.1. RIVA 80
6.2.2. RCX 80
6.2.3. RCA 81
6.2.4. RCA-RCX 81

7. DISKUSSION 82

7.1. Validierung der Methode 82

7.2. Die Sensitivität und Spezifität der Diagnose einer KHK 85
7.2.1. Vergleich der Ergebnisse mit der visuellen Befundung anderer Autoren 86
7.2.2. Vergleich der Ergebnisse mit der quantitativen Befundung anderer Autoren 93

7.3. Die Beurteilung der Myokardszintigramme unter Berücksichtigung der Gefäßlokalisation 100

7.4. Ergebnisse bei adäquat belasteten Patienten: Ein Vergleich mit allen untersuchten Patienten 106

7.5. Limitation der Studie 109

8. ZUSAMMENFASSUNG 111

9. LITERATURVERZEICHNIS 114

ANHANG

1. Einleitung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen.
Die klinischen Manifestationen der KHK stellen die häufigsten Todesursachen in Deutschland dar. Die Inzidenz steigt mit dem Lebensalter. 1999 wurden in Deutschland mehr als 2,7 Mio. Patienten wegen Herzkreislauferkrankungen stationär behandelt, darunter 850.000 wegen symptomatischer ischämischer Herzkrankheit. Aufgrund der demographischen Entwicklung ist von einem Anstieg der Herzinfarktinzidenz von 280.000 im Jahr 1998 auf > 340.000 im Jahr 2010 auszugehen. Die vorliegende Dissertation betrifft daher eine Krankheit mit großer Morbidität und Mortalität.
Die Kosten als auch die persönliche Belastung durch KHK sind immens. Eine frühzeitige Diagnose und Einleitung einer adäquaten Therapie muss das Ziel sein. So ist der in den vergangenen Jahren beobachtete Rückgang der Mortalität an koronarer Herzerkrankung teilweise auf die optimierten Therapiestrategien nach zügiger Diagnosestellung zurückzuführen (MONICA-Studie).
Um eine signifikante KHK zu erfassen, werden in Deutschland jährlich über 560.000 diagnostische Koronarangiographien durchgeführt. In Anbetracht des Risikos und der Kosten dieser Prozedur werden im Vorfeld invasiver diagnostischer Maßnahmen nicht invasive Methoden benötigt.

Unter den nicht invasiven bildgebenden Verfahren ist die Myokardszintigraphie ein gut etabliertes Verfahren für die diagnostische und prognostische Evaluierung von Patienten mit vermuteter oder bewiesener KHK.
Um möglichst objektive Kriterien zur Diagnostik und Prognose einer KHK erhalten zu können, wurden in der Vergangenheit Programme zur Quantifizierung der Tracerverteilung im Herzen entwickelt. Die Genauigkeit der semiquantitativen Datenanalyse entspricht weitgehend der visuellen Analyse durch Experten, die Inter- und Intraobserver-Variabilität ist jedoch geringer.
In der Klinik für Nuklearmedizin des Medizinischen Zentrums für Radiologie der Philipps-Universität Marburg findet seit 1995 ein von C. Franzius entwickeltes Quantifizierungsprogramm für Einkopfkameras seine Anwendung. Die im

Rahmen der Qualitätssicherung geforderte regelmäßige Validierung der Methode ist bisher für die derzeitig verwendeten zwei Kamerasysteme (E.CAM und Multi-SPECT(MSP3), Fa. Siemens/Erlangen) noch nicht erfolgt. Daher ist es das Ziel dieser Arbeit, die E.CAM Kamera mit der quantitativen Methode für den Einsatz in der KHK-Diagnostik zu überprüfen und möglichst optimale Trennschwellen mittels ROC-Analyse für die klinische Routine herauszuarbeiten.

Analog dazu wird die Validierung der Multi-SPECT Gammakamera in der Dissertation von C. Scheuren behandelt. Die Literaturrecherche erfolgte gemeinsam.

2. Literaturbesprechung

2.1. Die Myokardszintigraphie

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist die bedeutendste Krankheits- und Todesursache in den westlichen Industrienationen. Frühe Entdeckung und Risikoreduktion sind notwendig um die KHK assoziierte Morbidität und Mortalität zu reduzieren. Dabei ist die Myokardszintigraphie unter Belastungs- und Ruhebedingungen ein weit verbreitetes Verfahren, um 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 Ärzte nützliche Informationen bieten, um zu entscheiden, ob invasive Verfahren wie die Koronarangiographie für den Patienten notwendig sind (Elhendy et al. 2000[1]).

Das wichtigste Ziel der nicht invasiven Untersuchungen ist, die Hochrisikogruppen herauszufinden, um revaskularisierende Maßnahmen durchzuführen und somit die Lebensqualität und Überlebensrate dieser Patienten zu verbessern (Lima et al. 2000).

Die diagnostische „Treffsicherheit“ der Myokardszintigraphie überwiegt bei der Beurteilung der KHK der „Treffsicherheit“ des Belastungs-EKG´s (Pozzoli et al. 1991).

Es ist bemerkenswert, dass sich klinische und elektrokardiographische Veränderungen erst relativ spät in der Kaskade funktioneller Veränderungen im Rahmen der belastungsinduzierten Ischämie zeigen (Schwaiger et al. 1999).

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

Die Myokardszintigraphie hat im Vergleich zur Belastungsechokardiographie eine signifikant höhere Genauigkeit und Sensitivität in der Beurteilung von Stenosen des Ramus interventrikularis anterior (RIVA) (Cramer et al. 1996, Pozzoli et al. 1991).

Mit Hilfe der Koronarangiographie wird eine Koronarstenose gesichert und der Stenosegrad ermittelt. Daher gilt die Koronarangiographie als Referenzmethode

zur Validierung der Myokardszintigraphie. Beide Methoden zeigen eine gute Übereinstimmung ihrer Ergebnisse (Büll et al. 1999).

Im Gegensatz zur Koronarangiographie erlaubt die Myokardszintigraphie mittels SPECT-Technik durch Injektion radioaktiver Tracer auch eine Aussage zur Beurteilung der myokardialen Durchblutung (Wilson et al. 1996, Maddahi. et al. 1996), da sich mit der Entwicklung von arteriosklerotischen Plaques in den Koronararterien das Ansprechen der Koronargefäße auf einen vasodilatatorischen Stimulus (durch ergometrische oder pharmakologische Belastung) ändert. Entsprechend ist eine eingeschränkte koronare Flussreserve eines der frühesten Anzeichen der KHK. Dies kann szintigraphisch erfasst werden (Schwaiger et al. 1999).

Die Indikationsstellung zur Myokardszintigraphie lässt sich somit in absteigender Rangfolge in drei Kategorien einteilen (Büll et al. 1999):

1. bei Verdacht auf KHK:
    - Patienten mit mittlerer Erkrankungsprävalenz bei inkonklusiven Befunden im Belastungs-EKG bzw. bei Verdacht auf klinisch stummer Ischämie.
    - Kontraindikationen bzw. Verweigerung der invasiven Diagnostik.
2. bei der Bewertung einer (angiographisch) 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; Infarktgrößenbestimmung.
    - Perfusionsverhalten vor und nach Revaskularisation (ACB, PTCA); Verdacht auf Rest-Stenose vor und nach antiischämischer Therapie.

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 140keV 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 $\pm$ 0,4%, während bei Belastung 1,5 $\pm$ 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 nach 30 Sekunden mit 51% der injizierten Aktivität (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 die Aktivitätskonzentration mit Ausnahme der Gallenblase hier 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 als 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, ist 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 Myokardszintigraphie mit ^{99m}Tc-Sestamibi sind zwei getrennte Injektionen üblich. In Ruhe werden 600MBq und unter Belastung 200MBq appliziert.

Diejenigen Organe, die an der Ausscheidung des Radiopharmakon beteiligt sind, wie Gallenblase, Darm, Niere und Blase unterliegen dabei der höchsten Strahlenexposition und sind als kritische Organe anzusehen (Tab.2.1.).

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 0,014mg/kg Körpergewicht (Du Pont 1989). Die Toxizität der Reinsubstanz wurde im Tierversuch an Hunden getestet. Nach Applikation von 0,42mg/kg Körpergewicht, was der 30-fachen MHD entspricht, wurden leichte Entzündungen der Einstichstelle beobachtet. Die LD50 lag bei 10mg/kg Körpergewicht, entsprechend der 700-fachen MHD (Du Pont 1989). Die

effektive Dosis beträgt je nach Untersuchungssituation in Belastung 7,5mSv/MBq und in Ruhe 8,5mSv/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 aufrecht erhalten werden kann (Chiu et al. 1990). Zellen in Geweben wie Herz, Leber und Nieren mit einem hohen Gehalt an Mitochondrien und erhaltenem negativen Membranpotential 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 (> 2,5ml/min/g) sinkt, reichert sich ^{99m}Tc-Sestamibi im Gegensatz zu ^{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 Aufnahme in die Zelle dort 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 Szintigraphie 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 Perfusionsszintigraphie in der Diagnostik der KHK weitgehend abgelöst (Van Train KF et al. 1994). Die Myokardszintigraphie mit ^{99m}Tc-Sestamibi ist in der Risikostratifizierung von Patienten mit vermuteter oder bekannter KHK weit gebräuchlich (Zerahn et al. 2000). 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 1996, Wintersprenger et al. 2000).

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

Eine belastungsbedingte Ischämie aufgrund einer verminderten koronaren Perfusionsreserve stellt sich im Myokardszintigramm als Minderbelegung dar (Stirner et al. 1988, Büll et al. 1999). Bei einer vorhandenen Myokardischämie treten Perfusionsveränderungen unter Belastung auf, die sich unter Ruhebedingungen normalisieren. Im Falle narbiger Anteile im Rahmen früherer Infarkte verbleibt die Minderbelegung in Ruhe (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 contraindiziert. Diese Einschränkungen veranlassen unter anderem den Gebrauch von Symphatomimetika als pharmakologische Stimulantien zur Induktion einer myokardialen Ischämie. Dobutamin ist ein dafür potenter Stimulator, der durch hämodynamische Veränderungen die ergometrische Belastung nachahmt (Günalp et al. 1993). Die pharmakologisch aufgeführten Stoffe bieten 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 Szintigraphie in Ruhe oder nach Belastung begonnen wird. Dabei werden in beiden Untersuchungen etwa 370MBq ^{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 200MBq, bei der zweiten 600MBq ^{99m}Tc-Sestamibi intravenös injiziert. Da zur zweiten Untersuchung die dreifache Aktivitätsmenge benötigt wird, ist der Einfluss, der aus der Erstuntersuchung im Myokard verbliebenen Restaktivität auf die Bildgebung gering. Jedoch sollte bei einem Abstand zwischen beiden Injektionen von weniger als zwei Stunden die Injektion in Ruhe vor der Injektion unter Belastung erfolgen, da die Restaktivität im Myokard nach Injektion in Ruhe geringer ist als 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. zeigten in ihrer 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 und zum anderen in dem eventuellen Verzicht auf eine Ruheaufnahme im Falle eines unauffälligen Belastungs-Myokardszintigramms (Milan et al. 1995). Des weiteren ist das Ein-Tages-Belastungs-Ruheprotokoll im ambulanten Bereich patientenfreundlicher, 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 Szintigraphie in SPECT-Technik

Myokardszintigramme können in planarer und in SPECT-Technik (Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie) angefertigt werden. Die Anwendung der planaren Technik wird inzwischen als obsolet angesehen.

Die Single-Photonen-Emissions-Tomographie (SPECT) basiert auf den Grundlagen der Computertomographie.

Die Myokardszintigraphie mit ^{201}Thallium oder ^{99m}Tc-Sestamibi in SPECT-Technik wird mit einer rotierenden Gammakamera durchgeführt. Eine Vielzahl

von Kamerasystemen steht dabei zur Verfügung (1-Kopf-, 2-Kopf-, 3-Kopfkameras). Über einen Kreisbogen von mindestens 180° von rechts-schräg anterior (RAO) bis links-schräg posterior (LPO) um die Körperlängsachse des Patienten werden 32 bis 64 Projektionen nach einer Rotation von 3° - 6° aufgenommen. Je nach Rotationswinkel werden zwei Aufnahmemodi unterschieden: die Rotation um einen Winkel von 180° und 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 Streustrahlungsartefakten. 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 wichtiger Bestandteil dieser Aufnahmetechnik. Die Spezifität der SPECT zum Ausschluss der koronaren Herzkrankheit ist durch Schwächungsartefakte besonders bei übergewichtigen Patienten (DePuey 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 kann durch die Nutzung einer externen radioaktiven Quelle die Abschwächung durch den Körper quantifiziert werden (Transmission). Erste 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 Szintigraphie, 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.
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). Eine exakte Zuordnung der Minderperfusion zum versorgenden Gefäß gelingt (Tamaki et al. 1984). Auch können Drei-Gefäßerkrankungen 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-Single-Photonen-Emisions-Computertomographie liefern bei Patienten mit bekannter oder vermuteter KHK gute klinisch prognostische Informationen (Berman et al. 1995, Ladenheim et al. 1987, Hachamovitch et al. 1996).
Bei ausschließlich visuell ausgewerteten szintigraphischen Befunden ist mit einer relativ hohen Interobservervarianz zu rechnen (Höffken et al. 1990) und die visuelle Beurteilung durch die Vielzahl der tomographischen Schnitte einer SPECT-Studie erschwert und für die klinische Anwendung zeitintensiv. 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. Wegen der unterschiedlichen Strahlenabsorption ist der direkte Vergleich von Myokardszintigrammen verschiedener Patienten nicht möglich. Sehr wohl können aber unter gleichen geometrischen Bedingungen aufgenommene Studien zueinander in Beziehung gesetzt werden. Diese Bedingung trifft für die Belastungs- und Ruheaufnahme eines Patienten zu. Hier wird die Änderung der Aktivitätsanreicherung in korrespondierenden Bildern beurteilt.

Automatische quantitative Analysen der Belastungsmyokardperfusions-SPECT zeigen eine zur visuellen Methode vergleichbar gute „Accuracy“. Auch Garcia et al. zeigten in ihrer Studie von 2001, dass ein quantitatives Programm (hier: PERFEX) beinahe so genau eine KHK aufdecken und lokalisieren vermag, wie es Experten der Nuklearmedizin können. Daher wird die Anwendung der quantitativen Methode in Abteilungen mit weniger erfahrenen Untersuchern empfohlen. Die visuelle Diagnostik sollte von Experten 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). So kann zunächst der visuelle Gesamteindruck auf einer Skala von 1 (unauffällig) bis 5 (ausgedehnte Defekte) bewertet werden. Anschließend erfolgt für die visuelle Sektorbewertung die Einteilung, beispielsweise in 29 Sektoren, mit Projektion auf die Polarbilder (Dissertation C.Franzius 1995, Marburg). Es erweist sich als sinnvoll, die basisnahen septalen Sektoren der Bewertung auszuschließen, da der

membranöse Bereich des Ventrikelseptums keine Nuklidanreicherung zeigt. Die Intensität der Nuklidanreicherung in jedem Sektor wird zumeist mit Hilfe einer Bewertungsskala von 1 bis 5 bewertet:

1=hohe Anreicherung

2=leicht erniedrigte Anreicherung

3=erniedrigte Anreicherung

4=kaum Anreicherung

5=keine Anreicherung

Die visuelle Befundung sollte durch zwei unabhängige Untersucher ohne Kenntnis der Patientendaten, des koronarangiographischen Befundes und der klinischen Diagnose erfolgen.

Bei der visuellen Auswertung der SPECT-Aufnahmen liegen die Werte für die Sensitivität und Spezifität bei 90% und 61% (Jamar et al. 1995), bzw. 78% und 67% in der Studie von Shavelle et al. 2000 (Tab. 2.2.). Die Sensitivität ist dabei abhängig vom Grad und der Lokalisation der Stenose. Sie steigt mit stärkerer Stenosierung.

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)
Kiat et al. 1989	93	75 100	36	
Höffken et al. 1990	92	57	158	(Multicenter)
Maddahi et al. 1990	89	86	278	(Multicenter)
Maisey et al. 1990	96	58	56	(Mulicenter)
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 (cutoff 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

Autoren	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Anzahl der Patienten [n]	Kamera und Filter
Acampa et al. 1998	59	78	32	Elscint SP4 HR Buttterworth (cutoff 0,4)
Fragasso et al. 1999	98	36	101	GE 400 AT/Starcam Butterworth
Yao et al. 2000	93 93	89 100	40 (Alter>57) 24 (Alter 40-57)	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-Myokardszintigrame

Die quantitative Analyse der myokardialen Perfusionsverteilung richtet sich auf die relative Aktivität in jedem myokardialen Wandabschnitt, bezogen auf die maximale segmentale Aktivität des Myokards. Dabei wird die relative Aktivitätsaufnahme für die Belastungs- und Ruhestudien jeweils getrennt berechnet. Die individuelle relative Aktivitätsverteilung wird verglichen mit einer normalen Datenbasis. Hierbei ist es wichtig, die Aufnahmen vor der quantitativen Analyse einer kritischen Würdigung hinsichtlich möglicher Artefakte zu unterziehen. Eine visuelle Beurteilung darf nicht unterbleiben. Falls größere Artefakte auszuschließen sind, werden die zu quantifizierenden Myokardsegmente ausgewählt und die Grenzen des Myokards auf dem Bildschirm definiert. Die Auswerteprogramme erledigen dann die Berechnung und die Darstellung der relativen Aktivitätsverteilung.

Für die Quantifizierung der Myokard-SPECT hat sich die Darstellung als Polarbild („polar plot“) bewährt (Garcia et al. 1985, Maddahi et al. 1989, Allman et al. 1992), die auf der Methode der Zirkumferenzprofile basiert. Hier werden die in den Kurzachsenabschnitten gewonnenen Zirkumferenzprofile als konzentrische Ringe angeordnet, so dass die Herzspitze im Zentrum des Polarbildes liegt (Garcia et al. 1985). Das Verfahren garantiert eine winkelgetreue Abbildung. Da jeder Ring des Polarbildes gleich breit ist bleibt die unterschiedliche Größe seines Volumenanteils am Gesamtmyokard unberücksichtigt. Andere Autoren (Takishima et al. 1988) bevorzugen die Darstellung der linksventrikulären Myokardaktivität in einer zweidimensionalen Rechteck-Matrix, auch „unfolded map“ oder „multislice cylinder“ genannt. Es

ergeben sich mit dieser Methode keine verbesserten Werte für die Sensitivität und Spezifität (Tab. 2.3.). Mit Hilfe der quantitativen Auswertung der SPECT-Aufnahmen und der Polarkoordinatendarstellung liegen die Werte für die Sensitivität und Spezifität der KHK-Diagnose bei 89% und 81% (Van Train et al. 1994), 80% und 73% (Smart et al. 2000) bzw. 83% und 67% (Lima et al. 2003). Das in dieser Arbeit verwendete Quantifizierungsprogramm basiert ebenfalls auf der Polarbilddarstellung.

Autoren	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Anzahl der Patienten [n]	Methode	Kamera und Filter
Pozzoli et al. 1991	84	88	75	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme	Siemens Orbiter
Günalp et al. 1993	94	88	27	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme	GE 400 AC/T Ramp Hanning
Van Train et al. 1994 Multizenterstudie	89	81	124	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme	Siemens GE
Jamar et al. 1995	86		115	Zirkumferenzprofile, Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme	GE 400 AC/T Shepp- Logan (cutoff 0,5)
Verzijlbergen et al. 1996	89	64	60	Zirkumferenzprofile, Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme	Toshiba GCA 50A
Nicolai et al. 1996	84	87	57	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme	Elscint SP4 HR Butterworth
Taillefer et al. 1997	72	86	85	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme	DST Dual detector Butterworth (cutoff 0,45; order 7)
Acampa et al. 1998	70	86	32	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme	Elscint SP4 HR Butterworth (cutoff 0,4)
Taillefer et al. 1999	74	87	53	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme	DST Dual-detector Butterworth (cutoff 0,6; order 5)
Smart et al. 2000	80	73	183	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme	Circular 400mm gamma Butterworth, Ramp-Hanning
Elhendy et al. 2000[1]	95	55	135	Zirkumferenzprofile, Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme	Siemens Orbiter
Elhendy et al. 2000[2]	58	73	91	Zirkumferenzprofile, Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme	Siemens Orbiter

Autoren	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Anzahl der Patienten [n]	Methode	Kamera und Filter
Olszowska et al. 2003	93	84	44	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme	—
Lima et al. 2003	83	67	255	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme	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 obgleich der guten Sensitivität der SPECT-Technik die Spezifität begrenzt ist durch Photon-Abschwächungsartefakte, die durch die komplexe Anatomie des Thorax und des oberen Abdomens entstehen. Die Ursachen für hauptsächlich vordere und septumnahe Defekte bei Frauen liegen in Artefakten, verursacht durch das Brustgewebe. Bei Männern besteht dagegen eine höhere Wahrscheinlichkeit für Hinterwanddefekte, verursacht durch ein hochstehendes Diaphragma (Friedman et al. 1989, Gibson et al. 2002). Die diaphragmale Photon-Abschwächung stellt trotz der optimalen Energie des ^{99m}Tc-markierten Sestamibi eine lästige Komplikation dar und behindert die diagnostische Accuracy bei einer Reihe von Patienten (Heiba et al. 1997).

Weitere Quellen für Artefakte sind Bewegungen der Patienten während der Aufnahme (Botvinick et al. 1993, DePuey 1994), von viszeraler Aktivität ausgehende Streustrahlung und Strahlenabschwächung bei adipösen Patienten (DePuey et al. 1989). Bei hoher Aktivität des Tracers in der Gallenblase muss der Zeitpunkt der Szintigraphie so gewählt werden, 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 falsch-negativer Befunde

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

Falsch-negative Szintigrammbefunde können sich durch eine unzureichende Belastung des Patienten bei der Ergometrie ergeben (Büll 1999), da viele Patienten nicht in der Lage sind, 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 verdeutlichten auch Candell-Riera bei ihren 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 25.000 liegen (Höffken et al. 1990). Es wird angenommen, dass bei einer relevanten Reduktion des koronaren Blutflusses, d.h. einer Einengung eines Herzkranzgefäßes von > 50% bei einem Anstieg des Doppelproduktes um das mindestens 2fache die Ischämieschwelle überschritten und damit eine verminderte Aktivitätsanreicherung im Myokard detektiert wird. 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 bei der nuklearmedizinischen Untersuchung besteht darin, ein Höchstmaß an diagnostischer Treffsicherheit bei einem Minimum an Strahlenexposition für Patienten, Personal und Umwelt zu erreichen. Hierfür wesentliche 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 Myokardszintigraphie in der KHK-Diagnostik durchzuführen, ist 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 und Schwächungs- und Streustrahlenartefakten. Eine regelmäßige Qualitätskontrolle ist ein wichtiger Bestandteil dieser Aufnahmetechnik (Büll 1999). Daher ist die Validierung des Programms zur Quantifizierung der Myokardszintigraphie, welches in der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums der Philipps-Universität Marburg Anwendung findet, unter Verwendung der E.CAM Kamera ein wichtiger Bestandteil der Qualitätssicherung.

Die klinische Qualitätssicherung umfasst neben der richtigen Indikationsstellung zur Myokardszintigraphie auch die Befundauswertung und Interpretation der Ergebnisse. Hierbei ist zu beachten, dass nuklearmedizinische Verfahren nicht nur in Diagnostik und Differentialdiagnostik sondern bevorzugt zur

Prognoseabschätzung und Therapieplanung sowie zur Verlaufs- und Therapiekontrolle von Herzerkrankungen eingesetzt werden (Schicha 1994).
Ein wichtiges Ziel nicht invasiver Tests stellt die Identifikation von Patienten mit einer schweren oder ausgedehnten KHK dar, da diese Patienten eine hohe Wahrscheinlichkeit haben in Zukunft ein „cardiac event“ (plötzlicher Herztod, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris) zu erleiden. Diese Patienten können von einer angemessenen medikamentösen Therapie und/oder Re-vaskularisierung profitieren, so dass die Überlebensrate gesteigert werden kann (Amanullah et al. 1997).

In einer Reihe von Studien hat sich gezeigt, dass eine Belastungsmyokardszintigraphie 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. 1996[1+2], Elhendy et al. 2000[1]). Eine Auswertung der Daten von 12.000 Patienten aus 14 Studien zeigt, dass Patienten mit stabilem Thoraxschmerzsyndrom und einer normalen ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokard-szintigraphie ein geringes Risiko für ein kardiales Ereignis (Herztod, Myokardinfarkt) innerhalb der folgenden 12 Monate aufweisen (Iskander et al. 1998).
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).
In einer Untersuchung von Amanullah et al. (1997) zur Kostenanalyse werden Kosteneinsparungen erzielt, indem zunächst eine nicht invasive Strategie verfolgt wird, anstatt Patienten direkt einer Koronarangiographie zuzuführen. Mit der Durchführung der Myokardszintigraphie lassen sich 87-90% der Hochrisikopatienten herausfiltern. Die gegenwärtige Kostenersparung wird dabei

wahrscheinlich unterschätzt, da sie nur die Kosten der Diagnostik berücksichtigt. Durch eine Perfusionsszintigraphie können potentiell Kosten im Bereich der Diagnose als auch der Behandlung eingespart werden (Underwood et al. 1999; Shaw et al. 1999).

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 überschneiden sich (Abb. 2.1.). Dies ist die Ursache für Fehlzuordnungen bei einem Test (Goodenough 1982, Metz 1986, Patton 1978).

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 (Abb. 2.1. u. 2.2.) ergibt sich eine bestimmte Anzahl an richtig- und falsch-positiven bzw. richtig- und falsch-negativen Befunden (RP, FP, RN, FN).

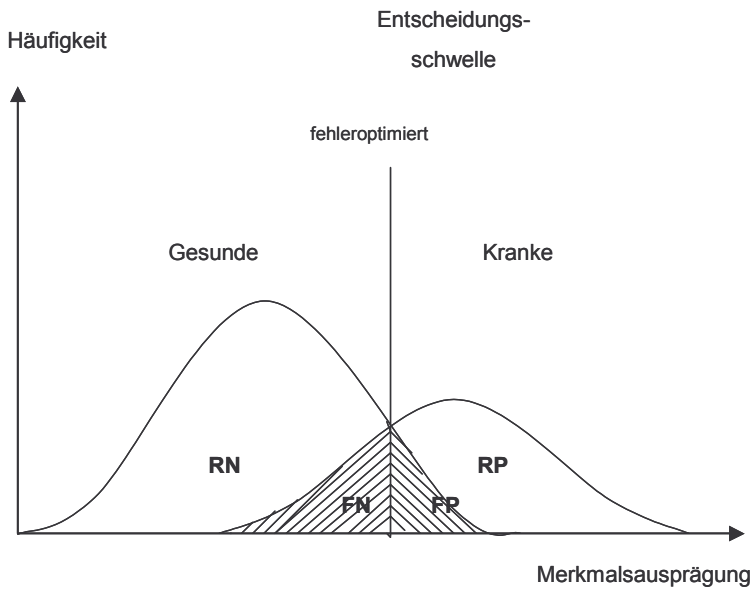


Abb. 2.1. Häufigkeitsverteilung einer Merkmalsausprägung in einer gesunden und einer kranken Population und Anzahl der richtig- (RP) und falsch-positiven (FP) bzw. der richtig- (RN) und falsch-negativen (FN) Befunde bei fehleroptimierter Entscheidungsschwelle eines Tests (nach Patton et al. 1978, Metz 1978)

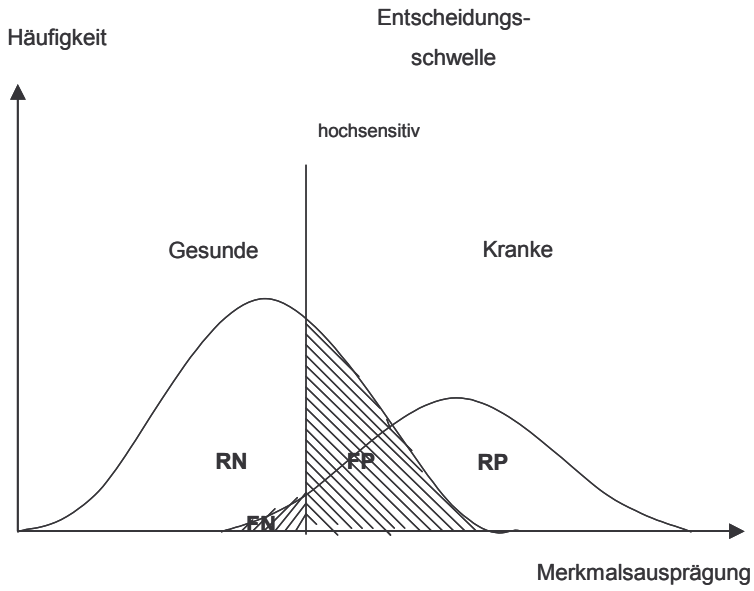


Abb. 2.2. Häufigkeitsverteilung einer Merkmalsausprägung in einer gesunden und einer kranken Population und Anzahl der richtig- (RP) und falsch-positiven (FP) bzw. der richtig- (RN) und falsch-negativen (FN) Befunde bei hochsensitiver Entscheidungsschwelle eines Tests (nach Patton et al. 1978, Metz 1978)

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 mit Hilfe der Sensitivität und Spezifität einen Test 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. 2.3.). 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): bei zu diagnostizierenden Patienten wird eine fehleroptimierte (Fehler erster Art =

Fehler zweiter Art) Schwelle angewandt (Abb. 2.1.), während bei Patienten mit bekannter Erkrankung die hochsensitive Schwelle von größerem Nutzen ist (Abb. 2.2.). Zu jedem Entscheidungskriterium können die zugehörige Sensitivität und Spezifität aus der ROC-Kurve entnommen werden (Abb. 2.3.).

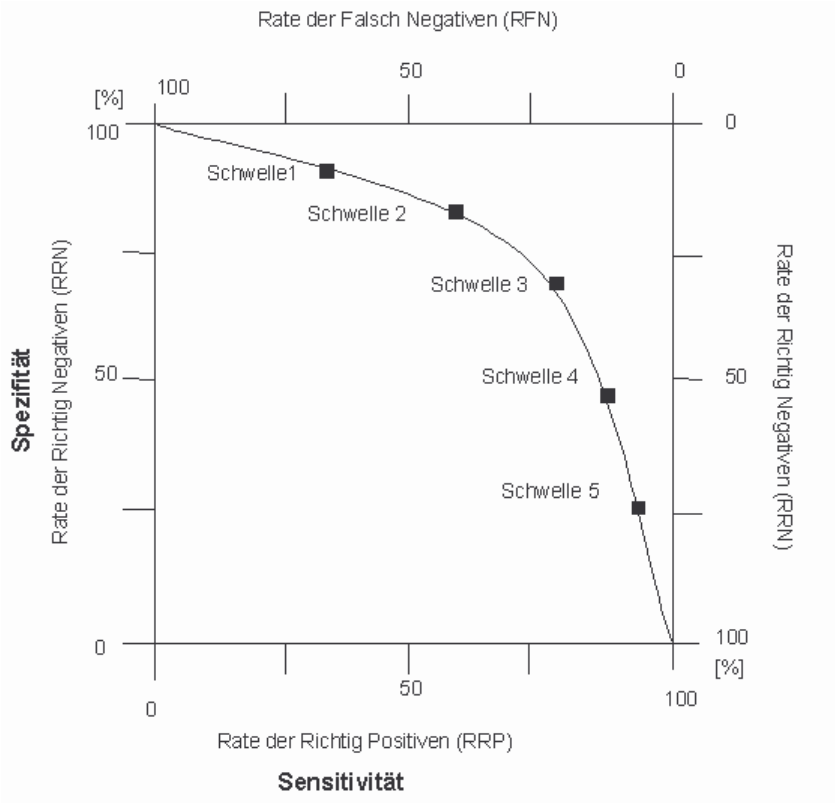


Abb. 2.3. Beispiel einer ROC-Kurve

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

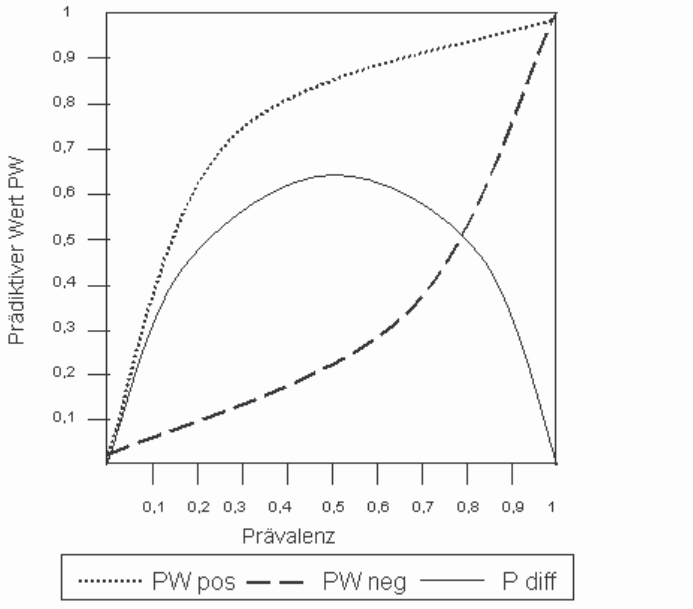


Abb. 2.4. Positiver und negativer prädiktiver Wert (PW pos und PW neg) und die Differenz aus PW pos und PW neg (P diff) abhängig von der Vortestwahrscheinlichkeit (Prävalenz) für einen Test mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 80% (nach Hamilton et al. 1978)

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 eventuell bestehende antihypertensive Medikation wurde beibehalten, um einen vorzeitigen Abbruch der Ergometrie infolge eines Blutdruckanstiegs möglichst zu vermeiden.
Vor der Untersuchung wurde 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, das der Untersucher auf einem Monitor mitverfolgen konnte und auszugsweise dokumentierte. Zunächst wurden Blutdruck und 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 220mmHg, Rhythmusstörungen und Erreichen der altersspezifischen Pulsgrenze. Oftmals wurde die Untersuchung seitens des Patienten aufgrund allgemeiner Erschöpfung oder Beinkrafterschöpfung abgebrochen.
Patienten, die zur Fahrradergometrie nicht fähig waren, wurden mit 0,56mg/kg KG Dipyridamol medikamentös belastet.
Um den Grad der Belastung beurteilen zu können, dienten folgende Parameter zur Quantifizierung:

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

$$\frac{\text{Herzfrequenz unter Belastung}}{\text{Altersabhängige Pulsgrenze}} \times 100$$

Mit: altersabhängiger Pulsgrenze = 200 − Lebensalter in Jahren

- **Doppelprodukt** = Herzfrequenz unter Belastung × Blutdruck (systolisch) unter Belastung

3.1.3. Untersuchungsprotokoll

Für die Myokardszintigraphie mit ^{99m}Tc-Sestamibi stand entweder ein Ein-Tages-Protokoll oder ein Zwei-Tages-Protokoll mit der Aufnahmefolge Belastung/Ruhe zur Verwendung.
Wenn das Maximum der körperlichen Belastung erreicht war, wurden 200MBq ^{99m}Tc-Sestamibi intravenös injiziert. Die Belastung auf dem Fahrradergometer wurde nach der Injektion für eine Minute fortgesetzt, die pharmakologische nach zwei Minuten mit Theophyllin bis zum Wirkungseintritt antagonisiert. Die Belastungsaufnahme erfolgte 60 Minuten nach Ergometrie bzw. Dipyridamol-Gabe. Im Rahmen des Ein-Tages-Protokoll (Abb. 3.1.) wurden 180 Minuten nach der Erstinjektion dem Patienten 600MBq ^{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 sah vor, dass die Ruheuntersuchung an einem der folgenden Tage erfolgt, wenn in der Belastungsszintigraphie Perfusionsdefizite zu verzeichnen waren (Abb. 3.2.). Falls dies nicht der Fall war, 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.

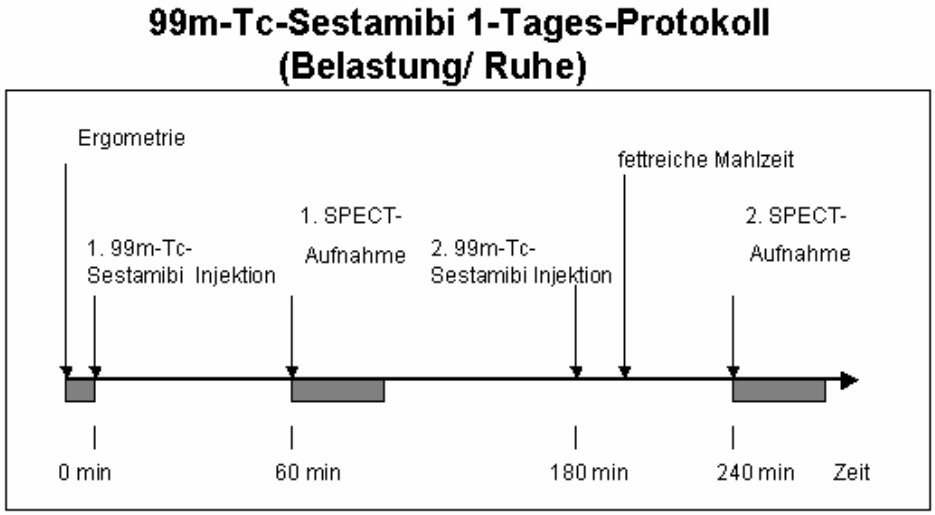


Abb. 3.1. 1-Tages-Untersuchungsprotokoll für die Myokardszintigraphie

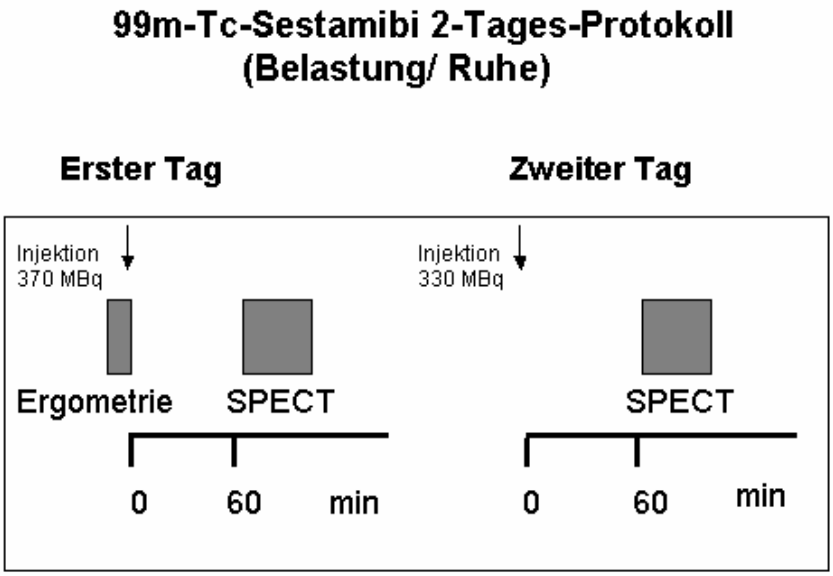


Abb. 3.2. 2-Tages-Untersuchungsprotokoll für die Myokardszintigraphie

3.1.4. Hardware und vorhandene Software

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

3.1.5. Gammakamera und Datenakquisition

Die von ^{99m}Tc-Sestamibi emittierte Strahlung wird mit Hilfe einer Gammaszintillationskamera gemessen. Für die Aufnahmen wurde eine Zwei-Kopf-SPECT Kamera mit zwei Kristallen (E.CAM, Fa. Siemens Erlangen) verwendet. Die Kamera war mit einem Vielzweckkollimator für niedrige Energien ausgestattet. Die ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokardszintigramme wurden mit einem Energiefenster für die Strahlungsenergie von 140keV aufgenommen, da ^{99m}Tc-Sestamibi Gammastrahlen mit einem Peak bei 140keV 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 dem Körper anlag. So konnte der Kamerakopf nah am exzentrisch gelegenem Herzen, dem Rotationszentrum der Kamera, vorbei geführt werden. Die Rohdatenaufnahme erfolgte mit den im Winkel von 90° zueinander stehenden Kameraköpfen in 32 Winkelschritten zu je 5,625° auf einem 180°-Bogen von links-posterior-schräg (LPO) nach 30° rechts-anterior-schräg (RAO). Dabei wurden in jeder Winkelposition die Zerfallsereignisse über 90 Sekunden registriert, so dass die Gesamtaufnahmezeit etwa 25 Minuten betrug.

3.1.6. Digitale Verarbeitung

Zur Bildbeurteilung wurde aus den Rohdaten durch Rückprojektion („backprojection“) eine dreidimensionale Darstellung erzeugt. Aus dem dreidimensionalen Bilddatensatz entstanden durch Rekonstruktion 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, sagittale 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 Myokardszintigramme

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 Myokardszintigrammen entwickelt (Dissertation C. Franzius, 1995).

Allen zweidimensionalen Darstellungsformen liegt der Gedanke zugrunde, das in einem dreidimensionalem Datensatz erfasste Myokard auf eine Ebene zu projizieren. Die Darstellung als Polarbild („polar plot“) hat sich bewährt (Garcia et al. 1985, Maddahi et al. 1989, Allman et al. 1992). Dieses Konzept wurde in der vorliegenden Arbeit übernommen. Der Polarbilddarstellung liegt die von Maede et al. 1978 und Burow et al. 1979 für planare Aufnahmen entwickelte Zirkumferenzprofil-Methode zugrunde. Die in den Kurzachsenschnitten gewonnenen Zirkumferenzprofile wurden als konzentrische Ringe angeordnet, so dass die Herzspitze im Zentrum des Polarbildes lag (Garcia et al. 1985). Das Verfahren garantierte eine winkeltreue Abbildung. Da jeder Ring des Polarbildes gleich breit war, blieb die unterschiedliche Größe seines Volumenanteils am Gesamtmyokard unberücksichtigt. Die Herzbasis wurde im Vergleich zur Herzspitze vergrößert dargestellt. Die Zirkumferenzprofile wurden in dieser Arbeit durch radiäre Suchstrahlen senkrecht zur Herzachse gewonnen. Dies führt im Bereich der Herzspitze zu Fehlern, da dort die Suchstrahlen nicht mehr annähernd senkrecht auf die abgebildete Myokardwand treffen. Es sind drei verschiedene Konzepte bei der Erstellung der Zirkumferenzprofile verfolgt worden. Maede et al. (1978) und Burow et al. (1979) bestimmten entlang von Radiärstrahlen die Durchschnittszählraten. Garcia et al. (1981) entwickelten ein ähnliches Verfahren, indem sie die Maximalzählraten entlang der Radiärstrahlen ermittelten. Die dritte Methode wurde von Stirner et al. (1986) angewandt. Sie projizierten Ringsektoren auf die Kurzachsenschnitte und bildeten für jeden Sektor das Integral der Zählraten.

Im Vergleich ließen die Profile, die aus den Maximalwerten zusammengesetzt waren, Perfusionsdefekte deutlicher hervortreten als diejenigen 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.

Die Zirkumferenzprofile wurden in dieser Arbeit wegen der guten Reproduzierbarkeit aus Maximalwerten erzeugt. Erst im fertigen Polarbild wurde eine Einteilung in Ringsektoren vorgenommen (Abb. 3.4.). In den einzelnen Sektoren wurden unterschiedliche Parameter berechnet und in Anlehnung an Stirner et al. (1986) in „Zielscheibenform“ dargestellt (Abb. 3.8.). Der Vorteil der geringen statistischen Schwankungen bei der sektoriellen Werteberechnung wurde so mit der Polarbilddarstellung aus Maximalwertprofilen verbunden.

Im klinischen Gebrauch wurden zur Kontrolle eines Defektes im Polarbild die einzelnen tomographischen Schnitte herangezogen. Daher wurden im Gegensatz zu anderen Autoren (Garcia et al. 1985, Iskandrian et al. 1989, Allman et al. 1992) neben den Schrägsagittal- und Schrägtransversalschnitten auch radiäre Längsachsenschnitte erzeugt, deren gemeinsame Symmetrieachse mit der Herzachse kongruent war. Sie ließen eine bessere Beurteilung und Zuordnung der einzelnen Myokardareale zu, als die obliquen Sagittal- und Transversalschnitte.

Das Programm wurde für unterschiedliche Untersuchungsprotokolle konzipiert. Sowohl die Herzachse als auch die Zoomparameter konnten reproduzierbar festgelegt werden. Bei wiederholten Untersuchungen desselben Patienten ergaben sich vergleichbare Auswertungsergebnisse. Somit war der intra- und interindividuelle Vergleich von Untersuchungen möglich.

Für die seit 1996 in der Abteilung für klinische Nuklearmedizin der Philipps-Universität Marburg verwendete E.CAM Gammakamera war dieses Programm bisher noch nicht exakt validiert worden.

3.3. Validierung

Für die Validierung der Myokardszintigramme wurde ein Access-Datenbanksystem verwendet. Dieses System ermöglichte die systematische Archivierung aller myokardszintigraphischen, koronarangiographischen und klinischen Befunde. Die Myokardszintigramme wurden in Form von Polarbildern der Belastungs- und Ruhestudien zusammen mit Daten der Quantifizierung gespeichert.

3.3.1. Referenzmethode

Als Referenzmethode zur Validierung der Myokardszintigraphie diente die Koronarangiographie. Sie wurde bei allen Patienten in Judkins-Technik in der Klinik 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 koronarangiographischen Befunde lag eine Einteilung der Koronargefäße in 26 Abschnitte zugrunde (Abb. 3.3.) Der Stenosegrad wurde von erfahrenen Kardiologen für jeden Gefäßabschnitt als prozentuale Einengung des Gefäßdurchmessers bestimmt. Bei der Beurteilung der Koronarstenose wurde eine Einteilung in die verschiedenen Morphologie-Typen A, B1, B2 und C nach der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vorgenommen (Tab. 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.

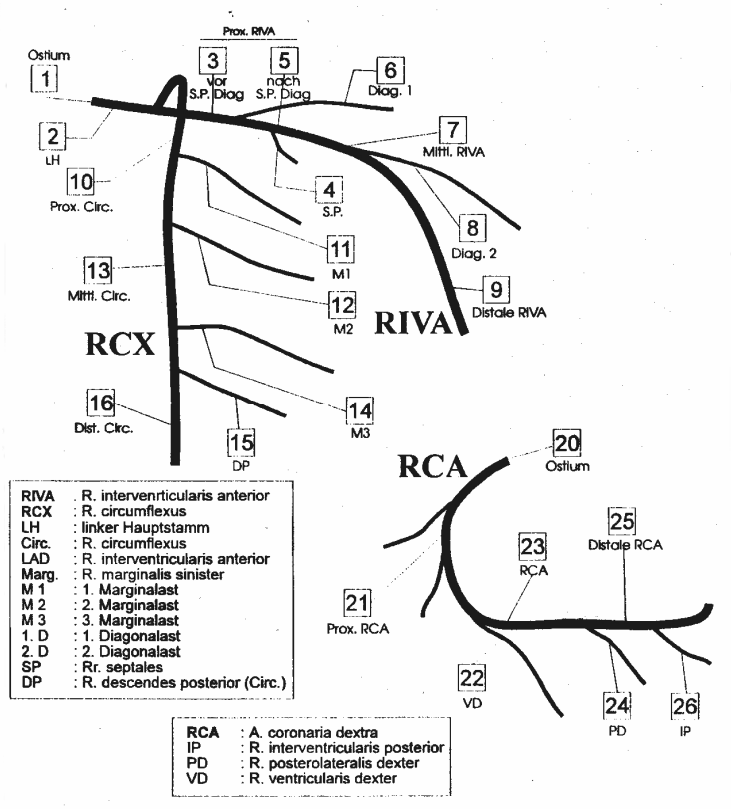


Abb. 3.3. Kodierung für die Lokalisation von Koronarstenosen

Typ-A-Stenose	• Umschrieben (weniger als 1cm) • 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 (1-2cm) • 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 (>2cm) • 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

Im Rahmen der Dissertation von C. Franzius (Philipps-Universität Marburg, 1995) ließen sich mit der quantitativen Auswertung gleich gute Ergebnisse erzielen wie mit der rein visuellen Beurteilung der Polarbilder. Die Quantifizierung ermöglicht eine objektive Beurteilung der Myokardszintigraphie, die für ihren Einsatz zur Therapie- und Verlaufskontrolle notwendig ist. Wie auch andere Arbeitsgruppen (Allmann et al. 1992) bereits festgestellt haben, kann durch die Quantifizierung kein klinisch relevanter Sensitivitäts- und Spezifitätsgewinn erreicht werden. Dennoch liefert sie einen wesentlichen Beitrag zur Qualitätssicherung in der kardiovaskulären Nuklearmedizin. Daher erfolgte in dieser Arbeit die Validierung nur mittels der quantitativen Auswertungsmethode.

Zur quantifizierten Auswertung der Polarbilder diente die nach Belastung in den 29 Sektorregionen ermittelte relative Nuklidaufnahme (Abb. 3.4.). Für jede Sektorregion i wurde aus den Polarbildern der Referenzgruppe der Median und der Mittelwert der relativen Nuklidanreicherung berechnet (Abb. 5.1.). Die basisnahen septalen Sektorregionen 5 bis 8, die der Pars membranacea des Ventrikelseptums entsprechen, wurden nicht berücksichtigt. Je nach Aktivitätsanreicherung in den Belastungs- und Ruhe-Studien ergaben sich unterschiedliche Befundmuster (Abb. 3.5.-7.).

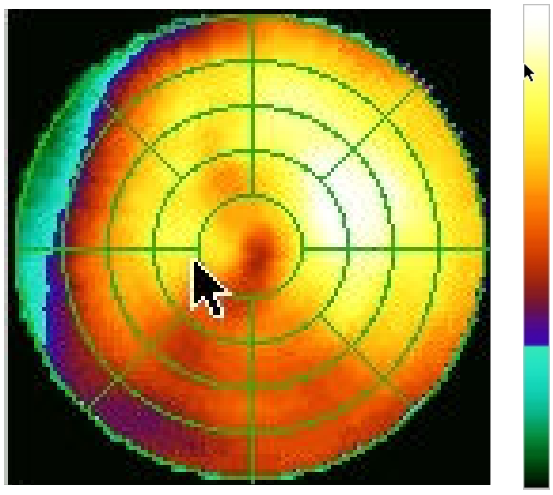


Abb. 3.4. Darstellung der Polarbilder mit Projektion der Sektoreneinteilung; Aktivitätsanreicherung farblich skaliert (siehe Balken)

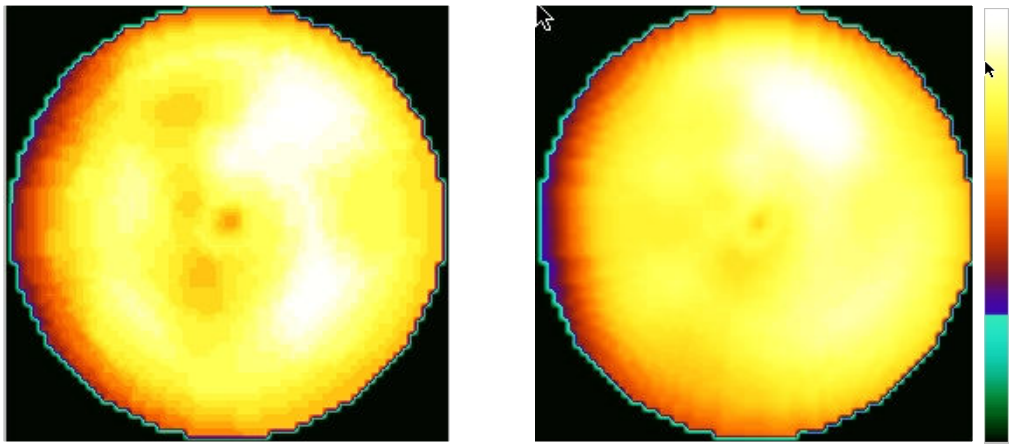


Abb. 3.5. Polarplot einer Belastungs- (links) und Ruheaufnahme (rechts)
Befund: unauffälliges Myokardszintigramm

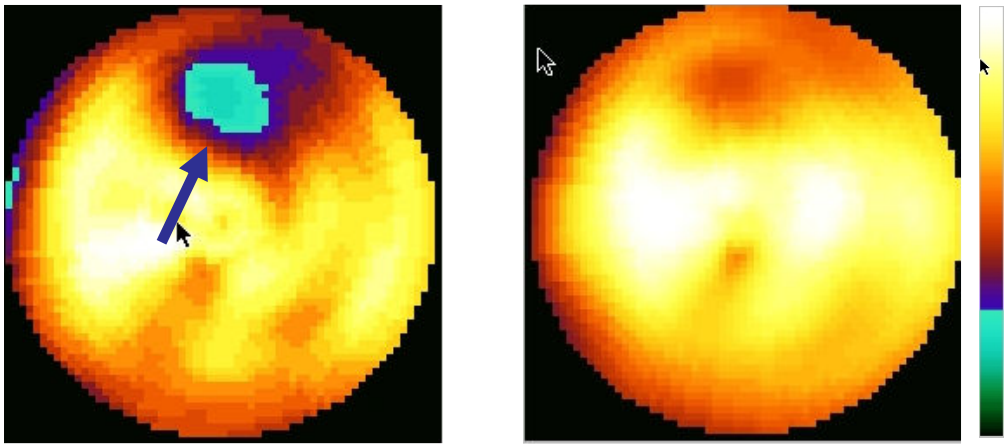


Abb. 3.6. Polarplot einer Belastungs- (links) und Ruheaufnahme (rechts)
Befund: belastungsinduzierte Ischämie im RIVA-Versorgungsgebiet (blauer Pfeil);
Defekt stellt sich in Ruhestudie nicht dar

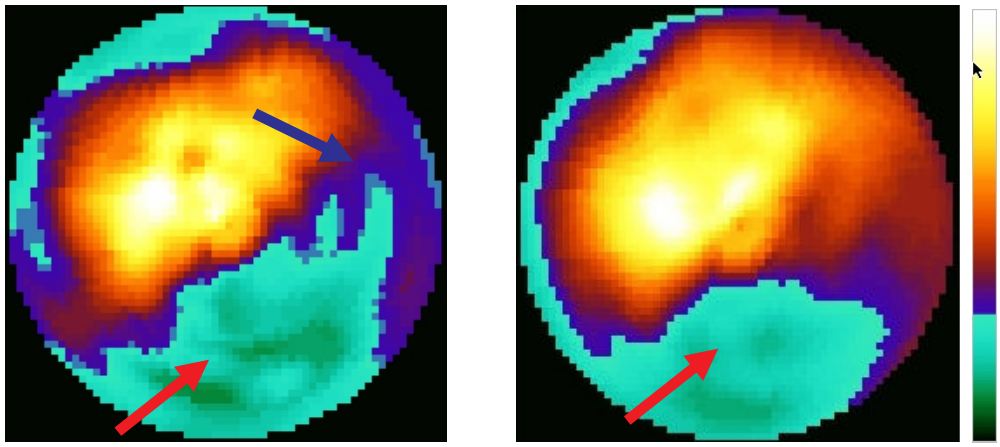


Abb. 3.7. Polarplot einer Belastungs- (links) und Ruheaufnahme (rechts)
Befund: persistierender Perfusionsdefekt in der Hinterwand (rote Pfeile), sowohl unter Belastung als auch in Ruhe, als Hinweis einer Narbe; Randischämie (blauer Pfeil)

3.3.3. ROC-Analyse

Die Genauigkeit der Meßmethode wurde anhand einer ROC-Analyse bestimmt. Die Receiver-Operator-Characteristic (ROC) beschreibt einen Test, indem abhängig von der Entscheidungsschwelle verschiedene Paare von Sensitivität und Spezifität bestimmt werden.

Bei der Validierung des Quantifizierungsprogramms mit der E.CAM Kamera wurde die quantifizierte Polarbildbefundung mit den Ergebnissen der Koronarangiographie verglichen.

Die ROC-Analysen wurden für verschiedene Stenosegrenzen durchgeführt: Nacheinander galten Stenosegrade von mindestens 40%, 50%, 60% und 70% an mindestens einer der 26 Gefäßlokalisationen als pathologisch. Koronarangiographische Befunde mit maximalen Stenosen unterhalb der jeweiligen Stenosegrenze wurden als negativ eingestuft.

Für die quantitative Auswertung wurden Referenzgruppen (N) aus herzgesunden Patienten zusammengestellt. Für jeden Sektor i des Polarbilds wurde der Median $N_{M(i)}$ der relativen Nuklidanreicherung unter Belastung der Referenzgruppe ermittelt. Es wurden danach diejenigen Polarbilder als pathologisch eingestuft, bei denen in mindestens i Sektorregionen (i = 1, 2, 3, 4) bei einer Entscheidungsschwelle x von $x = N_{M(i)} -100$ bis $x = N_{M(i)} +100$ die relative Aktivitätsanreicherung < x war. Gleichermaßen wurde mit dem Mittelwert verfahren. Für den Mittelwert wurde der Faktor der Standartabweichung sd in 0,1-Schritten von -10 bis +10 verändert. So ergab sich die Entscheidungsschwelle z für den Mittelwert mit $z = N_{MW(i)}$ x Faktor sd. Für jede Schwelle x bzw. z wurde ein ROC-Wertepaar ermittelt.

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. Neben der fehleroptimierten Entscheidungsschwelle wurde eine hochsensitive Entscheidungsschwelle bei 95%iger Sensitivität bestimmt. Diese Schwelle sollte bei Patienten mit bekannter KHK zum Einsatz kommen.

3.3.4. Zuordnung der szintigraphischen 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 visuellen und 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) ordnete man die Sektoren 4, 12 bis 14 und 20 bis 22 zu.
Als Außenkriterium galt je nach festgelegtem Stenosegrad eine Stenose ≥ 40%, ≥ 50%, ≥ 60% bzw. ≥ 70% im Versorgungsgebiet der entsprechenden Koronararterie (Abb. 3.8.).

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

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

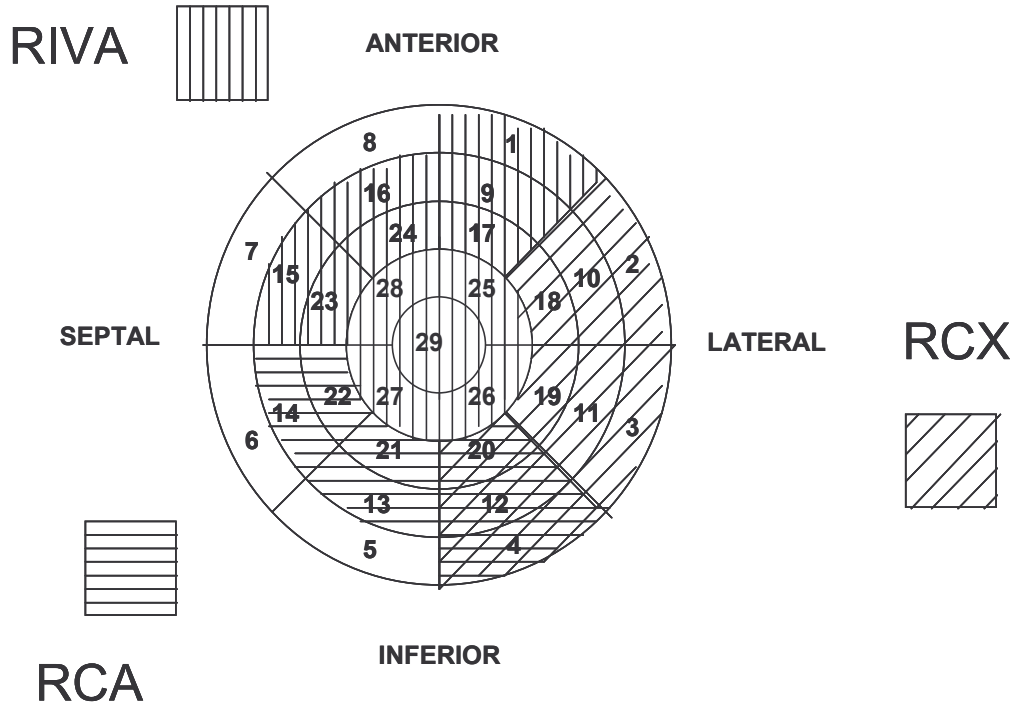


Abb. 3.8. Zuordnung der 29 Sektoren zu den Versorgungsgebieten der Koronararterien

4. Patienten

4.1. Die mit der Doppelkopfkamera (E.CAM/Siemens) untersuchten Patienten

Für die vorliegende Studie wurden retrospektiv alle Patienten, bei denen im Zeitraum vom 01.01.1998 bis zum 31.12.2000 in der Abteilung für klinische Nuklearmedizin des Klinikums der Philipps-Universität Marburg eine ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokard-SPECT durchgeführt wurde, betrachtet.
In die Studie eingeschlossen wurden nur Patienten, die eine Koronarangiographie in der kardiologischen Abteilung des Zentrums für Innere Medizin des Klinikums der Philipps-Universität Marburg im Abstand von höchstens drei Monaten zur Myokard-SPECT aufwiesen. Patienten mit ACB und Patienten, bei denen bereits eine PTCA durchgeführt worden war, wurden ausgeschlossen.
Diese Kriterien erfüllten 160 Patienten.

Männer und Frauen

Unter den 160 Patienten befanden sich 118 Männer und 42 Frauen.

Altersstruktur

Das Durchschnittsalter der 160 Patienten betrug 61,68 (16-79) Jahre, wobei das mittlere Alter der 118 männlichen Patienten bei 61,77 Jahren, das der 42 weiblichen Patienten bei 61,43 Jahren lag.

Anamnese

Die Patienten wurden in der Abteilung für Kardiologie (Leitung: Prof. Dr. B. Maisch) des Zentrums für Innere Medizin, Universitäts-Klinik Marburg untersucht.
Anamnestisch ergaben sich die nachstehenden Befunde:

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	7
Bei schwerer Belastung	44
Bei leichter Belastung	13
AP in Ruhe	30
Keine Angabe	66
Gesamt	*160*

Herzinsuffizienz

Anamnestisch ergab sich je nach subjektiver Beschwerdesymptomatik der Herzinsuffizienz (Erfassung nach den NYHA-Stadien):

	Anzahl der Patienten
Keine Herzinsuffizienz	15
Beschwerdefreiheit	6
Beschwerden bei stärkerer körperlichen Belastung	12
Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung	2
Beschwerden in Ruhe	0
Keine Angaben	125
Gesamt	*160*

Ischämienachweis in einer Untersuchung

Eine aufgetretene Ischämie wurde in den Untersuchungen Ruhe-EKG, Belastungs-EKG und Myokardszintigraphie dokumentiert:

	Anzahl der Patienten
Kein Ischämienachweis	8
Ischämienachweis im Ruhe-EKG	9
Ischämienachweis im Belastungs-EKG	10
Ischämienachweis in der Myokardszintigraphie	55
Keine Angaben	78
Gesamt	*160*

Rheumatisches Fieber

Kein Patient berichtete in der Anamnese über Rheumatisches Fieber.

Zur Abschätzung des KHK-Risikos wurden die Patienten zu den ***Hauptrisikofaktoren*** befragt:

Fettstoffwechselstörung

	Anzahl der Patienten
Ja	94
Nein	11
Keine Angaben	55
Gesamt	*160*

Nikotinabusus

	Anzahl der Patienten
Raucher	18
Nichtraucher	19
Exraucher	8
Keine Angaben	115
Gesamt	*160*

Arterielle Hypertonie

	Anzahl der Patienten
Ja	78
Nein	7
Keine Angaben	75
Gesamt	*160*

Diabetes mellitus

	Anzahl der Patienten
Diabetes mellitus Typ 1	3
Diabetes mellitus Typ 2 nicht insulinpflichtig	11
Diabetes mellitus Typ 2 insulinpflichtig	3
Kein Diabetes mellitus	22
Keine Angaben	121
Gesamt	*160*

Familiäre Belastung

	Anzahl der Patienten
Ja	4
Nein	20
Unbekannt	7
Keine Angaben	129
Gesamt	*160*

Myokardinfarkt

	Anzahl der Patienten
Ja	46
Nein	114
Gesamt	*160*

Ergometrie

Die Patienten wurden auf einem Fahrradergometer bis zur individuell maximalen Belastungsstufe belastet. Als Abbruchkriterien galten: Angina pectoris, ST-Veränderungen, Rhythmusstörungen, Beinkrafterschöpfung, Dyspnoe, Pulsgrenze, allgemeine Erschöpfung und Blutdruckanstieg (Tab. 4.1.b). 158 Patienten absolvierten eine ergometrische Belastung, während bei zwei Patienten eine Belastungssituation mittels Dipyridamol simuliert wurde. 103 Patienten beendeten die Ergometrie mit ^{99m}Tc-Sestamibi wegen eines Kriteriums, 35 Patienten wegen zwei und bei 6 Patienten kam es zum Abbruch aufgrund drei Kriterien (Tab. 4.1.a).

Anzahl der Abbruchkriterien	Anzahl Patienten
1	103
2	35
≥3	6
Kein Abbruch	14
Dipyridamol-Belastung	2
Summe	*160*

Abbruchkriterien	Anzahl der Patienten
Allgemeine Erschöpfung	28
Beinkrafterschöpfung	24
Dyspnoe	59
Angina Pectoris	22
Blutdruckanstieg	25
Blutdruckabfall	0
Altersabhängige Pulsgrenze (200-Alter)	18
ST- Veränderungen	8
Rhythmusstörungen	8

Tab. 4.1.a und b Anzahl (a) und Art (b) der Abbruchkriterien, die während der Ergometrie der untersuchten Patienten auftraten

Patienten die nur unzureichend belastet werden konnten, wurden nicht aus der Studie ausgeschlossen. 60 der szintigraphierten Patienten erreichten nicht eine Herzfrequenz von mindestens 80% der altersabhängigen Pulsgrenze. 142 der 160 Patienten konnten aber über die 70%-ige Pulsgrenze belastet werden. Bei 117 Patienten lag das Doppelprodukt unter 25 000 (Tab. 4.2.)

Ergometrie	Mittelwert	Standart-abweichung	Minimum	Maximum
Belastungsstufe (Watt)	102	39,68	25	200
Herzfrequenz in Ruhe (1/min)	70	12,65	46	120
Herzfrequenz unter Belastung (1/min)	116	19,74	63	163
Systolischer Blutdruck unter Belastung (mmHG)	184	34,32	90	260
Doppelprodukt	21690	6226,57	9660	39120
Belastungsindex (%)	69	28	5	140
Belastungsherzfrequenz bezogen auf die altersabhängige Pulsgrenze (%)	85	14	51	117

Tab. 4.2. Ergometrieparameter der Patienten bei der ^{99m}Tc-Sestamibi- Belastungsszintigraphie

Koronarangiographische Befunde

Bei 108 Patienten wurde koronarangiographisch eine Stenose gefunden und der Stenosegrad ermittelt. 92 Patienten wiesen dabei eine Stenose ≥ 50% auf.

maximaler Stenosegrad	**Anzahl Patienten** (n=160)
Keine Stenose	52
≥10	1
≥20	2
≥30	5
≥40	8
≥50	10
≥60	6
≥70	5
≥80	12
≥90	33
=100	26
Summe der Stenosen < 50%	16
Summe der Stenosen ≥ 50%	92
Patienten mit Stenose	*108*
Patienten ohne Stenose	*52*
Summe	*160*

Tab. 4.3. Verteilung der maximalen Koronarstenosen der Patienten mit koronarangiographisch ermittelter Koronarstenose

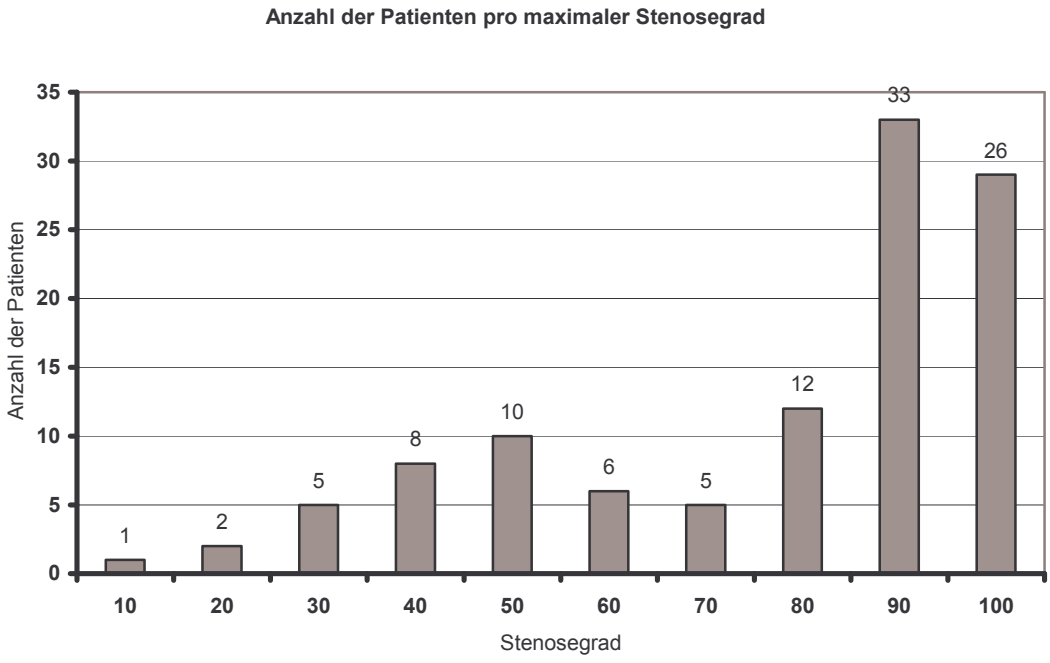


Abb. 4.1. Verteilung der maximalen Stenosegrade bei den Patienten mit koronarangiographisch ermittelter Koronarstenose (n = 108)

Insgesamt wurden bei den 108 koronarkranken Patienten 212 Gefäßstenosen detektiert, wovon 195 Gefäßstenosen ≥ 50% waren. Koronarangiographisch wurde die maximale Gefäßstenose jedes Patienten in den einzelnen Gefäßregionen bestimmt. Mindestens eine Stenose ≥ 50% wurde bei 71 Patienten im RIVA, bei 67 Patienten im RCX und bei 57 Patienten im RCA gefunden (Tab. 4.4; Abb. 4.2.). Von den 92 Patienten mit einer koronarangiographisch bestätigten KHK (= Stenose ≥ 50%) wiesen 31 Patienten eine Ein-Gefäßerkrankung, 25 Patienten eine Zwei-Gefäßerkrankung und 36 eine Drei-Gefäßerkrankung auf.

Ein-Gefäß-Erkrankung	Zwei-Gefäß-Erkrankung	Drei-Gefäß-Erkrankung
31	25	36

Die Verteilung der Koronargefäße mit Stenosegraden ≥ 50% auf die Hauptgefäßprovinzen ist in Tabelle 4.4. aufgeführt (siehe auch Abb. 4.2. u. 4.3.).

Maximaler Stenosegrad	**Hauptstamm**	**RIVA**	**RCX**	**RCA**
≥50	0	3	5	2
≥60	0	4	2	5
≥70	0	4	3	1
≥80	0	9	8	6
≥90	0	25	26	18
=100	0	26	23	25
Summe Stenosegrad ≥ 50% (n = 195)	0	71	67	57
Summe Stenosegrad < 50% (n = 17)	2	10	1	4
Gesamtzahl aller Stenosen (n = 212)	*2*	*81*	*68*	*61*
Keine Stenose	158	82	95	102
Summe	*160*	*160*	*160*	*160*

Tab. 4.4. Verteilung der maximalen Stenosen in den Hauptgefäßprovinzen

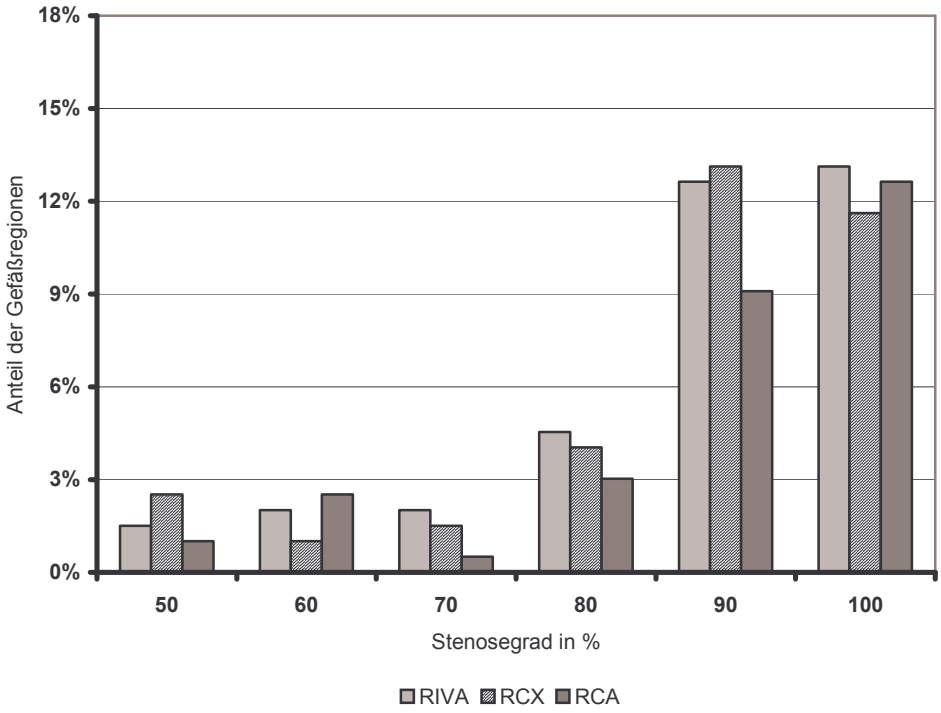


Abb. 4.2. Verteilung der maximalen Stenosen für die einzelnen Stenosegrade in den Hauptgefäßprovinzen (Gesamtzahl der Gefäßregionen mit Stenosen ≥ 50% = 100%)

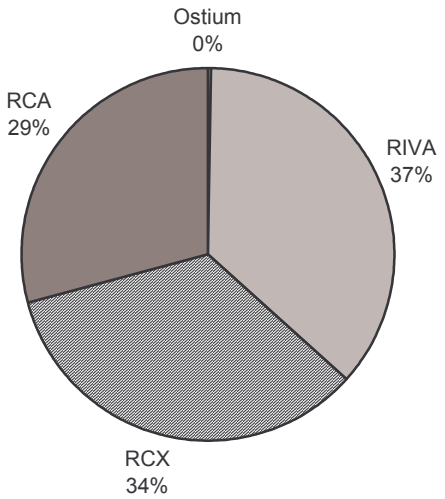


Abb. 4.3. Verteilung der maximalen Stenosegrade ≥ 50% in den Hauptgefäßprovinzen (Gesamtanzahl der Gefäßregionen mit Stenose ≥ 50% = 100%)

4.2. Die zur Validierung der quantifizierten Auswertung untersuchten herzgesunden Patienten

Für die ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokardszintigraphie wurden herzgesunde Patienten zusammengestellt, die keine angiographisch nachweisbaren Stenosen zeigten. Als weitere Kriterien für die Aufnahme in die Referenzgruppe galten kontrastventrikulographisch normale Bewegungen aller Wandschichten des linken Ventrikels und eine Auswurffraktion des linken Ventrikels ≥ 60%, so dass diese Patienten von der kardiologischen Seite als unauffällig angesehen werden konnten.

Die Referenzgruppe bestand aus insgesamt 43 Patienten, von denen 22 männlichen Geschlechts und 21 weiblichen Geschlechts waren. Das durchschnittliche Alter der Patienten war 55,5 Jahre (42 bis 72 Jahre), während die Patientinnen ein durchschnittliches Alter von 60,7 Jahren (31 bis 77 Jahre) aufwiesen.

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 (Abb. 5.1.).
Auf diesen Referenzwerten der Referenzgruppe (N) mit $N_{M(i)}$ für den Median und $N_{MW(i)}$ für den Mittelwert basiert die quantifizierte Befundung der Myokardszintigramme.

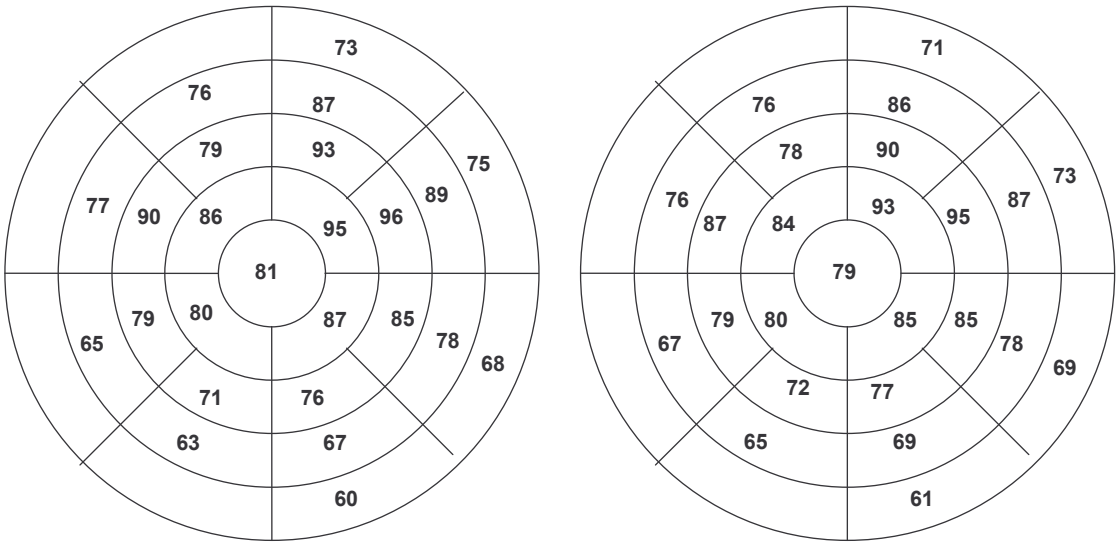


Abb. 5.1. Mediane (a) und Mittelwerte (b) der relativen Aktivitätsanreicherung in den einzelnen Sektoren, ermittelt an herzgesunden Patienten

5.2. Die quantitative Beurteilung der Polarbilder

Zur ROC-Analyse wurde für jede Sektorregion i aus den Medianen $N_{M(i)}$ der relativen Nuklidanreicherung 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 Zahlenwert um den die Entscheidungsschwelle x variiert, wird im Folgenden auch als Offset bezeichnet. Analog wurde für den Mittelwert der Faktor der Standartabweichung sd in 0,1-Schritten von –10 bis +10 verändert. So ergibt sich die Entscheidungsschwelle z für den Mittelwert mit z = $N_{MW(i)}$ x 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 annährend gleich groß waren, was einer minimalen Differenz aus Sensitivität und Spezifität entspricht.
Eine weitere Entscheidungsschwelle wurde bei einer Sensitivität von 95% festgelegt. Sie wird als hochsensitiv beschrieben und findet ihre Anwendung bei Patienten mit bereits bekannter KHK.
Die Ergebnisse sind für die in der Koronarangiographie als pathologisch definierten Stenosegrade ≥ 40%, ≥ 50%, ≥ 60% und ≥ 70% aufgeführt. Ebenso für die als pathologisch definierten Sektoren 1 bis 4 (i = Anzahl der Sektoren). Die einzelnen Sektoren wurden als pathologisch gewertet, wenn die Nuklidanreicherung des Sektors kleiner als die der betrachteten Referenzgruppe war.

5.2.1. Die Sensitivität und Spezifität in der nicht invasiven Diagnose der KHK

Mit der Gesamt-Sensitivität/-Spezifität wird die Beurteilung der Polarbilder ohne Berücksichtigung der Gefäßlokalisation verstanden.
Die in Tabelle 5.1. wiedergegeben Ergebnisse der ROC-Analyse stellen den optimalen Stenosegrad des Median dem des Mittelwertes gegenüber.

Stenosegrad	Sektoren i	Median			Mittelwert		
		Offset	Sensitivität %	Spezifität %	Faktor für sd	Sensitivität %	Spezifität %
≥40%	1	-17	68,4	68,6	1,9	62,1	68,6
	2	-15	68,4	68,6	1,6	66,3	68,6
	3	-13	67,4	67,1	1,4	68,4	70,0
	4	-11	67,4	64,3	1,2	67,4	67,1
≥50%	1	-18	69,4	72,5	1,9	65,9	68,8
	2	-15	71,8	67,5	1,6	70,6	68,8
	3	-14	69,4	72,5	1,4	72,9	70,0
	4	-12	67,1	70,0	1,3	67,1	71,2
≥60%	1	-18	69,2	69,8	1,9	67,1	67,4
	2	-16	69,2	70,9	1,6	70,9	66,3
	3	-14	70,9	70,9	1,4	73,4	67,4
	4	-12	67,1	67,4	1,3	67,1	68,6
≥70%	1	-19	73,0	73,6	1,9	71,6	69,2
	2	-16	74,3	72,5	1,7	73,0	75,8
	3	-14	74,3	71,4	1,5	70,3	79,9
	4	-12	71,6	69,2	1,3	71,6	70,3

Tab. 5.1. Gegenüberstellung der fehleroptimierten Sensitivität und Spezifität von Median und Mittelwert abhängig von der Mindestanzahl an Sektoren mit einem pathologischem Befund und dem Stenosegrad

Wie aus der Tabelle ersichtlich wird mit einem Stenosegrad ≥ 70% sowohl für den Median als auch dem Mittelwert die optimale Entscheidungsschwelle mit den höchsten Werten für die Sensitivität und Spezifität erreicht. Es waren dabei in i = 2 Sektoren pathologische Befunde zu finden. Es ergab sich für den Median mit i = 2 und einem Stenosegrad ≥ 70% bei einem Offset von -16 eine Sensitivität von 74,3% und Spezifität von 72,5%. Entsprechend erreichte der Mittelwert mit dem Faktor 1,7 für die Standartabweichung eine Sensitivität von 73% und eine Spezifität von 75,8%.

Die Abbildung 5.1. zeigt die Gesamt- Sensitivität und Spezifität für den optimalen Stenosegrad und die optimale Sektoranzahl bei Betrachtung des fehleroptimierten Median und des fehleroptimierten Mittelwert.

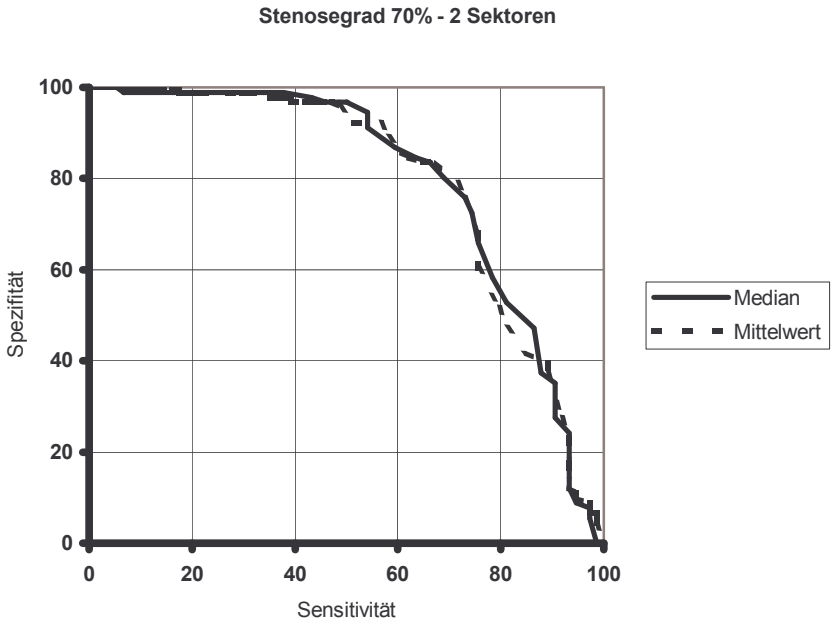


Abb. 5.2. Gesamt-Sensitivität und Gesamt-Spezifität für den optimalen Stenosegrad und die optimale Sektoranzahl für den fehleroptimierten Median und Mittelwert

Die nachfolgenden Tabellen 5.2. und 5.3. geben die unterschiedlichen Entscheidungsschwellen für die fehleroptimierte Sensitivität und Spezifität getrennt für den Median und den Mittelwert wieder. Abhängig vom Stenosegrad bei optimaler Sektoranzahl ergeben sich die folgenden Entscheidungsschwellen:

Stenosegrad	Optimale Sektoranzahl	Offset	Sensitivität %	Spezifität %
≥40%	1 2	-17 -15	68,4	68,6
≥50%	1 3	-18 -14	69,4	72,5
≥60%	3	-14	70,9	70,9
≥70%	2	-16	74,3	72,5

Tab. 5.2. Sensitivität und Spezifität abhängig vom Stenosegrad bei optimaler Sektoranzahl mit unterschiedlichen Entscheidungsschwellen für den Median

Der Offset für die besten Werte von Sensitivität und Spezifität liegt je nach Stenosegrad, bei dem der koronarangiographische Befund als pathologisch eingestuft wurde, zwischen -14 und -18.

So wird bei einem Stenosegrad ≥ 50% bei einer Schwelle für x = $N_{M(i)}$ –18 in i = 1 Sektor und einer Schwelle für x = $N_{M(i)}$ -14 in i = 3 Sektoren eine Sensitivität von 69,4% bei einer Spezifität von 72,5% erreicht.

Indem die Grenze, ab der eine Koronarstenose als pathologisch eingestuft wurde, von einem Stenosegrad von 40% auf 50%, 60% bzw. 70% erhöht wurde, kam es bei unterschiedlichen Entscheidungsschwellen zu einer verbesserten Sensitivität und Zunahme der Spezifität. Während bei einem Stenosegrad ≥ 40% mit der Schwelle x = $N_{M(i)}$ -17 bzw. je nach Sektoranzahl x = $N_{M(i)}$ -15 die Sensitivität bei 68,4% und die Spezifität bei 68,6% lag, konnte bei einem Entscheidungskriterium für einen pathologischen Befund von einer relativen Nuklidanreicherung < x = $N_{M(i)}$ -16 in 2 Sektoren die Sensitivität auf 74,3% und die Spezifität auf 72,5% erhöht werden, wenn als Stenosegrenzwert 70% gewählt wurde (Abb. 5.3.).

Stenosegrad	Optimale Sektoranzahl	Faktor für sd	Sensitivität %	Spezifität %
≥40%	3	1,4	68,4	70
≥50%	3	1,4	72,9	70
≥60%	3	1,4	73,4	67,4
≥70%	2	1,7	73	75,8

Tab. 5.3. Sensitivität und Spezifität abhängig vom Stenosegrad bei optimaler Sektoranzahl mit unterschiedlichen Entscheidungsschwellen für den Mittelwert

Auch für die aus den Mittelwerten der relativen Nuklidanreicherung errechneten Entscheidungsschwelle z ergeben sich je nach Stenosegrad unterschiedliche Werte mit denen die höchste fehleroptimierte Sensitivität/Spezifität erreicht wird. Ebenfalls lässt sich beobachten, dass mit zunehmendem Stenosegrad die Sensitivität zunimmt. Bei Stenosegrade ≥ 40% und Sektorregionen mit einer relativen Nuklidanreicherung < z = $N_{MW(i)}$ x1,4 wurde eine Sensitivität von 68,4% und eine Spezifität von 70% erreicht. Für einen Stenosegrad ≥ 70% lag die optimale Entscheidungsschwelle bei einem pathologischen Befund in 2 Sektorregionen bei z = $N_{MW(i)}$ x1,7. Die Sensitivität betrug 73%, die Spezifität 75,8%.

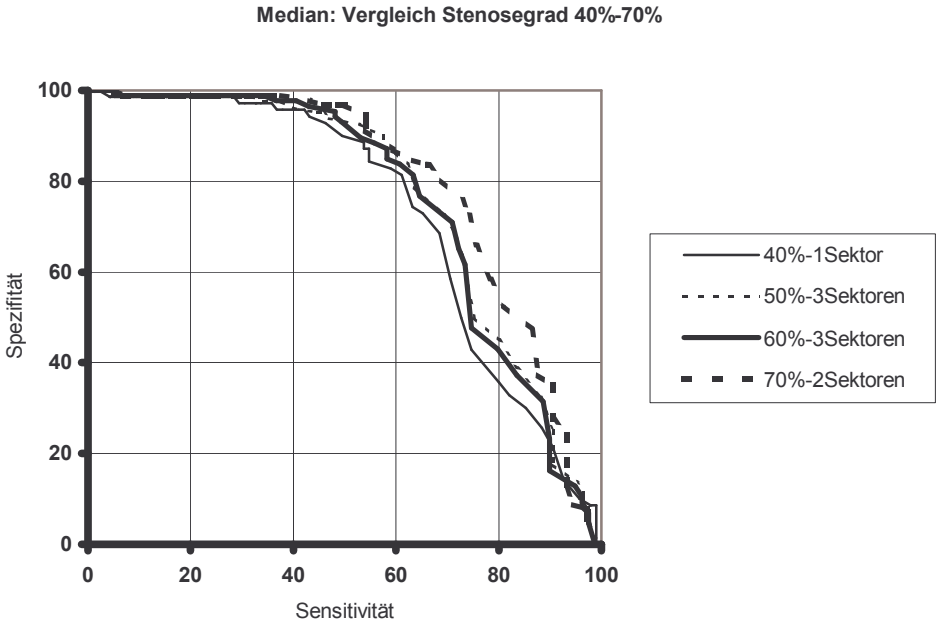


Abb. 5.3. ROC-Analyse des Median für Stenosen von 40% bis ≥ 70% im Vergleich bei jeweils optimaler Sektoranzahl

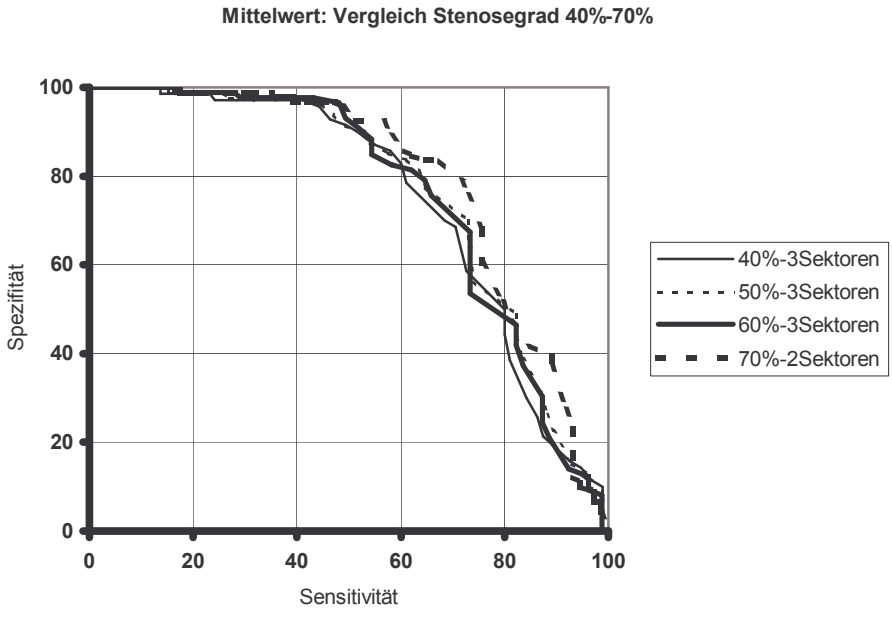


Abb. 5.4. ROC-Analyse des Mittelwertes für Stenosen von 40% bis ≥70% im Vergleich bei jeweils optimaler Sektoranzahl

In welchem Maße die Sensitivität und Spezifität von der Anzahl i an Sektoren mit einem pathologischen Befund abhängt zeigt Tab 5.4..

Wie aus der Tabelle 5.1. ersichtlich ergeben sich je nach Stenosegrad, ab der eine Koronarstenose als krankhaft eingestuft wird, eine unterschiedliche Anzahl i von Sektoren bei denen die besten Ergebnisse erzielt werden.
Stellvertretend für die Stenosegrade 40% - 60% sind in Tabelle 5.4. die Ergebnisse für steigende Sektoranzahl von 1 bis 4 bei einem Stenosegrad ≥ 70% angegeben.

Stenosegrad	Sektoren i	Median			Mittelwert		
		Offset	Sensitivität %	Spezifität %	Faktor für sd	Sensitivität %	Spezifität %
≥70%	1	-19	73,0	73,6	1,9	71,6	69,2
	2	-16	74,3	72,5	1,7	73,0	75,8
	3	-14	74,3	71,4	1,5	70,3	76,9
	4	-12	71,6	69,2	1,3	71,6	70,3

Tab. 5.4. Sensitivität und Spezifität abhängig von der Mindestanzahl an Sektoren mit einem pathologischem Befund bei unterschiedlichen Entscheidungsschwellen (Stenosegrad ≥ 70%)

Bei einem pathologischen Befund in einer Sektorregion betrug für den Median die Sensitivität 73% und die Spezifität 73,6%. Für den Mittelwert ergab sich eine Sensitivität von 71,6% und eine Spezifität von 69,2%. Für i = 2 Sektorregionen konnte sowohl für den Median als auch für den Mittelwert bessere Werte mit einer Sensitivität von 74,3% bzw. 73% und einer Spezifität von 72,5% bzw. 75,8% erzielt werden.
Insgesamt lässt sich aber mit steigender Sektorzahl keine Tendenz zur Abnahme der Sensitivität bei Zunahme der Spezifität für die quantitative Gesamtbeurteilung feststellen. Alleine für i = 4 Sektorregionen finden sich durchweg, unabhängig vom Stenosegrad, die niedrigsten Werte für die fehleroptimierte Sensitivität/Spezifität des Median. Für einen Stenosegrad ≥ 70% ist die Sensitivität 71,6%, die Spezifität 69,2%.

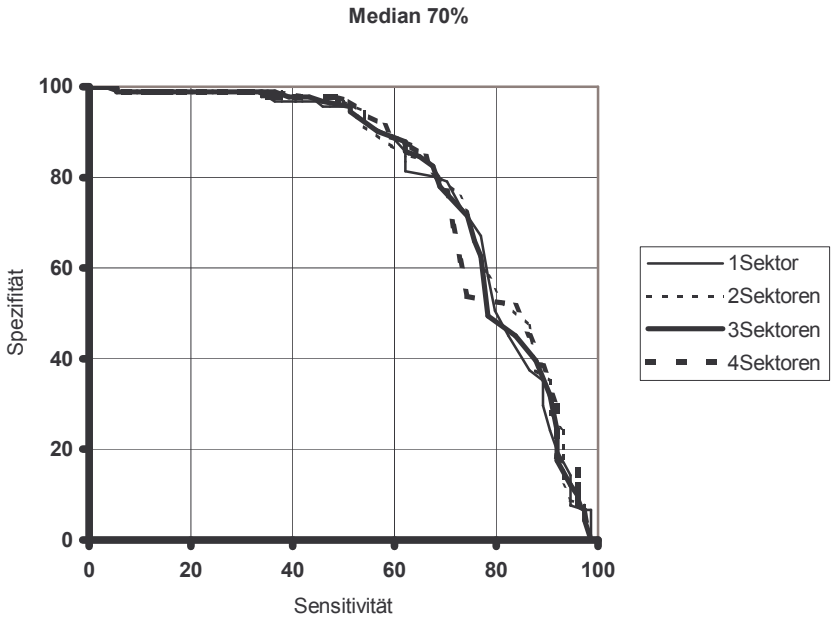


Abb. 5.5. ROC-Analyse des Median bei pathologischen Befunden in i = 1 bis 4 Sektorregionen für einen Stenosegrad ≥ 70%

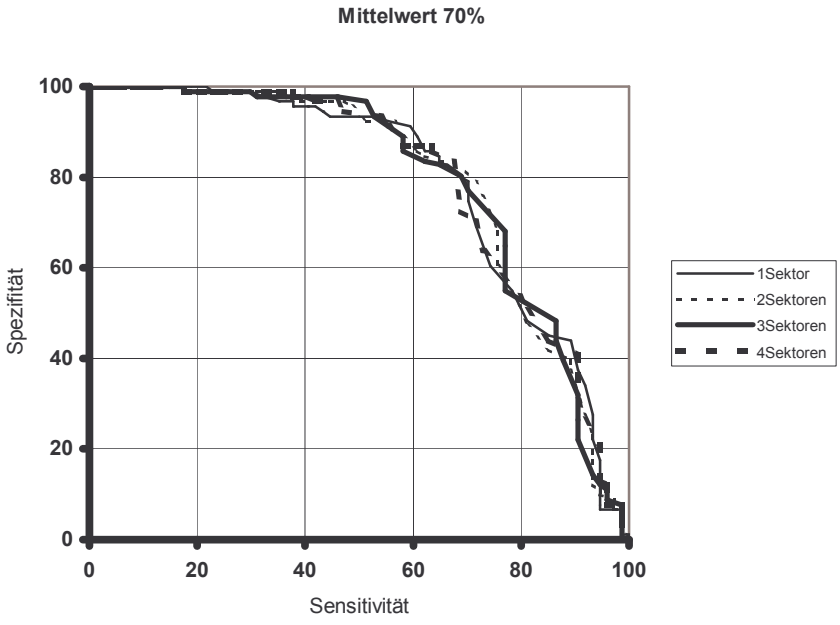


Abb. 5.6. ROC-Analyse des Mittelwertes bei pathologischen Befunden in i = 1 bis 4 Sektorregionen für einen Stenosegrad ≥ 70%

5.2.2. Die Sensitivität und Spezifität für Koronarstenosen in den Hauptgefäßprovinzen

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

5.2.2.1. RIVA

Tabelle 5.5. betrachtet die Perfusionsdefekte im RIVA-Gebiet.

Stenosegrad	Sektoren i	Median			Mittelwert		
		Offset	Sensitivität %	Spezifität %	Faktor für sd	Sensitivität %	Spezifität %
≥40%	1	-17	66,7	68,8	1,7	66,7	66,7
	2	-12	62,5	66,7	1,1	69,4	64,5
	3	-9	66,7	64,5	0,9	62,5	68,8
	4	-6	63,9	62,4	0,5	63,9	60,2
≥50%	1	-17	65,6	64,4	1,7	67,2	63,5
	2	-12	63,9	64,4	1,2	60,7	66,4
	3	-10	63,9	68,3	0,9	63,9	66,4
	4	-7	63,9	70,2	0,6	65,6	67,3
≥60%	1	-18	69,8	71,4	1,7	69,8	62,5
	2	-13	67,9	67,9	1,2	66,0	67,0
	3	-10	67,9	67,9	0,9	66,0	65,2
	4	-7	66,0	68,8	0,6	67,9	66,1
≥70%	1	-19	73,3	72,5	1,8	68,9	67,5
	2	-14	71,1	71,7	1,3	71,1	70,0
	3	-10	71,1	66,7	1,0	71,1	69,2
	4	-8	71,1	73,3	0,7	71,1	68,3

Für den Median als auch den Mittelwert wurde das beste Paar aus Sensitivität und Spezifität für einen Perfusionsdefekt im RIVA-Gebiet gefunden, wenn eine Koronarstenose ≥ 70% als pathologisch eingestuft wurde.

Bei einem Entscheidungskriterium für einen pathologischen Befund im Szintigramm von einer relativen Nuklidanreicherung < $N_{M(i)}$ -19 in einem Sektor (i = 1) lag die Sensitivität bei 73,3% und die Spezifität bei 72,5% (Abb. 5.7.). Für den Mittelwert ließ sich mit dem Faktor 1,3 der Standartabweichung eine

Sensitivität von 71,1% und eine Spezifität von 70% erreichen, wenn in i = 2 Sektorregionen pathologische Befunde gefunden wurden (Abb. 5.8.).

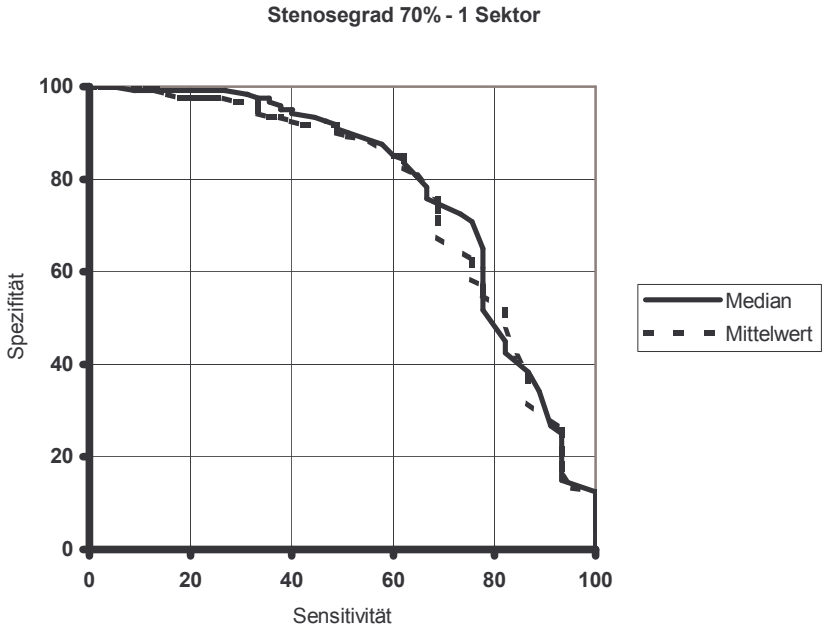


Abb. 5.7. ROC-Analyse für den optimalen Stenosegrad und die optimale Sektoranzahl des fehleroptimierten Median

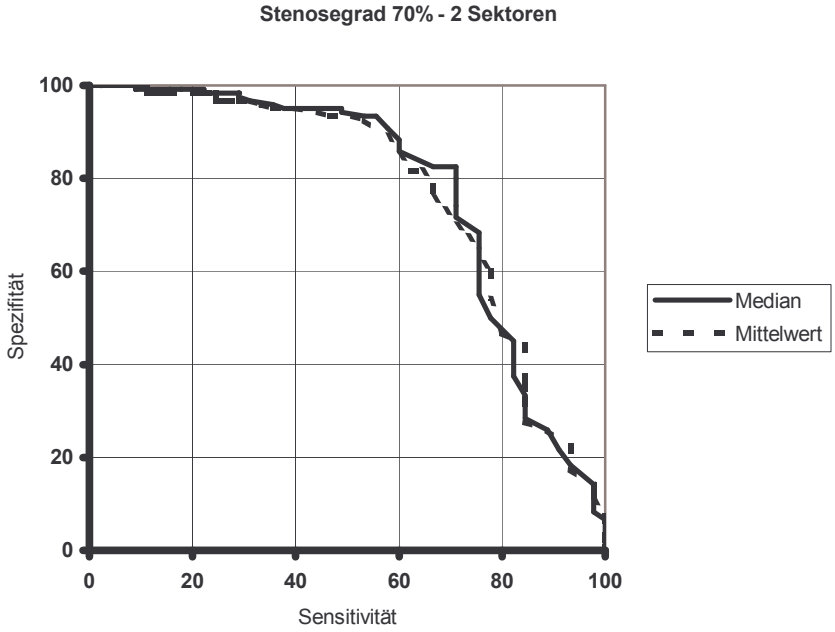


Abb. 5.8. ROC-Analyse für den optimalen Stenosegrad und die optimale Sektoranzahl des fehleroptimierten Mittelwert

Sowohl für den Median als auch dem Mittelwert wurde mit steigendem Stenosegrad von 40% über 50% und 60% zu 70% eine Zunahme der Sensitivität und Spezifität erreicht (Abb. 5.9. und 5.10.).

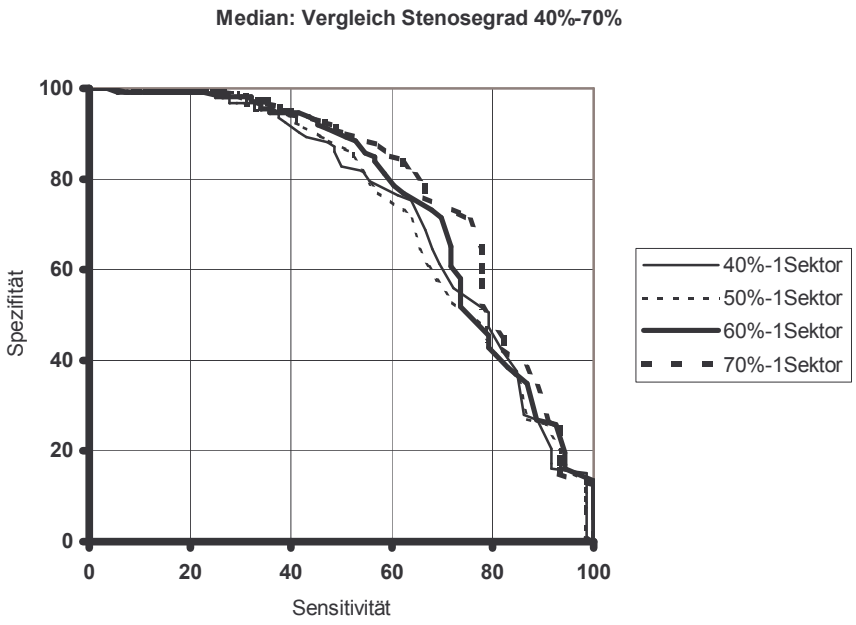


Abb. 5.9. ROC-Analyse des Median für Stenosen von 40% bis ≥ 70% im Vergleich bei jeweils optimaler Sektoranzahl im Bereich des RIVA

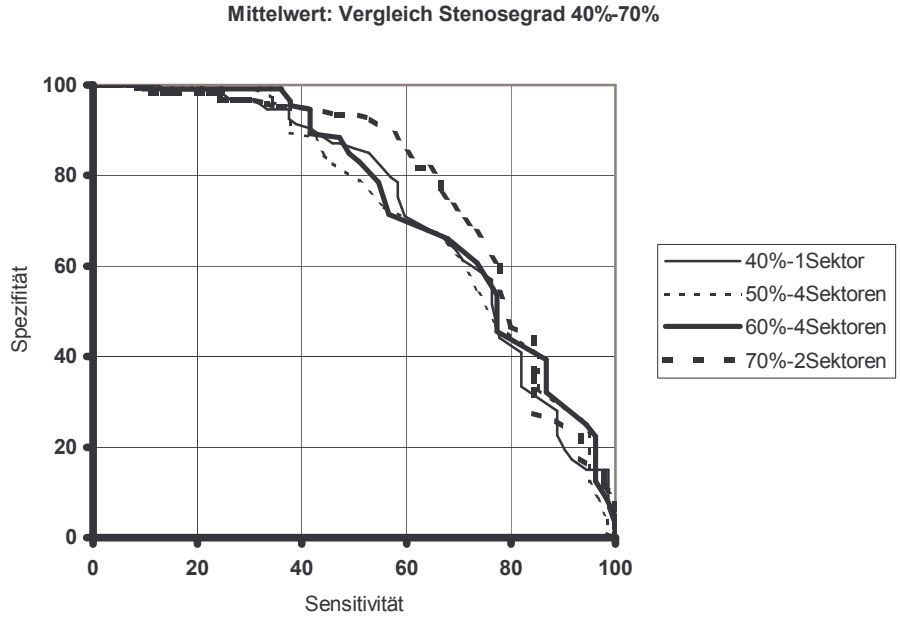


Abb. 5.10. ROC-Analyse des Mittelwert für Stenosen von 40% bis ≥ 70% im Vergleich bei jeweils optimaler Sektoranzahl im Bereich des RIVA

Für das RIVA-Gefäßgebiet lässt sich ebenfalls, wie für die Gesamtgefäßlokalisation mit steigender Sektoranzahl, keine stetige Zunahme

der Spezifität bei Abnahme der Sensitivität feststellen. Abbildung 5.11. und 5.12. zeigen diesen Aspekt für einen Stenosegrad von ≥ 70%. Bei einem Entscheidungskriterium für den Median von x = $N_{M(i)}$ -19 liegt die Sensitivität bei 73,3% und die Spezifität bei 72,5%, wenn in i = 1 Sektor pathologische Befunde ermittelt wurden. Für i = 4 Sektorregionen ergab sich eine Sensitivität von 71,1% und eine Spezifität von 73,3%. Die Entscheidungsschwelle lag bei x = $N_{M(i)}$ -8.

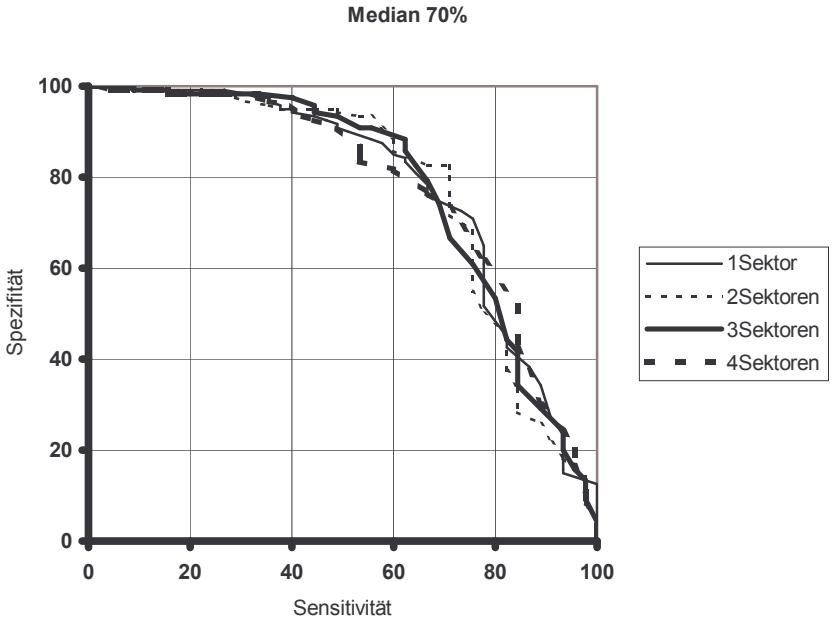


Abb. 5.11. ROC-Analyse des Median bei pathologischen Befunden in i = 1 bis 4 Sektorregionen für einen Stenosegrad ≥ 70% im Bereich des RIVA

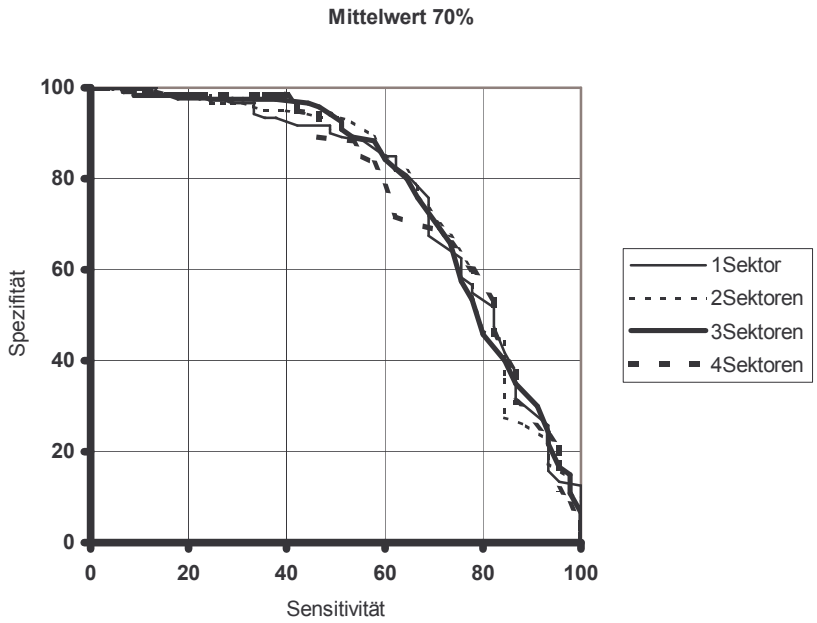


Abb. 5.12. ROC-Analyse des Mittelwert bei pathologischen Befunden in i = 1 bis 4 Sektorregionen für einen Stenosegrad ≥ 70% im Bereich des RIVA

5.2.2.2. RCX

Tabelle 5.6. betrachtet die Perfusionsdefekte im RCX-Gebiet.

Stenosegrad	Sektoren i	Median			Mittelwert		
		Offset	Sensitivität %	Spezifität %	Faktor für sd	Sensitivität %	Spezifität %
≥40%	1	-13	64,2	64,3	1,6	65,7	65,3
	2	-10	64,2	64,3	1,2	64,2	61,2
	3	-7	62,7	61,2	0,9	62,7	60,2
	4	-4	64,2	60,2	0,6	59,7	62,2
≥50%	1	-13	64,9	62,0	1,6	66,7	63,0
	2	-10	64,9	62,0	1,3	64,9	66,7
	3	-7	66,7	61,1	1,0	64,9	68,5
	4	-5	61,4	63,0	0,6	63,2	62,0
≥60%	1	-14	66,7	70,2	1,7	68,6	68,4
	2	-11	66,7	69,3	1,4	68,6	71,1
	3	-8	68,6	70,2	1,0	70,6	69,3
	4	-6	64,7	66,7	0,7	66,7	64,9
≥70%	1	-14	72,1	69,7	1,8	69,8	70,5
	2	-12	72,1	73,8	1,4	74,4	70,5
	3	-9	74,4	73,8	1,1	72,1	69,7
	4	-7	69,8	71,3	0,9	72,1	70,5

Der Median als auch der Mittelwert erreichten die höchsten Werte für Sensitivität und Spezifität im RCX-Gebiet, wenn die Entscheidungsschwelle ab der eine Koronarstenose als pathologisch galt, auf einen Stenosegrad ≥ 70% heraufgesetzt wurde (Abb. 5.15. und 5.16.). Es ergab sich mit i = 3 und einer Schwelle von x = $N_{M(i)}$ -9 eine Sensitivität von 74,4% und eine Spezifität von 73,8% (Abb. 5.13.). Der Mittelwert konnte mit dem Faktor 1,4 für die Standartabweichung eine Sensitivität von 74,4% bei einer Spezifität von 70,5% erreichen, wenn in i = 2 Sektoren eine verminderte relative Nuklidanreicherung zu finden war (Abb. 5.14.).

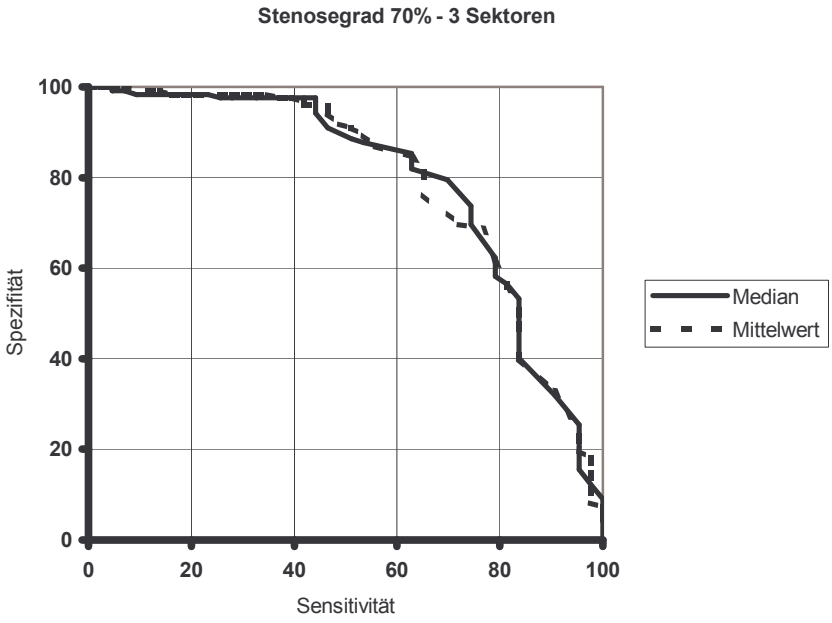


Abb. 5.13. ROC-Analyse für den optimalen Stenosegrad und die optimale Sektoranzahl des fehleroptimierten Median im Bereich des RCX

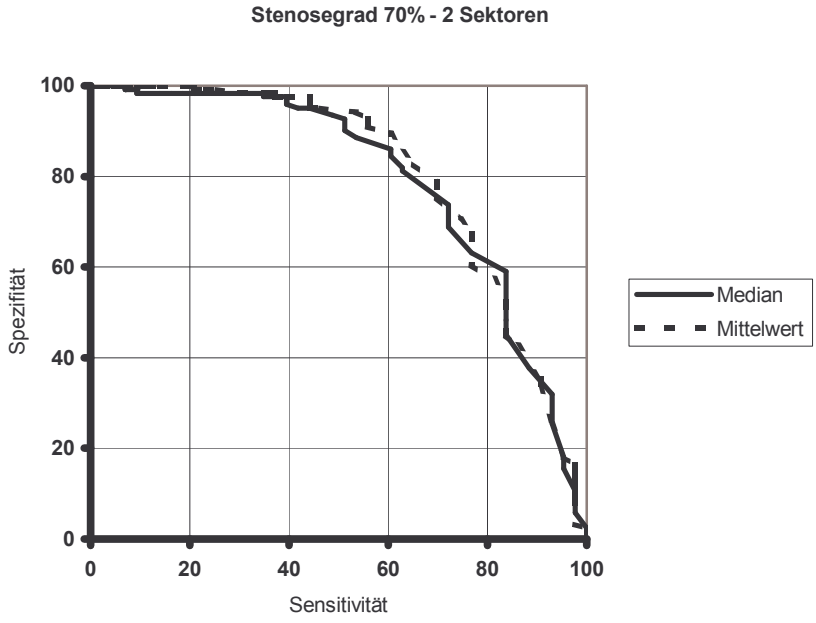


Abb. 5.14. ROC-Analyse für den optimalen Stenosegrad und die optimale Sektoranzahl des fehleroptimierten Mittelwert im Bereich des RCX

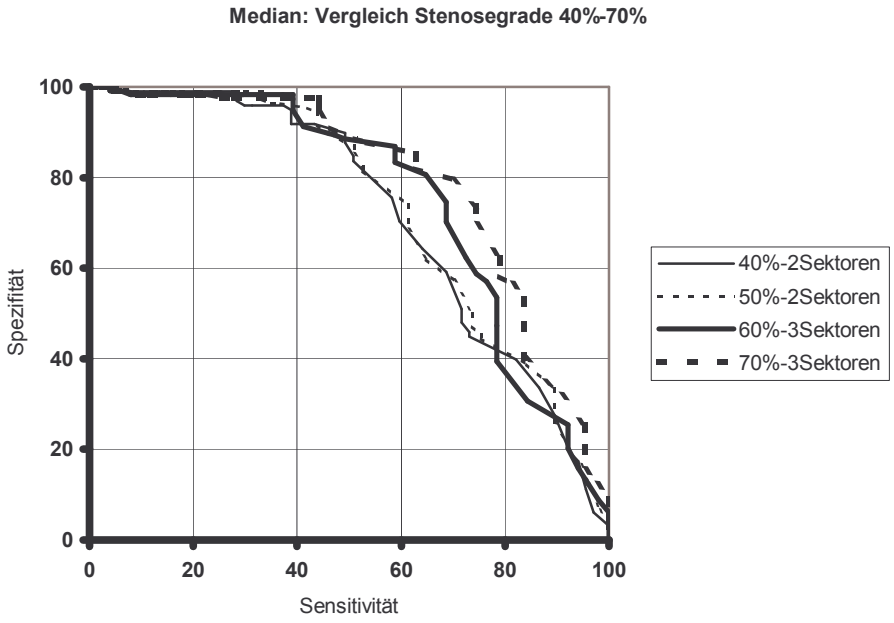


Abb. 5.15. ROC-Analyse des Median für Stenosen von 40% bis ≥ 70% im Vergleich bei jeweils optimaler Sektoranzahl im Bereich des RCX

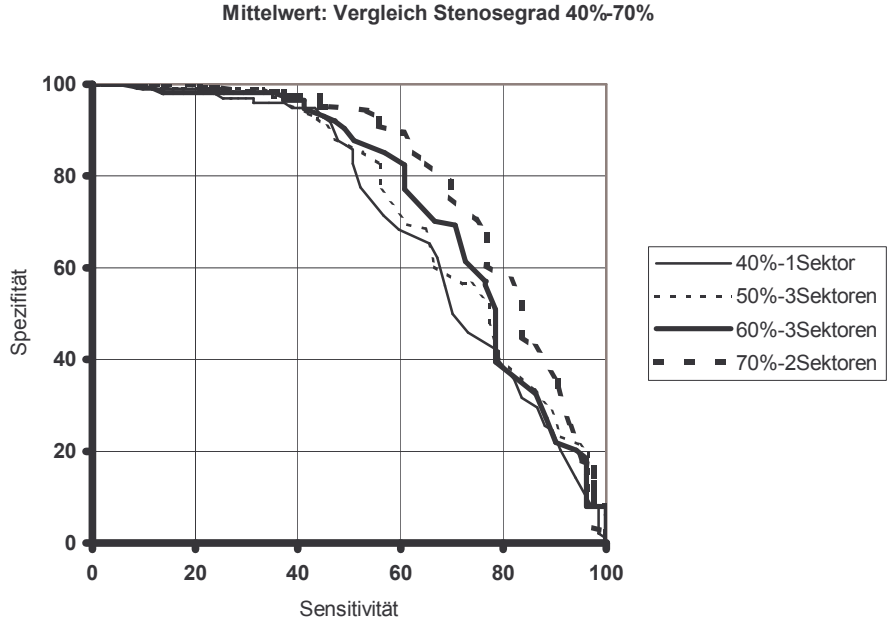


Abb. 5.16. ROC-Analyse des Mittelwert für Stenosen von 40% bis ≥ 70% im Vergleich bei jeweils optimaler Sektoranzahl im Bereich des RCX

5.2.2.3. RCA

Tabelle 5.7. betrachtet die Perfusionsdefekte im RCA-Gebiet.

Stenosegrad	Sektoren i	Median			Mittelwert		
		Offset	Sensitivität %	Spezifität %	Faktor für sd	Sensitivität %	Spezifität %
≥40%	1	-14	60,1	69,4	1,4	70,2	67,6
	2	-11	68,4	67,6	1,2	66,7	71,3
	3	-8	64,9	64,8	0,9	66,7	64,8
	4	-5	64,9	63,0	0,6	63,2	62,0
≥50%	1	-15	74,0	73,0	1,5	72,0	73,9
	2	-12	70,0	71,3	1,2	70,0	70,4
	3	-9	64,0	67,3	1,0	64,0	69,6
	4	-6	62,0	67,0	0,6	66,0	61,7
≥60%	1	-16	72,1	73,8	1,5	72,1	71,3
	2	-12	69,8	68,9	1,2	69,8	68,0
	3	-9	65,1	66,4	1,0	65,1	68,0
	4	-6	62,8	65,6	0,7	60,5	65,6
≥70%	1	-16	71,8	72,2	1,5	71,8	69,8
	2	-13	69,2	71,4	1,2	69,2	66,7
	3	-9	65,1	66,7	1,0	69,2	68,2
	4	-6	62,8	65,9	0,7	64,1	65,9

Sowohl für den Median als auch den Mittelwert wurde das beste Paar aus Sensitivität und Spezifität bei einem pathologischem Befund in einem Sektor (i = 1) für einen Stenosegrad ≥ 50% für einen Perfusionsdefekt im RCA-Gebiet gefunden. Für den Median war die optimale Entscheidungsschwelle $x = N_{M(i)} - 15$. Es ergab sich eine Sensitivität von 74% und eine Spezifität von 73%. Der Mittelwert erreichte mit dem Faktor 1,5 für die Standartabweichung eine Sensitivität von 72% bei einer Spezifität von 73,9% (Abb. 5.17.).

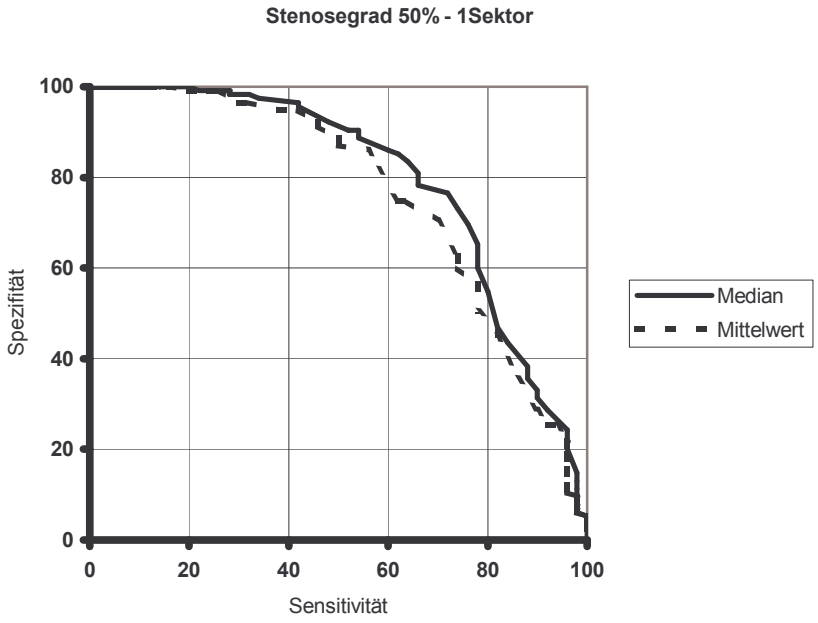


Abb. 5.17. ROC-Analyse für den optimalen Stenosegrad und die optimale Sektoranzahl des fehleroptimierten Median und Mittelwert im Bereich der RCA

Im Gegensatz zu den anderen Gefäßgebieten lässt sich im RCA-Gebiet durch einen ansteigenden Stenosegrad keine verbesserten Werte für die Sensitivität und Spezifität erzielen. So ist ein Sensitivität von 71,8% und eine Spezifität von 72,2% bzw. 69,8% für den Mittelwert zu verzeichnen, wenn ein Stenosegrad ≥ 70% als pathologisch eingestuft wurde.

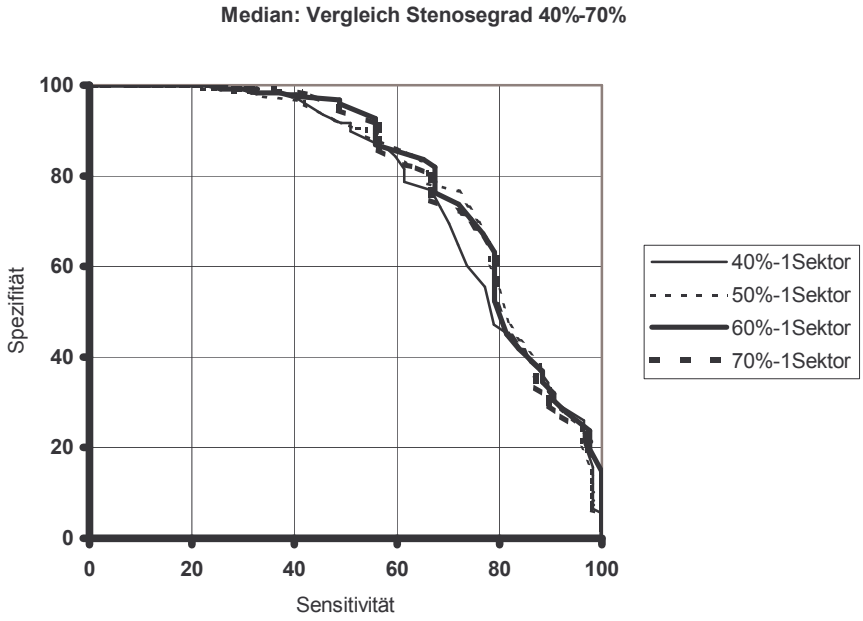


Abb. 5.18. ROC-Analyse des Median für Stenosen von 40% bis ≥ 70% im Vergleich bei jeweils optimalem Stenosegrad im Bereich des RCA

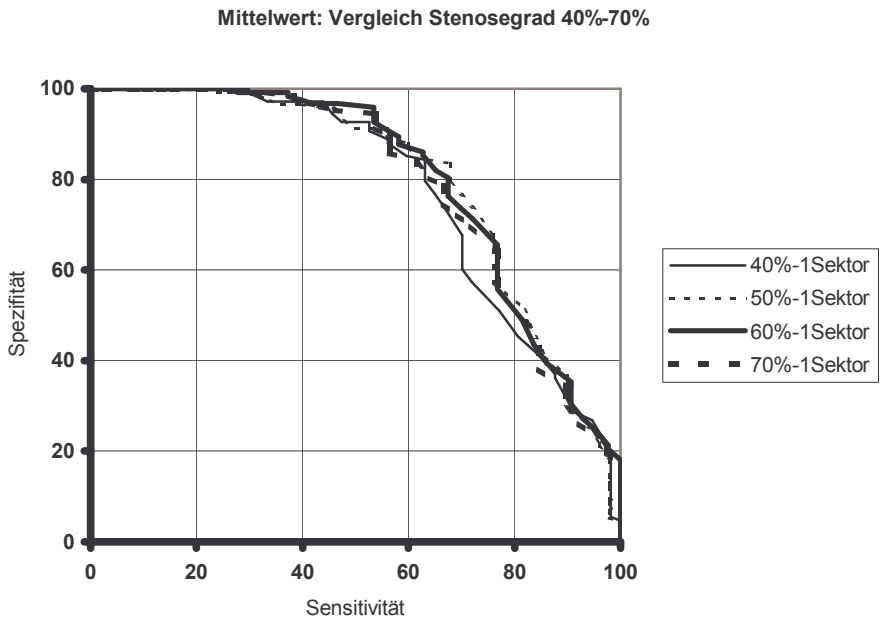


Abb. 5.19. ROC-Analyse des Mittelwert für Stenosen von 40% bis ≥ 70% im Vergleich bei jeweils optimalem Stenosegrad im Bereich des RCA

Im RCA-Gebiet lässt sich des weiteren der Trend beobachten, dass mit steigender Sektorzahl mit pathologischen Befunden die Sensitivität wie auch die Spezifität abnimmt. Die Abbildung 5.20. zeigt diesen Zusammenhang für den Median mit einem Stenosegrad ≥ 60%.

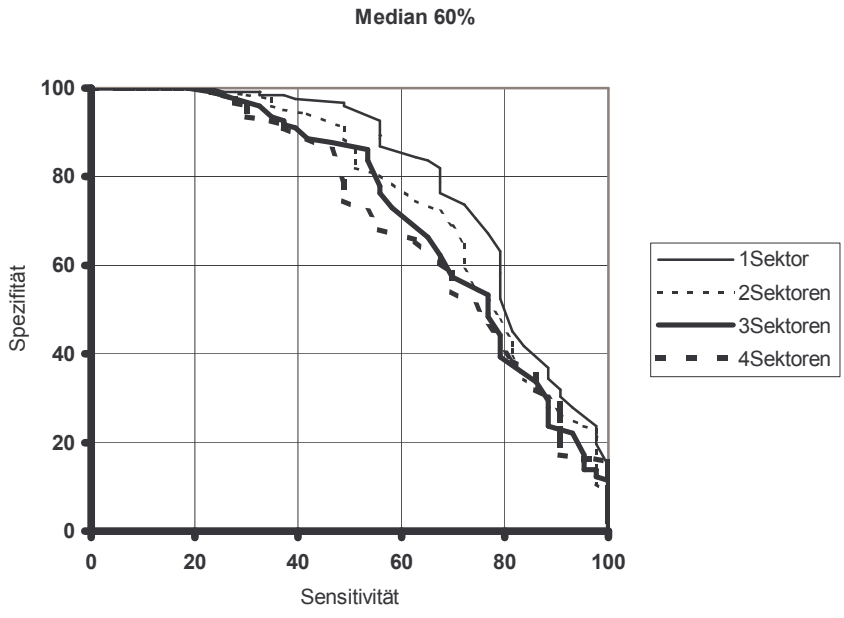


Abb. 5.20. Sensitivität und Spezifität abhängig von der Mindestanzahl an Sektoren mit einem pathologischem Befund (Stenosegrad ≥ 60%)

5.2.2.4. RCA-RCX

Tabelle 5.8. betrachtet die Perfusionsdefekte im RCA-RCX-Gebiet.

Stenosegrad	Sektoren i	Median			Mittelwert		
		Offset	Sensitivität %	Spezifität %	Faktor für sd	Sensitivität %	Spezifität %
≥40%	1	-6	66,7	69,1	1,7	65,5	66,7
	2	-2	65,5	69,1	1,4	63,1	61,7
	3	-1	65,5	66,7	1,1	67,9	64,2
	4	1	65,5	61,7	1,0	61,9	67,9
≥50%	1	-6	69,9	67,4	1,7	68,5	65,2
	2	-3	68,5	67,4	1,4	65,8	60,9
	3	-1	68,5	65,2	1,1	69,9	62,0
	4	0	63,0	68,5	1,0	65,8	67,4
≥60%	1	-6	71,2	65,7	1,8	66,7	68,7
	2	-2	66,7	69,7	1,4	66,7	59,6
	3	-1	63,6	68,7	1,2	62,1	68,7
	4	1	63,6	66,7	1,0	66,7	65,7
≥70%	1	-8	69,5	71,7	1,8	69,5	67,9
	2	-3	71,2	69,8	1,5	67,8	71,7
	3	-1	67,8	68,9	1,2	66,1	68,9
	4	0	67,8	67,0	1,1	67,8	67,9

Wie aus der Tabelle ersichtlich, wird mit einem Stenosegrad ≥ 70% sowohl für den Median als auch dem Mittelwert die optimale Entscheidungsschwelle mit den höchsten Werten für die Sensitivität und die Spezifität erreicht. Es waren dabei in i = 2 Sektoren pathologische Befunde zu finden. Es ergab sich für den Median bei einem Offset von -3 eine Sensitivität von 71,2% und Spezifität von 69,8%. Entsprechend erreichte der Mittelwert mit dem Faktor 1,5 für die Standartabweichung eine Sensitivität von 67,8% und eine Spezifität von 71,1% (Abb. 5.21.).

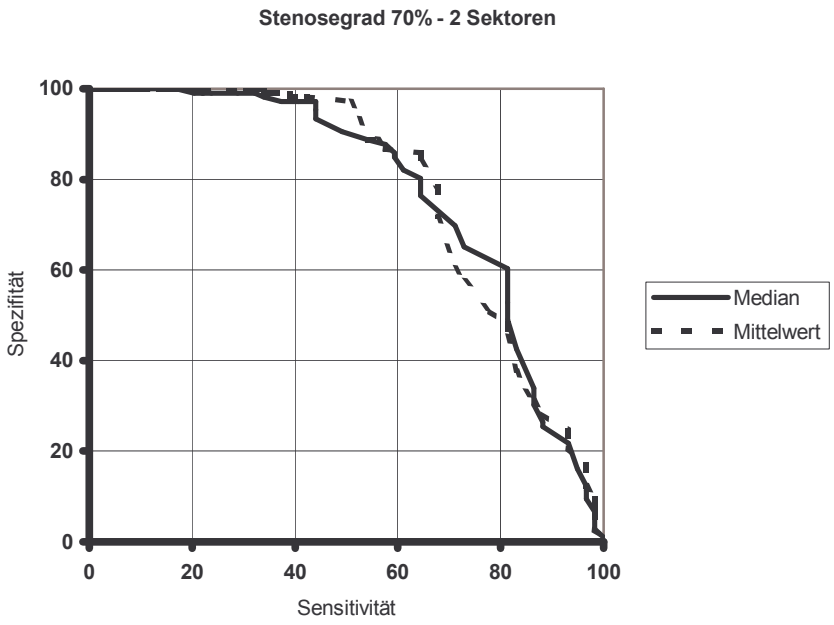


Abb. 5.21. ROC-Analyse für den optimalen Stenosegrad und die optimale Sektoranzahl des fehleroptimierten Median und Mittelwert im Bereich der RCA-RCX

Indem die Grenze, ab der eine Koronarstenose als pathologisch eingestuft wurde, im kombiniertem RCA-RCX-Gebiet erhöht wird, kommt es bei unterschiedlichen Entscheidungsschwellen zu einer verbesserten Sensitivität und Spezifität. Während bei einem Stenosegrad ≥ 40% mit der Schwelle $x = N_{M(i)} -2$ die Sensitivität bei 66,7% und die Spezifität bei 69,1% lag, konnte bei einem Entscheidungskriterium für einen pathologischen Befund von einer relativen Aktivitätsanreicherung $< x = N_{M(i)} -3$ in 2 Sektoren die Sensitivität auf 71,2% und die Spezifität auf 69,8% erhöht werden, wenn als Stenosegrenzwert 70% gewählt wurde (Abb. 5.22.).

Auch für die aus den Mittelwerten der relativen Nuklidanreicherung errechneten Entscheidungsschwellen z ergeben sich je nach Stenosegrad unterschiedliche Werte mit denen die höchste fehleroptimierte Sensitivität/Spezifität erreicht wird. Ebenfalls lässt sich beobachten, dass mit zunehmendem Stenosegrad die Sensitivität zunimmt. Bei Stenosegrade ≥ 40% und einer Sektorregion mit einer relativen Nuklidanreicherung $< z = N_{MW(i)}$ x1,7 wurde eine Sensitivität von 65,5% und eine Spezifität von 66,7% erreicht. Für einen Stenosegrad ≥ 70% lag die optimale Entscheidungsschwelle bei einem pathologischen Befund in 2 Sektorregionen bei $z = N_{MW(i)}$ x1,5. Die Sensitivität betrug 67,8%, die Spezifität 71,7% (Abb. 5.23.).

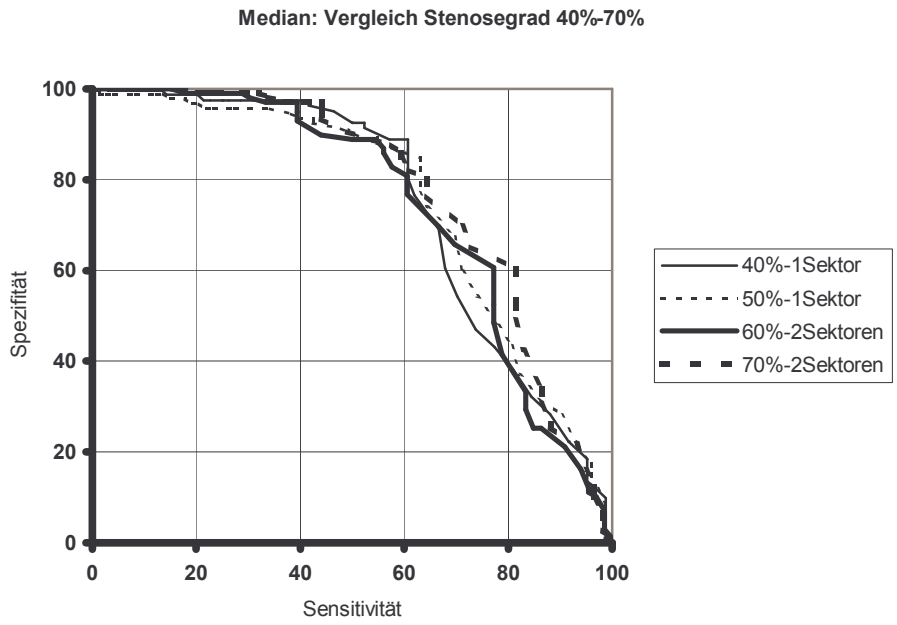


Abb. 5.22. ROC-Analyse des Median für Stenosen von 40% bis ≥ 70% im Vergleich bei jeweils optimaler Sektoranzahl im Bereich des RCA-RCX

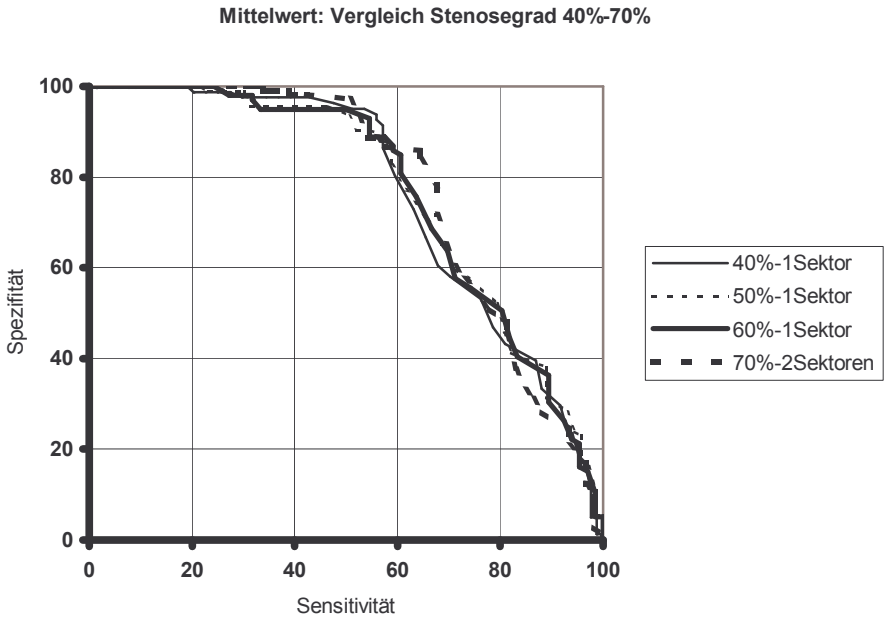


Abb. 5.23. ROC-Analyse des Mittelwert für Stenosen von 40% bis ≥ 70% im Vergleich bei jeweils optimaler Sektoranzahl im Bereich des RCA-RCX

5.2.3. Vergleich der Hauptgefäßprovinzen

Im Vergleich der einzelnen Gefäßgebiete untereinander ergeben sich unterschiedlich hohe Werte für die Sensitivität und Spezifität. Die Tabelle 5.9. listet die einzelnen Gefäßregionen mit den höchsten erzielten Werten, abhängig von Stenosegrad und Sektoranzahl, auf. Gegenübergestellt ist die Gesamt-Sensitivität mit 74,3% für den Median bzw. 73% für den Mittelwert. 72,5% ist für die Gesamtspezifität des Median zu erreichen, während die Spezifität des Mittelwertes 75,8% ergibt.

Gefäße	Stenose	i	Median			i	Mittelwert		
			Offset	Sensitivität %	Spezifität %		Faktor für sd	Sensitivität %	Spezifität %
Gesamt	≥ 70%	2	-16	74,3	72,5	2	1,7	73,0	75,8
RIVA	≥ 70%	1	-19	73,3	72,5	2	1,3	71,1	70,0
RCX	≥ 70%	3	-9	74,4	73,8	2	1,4	74,4	70,5
RCA	≥ 50%	1	-15	74,0	73,0	1	1,5	72,0	73,9
RCA-RCX	≥ 70%	2	-3	71,2	69,8	2	1,5	67,8	71,7

Tab. 5.9. Sensitivität und Spezifität der quantitativen Befundung für die Hauptgefäßprovinzen mit den Werten für die optimale Entscheidungsschwelle, abhängig von der Anzahl an Sektoren i und dem Stenosegrad

Wenn für einen pathologischen Befund die relative Aktivitätsanreicherung in mindestens einem Sektor (i = 1) unterhalb der Schwelle x liegen sollte, wurde für das RIVA-Gebiet bei der Entscheidungsschwelle $x = N_{M(i)} -19$ eine Sensitivität von 73,3% und eine Spezifität von 72,5% erzielt. Für das RCX-Gebiet lagen die entsprechenden Werte mit einer Entscheidungsschwelle von $x = N_{M(i)} -9$ bei 74,4% und 73,8% und für das RCA-Gebiet mit einer Entscheidungsschwelle von $x = N_{M(i)} -15$ bei 74% und 73%. In dem zusammengefasstem RCA-RCX-Gebiet wurde eine Sensitivität von 71,2% bei einer Spezifität von 69,8% ermittelt. $X = N_{M(i)} -3$ war die Entscheidungsschwelle. Die Abbildung 5.24. zeigt die minimale Überlegenheit des RCX-Gebietes gegenüber den anderen Hauptgefäßprovinzen bezüglich der Sensitivität und Spezifität für den Median. Beim Mittelwert wurde für die RIVA-Region eine Sensitivität von 71,1% und eine Spezifität von 70% gefunden, wenn in 2 Sektoren (i = 2) die Nuklidanreicherung unterhalb einer Schwelle von $z = N_{MW(i)} x1,3$ lag.

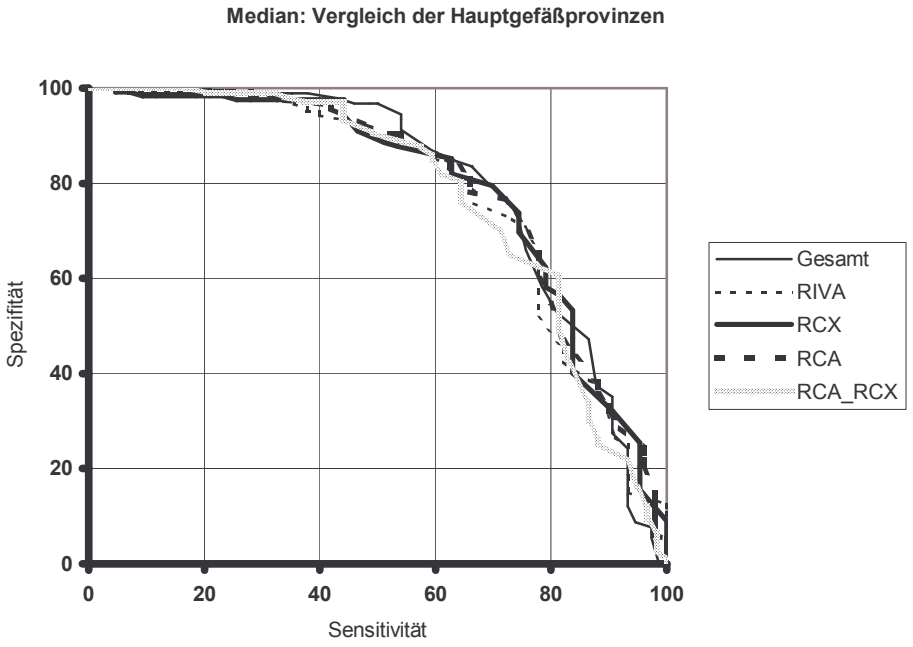


Abb. 5.24. ROC-Analyse des Median für die Hauptgefäßprovinzen bei optimaler Sektoranzahl und Stenosegrad

Für die RCX- bzw. RCA-Region wurde eine Sensitivität von 74,4% bei einer Spezifität von 70,5% (Schwelle z = $N_{MW(i)}$ x1,4) bzw. eine Sensitivität von 72% bei einer Spezifität von 73,9% (Schwelle z = $N_{MW(i)}$ x1,5) erreicht. Im gesamten RCA-RCX-Versorgungsbereich lag die Sensitivität bei 67,8% und die Spezifität bei 71,7%. Als Entscheidungsschwelle galt z = $N_{MW(i)}$ x1,5 (Abb. 5.25.).

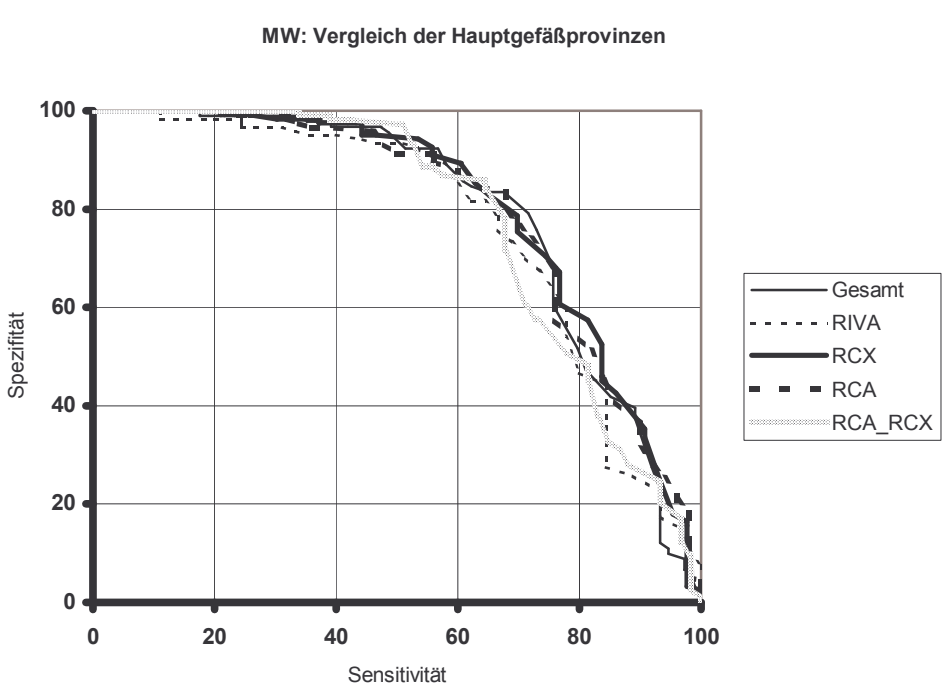


Abb. 5.25. ROC-Analyse des Mittelwert für die Hauptgefäßprovinzen bei optimaler Sektoranzahl und Stenosegrad

5.2.4. Hochsensitive Entscheidungsschwelle

Wird im Rahmen der ROC-Analyse die fehleroptimierte Entscheidungsschwelle durch eine hochsensitive Schwelle ausgetauscht, ergeben sich die nachfolgenden Ergebnisse. Tabelle 5.10. zeigt die Gesamt-Spezifität von Median und Mittelwert, wenn die Entscheidungsschwelle bei einer Sensitivität von rund 95% liegt.

Stenosegrad	Sektoren i	Median			Mittelwert		
		Offset	Sensitivität %	Spezifität %	Faktor für sd	Sensitivität %	Spezifität %
≥40%	1	-6	95,8	10,0	0,7	95,8	12,9
	2	-4	95,8	11,4	0,5	94,7	12,9
	3	-4	95,8	15,7	0,4	94,7	14,3
	4	-2	95,8	14,3	0,2	95,8	14,3
≥50%	1	-6	95,3	8,8	0,7	95,3	11,3
	2	-4	95,3	10,0	0,5	95,3	12,5
	3	-4	95,3	13,6	0,4	95,3	13,6
	4	-2	95,3	12,5	0,3	94,1	13,6
≥60%	1	-6	94,9	8,1	0,7	94,9	10,5
	2	-4	94,9	9,3	0,5	94,9	11,6
	3	-4	94,9	12,8	0,4	94,9	12,8
	4	-2	94,9	11,6	0,2	96,2	12,8
≥70%	1	-8	94,6	14,3	0,9	94,6	17,6
	2	-4	94,6	8,8	0,5	94,6	11,0
	3	-4	94,6	12,1	0,4	94,6	12,1
	4	-3	94,6	15,4	0,4	94,6	20,9

Tab. 5.10. Spezifität von hochsensitivem Median und hochsensitiven Mittelwert abhängig von der Mindestanzahl an Sektoren mit einem pathologischem Befund und dem Stenosegrad

Der Median als auch der Mittelwert erreichten die höchsten Spezifitäten von 15,4% bzw. 20,9% bei einer 95%igen Sensitivität, wenn der Stenosegrad auf ≥ 70% heraufgesetzt wurde.

Für die einzelnen Gefäßgebiete (RIVA, RCX, RCA, RCA-RCX) ergeben sich die folgenden hochsensitiven Entscheidungsschwellen für einen Stenosegrad ≥ 50% in mindestens einem Sektor mit pathologischem Befund:

5.2.4.1. RIVA

Im RIVA-Gebiet wird bei einem Stenosegrad ≥ 50% für den Median mit der Schwelle $x = N_{M(i)} - 6$ eine 93,4%ige Sensitivität bei einer Spezifität von 17,3% erreicht. Für den Mittelwert ergibt sich die hochsensitive Schwelle bei $z = N_{MW(i)} \times 0{,}4$ (Tab. 5.11.).

Stenosegrad	Sektoren i	Median			Mittelwert		
		Offset	Sensitivität %	Spezifität %	Faktor für sd	Sensitivität %	Spezifität %
≥50%	1	-6	93,4	17,3	0,4	95,1	14,4
	2	-3	93,4	20,2	0,2	93,4	19,2

Tab. 5.11. Sensitivität und Spezifität bei hochsensitiver Entscheidungsschwelle für den Bereich des RIVA-Gebiets

5.2.4.2. RCX

Die hochsensitiven Entscheidungsschwellen des RCX ergeben sich für den Median und Mittelwert bei $x = N_{M(i)} - 3$ bzw. $z = N_{MW(i)} \times 0{,}3$ (Tab. 5.12.).

Stenosegrad	Sektoren i	Median			Mittelwert		
		Offset	Sensitivität %	Spezifität %	Faktor für sd	Sensitivität %	Spezifität %
≥50%	1	-3	94,7	19,4	0,3	94,7	13,9
	2	0	94,7	16,7	0,1	94,7	16,7

Tab. 5.12. Sensitivität und Spezifität bei hochsensitiver Entscheidungsschwelle für den Bereich des RCX-Gebiets

5.2.4.3. RCA

Mit einer 96 bzw. 94%igen Sensitivität kann bei einer Nuklidanreicherung < $x = N_{M(i)} - 3$ für den Median und < $z = N_{MW(i)} \times 0{,}4$ in einem Sektor von einem pathologischen Befund ausgegangen werden (Tab. 5.13.).

Stenosegrad	Sektoren i	Median			Mittelwert		
		Offset	Sensitivität %	Spezifität %	Faktor für sd	Sensitivität %	Spezifität %
≥50%	1	-3	96,0	24,4	0,4	94,0	25,2
	2	0	94,0	24,4	0,1	94,0	25,2

Tab. 5.13. Sensitivität und Spezifität bei hochsensitiver Entscheidungsschwelle für den Bereich des RCA-Gebiets

5.2.4.4. RCA-RCX

Im Bereich des RCA-RCX-Gebiets ergeben sich die in Tabelle 5.14. dargestellten hochsensitiven Entscheidungsschwellen bei einem Offset von –6 und einem Faktor für die Standartabweichung von 0,8.

Stenosegrad	Sektoren i	Median			Mittelwert		
		Offset	Sensitivität %	Spezifität %	Faktor für sd	Sensitivität %	Spezifität %
≥50%	1	-6	95,9	17,4	0,8	94,5	23,9
	2	-3	94,5	17,4	0,3	95,9	18,5

Tab. 5.14. Sensitivität und Spezifität bei hochsensitiver Entscheidungsschwelle für den Bereich des RCA-RCX-Gebiets

6. Arbeitsanweisung für die Myokardszintigraphie mit der E.CAM Kamera

Mit Hilfe der in dieser Arbeit errechneten Ergebnisse der ROC-Analysen (siehe 5.) wurden für die Myokardszintigraphie mittels der E.CAM Gammakamera die jeweils optimalen Trennschwellen für die klinische Routine ermittelt.

6.1. Fehleroptimierte Entscheidungsschwellen

Für die diagnostische Fragestellung einer KHK ist es dabei sinnvoll, die Wahl einer Entscheidungsschwelle so zu treffen, dass die Raten der falsch-positiven und falsch-negativen Befunde und somit die Fehler erster und zweiter Art annährend gleich groß sind (= fehleroptimierte Entscheidungsschwelle).
Aus den Medianen $N_{M(i)}$ der relativen Nuklidanreicherung der Referenzgruppe (N) wurde eine Entscheidungsschwelle x berechnet und in 1,0-Schritten von $x = N_{M(i)} -100$ bis $x = N_{M(i)} +100$ variiert. Da in der Literatur nahezu durchweg ein Stenosegrad ≥ 50% als signifikant angesehen wird, erfolgte die Berechnung der fehleroptimierten Entscheidungsschwelle für Koronarstenosen ≥ 50%. Die besten Werte für die Sensitivität und Spezifität ergeben sich bei einem Offset von –18 (Tab. 5.2.). Bei einer relativen Nuklidanreicherung $< x = N_{M(i)} -18$ in einem Sektor, ist von einem pathologischem Befund auszugehen. Die Abbildung 6.1.a gibt für den Median die relative Aktivitätsanreicherung x für jeden Sektor an. Entsprechend wurde für den Mittelwert der Faktor der Standartabweichung sd in 0,1-Schritten von –10 bis +10 verändert. So ergibt sich die Entscheidungsschwelle z für den Mittelwert mit $z = N_{MW(i)}$ x Faktor sd. Die ROC-Analyse ergab mit dem Faktor 1,4 für die Standartabweichung (Tab. 5.3.) die in Abbildung 6.1.b aufgeführten relativen Aktivitätsanreicherungen z, unter denen der Sektor als pathologisch befundet werden sollte.

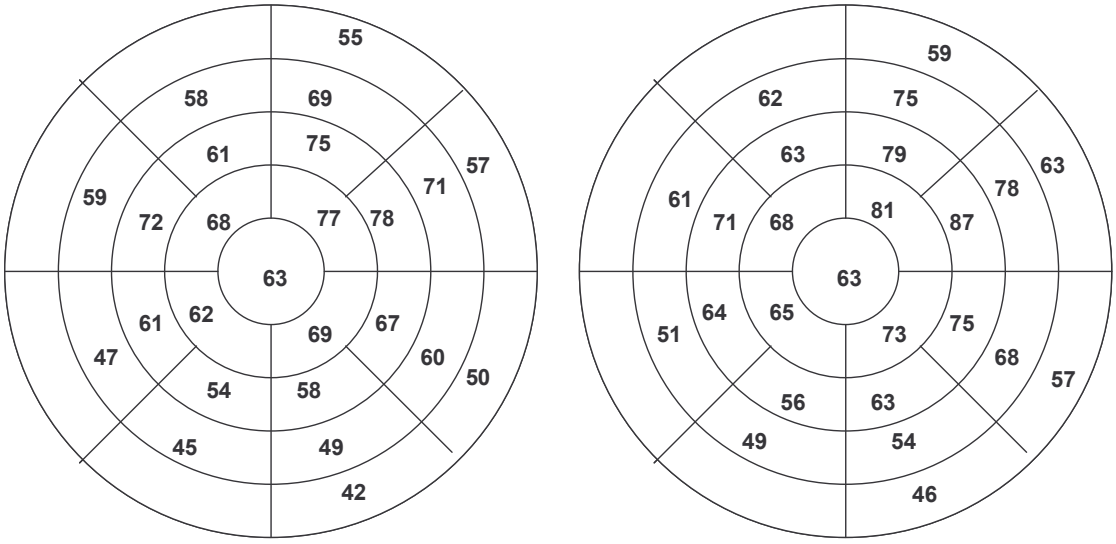


Abb. 6.1.a und b Durch die ROC-Analyse ermittelten fehleroptimierten Entscheidungsschwellen für den Median (a) und Mittelwert (b)
(Stenosegrad ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i = 1)

6.2. Hochsensitive Entscheidungsschwellen

Je nach Fragestellung lassen sich auch hochsensitive Entscheidungsschwellen bestimmen. In der vorliegenden Arbeit wurde für Fragestellungen bei Patienten mit bekannter KHK eine Arbeitsanweisung für Entscheidungsschwellen bei einer 95%igen Sensitivität erarbeitet. Die Berechnung der hochsensitiven Entscheidungsschwelle stützt sich ebenfalls auf einen Stenosegrad von 50%, da ab diesem von einer signifikanten Stenose mit hämodynamischen Auswirkungen ausgegangen werden kann. Bei einer relativen Nuklidanreicherung $< x = N_{M(i)} -4$ in drei Sektoren kann mit einer Sensitivität von 95,3% und einer Spezifität von 13,6% von einem pathologischen Befund ausgegangen werden. Für den Mittelwert lassen sich mit dem Faktor 0,4 die gleichen Werte für Sensitivität und Spezifität erreichen (Tab. 5.10.). Nachfolgend ergeben sich aus den Abbildungen 6.2.a und b die Aktivitätsanreicherungen, ab der die Sektoren als pathologisch befundet werden sollten, wenn es darum geht, den Koronarstatus von Patienten mit bekannter KHK zu beurteilen.

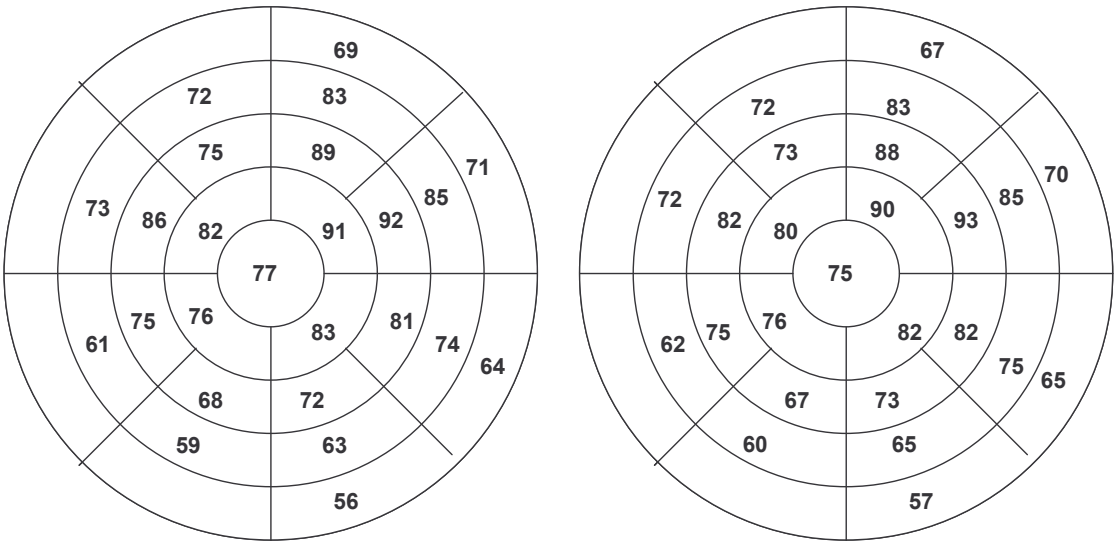


Abb. 6.2.a und b Durch die ROC-Analyse ermittelten hochsensitiven Entscheidungsschwellen für den Median (a) und Mittelwert (b)
(Stenosegrad ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i = 1)

Soll der Koronarstatus von Patienten mit Zustand nach therapeutischen Interventionen, wie PTCA und ACB, untersucht werden, sind die folgenden hochsensitiven Entscheidungsschwellen (siehe Abb. 6.3.-6.) anzuwenden. Sie ermöglichen Re-Stenosen in den einzelnen Gefäßprovinzen mit einer 95%igen Sensitivität zu detektieren.

6.2.1. RIVA

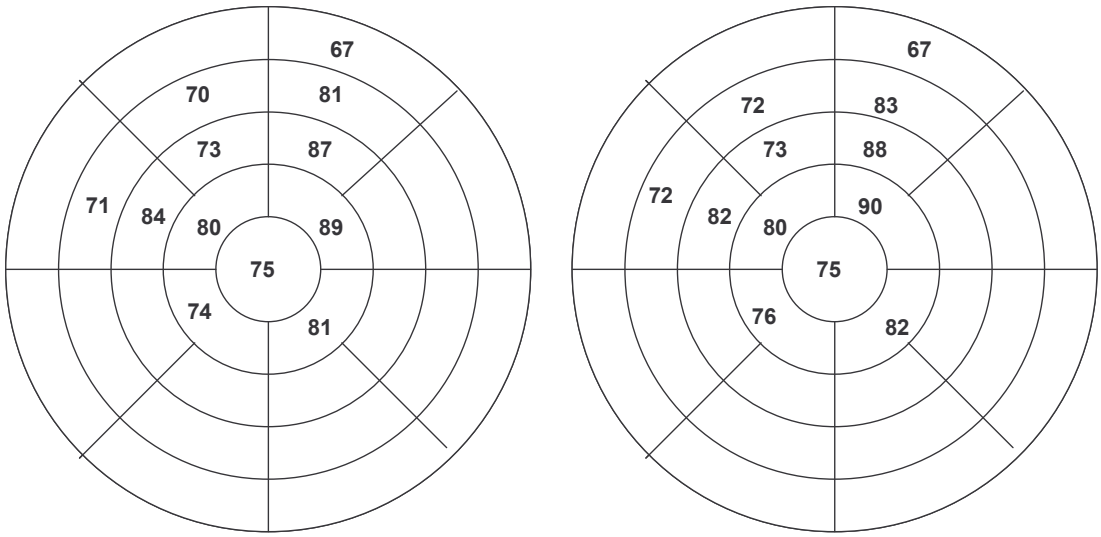


Abb. 6.3.a und b Durch die ROC-Analyse ermittelten hochsensitiven Entscheidungsschwellen für den Median (a) und Mittelwert (b) im Bereich des RIVA-Gebiets
(Stenosegrad ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i = 1)

6.2.2. RCX

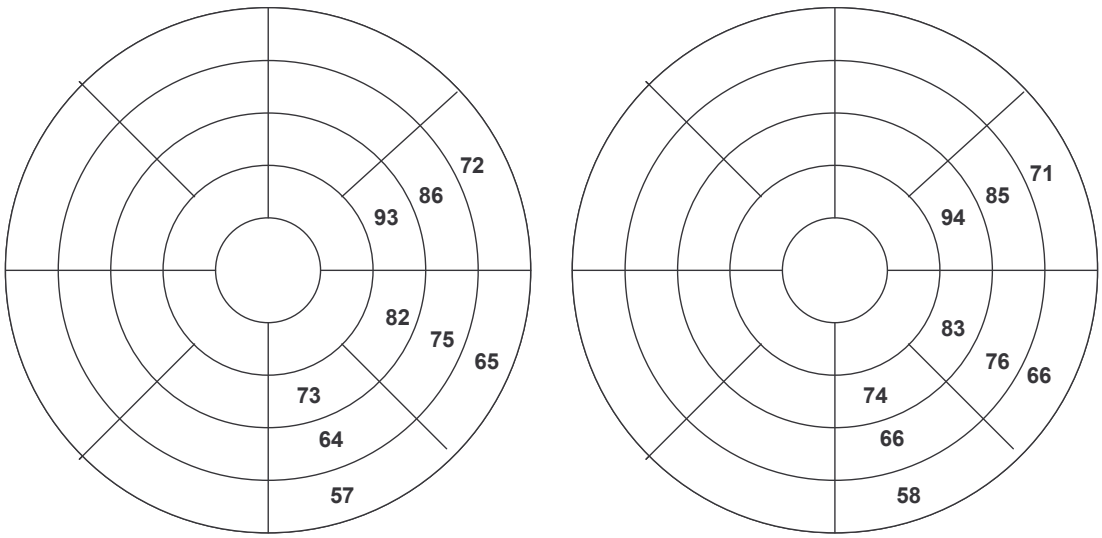


Abb. 6.4.a und b Durch die ROC-Analyse ermittelten hochsensitiven Entscheidungsschwellen für den Median (a) und Mittelwert (b) im Bereich des RCX-Gebiets
(Stenosegrad ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i = 1)

6.2.3. RCA

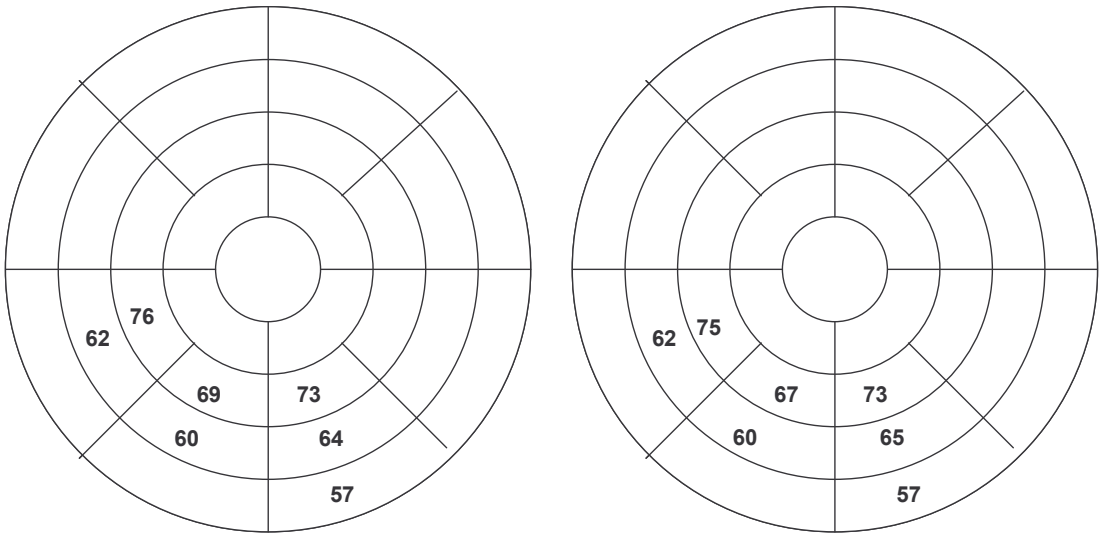


Abb. 6.5.a und b Durch die ROC-Analyse ermittelten hochsensitiven Entscheidungsschwellen für den Median (a) und Mittelwert (b) im Bereich des RCA-Gebiets
(Stenosegrad ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i = 1)

6.2.4. RCA-RCX

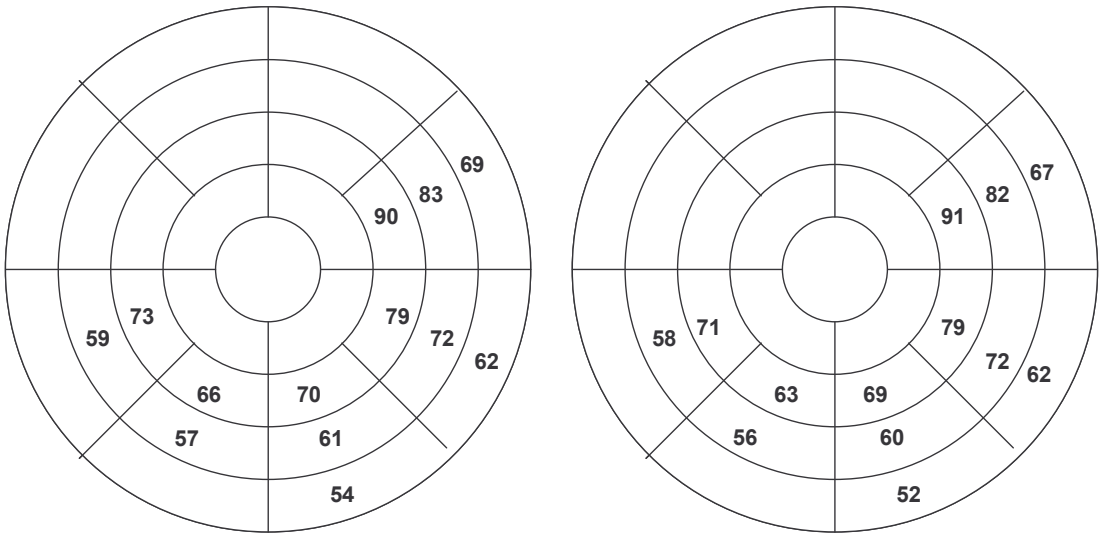


Abb. 6.6.a und b Durch die ROC-Analyse ermittelten hochsensitiven Entscheidungsschwellen für den Median (a) und Mittelwert (b) im Bereich des RCA-RCX-Gebiets
(Stenosegrad ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i = 1)

7. Diskussion

Die Myokardszintigraphie mit dem Radiopharmakon ^{99m}Tc-Sestamibi hat sich langjährig als nicht invasives Verfahren in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit etabliert (Llaurado et al. 2001). Nachdem mit Hilfe der SPECT-Technik in den 80er Jahren sowohl die Bildqualität als auch die Kontrastauflösung im Vergleich zu planaren Aufnahmen verbessert werden konnte (Ritchie et al.1982, Büll et al. 1983), werden heutzutage quantitative Verfahren entwickelt, die eine übersichtliche Darstellungsform der dreidimensionalen Bilder und möglichst objektive Beurteilungskriterien für die Diagnose einer KHK und deren Ausmaß ermöglichen.

7.1. Validierung der Methode

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

Eine grundsätzliche Problematik jeder Validierung besteht darin, dass der wahre Zustand, der durch die Methode beschrieben werden soll, nicht bekannt ist. Auch eine Referenzmethode wird nur mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit den wahren Zustand reflektieren.

Die Koronarangiographie gestattet Aussagen über die makroskopische Gefäßpathoanatomie (Strauer 1981). Während die Koronarangiographie eine hervorragende morphologische Darstellung der koronaren Herzerkrankung erlaubt, ist eine Aussage bezüglich der hämodynamischen Auswirkung auf die myokardiale Blutversorgung nur eingeschränkt zu treffen (Gould 1974). Wird die KHK als eine ausschließlich durch arteriosklerotische Veränderungen der Koronararterien hervorgerufene Erkrankung gesehen, ist die Angiographie eine Methode, die mit hoher Wahrscheinlichkeit den wahren Zustand, die Koronarsklerose, erfasst. Wird die KHK aber als eine Herzerkrankung unterschiedlicher Ätiologie mit dem gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus der Koronarinsuffizienz definiert, müssen ursächlich Faktoren berücksichtigt werden, die einerseits zu einem erhöhten Sauerstoffbedarf und

andererseits zu einem verminderten Sauerstoffangebot führen. Die Durchführung einer Koronarangiographie als Goldstandart ist für die Diagnose einer KHK limitiert, da sie nur die Silhouette des Lumens der Arterien darstellt (Elhendy et al. 2000). Jedoch ermöglichen nuklearmedizinische Techniken wie die Single-Photonen-Emmisions-Computertomographie oder die Positronen-Emmisions-Computertomographie durch die Injektion radioaktiver Tracer eine Beurteilung der myokardialen Durchblutung (Maddahi et al. 1996). Eine signifikante Koronarstenose, sei es dass sie durch eine abnormale koronare Vasoreaktivität oder durch eine obstruktive koronare Herzkrankheit (KHK) bedingt ist, führt zu einer regional verminderten Aufnahme des Radiopharmazeutikums und zwar im poststenotischem Versorgungsgebiet (Leitlinien zur Myokard-Perfusions-Szintigraphie, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V.). Eine Koronarinsuffizienz durch Mikrozirkulations-störungen, z.B. auf Grund einer hypertensiven oder diabetischen Mikroangiopathie, kann daher Defekte im Szintigramm ohne angiographisch fassbare Alteration der Koronargefäße zur Folge haben (Strauer 1981). In solchen Fällen lässt das Myokardszintigramm eine bessere Aussage über den wahren Zustand, die Koronarinsuffizienz, zu als das Koronarangiogramm. Bei der Validierung würde ein pathologisches Szintigramm ungerechtfertigt als falsch-positiv eingestuft werden.

Die Bestimmung von Referenzwerten ist ein weiteres Problem aller quantifizierenden Methoden. Die Referenzwerte für die Myokard-SPECT müssen an Herzgesunden ermittelt werden. Es stellt sich die Frage, welche Kriterien bei der Auswahl einer Referenzgruppe berücksichtigt werden sollen (Van Train et al. 1982).

Von Rozanski et al. (1984) wurden verschiedene Populationen für die Bestimmung von Referenzwerten vorgeschlagen: Ein Normalkollektiv aus jungen asymptomatischen Freiwilligen stellt nur eine scheinbar optimale Referenzgruppe dar. Durch altersentsprechende Veränderungen würde jeder herzgesunde 70-Jährige als pathologisch eingestuft werden, da er nicht die Normkriterien einer solchen Gruppe erfüllen könnte.

Eine Alternative stellt eine Referenzgruppe aus Patienten mit einer geringen Wahrscheinlichkeit (z.B. <5%) für das Vorliegen einer KHK dar (Rozanski et al.1984, Büll et al. 1990). Die Wahrscheinlichkeit lässt sich mit Hilfe des Bays`schen Theorems aus verschiedenen Patientendaten wie Alter, Geschlecht,

klinischer Symptomatik und dem EKG-Befund ermitteln (Diamond et al. 1979, Amanullah et al. 1997). Da sich solch eine Referenzgruppe aus überwiesenen Patienten zusammensetzt, wäre sie hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung mit den zu testenden Patienten vergleichbar. Die Indikation für eine Myokardszintigraphie wird streng gestellt, was eine hohe Vorselektion der zugewiesenen Patienten zur Folge hat. Es ist daher schwierig, aus einem Untersuchungsgut mit hoher Prävalenz für eine ischämische Herzerkrankung Patienten herauszufinden, die eine geringere Wahrscheinlichkeit als 5% (Van Train et al. 1990) für das Vorliegen dieser Erkrankung haben.

Andere Autoren (Verzijlbergen et al. 1996, Acampa et al. 1998, Yao et al. 2000) verwenden das Kriterium eines normalen Koronarangiogramms bei der Zusammenstellung ihrer Referenzgruppe. Die grundsätzliche Problematik besteht im klinischen Diagnoseprozess, der zur Überweisung einer Koronarangiographie führt. Bei normalen Myokardszintigramm wird nur dann eine Koronarangiographie durchgeführt, wenn aufgrund der klinischen Symptomatik oder eines anderen positiven Tests (z.B. EKG) ein hoher Verdacht für das Vorliegen einer ischämischen Herzerkrankung besteht. In solch einer Patientengruppe lassen sich Herzerkrankungen, wie z.B. Myokarditiden oder Kardiomyopathien, die kein angiographisches Korrelat haben, nicht mit Sicherheit ausschließen.

In dieser Arbeit wurde die Gruppe zur Ermittlung der Referenzwerte aus Patienten zusammengestellt, die koronarangiographisch keine KHK hatten. Um weitere Herzerkrankungen weitgehend auszuschließen, wurde außerdem eine Ejektionsfraktion > 60% als weiteres Kriterium für die herzgesunden Patienten gefordert. Dennoch war eine Herzerkrankung bei den Patienten der Referenzgruppe nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen. Sinnvoll ist daher die Angabe der Referenzwerte als Mediane, weil diese unempfindlicher gegenüber Verzerrungen durch extrem abweichende Werte sind. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Berechnung der Sensitivitäten und Spezifitäten sowohl für die Medianwerte der Aktivitätsanreicherung der Referenzgruppe als auch für die Mittelwerte.

Der Einfluss unterschiedlicher Referenzgruppen wurde von Van Train et al. 1982 untersucht: Sie ermittelten eine Sensitivität für die Diagnose einer KHK von 82%, wenn sie die Referenzwerte an Patienten ermitteln, die eine Wahrscheinlichkeit von unter 1% für das Vorliegen einer KHK hatten. Wurden dagegen die Referenzwerte an einer koronarangiographisch unauffälligen Patientengruppe ermittelt, ergab sich eine niedrigere Sensitivität von 68%. Die Ursache liegt darin, dass bei einer koronargesunden Referenzgruppe die Entscheidungsgrenze im Vergleich zu einer Gruppe mit geringem Risiko für eine KHK in den pathologischen Bereich verschoben ist. Dies führt zu einer Zunahme der falsch-negativen Befunde bzw. zu einer Abnahme der richtig-positiven Befunde und damit zu einem Sensitivitätsverlust. Auch Toft et al. beschäftigten sich 2001 aufgrund der jahrelangen Diskussion über die Wahl der Referenzgruppe mit den beiden Populationen. Seine Ergebnisse legen nahe, dass die Kriterien für den kardialen Normalzustand auf unauffälligen Herzkatheterbefunden beruhen sollten, wenn es darum geht, eine möglicherweise zu revaskularisierende KHK aufzudecken.

Die Referenzwerte dieser Studie wurden an herzgesunden Patienten gewonnen, die nicht nach dem Geschlecht getrennt waren. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich bei Patientinnen eine vermehrte Strahlenabschwächung durch das Mammagewebe in niedrigeren Medianen und Mittelwerten in den anterioren Sektoren im Vergleich zu den männlichen Patienten wiederspiegelt (Amanullah et al. 1996, Manglos et al. 1993). In den inferioren Sektoren finden sich dagegen bei den Männern erniedrigte Mediane/Mittelwerte gegenüber Frauen. Dies ist durch die diaphragmale Strahlenschwächung bedingt (Friedman et al.1989).

7.2. Die 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. Es wurde das von C. Franzius (1995) entwickelte Programm mit Hilfe der ROC-Analyse für die E.CAM Gammakamera validiert.

Die Receiver-Operator-Characteristic (ROC) errechnet für jede mögliche Entscheidungsschwelle Wertepaare aus Sensitivität und Spezifität (Metz 1978).

Diese Wertepaare bilden in ein karthesisches Koordinatensystem eingetragen, die ROC-Kurve.

Die optimale Entscheidungsschwelle für die quantifizierte Beurteilung wurde so gewählt, dass sich für Sensitivität und Spezifität annähernd gleich große Werte ergaben. Diese Entscheidungsschwelle wird in der vorliegenden Studie auch als fehlerminimiert bezeichnet. Hier sind der Fehler erster und zweiter Art gleich groß.

Je nach Anforderung an den Test können auch andere Entscheidungsschwellen gewählt werden. So ist beispielsweise eine hochsensitive Entscheidungsschwelle dafür geeignet, Patienten mit einer KHK und Z.n. PTCA zu untersuchen. Sie ist in der vorliegenden Studie bei einer Sensitivität von 95% festgelegt worden.

7.2.1. Vergleich der Ergebnisse mit der visuellen Befundung anderer Autoren

Für die Gesamt-Sensitivität/Spezifität werden bei der quantitativen Befundung sowohl für den Median als auch den Mittelwert die besten Ergebnisse erzielt, wenn ein Stenosegrad ≥ 70% in i = 2 Sektoren vorliegt. Es ergibt sich für den Median eine Sensitivität von 74,3% bei einer Spezifität von 72,5%, während 73% und 75,8% beim Mittelwert erreicht werden.

Die Abbildung 7.1. zeigt die in dieser Arbeit durchgeführte ROC-Analyse mittels quantitativer Auswertung im Vergleich zu visuell erhobenen Befunden aus der Literatur.

Beim Vergleich der quantitativ gewonnenen Ergebnisse mit den visuell gewonnen anderer Autoren (Tab. 7.1. und Abb. 7.1.) müssen neben methodischen Unterschieden auch die Kriterien für die Zusammenstellung der einzelnen Kollektive berücksichtigt werden.

Maddahi et al. (1990) analysierten den Einfluss zweier verschiedener Kollektive für die Berechnung der Spezifität. Bei einer Sensitivität von 89% lag die Spezifität, gewonnen an einer koronarangiographisch normalen Patientengruppe, bei 49%. Wurde die „Normalcy rate“ (= Zahl der Patienten mit einer niedrigen KHK-Wahrscheinlichkeit und einem unauffälligem Szintigramm dividiert durch die Gesamtzahl der Patienten mit einer niedrigen KHK-Wahrscheinlichkeit) an einem Patientenkollektiv mit einer KHK-

Wahrscheinlichkeit < 5% ermittelt, konnte ein Wert von 81% erreicht werden. Die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Patientengruppen zur Spezifitätsberechnung setzen sich aus Patienten zusammen, die koronarangiographisch keine Stenosen und eine Ejektionsfraktion > 60% hatten. Erwartungsgemäß sind die Ergebnisse der Spezifität im Vergleich zu Autoren, die ihre Referenzgruppe aus „Herzgesunden“ zusammenstellten, geringer: Kiat et al. (1989) konnte ein Spezifitätsgewinn von 75% auf 100% erreichen, indem er als Referenzgruppe Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit für eine KHK < 5% wählte. Dagegen ist in der Studie von Jamar et al. (1995) eine im Vergleich niedrigere Spezifität von 60% zu finden. Hier galt eine aus 27 Personen bestehende Population, mit nach dem Bays´schen Theorem geringen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK, als Kontrollgruppe. Eine mögliche Erklärung für die geringe Spezifität bietet die Altersstruktur. Während in der Kontrollgruppe mit 43 $^{+}/_{-}$ 11 Jahren jüngere Patienten zu finden sind, haben die koronarangiographierten Patienten ein durchschnittliches Alter von 59 $^{+}/_{-}$ 10 Jahren, so dass altersentsprechende Veränderungen im Szintigramm bei ansonsten Herzgesunden zu falsch-positiven Befunden und damit zum Spezifitätsverlust führen.

Der Ausdruck „koronarangiographisch unauffällig“, den viele Autoren benutzen, um ihre Patientengruppe zur Spezifitätsbestimmung zu beschreiben, wird unterschiedlich verstanden. Iskandrian et al. (1989), Kiat et al. (1989), Höffken et al. (1990), Cramer et al. (1994) und Budoff et al. (1998) bezeichneten damit Patienten, die keine signifikanten Koronarstenosen zeigten. Sie bezogen daher Patienten mit subkritischen Koronarstenosen < 50% in ihr Kollektiv zur Bestimmung der Spezifität ein. Nicht signifikante Stenosen von 40 – 49% können jedoch ein Grund für falsch-positive Befunde sein. Über eine deutlich geringere Spezifität berichten vor allem Autoren, die einen relativ hohen Anteil an subkritischen Stenosen (6 von 14 bei Höffken et al. 1990 bzw. 3 von 4 bei Kiat et al. 1989) unter den „koronarangiographisch unauffälligen Patienten“ aufweisen. So erreichen Höffken et al. eine Spezifität von 57% und Kiat et al. eine Spezifität von 75%. Diese Ergebnisse reflektieren die Güte des Tests im klinischen Einsatz am besten, da bei der Validierung alle vorkommenden Stenosegrade berücksichtigt werden.

Ähnliche Überlegungen ergeben sich bei Herzerkrankungen, deren Ursache nicht primär auf Veränderungen in den Koronargefäßen zurückzuführen ist, wie

z.B. Myokarditiden, Kardiomyopathien oder Klappenvitien. Solche Erkrankungen können durch eine Koronarinsuffizienz die ^{99m}Tc-Sestamibi-Aufnahme und damit die Aktivitätsverteilung im Myokard beeinflussen ohne dass ein koronarstenotisches Korrelat besteht. Die guten Ergebnisse von Liu et al. (1992), Sciagra et al. (1994), Verzijlbergen et el. (1996) und Rocchi et al. (2003) lassen sich in dem Ausschluss von nichtkoronaren Herzkrankheiten begründen. Indem Budoff et al. (1998) zwei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie ausschlossen, konnte ein Spezifitätsgewinn von 71% auf 80% verzeichnet werden. In dieser Studie führte das Vorliegen von Klappenvitien, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien, Rhythmusstörungen und anderen Herzerkrankungen zu keinen Konsequenzen bezüglich der Auswahl der Studienpopulation, da im klinischen Alltag vor allem Patienten mit Herzerkrankungen unterschiedlicher Ätiologie der Myokardszintigraphie zugewiesen werden. So ist unter anderem eine arterielle Hypertonie bei 78 der 160 untersuchten Patienten bekannt (siehe 4.1.). Mit einer Sensitivität von 69,4% und einer Spezifität von 72,5% bei einem Stenosegrad ≥ 50% erzielt diese Untersuchung vergleichbare Ergebnisse zu der im Jahre 2000 veröffentlichen Studie von Shavelle und Mitarbeitern (Sensitivität 78%, Spezifität 67%), die ebenfalls andere Herzerkrankungen nicht als Ausschlusskriterien verwandten.

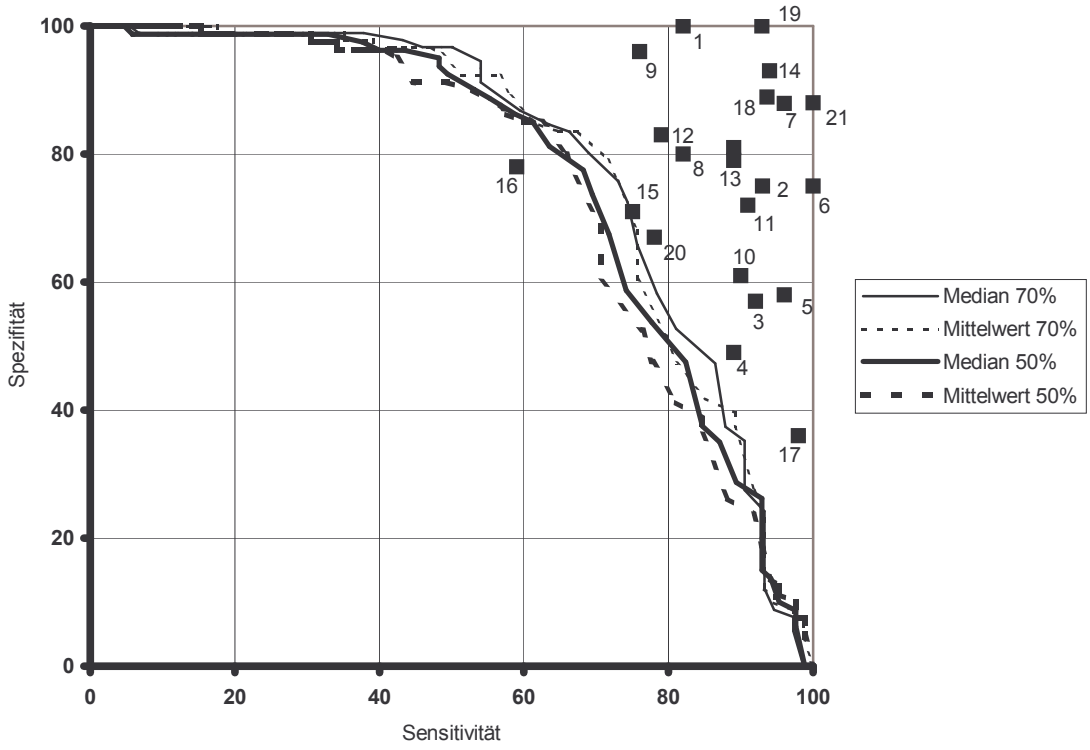
Die Sensitivität hängt entscheidend von der Schwere der KHK im untersuchten Patientengut ab. Tartagni et al. (1991) und Rocchi et al. (2003) erreichten als die einzigen der aufgeführten Autoren eine Sensitivität von 100% bei Spezifitäten von 75% bzw. 88%. Während die anderen Autoren bereits Stenosen ≥ 50% in ihre Sensitivitätsberechnung einschlossen, betrachteten Tartagni et al. Stenosen erst ab 75% und Rocchi et al. ab 70% als signifikant. Auch in der vorliegenden Arbeit ist ein Sensitivitätsgewinn von 71,8% auf 74,3% (bei i = 2 Sektoren) zu verzeichnen, wenn die Grenze ab der eine Koronarstenose als pathologisch eingestuft wird, von 50% auf 70% angehoben wird.

Den Einfluss von Patienten mit Zustand nach einem Myokardinfarkt analysierten Liu et al. (1992) und Jamar et al. (1995). Liu et al. konnten an 82 Patienten, von denen 58 einen Herzinfarkt erlitten hatten, eine bessere Sensitivität erzielen als an 24 Patienten ohne Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (96% gegenüber 88%). Cramer et al. (1996) und Budoff et al. (1998) nahmen keine Patienten nach Myokardinfarkt in ihre Patientengruppe auf und ermittelten eine Sensitivität

von 79% und 75% bei einer Spezifität von 83% bzw. 71%. Im Rahmen dieser Arbeit fanden sich 28% der Patienten mit zurückliegendem Myokardinfarkt in der Anamnese. Es wurde eine Sensitivität von 69,4% und eine Spezifität von 72,5% erreicht (Stenosen ≥ 50%; Sektoranzahl 2 u.3). In Studien anderer Autoren (Tartagni et al. 1991, Sciagra et al. 1994, Verzijelbergen et al. 1996, Yao et al. 1997) setzte sich das Kollektiv zur Errechnung der Sensitivität aus mindestens 50% Infarktpatienten zusammen, wodurch sich bessere Ergebnisse für die Sensitivität und Spezifität erreichen ließen.

Yao et al. (2000) stellte einen Spezifitätsunterschied zwischen Gruppen unterschiedlichen Alters fest, so dass bei einer Patientengruppe > 45 Jahre bei einer Sensitivität von 93,6% eine Spezifität von 88,9 % vorlag. Bei einer Patientengruppe im Alter unter 45 Jahren lag bei einer Sensitivität von 92,9% eine Spezifität von 100% vor. Die höhere Spezifität in der jüngeren Studienpopulation ist durch die geringe Prävalenz einer KHK in dieser Altersgruppe bedingt. In beiden Gruppen war bei der Hälfte der Patienten anamnestisch ein Myokardinfarkt zu erfassen.

Zu beachten ist bei dem Vergleich der einzelnen Studien, dass Sciagra et al. (1994) und Rocchi et al. (2000) in ihren Studienpopulationen nur Patienten mit bekannter KHK einschlossen, so dass sie die Sensitivität und Spezifität für die Aufdeckung einer KHK nicht abschätzen konnten.



1: Iskandrian et al. 1989
2 :Kiat et al. 1989
3:Höffken et al. 1990
4: Maddahi et al. 1990
5: Maisey et al. 1990
6: Tartagni et al.1991
7: Liu et al. 1992
8: Cramer et al. 1994
9: Sciagra et al. 1994
10: Jamar et al. 1995
11: Jamar et al. 1995
12: Cramer et al 1996
13: Verzijlbergen et al. 1996
14: Yao et al. 1997
15: Budoff et al. 1998
16: Acampa et al. 1998
17: Fragasso et al. 1999
18: Yao et al. 2000
19: Yao et al. 2000
20: Shavelle et al. 2000
21: Rocchi et al. 2003

Abb. 7.1. Von anderen Autoren ermittelte Sensitivität und Spezifität der visuell bewerteten 99m-Tc-Sestamibi-Myokard-SPECT im Vergleich zu der in dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analyse (bei einem optimalen Median und Mittelwert; Stenosegrad ≥ 70%, i = 2 Sektoren bzw. Stenosegrad ≥ 50%, i = 1 Sektor)

Autoren	**Sens [%]**	**Spezi [%]**	**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 26 Männer 13 Frauen Alter 57^{+}/- 2	28 mit KHK: Stenosen ≥ 50% 10/18 (Ein-u.Mehrgefäß) 16 mit MI 11Koro o.B. 1 mit Stenose < 50 %, 1 mit Mitralklappenstenose keine PTCA, keine ACVB	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Kiat et al. 1989	93	75 100	36	15 mit KHK : Stenosen ≥ 50% 8 mit MI 4 normal: 1 Koro o.B. 3 Stenosen 30-40% 17 W. f. KHK < 5% keine PTCA, keine ACVB	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 2-Tages Protokoll

Autoren	Sens [%]	Spezi [%]	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 Alter 56	135 mit KHK : Stenosen ≥ 50% 61/74 (2 und 3 G) 7 mit MI 2 nichtkoronare Herzerkrankung 14 Koro o.B. = Stenosen < 50%	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala Multizenterstudie 1 und2-Tages Protokolle Belastung: Ergometrie
Maddahi et. al.1990	89	49 81	278	153 mit KHK 39 Koro o.B. 86 W. f. KHK < 5% (Normalcy rate 81%)	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala Multizenterstudie 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Maisey et al. 1990	96	58	56 55 Männer 1Frau Alter 55		Multizenterstudie 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Tartagni et al. 1991	100	75	30 26 Männer 4 Frauen Alter $59^{+}/_{-}$ 8	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 88	87,9	115 98 Männer 17 Frauen Alter $50^{+}/_{-}$ 8	82 mit KHK : Stenose ≥ 50% 31/21/30 58 mit MI 24 ohne MI 33 Koro o.B. keine Herzinsuffizienz, Arrhythmien, COPD, keine unkontrollierte Hypertonie	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Cramer et al. 1994	82	80	76 47 Männer 29 Frauen Alter $58^{+}/_{-}$9	66 mit KHK: Stenose ≥ 50% 18/25/23 15 mit MI 10 Koro o.B. = Stenosen < 50% keine PTCA, keine ACVB, keine nicht koronare Herzerkrankung	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 1 und2-Tages Protokolle Dipyridamol und leichte körperliche Belastung
Sciagra et al. 1994	76	96	30 25 Männer 5 Frauen Alter $55^{+}/_{-}$ 10	30 mit KHK: Stenose ≥ 50% 9/9/12 17 mit MI 0 Koro o.B. keine PTCA, keine ACVB keine nicht koronare Herzerkrankung	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 1-Tages Protokoll Belastung: Dipyridamol

Autoren	**Sens [%]**	**Spezi [%]**	**Anzahl der Patienten [n]**	**Zusammensetzung des Patientenkollektivs** Anzahl der Patienten mit 1/2/3 Gefäß KHK	**Methode: visuell**
Jamar et al. 1995	90 89 91	61 72	115 4 Männer 21 Frauen Alter 59^{+}/$_{-}$ 10	97 mit KHK: Stenose ≥ 50% oder Wandbewegungsstörungen; davon 32 Pat. mit PTCA/Lyse 38/25/20 54 mit HI 61 ohne MI 18 Koro o.B. 27 W. f. KHK < 5%	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala Belastung: Ergometrie
Cramer et al. 1996	79	83	35 24 Männer 11 Frauen Alter 58	29 mit KHK: Stenose ≥ 50% 7/10/12 6 Koro o.B. kein MI, kein ACVB, keine instabile AP	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 1 Tages Protokoll Dipyridamol und leichte körperliche Belastung
Verzijlbergen et al. 1996	89	79	60 52 Männer 8 Frauen Alter 56	46 mit KHK: Stenose ≥ 50% 21/16/9 22 MI 14 Koro o.B. kein ACVB, keine instabile AP, kein MI< 6 Mon., keine nichtkoronare Herzkrankheit	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Yao et al. 1997	94	93	51 48 Männer 3 Frauen Alter 53^{+}/$_{-}$9	36 mit KHK: Stenose ≥ 50% 14/5/17 28 mit MI 15 Koro o.B. = Stenosen < 50%	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Budoff et al. 1998	75	71	33 19 Männer 14 Frauen Alter 55^{+}/$_{-}$9	16 mit KHK: Stenose ≥ 50% 6/4/6 kein MI 17 Koro o.B. = Stenosen < 50% keine PTCA, kein MI < 3 Mon., keine Herzklappenfehler	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Acampa et al. 1998	59	78	32 26 Männer 6 Frauen Alter 51^{+}/$_{-}$9	25 mit KHK: Stenose ≥ 50% 11/7/7 15 mi MI 7 Koro o.B. keine instabile AP, keine schwere Herzinsuffizienz, kein MI < 8 Wochen	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 1 Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Fragasso et al. 1999	98	36	101 55 Männer 46 Frauen Alter 61^{+}/$_{-}$ 10	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	Sens [%]	Spezi [%]	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% 10/4/17 23 MI 9 Koro o.B. = Stenosen < 50% 14 mit KHK: Stenose ≥ 50% 9/3/2 10 MI 10 Koro o.B. = Stenosen < 50%	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Shavelle et al. 2000	78	67	97 67 Männer 30 Frauen Alter 54^{+}/$_{-}$9	67 mit KHK: Stenose ≥ 50% 25/42 (1G/Multi G) 30 Koro o.B. keine PTCA, keine ACVB	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala 1 und2-Tages Protokolle Belastung: Ergometrie
Rocchi et al. 2003	100	88	12	12 mit KHK: Stenose ≥ 70% 7/3/2 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

Tab. 7.1. Sensitivität und Spezifität der visuell bewerteten ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokard-SPECT (MI: Myokardinfarkt; Koro o.B.: Koronarangiographie ohne Befund, W. f. KHK < 5%: Wahrscheinlichkeit für KHK < 5%)

7.2.2. Vergleich der Ergebnisse mit der quantitativen Befundung anderer Autoren

Die Studien, mit denen die ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokardszintigramme mit quantitativen Methoden befundet wurden, lassen sich hinsichtlich der Kollektive für die Berechnung der Spezifität in drei Gruppen einteilen: Van Train et al. (1994), Jamar et al. (1995), Nicolai et al. (1996) und Taillefer et al. (1997) setzten ihre Kollektive aus Patienten zusammen, deren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK weniger als 5% betrug. Sie erreichten Spezifitäten zwischen 81% und 89% (Tab. 6.2.). Mit dem Kriterium angiographisch freier Koronararterien für die Aufnahme in das Kollektiv zur Spezifitätsberechnung, konnten Pozzoli et al. (1991), Günalp et al. (1993), Verzijlbergen et al. (1996), Acampa et al. (1998), Taillefer et al. (1999) und Smart et al. (2000) Spezifitäten zwischen 64% und 88% erreichen. Die Autoren Van Train et al. (1994) und Elhendy et al. (2000²) schlossen auch Patienten mit subkritischen < 50% in ihre Kollektive ein. Die Werte für die Spezifität liegen mit 36% und 73% unter den Werten der zuvor genannten Autoren. Diese Ergebnisse reflektieren die Güte

des Tests im klinischen Einsatz am besten, da bei der Validierung alle vorkommenden Stenosegrade berücksichtigt wurden.

Mit Hilfe der Quantifizierung der ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokardszintigramme konnten in dieser Arbeit Werte für die Sensitivität und Spezifität von 69,4% und 72,5% erreicht werden (Stenosen ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i = 1). Zur Berechnung der Spezifität diente ein Kollektiv aus Patienten, die keine auffälligen Koronarstenosen hatten.

Wie auch von anderen Autoren bereits beschrieben, ist ein Trend zu einer höheren Sensitivität und einer niedrigeren Spezifität zu verzeichnen (Abb.6.2), wenn die Schwelle, ab der eine Koronarstenose als signifikant angesehen wird, erhöht ist (Van Train et al. 1994). Verantwortlich für die hohe Sensitivität von Nicolai et al. (1996) scheint der hohe Anteil von Patienten (81%) mit einer schweren Gefäßeinengung zu sein.

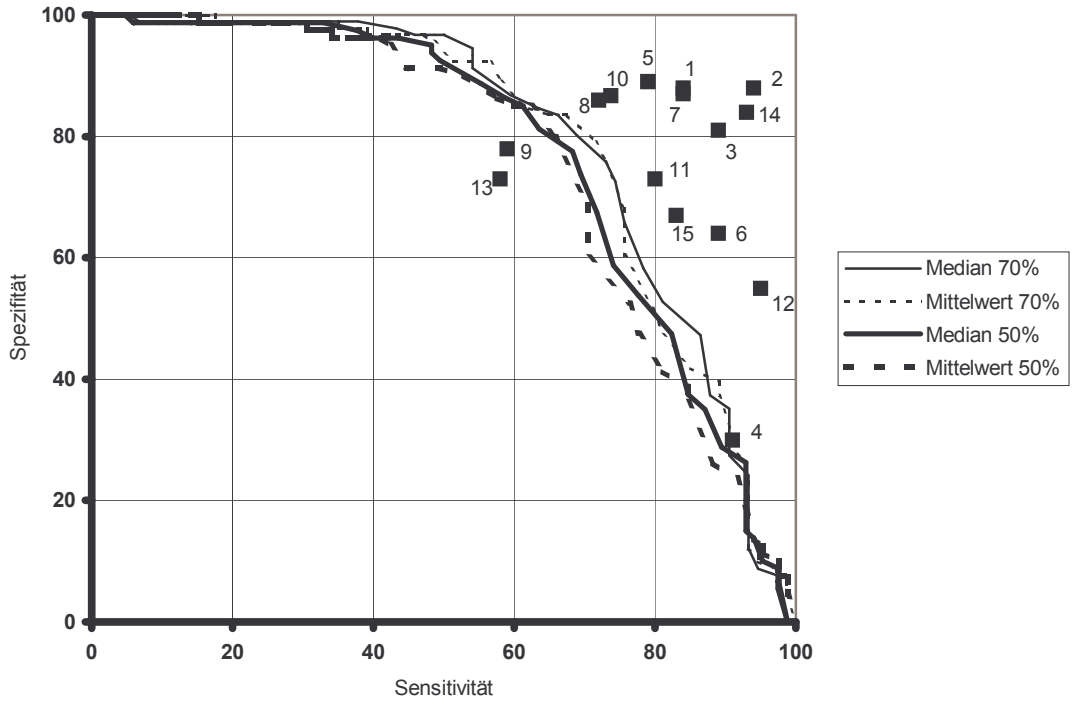
Die höchste Sensitivität von 95% erreichten Elhendy et al. (2000[1]) mit 135 Herzinfarktpatienten, entsprechend 100% ihres Studienkollektivs. Jamar et al. (1995) konnten mit quantitativer Auswertung an 115 Patienten, von denen 54 einen Myokardinfarkt erlitten hatten, eine bessere Sensitivität erzielen, als an 61 Patienten ohne Myokardinfarkt in der Vorgeschichte (91% gegenüber 79%). Beim Einfluss eines Myokardinfarktes in der Vorgeschichte ist bei Jamar et al. (1995) in der visuellen Befundung kein Sensitivitätsgewinn durch die Untersuchung des Patientenkollektivs mit Myokardinfarkt zu erzielen. Von den 54 Herzinfarktpatienten wurden allerdings 19 einer PTCA oder Lyse zugeführt, so dass sich hierdurch die Rate der falsch-negativen Ergebnisse erhöht. In der mit Adenosin belasteten Studienpopulation von Nicolai et al. (1994) erhielten acht Patienten eine PTCA oder Lyse im Rahmen eines Herzinfarktes. Es kann angenommen werden, dass Patienten die in der akuten Phase eines Myokardinfarktes erfolgreich mit revaskularisierenden Maßnahmen therapiert wurden, Perfusionsdefekte aufzeigen, da in der Zeit bis zur vollständigen Revaskularisierung bereits Zellen nekrotisch untergehen. In dieser Situation kann von einem Perfusionsdefekt nicht unbedingt auf die Schwere einer Koronarstenose geschlossen werden (Nicolai et al. 1994). Ebenso berichten Elhendy et al. (2000[1]) von einem Spezifitätsgewinn von 55% auf 68%, wenn Patienten mit einer früheren Angioplastie aus der Studie ausgeschlossen wurden.

Die quantitative Befundung ist der visuellen im Bezug auf die Spezifität bei Patienten ohne Myokardinfarkt in der Vorgeschichte überlegen (89% versus 72%; Jamar et al. 1995). Auch Acampa et al. (1998) konnte mit der quantitativen Auswertung signifikant höhere Werte für die Sensitivität, Spezifität und Accuracy erreichen. Dies mag an folgender Beobachtung liegen: Mit der quantitativen Bewertung kann die Tendenz des Sensitivitätsgewinns bei gleichzeitigem Spezifitätsverlusts bei höheren Stenosegrenzen durch eine geeignete Schwellenwahl ausgeglichen werden. Ebenso kann durch die feinere Abstufung der Entscheidungsschwellen eine Änderung der Sensitivität und der Spezifität bei unterschiedlicher Zahl an mindestens als pathologisch bewerteten Sektoren durch eine Verlagerung der Schwellen weitgehend kompensiert werden. Mit Zunahme der Sektorenzahl wird die Entscheidungsschwelle zu höheren Werten der relativen Aktivitätsanreicherung verschoben, so dass ausgedehnte Areale mit mäßig verringerter Nuklidanreicherung als Defekte erkannt werden. Für eine Sektorenzahl von i = 1 würden bei dieser Schwelle schon Inhomogenitäten, die nur einen Sektor betreffen und auch in gesundem Myokard vorkommen, als pathologisch eingestuft werden. Daher muss die Schwelle für mindestens einen Sektor (i = 1) mit einem pathologischem Befund bei niedrigeren Werten liegen. So werden Defekte kleiner Ausdehnung erkannt, die im Gegensatz zu Inhomogenitäten eine stark verminderte Nuklidanreicherung zeigen.

Die Ergebnisse von Günalp et al. (1993), Nicolai et al. (1996), Smart et al. (2000) und Elhendy et al. (2000[2]) sind unter der Berücksichtigung zu betrachten, dass die Belastungsaufnahme nicht nach Ergometrie sondern nach pharmakologisch induzierter Vasodilatation erfolgte. Unter den einzelnen Pharmaka ergeben sich Unterschiede, da je nach Substanz die pharmakologische Belastung durch verschiedene Mechanismen erreicht wird. Dobutamin und Atropin produzieren die verlangte Ischämie mittels chronotropischer und inotropischer Effekte. Im Gegensatz dazu wird durch Dobutamin und Adenosin eine Vasodilatation bevorzugt in normalen Koronarsegmente provoziert, so dass eine relative Hypoperfusion in Arterien mit einer flusswirksamen Stenose erzeugt wird.

Ein Augenmerk ist auch auf die Studienpopulation bezüglich des Geschlechts zu werfen: Durch einen relativ großen Anteil von Frauen an den untersuchten Patienten kann sich die Anzahl der falsch-positiven Befunde erhöhen (Fragasso et al. 2000). Verursacht wird dies durch die Abschwächung des

Mammagewebes. Auch Van Train et al. (1994) beschrieben in ihrer Multizenterstudie den Einfluss geschlechtsspezifischer Unterschiede. Während bei den männlichen Patienten eine Sensitivität von 89% bei einer Spezifität von 44% erreicht wurde, zeigt das weibliche Kollektiv einen Sensitivitätsgewinn (94%) bei einem Spezifitätsverlust (31%). Zu berücksichtigen ist jedoch die ungleiche Patientenanzahl (male = 122, female = 39), die einen direkten Vergleich behindert. Die teilweise niedrigere Spezifität der Myokardszintigraphie im Vergleich zur Sensitivität lässt sich durch die hohe Vortestwahrscheinlichkeit der zugewiesenen Patienten erklären. Die Mehrheit der Patienten, die einer elektiven Koronarangiographie zugeführt werden, weisen Auffälligkeiten in zuvor durchgeführten nicht invasiven Untersuchungsmethoden auf. Durch diese Vorselektion wird die Zusammensetzung des Kollektivs derart beeinflusst („referral bias“), dass daraus eine geringere Spezifität resultiert (Shavelle et al. 2000).



1: Pozzoli et al.1991
2: Günalp et al. 1993
3: Van Train et al.1994
4: Van Train et al. 1994
5: Jamar et al. 1995
6: Verzijlbergen et al. 1996
7: Nicolai et al. 1996
8: Taillefer et al. 1997
9: Acampa et al. 1998
10: Taillefer et al. 1999
11: Smart et al. 2000
12: Elhendy et al. 2000
13: Elhendy et al. 2000²
14: Olszowska et al. 2003
15: 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 optimalen Median und Mittelwert; Stenosegrad ≥ 70%, i = 2 Sektoren)

Autoren	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Anzahl der Patienten [n]	Zusammensetzung des Patientenkollektivs Anzahl der Patienten mit 1/2/3 Gefäß KHK	Methode: quantitativ
Pozzoli et al. 1991	84	88	75 65 Männer 5 Frauen Alter 52+/-12	49 mit KHK: Stenose ≥ 50% 33/16 (1G/MultiG) 14 mit MI 26 Koro o.B.	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Günalp et al. 1993	94	88	27 23 Männer 4 Frauen Alter 47+/-8	18 mit KHK: Stenose ≥ 50% 9/6/3 9 Koro o.B.	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme 2-Tages Protokoll Belastung: Dobutamin
Van Train et al. 1994 Multizenterstudie	89 90 89 91	36 81 30	161 122 Männer 39 Frauen Alter 55,5	102 mit KHK: Stenose ≥ 50% 43/35/24 30 mit MI 72 ohne MI 22 Koro o.B. = Stenosen < 50% 37 W. f. KHK < 5% keine PTCA, keine ACVB, keine suboptimale Belastung, kein LSB, keine Bewegungsartefakte 84 mit KHK: Stenosen ≥ 70% 48/19/17 40 Koro o.B.	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme Multizenterstudie 1-Tages Protokoll
Jamar et al. 1995	86 91 79	 89	115 94 Männer 21 Frauen Alter 59+/-10	97 mit KHK: Stenose ≥ 50% oder Wandbewegungsstörungen; davon 32 Pat. mit PTCA/Lyse 38/25/20 54 mit MI 61 ohne Mi 18 Koro o.B. 27 W. Für KHK < 5%	Zirkumferenzprofile, Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme Belastung: Ergometrie
Verzijlbergen et al. 1996	89	64	60 52 Männer 8 Frauen Alter 56	46 mit KHK: Stenose ≥ 50% 21/16/9 22 MI 14 Koro o.B. Kein ACVB, keine instabile AP, kein MI < 6 Mon., keine nichtkoronare Herzkrankheit	Zirkumferenzprofile, Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie
Nicolai et al. 1996	84	87	57 52 Männer 5 Frauen Alter 52+/-10	55 mit KHK: Stenose ≥ 50% 24/16/15 39 mit MI, 5 mit LSB, 8 mit Z.n. PTCA 2 Koro o.B. kein MI keine instabile AP < 6 Mon., kein RR sys > 200,	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme 2-Tages Protokoll Belastung: Adenosin

Autoren	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Anzahl der Patienten [n]	Zusammensetzung des Patientenkollektivs Anzahl der Patienten mit 1/2/3 Gefäß KHK	Methode: quantitativ
		86		oder < 90,keine COPD keine schwere Herzinsuffizienz, kein AV Block 22 mit W. f. KHK < 5% (Normalcy rate 86%)	
Taillefer et al.1997	72 80 87	86	115 115 Frauen	64 mit KHK: Stenose ≥ 50% 31/25/8 12 mit MI 21 Koro o.B 64 mit KHK: Stenose ≥ 70% 34/12/5 12 mit MI 34 Koro o.B 30 mit W. für KHK < 5% 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
Acampa et al. 1998	59	78	32 26 Männer 6 Frauen Alter 51^{+}/.9	25 mit KHK: Stenose ≥ 50% 11/7/7 15 mit 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 53 Frauen Alter 60^{+}/. 12	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 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie und Dipyridamol
Smart et al. 2000	80	73	183 133 Männer 50 Frauen Alter 60^{+}/. 11	119 mit KHK: Stenose ≥ 50% 61/40/18 64 Koro o.B. Kein Infarkt <1Monat, keine instabile AP, kein RR sys > 220 mmHG, kein RR < 90 mmHG	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme Belastung: Dipyridamol

Autoren	**Sensitivität [%]**	**Spezifität [%]**	**Anzahl der Patienten [n]**	**Zusammensetzung des Patientenkollektivs** Anzahl der Patienten mit 1/2/3 Gefäß KHK	**Methode: quantitativ**
Elhendy et al. 2000[1]	95	55	135 115Männer 20Frauen Alter 57^{+}/$_{-}$ 10	113 mit KHK: Stenose ≥ 50% 49/36/28 135 mit MI 22 Koro o.B. kein LSB, keine Linksherzhypertrophie, keine instabile AP, keine schwere Herzinsuffizienz, keine Herzklappenfehler	Zirkumferenzprofile, Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme 2-Tages Protokoll Belastung: Ergometrie und Dipyridamol
Elhendy et al. 2000[2]	56	73	91 46 Männer 45 Frauen Alter 57^{+}/$_{-}$ 12	54 mit KHK: Stenose ≥ 50% 54 1 G 37 Koro o.B. = Stenose < 50% kein LSB, keine Linksherzhypertrophie, keine Herzklappenfehler, kein MI	Zirkumferenzprofile, Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme 2-Tages Protokoll Belastung: Dobutamin
Olszowska et al. 2003	93	84	44 24 Männer 20 Frauen Alter 59^{+}/.8	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: Dobutamin
Lima et al. 2003	83	67	143 101 Männer 42 Frauen Alter 64^{+}/$_{-}$ 10	143 mit KHK: Stenose > 50% 143(3Gef) 76 mit MI kein ACVB	Polarkoordinatendarstellung, relative Nuklidaufnahme 1 Tages Protokoll Belastung: Ergometrie

Tab. 7.2. Sensitivität und Spezifität der quantitativ bewerteten ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokard-SPECT (MI: Myokardinfarkt; Koro o.B.: Koronarangiographie ohne Befund, W. f. KHK < 5%: Wahrscheinlichkeit für KHK < 5%)

7.3. Die Beurteilung der Myokardszintigramme unter Berücksichtigung der Gefäßlokalisation

Durch die vielen anatomischen Varianten der Koronargefäßverläufe ist die Zuordnung der Polarbildsektoren zu den Versorgungsgebieten der einzelnen Koronargefäße erschwert (Maddahi et al. 1989). Werden im Polarbild die Lokalisationen von Defekten, die durch Stenosen in den einzelnen Koronargefäßen hervorgerufen werden, verglichen, lässt sich der RIVA-Versorgungsbereich gegenüber der RCA-RCX-Gefäßregion gut abgrenzen. Zwischen dem RCX- und dem RCA-Gebiet gibt es deutliche Überschneidungen (Abb. 3.4.).

Für Stenosen im Versorgungsbereich des RIVA betrug die Sensitivität 65,6% und die Spezifität 64,4% (Stenosegrad ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i = 1). Bei einem Außenkriterium von einem Stenosegrad ≥ 70% konnte eine Sensitivität von 73,3% und eine Spezifität von 72,5% erreicht werden (Abb. 7.3.). Entsprechend ergab sich für das RCX-Gebiet eine Sensitivität von 64,9% und Spezifität von 62%, bzw. bei einem Stenosegrad ≥ 70% von 72,1% und 69,7% (Abb. 7.3.). Für das RCA-Gebiet (Abb. 7.3.) konnten die besten Ergebnisse mit einer Sensitivität von 74% bei einer Spezifität von 73% erzielt werden (Stenosegrad ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i = 1).

Wie aus Abbildung 5.25. erkennbar, liegt die ROC-Kurve für das Versorgungsgebiet des RCA und RCX knapp über der des RIVA. Diese Ergebnisse sind kongruent mit denen aus der Literatur: Unabhängig vom Beurteilungsverfahren sind die Werte der Sensitivität und Spezifität für Stenosen im RCX- und RCA-Versorgungsgebiet bei Maisey et al. (1990), Tartagni et al. (1991), Pozzoli et al. (1991) und Van Train et al. (1994) höher als für diejenigen in der RIVA-Region. Auch Autoren, die das RCX- und RCA-Gebiet gemeinsam betrachten, fanden eine höhere Sensitivität und Spezifität für die Erkennung eines Perfusionsdefektes in der RCX-RCA-Region als im RIVA-Gebiet (Höffken et al. 1990). In der vorliegenden Arbeit wird bei der Betrachtung des kombinierten RCX-RCA-Gebiets eine Sensitivität von 69,9% und eine Spezifität von 67,4% erreicht (Stenosegrad ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i = 1). Hier ist durch die Zusammenfassung der schwer abgrenzbaren Versorgungsgebiete des RCA und RCX kein Sensitivitätsgewinn zu verzeichnen.

Andere Arbeitsgruppen wie Nicolai et al. (1994), Acampa et al. (1998) und Elhendy et al. (2000[1] und 2000[2]) gaben für das RIVA-Gebiet dagegen bessere Ergebnisse als für das RCX- und RCA-Gebiet an (Tab. 7.4.).

Cramer et al. (1996) beschreiben für das RCX-Gebiet mit 53% eine signifikant schlechtere Sensitivität. In der mit Dipyridamol durchgeführten Studie von Smart et al. (2000) ergibt sich im Fall einer Ein-Gefäß-Erkrankung ebenfalls ein Sensitivitätsverlust, wenn das betroffene Gebiet im Bereich der RCX-Versorgungsregion liegt. Während die Gesamt-Sensitivität einer Ein-Gefäß-Erkrankung 74% beträgt, ist sie für das RCX-Gebiet mit 62% signifikant erniedrigt. Minderperfusionen in der posterolateralen Gefäßregion sind dafür bekannt, dass sie schwierig mit szintigraphischen Methoden auffindbar sind. Ein weiteres typisches Problem von szintigraphischen Studien sind in der Abschwächung der hinteren Wand durch das Zwerchfell zu sehen (Cramer et al. 1994).

Viele Autoren beschreiben in ihren Studien bessere Ergebnisse bei Vorliegen einer Ein-Gefäß-Erkrankung, da die Abgrenzung eines umschriebenen Defektes vom verbleibenden normoperfundiertem Myokard leichter gelingt. Bei Patienten mit einer Ein-Gefäß-Erkrankung ist eine signifikant bessere Sensitivität, Spezifität und „Accuracy“ zu verzeichnen, als bei den Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung (Nicolai et al. 1996). Dieser Befund mag durch den unterschiedlichen Blutfluss während der pharmakologischen Belastung mit Adenosin erklärt werden. ^{99m}Tc-Sestamibi unterschätzt die durch Dobutamin induzierte Fluss-Ungleichartigkeit, so dass daraus eine Einwirkung auf die Sensitivität bei Ein-Gefäß-Erkrankungen entstehen mag (Wu et al. 1998). Die Sensitivität für die Zuordnung eines Defekts zu einer Gefäßregion nimmt mit der Anzahl der betroffenen Gefäße ab (Yao et al. 1997): für die Lokalisation von Speicherdefekten bei Patienten mit einer Eingefäßerkrankung wurde eine Sensitivität von 86%, bei Patienten mit einer Zweigefäßerkrankung von 80% und bei Patienten mit einer Dreigefäßerkrankung von 73% ermittelt. Bei Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung kann unter Belastung eine Ischämie im Versorgungsgebiet des am stärksten betroffenen Gefäßes schon zu Symptomen und damit zum Abbruch der Ergometrie führen, bevor Gebiete, die von geringgradigeren Stenosen versorgt werden, ischämisch werden. Die ist eine Ursache für falsch-negative Befunde bei Patienten mit einer Mehr-Gefäßerkrankung. Drei-Gefäßerkrankungen können auch eine gleichmäßig

verminderte Perfusion im Myokard bedingen. Wegen der unterschiedlichen Strahlenabsorption in verschiedenen Patienten können die Myokardszintigramme nur relativ, bezogen auf das jeweilige Aktivitätsmaximum, quantifiziert werden. Eine gleichmäßig verminderte Perfusion entzieht sich daher sowohl der visuellen als auch der quantitativen Bewertung der relativen Nuklidaufnahme. Eine limitierende Einschränkung der szintigraphischen Technik liegt darin, dass sich im Falle einer Drei-Gefäß-Erkrankung normal perfundierte Segmente nicht von minder perfundierten Segmenten unterscheiden lassen. Dieser Zusammenhang wird in der Studie von Liu et al. (1992) nicht bestätigt: Die Sensitivität zur Diagnose einer Ein-Gefäß, Zwei-Gefäß oder Drei-Gefäß-Erkrankung ist hier 93, 95 bzw. 100%. Auch Jamar et al. (1995) haben mit ansteigender Anzahl der betroffenen Gefäße ein Sensitivitätsgewinn zu verzeichnen (89% für 1-Gefäß-, 92% für 2-Gefäß und 95% für 3-Gefäß-KHK bei visueller Auswertung; 79% für 1-Gefäß-, 92% für 2-Gefäß und 95% für 3-Gefäß-KHK bei quantitativer Auswertung; Tab. 7.4.). Ebenfalls beschreiben Cramer et al. (1994) Patienten mit einer relativ milden Ein-Gefäß-KHK, vorzugsweise im RIVA-Gebiet, als einen der hauptsächlichen Gründe für falsch-negative Testresultate. Der Trend zu einer höheren Sensitivität bei Mehrgefäßerkrankungen im Vergleich zu Ein-Gefäß-Erkrankungen beobachten auch Smart et al. (2000). Laut Elhendy et al. (2000[2]) verfügen Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung meist nicht über suffiziente Kollateralen, so dass die Chance für die Entwicklung einer regionalen Minderdurchblutung eher gegeben ist als bei Patienten mit Ein-Gefäß-Erkrankungen, die häufig Kollateralen entwickeln. Eine Mehrgefäßerkrankung kann folglich zu einem Sensitivitätsgewinn führen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein großer Anteil der Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen untersucht: Von den 92 Patienten mit Stenosen ≥ 50% in den einzelnen Gefäßregionen hatten 61 Patienten (66,3%) eine Mehrgefäßerkrankung.

Ein-Gefäß-Erkrankung	Zwei-Gefäß-Erkrankung	Drei-Gefäß-Erkrankung
31	25	36

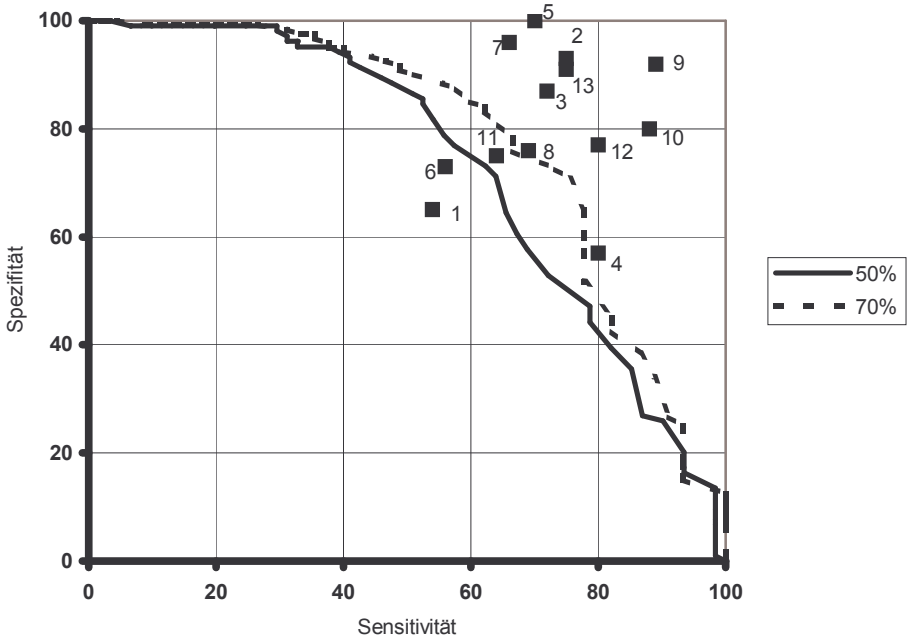
Autoren	Sensitivität			Spezifität			Pat/ Gef	Zusammensetzung des Patientenkollektivs, Anzahl der Patienten mit 0/1/2/3-Gefäß KHK	Methode
	RIVA	RCX	RCA	RIVA	RCX	RCA			
Höffken et al.1990	54	87		65	52		158	Stenosen ≥ 50% RIVA 103, RCX 98 u/o RCA 14/61/74 (2 o. 3 Gef)	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala Multizenterstudie
Maisey et al. 1990	62	77	67					Stenosen ≥ 50%	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,RCX 42,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% RIVA 23, RCX 19,RCA 21 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,RCA 15 7/11/7/7	Segmentale Einteilung der tomographischen Schnitte und Intensitätsskala

Tab. 7.3. Sensitivität und Spezifität der visuell bewerteten ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokard-SPECT im Bezug auf die einzelnen Koronaräste

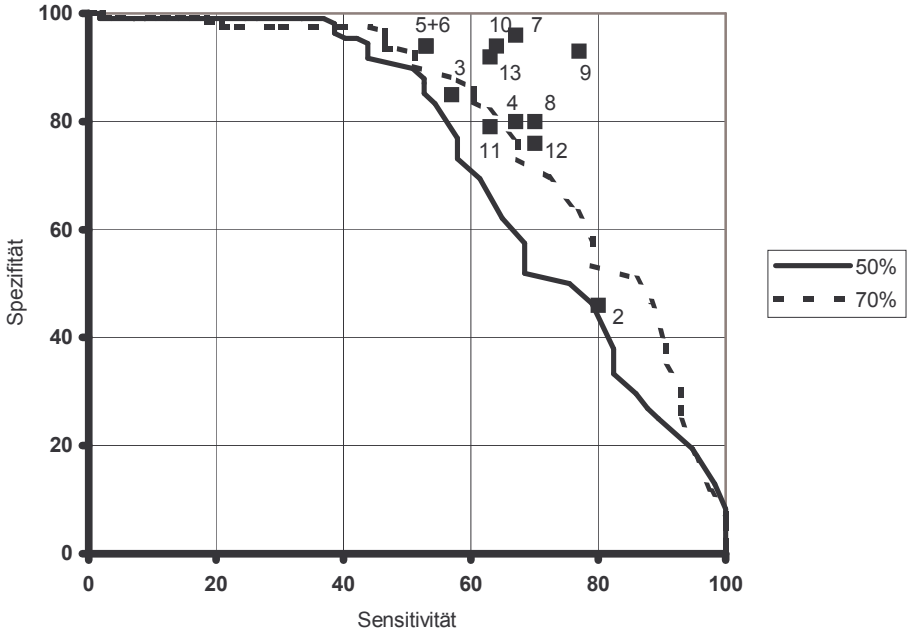
Autoren	Sensitivität			Spezifität			Pat/ Gef	Zusammensetzung des Patientenkollektiv, Anzahl der Patienten mit 0/1/2/3-Gefäß KHK	Methode
	RIVA	RCX	RCA	RIVA	RCX	RCA			
Pozzoli et al. 1991	66	67	70	96	96	89	75	Stenose ≥ 50% RIVA 29,RCX 24,RCA 17 14/33/16 (2 u. 3 Gef)	Polarkoordinaten-darstellung, relative Nuklidaufnahme
Günalp et al. 1993								Stenose ≥ 50% 9/9/6/3	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 Stenose ≥ 70% RIVA 54,RCX 40,RCA 44 40/48/19/17	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 dar-stellung, 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

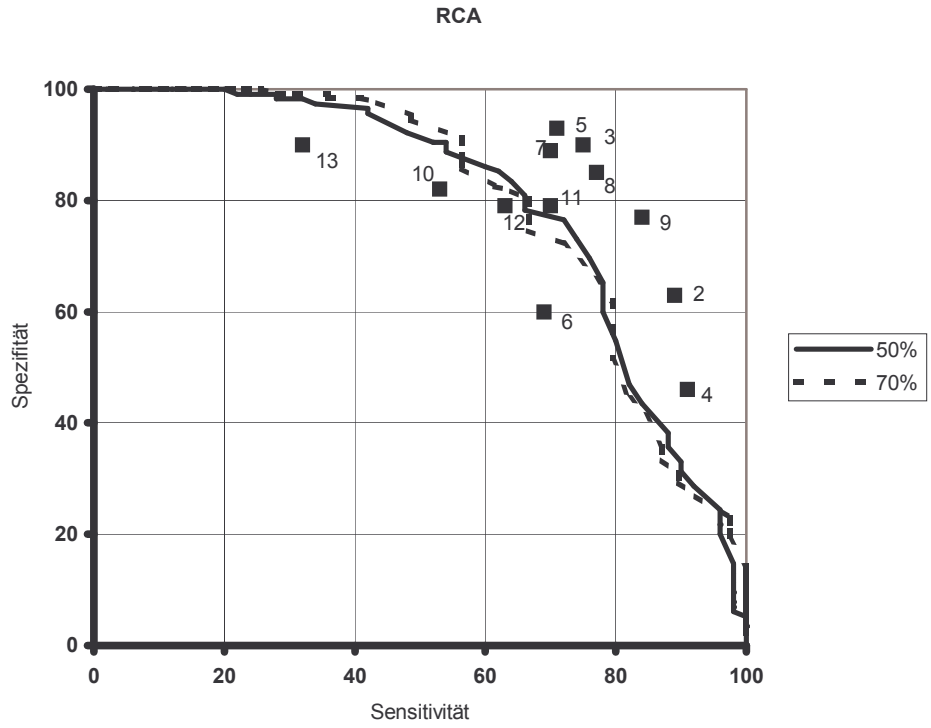
Tab. 7.4. Sensitivität und Spezifität der quantitativ bewerteten ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokard-SPECT im Bezug auf die einzelnen Koronaräste

RIVA


100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
Spezifität
Sensitivität
5
2
7
9
13
3
11
10
8
12
6
1
4
50%
70%

RCX


100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
Spezifität
Sensitivität
5+6
10
7
3
13
9
4
8
11
12
2
50%
70%



1: Höffken et al. 1990 (visuell)
2: Tartagni et al. 1991 (visuell)
3: Cramer et al.1994 (visuell)
4: Jamar et al. 1995 (visuell)
5: Cramer et al. 1996 (visuell)
6: Acampa et al. 1998 (visuell)
7: Pozzoli et al.1991 (quantitativ)
8: Van Train et al. 1994 (quantitativ)
9: Nicolai et al. 1996 (quantitativ)
10: Acampa et al. 1998 (quantitativ)
11: Smart et al. 2000 (quantitativ)
12: Elhendy et al. 2000[1] (quantitativ)
13: Elhendy et al. 2000[2] (quantitativ)

Abb. 7.3. Von anderen Autoren ermittelte Sensitivität und Spezifität für die 3 Hauptgefäßprovinzen mit visuellen und quantitativen Methoden im Vergleich zu den in dieser Arbeit durchgeführten ROC- Analysen (Stenosegrad ≥ 50% u. ≥ 70%, Anzahl der Sektoren i = 1)

7.4. Ergebnisse bei adäquat belasteten Patienten: Ein Vergleich mit allen untersuchten Patienten

Eine Vielzahl von Patienten sind während der Ergometrie nicht in der Lage eine adäquate Belastung zu leisten. Die Ursachen sind vielfältig und können in fehlender Motivation, Konditionsmangel, peripher vaskulären und orthopädischen Problemen liegen. Dies hat Konsequenzen im Bezug auf die Sensitivität und Spezifität. Um die vom Patienten erreichte Belastung zu quantifizieren, dienen Parameter wie altersabhängige Pulsgrenze und das Doppelprodukt.

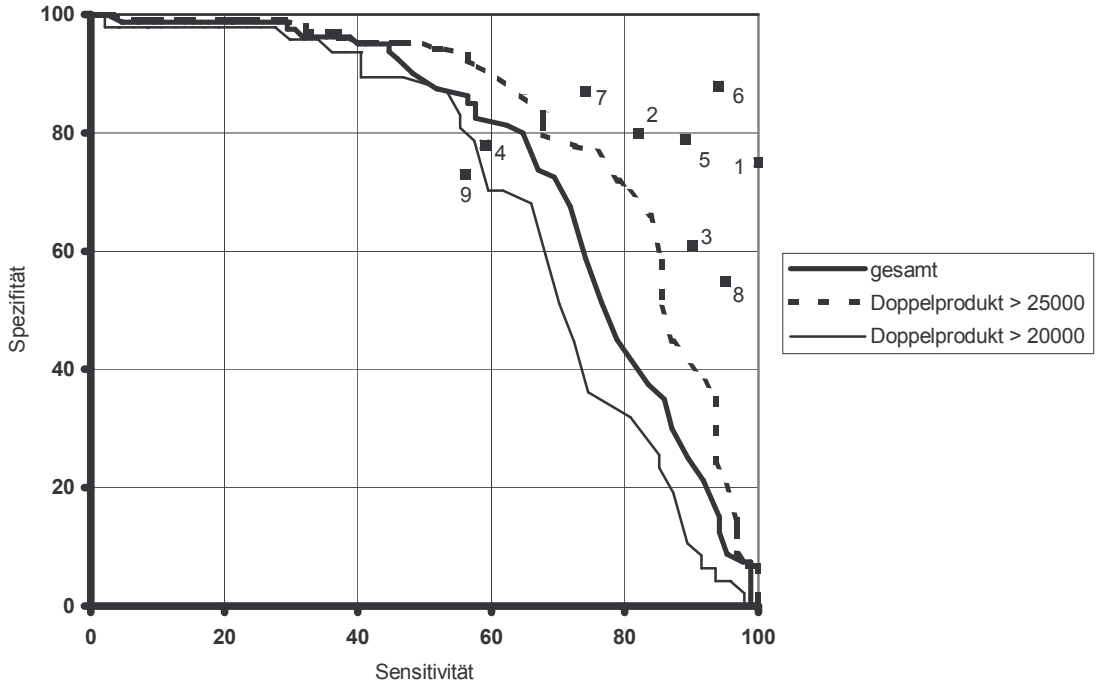
Den Einfluss einer unzureichenden Belastung analysierten Candell-Riera et al. (1997) und Büll et al. (1999). Werden Patienten ausgeschlossen, die nicht die

volle Auslastung von 80 - 85% der altersspezifischen maximalen Herzfrequenz bzw. ein Doppelprodukt > 25 000 bei der Ergometrie erreichen, ergibt sich ein Sensitivitätsgewinn. So sehen auch Verzijlbergen et al. (1996) in ihrer Studie den Ausschluss von Patienten mit einem submaximalen Belastungstest (< 85% der maximalen altersabhängigen Pulsgrenze) als den limitierenden Punkt. Neben Verzijlbergen et al. schlossen auch Shavelle und seine Mitarbeiter (2000) Patienten aus, die eine Herzfrequenz entsprechend 85% ihrer altersabhängigen Pulsgrenze nicht erreichen konnten. Sie erzielten mit einer Sensitivität von 89% bzw. 79% und einer Spezifität von 79% bzw. 67% höhere Werte als in der vorliegenden Studie (Tab. 7.5.).

Bei einer vergleichenden Betrachtung unterschiedlicher Studien ist daher auf die erreichte Belastung der Patienten zu achten (Tab. 7.5).

In der vorliegenden Studie wurden keine Patienten wegen unzureichender Belastung ausgeschlossen, da auch diese Patienten beurteilt werden müssen. Von den 160 mit ^{99m}Tc-Sestamibi untersuchten Patienten erreichten 60 weniger als 80% der altersabhängigen Pulsgrenze und 117 Patienten lagen mit dem Doppelprodukt unter 25 000. Bei diesen Patienten sind durch die submaximale Belastung falsch-negative Befunde möglich.

Die ROC-Analyse der nachfolgenden Abbildung (Abb. 7.4.) zeigt veranschaulich den Sensitivitätsgewinn zugunsten der 46 Patienten, die in dieser Studie mit einem Doppelprodukt > 25 000 ausreichend belastet werden konnten. Im Vergleich zeigen die 93 Patienten mit einem Doppelprodukt > 20 000 durchweg niedrigere Werte für Sensitivität und Spezifität. Die Analyse unterstreicht die Bedeutsamkeit einer adäquaten Belastung in der KHK-Diagnostik. Zur Quantifizierung einer adäquaten Belastung ist ein Doppelprodukt > 25 000 anzustreben. Dementsprechend sollten Patienten, die nicht in der Lage sind eine ausreichende ergometrische Belastung zu absolvieren, einer pharmakologisch induzierten Stress-Untersuchung zugeführt werden.



1: Tartagni et al. 1991
2: Günalp et al. 1993
3: Cramer et al. 1994
4: Jamar et al. 1995
5: Acampa et al. 1998
6: Verzijlbergen et al.1996
7: Taillefer et al. 1999
8: Elhendy et al. 2000[1]
9: Elhendy et al. 2000[2]

Abb. 7.4. ROC-Analyse des Gesamtkollektivs (n = 160) und der Patienten mit adäquater Belastung (Doppelprodukt > 25000; n = 45) mit anderen Autoren (Stenosegrad ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i = 1)

Autor	Sensitivität [%]	Spezifität [%]	Doppelprodukt	Erreichte Pulsgrenze [%]
Tartagni et al. 1991	100	75	21 000 $^{+}/_{-}$ 5 000	
Günalp et al. 1993	94	88	15 540 $^{+}/_{-}$ 4 226	
Cramer et al. 1994	82	80	22 000 $^{+}/_{-}$ 5 000	
Jamar et a. 1995	90	61	26 390 $^{+}/_{-}$ 6 663	
Verzijlbergen et al.1996	89	79	28 000 $^{+}/_{-}$ 5 000	96 $^{+}/_{-}$ 10
Acampa et al. 1998	59	78	25 219 $^{+}/_{-}$ 5 384	
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[2]	56	73	18 765 $^{+}/_{-}$ 4 347	

Tab. 7.4. Sensitivität und Spezifität von Autoren mit angegebener erreichter Belastung

7.5. Limitation der Studie

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen der Qualitätskontrolle die Myokardszintigraphie für die E.CAM-Kamera an einem Kollektiv von 160 Patienten validiert.

Mit Hilfe der Quantifizierung der ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokardszintigramme konnten Werte für die Sensitivität und Spezifität von 69,4% und 72,5% erreicht werden (Stenosen ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i = 1).

Trotz der niedrigen Sensitivität und Spezifität verglichen mit vorherigen Studien mögen andere Faktoren den Vergleich mit dieser Studie behindern. So ergeben sich Unterschiede in den klinischen Parametern und Charakteristika der Studienpopulation.

Das in dieser Arbeit verwendete Patientenkollektiv spiegelt die Alltagsroutine in einer Poliklinik für Nuklearmedizin wieder. Obgleich welcher anamnestischen Daten müssen alle Patienten, die einer Myokardszintigraphie zugewiesen werden, befundet werden. Dies mag die im Vergleich zu anderen Autoren der Literatur niedrigen Werte für die Sensitivität/Spezifität begründen.

Beispielshalber ist durch Ausschluss von Patienten mit anderen Herzerkrankungen (Liu et al. 1992, Sciagra et al. 1994, Verzijlbergen et el. 1996 und Rocchi et al. 2003) ein Spezifitätsgewinn zu verzeichnen.

Andrerseits ist durch einen hohen Anteil von Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Anamnese mit einem Sensitivitätsgewinn zu rechnen (Elhendy et al. 2000[1]). Deshalb ist ein kritischer Augenmerk bezüglich der Auswahl des Studienkollektivs sinnvoll, soll eine Gegenüberstellung verschiedener Arbeiten vollzogen werden. Die meisten Autoren geben nur die Anzahl der Patienten mit signifikanten Koronarstenosen ungeachtet der Häufigkeit unterschiedlicher Stenosegrade wieder. Acampa et al. (1998) untersuchten den Effekt des Sensitivitätsgewinn bei zunehmendem Stenosegrad. Als einer der wenigen Autoren unterschieden sie Patienten mit einer mittelgradigen KHK (= Stenosen ≥ 50% bis < 75%) von denen mit einer schweren KHK (= Stenosen ≥ 75%). Sie stellten hierbei einen signifikanten Sensitivitätszuwachs bei der Studienpopulation mit Stenosen ≥ 75% fest (Sensitivität von 76% versus 54%). Bei der Gegenüberstellung einzelner Arbeiten miteinander ist dabei auf die Verteilung der Stenosegrade zu achten, um vergleichbare Studienpopulationen auszuwählen. Während Acampa et al. 70% an höchstgradigen (≥ 90%)

Stenosen in ihre Sensitivitätsberechnung einbezogen, hatten in dieser Arbeit 65% der Patienten Stenosen ≥ 90% vorzuweisen (Abb. 4.1.).

Die niedrige Spezifität dieser Studie lässt sich zum Teil durch die deutliche Vorselektion des untersuchten Patientengutes erklären. Aus der hierdurch bedingten hohen Prävalenz der KHK und der geringen Anzahl von Patienten ohne KHK können zufällige Einflüsse auf die Spezifität resultieren. Eine von Kiat et al. (1989) an 36 Patienten durchgeführte Untersuchung ergab eine Spezifität von 75%. Von diesen Patienten hatten 4 keine signifikanten Stenosen im Koronarangiogramm und 17 weitere eine Wahrscheinlichkeit für eine KHK von unter 5% (Tab. 7.1.). Dagegen lag der Anteil der Patienten mit einer KHK in dieser Studie mit 68% deutlich höher als in dem von Kiat et al. untersuchten Patientenkollektiv.

Auch kommen als mögliche Ursachen für falsch-negative Befunde Kollateralen und nichttransmurale Infarkte in Betracht.

Ein weiterer limitierender Faktor dieser Studie ist die Evaluation der Medikamenteneinnahme, insbesondere von ß-Blockern, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer und Nitrate. Zwar wurden die Patienten angeleitet, 24 Stunden vor der Belastungsuntersuchung ihre Medikamente nicht einzunehmen, jedoch erfolgte kein Ausschluss bei Nichtbefolgen der Anweisung. Einige Patienten behielten ihre Medikation bei, so dass das Auftreten und die Schwere von Perfusionsdefekten kupiert werden konnte. Es hat sich in verschiedenen Studien gezeigt, dass eine Belastungsuntersuchung unter Medikation einen Einfluss auf die Prävalenz von reversiblen Abnormalitäten und regionaler Sensitivität hat.

Eine Weiterentwicklung dieser Methode bietet die gated-SPECT. Mit Hilfe dieser EKG-getriggerten Methode lässt sich ein Perfusionsdefekt im Szintigramm genauer beurteilen. So ist es möglich, dass ein minderperfundierter Sektor normale Wandbewegungen zeigt und somit vitales Myokard signalisiert. Andrerseits würde eine Akinesie in diesem Bereich eine Narbe repräsentieren. Mit Hilfe der EKG getriggerten-SPECT lassen sich Abschwächungen, bedingt durch das Diaphragma, von Myokardinfarkten unterscheiden. Somit lässt die gated-SPECT eine Optimierung der Untersuchungsergebnisse erwarten. Sie ist zur Zeit in der Abteilung für Nuklearmedizin der Philipps-Universität Marburg in klinischer Erprobung.

8. Zusammenfassung

Die Myokardszintigraphie mit ^{99m}Tc-Sestamibi ist ein langjährig etabliertes Verfahren für die diagnostische und prognostische Evaluierung von Patienten mit vermuteter oder bewiesener KHK. Sie gehört neben Belastungs-EKG und Echokardiographie zum gebräuchlichen „work-up“ von Patienten mit Verdacht auf KHK. So zeigt eine Auswertung der Daten von 12.000 Patienten aus 14 Studien, dass Patienten mit stabilem Thoraxschmerzsyndrom und einer unauffälligen ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokardszintigraphie ein geringes Risiko für ein kardiales Ereignis (Tod, Myokardinfarkt) innerhalb der folgenden 12 Monate haben. Die Perfusionsszintigraphie reduziert die Notwendigkeit von Überweisungen zu invasiven Untersuchungen und schont damit die Ressourcen des Gesundheitssystems.

In den vergangenen Jahren wurden Programme zur computer-assistierten Interpretation der Myokard-SPECT in Ergänzung zur visuellen Befundung entwickelt. Wenn auch durch die Quantifizierung kein Sensitivitäts- und Spezifitätsgewinn im Vergleich zur visuellen Befundung erreicht werden kann, ermöglicht sie dennoch die objektive Beurteilung von Myokardszintigrammen, die Vorraussetzung einer Verlaufs- bzw. Therapiekontrolle ist. Eine visuelle Beurteilung darf weiterhin zum Ausschluss von Artefakten nicht unterbleiben. In der Klinik für Nuklearmedizin der Philipps-Universität Marburg findet seit 1995 ein für Einkopf-Gammakameras entwickeltes Quantifizierungsprogramm seine Anwendung.
Um die von der Strahlenschutzverordnung 2002 vorgeschriebene methodische Qualitätskontrolle zu gewährleisten, bedarf es einer regelmäßigen Validierung des Programms zur Quantifizierung unter Verwendung des derzeitig genutzten Mehrkopf-Kamerasystems.

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv an einem Kollektiv von 160 Patienten die E.CAM-Gammakamera geprüft. Mit Hilfe der Quantifizierung der ^{99m}Tc-Sestamibi-Myokardszintigramme konnten Median-Werte für die Sensitivität und Spezifität in der KHK-Diagnostik von 69,4% und 72,5% erreicht werden (Stenosen ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i = 1). Beim Mittelwert ergab sich

eine Sensitivität von 72,9% und eine Spezifität von 70,0% (Stenosen ≥ 50%, Anzahl der Sektoren i = 3). Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten ROC-Analysen ermittelten dabei die optimalen Trennschwellen für die klinische Routine: Bei einer relativen Nuklidanreicherung < x = $N_{M(i)}$ -18 ist für den Median von einem pathologischen Befund auszugehen. Für den Mittelwert ergibt sich die Entscheidungsschwelle z mit z = $N_{MW(i)}$ x1,4sd. Die Neueinstellung des Quantifizierungsprogramms auf die errechneten Schwellen soll eine zu genaue Spezifizierung bzw. Sensitivierung verhindern helfen. Dem Untersucher wird eine „permanente Kalibrierung des Auges“ ermöglicht. Somit kann die Quantifizierung einen wesentlichen Beitrag zur Qualitätssicherung der Myokardszintigraphie leisten.

Im Hinblick auf die klinische Qualitätssicherung ist es des weiteren wichtig, Daten aus der Alltagsroutine zu untersuchen. Die unterschiedlichen Patientencharakteristika dieser Studie liefern ein repräsentatives Muster der Alltagsroutine in einer nuklearmedizinischen Poliklinik. Bei der hier durchgeführten Validierung wurden keine Patienten wegen unzureichender Belastung oder nichtkoronaren Herzerkrankungen ausgeschlossen, so dass die Ergebnisse die Güte der Methode im klinischen Alltag wiederspiegeln. Dies mag auch die im Vergleich zu anderen Studien geringere Sensitivität und Spezifität der Studie erklären.

Die Analyse und der Literaturvergleich im Hinblick auf den Einfluss einer adäquaten Belastung, fordern das Erreichen eines Doppelprodukts > 25 000 als qualitätssichernde Maßnahme. Bei Verwendung der E.CAM-Kamera sollte daher die ergometrische oder pharmakologisch induzierte Ausbelastung des Patienten, quantifiziert durch Belastungsparameter, Eingang in die Arbeitsanweisung finden.

Als weiteres Ziel dieser Studie galt es, hochsensitive Entscheidungsschwellen im Rahmen einer Arbeitsanweisung für die Beurteilung des Koronarstatus bei Patienten mit bekannter KHK zu erarbeiten: eine relative Aktivitätsanreicherung < x = $N_{M(i)}$ -4 für den Median und < z = $N_{MW(i)}$ x0,4sd für den Mittelwert sollte bei koronarkranken Patienten als pathologisch angesehen werden. Diese Schwellen finden Eingang in das Quantifizierungsprogramm und ermöglichen der Myokardszintigraphie, als standardisierte Basisuntersuchung für Patienten nach ACB und PTCA zu fungieren. Die Beurteilung der hämodynamischen Wirksamkeit von Stenosen und die Ausbildung von Re-

Stenosen nach therapeutischen Interventionen wird durch die entwickelten Arbeitsanweisungen, gezielt nach Hauptgefäßprovinz (RIVA, RCX, RCA, RCA-RCX), ermöglicht.

Somit lässt die Arbeitsanweisung eine Optimierung der Untersuchungsergebnisse für Patienten mit bekannter KHK erwarten. Sie sollte als Gegenstand weiterer Studien in Zukunft an Patienten mit bekannter KHK geprüft werden.

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 Disease in Patients without Prior Myocardial Infarction by Thallium-201 Tomography with Pharmakologic Stress.
The Journal of Nuclear Medicine; 33: 2067-73 (1992)

Amanullah AM, Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Kang X, Friedman JD.
Identification of severe or extensive coronary artery disease in women by adenosine technetium-99m sestamibi SPECT.
The American Journal of Cardiology; 80: 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 of 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 of Cardiology; 32(7): 1987-95 (1998)

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

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.
The Journal of Nuclear Medicine; 35: 681-8 (1994)

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 of 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.
The 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.
The American Journal of 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, Dupont F, Uebis R, Kaiser HJ, Kleinhans E, Reske SN, Hanrath P.
^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile SPECT to evaluate a perfusion index from regional myocardial uptake after exercise and at rest. Results of a four hour protocol in patients with coronary heart disease and in controls.
Nuclear Medicine Communications; 11: 77-94 (1990)

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)

Burow RD, Pond M, Schafer AW, Becker L.
“Circumferential Profiles”: A New Methode for Computer Analysis of Thallium-201 Myocardial Perfusion Images.
The Journal of Nuclear Medicine; 20: 771-7 (1979)

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 of 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.
The 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 Thallium-201 Imaging Using Single-Photon Emission Computerized Tomography (SPECT): Concise Communication.
The 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.
Tc-99m-Sestamibi SPECT as combined dipyridamole and exercise stress in coronary artery disease.
Nuclear Medicine Communications; 15: 554-9 (1994)

DePuey EG.
How to Detect and Avoid Myocardial Perfusion SPECT Artifacts.
The Journal of Nuclear Medicine; 35: 699-702 (1994)

DePuey EG, Garcia EV.
Optimal Specifity of Thallium-201 SPECT Through Recognition of Imaging Artifacts.
The 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.
The Journal of Clinical Investigations; 65: 1210-21 (1980)

Diamond GA, Forrester JS.
Analysis of Probability as an Aid in the Clinical Diagnosis of Coronary-Artery-Disease.
The New England Journal of Medicine; 300, 24: 1350-8 (1979)

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 A², 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 of 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.
The 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.
The Journal of Nuclear Medicine; 42: 1185-91 (2001)

Garcia EV, Van Train KF, Maddahi J, Prigent F, Friedman J, Areeda J, Waxman A, Berman DS.
Quantification of Rotational Thallium-201 Myocardial Tomography.
The Journal of Nuclear Medicine; 26: 17-26 (1985)

Garcia EV, Maddahi J, Berman D, Waxman A.
Space/Time Quantitation of Thallium-201 Myocardial Szintigraphy.
The Journal of Nuclear Medicine; 22: 309-17 (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 of 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 Myokardszintigraphie 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.
The 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)

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 R¹, Berman DS, Kiat H, et al.
Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease.
Circulation; 93: 905-14 (1996)

Hachamovitch R², 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 of 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 aarteriography.
The 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.
The 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.
The 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 of 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 (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)

Iskander S, Iskandrian AE.
Risk assessment using singlr-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging.
Journal of the American College Cardiology; 32: 57-62 (1998)

Iskandrian AE, 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.
The Journal of Nuclear Medicine; 22: 339-43 (1981)

Kiat H, Maddahi J, Roy LT, Van Train K, Friedman J, Resser K, Berman SD.
Comparison of technetium 99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods.
American Heart Journal; 117: 1-11 (1989)

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

Kirsch CM.
Die Myokardszintigraphie mit 201-Thallium in Emissions- computer-tomographischer Technik: Einsatz in der Diagnostik und Therapiekontrolle 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.
The 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 A, Siadaty M, 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 of 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 Communications; 13(10): 776-9 (1992)

Llaurado JG.
The quest of the perfect myocardial perfusion indicator …still a long way to go.
The 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, Van Train KF, Prigent F, Garcia EV, Friedman J, Ostrzega E, Berman DS.
Quantitative Single Photon Emission Computed Thallium-201 Tomography for Detection and Localization of Coronary Artery Disease: Optimization and Prospective Validation of a New Technique.
Journal of the American College of Cardiology; 14: 1689-99 (1989)

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 Thallium-201 Myocardial Perfusion Images.
The Journal of Nuclear Medicine; 19: 1175-8 (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.
The 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.
The Journal of Nuclear Medicine; 30: 1500-6 (1989)

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

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

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, 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)

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

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 Cardiology; 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.
The 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.
The 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.
Coronary Artery Disease; 14: 239-45 (2003)

Rozanski A, Diamong GA, Forrester JS, Berman DS, Morris D, Swan HJC.
Alternative Referent Standarts for Cardiac Normality.
Annals of Internal Medicine; 101: 164-71 (1984)

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.
The Journal of Nuclear Medicine; 35(8): 1254-64 (1994)

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)

Shaw LJ et al.
The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies of the evaluation of stable angina pectoris : An observational assessment of the value of precatherization ischemia.
Journal of the American College Cardiology; 33: 661-9 (1999)

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.
The 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 of Cardiology; 36(4): 1265-73 (2000)

Stirner H, Büll U, Kleinhans E, Bares R, Grosse W.
Myocardial kinetics of ^{99m}Tc 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 Myocardial SPECT: Presentation of Method.
Nuklearmedizin; 25: 128-33 (1986)

Stone DL, Snyder SH, Jaffe S, Weiss AT, Gotsman MS, Atlan H.
The multislice cylinder: a new approach to quantification of cardiac single photon emission tomography.
Nuclear Medicine of Communications; 10: 409-13 (1989)

Strauer BE.
Koronare Mikrozirkulationsstörungen.
Klinische Wochenschrift 59: 1125-37 (1981)

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, DePuey 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, DePuey 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 of 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)

Takishima T, Machida K, Honda N, Mamiya T, Takahashi T, Muramatsu M, Matsuo H, Yoshimoto N, Tanaka S, Hosoba M.
The unfolded map using ^{201}Tl myocardial SPECT.
European Journal of Nuclear Medicine; 14: 572-4 (1988)

Tamaki N, Yonekura Y, Mukai T, Fujita T, Nohara R, Kadota K, Kambara H, Kawai C, Torizuka H, Ishii Y.
Segmental analysis of stress 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.
The 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.
The Journal of Nuclear Medicine; 32: 360-76 (1991)

Toft J, Lindahl D, Ohlsson M, Palmer J, Lundin A, Edenbrandt L, Hesse B.
The optimal reference poulation for cardiac normality in myocardial SPET in the detection ot coronary artery stenosis: patients with normal coronary angiography or subjects with low likelihood of coronary artery disease?
European Journal of Nuclear Medicine; 28(7): 831-5 (2001)

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.
The Journal of Nuclear Medicine; 35: 609-18 (1994)

Van Train KF, Maddahi J, Berman DS, Kiat H, Areeda J, Priegent F, Friedman J et al.
Quantitative Analysis of Tomographic Stress Thalium-201 Myocardial Scintigrams: A Multicenter Trial.
The Journal of Nuclear Medicine ; 31: 1168-79 (1990)

Van Train KF, Garcia EF, Maddahi J, Brown D, Waxman A, Areeda J, Berman .
Improved Quantitation of Stress/Redistribution Tl-201 Myocardial Szintigramms: A Multicenter Trial.
Computers in Cardiology; 311-4 (1982)

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.
The Journal of Nuclear Medicine; 30: 301-11 (1989)

Wilson RF.
Assessing the severity of coronary- artery stenosis.
The 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.
American Journal of Epidemiology; 115: 412-7 (1982)

Wu JC, Yun JJ, Heller EN et al.
Limitations of dobutamine for enhacing flow heterogeneity in the presence of single coronary stenosis : implications for technetium-99m-sestamibi imaging.
The Journal of Nuclear Medicine; 39: 417-25 (1998)

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 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.
Increasing prognostic value of combined myocardial perfusion imaging and exercise elektrocardiography in patients with coronary artery disease.
Journal of Nuclear Cardiology; 7(6): 616-22 (2000)

Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aorto-Coronarer-Bypass
AP	Angina pectoris
Cl	Chlorid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
EKG	Elektrokardiographie
FN	falsch-negativ
FP	falsch-positiv
keV	Kiloelektronenvolt
KHK	Koronare Herzkrankheit
Koro o.B.	Koronarangiographie ohne Befund
LD	Letale Dosis
LSB	Linksschenkelblock
MBq	Megabecquerel
M	Median
mGy	Miligray
MHD	maximal human dose
MI	Myokardinfarkt
MSP 3	Multi-SPECT-Drei-Kopf-Gammakamera
mSV	Milisievert
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-Tomographie
Tc	Technetium
Tl	Thallium

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die nachfolgenden Damen und Herren Dozenten und Professoren:

In Marburg:

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

In Lüdenscheid:

Giebel, Hörmann, Kelm, Lemke, Lorenz, Rosenbaum, Schorn, Scheppler, Weber

Danksagung

Für die Möglichkeit der Anfertigung der Dissertation danke ich Herrn Prof. Th. M. Behr, Leiter der Klinik für Nuklearmedizin des Medizinischen Zentrums für Radiologie der Philipps-Universität Marburg.

Meinen besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. H. Höffken für die Überlassung des Themas und die intensive Betreuung sowie Unterstützung während dieser Arbeit aussprechen. Als stets präsenter Ansprechpartner hat er mich mit wertvollen Anregungen und Hinweisen konstruktiv und engagiert bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt.

Weiterhin danke ich Herrn Prof. Dr. B. Maisch, Leiter der Kardiologie der Philipps-Universität Marburg, für die Bereitstellung der Koronarangiographie-befunde.

Auch möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin für die stets freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der Durchführung des klinischen Teils dieser Arbeit bedanken.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie, insbesondere meiner Mutter Margit, meiner Oma und meinem Opa, die mir das Studium ermöglichten sowie Herrn Manfred Boeing, der mich während des Studiums oft tatkräftig unterstützt hat. Für die Hilfe bei jeglichen EDV-Problemen stand mir mein Bruder Eric immer gern zur Seite. Mein besonderer Dank gilt meinem Freund Thomas für seine Geduld, seine Unterstützung und die Motivationsarbeit!