

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

**Die absolute Quantifizierung (SUV SPECT) in der
perfusionsszintigraphischen Diagnostik der koronaren Herzkrankheit unter besonderer
Berücksichtigung der ^{18}F -FDG-PET/CT – erste Ergebnisse und Anwendungen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität

Vorgelegt von
Isabel Dörder, geb. Nowak
aus
Herford

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Lehner, FEBNM

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Minglun Li

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv.-Doz. Dr. med. Andrei Todica

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.01.2022

In Gedenken an meinen Großvater, Herrn Dr. med. Johann Hirschmann

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG	5
1.1 LITERATURBESPRECHUNG.....	7
1.1.1 KHK – Gesellschaftliche Bedeutung	7
1.1.2 Myokardszintigraphie.....	10
1.1.3 Absolute SPECT-Quantifizierung.....	15
1.1.4 SUV.....	22
1.2 PROBLEMATIK UND FRAGESTELLUNG.....	24
2 MATERIAL UND METHODEN	25
2.1 PATIENTENKOLLEKTIV	25
2.2 VORBEREITUNG DER PATIENTEN.....	26
2.3 UNTERSUCHUNGSPROTOKOLL	27
2.4 AUSWERTUNG DER ROHDATENSÄTZE	28
2.5 VERGLEICH DER DATENSÄTZE	32
2.6 DETEKTION EINER 3-GEFÄß-KHK DURCH DEN SUV _{PEAK}	34
2.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG	36
3 ERGEBNISSE	38
3.1 SUV-WERTE UNTERSCHIEDLICH SCHWÄCHUNGSKORRIGIERTER DATENSÄTZE	38
3.2 VERGLEICHSTUDIEN ZUR EIGNUNG IN DER ROUTINEDIAGNOSTIK.....	42
3.3 SEGMENTSPEZIFISCHE SUV-WERTE ZUR PERFUSIONSSZINTIGRAPHISCHEN DIAGNOSTIK EINER 3-GEFÄß-KHK	48
3.4 DER SUV _{PEAK} ALS DIAGNOSTISCHES MYOKARD-SPECT-PERFUSIONSKRITERIUM	51
4 DISKUSSION	53
4.1 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	53
4.2 PATIENTENKOLLEKTIV	54
4.3 VERGLEICH VON SUV-WERTEN BEI VERWENDUNG UNTERSCHIEDLICHER μ -MAPS ZUR SCHWÄCHUNGSKORREKTUR	55
4.3 VERWENDUNG DER SUV-DATENSÄTZE IN DER ROUTINEDIAGNOSTIK ZUR DETEKTION HIBERNIERENDEN MYOKARDS.....	57
4.4 17-SEGMENT-MODELL.....	61
5 LIMITATIONEN	66
6 ZUSAMMMENFASSUNG	68
7 ABKÜRZUNGS- UND EINHEITENVERZEICHNIS	69
8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	71
9 TABELLENVERZEICHNIS	72
10 DANKSAGUNG	73
11 LEBENS LAUF	74
12 VERÖFFENTLICHUNG	75
13 LITERATURVERZEICHNIS	76
AFFIDAVIT	86

1 EINLEITUNG

Die KHK (koronare Herzerkrankung) ist die klinisch relevante Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen und neben dem akuten Myokardinfarkt die häufigste Todesursache in Deutschland [1].

Neben der hohen persönlichen Einschränkung der Lebensqualität betroffener Patienten durch Angina Pectoris und/oder Belastungsdyspnoe ist die finanzielle Belastung unseres Gesundheitssystems durch Herzkreislauferkrankungen enorm [2].

Die hohe Morbidität und Mortalität der KHK erfordern neben greifenden Präventionsmaßnahmen eine akkurate Diagnostik sowie eine rechtzeitige Therapie [3]. Laut der MONICA-Studie der WHO (World Health Organization) konnte in den vergangenen Jahren ein Rückgang der Mortalität der koronaren Herzerkrankung beobachtet werden, der unter anderem auf optimierte Therapiestrategien nach zügiger Diagnosestellung zurückzuführen ist [4].

Ein wesentlicher Bestandteil der methodischen Bandbreite zur KHK-Diagnose ist die nuklearmedizinische Bildgebung. Sie beruht auf der Applikation radioaktiv markierter Moleküle, sog. Tracer, die im zu untersuchenden Organ verstoffwechselt werden und deren Emissionen durch spezielle Detektoren extern gemessen werden. Moderne emissionstomographische Verfahren wie die SPECT (engl. *single photon emission computed tomography*) und die PET (Positronen-Emissions-Tomographie) geben Aufschluss über die Perfusion, die Funktion und die Vitalität des Myokards. Sie stellen, ergänzend zu morphologischen Bildgebungsverfahren wie der MRT (Magnetresonanztomographie) oder der CT (Computertomographie), entscheidende diagnostische Schritte dar im Hinblick auf Prognose, Intensität und Therapierbarkeit einer Ischämie, die eine Funktionsstörung bis hin zum Funktionsverlust aufgrund einer Durchblutungsstörung bei KHK darstellt [5]. Abweichungen in der Anreicherung der inkorporierten, radioaktiv markierten Pharmaka dienen als Nachweis und Lokalisation einer Pathologie wie Ischämie oder einer Narbe. Die PET liefert dabei Informationen über den Metabolismus, die SPECT Informationen über die Perfusion des Myokards.

Die Objektivierung der Läsionsgröße und der Aktivitätskonzentration pathologischer Fehl- bzw. Minderanreicherungen ist Ziel der Quantifizierung.

Während bei der PET eine absolute Quantifizierung der Radioaktivitätsverteilung seit langem etabliert ist [6], unterliegt die Auswertung von SPECT-Aufnahmen einer semiquantitativen Befundung anhand des Vergleiches mit Daten, die vorab an einem Normkollektiv erhoben wurden. Da bei diesem Verfahren die regionale Perfusion der Herzmuskelzellen in Relation zur maximalen Aktivitätsanreicherung im Myokard (= 100 %) angezeigt wird, ist bei Patienten mit Mehrgefäß-KHK, bei denen die Durchblutung insgesamt herabgesetzt ist, die Aussagekraft der Untersuchung limitiert [7]. Die Erhöhung der Sensitivität in der Diagnostik von Patienten mit solch einer diffus

herabgesetzten Gesamtperfusion ohne Nachweis einer signifikanten Stenosierung könnte durch den Einsatz absoluter quantitativer Verfahren gelingen [8].

Eine Möglichkeit der absoluten Quantifizierung nukleardiagnostischer Untersuchungen stellt der SUV (engl. *standardized uptake value*) dar, ein standardisierter Uptake-Parameter, der unter anderem patientenspezifische Parameter wie Körpergröße und -gewicht berücksichtigt. Im Gegensatz zur PET ist eine routinemäßige Quantifizierung mittels SUV bei SPECT-Untersuchungen aktuell noch nicht gegeben [9, 10]. Neue Rekonstruktionsalgorithmen und Softwarepakete ermöglichen zwar den Einsatz, eine Evaluierung für die Verwendung in der klinischen Routinediagnostik steht derzeit jedoch noch aus [9-11]. Die Anwendung der SUV-SPECT-Rekonstruktion lässt eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit und der Differenzierung KHK-typischer Ausprägungen vermuten.

Anhand systematischer, retrospektiver Analysen liegt die Intention dieser Arbeit in der Evaluierung quantitativer SPECT/CT und der SUV-Diagnostik für den klinischen Routineeinsatz und damit in der Optimierung der Perfusionsdiagnostik von KHK-Patienten.

1.1 LITERATURBESPRECHUNG

1.1.1 KHK – Gesellschaftliche Bedeutung

In den letzten Jahren konnte zwar eine Regression der Mortalität verzeichnet werden, dennoch führen die KHK und der akute Myokardinfarkt die Todesursachenstatistik in Deutschland und allen weiteren Industrienationen an (Abb. 1) [12, 13]. Im Jahr 2015 verstarben in Deutschland insgesamt 356 616 Menschen und damit 39 % der registrierten Todesfälle insgesamt an den Folgen einer Herzkreislauferkrankung [1]. Laut einer Studie des RKI (Robert Koch-Instituts) liegt die Lebenszeitprävalenz eines Herzinfarktes bei den 40- bis 79-Jährigen bei 4,7 % und diejenige einer KHK (Myokardinfarkt ausgeschlossen) bei 9,3 %. Hier konnte auch gezeigt werden, dass neben männlichem Geschlecht und höherem Alter ein niedriger sozialer Status mit der Entstehung einer KHK vergesellschaftet ist [14].

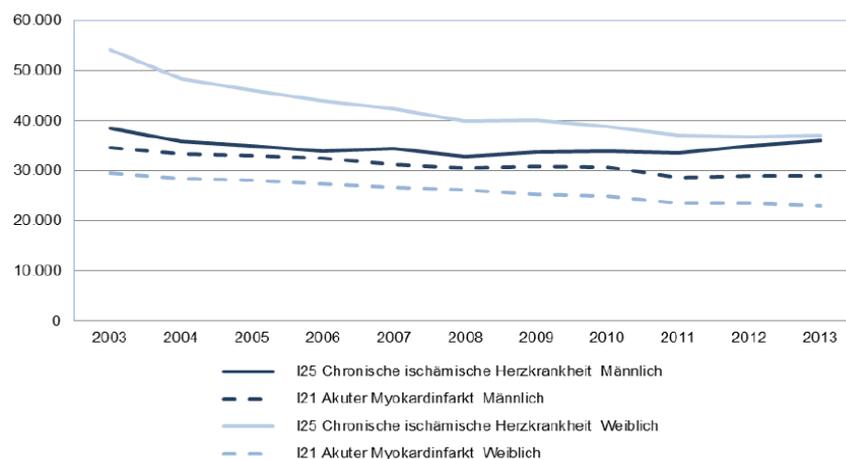


Abbildung 1: Anzahl der Todesfälle in Deutschland durch akuten Myokardinfarkt und KHK zwischen den Jahren 2003 und 2013; aus [12].

Ebenso bedeutsam und von sozioökonomischem Interesse ist die finanzielle Belastung des Gesundheitssystems. Laut statistischem Bundesamt führte die KHK 2015 mit 46 Milliarden Euro und einem Anteil von rund 13,7 % als Spitzenreiter die Liste der Krankheitskostenverursacher in Deutschland an [2].

Pathophysiologisch handelt es sich um eine chronisch progrediente Erkrankung, die die Manifestation an den Herzkranzgefäßen widerspiegelt. Das herbeigeführte Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot führt zu dem klinisch variabel ausgeprägten Bild der Angina Pectoris,

verbunden mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko [12]. Je nach Ausprägungsgrad können Betroffene asymptomatisch sein (sog. stumme Myokardischämien) oder unter Belastungsdyspnoe und/oder der bereits erwähnten stabilen Angina Pectoris leiden. Letztere wird definiert als ein durch körperliche oder psychische Belastung reproduzierbares Engegefühl mit Thoraxschmerz, das in Ruhe nachlässt oder durch Gabe von Nitroglyzerin beendet werden kann. Abhängig von der individuellen Belastungstoleranz werden nach der CCS (Canadian Cardiovascular Society) verschiedene Schweregrade der stabilen Angina Pectoris unterschieden (Abb. 2) [15].

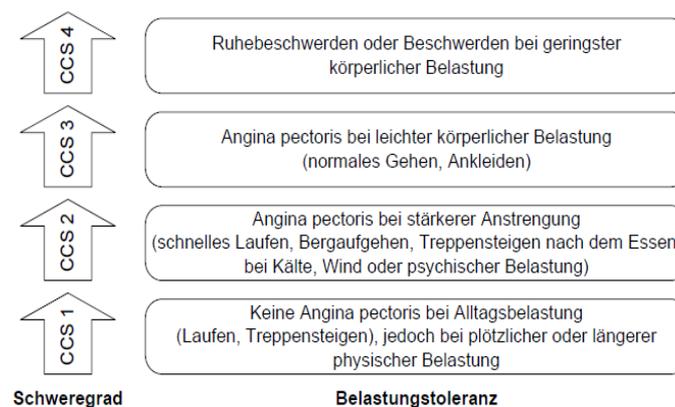


Abbildung 2: Einteilung der Angina Pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society [12].

Zu unterscheiden ist die chronische KHK von dem akuten Koronarsyndrom mit seinen Ausprägungsformen akuter Myokardinfarkt (STEMI bzw. NSTEMI) und der instabilen Angina Pectoris, die durch Auftreten der Beschwerdesymptomatik auch in Ruhe gekennzeichnet ist.

Der Ausgangspunkt der chronischen KHK liegt in der Bildung einer stabilen Plaque in vorrangig großen und mittelgroßen elastischen und muskulären Arterien wie der Aorta, den Karotiden und den Herzkranzgefäßen. Unter dem Einfluss von Risikofaktoren wie arterieller Hypertonie [16, 17], Diabetes mellitus [17, 18], Nikotinabusus [17, 19], Dyslipidämie [17, 18] und genetischer Belastung [20, 21] kommt es zu einer endothelialen Funktionsstörung mit entzündlich-proliferativen Veränderungen an der Gefäßwand [22-24]. Kombinationen dieser und weiterer Faktoren wie Alter, Stress, Adipositas [17] und männlichem Geschlecht tragen zur Entwicklung atherosklerotischer Läsionen bei.

Zu Beginn der Kaskade der Atherosklerose-Entstehung findet sich der endotheliale Funktionsverlust. Dieser bewirkt eine Akkumulation von Phospholipiden und LDL (engl. *low density lipoprotein*)-Partikeln, die enzymatisch in der subendothelialen Matrix retiniert und oxidiert werden [25].

Es kommt zu einer Entzündungsreaktion am Endothel und der Intima [26, 27], die konsekutiv zu einer erhöhten Permeabilität der Gefäßwand führt.

Dysfunktionale Endothelzellen bewirken zudem eine Minderung der Endothel-abhängigen Vasodilatation im Rahmen einer vermehrten Sekretion von Vasokonstriktoren wie Endothelin-1 und einer verminderten Produktion vasodilatierender Substanzen wie NO (Stickstoffmonoxid) [28]. Zudem produzieren sie proinflammatorische Zytokine und Adhäsionsmoleküle, z. B. ICAM (*intercellular adhesion molecule*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*) und E-Selektin [29], die zur Einwanderung von Monozyten, Leukozyten und T-Lymphozyten sowie zu einer Infiltration der subendothelialen Matrix führen [27, 30, 31]. Die Aktivierung dieser Zellen und das oxidierte LDL führen zur Freisetzung von hydrolytischen Enzymen, Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren, die weitere Schäden induzieren und schließlich zu fokaler Nekrose führen können [32]. Zytokin M-CSF (*macrophage colony-stimulating factor*) stimuliert die Proliferation und Differenzierung der eingewanderten Monozyten zu Makrophagen, die das in der Intima eingelagerte und oxidierte LDL aufnehmen und zu Schaumzellen mutieren [33, 34]. Diese als Fettstreifen (*fatty streaks*) bezeichneten Verdickungen der inneren Arterienwand konnten bereits in der ersten Lebensdekade von Patienten entdeckt werden [35]. Im weiteren Verlauf entstehen fibroatheromatische Plaques durch Einlagerung von Lipiden (v. a. Cholesterin und seine Ester) sowie durch Freisetzung und Proliferation glatter Muskelzellen aus der Media, vermittelt durch Zytokine und Wachstumsfaktoren wie PDGF (*platelet-derived growth factor*) [23]. Die umgewandelten Muskelzellen sezernieren extrazelluläre Matrix (Kollagen und Glykoproteine). Dies führt zur Bildung von fibrösem Gewebe, das den lipidreichen Kern vom Blutstrom trennt und somit zu einer weiteren Vergrößerung und Umstrukturierung der Läsion führt. Dabei entstehen die Verdickungen und Verhärtungen der Intima oft unbemerkt über Jahrzehnte. Hormone, Bluthochdruck und erhöhte Homocystein-Spiegel begünstigen die Entwicklung dieser fibrösen Läsionen (Abb. 3) [36].

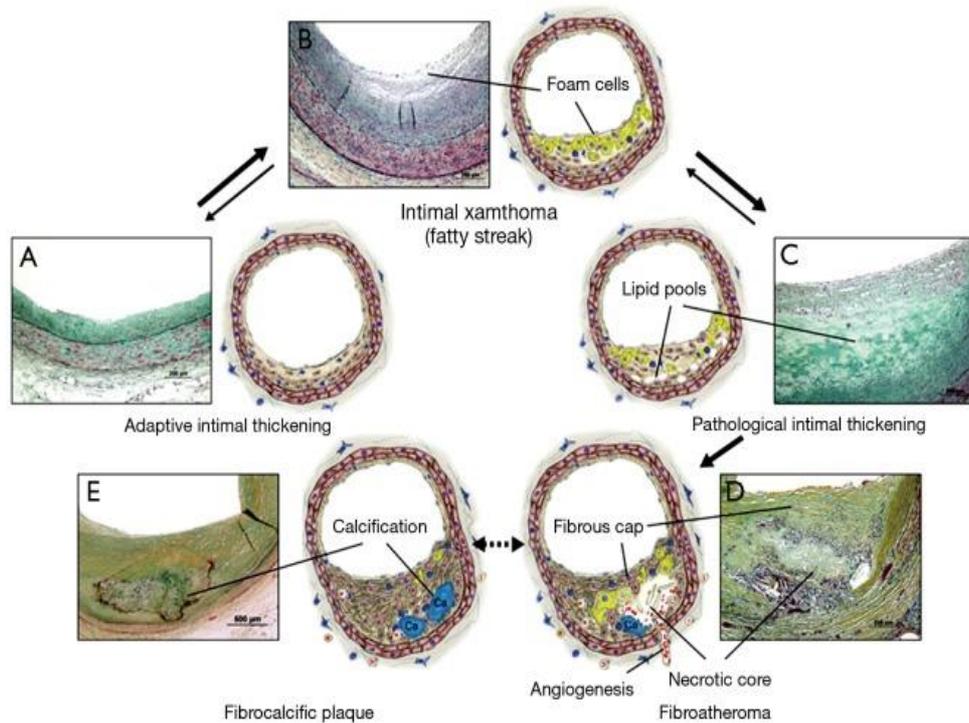


Abbildung 3: Entstehung der Atherosklerose. (A) Adaptive intimale Verdickung gekennzeichnet durch Akkumulation glatter Muskelzellen in der Intima. (B) Ansammlung von Makrophagen (Schaumzellen) innerhalb der Intima (Intima-Xanthom). Die pathologische Intimaverdickung in (C) bezeichnet die Akkumulation von extrazellulären Lipidpools in Abwesenheit von Nekrose. (D) Ein Fibroatherom weist auf das Vorhandensein eines nekrotischen Kerns hin. Der nekrotische Kern und das umgebende Gewebe können schließlich verkalkt sein, was fibrokalzifizierende Plaques bildet, die in (E) gezeigt werden. Modifiziert nach [33] und [34].

Diese Veränderungen führen dazu, dass die Arterie nicht mehr durch Dilatation kompensieren kann. Die Läsion kann in das Lumen eindringen und den Blutfluss verändern [32]. Eine Stenose größer-gleich 50% gilt sowohl diagnostisch als auch therapeutisch als signifikant [37, 38].

1.1.2 Myokardszintigraphie

Die SPECT ist eine weit verbreitete und umfassend validierte Methode zur nichtinvasiven Perfusionsdiagnostik der KHK [39]. Sie ist eine etablierte Methode zur Abklärung funktionell signifikanter Koronarstenosen, zur Festlegung der Behandlungsstrategie im Rahmen der Revaskularisation und zur Risikostratifizierung. Sie erlaubt zudem eine Prognose des Outcomes eines Patienten [40-42].

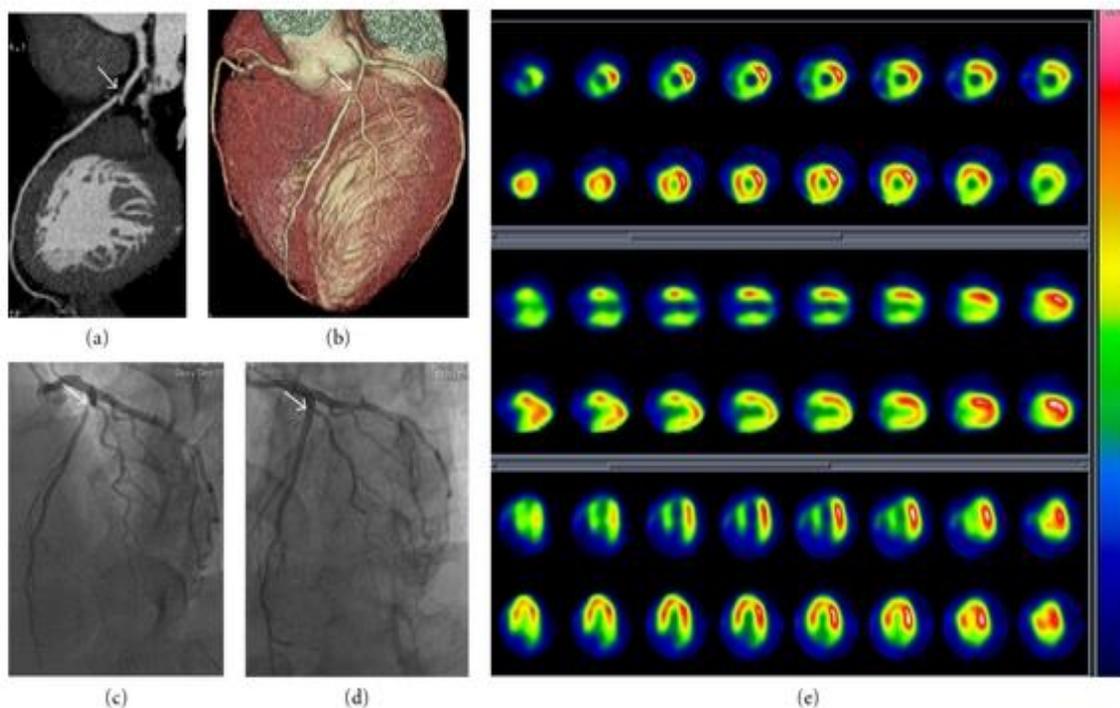


Abbildung 4: Patient mit Stenose im proximalen Segment der LAD (left anterior descending coronary artery). (c) Die Koronarangiographie zeigt eine schwere Stenose (Pfeil) in demselben Segment der LAD im Vergleich zur CT-Angiographie (a und b). (d) Die Koronarangiographie der linken Koronararterien zeigt ein erfolgreiches Stenting (Pfeil) für die Läsion im proximalen Segment der LAD. (e) Die SPECT-MPI-Studie bei Belastung (obere Reihen) und in Ruhe (untere Reihen) vor der Intervention zeigt große und reversible Perfusionsdefekte im Bereich der Apexregion, der anterioren und septalen Wand entsprechend dem Gebiet der LAD, was auf eine ausgeprägte Myokardischämie hinweist [43].

Ein mittleres bis schweres abnormes Ergebnis in der Perfusionsszintigraphie (Ischämiebelast 5–10 % respektive >10 % des linksventrikulären Myokards) entscheidet über den weiteren Einsatz therapeutischer Verfahren wie zum Beispiel der Koronarangiographie [44].

Die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens gravierender kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Tod nach einer unauffälligen Perfusionsszintigraphie wird in der Literatur mit einer Wahrscheinlichkeit von unter 1 % angegeben [41, 45]. Dahingegen steigt das Risiko mit dem Grad der Abnormalität einer SPECT-Untersuchung erheblich.

Die ESC (European Society of Cardiology) empfiehlt in ihrer Leitlinie zur Versorgung der KHK den Einsatz einer Myokard-SPECT-Untersuchung bei einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit von 15–85 % [46].

Liegt chronisch, jedoch potenziell reversibel, minderperfundiertes Herzmuskelgewebe (sog. „hibernierendes, „winterschlafendes“ Myokard) vor, können Patienten im Anschluss an die Diagnostik von einer Revaskularisation profitieren. Wird mittels SPECT und PET eine Vernarbung nachgewiesen, kann möglicherweise auf risikoreiche invasive Maßnahmen wie eine PTCA (perkutane transluminale Koronarangioplastie) mit Stentimplantation oder der Anlage eines aortocoronaren Bypasses (ACB) verzichtet werden.

Bei niedriger Prävalenz ist die Wahrscheinlichkeit höher, einen falsch-positiven Befund als ein richtig-positives Ergebnis zu erhalten, und bringt daher in dieser Patientengruppe keinen relevanten Zugewinn an Informationen. Bei Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden KHK hingegen würde eine Myokard-SPECT-Untersuchung die dringend indizierte Koronarangiographie verzögern und unnötige Kosten verursachen [45].

Nach Büll und Schwaiger [47] ergeben sich für die SPECT-Myokardszintigraphie in absteigender Reihenfolge folgende Indikationen:

1. Verdacht auf KHK

- Patienten mit mittlerer Erkrankungsprävalenz bei inkonklusiven Befunden im Belastungs-EKG bzw. bei Verdacht auf klinisch stumme Ischämie
- Bestehende Kontraindikationen gegen den Einsatz oder die Ablehnung des Patienten einer invasiven Diagnostik

2. Bewertung einer (angiographisch) gesicherten KHK

- Nachweis einer Ischämie bei grenzwertiger Stenose
- Hämodynamische Relevanz arteriovenöser Shunts, Kollateralen oder Muskelbrücken
- Zuordnung von Angina-Pectoris-Beschwerden bei unklaren Ergebnissen einer im Vorfeld durchgeführten Koronarangiographie

3. Verlaufs- und Erfolgskontrolle

- Perfusionsstatus in der Postinfarktperiode im Verlauf der Vitalitätsbestimmung und Therapieentscheidung
- Bestimmung der Infarktgröße
- Stuserhebung der Perfusion vor und nach einer Revaskularisationstherapie, Aufdeckung von Restenosierungen

Die SPECT gehört neben der PET zu den emissionstomographischen Verfahren. Ziel dieser Verfahren ist die Detektion der aus dem Patienten austretenden Beta- oder Gammastrahlung (sog.

Emissionen), die durch den Zerfall zuvor intravenös applizierter, radioaktiver Pharmaka entsteht. Durch Rotation des Detektors um die Längsachse des Patienten kann eine mehrdimensionale, überlagerungsfreie Darstellung der Aktivitätsverteilung im zu untersuchenden Organ gewährleistet werden. Die Kamera akquiriert während ihrer Rotation in voreingestellten Winkelstellungen zweidimensionale Projektionsbilder der dreidimensionalen Verteilung der Aktivität im Patienten. In der Szintigraphie kommt die sogenannte Gammakamera zum Einsatz, die 1966 von Hal Anger entwickelt wurde und noch heute das meistverwendete Bildgebungsverfahren in der Nuklearmedizin ist. Ein Gammaquant trifft zunächst im Messkopf auf einen Kollimator, der mit Hilfe von Septen nur senkrecht auftreffende Quanten durchlässt und abgelenkte Quanten absorbiert, da diese durch Richtungsänderung nicht mehr auf ihren ursprünglichen Emissionsort hinweisen. Im darauffolgenden Natriumjodid-Kristall (Szintillator) wird die Energie des Gammaquants absorbiert und in messbare Szintillationen umgewandelt, die weiter über Lichtleiter in Photomultipliern verstärkt werden, um abschließend elektronisch geortet und gespeichert zu werden. Ergebnis dieser ortsdefinierten Darstellung der emittierten Gammastrahlung aus dem Patienten ist das Szintigramm [48] .

Die Darstellung des linksventrikulären Myokards erfolgt in Längs- und Kurzachsenschnitten mit segmentaler Unterteilung [49]. In einem ersten Schritt werden die szintigraphischen Aufnahmen visuell ausgewertet. Alle drei Herzachsen werden hinsichtlich Tracerlokalisierung, -verteilung und -intensität und ggf. Reversibilität beurteilt. Im Polar-Map-Modell wird der linke Ventrikel durch eine feste Anzahl von Kurzachsenschnitten dargestellt. Vorteil dieser Darstellung ist die Integration der Informationen aus den langen Achsen zur Speicherung in der Herzspitze, die durch Partialvolumeneffekte in den Kurzachsen nur schlecht abgebildet wird (Abb. 5) [50-52].

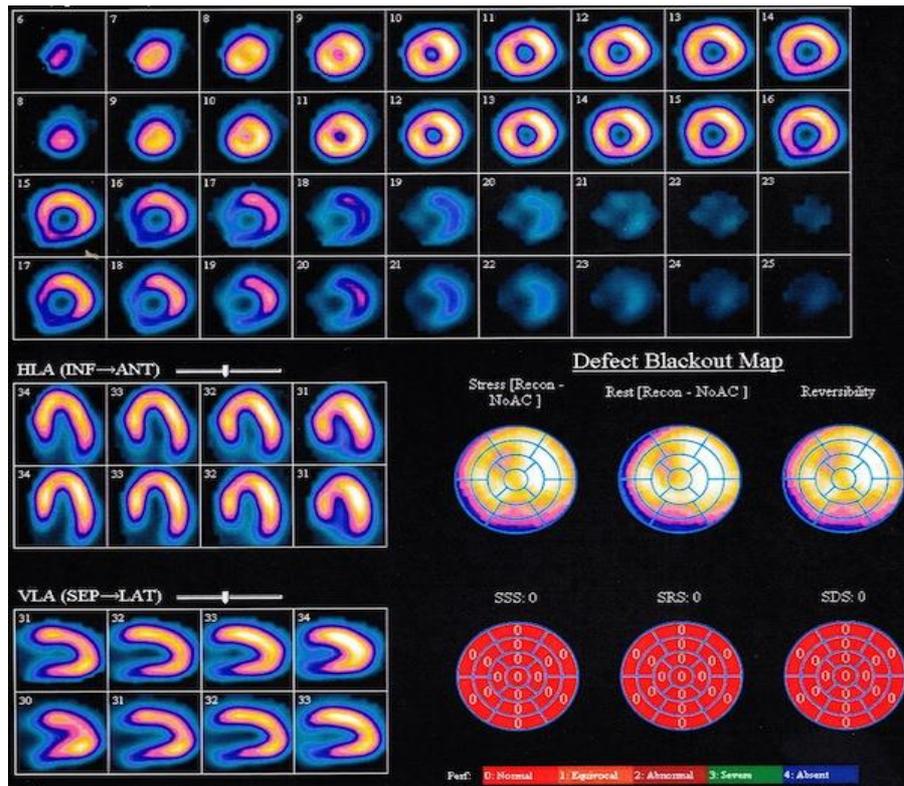


Abbildung 5: Myokard-SPECT-Untersuchung. Oben: Kurzachsenschnitte; Mitte links: horizontale Längsachsenschnitte; unten links: vertikale Längsachsenschnitte; unten rechts: Polar Maps. Aus [53].

Die visuelle Analyse der Ausbreitung und des Schweregrades eines Perfusionsdefektes sowie die Beurteilung einer Reversibilität bei belastungsinduzierten Ischämien liefert laut Hachamovitch et al. [54] gute klinisch prognostische Informationen. Abhängig von der grafischen Präsentation der Ergebnisse, der Eigenschaften des Kamerasystems und der Kameraeinstellung sowie der klinischen Erfahrung des Untersuchers unterliegt diese Methode allerdings einer hohen Interobservervarianz [55].

Daher wird in den meisten Fällen die visuelle Analyse durch eine semiquantitative Bestimmung der prozentualen Ischämiebelastung durch Scores ergänzt [56]. Die Auswertung erfolgt an 17 Segmentunterteilungen der Polartomogramme, wobei jedem Segment gemäß lokaler Aktivitätsanreicherung ein Score mit der Kategorisierung 0 = normal, 1 = grenzwertig, 2 = gering, 3 = mäßig sowie 4 = deutlich vermindert zugeteilt wird. Anhand des automatisierten Vergleiches mit einem Geschlechts-, einem Kamera- und einem Radiopharmakon-spezifischen Normkollektiv erfolgt die entsprechende Zuordnung.

Eine Differenz von mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert wird als abnormal angesehen [55, 57].

Global betrachtet liegt beim 17-Segment-Modell das Resultat dieser semiquantitativen Perfusionsbewertung zwischen 0 und (theoretisch) 68, wobei auch eine prozentuale Angabe möglich ist. Ein Prozentwert von 0 % ginge einher mit einem Score von 0 und 100 % mit einem Score von 68.

Der Score der Belastungs-Perfusions-Studie wird als Summed Stress Score (SSS), der Score der Ruhe-Perfusions-Studie wird als Summed Rest Score (SRS) bezeichnet. Der SRS ist ein Maß für Infarzierungen und von hibernierendem Myokard, wohingegen der SSS sowohl das Ausmaß reversibler als auch irreversibler Perfusionsstörungen widerspiegelt [56]. Der Summed Difference Score (SDS) ist die Differenz aus SSS und SRS und das Maß der reversiblen Perfusionsstörungen. Ein SDS kleiner als 3 % ist noch normal, ein SDS größer als 9 % entspricht einer schweren Ischämie [58].

Weiterhin ist die Bestimmung der Ischämiebelastung ein wichtiger Faktor des therapeutischen Prozedere bei KHK-Patienten. Gemäß den Leitlinien der ESC ist bei einer Ischämiebelastung von <10 bis 12 % die kardiale Sterblichkeit bei einer optimalen medikamentösen Therapie geringer als bei einer Revaskularisation kombiniert mit einer optimalen kardialen Medikation. Oberhalb dieses Schwellenwertes, d. h. einem SDS >10 bis 12 %, kehrt sich dieses Verhältnis um [46].

1.1.3 Absolute SPECT-Quantifizierung

Die quantitative Emissionstomographie ist ein leistungsfähiges Untersuchungsinstrument in der klinischen Praxis und in der biomedizinischen Forschung [9]. Sie erlaubt einen Rückschluss eines gemessenen Signals bei der SPECT oder PET auf die absolute Aktivitätskonzentration eines applizierten Radiopharmakons im Gewebe [6].

Die Anforderungen an die Erstellung quantitativer Daten in der Emissionstomographie sind für die PET und die SPECT gleich. Die Hauptmerkmale sind ein Rekonstruktionsalgorithmus, der sich in Bezug auf die rekonstruierte Radioaktivitätskonzentration linear verhält, sowie ein Algorithmus zur Kompensation der Photonenabsorption im Körper und zur Filterung von Streustrahlung aus den Daten [9].

Lange galt die SPECT als nichtquantifizierbar, eine absolute Quantifizierung konnte man nur bei der PET. Aufgrund der verwendeten Kollimationsmethode ist die SPECT gegenüber der PET hinsichtlich Empfindlichkeit und räumlicher Auflösung deutlich benachteiligt (Abb. 6) [9]. Die ungerichtete Emission von Gammaquanten mit einer Energie von 140 keV für ^{99m}Tc ließ die Quantifizierbarkeit bei der SPECT nahezu unmöglich erscheinen, sodass aufgrund dieser Auffassung weitere Untersuchungen zu diesem Thema lange Zeit unterblieben [59].

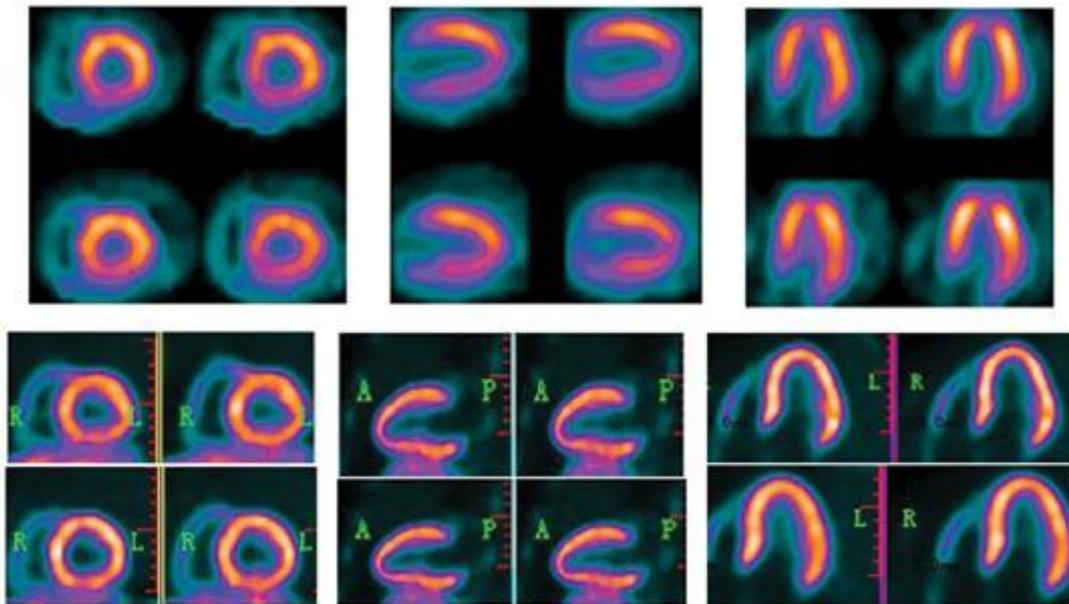


Abbildung 6: SPECT/CT vs. PET/CT. Man erkennt deutliche Nachteile in der Auflösung bei der SPECT/CT (obere Reihe) im Gegensatz zur PET/CT (untere Reihe). Aus [60].

Die koinzidente Messung zweier Vernichtungsquanten mit einer Energie von 511 keV, die sich unter einem Winkel von 180° voneinander entfernen, erlaubt bei der PET einen exakten Rückschluss auf deren Ursprung und somit den genauen Zerfallsort als Schnittpunkt auf der Verbindungslinie der beiden detektierten Ereignisse. Hinzu kommt eine vernachlässigbare Schwächungskomponente bei einer Energie von 511 keV in menschlichem Gewebe. Damit kann das Roh-PET-Signal in eine absolute Aktivitätskonzentration des Radiopharmazeutikums in allen Geweben in Einheiten wie kBq/cm^3 übertragen werden. Sobald die spezifische Aktivität des Radiopharmakons bekannt ist, können PET-Bilder für quantitative Studien biologischer Prozesse verwendet werden, an denen die radioaktiven Moleküle beteiligt sind (Abb. 7) [6].

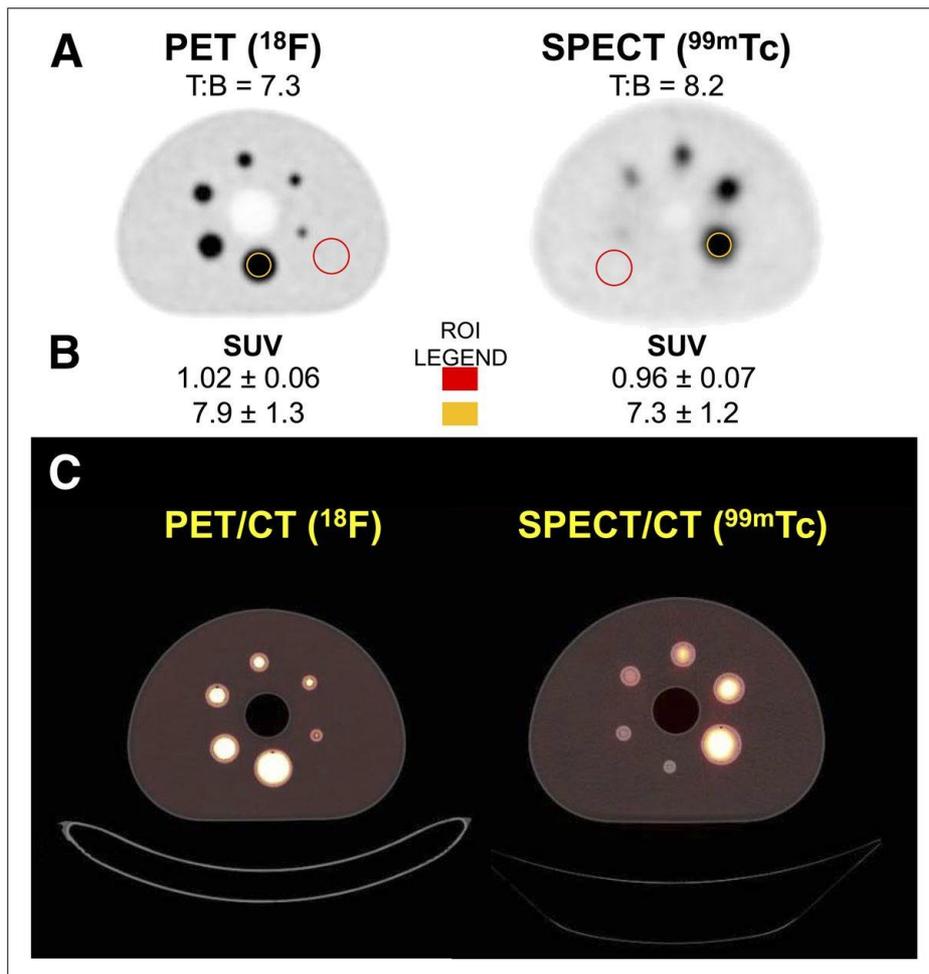


Abbildung 7: Vergleich quantitativer PET- und SPECT-Bilder in einem Körperphantom mit 6 füllbaren Kugeln. (A) Native PET- und SPECT-Bilder. (C) Gleiche Bilder mit CT-Schwächungskorrektur. T:B gibt das tatsächliche Ziel-Hintergrund-Verhältnis für jedes Experiment zwischen der Radioaktivitätskonzentration in den Kugeln und dem allgemeinen Phantomkompartiment an. (B) Quantitative Ergebnisse. Der mittlere SUV (standardized uptake value) innerhalb der roten Region of Interest (ROI) im allgemeinen Hintergrund sollte 1,0 sein. Die gelbe ROI zeigt in beiden Fällen den SUV₅₀ (50% des Maximalwerts innerhalb der Volume of Interest) für die größte Kugel (Durchmesser 37 mm) an. Die angegebene Standardabweichung bezieht sich auf die Variabilität um den Mittelwert innerhalb der ROI. Die Ergebnisse beziehen sich auf einzelne Schichten durch ein Phantom, das dem zentralen Bereich durch die größte Kugel entspricht. In diesem Beispiel wird der PET SUV₅₀ um etwa 8 % leicht überschätzt (7,9 [gemessen] vs. 7,3 [tatsächlich]), während SPECT-Bilder mit etwa 11 % (7,3 [gemessen] vs. 8,2 [tatsächlich]) unterschätzt werden, wahrscheinlich aufgrund von partiellen Volumeneffektverlusten durch schlechtere räumliche Auflösung bei der SPECT als bei der PET. Modifiziert aus [9].

Radiopharmazeutisch ermöglichen PET-Perfusionstracer wie ¹⁵O, ¹³N oder ⁸²Rb im Gegensatz zu den konventionellen SPECT-Perfusionstracern eine absolute Flussquantifizierung in ml/min und überzeugen durch eine signifikant höhere Bildauflösung. Die kurzen Halbwertszeiten der Nuklide und die Notwendigkeit eines Vor-Ort-Zyklotrons (bei ¹⁵O und ¹³N) bzw. eines nahe gele-

genen Zyklotrons (bei ^{82}Rb) machen deren Einsatz jedoch impraktikabel, kostspielig und für einige Einrichtungen unmöglich [61, 62]. Vielversprechend ist hingegen der Einsatz von ^{18}F -Flurpiridaz, ein zur PET-Myokardperfusion entwickeltes Radiopharmakon, das sich mit einer Halbwertszeit von 109 min zur Belastung des Patienten mit dem Ergometer oder dem Laufband eignet. In präklinischen und Phase-I-Studien konnte gezeigt werden, dass ^{18}F -Flurpiridaz über den gesamten koronaren Flussbereich hinweg eine im Wesentlichen lineare myokardiale Aufnahme aufweist [63], während die Extraktion von SPECT-Perfusionstracern bei höheren Perfusionsgeschwindigkeiten abnimmt [62].

Für die SPECT-Perfusionstracer sprechen dagegen ihre im Allgemeinen längeren physikalischen Halbwertszeiten, wodurch sie eher auf die biologischen Halbwertszeiten der interessierenden physiologischen Prozesse abgestimmt sind [9]. Sie sind leicht verfügbar und erfordern keine relativ enge Nähe zu einem medizinischen Zyklotron und einem schnellen Vertriebsnetz [9].

In der jüngeren Vergangenheit gab es Ansätze verschiedener Forschungsgruppen, die vorherrschende These zum Thema der SPECT-Quantifizierung zu widerlegen [50, 64, 65]. Semiquantifizierungen sind bereits klinisch etabliert und werden für Untersuchungen von Herz, Gehirn und Niere realisiert. Ein Vergleich mit der rein visuellen Befundung von Experten zeigte, dass diese Software-basierten Quantifizierungen via Normaldatenbankenabgleich der diagnostischen Genauigkeit der KHK mindestens gleichrangig waren [66]. Verbesserte Akquisitionssysteme, neue Bildrekonstruktionsalgorithmen und ausgefeilte Kompensationstechniken zur Korrektur der Photonenabschwächung und -streuung ermöglichen nun die absolute Quantifizierung auch bei der SPECT, die sich nahezu auf dem gleichen Level befindet wie die traditionell quantitative PET [9]. Dass die absolute Quantifizierung von SPECT-Aufnahmen gelingt, belegen aktuelle Veröffentlichungen im Bereich der Onko- und Endokrinologie [67, 68]. Derzeit herrscht noch kein Konsens über die Durchführbarkeit der absoluten Quantifizierung von Myokard-SPECT-Studien in der klinischen Routine. Diese Modalität wird zwar von Experten noch als kritisch beurteilt, ihr wird aber gleichwohl ein erhebliches zukünftiges Wachstumspotenzial zugesprochen [59].

1.1.3.1 Voraussetzungen zur absoluten Quantifizierung

Um eine absolute Quantifizierung von SPECT-Aufnahmen gewährleisten zu können, bedarf es einiger aufwendiger Rekonstruktions- und Korrekturverfahren.

Bei der Akquisition von SPECT-Aufnahmen entstehen zweidimensionale Abbildungen der Aktivitätsverteilung im Patienten. Um die genaue Position der Strahlenquelle in der Tiefe lokalisieren zu können, müssen die Daten aufwendig rekonstruiert werden. Dies geschieht entweder mittels

gefilterter Rückprojektion (engl. filtered backprojection [FBP]) oder dem iterativen Rekonstruktionsverfahren.

Bei der FBP werden mit Hilfe eines mathematischen Algorithmus die sich überlagernden Inhalte aller Projektionen in die Objektebene zurückprojiziert und anschließend gefiltert. Man erhält so einen Stapel transaxialer Schichten, die zusammen eine Näherung der dreidimensionalen Nuklidverteilung ergeben [69]. Da dieses Verfahren anfällig für Bildrauschen und Einbußen in der Auflösung ist, wurde es als Standard durch die iterative Rekonstruktionsmethode abgelöst [11]. Hier wird zunächst eine wahrscheinliche, dreidimensionale Aktivitätsverteilung berechnet und anschließend durch Vergleich mit den tatsächlichen Projektionen neu berechnet und korrigiert. Somit entsteht ein Algorithmus, der nach einer gewissen Anzahl an Durchläufen (Iterationen) hinreichend genaue Bildergebnisse liefert [70]. Anzumerken ist, dass mit der Anzahl der durchgeführten Iterationen die Bildauflösung zwar verbessert wird, der Rauschanteil allerdings zunimmt. Mehrere Studien belegen einen Vorteil im Einsatz iterativer gegenüber nichtiterativer Rekonstruktionsverfahren zur absoluten Quantifizierung, da sie im Rekonstruktionsprozess Störfaktoren wie Schwächung, Streustrahlung sowie einen Verlust der Auflösung durch Abstandsvariationen korrigiert [71-74].

Die Zeit, in der die Energie eines vom Patienten emittierten Gammaquanten vom Detektor der Kamera weiterverarbeitet und digitalisiert wird, ist die sog. Totzeit des Akquisitionssystems, da in dieser kein weiteres Ereignis registriert und gemessen werden kann. Mit einer höheren Zählrate steigt die Ungenauigkeit der gemessenen zur tatsächlichen Aktivität des zu untersuchenden Organs linear an. Die Zählratencharakteristik beschreibt dabei die Abweichung der linearen Beziehung zwischen gemessener und realer Impulsrate [48]. Eine Kenntnis der Zählratencharakteristik ist somit für die absolute Quantifizierung der Aktivitätskonzentration zwingend erforderlich.

Neben der Totzeit- ist die Schwächungskorrektur ein entscheidender Prozess in der SPECT-Quantifizierung. Die exakte Bestimmung der Aktivitätskonzentration pro Volumeneinheit setzt eine Korrektur der absorbierten und je nach Lage des Emissionsortes unterschiedlich geschwächten Photonenstrahlung durch umliegendes Körpergewebe voraus. Verschiedene Strategien zur Erzeugung quantitativer SPECT-Daten wurden dabei vorgeschlagen. Anfängliche Versuche einer Berechnung durch Chang-Korrektur oder die Transmissionsmessung mittels Nuklidtransmissionsquelle bei gleichzeitiger Emissionsbildgebung, um die Emissionsphotonenabsorption direkt zu messen [75, 76], gestalteten sich zu aufwendig. Erst die Einführung von kombinierten SPECT/CT-Scannern gab dem Ziel der SPECT-Quantifizierung einen neuen Impuls. Die CT-Daten ergänzen die SPECT-Daten, indem sie Informationen über die Dichte des Körpergewebes liefern, die in Algorithmen verwendet werden, um abgeschwächte oder Compton-gestreute Photonen zu korrigieren [9]. Die zeitliche und räumliche Fusion von CT und Emissionstomographen

fürte zu einer verbesserten diagnostischen Genauigkeit sowie einem höheren Patientendurchsatz [77-81].

Dem weiteren Effekt, dass Photonen nach ihrer Emission abgelenkt und damit am falschen Ort von der Kamera detektiert werden können, wird durch Einsatz der Streustrahlenkorrektur Rechnung getragen. Der in der Nuklearmedizin v. a. durch den Compton-Effekt verursachte Streustrahlenanteil ist maßgeblich abhängig von der Dichte und der Objektform des Absorbers und der Wahl der Energiefensterbreite. Je nach Studiendesign beträgt der Streustrahlenanteil zwischen 40 und 60 % bei der SPECT [48, 82].

Zunächst erfolgt eine Abschätzung des Streuanteils unter Zuhilfenahme eines unkorrigierten Streumodells und einer geeigneten μ -Map (Schwächungskarte) zur Subtraktion der gemessenen Emissionen [83]. Mittels Anhebung des unteren Energielevels um den Wert 100 bei einem Fenster zwischen 250 und 850 keV kann laut Geworski [48] bei einem Ausbeuteverlust von 10 % eine Minderung des Streustrahlenanteils um 20 % erreicht werden. Praxisbezogen scheint die Dual-Energy-Window-Methode zur Streukorrektur von 140-keV-Photonen geeignet zu sein. Typischerweise wird der Hauptfoto-Peak bei einem $\pm 10\%$ -Fenster (126–154 keV) auf 140 keV und das Fenster mit niedrigerer Energiestreuung bei $\pm 5\%$ (115–125 keV) auf 120 keV eingestellt [84]. Die Streukorrektur ist aktuell in den OSEM-Rekonstruktionsprozess integriert.

Das Ergebnis der Abbildung einer Aktivitätskonzentration bei SPECT-Aufnahmen ist zum einen von Form und Größe des zu untersuchenden Objekts und zum anderen von dem Auflösungsvermögen des abbildenden Systems abhängig [85, 86]. Für eine exakte Ableitung der wahren Aktivitätskonzentration einer Zielstruktur – speziell derer, die das räumliche Auflösungsvermögen der Bilddaten unter- bzw. überschreitet und damit zu falschen Uptake-Informationen führt – ist die Recovery-Korrektur entscheidend [87]. Hoffmann et al. und Kessler et al. [85, 86] berichten über die Bedeutung der Kenntnis der Auflösungseigenschaften des Tomographen und des Rekonstruktionsverfahrens wie auch über die Abschätzung der Objektdimensionen aus dem Bild.

Laut Geworski [48] werden Läsionen, die kleiner als die vierfache räumliche Auflösung des Systems sind, ohne die Recovery-Korrektur mit vermindertem Uptake dargestellt. Die Abweichung wird mit Hilfe eines Koeffizienten korrigiert, der sich sogenannter Hot- und Cold-Spot-Recovery-Koeffizienten bedient. Das Verfahren ist bis zu einer Läsionsgröße, die der 1,5-fachen Auflösung des Systems entspricht, mit guten Ergebnissen anwendbar, bei kleineren Läsionen ergeben sich durch den stark vergrößerten Rauschanteil zu große statistische Fehler.

Die vom Patienten emittierten Photonen interagieren je nach Abstand des Patienten zum kollimierten Detektor mit diesem unterschiedlich. Das bedeutet, die gleiche Menge an Radioaktivität kann dem Detektor gemäß den folgenden Variablen unterschiedlich zur Verfügung stehen: geometrische Reaktion, intrinsische Reaktion, Streuung durch das Kollimatorseptum und Penetrationseigenschaften des Kollimatorseptums [11]. Die Auswirkungen dieser vier Variablen können von den Scannerherstellern im Voraus simuliert und zur Korrektur einer Radioaktivitätsverzerrung verwendet werden [84]. Dieser Korrekturalgorithmus wird als Point-Spread-Funktionskorrektur, tiefenabhängige Auflösungswiederherstellung oder einfach Auflösungswiederherstellung bezeichnet [9].

Neben den Korrekturverfahren sollten seitens der Hersteller Systemkalibrierungsverfahren und definierte Betriebsgrenzen bereitgestellt werden, innerhalb derer quantitative SPECT angewendet werden kann [9]. Für aktuelle Homogenitätsprüfungen der SPECT-Routine werden Qualitätskontrollen und Peaking-Kalibrierungen durchgeführt. Eine regelmäßige Kalibrierung mit einem ^{99m}Tc -Phantom, wie in der Studie von Zeintl et al. [88] vorgeschlagen, wäre für die quantitative SPECT von Vorteil, um sicherzustellen, dass die Empfindlichkeit des Systemvolumens stabil ist oder ob Anpassungen bei den Berechnungen erforderlich sind.

Die Erstellung zuverlässiger Untersuchungsergebnisse erfordert geeignete Verfahren, die die Qualität des abbildenden Verfahrens gewährleisten. Die Abnahmeprüfung erfolgt bei Neuinstallation eines Gerätes oder nach Reparaturen, sofern erforderlich. Hier werden Leistungsparameter quantitativ ermittelt und mit den Angaben des Herstellers verglichen. Ist die ordnungsgemäße, fehlerfreie Funktion des Gerätes sichergestellt, werden mit Prüfverfahren Referenzwerte bzw. -aufnahmen erstellt. Diese Verfahren werden dann in der Folge bei den Konstanzprüfungen angewandt. Die Ergebnisse der Konstanzprüfung sind immer mit den Referenzdaten zu vergleichen. Aus diesem Vergleich wird indirekt geschlossen, ob in den Leistungsparametern Veränderungen eingetreten sind bzw. ob die Funktionsfähigkeit des Gerätes noch gewährleistet ist. Wichtig ist dabei, dass die Kontrolle der einzelnen Parameter unter reproduzierbaren Bedingungen erfolgt. Die Messmethode soll so festgelegt werden, dass die zu untersuchende Größe optimal erfasst wird. Die Ergebnisse sind nach den in der „Richtlinie Strahlenschutz der Medizin“ geforderten Konstanzprüfungen aufzuzeichnen und 3 Jahre lang aufzubewahren [48].

1.1.4 SUV

Der SUV-Wert ist ein zur absoluten Quantifizierung eines radioaktiv applizierten Radiopharmakons erstellter Wert, der bisher bei PET-Untersuchungen vor allem zur Diagnostik und Therapiekontrolle maligner Tumoren eingesetzt wird.

Diverse Studien offenbaren die Eignung des SUV für SPECT-Untersuchungen. So konnten z. B. Araz et al. [67] in einer endokrinen SPECT/CT-Studie zeigen, dass der SUV_{max} in Relation zu Serum-Parathormon und Knochenmineraldensitometrie bei der hyperfunktionellen Nebenschilddrüse die Schwere der Erkrankung vorhersagen kann. Der SUV_{max} ist zudem ein geeigneter diagnostischer SPECT-Parameter, um signifikant zwischen degenerativ veränderten Knochenanteilen und Metastasen bei Prostatakrebspatienten zu unterscheiden [68]. Wang et al. [89] beschäftigten sich mit der Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit von SUV_{max} und _{-mean} Messungen an normalen, nicht pathologischen SPECT Untersuchungen des Beckens. Sie konnten zeigen, dass der SUV sich zwar als quantitativer bildgebender Biomarker eignet, aber einer hohen individuellen Variabilität unterliegt. Dies bestätigten die Ergebnisse einer SUV-SPECT Studie an Wirbelkörpern verschiedener Probanden, die eine hohe interindividuelle und eine niedrige intra-individuelle Variabilität in den SUV-Werten zeigte [90].

Bei der Quantifizierung mit der Software SUV SPECT® (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) wird die in einer Region of Interest (ROI) oder einem Volume of interest (VOI) gemessene Aktivität auf die injizierte Aktivität und das Körpergewicht des Patienten normiert.

Der SUV-Wert beschreibt die Nuklidanreicherung unter Berücksichtigung des Nuklidzerfalls, der verabreichten Dosis und des Patientengewichts, um damit eine zeit- und gewichtsunabhängige Quantifizierung zu erhalten:

$$\text{SUV} = \text{Aktivitätskonzentration [Bq/ml]} \times \text{Normierungswert} / \text{applizierte Aktivität [Bq]}.$$

Der Normierungswert beinhaltet die physikalischen Gerätekorrekturparameter (Schwächungskorrektur, Streustrahlenkorrektur, Totzeitkorrektur u. a.) sowie folgende patienten- bzw. untersuchungsspezifischen Informationen: verwendetes Radionuklid, Patientengewicht, Größe des Patienten, Aktivität der vollen Spritze, Aktivität der leeren Spritze, Injektionszeitpunkt, Untersuchungszeitpunkt und Zeitpunkt der Messung der leeren Spritze.

Zum interindividuellen Vergleich wird die Aktivität entweder auf das Körpergewicht (engl. *body weight*, BW [g]), auf die fettfreie Körpermasse (engl. *lean body mass*, LBM [kg]) oder auf die Körperoberfläche (engl. *body surface area*, BSA [m²]) normiert. Bei Gleichverteilung der Radioaktivität ergibt sich ein SUV von 1. Werte größer als 1 beschreiben eine Anreicherung, Werte kleiner als 1 eine Abreicherung. Da ein Tracer im Körper nicht homogen verteilt wird, liegen in

gesundem Gewebe meist Werte zwischen 1 und 2 vor. In dieser Arbeit werden die Standard-SUV-Modalitäten verwendet: der SUV_{max} , der die Aktivitätskonzentration des maximal speichernden Pixels angibt, der SUV_{peak} , der die Anreicherung im maximal anreichernden Voxel beschreibt und der SUV_{mean} , der die Durchschnittsanreicherung der betrachteten Region anzeigt.

Laut Visser et al. ist der SUV maßgeblich abhängig von den Eigenschaften des Akquisitionssystems, dem Rekonstruktionsverfahren und der detailgetreuen Abbildung, v. a. bei Herden, die in ihrer Größe das Auflösungsvermögen des abzubildenden Systems unterschreiten [6]. Partialvolumeneffekte spielen insofern eine Rolle, dass ein kleines abgebildetes Areal in einer Abbildung nicht der realen lokalen Aktivitätskonzentration entspricht, sondern maßgeblich abhängig ist von der Aktivität im benachbarten Voxel [83]. Probleme in der Quantifizierung mittels SUV bei der PET/CT können durch ungeeignete Auswahl der Referenz entstehen. Diese können durch konstante Verwendung von automatisch generierten ROIs oder VOIs als prozentualer Anteil zum „heißesten“ Pixel oder Voxel (z. B. 50%-ROI) gelöst werden [6]. Einen Störfaktor dieser Methode stellt der Einfluss der Untergrundstrahlung dar, welche nach Black et al. [91] durch Verwendung einer ROI als Prozent des SUV_{mean} addiert mit einer Konstanten herausgerechnet werden könnte.

1.2 PROBLEMATIK UND FRAGESTELLUNG

Während bei der PET/CT Datensätze routinemäßig (anhand des SUV) absolut quantifiziert werden, ist dies für SPECT/CT-Datensätze bislang im Routineeinsatz nicht der Fall. Mittels neuer Rekonstruktionsalgorithmen und Softwarepaketen wie dem hier verwendeten SUV SPECT[®] der Firma Hermes (SUV SPECT[®] Version 1.4; Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) ist es möglich, SUV-Werte für die SPECT/CT-Myokard-Diagnostik zu ermitteln. Eine Evaluierung der neuen, quantitativen SPECT/CT-Datensätze steht derzeit noch aus.

In Bezug auf die erläuterte Problematik wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. Erstellung absolut quantifizierbarer SPECT-Datensätze eines Patientenkollektivs mit der neuen Rekonstruktionssoftware SUV SPECT[®] von Hermes. Es wurde die Möglichkeit der Schwächungskorrektur der quantifizierbaren Datensätze mit einer internen (CT der SPECT/CT-Untersuchung) und einer externen μ -Map (CT der PET/CT-Untersuchung) überprüft. Anschließend wurde überprüft, ob hierdurch signifikante Unterschiede in den Parametern SUV_{max} , SUV_{mean} und SUV_{peak} entstehen
2. Analyse der absolut quantifizierbaren SPECT-Datensätze (im Vergleich zu den konventionellen SPECT-Datensätzen) hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit in der klinischen Routine zur Detektion von Narbengewebe und hibernierendem Myokard in Zusammenschau mit der ¹⁸F-FDG-PET/CT (visuelle Abweichungen, TPD [totales Perfusionsdefizit], Scar, Mismatch, Änderung der Therapieempfehlungen)
3. Erste Untersuchungen zur Verwendbarkeit der quantitativen SPECT des Myokards zur Diagnostik einer KHK bei Patienten mit 3-Gefäß-KHK

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden die Daten von 46 Patienten ausgewertet, die sich im Zeitraum zwischen Juni 2010 und Dezember 2016 in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU München einer Herzuntersuchung unterzogen (Tabelle 1).

Siebenundzwanzig (59%) Patienten erhielten nur eine Ruhe-SPECT/CT-Untersuchung. Bei ihnen wurden jeweils 461 ± 142 MBq ^{99m}Tc -Tetrofosmin appliziert.

Neunzehn (41%) Patienten, die sich in einem Ein-Tages-Protokoll einer Ruhe- und Belastungs-Untersuchung unterzogen, erhielten zu Beginn eine Stressuntersuchung mit einer Dosis von 350 ± 58 MBq ^{99m}Tc -Tetrofosmin und eine anschließende Ruheuntersuchung mit 929 ± 104 MBq ^{99m}Tc -Tetrofosmin.

Um die exakte Aktivität im Patienten bei Beginn der Ruheuntersuchung im Rahmen einer Ein-Tages-Protokoll-Untersuchung zu ermitteln, wurde die Restaktivität der vorangegangenen Stressuntersuchung mittels Zerfallsgesetz zurückgerechnet und zur Netto-Restdosis addiert.

Zerfallsgesetz:

$$A(t) = A(0) \times e^{-\ln 2(t/t_{1/2})}$$

Patienten, bei denen eine PET/CT-Untersuchung durchgeführt wurde (39 %), erhielten eine Dosis von durchschnittlich 378 ± 46 MBq ^{18}F -FDG.

Patientenkollektiv (n = 46)

<i>Weiblich (n/%)</i>	<i>7/15%</i>
<i>Alter (Jahre)</i>	<i>65 ± 12</i>
<i>Gewicht (kg)</i>	<i>89 ± 26</i>
<i>Größe (cm)</i>	<i>173 ± 9</i>
<i>BMI</i>	<i>30 ± 8</i>
<i>RF Rauchen (n/%)</i>	<i>36/78%</i>
<i>RF Diabetes (n/%)</i>	<i>22/48%</i>
<i>RF Hypertonus (n/%)</i>	<i>17/37%</i>
<i>RF Dyslipoproteinämie (n/%)</i>	<i>37/80%</i>
<i>RF Adipositas (n/%)</i>	<i>29/63%</i>
<i>RF Familienanamnese (n/%)</i>	<i>18/39%</i>
<i>Makroskop. keine rel. KHK (n/%)</i>	<i>3/7%</i>
<i>Makroskop. 1-Gefäß-KHK (n/%)</i>	<i>9/19%</i>
<i>Makroskop. 2-Gefäß-KHK (n/%)</i>	<i>10/22%</i>
<i>Makroskop. 3-Gefäß-KHK (n/%)</i>	<i>24/52%</i>
<i>SPECT/CT und PET/CT (n/%)</i>	<i>38/83%</i>
<i>SPECT/CT (n/%)</i>	<i>8/17%</i>

Tabelle 1: Patientenkollektiv gesamt. RF = Risikofaktor; Rest = Ruheuntersuchung; Stress = Belastungsuntersuchung; Makroskop. = gemäß Herzkatheterbefund; rel. = relevant; n = Anzahl.

2.2 Vorbereitung der Patienten

Ein Störfaktor bei der nuklearkardiologischen Untersuchung ist die Anreicherung der Radioaktivität im Herz-umliegenden Gewebe, v. a. im Magen-Darmtrakt. Um dies bestmöglich zu vermeiden, wurde den Patienten bei Terminvergabe mitgeteilt, nüchtern bzw. mit mindestens 4-stündiger Nahrungskarenz zur Untersuchung zu erscheinen. Diabetiker durften ein leichtes Frühstück

zu sich nehmen. Ausgewählte Herzmedikamente wurden regulär eingenommen. Die Vorbereitung erfolgte gemäß den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) [92].

2.3 Untersuchungsprotokoll

Gemäß den Leitlinien der DGN wurden ca. 4 MBq ^{99m}Tc -Tetrofosmin pro Kilogramm Körpergewicht i. v. appliziert. Im Anschluss an die Injektion des Radiopharmakons erhielten die Patienten ein fetthaltiges Frühstück, das die Galleproduktion anregt, um eine störende Anreicherung der Radioaktivität im nahegelegenen extrakardialen Bereich (Magen-Darmtrakt) zu verringern oder idealerweise zu verhindern.

Um eine möglichst abstandsfreie Rotation der Kameraköpfe um die Thoraxregion zu gewährleisten, wurden die Patienten auf dem Rücken liegend, mit den Armen abgewinkelt über dem Kopf, in einer Lagerungshilfe (siehe Abb. 8) untersucht.



Abbildung 8: Patientenlagerung an einem Symbia-SPECT/CT-System [93]

Die Aufnahme erfolgte 30–40 min nach Applikation von ^{99m}Tc -Tetrofosmin mit einem Zwei-Kopf-SPECT/CT-Hybridsystem (Symbia; Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland).

Gemäß Ein-Tages-Protokoll erfolgte 100 ± 21 min nach der Belastungsuntersuchung eine Ruheuntersuchung mit einer um den Faktor 2–3 erhöhten i. v. applizierten Aktivität. Das System verfügte über zwei mit LEHR (engl. *low energy high resolution*)-Kollimatoren ausgestattete Kameraköpfe, welche in einem 90° -Winkel zueinander angeordnet und auf ein symmetrisches 20%-Energiefenster bei 140 keV eingestellt waren. Die Kameraköpfe vollzogen eine schrittweise 180° -Rotation bei 64 Einzelschritten und einer Akquisitionsdauer von 23 s pro Rotationsschritt. Das ein-

gebettete Ein-Zeilen-CT hatte folgende Eigenschaften: Schichtdicke 0,6–19 mm; Röhrenspannung 80, 110 oder 130 kV; 20–345 mA; Rotationszeit 0,5–1,5 s; 10–517 mAs (360°). Für die CT-basierte Schwächungskorrektur folgte auf die SPECT-Akquisition ein Low-Dose-CT-Scan ohne Atemmanöver und ohne EKG-Triggerung. Die Einstellungen waren wie folgt: 130 kV; 20 mAs; CTDI (engl. *computed tomography dose index*) 2,2; DLP (engl. *dose length product*) 40. Die CT-Bilder wurden mit einer 512 × 512-Matrix und einer Schichtdicke von 5 mm rekonstruiert.

Achtunddreißig Patienten erhielten einen ¹⁸F-FDG-Scan auf einem 64-Zeilen-Hybrid-PET/CT-Scanner (Biograph 64; Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland). Die Aufnahmen starteten 120 min nach Gabe von 250 mg Acipimox® und 30 min nach Applikation von 370 MBq ¹⁸F-FDG. Nicht-Diabetikern wurde oral Glukose zugeführt. Sechzig Minuten vor Beginn der Aufnahmen bekamen die Diabetiker nach einer leichten Mahlzeit ihre reguläre Insulininjektion. Es wurden zwei intravenöse Zugänge gelegt, einer zur Messung des Blutglukosespiegels, der zweite für die Infusion einer 20%-Glukose-Lösung plus Insulin (0,2 IE/kg BW). Die beiden zuletzt genannten Medikamente wurden in Form zweier Spritzen innerhalb von 4 min appliziert. Der Blutzuckerspiegel wurde im 1-Minuten-Takt über einen Zeitraum von 5–10 min gemessen. Bei beginnendem Abfall der Werte wurden 350 MBq ¹⁸F-FDG injiziert. Circa 30 min nach Applikation wurde zunächst eine Low-Dose-CT-Untersuchung zur Schwächungskorrektur durchgeführt (120 kV; 11 mAs; CTDI 0,74; DLP 22). Darauf folgte eine 15-minütige PET-Akquisition.

Die unterschiedlichen Röhrenparameter des PET/CT- und des SPECT/CT-Scanners konnten auf unterschiedliche Herstellervorgaben zurückgeführt werden und führten zu Low-Dose-CTs vergleichbarer Qualität. Die CT-Rekonstruktionen wurden wie oben beschrieben mit einer 512 × 512-Matrix und einer Schichtdicke von 5 mm durchgeführt. Die PET-Datensätze wurden mit einer 168 × 168-Matrix rekonstruiert.

2.4 Auswertung der Rohdatensätze

Unter Zuhilfenahme eines iterativen Algorithmus wurden die SPECT-Datensätze mit den CT- μ -Maps des SPECT/CT- bzw. des PET/CT-Scans mit einer 64 × 64-Bildmatrix, (OSEM, resolution recovery, Monte-Carlo basierte Streukorrektur, 3 Iterationen, 16 Subsets sowie einem FWHM (full-width at half-maximum) – Filter (0,9cm)) schwächungskorrigiert rekonstruiert. So erhielten wir SPECT Datensätze mit einer Schichtdicke von 2,2 mm ohne Überlappung (Vergrößerungsfaktor 2,2 mm/Pixel, Schichtdicke 1 Pixel). Für die Fusion der Bilder wurde die Software Hybrid Recon™ Cardiology (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) verwendet. Falls nicht

automatisch durch die Software durchgeführt, wurden für die Berechnung der Schwächungskorrektur die CT- und SPECT-Aufnahmen manuell semitransparent fusioniert. Die optimale Fusion wurde visuell kontrolliert. Anschließend erfolgte ausgehend von der errechneten μ -Map die automatisierte Schwächungsfehlerkorrektur (Abb. 9).



Abbildung 9: Schwächungskorrigierte Rekonstruktion der Myokard-SPECT-Aufnahmen mittels CT. Hierbei erfolgt die Fusion der SPECT-Aufnahmen mit den CT-Bild-Datensätzen.

Hermes Medical Solutions brachte 2014 mit SUV SPECT® ein Add-on-Modul für die Software HybridRecon auf den Markt, die eine Konversion registrierter Counts pro Voxel als Aktivität pro Volumeneinheit in der Darstellung des SUV ermöglicht [94].

Für die Rekonstruktionen wurden die statischen Rohdatensätze mit den μ -Maps des SPECT/CT oder des PET/CT kombiniert. Die Fusion der CT-Aufnahmen mit den SPECT-Datensätzen erfolgte analog zur konventionellen Rekonstruktion. Ein weiterer Schritt und Unterschied zur konventionellen Rekonstruktion liegt in der Eingabe patientenspezifischer Parameter wie Körpergröße und -gewicht sowie der Untersuchungsparameter netto applizierte Aktivität, Messzeit der Aktivität und Zeitpunkt der Rückmessung der leeren Spritze. Der Beginn der Akquisition wurde mit den Rohdaten gespeichert und von der Software SUV SPECT® automatisch erkannt.

Die Analyse des Datensatzvergleiches und der Untersuchungen am 17-Segment-Modell wurde mit der Auswertungssoftware QPS (QPS – Quantitative Perfusion SPECT, Version 2012.1; Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA) durchgeführt. QPS ist eine käuflich erwerb- bare Software mit Q-PET-Plug-in, die die Möglichkeit bietet, SPECT- und PET-Datensätze auto- matisch zu segmentieren, zu quantifizieren und im Vergleich mit einem erwerb- baren Normkollektiv statistische Perfusionsparameter anzuzeigen und anhand von Kurzachsenschnitten zu analysie- ren [95]. Je nachdem, ob es sich um schwächungskorrigierte oder nicht schwächungskorrigierte

Aufnahmen handelt, erfolgt der Vergleich mit einem separaten, geschlechtsspezifischen Normkollektiv. Die Normkollektive sind in der Software implementiert. Nach dem Öffnen der Daten berechnet die Software automatisch die gewünschten Parameter TPD, Mismatch und Narbe (Scar). Im TPD werden die Schwere der Abweichung, angegeben in Standardabweichungen, und das räumliche Ausmaß der Abweichungen des Perfusionsdefizits in einem Parameter vereint [96, 97]. Zur Berechnung des TPD vergleicht QPS die Prozentwerte anschließend mit den Referenzwerten eines hinterlegten Normkollektivs. Für die Quantifizierung von Mismatch (hibernierendes Myokard) und Narbenlast errechnet QPS sog. Polar Maps und normalisiert die Vitalitätsauf die Perfusionsinformation (Abb. 10). QPS ist klinisch validiert [65, 96, 98].

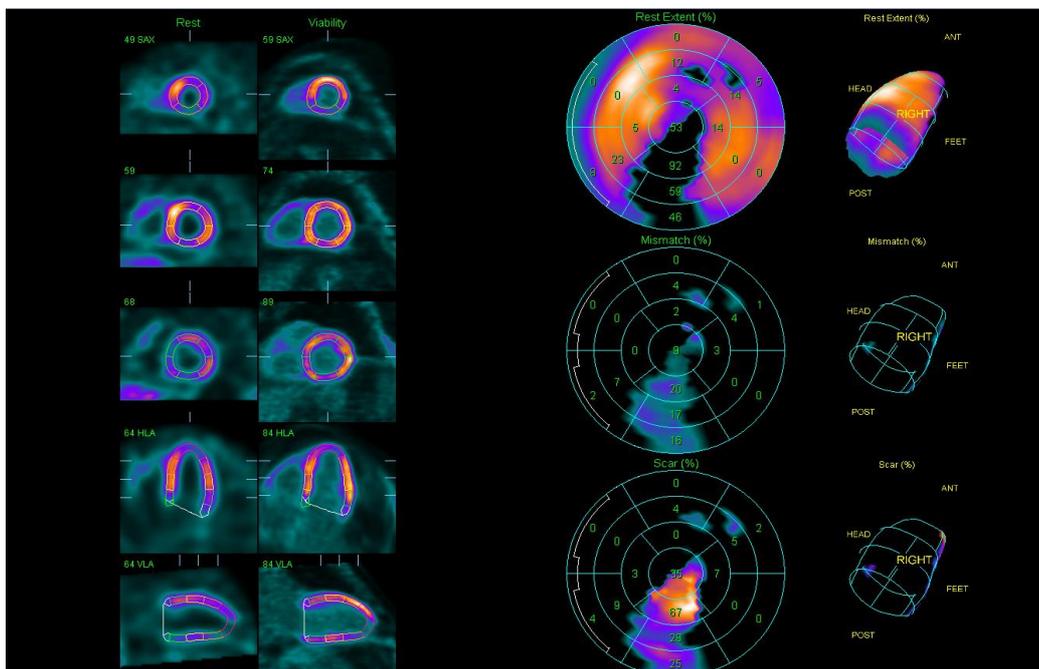


Abbildung 10: Quantitative Auswertung mit der Software QPS.

Die per SUV SPECT[®] rekonstruierten, quantitativen Datensätze wurden mit dem Programm Hybrid Viewer[™] (Version 2.5; Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) ausgewertet (Abb. 11).

Hier werden die Daten in Form von Kurzachsenschnitten dargestellt. Die Software bietet dem Anwender die Möglichkeit, automatisch prozentual zum maximal speichernden Areal ROIs um das Myokard zu legen und diese zu einem VOI zusammenzuführen. Hierfür erwies sich ein Schwellenwert von 35 % zum heißesten Pixel als automatisch generierte ROI zur Erfassung des linksspeichernden Myokards am geeignetsten. Innerhalb dieses VOI werden von der Software automatisch die SUV-Werte, das dazugehörige Volumen in Kubikzentimetern und die Gesamtzellanzahl berechnet und tabellarisch präsentiert.

Die einzelnen SUV-Modalitäten wurden aus standardisierten VOIs berechnet. Der SUV_{max} beschreibt das aktivste Voxel innerhalb des VOI, der SUV_{peak} stellt den durchschnittlichen SUV einer standardisierten 1-cm³-Kugel dar und der SUV_{mean} ist der durchschnittliche SUV aller Voxel in dem auf den gesamten linken Ventrikel bezogenen VOI.

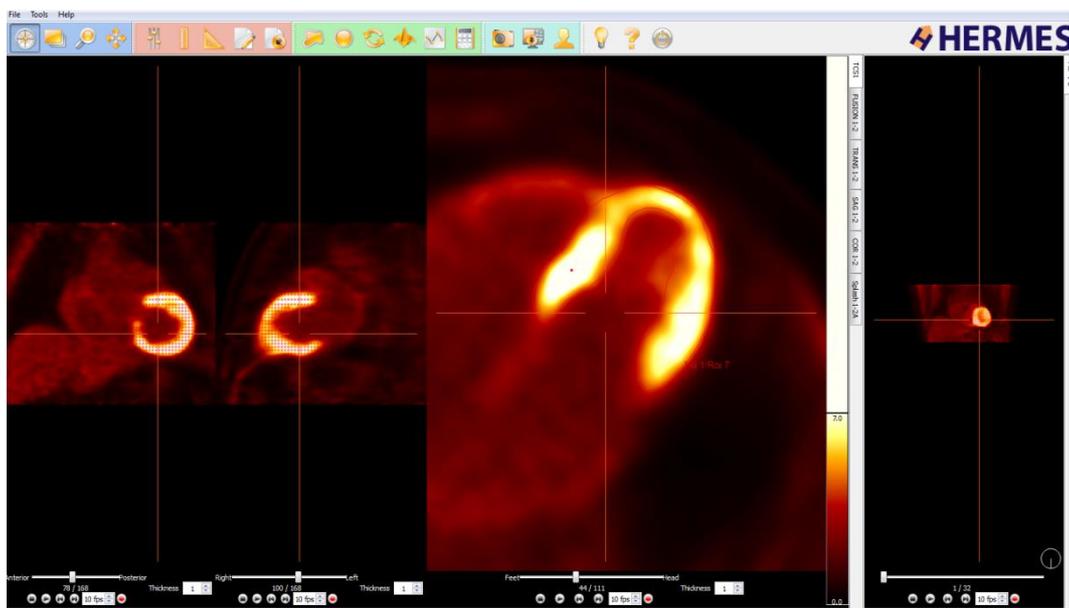


Abbildung 11a: Auswertung der quantitativen SUV-SPECT-Datensätze mit der Software Hybrid Viewer™ (Fa. Hermes).

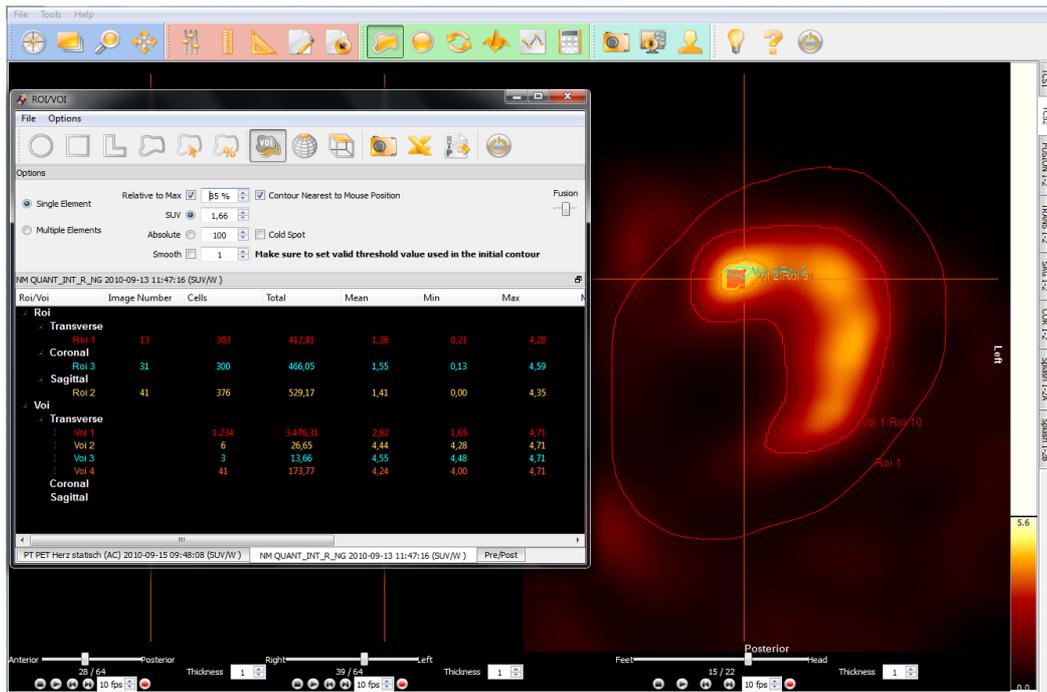


Abbildung 11b: Auswertung der quantitativen SUV-SPECT-Datensätze mit der Software Hybrid Viewer™ (Fa. Hermes). Generierung der SUV-Werte mittels ROI-/VOI-Technik.

2.5 Vergleich der Datensätze

Wir analysierten 30 statische Non-Gated-Rohdatensätze von Patienten, die sowohl eine SPECT-Ruhe-Perfusionsuntersuchung am Symbia-SPECT/CT-System (Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) als auch eine ¹⁸F-FDG-PET/CT-Vitalitätsdiagnostik an der Biograph 64

(Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) erhielten. Das Kollektiv (25 männliche Patienten, Lebensalter 66 ± 9 Jahre, Körpergewicht 88 ± 20 kg, Körpergröße 175 ± 7 cm, BMI 29 ± 6 kg/m², applizierte Dosis 464 ± 145 MBq) diente bereits einer ähnlichen SPECT/CT-Schwächungskorrekturstudie unserer Arbeitsgruppe [99]. Die Datensätze wurden quantitativ mit unterschiedlichen μ -Maps mit der Software HybridRecon™ Cardiology von Hermes (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) erstellt. Anschließend wurden an beiden Rekonstruktionen die Werte für SUV_{max}, SUV_{peak} und SUV_{mean} erhoben und pro Patient verglichen. Wir verwendeten die Rohdatensätze der Ruheuntersuchung und kombinierten diese zur Schwächungskorrektur mit dem CT der SPECT/CT. Die absolut quantifizierbare Rekonstruktion erfolgte analog zur konventionellen Arbeitsweise, bis auf einen Unterschied: Die SUV SPECT®-Software fordert zum Schluss die Eingabe spezifischer Parameter wie die netto applizierte Aktivität, die Größe des Patienten, dessen Körpergewicht und die Uhrzeit der applizierten Aktivität.

Für den Schwächungskorrekturvergleich wurden folgende Datensätze verwendet:

QUANT_AC_INT	quantifizierbarer Datensatz, μ -Map SPECT/CT
QUANT_AC_EXT	quantifizierbarer Datensatz, μ -Map PET/CT

In einem weiteren Schritt überprüften wir die Eignung der absolut quantifizierbaren Datensätze für den Einsatz in der klinischen Diagnostik bei Routineauswertungen (ohne Einbeziehung von SUV-Werten). Es erfolgte ein Abgleich der absolut quantifizierbaren (QUANT_AC) mit den in der Diagnostik derzeit verwendeten konventionellen (AC_SPECT/CT) Datensätzen.

Verwendete Datensätze für den Einsatz in der Routinediagnostik:

AC_SPECT/CT	konventioneller SPECT-Datensatz, μ -Map SPECT/CT
QUANT_AC	quantifizierbarer Datensatz, μ -Map SPECT/CT

Konventionelle und absolut quantifizierbare Datensätze wurden zunächst mit der Auswertungssoftware QPS visuell und anschließend anhand der Parameter TPD, Scar und Mismatch verglichen. Chronisch minderperfundiertes, aber vitales (sog. hibernierendes) Myokard wird durch den Parameter Mismatch charakterisiert. Er beschreibt die Abweichung der per SPECT detektierten Perfusion von der im PET ermittelten Vitalität des Myokards. Ein Mindestanteil von 7 % hibernierendem Myokard bezogen auf den gesamten, chronisch minderperfundierten linken Ventrikel gilt als therapieentscheidend hinsichtlich eines Benefits einer Revaskularisation [100]. Daher erfolgte

anhand des Vergleichs der Mismatch-Werte eine Einschätzung, ob der Einsatz der absolut quantifizierbaren Rekonstruktion zu einer Änderung der Therapieentscheidung geführt hätte.

2.6 Detektion einer 3-Gefäß-KHK durch den SUV_{peak}

Ein Kollektiv aus 40 Patienten mit Myokard-SPECT/CT-Untersuchung und vorliegendem Herzkatheterbefund wurde je nach Befund der Gruppe 1 „Keine 3-G-KHK“ ($n = 20$, 15 männliche Patienten, Lebensalter 64 ± 10 Jahre, Körpergewicht 94 ± 24 kg, Körpergröße 174 ± 6 cm, BMI 31 ± 8 kg/m², applizierte Dosis 552 ± 212 MBq) oder der Gruppe 2 „3-G-KHK“ ($n = 20$, 17 männliche Patienten, Lebensalter 64 ± 11 Jahre, Körpergewicht 88 ± 24 kg, Körpergröße 175 ± 7 cm, BMI 29 ± 8 kg/m², applizierte Dosis 517 ± 157 MBq) zugeteilt. Gruppe 2 wurden folglich diejenigen Patienten zugeteilt, die gemäß Herzkatheterbefund in allen drei Koronararterien eine Stenosierung von mindestens 50% aufwiesen. Ein Teil der Patienten stammte aus dem Schwächungskorrektur- bzw. Routinediagnostik-Kollektiv. Signifikante Unterschiede in den Merkmalen Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und applizierter Dosis traten zwischen den beiden beobachteten Gruppen nicht auf.

Die Datensätze beider Kollektive wurden einer 17-Segment-Modell-Polar-Map-Analyse zugeführt.

Im diesem von der AHA (American Heart Association) empfohlenen Modell werden den von den Koronararterien versorgten Gebieten bestimmte Segmente zugeordnet (Abb. 12):

LAD: 1, 2, 7, 8, 13, 14, 17

RCA: 3, 4, 9, 10, 15

RCX: 5, 6, 11, 12, 16

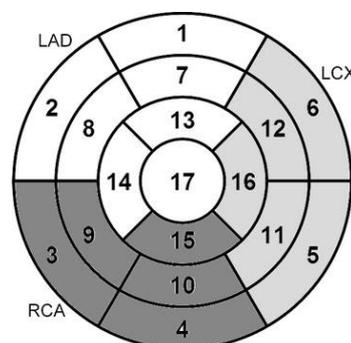


Abbildung 12: 17-Segment-Modell mit den Koronargefäß-zugehörigen Segmenten; aus [101].

Für jeden Patienten wurde der vorhandene Datensatz sowohl konventionell als auch absolut quantitativ rekonstruiert. Zunächst wurde global der SUV_{peak} für das gesamte Myokard erhoben. An beiden Datensätzen wurden anhand der Software QPS die prozentuale Perfusion der Einzelsegmente bezogen auf die maximale Perfusion des Myokards ermittelt (Restperfusion absolut quantifizierbar [$RP_{quant.}$] und konventionell [$RP_{konv.}$]). Dies diente dem Ausschluss relevanter Abweichungen sowohl bei den quantitativ wie auch bei den konventionell rekonstruierten Datensätzen. Der SUV_{peak} des jeweiligen Einzelsegmentes wurde rechnerisch durch Multiplikation des globalen SUV_{peak} mit dem jeweiligen prozentualen Perfusionswert des Einzelsegmentes ermittelt. Neben dem globalen SUV_{peak} wurden die Mittelwerte (mit den jeweiligen Standardabweichungen) und der Median der erhobenen SUV_{peak} -Einzelsegmentwerte sowie die segmentbezogenen $RP_{quant.}$ und $RP_{konv.}$ gemäß der von QPS zugeteilten Perfusions-Scores 0–4 tabellarisch aufgetragen.

Von besonderer Bedeutung und daher näher betrachtet wurden die Einzelsegmente mit dem Score 0, da diese hinsichtlich der semiquantitativen Perfusionsauswertung als unauffällig eingestuft wurden, und hier von Interesse ist, ob sich bei der absoluten Quantifizierung Unterschiede zwischen den Kollektiven mit und ohne 3-Gefäß-KHK ergeben (semiquantitativ nicht detektierte „balancierte Ischämie“).

Der optimale Trennwert zur Detektion einer balancierten Ischämie wurde durch ROC (engl. *receiver operating characteristic*)-Analyse der segmentalen SUV_{peak} der Segmente mit Score 0 der Patienten aus den Gruppen 1 und 2 zugeführt. Abbildung 13 zeigt die Verteilung der Patienten auf die einzelnen Studienarme.

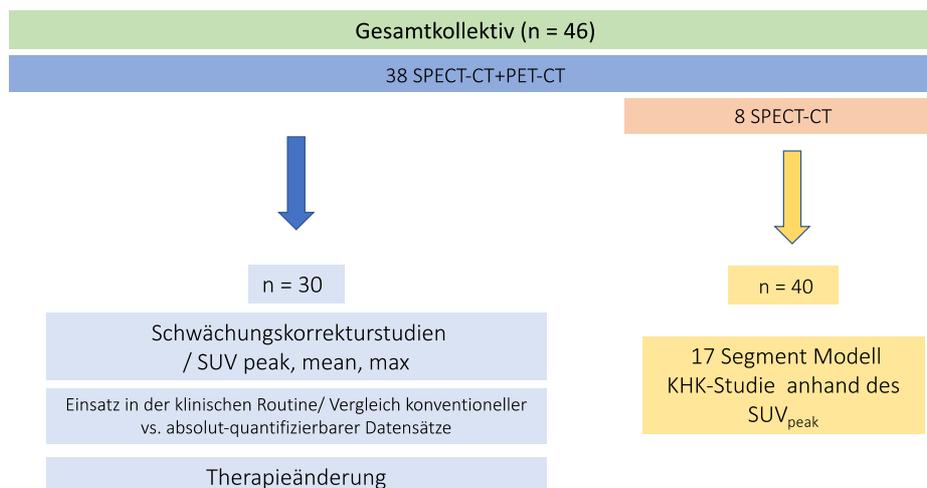


Abbildung 13: Verteilung des Patientenkollektivs auf die einzelnen Studienarme. n = Anzahl der untersuchten Patienten.

Die Studie wurde in Übereinstimmung mit der lokalen Ethikkommission (Ethikkommission der LMU München) durchgeführt.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden unter Verwendung der Software SPSS (SPSS Statistics, Version 23; IBM, Armonk, NY, USA), Excel (Microsoft Excel, Version 15.31; Microsoft, Redmond, WA, USA) sowie MedCalc (MedCalc Software Ltd, Version 19.4.1; Ostende, Belgien) durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, mit Hilfe der explorativen Datenanalyse Auffälligkeiten sowie statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich verschiedener klinischer Parameter bei konventionellen und absolut quantifizierbaren Rekonstruktionen zu finden.

Zunächst erfolgte eine Testung auf Normalverteilung. Bei metrisch skalierten Daten wurde der Test nach Kolmogorov-Smirnov, bei kategorial skalierten Daten der Test nach Shapiro-Wilks verwendet. Unter der Voraussetzung einer Normalverteilung wurde ein Gruppenvergleich mittels gepaartem t -Test (zweiseitig, verbunden) angewandt, bei beliebiger Verteilung erfolgte die Testung nach Wilcoxon. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet und innerhalb der Tabellen gesondert kenntlich gemacht. Die Ergebnisse des Datensatzvergleichs und die Darstellung sämtlicher SUV-Werte wurden deskriptiv in Form von Mittelwert

und Standardabweichung angegeben. Korrelationen wurden in einer einfachen linearen Regression mit Hilfe von Streudiagrammen und dem zugehörigen Determinationskoeffizienten R dargestellt.

Die Schwankungsbreite der Abweichung beider Rekonstruktionsmethoden und der systematische Messfehler wurden mit Hilfe von Bland-Altman-Diagrammen dargestellt. Hier werden bei der Datenanalyse auf der x-Achse die Mittelwerte der Ergebnisse, die von den zu vergleichenden Messmethoden ermittelt wurden, gegen die absolute Differenz der Wertepaare auf der y-Achse aufgetragen. Übereinstimmende Werte (Differenz = 0) liegen dabei auf der Abszissenachse. Zur Visualisierung der Richtigkeit wurde der Mittelwert der Differenzen als Parallele zur x-Achse (= Bias) eingezeichnet. Weiterhin ist es üblich, unter der Annahme einer Normalverteilung der Differenzen diejenigen Grenzen zu bestimmen, innerhalb derer 95 % aller Differenzen zu erwarten sind. Diese wurden aus dem Mittelwert aller Differenzen und ihrer Standardabweichung berechnet. Für die obere (engl. *upper limit of agreement* [upper LOA]) bzw. untere (engl. *lower limit of agreement* [lower LOA]) Grenze gilt: Mittelwert der Differenzen + bzw. $- 1.96 \times$ Standardabweichung der Differenzen. Bland und Altman bezeichnen diese Grenzen als die „95% limits of agreement“ (LOA). Diese „Übereinstimmungsgrenzen“, auch als die 95%-Konfidenzgrenzen oder die 95%-Vertrauensintervalle bezeichnet, schließen den Bereich ein, in dem 95 % aller Differenzen erwartet werden können, und dienen zur Beurteilung der Genauigkeit [102, 103].

In einem letzten Schritt wurden Schwellenwerte des SUV_{peak} zur Perfusionsdiagnostik durch eine ROC-Analyse nach Hanley und McNeil [104] ermittelt.

3 ERGEBNISSE

3.1 SUV-Werte unterschiedlich schwächungskorrigierter Datensätze

Die Fusion der internen μ -Map mit den zugehörigen SPECT-Daten erfolgte bis auf wenige Ausnahmen automatisch durch die Software HybridRecon™ Cardiology (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden). Eine manuelle Feinjustierung musste größtenteils aufgrund Patientenverlagerung zwischen den Akquisitionen durchgeführt werden, weshalb die externe μ -Map regelmäßig manuell mit den SPECT-Daten kombiniert werden musste.

Der rein visuelle Vergleich im Hermes Hybrid Viewer™ zeigte keine Unterschiede zwischen den rekonstruierten Datensätzen.

Abweichungen im detaillierten quantitativen Ergebnis durch die unterschiedlichen CT-Schwächungskorrekturen wurden anhand eines Vergleiches der erhobenen Werte für SUV_{peak} , SUV_{mean} und SUV_{max} pro Patient erarbeitet. Die SUV-Medianwerte der intern schwächungskorrigierten Datensätze lagen bis auf den SUV_{mean} höher als die der extern schwächungskorrigierten (SUV_{max} : 5,81_{int}, 5,46_{ext}; SUV_{peak} : 5,27_{int}, 4,93_{ext}; SUV_{mean} : 2,48_{int}, 2,55_{ext}). Insgesamt war der Unterschied der SUV-Parameter zwischen beiden Rekonstruktionen nicht signifikant. Auffällig waren die starken interindividuellen Schwankungen. So lag die Spannweite des SUV_{peak} mit der internen μ -Map bei den männlichen Patienten (ungeachtet der Perfusionsverhältnisse) zwischen 1,46 und 9,87. Die Frauen wiesen ein SUV_{peak} -Spektrum zwischen 5,59 und 7,66 auf, allerdings unter fraglicher Repräsentativität mit einem Anteil weiblicher Patienten von 10 % am beobachteten Kollektiv (Tabellen 2 und 3).

ID	QUANT_AC_INT			QUANT_AC_EXT		
	SUV _{MAX}	SUV _{PEAK}	SUV _{MEAN}	SUV _{MAX}	SUV _{PEAK}	SUV _{MEAN}
1	5,45	5,32	2,95	6,81	5,95	2,71
2	3,08	2,76	1,45	4,08	3,65	2,09
3	8,84	7,93	1,92	7,18	6,46	2,05
4	6,81	6,09	3,00	6,93	5,39	2,60
5	4,83	4,41	2,32	4,37	4,01	2,13
6	6,13	5,34	3,03	5,98	5,01	2,88
7	5,80	5,53	2,60	5,81	5,44	2,45
8	8,75	7,66	3,54	7,76	7,04	3,46
9	5,29	4,84	2,44	5,31	4,62	3,13
10	6,20	5,59	2,92	5,20	4,78	2,65
11	6,41	5,71	2,94	6,53	5,56	2,68
12	7,48	6,52	2,47	7,77	6,98	3,35
13	4,27	3,75	1,69	4,71	4,17	1,65
14	6,01	4,82	2,20	4,21	3,63	2,47
15	6,32	5,99	2,91	6,88	6,12	3,27
16	4,85	4,43	2,49	4,67	4,22	2,43
17	1,57	1,46	0,80	1,62	1,44	0,85
18	4,59	4,31	1,78	5,38	4,75	2,44
19	5,82	5,36	3,75	8,62	8,08	3,95
20	4,31	3,90	2,48	4,65	4,20	2,67
21	6,42	5,79	2,79	7,48	6,71	3,26
22	11,16	9,87	5,78	10,90	9,42	5,43
23	5,37	4,72	2,05	5,04	4,64	2,44
24	7,00	6,09	2,56	8,00	6,69	2,90
25	5,88	5,21	2,57	5,63	5,00	2,49
26	4,74	4,13	1,02	4,71	4,24	1,47
27	4,05	3,63	1,47	4,35	4,00	1,64
28	4,79	4,32	1,90	5,39	4,86	2,19
29	5,49	5,02	2,06	5,53	5,24	2,76
30	6,33	5,83	2,28	5,20	4,85	2,43

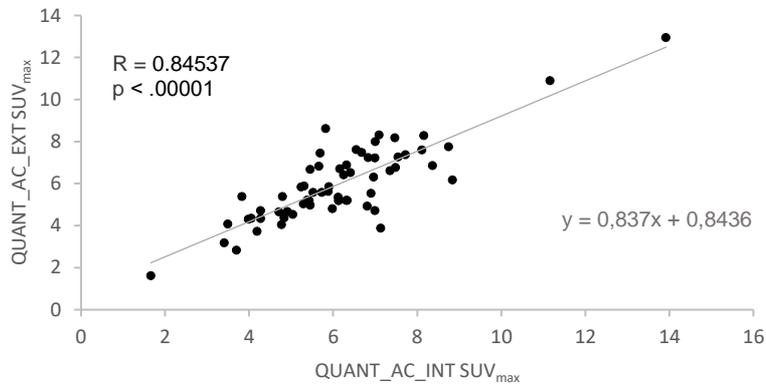
Tabelle 2: Vergleich der SUV-Werte zwischen dem Datensatz mit der μ -Map des SPECT/CT (QUANT_AC_INT) und des PET/CT (QUANT_AC_EXT). ID = Patientenidentifikator.

Datensatz	MW \pm SD	p-Wert	Signifikanz
SUV _{max} QUANT_AC_INT	5,80 \pm 1,76	0,901	ns
SUV _{max} QUANT_AC_EXT	5,89 \pm 1,72		
SUV _{peak} QUANT_AC_INT	5,21 \pm 1,54	0,789	ns
SUV _{peak} QUANT_AC_EXT	5,24 \pm 1,50		
SUV _{mean} QUANT_AC_INT	2,47 \pm 0,90	0,489	ns
SUV _{mean} QUANT_AC_EXT	2,63 \pm 0,81		

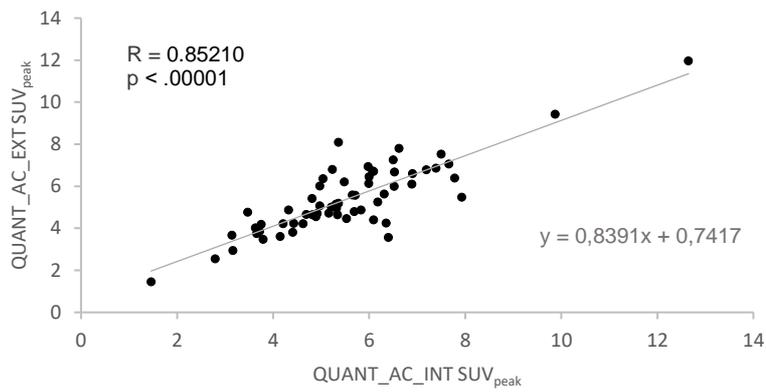
Tabelle 3: Vergleich der SUV-Werte zwischen dem Datensatz mit der μ -Map des SPECT/CT (QUANT_AC_INT) und des PET/CT (QUANT_AC_EXT). MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; ns = nicht signifikant.

In Abbildung 14 werden die Streudiagramme mit Regressionslinien für die unterschiedlichen SUV-Parameter dargestellt. Die Korrelationen zwischen QUANT_AC_INT und QUANT_AC_EXT sind hoch und statistisch signifikant ($R > 0,84$, $p < 0,001$). Die Regressionsgeraden weisen in allen SUV-Analysen Steigungen nahe 1 auf. Die y-Abschnitte deuten auf eine konstante Abweichung zwischen allen erhobenen SUVs hin, die für SUV_{max} am größten und für SUV_{mean} am kleinsten ist.

A



B



C

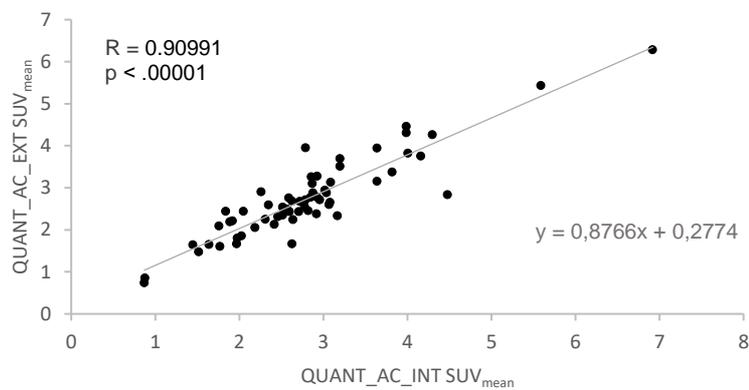


Abbildung 14: Streudiagramme, Schwächungskorrekturvergleich. Korrelation der SUV-Werte zwischen dem Datensatz mit der μ -Map des SPECT/CT ($QUANT_AC_INT$) und des PET/CT ($QUANT_AC_EXT$). (A) SUV_{max} ; (B) SUV_{peak} ; (C) SUV_{mean} . Regressionslinien mit Steigungen. R = Bestimmtheitsmaß. $p < 0.00001$, p-Wert, signifikant gemäß dem Signifikanzlevel 0.05.

3.2 Vergleichsstudien zur Eignung in der Routinediagnostik

Analog zur Schwächungskorrekturstudie zeigte sich visuell kein relevanter Unterschied zwischen den konventionellen und den absolut quantifizierbaren Datensätzen (Abb. 15; Tabelle 4).

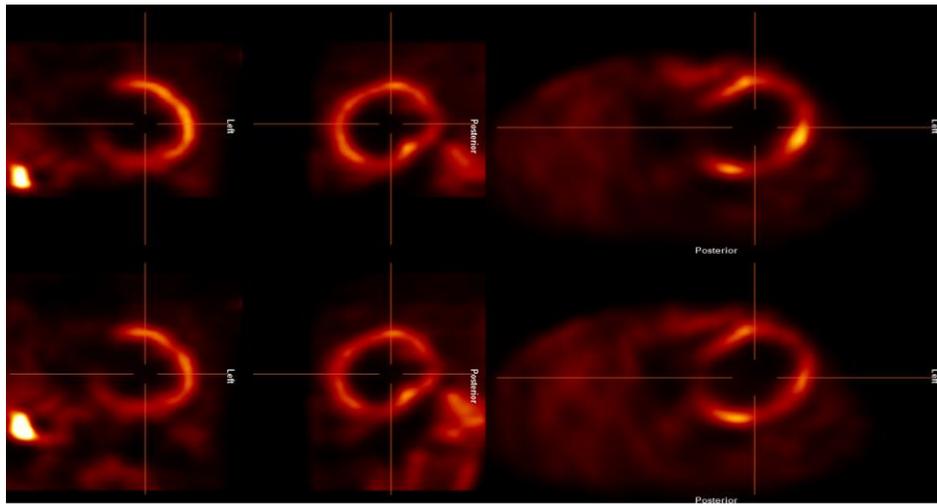


Abbildung 15: Visueller Vergleich der Datensätze. Obere Reihe: absolut quantifizierbarer Datensatz.
Untere Reihe: konventionell rekonstruierter Datensatz.

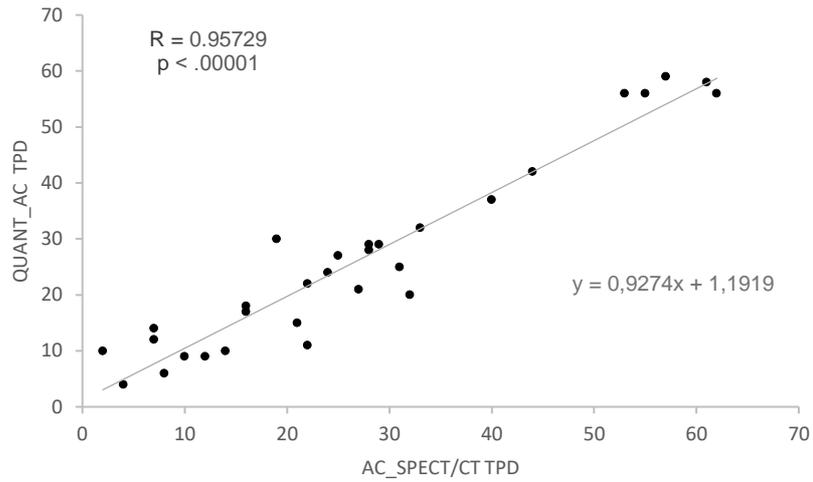
ID	Rekonstruktionsvergleich der Parameter TPD, Mismatch und Scar						
	TPD []		Mismatch [%]			Scar [%]	
	Konv.	Quant.	Konv.	Quant.	DELTA	Konv.	Quant.
1	21	15	4	7	1	9	8
2	31	25	23	22	0	3	3
3	62	56	5	6	0	49	50
4	22	11	3	4	0	8	8
5	12	9	2	5	0	6	4
6	32	20	11	9	0	11	11
7	25	27	6	6	0	17	21
8	14	10	2	2	0	9	8
9	28	29	3	3	0	24	25
10	24	24	10	9	0	15	16
11	19	30	16	15	0	12	15
12	55	56	18	17	0	36	39
13	57	59	12	7	0	48	52
14	7	14	9	9	0	1	5
15	28	28	17	10	0	12	18
16	2	10	3	4	0	2	6
17	10	9	2	3	0	4	6
18	7	12	10	5	1	7	7
19	27	21	3	3	0	17	17
20	4	4	4	2	0	3	2
21	16	18	4	5	0	13	13
22	8	6	4	2	0	4	4
23	29	29	3	2	0	26	28
24	40	37	6	5	0	34	33
25	22	22	2	6	0	20	16
26	53	56	8	10	0	45	46
27	61	58	37	24	0	24	34
28	44	42	3	2	0	42	40
29	33	32	7	8	0	25	24
30	16	17	9	9	0	7	8

Tabelle 4: Vergleich zwischen konventionellen und absolut quantifizierbaren Datensätzen. Darstellung der Werte für TPD, Mismatch und Scar. Gelb hinterlegt sind die konventionellen, grau die absolut quantifizierbaren Parameter. DELTA beschreibt, ob die Verwendung der absolut quantifizierbaren Datensätze zu einer Änderung der Therapieempfehlung (Therapieempfehlung ab Mismatch <7 %) führt. ID = Patientenidentifikator.

Parameter	Datensatz	MW ± SD	p-Wert	Vergleich QUANT_AC
TPD	AC_SPECT/CT	26,97 ± 17,31	0,352	ns
	QUANT_AC	26,00 ± 16,76		–
Mismatch	AC_SPECT/CT	8,20 ± 7,70	0,301	ns
	QUANT_AC	7,37 ± 5,63		–
Scar	AC_SPECT/CT	17,77 ± 14,53	0,441	ns
	QUANT_AC	18,90 ± 14,95		–

Tabelle 5: Rekonstruktionsvergleich zwischen konventionellen und absolut quantifizierbaren Datensätzen. Darstellung der Werte für TPD, Mismatch und Scar als Median, Mittelwert und Standardabweichung. MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; ns = nicht signifikant gemäß dem Signifikanzlevel 0,05; AC_SPECT/CT = schwächungskorrigierter, konventioneller Datensatz; QUANT_AC = schwächungskorrigierter, quantitativer Datensatz.

Die in Tabelle 5 aufgeführten Mittelwerte von TPD, Mismatch und Scar korrelierten stark und hoch signifikant ($R > 0,92$; $p < 0,001$), die Unterschiede der Parameter waren statistisch nicht signifikant. Die Regressionsgeraden weisen in allen SUV-Analysen Steigungen nahe 1 auf. Die y -Abschnitte deuten auf eine konstante Abweichung zwischen den Perfusionsparametern der unterschiedlichen Rekonstruktionen hin, die für Mismatch am größten und für Scar am kleinsten war. Gemäß Bland-Altman-Analyse liegt eine gute Übereinstimmung zwischen den aktuell routinemäßig eingesetzten konventionellen und den absolut quantifizierbaren Rekonstruktionen vor. TPD zeigt den kleinsten systematischen Unterschied, wobei alle drei beobachteten Perfusionsmessungen in einem moderaten Abweichungsbereich gemäß der erhobenen LOA liegen. Die in Bezug auf die einzelnen Parameter normalisierten Mittelwertunterschiede betragen für TPD 1 % (– 11–12%), für Mismatch 3 % (– 4–7 %) und für Scar 6 % (– 10–4 %) (Abb. 16, 17 und 18).



Bias: **0,77** SD: **4,92** lower-LOA: **-8,88** upper-LOA: **10,42**

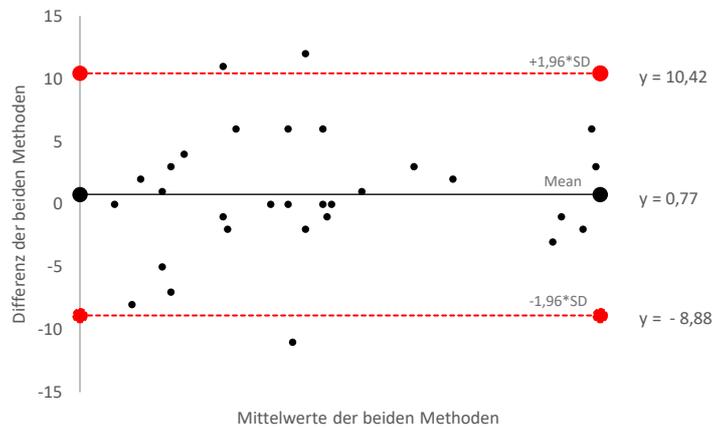
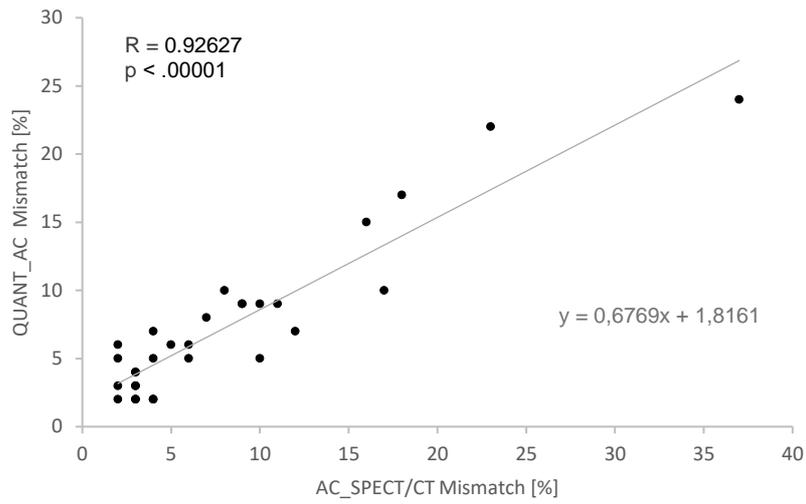


Abbildung 16: Diagnostikparameter TPD. Vergleich des konventionellen Datensatzes (AC_SPECT/CT) mit dem quantitativen Datensatz (QUANT_AC). Oben: Korrelation dargestellt via Punktdiagramm. p = p -Wert; R = Bestimmtheitsmaß. Unten: Konkordanz beider Messmethoden aufgezeigt anhand eines Bland-Altman-Diagramms. Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung.



Bias: **0,83** SD: **3,22** lower- LOA: **-5,47** upper- LOA: **7,14**

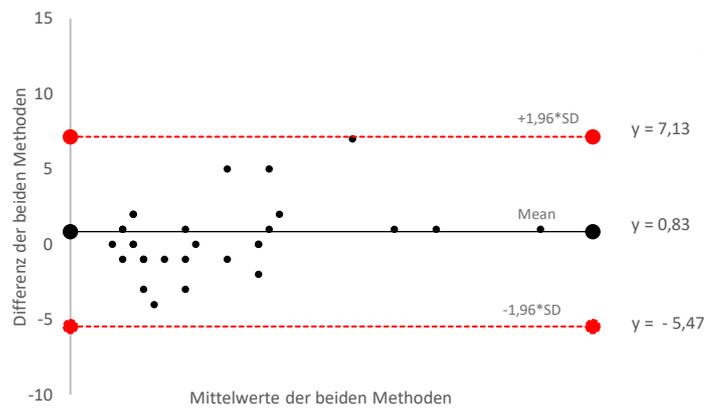
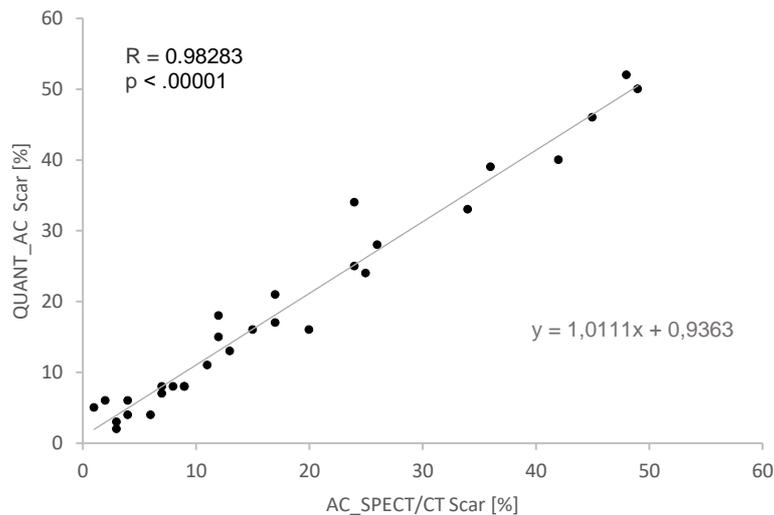


Abbildung 17: Diagnostikparameter Mismatch. Vergleich des konservativen Datensatzes (AC_SPECT/CT) mit dem quantitativen Datensatz (QUANT_AC). Oben: Korrelation dargestellt via Punktdiagramm. p = p-Wert; R = Bestimmtheitsmaß. Unten: Konkordanz beider Messmethoden aufgezeigt anhand eines Bland-Altman-Diagramms. Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung.



Bias: -1,13 SD: 2,72 lower- LOA: -6,46 upper- LOA: 4,19

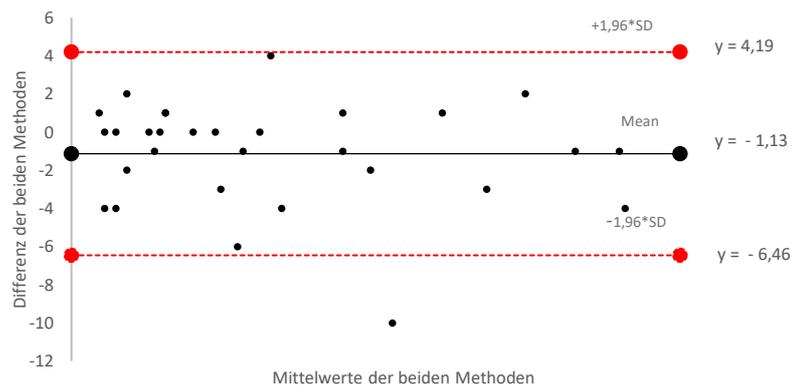


Abbildung 18: Diagnostikparameter Scar. Vergleich des konservativen Datensatzes (AC_SPECT/CT) mit dem quantitativen Datensatz (QUANT_AC). Oben: Korrelation dargestellt via Punktdiagramm. $p = p$ -Wert; $R =$ Bestimmtheitsmaß. Unten: Konkordanz beider Messmethoden aufgezeigt anhand eines Bland-Altman-Diagramms. Mean = Mittelwert; SD = Standardabweichung.

Unter der Annahme einer 7%-Therapieschwelle für hibernierendes Myokard wäre durch Nutzung des absolut quantifizierbaren Datensatzes bei 2 von 30 untersuchten Patienten eine andere Therapieempfehlung ausgesprochen worden. Ein Patient (Mismatch 10 % konv., 5 % quant.) wäre nicht revascularisiert worden, 1 weiterer Patient hätte im Gegensatz zur konventionellen Methode eine Empfehlung zur Revascularisierung erhalten (Mismatch 4 % konv., 7 % quant.).

3.3 Segmentspezifische SUV-Werte zur perfusionsszintigraphischen Diagnostik einer 3-Gefäß-KHK

Unter der Prämisse einer routinediagnostischen Eignung der absolut quantifizierbaren Rekonstruktion untersuchten wir den SPECT/CT-SUV auf seine diagnostische Aussagekraft.

Die Perfusionsanalyse auf globaler Ebene und der Einzelsegmente erbrachte wichtige Erkenntnisse des SUV_{peak} hinsichtlich der Trennschärfe der Merkmalsausprägung einer vorliegenden balancierten Ischämie.

Im Gegensatz zum konventionellen, segmentspezifischen prozentualen Perfusionswert differenziert der SUV_{peak} hochsignifikant zwischen Gruppe 1 (keine 3-Gefäß-KHK) und Gruppe 2 (3-Gefäß-KHK) (Tabellen 6 und 7; Abb. 19).

		Gruppe 1	Gruppe 2
SUV peak global	MW \pm SD	5,81 \pm 1,2	4,44 \pm 1,4
	Median	5,44	4,42
	<i>p</i>	0,003	
Score 0	Anzahl Segmente	197	191
	SUV peak MW \pm SD	4,13 \pm 1,1	3,09 \pm 1,0
	SUV peak Median	3,97	3,09
	<i>p</i>	0,000	
	RP quant. MW \pm SD	71,31 \pm 12	69 \pm 12
	RP quant. Median	73	69
	<i>p</i>	0,103	
	RP konv. MW \pm SD	71,53 \pm 12,2	70,15 \pm 12,03
	RP konv. Median	72	70
<i>p</i>	0,265		

Tabelle 6: Datenvergleich zwischen den beiden Gruppen 1 (keine 3-Gefäß-KHK) und 2 (3-Gefäß-KHK), SUV peak global und Score 0. MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; RP quant. = Restperfusion des quantitativ rekonstruierten Datensatzes; RP konv. = Restperfusion des konventionell rekonstruierten Datensatzes.

		Gruppe 1	Gruppe 2
Score 1	Anzahl Segmente	23	19
	SUV peak MW ± SD	3,45 ± 0,95	2,72 ± 0,72
	SUV peak Median	3,20	2,88
	<i>p</i>		0,013
	RP quant. MW ± SD	57,61 ± 10,41	60,94 ± 10,49
	RP quant. Median	58,00	61,00
	<i>p</i>		0,320
	RP konv. MW ± SD	58,96 ± 12,19	63,16 ± 11,47
	RP konv. Median	58,00	63,00
<i>p</i>		0,272	
Score 2	Anzahl Segmente	50	72
	SUV peak MW ± SD	3,44 ± 0,87	2,46 ± 0,66
	SUV peak Median	3,28	2,57
	<i>p</i>		0,000
	RP quant. MW ± SD	56,88 ± 8,85	54,01 ± 8,15
	RP quant. Median	58,00	54,00
	<i>p</i>		0,07
	RP konv. MW ± SD	58,24 ± 10,71	54,52 ± 10,69
	RP konv. Median	58,00	54,00
<i>p</i>		0,06	
Score 3	Anzahl Segmente	38	36
	SUV peak MW ± SD	2,42 ± 0,76	1,99 ± 0,49
	SUV peak Median	2,34	2,03
	<i>p</i>		0,006
	RP quant. MW ± SD	41,34 ± 10,11	45,36 ± 8,00
	RP quant. Median	40,5	46,5
	<i>p</i>		0,06
	RP konv. MW ± SD	43,66 ± 10,77	47,94 ± 9,03
	RP konv. Median	41,00	50
<i>p</i>		0,13	
Score 4	Anzahl Segmente	32	21
	SUV peak MW ± SD	1,42 ± 0,53	1,13 ± 0,37
	SUV peak Median	1,43	1,02
	<i>p</i>		0,03
	RP quant. MW ± SD	24,25 ± 6,95	23,57 ± 8,23
	RP quant. Median	24,00	23,00
	<i>p</i>		0,75
	RP konv. MW ± SD	27,03 ± 8,69	24,47 ± 9,09
	RP konv. Median	26,00	23,00
<i>p</i>		0,17	

Tabelle 7: Datenvergleich zwischen den beiden Gruppen 1 (keine 3-Gefäß-KHK) und 2 (3-Gefäß-KHK), Scores 1–4. MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; RP quant. = Restperfusion des quantitativ rekonstruierten Datensatzes; RP konv. = Restperfusion des konventionell rekonstruierten Datensatzes.

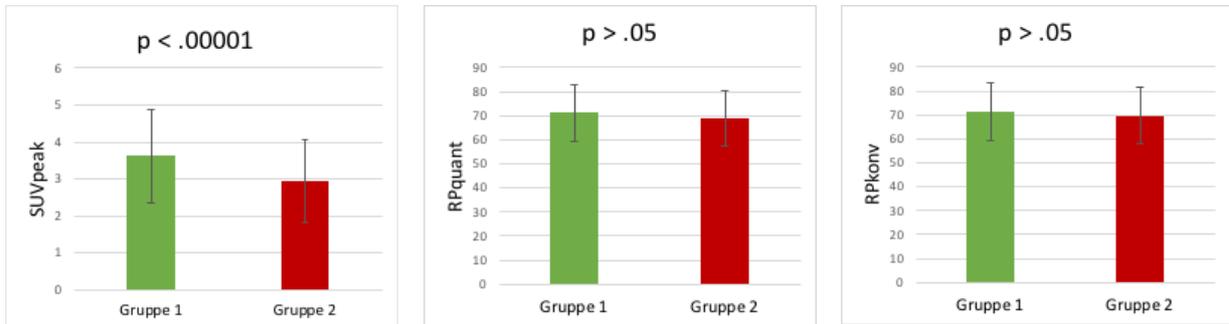


Abbildung 19: Datenvergleich zwischen den beiden Gruppen 1 (keine 3-Gefäß-KHK, grüne Balken) und 2 (3-Gefäß-KHK, rote Balken). Die Säulen stellen die Mittelwerte der 0-gescorten Segmente dar, die Fehlerindikatoren zeigen die jeweiligen Standardabweichungen an. Links: SUV_{peak} . Mitte: RP_{quant} . Rechts: RP_{konv} . RP = Restperfusion; p = p-Wert.

3.4 Der SUV_{peak} als diagnostisches Myokard-SPECT-Perfusionskriterium

Die SUV_{peak} -Werte der unauffälligen (Score 0) Segmente wurden nach dichotomer Analyse hinsichtlich dem Vorhandensein einer 3-G-KHK einer ROC-Analyse zugeführt (Tabelle 8; Abb. 20). Die AUC (engl. *area under the curve*) betrug 0,744 (0,698; 0,787) ($p < 0,001$).

Variable	SUV_{peak}
Classification variable	3GKHK
Sample size	388
Positive group ^a	191 (49,23%)
Negative group ^b	197 (50,77%)

^a 3GKHK = 1

^b 3GKHK = 0

Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)	0,744
Standard Error ^a	0,0244
95% Confidence interval ^b	0,698 to 0,787
z statistic	10,012
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001

^a DeLong et al., 1988

^b Binomial exact

Tabelle 8: ROC-Analyse zur Unterscheidung von Patienten mit 3-G-KHK und ohne 3-G-KHK.

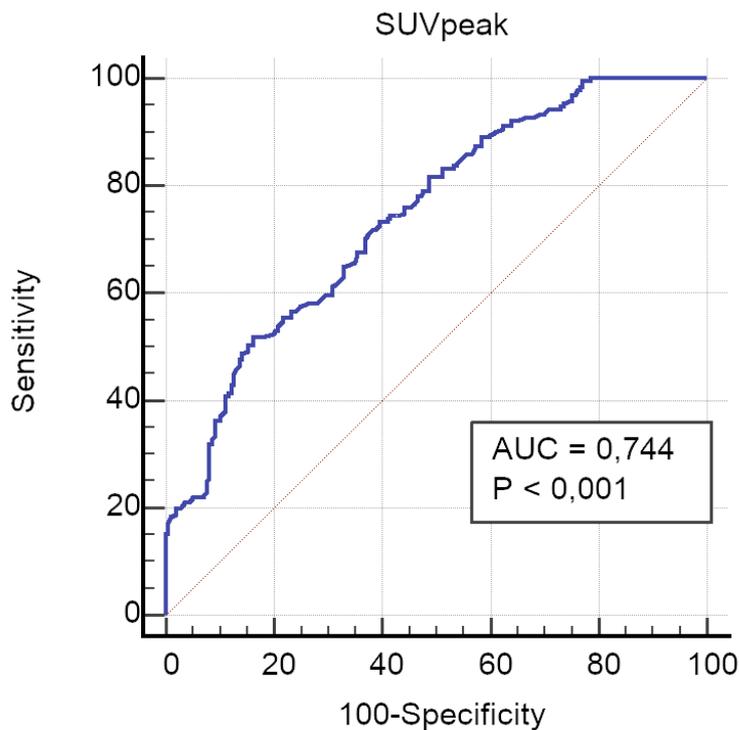


Abbildung 20: ROC-Kurve zur Unterscheidung von Patienten mit 3-G-KHK und ohne 3-G-KHK.

Der Youden-Index nach Hanley und McNeil hätte die Lage des optimalen Trennwertes bei einem SUV_{peak} von 3,14 mit einer Sensitivität von 52 % und einer Spezifität von 84 % festgelegt. Unter der Maßgabe, einen möglichst sensitiven Suchtest zur Detektion einer global herabgesetzten Perfusion zu erlangen, erscheint die Wahl eines Trennwertes mit hoher Sensitivität unter dem Zugeständnis einer hiermit einhergehenden niedrigeren Spezifität sinnvoll [105].

Zur Diskriminierung zwischen Gruppe 1 und 2 lag damit der optimale SUV_{peak} -Grenzwert bei 4,21 mit einer Sensitivität von 89 % und einer Spezifität von 42 % (Tabelle 9).

Threshold	Sensitivität [%]	95% KI	Spezifität [%]	95% KI	+LR	-LR
≤ 2,95	43	35,8 - 50,3	88	82,4 - 92	3,52	0,65
≤ 3,68	73	66,4 - 69,4	60	53,2 - 67,9	1,85	0,44
≤ 4,21	89	83,7 - 93,1	42	34,7 - 48,8	1,52	0,26
≤ 4,38	92	87,4 - 95,5	36	29,3 - 42,2	1,44	0,22

Tabelle 9: ROC-Analyse zur Bestimmung des optimalen Cut-off mit Auflistung unterschiedlicher SUV_{peak} -Trennwerte mit den entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten. KI = Konfidenzintervall; LR = Likelihood Ratio.

4 DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Die Erstellung von absolut quantifizierbaren SPECT-Datensätzen mit der Rekonstruktionssoftware SUV SPECT® von Hermes war problemlos möglich
2. Die Verwendung eines externen CT zur Schwächungskorrektur ist möglich. Nach Rekonstruktion mit unterschiedlichen μ -Maps traten keine signifikanten Unterschiede in den Quantifizierungsparametern SUV_{max} , SUV_{mean} und SUV_{peak} auf
3. Die Analyse der absolut quantifizierbaren SPECT-Datensätze führte in Zusammenschau mit der ^{18}F -FDG-PET/CT bezüglich ihrer Verwendbarkeit in der klinischen Routine zu folgenden Erkenntnissen:
 - a. Die Datensätze waren visuell der konventionellen Rekonstruktionsmethode gleichwertig
 - b. Die Perfusionsparameter TPD, Scar und Mismatch der konventionellen und absolut quantifizierbaren Datensätze korrelierten in hohem Maß. Mit der absoluten Quantifizierung ist damit eine routinemäßige Detektion von Narbengewebe und hibernierendem Myokard wahrscheinlich weiterhin möglich. Es kommt durch die neue Art der Rekonstruktion zu keiner offensichtlichen Kompromittierung der bereits etablierten Routinediagnostik. Grundsätzliche Vorsicht ist jedoch ratsam.
 - c. Die Verwendung der absolut quantifizierbaren Rekonstruktionen hat im Vergleich zu den konventionellen Rekonstruktionen nicht zu wesentlichen Änderungen der Therapieempfehlung geführt
4. Anhand der 17-Segment-Modell-Analyse zur perfusionsszintigraphischen Diagnostik mit den SUV SPECT®-Datensätzen konnte in unserem Kollektiv gezeigt werden, dass:
 - a. der SUV_{peak} – im Gegensatz zum konventionellen Perfusionsparameter Restperfusion – in der Lage ist, eine globale chronische Minderperfusion bereits unter Ruhebedingungen zu detektieren
 - b. laut ROC-Analyse unauffällig gescorter Segmente der optimale Cut-off-Wert des SUV_{peak} als Suchtest zur Detektion einer globalen Minderperfusion bei 4,21 liegt

4.2 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden für die vorliegende Dissertation die Daten von 46 Patienten ausgewertet, die sich im Zeitraum zwischen 2010 und 2016 in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU München zur SPECT/CT-Perfusionsdiagnostik vorgestellt haben. Achtunddreißig Patienten erhielten ergänzend eine PET/CT-Vitalitätsdiagnostik. Wir fokussierten uns auf die Perfusionseinschränkungen Narbe und hibernierendes Myokard, weshalb die Daten von 7 Patienten mit lediglich vorhandener Stressuntersuchung zur Diagnostik einer belastungsinduzierten und damit reversiblen Ischämie nicht berücksichtigt werden konnten.

Ein weiterer Patient konnte trotz Wiederholung nach einem gewissen Zeitraum aufgrund einer ausgeprägten Artefaktüberlagerung durch subdiaphragmatische Aktivität nicht in die Studie miteinbezogen werden. Aufgrund der hepatobiliären Ausscheidung von ^{99m}Tc -Tetrofosmin kann die in Leber und Darm vorhandene Aktivität durch Rückfluss in das Magenlumen oder durch Aufnahme durch die Magenschleimhaut zu einer Überlagerung und damit zu einer eingeschränkten perfusionsszintigraphischen Beurteilbarkeit v. a. der inferioren Herzwand führen. Dieses Artefakt beeinträchtigt die Perfusionsdiagnostik insofern, dass Defekte aufgrund von Minderdurchblutung maskiert werden bzw. die Normierung des Restmyokards durch die vermeintliche Mehranreicherung im unteren Bereich verfälscht wird [106]. Ein in einer Tierstudie getesteter Quantifizierungsalgorithmus zur akkuraten Detektion der absoluten kardialen Tracerkonzentration [107] konnte in einer präklinischen humanen In-vivo-Studie unter Zuhilfenahme des spezifischen Organgewichtes sowie einer Partialvolumenkorrektur zwar bestätigt werden [108], eine Validierung zur praktischen Routinediagnostik steht allerdings noch aus.

Um eine größere Gruppenstärke sowie zwei zahlengleiche Kollektive zu erhalten, wurde das Kollektiv für die 17-Segment-Perfusionsanalyse um 8 weitere Myokard-SPECT/CT-Patienten ergänzt. Von insgesamt 46 Patienten lagen bei 4 Personen Kontrollbefunde einer formalen 3-G-KHK vor, die allerdings durch erfolgreiche (Bypass-)Revaskularisation nicht zur funktionellen Ausprägung kam. Diese Patienten konnten damit weder der Gruppe 1 „keine 3-G-KHK“ noch der Gruppe 2 „3-G-KHK“ zugeordnet werden. Die Datensätze von 2 weiteren Patienten mussten mangels vorhandener Koronarangiographiebefunde ausgeschlossen werden.

Nicht unberücksichtigt bleiben sollte der mit 82 % hohe Anteil männlicher Patienten unseres Kollektivs. Dieser Aspekt ist konkordant zu zahlreichen Veröffentlichungen zur Prävalenz der KHK. Das Merkmal „männliches Geschlecht“ ist als nicht beeinflussbarer KHK-Risikofaktor bekannt, wobei eine altersadaptierte Betrachtung angebracht sein muss. Gemäß dem 2016 veröffentlichten deutschen Herzbericht ist zwar die Anzahl der an einer KHK betroffenen Männer mit 1 107,6 (auf 100 000 Einwohner) mehr als doppelt so groß wie die der betroffenen Frauen (518,7) [109],

durch den prämenopausalen Hormonschutz muss bei Frauen allerdings eine Verschiebung des Manifestationsalters gegenüber Männern um ca. 10 Jahre in die höheren Altersgruppen hinein bedacht werden. Dieser ausgeprägte Alterseffekt bedingt, dass das Risiko, an einer koronaren Herzerkrankung zu sterben, für Männer im Alter von unter 65 Jahren in hochindustrialisierten Ländern etwa 3- bis 4-mal höher ist als das für gleichaltrige Frauen [110]. Insgesamt allerdings ist das Risiko, an einer koronaren Herzerkrankung zu sterben, für Frauen höher als für Männer, da ischämische Ereignisse bei älteren und hochbetagten Frauen häufiger tödlich verlaufen [111].

4.3 Vergleich von SUV-Werten bei Verwendung unterschiedlicher μ -Maps zur Schwächungskorrektur

Die SPECT/CT ist eine etablierte nuklearmedizinische Bildgebungsmodalität, die durch die Registrierung von Funktionsinformationen (SPECT) mit anatomischen Bildern (CT) an diagnostischer Bedeutung gewann. Jüngste Fortschritte haben zu einem Paradigmenwechsel in der Gammakamerabildgebung geführt, indem sie von relativen und semiquantitativen Maßnahmen zur absoluten Quantifizierung der Aktivitätskonzentration und weiter zur normalisierten Aufnahme unter Verwendung des Standardaufnahmewerts (SUV) [112] führten.

Die absolute Quantifizierbarkeit von SPECT-Studien basiert auf der Entwicklung und Anwendung von Rekonstruktionstechniken wie der iterativen Rekonstruktion, der Streukorrektur und der CT-Schwächungs- und Recovery-Korrektur [113, 114], die zum Teil manuell und im Verlauf durch Softwareprogramme angewendet werden konnten. Die Rekonstruktionen mit der Software SUV SPECT® der Fa. Hermes war mit allen SPECT-Datensätzen zuverlässig möglich, die Bildqualität war der konventionellen Methode visuell gleichwertig.

Die am Symbia-SPECT/CT-Scanner akquirierten SPECT-Rohdaten wurden mit den „internen“ also in gleicher Sitzung an der Symbia erhobenen CT-Daten größtenteils automatisch mit den SPECT-Datensätzen fusioniert, während die an einem externen Gerät bzw. in einer zweiten Sitzung akquirierten CT-Daten manuell den SPECT-Datensätzen angepasst werden mussten. Visuell zeigten sich hierdurch keine Abweichungen. Analog dazu korrelierten die erhobenen SUV-Werte in hohem Maß. Dies impliziert, dass Abteilungen ohne Hybridgerät unter Verwendung eines externen CT zur absoluten Quantifizierung von SPECT-Studien befähigt sind, und legt den Schluss nahe, dass die Herkunft der μ -Map keinen Einfluss auf die diagnostische Aussagekraft der quantitativen Datensätze zu haben scheint. So kann unter der Voraussetzung einer akkuraten manuellen Fusionierung der semitransparenten Bilder in allen drei Schnittachsen [115] z. B. ein Calcium-Score-CT zur Schwächungskorrektur verwendet werden [116].

Dass durch die manuelle CT-Fusion keine wesentlichen Unstimmigkeiten auftraten, ist überraschend und sollte im Hinblick auf eine absolute Aktivitätsquantifizierung im Vergleich mit den Ergebnissen der CT-Schwächungskorrekturstudie von Takahashi et al. [117] kritisch beurteilt

werden. Die Arbeitsgruppe korrigierte SPECT-Daten eines mit ^{201}Tl gefüllten Phantomes mit um 1–3 Pixel entlang der x-, y- und z-Achsen verschobenen CT-Daten, was im Vergleich mit Transmissions-CT-Daten und einer externen $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Gammastrahlenquelle zu wesentlichen Abweichungen in den SPECT-Auswertungen führte [117]. Gleichwohl kann die im Rahmen einer SPECT/CT-Untersuchung an einem Hybridgerät wie der Symbia akquirierte μ -Map zu einer abweichenden Registrierung und einer einhergehenden Diskrepanz zwischen SPECT- und CT-Datensätzen durch In- und Expiration während der Untersuchung führen [117], was im Hinblick auf eine absolute Quantifizierung nicht unbeachtet bleiben sollte.

Dass selbst minimale Abweichungen von Emissions- und Transmissionsdaten die regionale Tracerverteilung beeinflussten, zeigte eine unserem Studiendesign ähnliche Untersuchung von Goetze et al. [118] an 105 Patienten, die an einem SPECT/CT-Scanner eine Myokardperfusionsschulbildung erhielten. Die akquirierten Daten wurden pixelweise auf Fehlregistrierungen zwischen Emissions- und Transmissionsdaten entlang der x-, y- und z-Achsen segmentweise (anterior, septal, inferior, lateral, anteroapical und inferoapical) untersucht und mit den nicht schwächungskorrigierten Daten verglichen, wobei erhebliche Abweichungen in der regionalen Radiotracer-Verteilung aufgedeckt werden konnten. Der Unterschied war in allen 6 Segmenten signifikant, wobei die ausgeprägtesten Abweichungen die Hinterwand betrafen [118]. Konträr zu unserem SUV-Schwächungskorrekturvergleich mit einem lediglich minimal abweichenden Mittelwert SUV_{max} macht deren ermittelte mittlere Fehlregistrierungsrate mit $8,6 \pm 3,8$ mm und damit $1,25 \pm 0,55$ Pixeln [118] die Verwendung des SUV_{max} als Angabe der Aktivitätskonzentration des maximal speichernden Pixels obsolet. Hingegen wären der SUV_{peak} als Angabe der Anreicherung im maximal anreichernden Voxel und der SUV_{mean} als Durchschnittsanreicherung der betrachteten Region unter Voraussetzung einer akkuraten Fusion der CT- und SPECT-Daten möglich, was durch unsere Ergebnisse des Vergleichs der Werte für SUV_{peak} und SUV_{mean} untermauert wird.

Neben einer ungenauen Fusionierung werden Abweichungen in der Perfusionsanalyse durch die CT-Schwächungskorrektur an sich beschrieben [119]. Hierbei konnten geschlechtsspezifische Unterschiede – im Sinne von Perfusionsminderungen im Bereich der Herzhinterwand bei männlichen KHK-Patienten, bei Frauen im Bereich der Vorderwand durch Schwächung des Brustgewebes [120] – aufgedeckt werden. Wir beschränkten uns auf den gesamten linken Ventrikel für unsere Studie zur Routinediagnostik – eine wandbezogene Analyse der absolut quantifizierbaren Datensätze unter Beachtung geschlechtsspezifischer Unterschiede wäre im Hinblick der genannten Schwächungsartefakte durchaus interessant. Neben dem Geschlecht müssen habituelle Unterschiede in die Befundung von Myokard-SPECT-Untersuchungen einbezogen werden [120, 121]. Durch den SUV wird eine Normalisierung des Körpergewichts vorgenommen, wobei noch unklar ist, inwiefern komplexere Gegebenheiten wie z. B. eine abnorm niedrige Körpermasse oder Körperoberfläche die Analyse beeinflussen [112].

Zusammenfassend müssen weitere Studien erfolgen, die hinsichtlich einer absoluten Quantifizierung von Myokardperusionsstudien patientenunabhängige Faktoren wie abweichende CT- und SPECT-Registrierung sowie patientenabhängige Faktoren im Sinne von Geschlechtsunterschieden und Habitus berücksichtigen.

4.3 Verwendung der SUV-Datensätze in der Routinediagnostik zur Detektion hibernierenden Myokards

In einem nächsten Schritt beschäftigten wir uns mit der diagnostischen Eignung der absolut quantifizierbaren Datensätze. Es erfolgte ein Vergleich mit den routinemäßig eingesetzten, konventionell rekonstruierten Datensätzen unter Berücksichtigung der für die KHK-Diagnostik wichtigen und therapierelevanten semiquantitativen Parameter TPD, Mismatch und Scar.

Die übliche ischämische Quantifizierung in der Nuklearkardiologie basiert auf summierten Scores, die aus der Bewertung von SPECT-Bildern erstellt werden. Eine rein visuelle Beurteilung ist fehleranfällig [122], weshalb die SPECT-Perfusionsdiagnostik durch semiquantitative Parameter ergänzt wird.

Das TPD ist ein objektiver Parameter, der automatisch von der QPS-Software berechnet wird und im Abgleich mit einer Normaldatenbank, die auf der Grundlage amerikanischer Myokardperusionsbilddaten erstellt wurde, sowohl den Schweregrad als auch das Ausmaß eines Defekts darstellt [96, 123]. Die festgelegten Normalwerte für das TPD liegen global unter 5 %, ein TPD von 5–9 % weist auf eine leichte Abnormität hin, 10–14 % entsprechen einer mäßigen Anomalie und 15 % oder mehr spiegeln eine signifikante Abnormität wider [124]. Die leicht abnormalen TPD-Werte unseres Kollektivs wurden in den Datensätzen beider Rekonstruktionsmethoden gleichwertig erkannt, während geringfügige Abweichungen in den übrigen Einstufungen zu verzeichnen waren.

Gemäß den Studienergebnissen von Slomka et al. [96] erzielte das TPD eine Leistung, die besser oder gleichwertig im Vergleich zur visuellen Quantifizierung abschnitt. Die automatisierte semiquantitative Bewertung mit dem TPD korrelierte hoch mit den visuellen Interpretationen durch drei Experten und ist zudem reproduzierbarer als die rein visuelle quantitative Bewertung des Defektausmaßes [122, 125, 126]. Letztere ist maßgeblich von der Erfahrung der Untersucher abhängig [127]; daher ermöglicht die automatisierte Bewertung mit dem TPD eine stabile prognostische Vorhersage von Herzereignissen mit einer geringeren Interobservervariabilität [128]. Sie wurde in der multizentrischen COURAGE-Studie [129] und der Bildgebungsrichtlinie 2010 der American Society of Nuclear Cardiology [130] in der SPECT-Bildgebung als zuverlässige Technik zur Erkennung einer KHK anerkannt. Der analoge Datenabgleich mit einem Software-integrierten Normkollektiv [96, 123] macht das TPD nahezu unabhängig von einer Schwächungskorrektur. Es

wurden ähnliche Sensitivitäten und Spezifitäten bezüglich der Detektion relevanter Koronarstenosen bei schwächungs- und nicht schwächungskorrigierten MPS beschrieben [123]. Die Anforderungen an eine absolute Quantifizierung sollten daher mindestens den Eigenschaften des TPD als etabliertem Diagnostikum entsprechen.

Die Unterschiede der TPD-Werte zwischen absolut quantifizierbarer und konventioneller Rekonstruktion waren nicht signifikant. Die hohe Korrelation ist insofern nachvollziehbar, als dass das TPD lediglich die prozentuale Angabe der Gesamtoberfläche des linken Ventrikels, die gemäß eines vordefinierten Schwellenwertes unterhalb der einheitlich durchschnittlichen Perfusionsabweichung liegt [96, 131], widerspiegelt. Die Werte waren in ihrer Ausprägung bei nahezu allen Vergleichen individuell identisch. Auffällig war bei 3 männlichen Patienten ein zweistelliger Unterschied zwischen den TPD-Werten zu Gunsten des konventionell rekonstruierten Datensatzes. Eine Unterschätzung des TPD-Wertes konnte in der Vergangenheit der Schwächungskorrektur zugesprochen [123] werden; da in unserem Fall beide Datensätze einer CT-Korrektur unterzogen wurden, sollte die Einbeziehung patientenspezifischer Parameter im Rekonstruktionsprozess bei der absoluten Quantifizierung bedacht werden. Da die 3 Patienten einen abnormalen BMI von über 25 kg/m^2 (28–34) aufwiesen, liegt eine Abweichung in der Bestimmung der genauen Aktivitätskonzentration durch eine unproportionale Körperoberfläche nahe [112]. In einer multizentrischen SPECT/CT-Studie wurde anhand von unterschiedlichen Körperphantomen die Auswirkung eines unterschiedlichen BMI auf die Analyse der absoluten Aktivitätskonzentration untersucht. Wie in unserer Studie erfolgten die Untersuchungen u. a. an einem Siemens Symbia-SPECT/CT-System und wurden mit $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI durchgeführt. Interessanterweise konnten die Autoren dieser Studie zwischen den Phantomen mit einem BMI von 25 und 28 kg/m^2 trotz der signifikanten Körperumfangszunahme keine klinisch relevanten Unterschiede in der Tracerquantifizierung feststellen. Für einen hohen BMI von 47 kg/m^2 konnte die Aktivität der im Phantom zur Nachstellung der inneren Organe vorhandenen kleineren Kugeldurchmesser nicht gemessen werden. Diesen Effekt führen die Autoren auf die erhöhte Aktivitätsabschwächung, das verringerte Signal-Rausch-Verhältnis und die verringerte räumliche Auflösung aufgrund des vergrößerten Abstands zwischen Quelle und Detektor in den größeren Volumina zurück [132]. Zusammenfassend kann man davon ausgehen, dass bei Patienten mit einem normalen bis leicht erhöhten BMI der Patientenumfang nicht berücksichtigt werden muss, während sich die absolute Quantifizierung der Organaktivität bei einem hohen BMI komplex gestaltet. Celler et al. [133] sehen eine mögliche Lösung in der Anwendung von mehr Iterationen bei der Rekonstruktion der Daten solcher Patienten durch Verbesserung der Strahlenkonvergenz und einhergehend erhöhtem Auflösungsvermögen. Weiterhin könnte der Effekt einer erhöhten Strahlenabschwächung durch eine Verlängerung der Scanzeit pro Projektion oder durch eine Erhöhung der Patientendosis aufgehoben werden [132].

Um eine allgemeingültige Schlussfolgerung bezüglich einer Überschätzung des Gesamtperfusionsdefizits der konventionellen Methode oder einer Unterschätzung durch die absolute Quantifizierung treffen zu können, sollten weitere Untersuchungen an einem größeren Kollektiv mit unterschiedlichen BMI-Werten unter Einfluss unterschiedlicher Scanzeiten sowie Iterationsraten bei der Rekonstruktion erfolgen. Interessant wäre zudem der Einfluss unterschiedlicher Aktivitätsdosierungen auf die Bildqualität und die Aktivitätsquantität.

Zwei weitere etablierte Werkzeuge der SPECT-Perfusionsdiagnostik sind die Parameter Mismatch und Scar. Sie werden von Softwareprogrammen wie QPS in Polar Maps dargestellt und bilden einen Abgleich der PET-Vitalitäts- und SPECT-Perfusionsinformation [96] dar.

Das linksventrikuläre Mismatch stellt dabei einen bewährten prognostischen Parameter zur Einschätzung des Anteils von hibernierendem am Gesamtmyokard dar. Er vereint diejenigen Areale, die die Konstellation aus verminderter/fehlender Perfusion bei normwertiger oder gesteigerter Aktivitätsanreicherung in der Vitalitätsdiagnostik vorweisen [134-137]. Die Mismatch-Werte der absolut quantifizierbaren und konventionell rekonstruierten Datensätze korrelierten hoch, lediglich bei 1 männlichen Patienten trat sowohl beim Mismatch als auch bei Scar ein zweistelliger Unterschied bei nahezu identischem TPD auf, wobei der konventionelle Datensatz den höheren Mismatch aufwies. Wir gehen hier von einem zufälligen Ereignis aus, welches zeigt, dass ein Abgleich der absolut quantifizierbaren mit der konventionellen semiquantitativen Rekonstruktion (im Einzelfall) empfehlenswert ist.

Ein positiv proportionaler Zusammenhang zwischen dem Anteil hibernierenden Myokards und dem Benefit einer operativen bzw. pharmakologischen Revaskularisation ist mehrfach belegt [100, 138]. Eine Abweichung (Mismatch) im Verhältnis der mittels SPECT eruierten Perfusion zu der im PET ermittelten Vitalität des Myokards von $\geq 7\%$ entscheidet über eine anschließende Therapie einer hämodynamisch relevanten Koronarstenose [100]. Unter Beachtung dieses Mismatch-Trennwerts wäre bei 2 von 30 (7 %) der retrospektiv reevaluierten Patienten unter Verwendung der absolut quantifizierbaren Rekonstruktion eine andere Therapieempfehlung ausgesprochen worden. Die Anwendung der von D'Egidio et al. [100] publizierten 7%-Schwelle zur Therapieempfehlung einer Revaskularisation kann allerdings durchaus kritisch beurteilt werden. Die Aussagen zum richtigen Mismatch-Cut-off sind gemäß aktueller Studienlage diskrepant. Während Uebleis et al. [98] eine Revaskularisierungsempfehlung gemäß ihren retrospektiv erhobenen Daten bereits ab einem Mismatch $\geq 5\%$ empfehlen, besteht laut Desideri et al. [137] ein höherer postoperativer Überlebensvorteil ab einem Mismatch-Wert von 20 %. Bei der Studie von Desideri muss allerdings beachtet werden, dass sich die Autoren auf eine rein visuelle Mismatch-Bestimmung und nicht auf die automatische Semiquantifizierung wie in den anderen beiden Stu-

dien beziehen. Neben der Festlegung der richtigen Mismatch-Entscheidungsschwelle ist zu überlegen, inwiefern die Auswertung der Untersuchungsergebnisse verbessert bzw. durch absolute Aktivitätsbestimmung ein Vergleich mit einem Normkollektiv unterlassen werden könnte.

Knollmann et al. [139] zeigten in ihrer Myokard-SPECT-Studie, dass die Verwendung des QPS-Normkollektivs zu beträchtlichen Unterschieden in den Ergebnissen relevanter Perfusionsparameter im Vergleich zur Verwendung klinikinterner Normkollektive führte. Eine Kompatibilität softwarespezifischer Normkollektive sollte daher hinterfragt und gegebenenfalls eigene Kollektive für eine Validierung der absoluten Quantifizierung herangezogen werden.

Der Parameter Scar beschreibt vernarbtes Gewebe in der Konstellation aus fehlender Perfusion und fehlender Glucoseutilisation im beobachteten Areal und geht, je nach Ausprägung, mit einer schlechten Prognose einher. Analog zum TPD werden Scar und Mismatch im Abgleich mit den Daten eines Normkollektivs erzeugt [98, 123]. Vergleichbar zu TPD und Mismatch zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen konventionellen und absolut quantifizierbaren Datensätzen. Ähnlich wie beim Mismatch trat bei 1 männlichen Patienten ein relevanter Unterschied zwischen den beiden Rekonstruktionsformen auf, wobei im Gegensatz zum Mismatch bei Scar ein höherer Wert bei der absolut quantitativen Rekonstruktion verzeichnet werden konnte. Diesen Effekt führen wir darauf zurück, dass hier im Gegensatz zum TPD die PET-Daten in die Analyse für Scar und Mismatch einbezogen werden, die in diesem Fall nicht suffizient aufeinander abgestimmt werden konnten. Der Verdacht auf ein eingeführtes Artefakt durch den „neuen“, absolut quantifizierbaren Rekonstruktionsalgorithmus ließ sich nicht bestätigen.

Im Hinblick auf eine mögliche PET-(CT)-Unabhängigkeit sowie eine Verbesserung der Perfusionsdiagnostik durch neue Methoden wurden in jüngerer Vergangenheit neben der absoluten Quantifizierung alternative Analysemethoden im Vergleich zu den bewährten semiquantitativen Parametern untersucht. In einer multizentrischen Studie haben Forscher die TPD-Werte von 1 638 Patienten mit einer Deep-Learning-Analyse, d. h. einer kommerziell erhältlichen, maschinellen Faltungslern-technik, verglichen und mit den Ergebnissen der invasiven Angiographie korreliert. Eine signifikante Sensitivitätsverbesserung pro Patient (von 79,8% auf 82,3%) als auch pro Koronargefäß (von 64,4% auf 69,8%) konnte durch den Einsatz der Deep-Learning-Analyse erreicht werden [140]. Umstritten ist dabei die detektierte Empfindlichkeitserhöhung unter fehlender Einbeziehung klinischer Daten [141]. Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Nikotinabusus, Diabetes mellitus oder Hypercholesterinämie können über mikrovaskuläre Funktionsstörungen auch ohne relevante Koronarstenose zu einer myokardialen Perfusionsminderung führen [142-148]. Bezogen auf eine absolute Quantifizierung sollte in Anbetracht einer Inkongruenz zwischen epikardialer Anatomie und zellulärer Perfusion [149] eine Perfusionsanalyse harte Endpunkte wie Tod und Myokardinfarktvorhersage umfassen sowie spezifische Gruppen, wie z. B. Diabetiker oder Frauen, berücksichtigen [141]. Anhand absoluter ⁸²Rb-Quantifizierungen des myokardialen

Blutflusses konnte gezeigt werden, dass unter normaler Perfusion eine beeinträchtigte Koronarflussreserve bei symptomatischen Patienten keinen relevanten Risikofaktor darstellte [150], allerdings Ausmaß und Schweregrad von Ischämie und Narbe im Vergleich zu herkömmlichen Risikofaktoren bedeutende Risikoeinschätzungen für Herztod und Gesamttod lieferten [150, 151]. Der gravierende Einfluss einer Mehrgefäßerkrankung sollte daher nicht unberücksichtigt bleiben, weshalb wir diesen Aspekt in einer weiteren Studie am 17-Segment-Modell näher untersuchten.

Zusammenfassend lässt sich anhand des Vergleiches mit der etablierten Perfusionsdiagnostik feststellen, dass der Einsatz der neuen, quantifizierbaren Rekonstruktion vorbehaltlich künftiger prospektiver Studien zu keinen eindeutig erkennbaren Einbußen in der diagnostischen Genauigkeit führt und prinzipiell für eine Anwendung in der klinischen Routinediagnostik nutzbar sein dürfte. Bezüglich der diagnostischen Sicherheit und der damit einhergehenden Unabhängigkeit lassen sich zum aktuellen Zeitpunkt noch keine definitiven Aussagen treffen. Angesichts der Tatsache einer derzeit zu geringen Studienlage sehen wir einen Vergleich mit den bewährten und stabilen konventionellen diagnostischen Methoden wie den Perfusionsparametern TPD, Mismatch und Scar als (noch) obligat an. Für eine akkurate KHK-Diagnostik empfehlen wir aktuell, die absolut quantifizierbare durch eine konventionelle Rekonstruktion zu ergänzen. Weitere Untersuchungen sind nötig. Dies gilt insbesondere für die Auswirkungen patientenbezogener Faktoren wie eines abnormalen BMI sowie den Einfluss der Herzfrequenz, der Scanzeit und der Auswahl eines geeigneten Tracers.

4.4 17-Segment-Modell

Eine nichtinvasive Herzbildgebung wird in zahlreichen klinischen Szenarien empfohlen, um diagnostische und prognostische Informationen als Leitfaden für die klinische Entscheidungsfindung bereitzustellen [41]. Die Stress-SPECT der Myokardperfusionsbildgebung (engl. *myocardial perfusion imaging* [MPI]) ist gut validiert und hat sich bei der Identifizierung von Patienten mit hohem Risiko für ein schweres Koronarsyndrom als nützlich erwiesen [152]. Es gab jedoch immer Bedenken, dass die SPECT-Perfusionsuntersuchung eine Hochrisiko-Koronararterienerkrankung bei Patienten mit ausgeglichener Ischämie aufgrund einer flussbegrenzenden 3-G-KHK oder einer linken Hauptstammstenose übersehen könnte [153, 154]. Konventionell wird die myokardiale Aktivitätsanreicherung semiquantitativ durch eine softwaregestützte Analyse der Aktivitätsbelegung pro Segment anhand eines Datenabgleichs mit einem Normkollektiv durchgeführt [55, 57]. Dabei wird die regionale Perfusion der Herzmuskelzellen als relative Normierung der Traceraufnahme auf das Perfusionsmaximum (= maximale Aktivitätsanreicherung im Myokard [= 100%]) gesetzt. Dies führt im Regelfall zu einer Überschätzung der Perfusion bei Patienten mit koronarer

3-Gefäß-Erkrankung, bei denen die Durchblutung global herabgesetzt ist [7]. Nakanishi et al. [155] untersuchten daher die Prävalenz und Prädiktoren einer Hochrisiko-KHK bei Patienten mit normaler MPI. Die Patienten erhielten innerhalb von 60 Tagen nach der SPECT/CT-Untersuchung eine anschließende invasive Koronarangiographie, wobei 3 Koronarien mit $\geq 70\%$ iger Stenosierung oder 2 Koronargefäße mit $\geq 70\%$ Stenose einschließlich proximaler Hauptstammstenose ($\geq 50\%$) als Hochrisiko-KHK definiert wurden. Prädiktoren waren das Vorhandensein von leichten bzw. nicht eindeutigen Perfusionsdefekten, eine vorübergehende ischämische Dilatation des linken Ventrikels oder eine abnormale Ejektionsfraktion. 0,16 % der Patienten mit einer klinischen und koronarangiographisch gesicherten Hochrisiko-KHK-Konstellation erhielten einen falsch-negativen MPI-Befund [155]. Eine wichtige Erkenntnis dieser Studie liegt daher in einer Komplementierung der SPECT-Perfusionsinformation durch o. g. Prädiktoren, um therapie-relevante Hochrisikopatienten nicht zu übersehen. Vergleichbar mit unserer Methodik liegt ein wesentlicher Nachteil jener Studie in der Einschätzung einer Hochrisiko-KHK gemäß koronarangiographischem Befund ohne Verifizierung durch eine FFR (fraktionierte Flussreserve). Es besteht daher die Wahrscheinlichkeit, dass zumindest ein Anteil dieser als hochriskant eingestuftten Stenosen funktionell nicht signifikant waren. Obwohl von 25 698 Patienten mit normalem MPI-Ergebnis lediglich 42 (0,16 %) eine Hochrisiko-KHK-Konstellation aufwiesen [155], beschreiben zahlreiche Vergleichsstudien zwischen normaler MPI und invasiver FFR-Messung ein regelhaft falsch-negatives Ergebnis der SPECT-Informationen [156-158].

Die nuklearkardiologische Diagnostik solcher balancierten Mehrgefäßerkrankungen könnte von einer absoluten Quantifizierung des myokardialen Traceruptakes profitieren, da die Ischämiebereiche aufgrund der proportionalen Flussverteilung in den Myokardregionen in den konventionellen Perfusions-SPECT-Rekonstruktionen aufgrund der relativen Normierung auf die Gesamtpfusion nicht detektiert werden. 2014 zeigten Wells et al. [159] durch einen Vergleich des absoluten myokardialen Blutflusses von Mikrosphären in Schweineherzmodellen, dass die nichtinvasive Messung des absoluten myokardialen Blutflusses mittels SPECT/CT anhand der gängigen Perfusionstracer ^{201}Tl , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi durch Einsatz dedizierter Herzkameras möglich ist.

Wir beschäftigten uns daher mit dem SUV als perfusionsdiagnostisches Kriterium bei Patienten mit nachgewiesener 3-G-KHK, wobei zunächst unklar war, welche SUV-Modalität eingesetzt werden sollte. Der SUV_{max} ist definiert als heißestes Voxel innerhalb eines festgelegten VOI. In der PET/CT-Diagnostik wird er am häufigsten eingesetzt, da er einfach zu verwenden und untersucherunabhängig [160] ist. Für unser Vorhaben in der 17-Segment-Diagnostik erschien er uns ungeeignet durch die bekannte Rauschanfälligkeit [161] und durch seine Begrenzung auf das heißeste Voxel, die ihn zu ungenau für die akkurate Perfusionsanalyse eines bewegten Organes erscheinen lässt. Lee et al. [84] empfehlen unter Verwendung des SUV_{max} eine sorgfältige Bestimmung der Voxelgröße, da in einem menschlichen SPECT/CT-Bild mit heterogener Verteilung

der Radioaktivität die gesamte Radioaktivitätskonzentration nicht wesentlich beeinflusst wird, allerdings die lokale Radioaktivitätskonzentration entsprechend der Größe des Voxels variiert. Das Voxelvolumen wird durch den Zoomfaktor während der Bildaufnahme, die Matrixgröße, die Größe des Sichtfelds (engl. *field of view*) und die Schichtdicke bestimmt. Als robusterer Wert kam damit der SUV_{peak} für unsere Perfusionsanalyse in Frage. Er wird innerhalb eines genormten VOI berechnet und enthält meistens den heißesten Pixelwert, auf den er nicht unbedingt zentriert sein muss. Da ein VOI mehrere Pixel umfasst, wird angenommen, dass der SUV_{peak} weniger durch Bildrauschen beeinflusst wird als der SUV_{max} [162, 163] und damit zuverlässiger und reproduzierbarer ist.

Der Nachteil des SUV_{peak} liegt in der großen Variation der VOI-Ausmaße in unterschiedlichen Studien, was zu arbiträren SUV_{peak} -Definitionen führte, die sich in Form, Größe und Position des VOI_{peak} unterscheiden [164]. In der Tat kann die Auswirkung auf die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse mangels Standardisierung erheblich sein, führten in PET-Studien zur Tumorkontrolle unterschiedliche VOI-Ausmaße doch zu Schwankungen bis 90 % [165]. Einerseits sollte das VOI_{peak} groß genug gewählt werden, um eine Beeinflussung des SUV_{peak} durch Rauschen und Teilvolumeneffekte zu verhindern, andererseits sollte es auch nicht zu groß sein, um den Einfluss externer Voxel zu vermeiden. Diese Überlegungen führten in der PET-Tumordiagnostik gemäß PERCIST-Kriterien zu einer normierten 1-cm³-Kugel als VOI, die als Standarddefinition des SUV_{peak} empfohlen wird [166] und die wir für unsere Studie zur SPECT/CT-Perfusionsdiagnostik übernommen haben.

Anhand der 17-Segment-Modell-Analyse erfolgte ein Vergleich zwischen einem Patientenkollektiv ohne (Gruppe 1) und einem Kollektiv mit diagnostizierter 3-G-KHK (Gruppe 2). Es stellte sich heraus, dass der SUV_{peak} im Gegensatz zum konventionellen Perfusionsparameter Restperfusion in der Lage ist, signifikant zwischen den beiden Kollektiven zu unterscheiden. Diese Beobachtung gilt sowohl global – bezogen auf den gesamten linken Ventrikel – als auch regional, d. h. segmentspezifisch. Die Scores werden dabei analog zu den o. g. Perfusionsparametern in Abgleich mit den hinterlegten Daten eines Normkollektives erstellt. Dies könnte die Erklärung dafür sein, dass trotz globaler Minderperfusion durch Mehrgefäß-KHK nahezu identische konventionelle Perfusionswerte zwischen den beiden Kollektiven in den pathologischen Scores angezeigt werden, die absolute Tracerkonzentration vor Ort allerdings gemäß SUV signifikant unterschiedlich ist. Damit wäre bewiesen, dass der SUV wesentlich sensitiver arbeitet als die konventionelle Methode. Interessanterweise ist die Anzahl der Score-3- und Score-4-Segmente in der Gruppe 1 höher, was wir darauf zurückführen, dass dieser Gruppe auch Patienten mit Zwei- und Eingefäß-KHK angehörten; weiterhin wurden makroskopische Koronarstenosierungen bereits ab 50 % definitionsgemäß als KHK angegeben [38, 167, 168], welche allerdings hämodynamisch noch nicht

relevant sein müssen und somit die nachgeschalteten Myokardsegmente in der SPECT-Perfusionsanalyse nicht minderperfundierte erscheinen. Dementsprechend könnte spekuliert werden, ob die absolute Quantifizierung eine höhere Empfindlichkeit aufweist als der Referenzstandard (in unserem Fall die Koronarangiographiebefunde) und damit folglich zu einer geringen Spezifität führt [169].

Obwohl es relativ einfach ist, einen SPECT-SUV-Wert zu bestimmen, besteht die Herausforderung darin, die klinische Relevanz dieses gemessenen Wertes zu verstehen. Um das quantitative Ergebnis hinsichtlich seiner prognostischen und diagnostischen Aussagekraft richtig einzuschätzen, bedarf es eines festgelegten quantitativen Referenzbereiches oder einer Vergleichsdatenbank. Dass eine Implementierung solcher Normalwerte zum Datenabgleich nicht trivial ist, zeigen die großen interindividuellen SUV-Schwankungen bereits in der Schwächungskorrekturstudie und vor allem in der 17-Segment-Analyse. Diese Beobachtung geht einher mit den Erkenntnissen von Kaneta et al. [90], die in ihrer SUV-Studie an Wirbelkörper-SPECT-Aufnahmen von einer hohen Abweichungsrate der interindividuellen Werte berichteten. In unserer Perfusionsstudie variiert der Score 0 SUV_{peak} in der Gruppe 1 zwischen 2,18 und 7,12 (Standardabweichung $\pm 1,1$), wobei ein SUV_{peak} von 2,22 bei einem anderen Patienten der gleichen Gruppe bereits dem Score 4 zugeordnet werden würde.

Neben den interindividuellen Unterschieden konnte weiterhin bei Knochen-SPECT-Untersuchungen festgestellt werden, dass verschiedene Komponenten des Skeletts sehr unterschiedlich sind und daher per se unterschiedliche Normalwerte aufweisen, noch bevor demografische Informationen wie Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe berücksichtigt werden [169].

Weitere Studien an einem inhomogenen Kollektiv sind daher notwendig, um die Ergebnisse der absoluten Quantifizierung in der Perfusionsanalyse individuell richtig einschätzen zu können.

Durch eine ROC-Analyse ermittelten wir an dem beobachteten Kollektiv einen SUV_{peak} Cut-off-Wert von 4,21 (AUC 0,75) zur Differenzierung einer balancierten Ischämie. Mit einer diagnostischen Sensitivität von 89 % und einer Spezifität von 42 % handelt es sich um eine moderate Erfassung aller Erkrankten in Anbetracht einer unzufriedenstellenden Testgüte zum Ausschluss einer balancierten Ischämie, die wir im Rahmen eines neuen Suchtestverfahrens bezüglich einer Hochrisiko-KHK in Kauf nahmen.

Eine mögliche Ursache für dieses Ergebnis liegt auch hier in der Vermutung, dass gemäß Katheterbefund hämodynamisch irrelevante Koronarstenosierungen der Gruppe 2 zugeordnet wurden, wobei pathophysiologisch die Frage gestellt werden muss, ob eine angiographisch relevante Stenose (>70 %) tatsächlich eine hämodynamische Relevanz besitzt bzw. sich in einer umschriebe-

nen regionalen Minderperfusion äußert. Eine Kollateralisierung bzw. ein vorhandener poststenotischer Blutfluss könnte eine ausreichende Sauerstoffversorgung des betroffenen Bereichs auch unter Belastung gewährleisten und damit durch die SPECT nicht detektiert werden.

Auffällig an den Ergebnissen der ROC-Analyse ist die durchwegs niedrige Spezifität. Hierfür gibt es mehrere mögliche Ursachen: Zum einen besteht in Gruppe 1 eine hohe KHK-Prävalenz (Zweigegefäß-KHK: 30 %; Eingefäß-KHK: 30 %), zum anderen sind die Risikofaktoren Bluthochdruck (53 %) und Diabetes mellitus (21 %) stark vertreten. Aufgrund dieser Konstellation ist in einigen Fällen möglicherweise von einer Störung der mikrovaskulären Zirkulation infolge einer endothelialen Dysfunktion auszugehen, die – wie bereits erwähnt – zu einem Ausprägungsmerkmal der Minderperfusion führen kann. Ein Vergleich mit einem Normkollektiv mit vollständig erhaltener Perfusion und gesichertem Ausschluss einer KHK, z. B. im Rahmen einer Prätransplantations- oder Schrittmacherdiagnostik, könnte der Anzahl falsch-negativer Ergebnisse in der absoluten Quantifizierung der Myokardperfusionsdiagnostik beikommen.

Unsere Ergebnisse bilden ein Fundament für die Implementierung der absoluten Quantifizierung in der Perfusions-SPECT-Diagnostik. Anhand klinischer Studien könnte als weiterer Schritt geklärt werden, ab welchem SUV eine Minderanreicherung der Radioaktivität in der Myokard-SPECT-Untersuchung als klinisch relevant angesehen werden könnte, um geschlechtsspezifische Cut-off-Werte zu etablieren. Die Quantifizierung bietet Optionen für die Diagnostik von ischämischem Myokard oder balancierten Ischämien bei Mehrgefäß-KHK. Weiterhin könnten SUV-Werte für narbig verändertes und hibernierendes Myokard ermittelt werden.

Weitere Studien sind nötig, um die Methode zu verifizieren und auf der Ebene von Einzeluntersuchungen zu etablieren.

5 LIMITATIONEN

Unsere Studie weist wichtige Einschränkungen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollten.

Bei einem Gesamtkollektiv von insgesamt 46 Patienten handelt es sich um eine kleine Stichprobe. Dies stellt für statistische Analysen eine wesentliche Limitation hinsichtlich der Validität der aufgedeckten Effekte dar. Lediglich 30 Patienten erhielten seit 2010 sowohl eine SPECT- als auch eine PET/CT-Untersuchung (relevant für den Schwächungskorrekturvergleich). Ein gesundes Referenzkollektiv lag nicht vor.

Des Weiteren waren unsere Untersuchungen auf den SPECT/CT-Scanner der Fa. Symbia limitiert, da nur für diesen die für die Quantifizierung obligaten nuklidspezifischen Kalibrationsfaktoren vorlagen [48].

Der mögliche Einfluss von Herzfrequenz, Körpergewicht und Körpergröße auf die Bildqualität wurde im Rahmen dieser Studie nicht bewertet.

Gemäß den Ergebnissen der Forschungsgruppe um Knollmann et al. [139] sind die zur Auswertungssoftware mitgelieferten Normaldatenbanken anhand amerikanischer Patientenkollektive erstellt und nicht vollständig zum Vergleich mit europäischen Patientenkollektiven geeignet. Als wesentlicher Nachteil muss zudem beachtet werden, dass das beobachtete Studienkollektiv nur aus Männern bestand; Frauen waren an dieser Studie nicht beteiligt. Auch unser Kollektiv weist mit 82 % einen hohen Männeranteil auf. Die Erstellung eigener Patientenkollektive wird daher empfohlen. Die Voraussetzungen für die Aufnahme in ein solches Normkollektiv entsprechen allerdings nicht den europäischen Standards der rechtfertigenden Indikation. Eine Unabhängigkeit von (der Erstellung von) solchen Normkollektiven kann gemäß unserem Ergebnis durch die Quantifizierung erreicht werden.

Neben dem wesentlich höheren Anteil an Männern in unserem Kollektiv besteht eine weitere Limitierung in der Verwendung der entsprechenden Koronarangiographiebefunde von 44 Patienten als Referenz für die SUV-Studie zur perfusionsszintigraphischen Diagnostik einer KHK. Hierzu gehörten 4 Kontrollbefunde einer formalen 3-G-KHK, die allerdings durch erfolgreiche (Bypass-)Revaskularisation nicht zur funktionellen Ausprägung kam. Die mittels invasiver Koronar-diagnostik lediglich makroskopische Beurteilung einer KHK (wobei Stenosen $\geq 70\%$ als relevant eingestuft wurden) ist der hämodynamisch relevanten FFR-Messung wesentlich unterlegen. Die FFR wird direkt im Lumen des erkrankten Herzkranzgefäßes gemessen [170]. Zahlreiche Studien belegen die Nützlichkeit der FFR zur Identifizierung hämodynamisch relevanter Stenosen und die Überlegenheit dieses Ansatzes gegenüber der alleinigen invasiven Koronarangiografie in Bezug auf die individuelle Risikostratifizierung und Therapieberatung [171].

Der retrospektive Ansatz dieser Studie gibt Rückschlüsse darauf, die Hypothese einer Verbesserung der szintigraphischen Diagnostik durch die absolute Quantifizierung aufzustellen, welche letztendlich nur durch prospektive klinische Untersuchungen verifiziert werden kann.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Während PET/CT-Datensätze routinemäßig mittels SUV absolut quantifiziert werden, ist dies für SPECT/CT-Datensätze bislang im Routineeinsatz nicht der Fall. Neue Rekonstruktionsalgorithmen und Softwarepakete machen dies jedoch möglich. Eine Evaluierung stand bisher noch aus. Daher wurden in einem ersten Schritt sämtliche SPECT/CT-Datensätze sowohl konventionell als auch mit der absolut quantifizierbaren Software ausgewertet. Die Rekonstruktion mit der neuen Software gestaltete sich problemlos, visuell war die Bildqualität der konventionellen Methode gleichwertig und es zeigten sich keine erkennbaren, durch die neue Rekonstruktion eingeführte Artefakte. Im Anschluss wurden bei allen Patienten mit vorhandenem SPECT/CT- und PET/CT-Datensatz Werte für SUV_{peak} , SUV_{mean} und SUV_{max} ermittelt. Zunächst wurde untersucht, ob unterschiedliche μ -Maps zu unterschiedlichen Werten führen. Hier zeigte sich, dass es keine Rolle spielt, ob das CT aus der SPECT- oder der PET-Untersuchung stammt. Die Verwendung eines externen CT zur Schwächungskorrektur ist möglich und damit für Institute praktikabel; darüber hinaus ist dies strahlenschonend für die Patienten.

Der Vergleich des Perfusionsparameters TPD sowie des Ausmaßes von hibernierendem und narbig verändertem Myokard ergab zwischen absolut quantifizierbaren und konventionellen Datensätzen keinen signifikanten Unterschied, was deren Eignung für den Routineeinsatz möglich erscheinen lässt. Bei 2 von 30 untersuchten Patienten wäre unter Verwendung der quantitativen Datensätze eine andere Therapieempfehlung ausgesprochen worden.

Im Gegensatz zum konventionellen Perfusionsparameter Restperfusion ist der SUV_{peak} in der Lage, in unserem Patientenkollektiv eine chronische Minderperfusion in Ruhe zu detektieren. Gemäß ROC-Analyse liegt der Cut-off-Wert zur Detektion eines global minderperfundierten Myokards bei 4,21.

Der SUV stellt damit eine Verbesserung im Sinne einer höheren Sensitivität der nuklearkardiologischen Perfusionsdiagnostik bei Patienten mit balancierten Ischämien in Aussicht.

7 ABKÜRZUNGS- UND EINHEITENVERZEICHNIS

^{133}Ba	Barium-133
^{13}N	Stickstoff-13
^{153}Gd	Gadolinium-153
^{15}O	Sauerstoff-15
^{82}Rb	Rubidium-82
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	Technetium-99, metastabil
$A(0)$	Aktivität zum Startzeitpunkt
$A(t)$	Aktivität zum Zeitpunkt t
Abb.	Abbildung
AC	attenuation correction
AC_SPECT/CT	Konventioneller SPECT-Datensatz, Schwächungskarte SPECT/CT
ACB	Aortocoronarer Bypass
AHA	American Heart Association
AIT	Adaptive intimal thickening
Bq	Becquerel
BSA	Body surface area
bzw.	beziehungsweise
CCS	Coronary artery disease
CFR	Koronare Flussreserve
cm^3	Kubikzentimeter
CT	Computertomographie
CTDI	computed tomography dose index
DGN	Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin
DLP	dose length product
e	Eulersche Zahl
ESC	European Society of Cardiology
Fa	Firma
FBP	Filtered back projektion
FOV	Field of view
ggf.	gegebenenfalls
ICAM	Intercellular adhesion molecule, intercellular adhesion molecule
iE	internationale Einheiten
kBq	Kilobecquerel
keV	Kilo-Elektronenvolt
kg	Körpergewicht, Kilogramm
KHK	Koronare Herzerkrankung
konv.	konventionell
kV	Kilovolt
LAD	left anterior descending coronary artery
LBM	lean body mass
LDL	Low-density Lipoprotein

LEHR.	Low Energy High Resolution
LOA.	Limit of agreement
m ² .	Quadratmeter
mA.	Milliampere
mAs.	Milliamperesekunde
M-CSF.	Macrophage colony-stimulating factor
ml.	Milliliter
mm.	Millimeter
MONICA.	Akronym für MONItoring CARDiovascular disease
MPI.	Myokard Perfusion Imaging
MRT.	Magnetresonanztomographie
MW.	Mittelwert
n.	Anzahl
NO.	Stickstoffmonoxid
ns.	Nicht signifikant
NSTEMI.	Non-ST-elevation myocardial infarction
PDGF.	Platelet derived growth factor
PET.	Positronenemissionstomographie
PTCA.	Perkutane transluminale Coronarangioplastie
PTH.	Parathormon
Q-PET.	Quantitative PET
QPS.	Quantitative Perfusion SPECT
QUANT_AC.	Quantifizierbarer Datensatz
QUANT_AC_EXT.	Quantifizierbarer Datensatz, Schwächungskarte PET/CT
QUANT_AC_INT.	Quantifizierbarer Datensatz, Schwächungskarte SPECT/CT
quant.	Quantitativ
R.	Bestimmtheitsmaß
RF.	Risikofaktor
RKI.	Robert Koch-Institut
ROI.	Region of Interest
SD.	Standardabweichung
SDS.	Summed Difference Score
SPECT.	Single-Photonen-Emissionscomputertomographie
SRS.	Summed Rest Score
SSS.	Summed Stress Score
STEMI.	ST-elevation myocardial infarction
SUV.	Standardized Uptake Value
t.	verstrichene Zeit
t ^(0,5) .	Halbwertszeit
VCAM-1.	Vascular adhesion molecule-1
WHO.	World Health Organization
μ-map.	Schwächungskarte

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: ANZAHL DER TODESFÄLLE IN DEUTSCHLAND DURCH AKUTEN MYOKARDINFARKT UND KHK	7
ABBILDUNG 2: EINTEILUNG DER ANGINA PECTORIS NACH DER CANADIAN CARDIOVASCULAR SOCIETY	8
ABBILDUNG 3: ENTSTEHUNG DER ATHEROSKLEROSE	10
ABBILDUNG 4: PATIENT MIT STENOSE IM PROXIMALEN SEGMENT DER LAD	11
ABBILDUNG 5: MYOKARD-SPECT-UNTERSUCHUNG	14
ABBILDUNG 6: SPECT/CT VS. PET/CT	16
ABBILDUNG 7: VERGLEICH QUANTITATIVER PET- UND SPECT-BILDER.....	17
ABBILDUNG 8: PATIENTENLAGERUNG AN EINEM SYMBIA SPECT/CT-SYSTEM	27
ABBILDUNG 9: SCHWÄCHUNGSKORRIGIERTE REKONSTRUKTION DER MYOKARD-SPECT-AUFNAHMEN MITTELS CT	29
ABBILDUNG 10: QUANTITATIVE AUSWERTUNG MIT DER SOFTWARE QPS.....	30
ABBILDUNG 11: AUSWERTUNG DER QUANTITATIVEN SUV SPECT-DATENSÄTZE MIT DER SOFTWARE HYBRID VIEWER™	31
ABBILDUNG 12: 17-SEGMENT-MODELL MIT DEN KORONARGEFÄß-ZUGEHÖRIGEN SEGMENTEN	34
ABBILDUNG 13: VERTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS AUF DIE EINZELNEN STUDIEN	36
ABBILDUNG 14: STREUDIAGRAMME SCHWÄCHUNGSKORREKTURVERGLEICH	41
ABBILDUNG 15: VISUELLER VERGLEICH DER DATENSÄTZE	42
ABBILDUNG 16: DIAGNOSTIKPARAMETER TPD.....	45
ABBILDUNG 17: DIAGNOSTIKPARAMETER MISMATCH	46
ABBILDUNG 18: DIAGNOSTIKPARAMETER SCAR	47
ABBILDUNG 19: DATENVERGLEICH ZWISCHEN DEN BEIDEN GRUPPEN 1 (KEINE 3-GEFÄß-KHK, GRÜNE BALKEN) UND 2 (3-GEFÄß-KHK, ROTE BALKEN)....	50
ABBILDUNG 20: ROC KURVE ZUR DISKRIMINIERUNG DES SUV_{PEAK} ZWISCHEN 3-G-KHK UND NICHT-3-G-KHK	52

9 TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: PATIENTENKOLLEKTIV GESAMT	26
TABELLE 2: VERGLEICH DER SUV-WERTE	39
TABELLE 3: VERGLEICH DER SUV-WERTE	40
TABELLE 4: VERGLEICH ZWISCHEN KONVENTIONELLEN UND ABSOLUT QUANTIFIZIERBAREN DATENSÄTZEN.....	43
TABELLE 5: REKONSTRUKTIONSVERGLEICH ZWISCHEN KONVENTIONELLEN UND ABSOLUT QUANTIFIZIERBAREN DATENSÄTZEN	44
TABELLE 6: DATENVERGLEICH ZWISCHEN DEN BEIDEN GRUPPEN 1 (KEINE 3-GEFÄß-KHK) UND 2 (3-GEFÄß-KHK), SUV _{PEAK} GLOBAL UND SCORE 0.....	48
TABELLE 7: DATENVERGLEICH ZWISCHEN DEN BEIDEN GRUPPEN 1 (KEINE 3-GEFÄß-KHK) UND 2 (3-GEFÄß-KHK), SCORE 1-4.....	49
TABELLE 8: ROC ANALYSE ZUR DISKRIMINIERUNG DES SUV _{PEAK} ZWISCHEN 3-G-KHK UND NICHT-3-G-KHK	51
TABELLE 9: ROC ANALYSE ZUR BESTIMMUNG DES OPTIMALEN CUT-OFF	52

10 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonderen Dank möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Lehner entgegenbringen für die ausgezeichnete Betreuung während der Umsetzung der gesamten Arbeit. Auch möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Peter Bartenstein bedanken, der es mir ermöglichte, meine Studien an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität durchzuführen.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Dr. med. Mathias Zacherl für seine Unterstützung in der Anfangsphase und seine herzliche Art, sowie Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Andrei Todica für den großartigen kritischen Diskurs und dessen konstruktive Gedanken und Anregungen, die diese Arbeit wesentlich vorangebracht und geprägt haben.

Herrn Andreas Bollenbacher und Frau Ramona Ach danke ich für deren Hilfe bei der Datenakquisition sowie den Frauen Dres. rer. nat. Astrid Gosewisch und Lena Kaiser als auch Herrn PD Dr. rer. nat. Guido Böning von der Physik für ihre Anregungen zur quantitativen Auswertung der Daten.

Tief verbunden und dankbar bin ich meiner Familie und meinem Mann Benedikt für ihre liebevolle Unterstützung sowie ihren bedingungslosen Rückhalt in allen Lebenslagen.

11 LEBENSLAUF

Isabel Dörder, geb. Nowak
Geboren am 27.02.1987 in Herford
Ledig, Staatsangehörigkeit deutsch

Ausbildung und Werdegang

09/97 – 06/06	Gymnasium Tegernsee, Abschluss Allgemeine Hochschulreife
09/07 – 07/10	Ausbildung zur MTAR an der Berufsfachschule für MTAR am Klinikum Großhadern
09/10 – 10/12	Anstellung als MTRA, Radiologie in Großhadern und München-Harlaching, Prof. Stäbler
10/12 – 12/18	Studium der Humanmedizin an der LMU München
09/14	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/17	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
12/18	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung und Approbation als Ärztin Gesamt-Abschlussnote: Sehr gut
Seit 02/2019	Assistentin in Weiterbildung in der Abteilung für Innere Medizin, Krankenhaus Agatharied GmbH

Praktika, Stipendien und Sonstiges

10/06 – 10/07	Krankenpflegepraktika im Krankenhaus Agatharied und in der Kreisklinik Fürstfeldbruck
11/09 – 09/10	Ausbildung zur Rettungssanitäterin, BRK
seit 01/08	Ehrenamtliche Tätigkeit beim BRK Bad Wiessee
04/15 – 04/17	Stipendiatin des LMU – Deutschlandstipendiums
11/17 – 03/18	PJ-Tertial Innere Medizin, Krankenhaus Agatharied GmbH
03/18 – 06/18	PJ-Tertial Anästhesiologie, Krankenhaus Agatharied GmbH
07/18 – 10/18	PJ-Tertial Chirurgie, RoMed Klinikum Rosenheim

12 VERÖFFENTLICHUNG

Ein Teil der Daten bildete die Grundlage folgender Publikation:

Lehner S, Nowak I, Zacherl M, Brosch-Lenz J, Fischer M, Ilhan H, Rübenthaler J, Gosewisch A, Bartenstein P, Todica A. Quantitative Myocardial Perfusion SPECT/CT for the Assessment of Myocardial Tracer Uptake in Patients with Three-Vessel Coronary Artery Disease – Initial Experiences and Results. J Nucl Cardiol. 2021.

13 LITERATURVERZEICHNIS

1. Statistisches Bundesamt. *Zahl der Todesfälle im Jahr 2015 um 6,5% gestiegen*. 2017 [cited 2018 03.08.2018]; Available from: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_022_232.html.
2. Statistisches Bundesamt. *Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursachen die höchsten Kosten*. 2017 [cited 2018 13.10.]; Available from: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/09/PD17_347_236.html.
3. Weber, M. and C. Hamm, [*Unstable angina pectoris (UIP) after a new classification: which diagnosis, which treatment?*]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2004. **129**(19): p. 1082-8.
4. Keil, U., [*The Worldwide WHO MONICA Project: results and perspectives*]. *Gesundheitswesen*, 2005. **67 Suppl 1**: p. S38-45.
5. Medical Advisory Secretariat, M.o.H.a.L.-T.C., *Single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease: an evidence-based analysis*. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2010. **10**(8): p. 1-64.
6. Visser, E.P., O.C. Boerman, and W.J. Oyen, *SUV: from silly useless value to smart uptake value*. *J Nucl Med*, 2010. **51**(2): p. 173-5.
7. Fathala, A., *Myocardial perfusion scintigraphy: techniques, interpretation, indications and reporting*. *Ann Saudi Med*, 2011. **31**(6): p. 625-34.
8. Hacker, M., *Absolute quantification of myocardial perfusion: a method proves its mettle*. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2011. **4**(6): p. 607-9.
9. Bailey, D.L. and K.P. Willowson, *An evidence-based review of quantitative SPECT imaging and potential clinical applications*. *J Nucl Med*, 2013. **54**(1): p. 83-9.
10. Bailey, D. and K. Willowson, *Quantitative SPECT/CT: SPECT joins PET as a quantitative imaging modality*. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2013. **41**.
11. Ritt, P., et al., *Absolute quantification in SPECT*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011. **38 Suppl 1**: p. S69-77.
12. KHK, N.V.C., *Chronische KHK Nationale Versorgungsleitlinie.pdf*>. 2016. **4. Auflage**.
13. Lopez, A.D., et al., *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. *Lancet*, 2006. **367**(9524): p. 1747-57.
14. Gosswald, A., et al., [*Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)*]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013. **56**(5-6): p. 650-5.
15. Canadian Cardiovascular Society (CCS), *Grading_of_Angina*. 1976.
16. Nicholls, S.J., et al., *Intravascular Ultrasound-Derived Measures of Coronary Atherosclerotic Plaque Burden and Clinical Outcome*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010. **55**(21): p. 2399-2407.
17. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. *Lancet*, 2004. **364**(9438): p. 937-52.
18. Bayturan, O., et al., *Comparison of Rates of Progression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Diabetes Mellitus Versus Those With the Metabolic Syndrome*. *American Journal of Cardiology*, 2010. **105**(12): p. 1735-1739.

19. Frey, P., et al., *Impact of Smoking on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease Receiving Contemporary Medical Therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] Trials)*. The American Journal of Cardiology, 2011. **107**(2): p. 145-150.
20. Otaki, Y., et al., *Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry)*. Am J Cardiol, 2013. **111**(8): p. 1081-6.
21. Grech, E.D., *Pathophysiology and investigation of coronary artery disease*. Bmj, 2003. **326**(7397): p. 1027-30.
22. Du, Y., M. Bhattacharya, and E.C. Frey, *Simultaneous Tc-99m/I-123 dual-radionuclide myocardial perfusion/innervation imaging using Siemens IQ-SPECT with SMARTZOOM collimator*. Phys Med Biol, 2014. **59**(11): p. 2813-28.
23. Libby, P., *Inflammation in atherosclerosis*. Nature, 2002. **420**(6917): p. 868-74.
24. Hansson, G.K., *Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease*. N Engl J Med, 2005. **352**(16): p. 1685-95.
25. Skalen, K., et al., *Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis*. Nature, 2002. **417**(6890): p. 750-4.
26. Berliner, J.A. and A.D. Watson, *A role for oxidized phospholipids in atherosclerosis*. N Engl J Med, 2005. **353**(1): p. 9-11.
27. Tabas, I., K.J. Williams, and J. Boren, *Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications*. Circulation, 2007. **116**(16): p. 1832-44.
28. Viles-Gonzalez, J.F., et al., *Update in atherothrombotic disease*. Mt Sinai J Med, 2004. **71**(3): p. 197-208.
29. Corti, R., M.E. Farkouh, and J.J. Badimon, *The vulnerable plaque and acute coronary syndromes*. Am J Med, 2002. **113**(8): p. 668-80.
30. Luscher, T.F., et al., *Endothelial dysfunction in coronary artery disease*. Annu Rev Med, 1993. **44**: p. 395-418.
31. Hirschi, K.K., D.A. Ingram, and M.C. Yoder, *Assessing identity, phenotype, and fate of endothelial progenitor cells*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008. **28**(9): p. 1584-95.
32. Ross, R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease*. N Engl J Med, 1999. **340**(2): p. 115-26.
33. Otsuka, F., et al., *Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis*. Cardiovasc Diagn Ther, 2016. **6**(4): p. 396-408.
34. Bentzon, J.F., et al., *Mechanisms of plaque formation and rupture*. Circ Res, 2014. **114**(12): p. 1852-66.
35. Stary, H.C., et al., *A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. Circulation, 1994. **89**(5): p. 2462-78.
36. Lusa, A.J., *Atherosclerosis*. Nature, 2000. **407**(6801): p. 233-41.
37. Shaw, L.J., et al., *Coronary computed tomographic angiography as a gatekeeper to invasive diagnostic and surgical procedures: results from the multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter) registry*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(20): p. 2103-14.
38. Authors/Task Force, m., et al., *2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of*

- Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*. Eur Heart J, 2014. **35**(37): p. 2541-619.
39. Jaarsma, C., et al., *Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(19): p. 1719-28.
 40. Hacker, M., et al., *Combined use of 64-slice computed tomography angiography and gated myocardial perfusion SPECT for the detection of functionally relevant coronary artery stenoses. First results in a clinical setting concerning patients with stable angina*. Nuklearmedizin, 2007. **46**(1): p. 29-35.
 41. Hendel, R.C., et al., *ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 Appropriate Use Criteria for Cardiac Radionuclide Imaging: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(23): p. 2201-29.
 42. Llaurodo, J.G., *The quest for the perfect myocardial perfusion indicator...still a long way to go*. J Nucl Med, 2001. **42**(2): p. 282-4.
 43. Hindawi, *Abbildung relevante reversible Ischämie im SPECT*.
 44. Hachamovitch, R. and D.S. Berman, *The use of nuclear cardiology in clinical decision making*. Semin Nucl Med, 2005. **35**(1): p. 62-72.
 45. Berman, D.S., et al., *Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography*. J Am Coll Cardiol, 1995. **26**(3): p. 639-47.
 46. Montalescot, G., et al., *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2013. **34**(38): p. 2949-3003.
 47. Büll, U. and M. Schwaiger, *Herz-Kreislauf System*. 1999: Georg Thieme Verlag Stuttgart
 48. Geworski, L., *Vorraussetzungen für die Quantifizierung in der Emissions-Tomographie*. 2003, Humboldt Universität: Berlin. p. 39
 49. Cerqueira, M.D., et al., *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association*. Circulation, 2002. **105**(4): p. 539-42.
 50. Garcia, E.V., et al., *Quantification of rotational thallium-201 myocardial tomography*. J Nucl Med, 1985. **26**(1): p. 17-26.
 51. Stirner, H., U. Bull, and E. Kleinhans, *Three-dimensional ROI-based quantification of stress/rest 201Tl myocardial SPECT: presentation of a method*. Nuklearmedizin, 1986. **25**(4): p. 128-33.
 52. Buell, U., et al., *Quantitative Evaluation of Myocardial Stress/Rest 201Tl SPECT: Results of a ROI-Based Method in 108 Patients with CHD*. Nuklearmedizin Archiv, 1987. **26**(6): p. 234-240.
 53. nuklearmedizin.at. *Mykardszintigraphie*. [cited 2019 20.01.2019]; Available from: <http://www.nuklearmedizin.at/herz.php>.

54. Hachamovitch, R., et al., *Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification*. *Circulation*, 1996. **93**(5): p. 905-14.
55. Berman, D., et al., *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*, 1998. **32**(7): p. 1987-1995.
56. Lindner, O., et al., *Positionspapier Nuklearkardiologie – Update 2018*. *Der Kardiologe*, 2018. **12**(5): p. 303-311.
57. Van Train, K.F., et al., *Quantitative same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi SPECT: definition and validation of stress normal limits and criteria for abnormality*. *J Nucl Med*, 1993. **34**(9): p. 1494-502.
58. Sharir, T., et al., *Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction*. *J Nucl Med*, 2001. **42**(6): p. 831-7.
59. Nekolla, S. and F. M Bengel, *Quantitative Analyse von SPECT-Datensätzen des Herzens*. Vol. 27. 2004. 161-168.
60. itn. *PET vs. SPECT — Will PET Dominate Over the Next Decade?* 2019 [cited 2019 23.03.2019]; Available from: <https://www.itnonline.com/article/pet-vs-spect-%E2%80%94-will-pet-dominate-over-next-decade>.
61. Maddahi, J. and R.R. Packard, *Cardiac PET perfusion tracers: current status and future directions*. *Semin Nucl Med*, 2014. **44**(5): p. 333-43.
62. Berman, D.S., et al., *Phase II safety and clinical comparison with single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: flurpiridaz F 18 positron emission tomography*. *J Am Coll Cardiol*, 2013. **61**(4): p. 469-77.
63. Nekolla, S.G., et al., *Evaluation of the novel myocardial perfusion positron-emission tomography tracer 18F-BMS-747158-02: comparison to 13N-ammonia and validation with microspheres in a pig model*. *Circulation*, 2009. **119**(17): p. 2333-42.
64. Germano, G., P.B. Kavanagh, and D.S. Berman, *An automatic approach to the analysis, quantitation and review of perfusion and function from myocardial perfusion SPECT images*. *Int J Card Imaging*, 1997. **13**(4): p. 337-46.
65. Germano, G., et al., *A new algorithm for the quantitation of myocardial perfusion SPECT. I: technical principles and reproducibility*. *J Nucl Med*, 2000. **41**(4): p. 712-9.
66. Driessen, R.S., et al., *Automated SPECT analysis compared with expert visual scoring for the detection of FFR-defined coronary artery disease*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. **45**(7): p. 1091-1100.
67. Araz, M., et al., *The efficacy of fluorine-18-choline PET/CT in comparison with 99mTc-MIBI SPECT/CT in the localization of a hyperfunctioning parathyroid gland in primary hyperparathyroidism*. *Nucl Med Commun*, 2018.
68. Kuji, I., et al., *Skeletal standardized uptake values obtained by quantitative SPECT/CT as an osteoblastic biomarker for the discrimination of active bone metastasis in prostate cancer*. *Eur J Hybrid Imaging*, 2017. **1**(1): p. 2.
69. Schicha, H. and O. Schober, *Nuklearmedizin 2013*, Köln, Münster.
70. Ritt, P., J. Hornegger, and T. Kuwert, *Technik und physikalische Aspekte der SPECT/CT*. *Der Nuklearmediziner*, 2011. **34**(01): p. 9-20.

71. Hudson, H.M. and R.S. Larkin, *Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data*. IEEE Trans Med Imaging, 1994. **13**(4): p. 601-9.
72. Tsui, B.M., et al., *The importance and implementation of accurate 3D compensation methods for quantitative SPECT*. Phys Med Biol, 1994. **39**(3): p. 509-30.
73. Gilland, D.R., et al., *An evaluation of maximum likelihood-expectation maximization reconstruction for SPECT by ROC analysis*. J Nucl Med, 1992. **33**(3): p. 451-7.
74. Rosenthal, M.S., et al., *Quantitative SPECT imaging: a review and recommendations by the Focus Committee of the Society of Nuclear Medicine Computer and Instrumentation Council*. J Nucl Med, 1995. **36**(8): p. 1489-513.
75. Chang, L.-T., *Chang LT. A method of attenuation correction in radionuclide computed tomography*. IEEE Trans Nucl Sci 25: 638-643. Vol. 25. 1978. 638-643.
76. Bailey, D.L., B.F. Hutton, and P.J. Walker, *Improved SPECT using simultaneous emission and transmission tomography*. J Nucl Med, 1987. **28**(5): p. 844-51.
77. Hendel, R.C., et al., *The value and practice of attenuation correction for myocardial perfusion SPECT imaging: a joint position statement from the American Society of Nuclear Cardiology and the Society of Nuclear Medicine*. J Nucl Cardiol, 2002. **9**(1): p. 135-43.
78. Schillaci, O. and G. Simonetti, *Fusion imaging in nuclear medicine--applications of dual-modality systems in oncology*. Cancer Biother Radiopharm, 2004. **19**(1): p. 1-10.
79. Schillaci, O., *Hybrid SPECT/CT: a new era for SPECT imaging?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005. **32**(5): p. 521-4.
80. Roach, P.J., et al., *SPECT/CT imaging using a spiral CT scanner for anatomical localization: Impact on diagnostic accuracy and reporter confidence in clinical practice*. Nucl Med Commun, 2006. **27**(12): p. 977-87.
81. Mariani, G., et al., *A review on the clinical uses of SPECT/CT*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010. **37**(10): p. 1959-85.
82. Hutton, B.F., I. Buvat, and F.J. Beekman, *Review and current status of SPECT scatter correction*. Phys Med Biol, 2011. **56**(14): p. R85-112.
83. Cherry SR, S.J., Phelps ME, *Physics in Nuclear medicine*. 2003, Philadelphia: Elsevier Science.
84. Lee, W.W. and K.S. Group, *Clinical Applications of Technetium-99m Quantitative Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography*. Nuclear medicine and molecular imaging, 2019. **53**(3): p. 172-181.
85. Hoffman, E.J., S.C. Huang, and M.E. Phelps, *Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size*. J Comput Assist Tomogr, 1979. **3**(3): p. 299-308.
86. Kessler, R.M., J.R. Ellis, Jr., and M. Eden, *Analysis of emission tomographic scan data: limitations imposed by resolution and background*. J Comput Assist Tomogr, 1984. **8**(3): p. 514-22.
87. Hofheinz, F., et al., *A method for model-free partial volume correction in oncological PET*. EJNMMI Res, 2012. **2**(1): p. 16.
88. Zeintl, J., et al., *Quantitative accuracy of clinical 99mTc SPECT/CT using ordered-subset expectation maximization with 3-dimensional resolution recovery, attenuation, and scatter correction*. J Nucl Med, 2010. **51**(6): p. 921-8.
89. Wang, R., et al., *A retrospective study of SPECT/CT scans using SUV measurement of the normal pelvis with Tc-99m methylene diphosphonate*. J Xray Sci Technol, 2018.
90. Kaneta, T., et al., *SUV measurement of normal vertebrae using SPECT/CT with Tc-99m methylene diphosphonate*. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2016. **6**(5): p. 262-268.

91. Black, Q.C., et al., *Defining a radiotherapy target with positron emission tomography*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004. **60**(4): p. 1272-82.
92. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, *DGN Handlungsempfehlung (S1 - Leilinie) Myokard-Perfusions-Szintigraphie*. 2012.
93. Siemens. *SYMBIA S eco*. [cited 2017 06.03.]; Available from: <https://www.healthcare.siemens.de/refurbished-systems-medical-imaging-and-therapy/ecoline-refurbished-systems/molecular-imaging-ecoline/symbia-s-eco>.
94. Siemens SUV-SPECT, https://hermesmedical.com/pdf/SUV_SPECT_Press_Release.pdf.
95. Cedars Sinai QPS, <https://www.cedars-sinai.edu/Patients/Programs-and-Services/Medicine-Department/Artificial-Intelligence-in-Medicine-AIM/Projects/Quantitative-Perfusion-SPECT-QPS.aspx>.
96. Slomka, P.J., et al., *Automated quantification of myocardial perfusion SPECT using simplified normal limits*. J Nucl Cardiol, 2005. **12**(1): p. 66-77.
97. Nishina, H., et al., *Combined supine and prone quantitative myocardial perfusion SPECT: method development and clinical validation in patients with no known coronary artery disease*. J Nucl Med, 2006. **47**(1): p. 51-8.
98. Uebleis, C., et al., *The amount of dysfunctional but viable myocardium predicts long-term survival in patients with ischemic cardiomyopathy and left ventricular dysfunction*. Int J Cardiovasc Imaging, 2013. **29**(7): p. 1645-53.
99. Lehner, S., et al., *Influence of SPECT attenuation correction on the quantification of hibernating myocardium as derived from combined myocardial perfusion SPECT and ¹⁸F-FDG PET*. J Nucl Cardiol, 2014. **21**(3): p. 578-87.
100. D'Egidio, G., et al., *Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: a substudy of the PARR-2 trial*. JACC Cardiovasc Imaging, 2009. **2**(9): p. 1060-8.
101. Kaster, T., et al., *Accuracy of low-dose rubidium-82 myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease using 3D PET and normal database interpretation*. J Nucl Cardiol, 2012. **19**(6): p. 1135-45.
102. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Comparing methods of measurement: why plotting difference against standard method is misleading*. Lancet, 1995. **346**(8982): p. 1085-7.
103. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Measuring agreement in method comparison studies*. Stat Methods Med Res, 1999. **8**(2): p. 135-60.
104. Hanley, J.A. and B.J. McNeil, *The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve*. Radiology, 1982. **143**(1): p. 29-36.
105. Zweig, M.H. and G. Campbell, *Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine*. Clin Chem, 1993. **39**(4): p. 561-77.
106. Burrell, S. and A. MacDonald, *Artifacts and pitfalls in myocardial perfusion imaging*. J Nucl Med Technol, 2006. **34**(4): p. 193-211; quiz 212-4.
107. Liu, Y.H., et al., *Accuracy and reproducibility of absolute quantification of myocardial focal tracer uptake from molecularly targeted SPECT/CT: a canine validation*. J Nucl Med, 2011. **52**(3): p. 453-60.
108. Li, S., et al., *New approach to quantification of molecularly targeted radiotracer uptake from hybrid cardiac SPECT/CT: methodology and validation*. J Nucl Med, 2013. **54**(12): p. 2175-81.
109. e.V., D.G.f.K.-H.-u.K., <Herzbericht-Geschlechter-1.pdf>. 2016.
110. Ladwig, K.H. and W. Scheuermann, *Gender differences in the decline of mortality rates of acute myocardial infarction in West Germany*. Eur Heart J, 1997. **18**(4): p. 582-7.

111. Papadopoulou, S.A. and J.C. Kaski, *Ischaemic heart disease in the ageing woman*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2013. **27**(5): p. 689-697.
112. Dickson, J., J. Ross, and S. Vöö, *Quantitative SPECT: the time is now*. 2019. **6**.
113. Enevoldsen, L.H., et al., *Effects of acquisition time and reconstruction algorithm on image quality, quantitative parameters, and clinical interpretation of myocardial perfusion imaging*. J Nucl Cardiol, 2013. **20**(6): p. 1086-92.
114. Druz, R.S., et al., *Wide-beam reconstruction half-time SPECT improves diagnostic certainty and preserves normalcy and accuracy: a quantitative perfusion analysis*. J Nucl Cardiol, 2011. **18**(1): p. 52-61.
115. Kennedy, J.A., O. Israel, and A. Frenkel, *Directions and magnitudes of misregistration of CT attenuation-corrected myocardial perfusion studies: incidence, impact on image quality, and guidance for reregistration*. J Nucl Med, 2009. **50**(9): p. 1471-8.
116. Wenning, C., et al., *Myocardial perfusion imaging and coronary calcium scoring with a two-slice SPECT/CT system: Can the attenuation map be calculated from the calcium scoring CT scan?* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2013. **40**.
117. Takahashi, Y., et al., *Attenuation correction of myocardial SPECT images with X-ray CT: effects of registration errors between X-ray CT and SPECT*. Ann Nucl Med, 2002. **16**(6): p. 431-5.
118. Goetze, S., et al., *Attenuation correction in myocardial perfusion SPECT/CT: effects of misregistration and value of reregistration*. J Nucl Med, 2007. **48**(7): p. 1090-5.
119. Strydhorst, J.H., T.D. Ruddy, and R.G. Wells, *Effects of CT-based attenuation correction of rat microSPECT images on relative myocardial perfusion and quantitative tracer uptake*. Med Phys, 2015. **42**(4): p. 1818-24.
120. Doukky, R., et al., *Soft Tissue Attenuation Patterns Associated with Supine Acquisition SPECT Myocardial Perfusion Imaging: A Descriptive Study*. Open Cardiovasc Med J, 2012. **6**: p. 33-7.
121. Ramos, S.M.O., et al., *Prone Myocardial Perfusion Imaging and Breast Attenuation: A Phantom Study*. Curr Med Imaging Rev, 2020. **16**(1): p. 70-79.
122. Yoda, S., et al., *Validation of automated quantification of nuclear cardiology in Japanese patients using total perfusion deficits: Comparison with visual assessment*. Journal of Cardiology, 2014. **63**(5): p. 350-357.
123. Slomka, P.J., et al., *Simplified normal limits and automated quantitative assessment for attenuation-corrected myocardial perfusion SPECT*. J Nucl Cardiol, 2006. **13**(5): p. 642-51.
124. Czaja, M., et al., *Interpreting myocardial perfusion scintigraphy using single-photon emission computed tomography. Part 1*. Kardiochir Torakochirurgia Pol, 2017. **14**(3): p. 192-199.
125. Berman, D.S., et al., *Quantitative assessment of myocardial perfusion abnormality on SPECT myocardial perfusion imaging is more reproducible than expert visual analysis*. J Nucl Cardiol, 2009. **16**(1): p. 45-53.
126. Yoda, S., et al., *Diagnostic value of automated quantification of nuclear cardiology in Japanese patients with single vessel coronary artery disease: comparison between Japanese and American normal databases*. J Cardiol, 2013. **62**(4): p. 224-9.
127. Kiriya, T., et al., *Interpretative variability and its impact on the prognostic value of myocardial fatty acid imaging in asymptomatic hemodialysis patients in a multicenter trial in Japan*. Circ J, 2015. **79**(1): p. 153-60.

128. Yoda, S., et al., *Cardiac Event Risk Stratification Using Nuclear Cardiology in Japanese Patients with Coronary Artery Disease*. International Journal of Radiology & Medical Imaging, 2016. **2**.
129. Shaw, L.J., et al., *Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy*. Circulation, 2008. **117**(10): p. 1283-91.
130. Holly, T.A., et al., *Single photon-emission computed tomography*. J Nucl Cardiol, 2010. **17**(5): p. 941-73.
131. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. Lancet, 1986. **1**(8476): p. 307-10.
132. Peters, S.M.B., et al., *Towards standardization of absolute SPECT/CT quantification: a multi-center and multi-vendor phantom study*. EJNMMI Phys, 2019. **6**(1): p. 29.
133. Celler, A., S. Shcherbinin, and T. Hughes, *An investigation of potential sources of artifacts in SPECT-CT myocardial perfusion studies*. J Nucl Cardiol, 2010. **17**(2): p. 232-46.
134. Wu, Y.W., et al., *Comparison of contrast-enhanced MRI with (18)F-FDG PET/201TI SPECT in dysfunctional myocardium: relation to early functional outcome after surgical revascularization in chronic ischemic heart disease*. J Nucl Med, 2007. **48**(7): p. 1096-103.
135. vom Dahl, J., et al., *Effect of myocardial viability assessed by technetium-99m-sestamibi SPECT and fluorine-18-FDG PET on clinical outcome in coronary artery disease*. J Nucl Med, 1997. **38**(5): p. 742-8.
136. Nkoulou, R., et al., *Impact of CT attenuation correction on the viability pattern assessed by 99mTc-tetrofosmin SPECT/ 18F-FDG PET*. Int J Cardiovasc Imaging, 2011. **27**(6): p. 913-21.
137. Desideri, A., et al., *The extent of perfusion-F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography mismatch determines mortality in medically treated patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(7): p. 1264-9.
138. Ling, L.F., et al., *Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium*. Circ Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(3): p. 363-72.
139. Knollmann, D., et al., *Comparison of SSS and SRS calculated from normal databases provided by QPS and 4D-MSPECT manufacturers and from identical institutional normals*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008. **35**(2): p. 311-8.
140. Betancur, J., et al., *Deep Learning for Prediction of Obstructive Disease From Fast Myocardial Perfusion SPECT: A Multicenter Study*. JACC Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(11): p. 1654-1663.
141. Sabharwal, N., *Could Deep Learning Change Our Working Lives?* JACC: Cardiovascular Imaging, 2018. **11**.
142. Tio, R.A., et al., *Reduced regional myocardial perfusion reserve is associated with impaired contractile performance in idiopathic dilated cardiomyopathy*. Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation, 2009. **17**(12): p. 470-474.
143. Kaufmann, P.A., et al., *Coronary Heart Disease in Smokers : Vitamin C Restores Coronary Microcirculatory Function*. Circulation, 2000. **102**: p. 1233-8.
144. Kjaer, A., et al., *Dipyridamole, cold pressor test, and demonstration of endothelial dysfunction: a PET study of myocardial perfusion in diabetes*. J Nucl Med, 2003. **44**(1): p. 19-23.

145. Kjaer, A., et al., *Positron Emission Tomographic Evaluation of Regulation of Myocardial Perfusion in Physiological (Elite Athletes) and Pathological (Systemic Hypertension) Left Ventricular Hypertrophy*. The American journal of cardiology, 2005. **96**: p. 1692-8.
146. Schindler, T.H., et al., *Relationship between increasing body weight, insulin resistance, inflammation, adipocytokine leptin, and coronary circulatory function*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(6): p. 1188-95.
147. Schindler, T.H., et al., *Structural alterations of the coronary arterial wall are associated with myocardial flow heterogeneity in type 2 diabetes mellitus*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2009. **36**(2): p. 219-229.
148. Alexánder, E., et al., *Evaluation of the endothelial function in hypertensive patients with ¹³N-ammonia PET*. J Nucl Cardiol, 2012. **19**(5): p. 979-86.
149. Melikian, N., et al., *Fractional flow reserve and myocardial perfusion imaging in patients with angiographic multivessel coronary artery disease*. JACC Cardiovasc Interv, 2010. **3**(3): p. 307-14.
150. Naya, M., et al., *Prognostic interplay of coronary artery calcification and underlying vascular dysfunction in patients with suspected coronary artery disease*. Journal of the American College of Cardiology, 2013. **61**(20): p. 2098-2106.
151. Dorbala, S., et al., *Prognostic value of stress myocardial perfusion positron emission tomography: results from a multicenter observational registry*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(2): p. 176-84.
152. Iskander, S. and A.E. Iskandrian, *Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging*. Journal of the American College of Cardiology, 1998. **32**(1): p. 57-62.
153. Chamuleau, S.A., et al., *Usefulness of fractional flow reserve for risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and an intermediate stenosis*. Am J Cardiol, 2002. **89**(4): p. 377-80.
154. Lopes, N.H., et al., *Impact of number of vessels disease on outcome of patients with stable coronary artery disease: 5-year follow-up of the Medical, Angioplasty, and bypass Surgery study (MASS)*. Eur J Cardiothorac Surg, 2008. **33**(3): p. 349-54.
155. Nakanishi, R., et al., *Predictors of high-risk coronary artery disease in subjects with normal SPECT myocardial perfusion imaging*. J Nucl Cardiol, 2016. **23**(3): p. 530-41.
156. Marroquin, O.C., et al., *Heterogeneity of microvascular dysfunction in women with chest pain not attributable to coronary artery disease: implications for clinical practice*. Am Heart J, 2003. **145**(4): p. 628-35.
157. Aarnoudse, W.H., K.J. Botman, and N.H. Pijls, *False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement*. Int J Cardiovasc Intervent, 2003. **5**(2): p. 67-71.
158. Quintella, E.F., et al., *Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness Analysis of FFR Compared with Angiography in Multivessel Disease Patient*. Arq Bras Cardiol, 2019. **112**(1): p. 40-47.
159. Wells, R.G., et al., *Dynamic SPECT measurement of absolute myocardial blood flow in a porcine model*. J Nucl Med, 2014. **55**(10): p. 1685-91.
160. Sher, A., et al., *For avid glucose tumors, the SUV peak is the most reliable parameter for [¹⁸F]FDG-PET/CT quantification, regardless of acquisition time*. EJNMMI research, 2016. **6**(1): p. 21-21.
161. Boellaard, R., et al., *Effects of noise, image resolution, and ROI definition on the accuracy of standard uptake values: a simulation study*. J Nucl Med, 2004. **45**(9): p. 1519-27.

162. Krak, N.C., et al., *Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2005. **32**(3): p. 294-301.
163. Nahmias, C. and L.M. Wahl, *Reproducibility of standardized uptake value measurements determined by 18F-FDG PET in malignant tumors*. J Nucl Med, 2008. **49**(11): p. 1804-8.
164. Vanderhoek, M., S.B. Perlman, and R. Jeraj, *Impact of the definition of peak standardized uptake value on quantification of treatment response*. J Nucl Med, 2012. **53**(1): p. 4-11.
165. Vanderhoek, M., S.B. Perlman, and R. Jeraj, *Impact of different standardized uptake value measures on PET-based quantification of treatment response*. J Nucl Med, 2013. **54**(8): p. 1188-94.
166. Wahl, R.L., et al., *From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors*. J Nucl Med, 2009. **50 Suppl 1**(Suppl 1): p. 122s-50s.
167. Leipsic, J., et al., *SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary CT angiography: a report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee*. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2014. **8**(5): p. 342-58.
168. Neumann, F.-J., et al., *2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization*. European Heart Journal, 2019. **40**(2): p. 87-165.
169. Cachovan, M., et al., *Quantification of 99mTc-DPD concentration in the lumbar spine with SPECT/CT*. EJNMMI Res, 2013. **3**(1): p. 45.
170. Forster, S., et al., *Tc-99m sestamibi single photon emission computed tomography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease: a comparison with quantitative coronary angiography and fractional flow reserve*. Int J Cardiovasc Imaging, 2010. **26**(2): p. 203-13.
171. Tonino, P.A., et al., *Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(25): p. 2816-21.

Affidavit

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Isabel Dörder, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

„Die absolute Quantifizierung (SUV SPECT) in der perfusionsszintigraphischen Diagnostik der koronaren Herzkrankheit unter besonderer Berücksichtigung der ¹⁸F-FDG-PET/CT – erste Ergebnisse und Anwendungen“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Bad Wiessee, 17.01.2022

Isabel Dörder