

**WERTIGKEIT EINES MORPHOLOGISCH-  
FUNKTIONELLEN, NICHT INVASIVEN  
DIAGNOSEKONZEPTEES BESTEHEND AUS  
MULTIDETEKTOR-COMPUTER-TOMOGRAPHIE-  
ANGIOGRAPHIE UND MYOKARD-PERFUSIONS-  
SZINTIGRAPHIE IN DER DIAGNOSTIK DER KORONAREN  
HERZERKRANKUNG**

**FLORIAN MATTHIESEN**

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NUKLEARMEDIZIN  
DER LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
DIREKTOR: PROF. DR. MED. PETER BARTENSTEIN

**WERTIGKEIT EINES MORPHOLOGISCH-  
FUNKTIONELLEN, NICHT INVASIVEN  
DIAGNOSEKONZEPTE BESTEHEND AUS  
MULTIDETEKTOR-COMPUTER-TOMOGRAPHIE-  
ANGIOGRAPHIE UND MYOKARD-PERFUSIONS-  
SZINTIGRAPHIE IN DER DIAGNOSTIK DER KORONAREN  
HERZERKRANKUNG**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von Florian Matthiesen

aus Neuwied

2008

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Hahn

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Ch. Becker  
Prof. Dr. med. V. Klauss

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. M. Hacker

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 29.05.2008

## Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b>	<b>5</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>8</b>
<b>1.1. THEORETISCHE GRUNDLAGEN DER KORONAREN HERZERKRANKUNG</b>	<b>10</b>
1.1.1. PATHOGENESE DER KORONAREN HERZERKRANKUNG	10
1.1.2. KRANKHEITSBILD DER KORONAREN HERZERKRANKUNG	13
1.1.3. DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER KORONAREN HERZERKRANKUNG	15
1.1.3.1. Akutes Koronarsyndrom	15
1.1.3.2. Chronische koronare Herzerkrankung	18
<b>1.2. PRINZIP DER EKG-GETRIGGERTEN MYOKARD-PERFUSIONS-SZINTIGRAPHIE</b>	<b>21</b>
1.2.1. GRUNDLAGEN UND HISTORISCHE ENTWICKLUNG	21
1.2.2. RADIOPHARMAKA	22
1.2.3. AUFNAHMETECHNIK	24
<b>1.3. PRINZIP DER MULTIDETEKTOR-COMPUTERTOMOGRAPHIE-ANGIOGRAPHIE</b>	<b>26</b>
1.3.1. GRUNDLAGEN UND HISTORISCHE ENTWICKLUNG	26
1.3.2. CT-ANGIOGRAPHIE IN DER KARDIALEN BILDGEBUNG	29
1.3.3. AUFNAHMETECHNIK	32
<b>1.4. PRINZIP DER INVASIVEN KORONARANGIOGRAPHIE</b>	<b>34</b>
<b>1.5. PRINZIP DER KOMBINATION VON CT-ANGIOGRAPHIE UND MYOKARD-PERFUSIONS-SZINTIGRAPHIE</b>	<b>35</b>
<b>1.6. STUDIENZIELE</b>	<b>36</b>
<b>2. METHODIK</b>	<b>37</b>
<b>2.1. STUDIENPROTOKOLL</b>	<b>37</b>
<b>2.2. EKG-GETRIGGERTE MYOKARD-PERFUSIONS-SZINTIGRAPHIE</b>	<b>38</b>
2.2.1. DURCHFÜHRUNG	38
2.2.2. AUSWERTUNG	39
2.2.2.1. Detektion von reversiblen und persistierenden Perfusionsdefekten	39
2.2.2.2. Zuordnung von Perfusionsdefekten und Wandbewegungsstörungen zu Koronararterien und Koronarstenosen	40

<b>2.3. MULTIDETEKTOR-COMPUTERTOMOGRAPHIE-ANGIOGRAPHIE</b>	<b>41</b>
2.3.1. DURCHFÜHRUNG	41
2.3.2. AUSWERTUNG	42
2.3.2.1. Bildqualität	42
2.3.2.2. Koronarstenosen > 50 % und ≤ 50 %	43
2.3.2.3. Charakterisierung der Läsionen	44
2.3.2.4. Myokardanalyse – Infarkt	44
<b>2.4. INVASIVE KORONARANGIOGRAPHIE</b>	<b>45</b>
2.4.1. DURCHFÜHRUNG	45
2.4.2. AUSWERTUNG	45
<b>2.5. KOMBINATION VON CT-ANGIOGRAPHIE UND MYOKARD-PERFUSIONS-SZINTIGRAPHIE</b>	<b>46</b>
2.5.1. „SIDE-BY-SIDE” BEFUNDUNG	46
2.5.1.1. Durchführung	46
2.5.1.2. Auswertung	46
2.5.2. FUSION	46
2.5.2.1. Durchführung	47
2.5.2.2. Auswertung	50
<b><u>3. ERGEBNISSE</u></b>	<b><u>51</u></b>
<b>3.1. PATIENTEN- UND UNTERSUCHUNGSCHARAKTERISTIKA</b>	<b>51</b>
<b>3.2. EKG-GETRIGGERTER MYOKARD-PERFUSIONS-SZINTIGRAPHIE</b>	<b>52</b>
3.2.1. BEURTEILBARKEIT	52
3.2.2. ART UND LOKALISATION DER PERFUSIONSDEFEKTE	52
<b>3.3. MULTIDETEKTOR-COMPUTERTOMOGRAPHIE-ANGIOGRAPHIE</b>	<b>54</b>
3.3.1. BILDQUALITÄT	54
3.3.2. KORONARSTENOSEN > 50 % UND CHARAKTERISIERUNG DER LÄSIONEN	54
3.3.3. KORONARSTENOSEN ≤ 50 % UND CHARAKTERISIERUNG DER LÄSIONEN	54
3.3.4. MYOKARDANALYSE - INFARKT	58
<b>3.4. INVASIVE KORONARANGIOGRAPHIE</b>	<b>59</b>
3.4.1. UNTERSUCHUNGSCHARAKTERISTIKA	59
3.4.2. KORONARSTENOSEN > 50 % UND ≥ 75 %	59

<b>3.5. VERGLEICH VON EINZELUNTERSUCHUNGEN</b>	<b>62</b>
3.5.1. VERGLEICH MPS VERSUS INVASIVE KORONARANGIOGRAPHIE IN DER DETEKTION VON KORONARSTENOSEN $\geq 75$ %	62
3.5.2. VERGLEICH CT-ANGIOGRAPHIE VERSUS MPS IN DER DETEKTION HÄMODYNAMISCH RELEVANTER KORONARSTENOSEN	64
3.5.3. VERGLEICH CT-ANGIOGRAPHIE VERSUS INVASIVE KORONARANGIOGRAPHIE IN DER DETEKTION VON KORONARSTENOSEN $> 50$ %	65
<b>3.6. KOMBINATION VON CT-ANGIOGRAPHIE UND MYOKARD-PERFUSIONS-SZINTIGRAPHIE</b>	<b>66</b>
3.6.1. „SIDE-BY-SIDE“-BEFUNDUNG	66
3.6.2. VERGLEICH DER KOMBINATION VON CT-ANGIOGRAPHIE UND MPS VERSUS INVASIVE KORONARANGIOGRAPHIE IN DER DETEKTION VON KORONARSTENOSEN $> 50$ %	68
3.6.3. CT-ANGIOGRAPHIE PLUS MPS VERSUS INVASIVE KORONARANGIOGRAPHIE PLUS MPS IN DER DETEKTION HÄMODYNAMISCH RELEVANTER KORONARSTENOSEN	69
3.6.4. FUSION	70
<b><u>4. DISKUSSION</u></b>	<b>73</b>
<b>4.1. KOMBINATION VON CT-ANGIOGRAPHIE UND MYOKARD-PERFUSIONS-SZINTIGRAPHIE</b>	<b>73</b>
<b>4.2. EINZELUNTERSUCHUNGEN</b>	<b>76</b>
<b>4.3. LIMITATIONEN UND AUSBLICK</b>	<b>88</b>
<b><u>5. ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b>93</b>
<b><u>6. LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b>97</b>
<b><u>7. LEBENSLAUF</u></b>	<b>105</b>

# **1. Einleitung**

Im Sommer 1929 beschloss der 25jährige Assistenzarzt Werner Forßmann, sich als erster Mensch selber einen Katheter in das rechte Herz vorzuschieben. Obwohl ihm dieses Experiment von seinem Chef aus ethischen Gründen verboten wurde, führte er heimlich in der Mittagspause mit Hilfe einer Krankenschwester einen Harnkatheter in seine Armvene ein. Anschließend ging er in die Röntgenabteilung, schob den Katheter bis in den rechten Vorhof und ließ das Experiment mit einer Röntgenaufnahme dokumentieren [32]. Auch wenn es heute Zweifel am genauen Ablauf des Experimentes gibt, gilt Forßmann als Vater des Herzkatheters; 1956 erhielt er für seine Arbeit am Herzkatheter den Nobelpreis der Medizin [32, 50].

Was vor rund 80 Jahren spektakulär begann, ist heute eine weit verbreitete Routineuntersuchung. Allein in Deutschland werden jedes Jahr über 700.000 Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt, womit die Bundesrepublik im europäischen Vergleich mit Abstand an der Spitze liegt [61, 164, 165]. Das bedeutet nicht nur eine enorme ökonomische Belastung [130]. Die Durchführung eines Herzkatheters ist für viele Patienten unangenehm und erfordert zudem häufig eine Nachkontrolle [53, 74]. Auch aufgrund des geringen, aber nicht zu vernachlässigenden Risikos schwerwiegender Komplikationen findet eine intensive Suche nach Alternativen statt [5, 51, 76, 172].

Noch aber gilt die invasive Koronarangiographie (iKA) als Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung [70]. Mit ihr können Koronarstenosen einerseits hinreichend genau bestimmt und lokalisiert werden, andererseits besteht die Möglichkeit, in selber Sitzung die stenosierte Koronararterie mittels perkutaner transluminaler coronarer Angioplastie (PTCA) zu dilatieren und mit einem Stent zu versorgen.

Jahr	Diagnostische Herzkatheter (D)	Koronar-Interventionen (I)
1984	56797	2809
1985	66463	4491
1986	91344	7999
1987	114040	12083
1988	131407	16923
1989	146089	23360
1990	175997	32459
1991	214267	44528
1992	246115	56267
1993	279882	69804
1994	357747	88380
1995	409159	109669
1996	452016	125840
1997	478837	135925
1998	515510	153257
1999	561623	166132
2000	594898	180336
2001	611882	195280
2002	641973	208178
2003	652781	221867
2004	711607	248909

**Abbildung 1:** Fallzahlen der invasiven Koronarangiographien in Deutschland [164]

Die meisten invasiven Koronarangiographien (462.698 von 711.607 Eingriffen in Deutschland im Jahr 2004, das entspricht ca. 65 %) werden ohne Koronarintervention durchgeführt (Abbildung 1) [164]. Aber auch in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung ist die Koronarangiographie nicht ohne Nachteile: prinzipbedingt kann keine Aussage über die hämodynamische Relevanz einer Stenose gemacht werden [36].

Dies ist, neben der Risikostratifizierung, die Domäne der Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) [21, 78]. Mittlerweile wird die MPS gleichwertig neben dem Belastungs-EKG in der Erstdiagnostik der KHE eingesetzt [57, 96]. Aufgrund ständiger Weiterentwicklung gewinnt auch die Multidetektor-Computertomographie-Angiographie (CTA) in der kardialen Bildgebung an diagnostischem Wert [83, 94, 109, 115, 136]. Mittlerweile konkurrieren die CTA als morphologische und die MPS als funktionelle Untersuchungsmodalität um die Position als „gate keeper“ vor invasiver Diagnostik [19, 89]. Die vorliegende Arbeit kombiniert beide Untersuchungen und ermittelt deren gemeinsamen Stellenwert in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung.

## **1.1.Theoretische Grundlagen der koronaren Herzerkrankung**

### **1.1.1. Pathogenese der koronaren Herzerkrankung**

Die koronare Herzerkrankung (KHE) ist die Manifestation der Atherosklerose an den Koronararterien [29, 44]. Die WHO definiert Atherosklerose kleiner Arterien als Intimaveränderungen mit fokaler Akkumulation von Lipiden, Kohlenhydraten, Blut und Blutprodukten, fibrinösem Gewebe und Kalziumablagerungen [170]. Aufgrund nicht-linearer Strömung und besonderer Krafteinwirkung findet man die Atherosklerose zuerst an Gefäßbifurkationen und –abgängen [29].

Die Entstehung der Atherosklerose, die Atherogenese, ist trotz reger Forschung immer noch nicht ganz verstanden. Der amerikanische Pathologe Ross beschreibt sie als multifaktorielles Geschehen, an dessen Anfang die Verletzung des Endothels steht. Die Verletzung kann viral oder toxisch, durch oxidierte Lipoproteine oder Anheftung immunkompetenter Zellen, und natürlich mechanisch entstehen [137, 138].

Je mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren ein Patient aufweist, um so eher wird aus einer Endothelverletzung eine atherosklerotische Läsion. Das entsprechende Risiko der einzelnen Faktoren addiert sich nicht, es wird potenziert. Zu den gesicherten Risikofaktoren zählen Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Hypertonie, Diabetes mellitus, Alter, männliches Geschlecht, Adipositas, Stress, Bewegungsmangel, Lipoprotein (a) und familiäre Atherosklerosemanifestation (Verwandte 1. Grades; vor dem 55. Lebensjahr bei männlichen bzw. vor dem 65. Lebensjahr bei weiblichen Verwandten) [44].

An der Verletzungsstelle (Typ 1-Läsion) kommt es zur Entzündung mit erhöhter Permeabilität des Endothels und zur Akkumulation und Aktivierung von Monozyten und Makrophagen. Nun folgen (2) Wachstum und Proliferation der glatten Muskelzellen sowie deren Migration in den subintimalen Raum, anschließend (3) Degeneration mit Lipidakkumulation und (4) Nekrose. Zuletzt kommt es zu (5) Kalzifikation und (6) Aktivierung der Gerinnung [29]. Läsionen vom Typ 7 und 8 entstehen aus den vorherigen durch drastische Senkung der Hyperlipidämie (Abbildung 2) [152].

Läsionstyp	Bezeichnung	Komposition
I	Initiale Läsion	Intimale Lipoproteine und <i>vermehrte Makrophagen</i>
II	„Fatty streak“	Typ I+ <i>Makrophagenakkumulation/intrazelluläre Lipide</i>
III	Präatherom	Typ II+extrazelluläre <i>Lipidpools</i>
IV	Atherom	Typ III+konfluierende extrazelluläre Lipidpools ( <i>Atheromkern</i> ) +strukturelle Intimaschäden
V	Fibroatherom	Typ IV+ <i>fibröse Kappe</i> +Nekrosen
VI	Thrombohämorrhagische Läsion	(Typ V)+ <i>thrombotisches Material</i> und/oder <i>Einblutung</i> und/oder Erosion oder Fissur
VII	Kalzifizierte Läsion	Jede fortgeschrittene Läsion, die vorwiegend aus <i>kalzifizierten Arealen</i> besteht
VIII	Fibrotische Läsion	Jede fortgeschrittene Läsion, die vorwiegend aus <i>Kollagen</i> besteht

**Abbildung 2:** Atherosklerotische Plaquetypen und histologische Hauptcharakteristika [29]

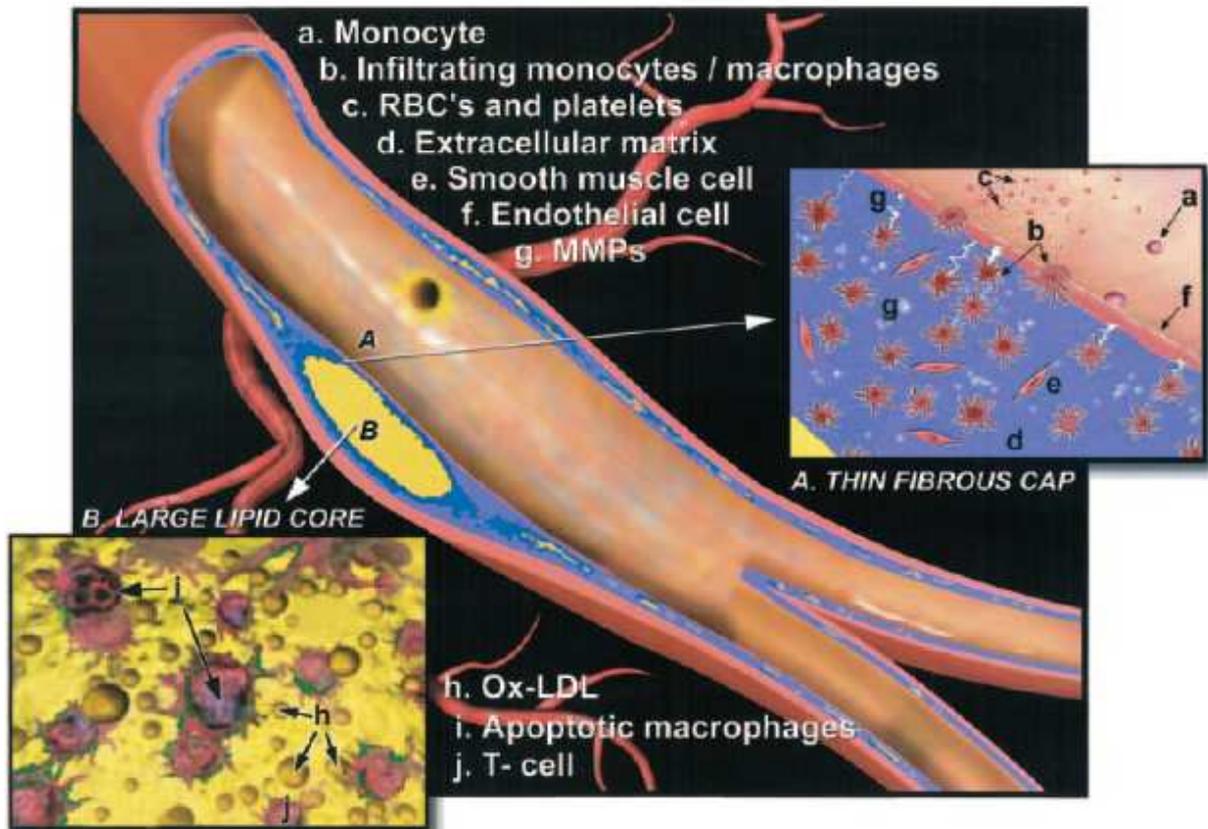
Die histologische Klassifikation bekommt zunehmend klinische Bedeutung, da sowohl die invasive wie auch die nicht-invasive Bildgebung fragliche Läsionen in immer besserer Qualität darstellen kann [9, 101, 116, 118]. Kennt man das histologische Äquivalent dieser dargestellten Läsionen, hat das entscheidende Vorteile für Diagnostik, Therapie und Prognostik [152].

Nicht für alle Läsionstypen gibt es eine starre Beziehung zwischen Histologie und Klinik. Sicher weiß man, dass Läsionen vom Typ 1 bis 3 immer sehr klein sind und klinisch stumm bleiben. Läsionen vom Typ 4 und 5 können ebenfalls klinisch stumm bleiben und das Gefäßlumen nur kaum nachweisbar verengen. Ebenso können sie aber auch einen Gefäßverschluss mit tödlichem Ausgang bewirken. In seltenen Fällen können sogar Typ 6-Läsionen stumm bleiben, meist aber findet man sie bei klinisch auffälligen Patienten, vor allem wenn sie eine kritische Größe überschreiten.

Stary lieferte die Erklärung, warum atherosklerotische Läsionen so lange stumm bleiben. Er beschrieb, dass die Gefäßwand bei Läsionen bis zum Typ 4 in der Lage sei sich zu weiten und damit die Obstruktion teilweise oder vollständig kompensieren könne (Abbildung 3) [40, 153]. Die Kappen der fortgeschrittenen Läsionen ragen hingegen deutlich in das ursprüngliche Lumen hinein [152]. Außerdem können vor allem langsam wachsende Stenosen gut kollateralisiert sein [29]. So erklärt sich, warum höhergradige Stenosen zwar häufig zum Verschluss einer Arterie, aber nur selten zum Infarkt führen [36, 91, 103, 153].

Wie sich eine konkrete Läsion auf die Klinik des Patienten auswirkt, kann - wie oben angedeutet - anhand ihrer Histologie abgeschätzt werden. Darüber hinaus besitzt die Struktur der Gefäßwand auch prognostische Wertigkeit. Der aus einer Läsion entstandene Plaque

enthält Bindegewebe und Fett. Kollagenreiches Gewebe, das meist den weitaus größten Teil des Plaques ausmacht, gilt als stabilisierend. Lipidreiches, sogenanntes atheromatöses Gewebe, wird als destabilisierend angesehen. Weitere Voraussetzungen für die Instabilität des Plaques sind eine geringe Stärke der fibrösen Kappe sowie die besondere physikalische Belastung [29]. Plaques mit hohem Rupturrisiko werden „vulnerable Plaques“ genannt (Abbildung 3) [91].



**Abbildung 3:** Vulnerabler Plaque. Man beachte das nicht-stenosierte Lumen [112].

- a) Monozyt
- b) infiltrierende Monozyten/Makrophagen
- c) Erythrozyten und Thrombozyten
- d) extrazelluläre Matrix
- e) glatte Muskelzelle
- f) Endothelzelle
- g) Matrix-Metalloproteinasen
- A) dünne fibrinöse Kappe
- B) großer Lipidkern
- h) oxidiertes LDL
- i) apoptotische Makrophagen
- j) T-Zelle

Ein Einriss der fibrösen Kappe oder ein langsam wachsender Plaque führt zu Stenosierung oder Verschluss der betroffenen Arterie [29]. Stabiler Angina pectoris liegt meist eine fixierte Stenose in Form eines atherosklerotischen Plaques zugrunde, instabiler Angina pectoris oder

dem Myokardinfarkt eine Plaqueruptur mit nachfolgender Bildung eines Thrombus [73]. Im Gegensatz zur instabilen Angina pectoris wird die Koronararterie beim Myokardinfarkt häufig komplett verschlossen [40, 44, 72].

Folge der Koronarstenose ist eine Abnahme des maximal möglichen Sauerstoffangebots und damit der Koronarreserve. Stenosen < 40 % haben kaum Auswirkung auf die Koronarreserve, bei Stenosen > 70 % bewirkt hingegen jede kleine Lumenänderung eine große Änderung der Koronarreserve. Übersteigt die Sauerstoffnachfrage das nun geringere Angebot, stellt das Myokard zuerst auf anaerobe Glykolyse um, später reduzieren minderperfundierte Areale ihre Kontraktion (hibernierendes Myokard) [72].

Neben der beschriebenen atherosklerotischen Genese kann eine myokardiale Ischämie auch durch Vasospasmen und koronare Entzündungsvorgänge verursacht werden.

### 1.1.2. Krankheitsbild der koronaren Herzerkrankung

Die Entstehung der Atherosklerose zeigt, dass bei Patienten mit auffälliger Klinik die Gefäßläsionen weit fortgeschritten sind (Kapitel 1.1.1.). Klinisches Korrelat und Leitsymptom der KHE ist die Angina pectoris. Im Rahmen der sogenannten Framingham-Studie wurden die klinischen Erstmanifestationen der KHE untersucht; sie sind in der folgenden Tabelle dargestellt (Tabelle 1) [72].

	Männer	Frauen
akuter Myokardinfarkt	50	35
stabile Angina pectoris	31	48
instabile Angina pectoris	5	6
plötzlicher Herztod	11	9
nichtplötzlicher Herztod	4	3

**Tabelle 1:** Klinische Erstmanifestationen der KHE nach der sogenannten Framingham-Studie, Angaben in % [72]

Stabile Angina pectoris äußert sich als retrosternales oder linksthorakales Druckgefühl oder Brennen. Die Beschwerden können in die linke Schulter, den linken Arm, in Hals, Kopf oder Oberbauch ausstrahlen. Provoziert werden sie durch erhöhten Sauerstoffverbrauch, z. B. durch körperliche oder emotionale Belastung, Kälte und Umverteilung des Blutvolumens

infolge üppiger Mahlzeiten. Die Beschwerden dauern nur wenige Minuten an und gehen nach Ende der Provokation oder nach Gabe von Nitroglycerin rasch zurück.

Eingeteilt wird die stabile Angina pectoris gemäß der CCS (Canadian Cardiovascular Society)-Klassifikation (Tabelle 2) [38].

Grad	Klinik
0	stumme Ischämie
I	Angina pectoris nur bei schwerer körperlicher Belastung
II	geringe Beeinträchtigung durch Angina pectoris bei normaler körperlicher Belastung
III	erhebliche Beeinträchtigung durch Angina pectoris bei normaler körperlicher Belastung
IV	Angina pectoris auch bei geringer körperlicher Belastung

**Tabelle 2:** CCS-Klassifikation der stabilen Angina pectoris [38]

Oft mündet die stabile Angina pectoris in die instabile Angina oder, mit einem Risiko > 3 % pro Jahr, in einen Myokardinfarkt [148].

Als instabil bezeichnet man die Angina pectoris in körperlicher Ruhe, nach Myokardinfarkt sowie jede neu aufgetretene (vor < 2 Monaten) oder klinisch progrediente Angina pectoris. Ihr Verlauf ist sehr variabel und reicht von spontaner Regression bis zum Myokardinfarkt. Aufgrund der individuellen Klinik kommt der Klassifizierung der Symptome eine besondere Bedeutung für die Risikobeurteilung zu. Die Klassifikation nach Braunwald beinhaltet den Schweregrad der Beschwerden, den klinischen Umstand bei Auftreten der Symptome sowie das Ansprechen auf Therapie (Tabelle 3) [30, 72].

	sekundäre Angina pectoris (extrakardiale Faktoren)	primäre Angina pectoris (ohne extrakardiale Faktoren)	≤ 2 Wochen nach Myokardinfarkt
neu aufgetretene oder progrediente Angina pectoris	I A	I B	I C
in Ruhe während der letzten 4 Wochen	II A	II B	II C
in Ruhe während der letzten 48 Stunden	III A	III B	III C

**Tabelle 3:** Klassifikation der instabilen Angina pectoris nach Braunwald [30]

Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigen meist drei Symptomkomplexe. Allen voran den Brustschmerz, der als das Leitsymptom gilt und wie bei der Angina pectoris meist retrosternal oder linksthorakal lokalisiert ist. Häufig kommt es zur Ausstrahlung der Schmerzen in den linken Arm, die linke Schulter, den Oberbauch, den Hals, den Unterkiefer oder den Rücken. Die Schmerzcharakteristik wird von den Patienten als drückend oder brennend beschrieben, in der Intensität stärker als bei Angina pectoris. Im Gegensatz zur Angina pectoris verschwinden die Schmerzen nicht durch Ausschaltung von Provokationsfaktoren oder Nitroglycerin-Gabe. Zweites Symptom ist die Dyspnoe, die bei 50 % aller Patienten vorliegt. Bei ausgedehntem Infarkt können Hypotonie, Tachykardie oder Blässe hinzukommen. Bei 30 % aller Patienten findet man zudem unspezifische vegetative Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Stuhl drang sowie Schwitzen, Unruhe und Todesangst.

In 25 % aller Patienten, vor allem bei Diabetikern und Älteren, verläuft ein Myokardinfarkt aber stumm. Daraus folgt, dass das Fehlen typischer Beschwerden weder eine KHE noch einen Myokardinfarkt ausschließt [44, 72]. Umgekehrt gibt es viele Krankheiten, die eine ähnliche Symptomatik wie die KHE aufweisen können. Dabei sei auch auf Abbildung 4 (Kapitel 1.1.3.1.) verwiesen [57, 62].

### **1.1.3. Diagnostik und Therapie der koronaren Herzerkrankung**

#### **1.1.3.1. Akutes Koronarsyndrom**

Unter diesem Begriff werden alle Krankheitsbilder der KHE zusammengefasst, die akut lebensbedrohlich sind. Dazu gehören die instabile Angina pectoris mit Troponin-Anstieg, der Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod [44]. Heute werden die Patienten mit akutem Koronarsyndrom anhand ihres EKG in eine Gruppe mit (STEMI: ST-Streckenhebungs-Infarkt) und eine zweite Gruppe ohne ST-Hebung im EKG (NSTEMI: nicht-ST-Streckenhebungs-Infarkt) eingeteilt.

Anamnestisch steht die Frage nach dem akutem Thoraxschmerz im Vordergrund. Aber auch die Risikofaktoren und die bisherige Krankengeschichte sind von großer Bedeutung. Die anschließende körperliche Untersuchung liefert häufig nur wenig spezifische Befunde, hilft aber beim Ausschluss von Differentialdiagnosen (Abbildung 4).

<b>Kardiovaskuläre Erkrankungen</b>	
■	(Tachykarde) Rhythmusstörungen
■	Perikarditis
■	Myokarditis
■	Aortendissektion
<b>Pulmonale Erkrankungen</b>	
■	Lungenembolie
■	Pleuritis
■	Pneumothorax
<b>Skeletterkrankungen</b>	
■	Rippenfraktur/Prellungen
■	BWS-Erkrankungen
■	Tietze-Syndrom
<b>Gastrointestinalerkrankungen</b>	
■	Oesophagitis/Ruptur
■	Ulcus (Perforation)
■	Akute Pankreatitis
■	Gallenkolik
<b>Weitere Krankheitsbilder</b>	
■	Herpes Zoster
■	Tumorerkrankungen des Skelett/Thoraxwand

**Abbildung 4:** Differentialdiagnosen des akuten Koronarsyndroms nach Hamm und Kollegen [70]

Nach Anamnese und körperlicher Untersuchung folgt die apparative Diagnostik. Zu den Basismaßnahmen zählen hier das EKG und die biochemischen Marker (Abbildung 5). Ein 12-Kanal-EKG sollte noch während der Schmerzperiode sowie nach 6 bis 12 Stunden erneut geschrieben werden. Eine ST-Streckensenkung von  $< 0,1$  mV in zwei Ableitungen definiert einen NSTEMI, eine ST-Streckenhebung von  $\geq 0,1$  mV in zwei Ableitungen einen STEMI [43, 86]. Bei allen Patienten mit akutem Koronarsyndrom sollten zwei Bestimmungen des Troponin-I oder -T durchgeführt werden, das von allen Herzenzymen die höchste Sensitivität, Spezifität und prognostische Aussagekraft aufweist und auch kleine Verletzungen des Myokards zuverlässig anzeigt [73, 80]. Definitionsgemäß ist das Troponin bei STEMI und NSTEMI erhöht [44].

Da das Troponin frühestens 3 Stunden nach Beginn einer Ischämie ansteigt, wird die Diagnose des akuten Koronarsyndroms bei typischer Klinik (bei Diabetikern, alten Patienten und Frauen auch bei atypischer Klinik) und entsprechendem EKG gestellt und die Therapie sofort eingeleitet [70]. Der NSTEMI erfordert hingegen weitergehende Diagnostik wie Echokardiographie oder invasive Koronarangiographie, die gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) den Goldstandard in Diagnose und Schweregradbeurteilung der KHE darstellt [69, 70].

Die Primärtherapie des akuten Koronarsyndroms beinhaltet die Gabe von Sauerstoff, Nitraten, Morphin, Acetylsalicylsäure und Heparin sowie weiterer Bedarfsmedikation.

Wurde ein STEMI diagnostiziert, wird eine invasive Koronarangiographie durchgeführt, bei Bedarf mit perkutaner transluminaler coronarer Angioplastie (PTCA) und Stenting (Abbildung 5). Bis 12 Stunden nach Beginn der Beschwerden kann, unter Beachtung aller Kontraindikationen, eine Lysetherapie durchgeführt werden. Beide Verfahren werden je nach Verfügbarkeit einzeln oder kombiniert angewandt [12]. In den ersten 2 bis 3 Stunden nach Symptombeginn schneidet die Lysetherapie im Hinblick auf das Überleben im Einzelvergleich besser ab als PTCA und Stenting, wenn ihr Zeitvorteil über eine Stunde beträgt. Danach ist die Koronarintervention in jedem Fall überlegen [154].

Die Hemmung der Gerinnung durch Acetylsalicylsäure und Heparin sowie des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) durch ACE-Hemmer gehört zur routinemäßigen Begleittherapie. Der NSTEMI wird antiischämisch (Nitrate,  $\beta$ -Rezeptorenblocker) und ebenfalls gerinnungshemmend (Acetylsalicylsäure und Clopidogrel) therapiert [69, 70].



Abbildung 5: Algorithmus der Therapie des akuten Koronarsyndroms nach Dietz und Kollegen [44]

### 1.1.3.2. Chronische koronare Herzerkrankung

Zur chronischen koronaren Herzerkrankung rechnet man alle Formen der KHE, die nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind. In der Praxis zählen dazu die stabile Angina pectoris und die instabile Angina, soweit sie nicht mit einem Anstieg des Troponin einhergeht.

Wie beim akuten Koronarsyndrom beginnt die Diagnostik mit der Anamnese. Sie dient vor allem der genauen Feststellung der Art der Beschwerden, der Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit und der Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren [44, 57]. Es folgt die körperliche Untersuchung aller Organsysteme; besondere Beachtung finden der Gefäßstatus und die Zeichen einer Herzinsuffizienz [44]. Anschließend wird ein 12-Kanal-EKG abgeleitet und das Routinelabor abgenommen. Bei Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom wird zusätzlich Troponin-I oder -T bestimmt. Ein Langzeit-EKG ist nur bei Verdacht auf arrhythmiebedingte Angina pectoris oder bei abnormen Befunden im Ruhe-EKG indiziert.

Ein Belastungs-EKG kann Hinweise auf eine myokardiale Ischämie geben, hat aber zwei entscheidende Limitationen. Das Ergebnis kann nur verwertet werden, wenn der Patient maximal belastet werden konnte; davon ist auszugehen, wenn er seine patientenspezifische Herzfrequenz  $[(220 - \text{Alter in Jahren}) \times 0,85]$  erreicht, was allerdings nur bei 36 % aller Patienten gelingt [55]. Da die Sensitivität nach einer Metaanalyse von Gibbons und Kollegen zudem nur 67 % erreicht, schließt ein negatives Belastungs-EKG das Vorliegen einer KHE nicht aus [21, 57].

Statt des Belastungs-EKG kann eine Stressechokardiographie oder eine Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) zur primären Diagnostik indiziert sein [57, 87, 96]. Die MPS zeichnet sich gegenüber dem Belastungs-EKG durch eine höhere Sensitivität (ca. 90 %) bei vergleichbarer Spezifität (ca. 75 %) aus und sollte bei Patienten mit mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit und bei asymptomatischen Hochrisikopatienten angewandt werden [57, 173].

Hat der Patient unklaren Brustschmerz oder Zeichen einer Linksherzinsuffizienz, führt man eine Röntgenuntersuchung des Thorax durch. Zunehmende Bedeutung in der Diagnostik der KHE wird der Multidetektor-Computertomographie-Angiographie (CTA) der Koronararterien zukommen [19, 20, 94, 109, 115, 136, 153]. Mit den seit 2001 erhältlichen 16-Zeilen-Detektoren lassen sich nicht nur Koronarstenosen darstellen, sondern erstmals auch Atherome und nicht kalzifizierende Plaques, also die frühen Manifestationen einer KHE [67, 101].

In vielen Fällen erlauben die Leitlinien zusätzlich eine invasive Diagnostik mittels Koronarangiographie. Dazu zählen Patienten mit stabiler Angina pectoris der CCS-Klasse III

und IV (Tabelle 2, Kapitel 1.1.2.), Patienten mit ungeklärter Herzinsuffizienz und Patienten mit einem Risiko > 20 % für Myokardinfarkt und Tod innerhalb der nächsten 10 Jahre. Eine genaue Risikoabschätzung diesbezüglich erlaubt der PROCAM-Score (Abbildung 6) [13].

Coefficients of PROCAM Scoring Scheme		No. of Points	10-Y Risk of Acute Coronary Events (in %)
Age, y		≤20	<1.0
35–39	0	21	1.1
40–44	6	22	1.2
45–49	11	23	1.3
50–54	16	24	1.4
55–59	21	25	1.6
60–65	26	26	1.7
LDL cholesterol, mg/dL		27	1.8
<100	0	28	1.9
100–129	5	29	2.3
130–159	10	30	2.4
160–189	14	31	2.8
≥190	20	32	2.9
HDL cholesterol, mg/dL		33	3.3
<35	11	34	3.5
35–44	8	35	4.0
45–54	5	36	4.2
≥55	0	37	4.8
Triglycerides, mg/dL		38	5.1
<100	0	39	5.7
100–149	2	40	6.1
150–199	3	41	7.0
≥200	4	42	7.4
Smoker		43	8.0
No	0	44	8.8
Yes	8	45	10.2
Diabetes mellitus		46	10.5
No	0	47	10.7
Yes	6	48	12.8
MI in family history		49	13.2
No	0	50	15.5
Yes	4	51	16.8
Systolic blood pressure, mm Hg		52	17.5
<120	0	53	19.6
120–129	2	54	21.7
130–139	3	55	22.2
140–159	5	56	23.8
≥160	8	57	25.1
		58	28.0
		59	29.4
		≥60	≥30.0

**Abbildung 6:** PROCAM-Score nach Assmann und Kollegen. Die Scores der linken Tabellenspalte werden addiert, die Summe identifiziert das 10-Jahres Risiko für das Auftreten akuter kardialer Ereignisse (rechte Spalte) [13].

Ziele der Behandlung sind die Reduktion von Morbidität und Mortalität sowie Erhalt und Verbesserung der Lebensqualität. Der erste und wichtigste Schritt in diese Richtung besteht meist in der Umstellung des Lebensstils. Das bedeutet eine Anpassung der Ernährung, Gewichtsreduktion, regelmäßige körperliche Betätigung und Aufgabe des Rauchens. Meist kann nur kontinuierliche ärztliche Betreuung den Patienten dazu dauerhaft motivieren [58, 60, 167]. Unterstützend werden bei Bedarf Medikamente zur Einstellung des Fettstoffwechsels, der Hypertonie und des Diabetes mellitus eingesetzt [63]. Zur Sekundär- und Tertiärprophylaxe werden zusätzlich Thrombozytenaggregationshemmer,  $\beta$ -Rezeptorenblocker, Nitrate, ACE-Hemmer und Kalziumkanalblocker eingesetzt [29, 58].

Strukturierte Langzeitprogramme wie das 2005 eingeführte Disease Management Programm (DMP) für Patienten mit koronarer Herzerkrankung helfen bei der Sicherung von Therapieerfolgen; die Risikofaktoren sollten im Rahmen einer regelmäßigen individuellen ärztlichen Beratung kontrolliert werden [33, 97, 153].

## 1.2. Prinzip der EKG-getriggerten Myokard-Perfusions-Szintigraphie

### 1.2.1. Grundlagen und historische Entwicklung

Die Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) gehört in den Bereich der funktionellen Bildgebung, also der Darstellung physiologischer oder pathologischer Vorgänge im Körper und wird in der Nuklearmedizin angewendet [173]. Die Indikationen zur MPS lassen sich in vier Gruppen einteilen. An erster Stelle steht die Diagnose der koronaren Herzkrankheit, einschließlich der Bestimmung von Ausmaß und Lokalisation. Zweites Anwendungsgebiet ist die Risikostratifizierung, sowohl nach kardialen Ereignis wie auch vor (nicht-kardialen) Operationen [145]. Weitere Anwendungsgebiete sind die Beurteilung der Myokardvitalität sowie die Kontrolle des Behandlungserfolges nach koronarer Revaskularisierung [39].

Die MPS beruht auf der Applikation von Radiopharmaka, die an physiologischen oder pathologischen Stoffwechselprozessen teilnehmen, diese jedoch aufgrund ihrer geringen Konzentration nicht verändern oder beeinflussen. Radiopharmaka setzen sich aus einem stoffwechselaktiven Träger und einem strahlenden Radionuklid zusammen. Während die Trägersubstanz am Stoffwechsel teilnimmt, setzt das an sie gebundene Radionuklid  $\gamma$ -Strahlung frei, die mittels einer  $\gamma$ -Kamera von außen registriert werden kann [173].

Im vorderen Teil der  $\gamma$ -Kamera befindet sich der Kollimator. Er besteht zumeist aus parallel verlaufenden Bleilamellen, die unerwünschte, schräg eintreffende Streustrahlung absorbieren. Dahinter ist ein üblicherweise aus Natriumjodid bestehender Szintillationskristall angeordnet. In ihn einfallende  $\gamma$ -Quanten verursachen einen Lichtblitz, der mittels einer dem Kristall aufliegenden Photomatrix lokalisiert und in einem angeschlossenen Rechner registriert wird. Eine über einen längeren Zeitraum aufgenommene Szintigraphie zeigt ein Summationsbild aller eingefallenen  $\gamma$ -Quanten.

Die Entwicklung der SPECT (Single-Photonen-Emissions-Computertomographie)-Bildgebung in den 70er-Jahren war der erste Meilenstein in der Geschichte der modernen MPS [2, 132]. Die bis dahin angewandte planare Bildgebung zeigte aufgrund von Überlappungen myokardialer Segmente Schwächen in der Lokalisation von Befunden [132]. Bessere räumliche Auflösung und fehlende Segmentüberlappung erhöhten die diagnostische Treffsicherheit, verbesserten die Lokalisation etwaiger Befunde und erlaubten eine genauere Bestimmung des Ausmaßes einer koronaren Herzerkrankung (KHE) [160].

Der zweite Meilenstein folgte 1990 mit der Zulassung von  $^{99m}\text{Tc}$  ( $^{99m}$ Technetium) als Radionuklid (Kapitel 1.2.2.). Dank der im Vergleich zum  $^{201}\text{Tl}$  ( $^{201}$ Thallium) deutlich

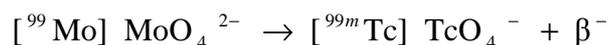
erhöhten Zählrate (Summe der einfallenden  $\gamma$ -Quanten) aufgrund des günstigeren Energiespektrums konnte die SPECT um eine EKG-Triggerung erweitert werden [2, 21]. Man teilt dabei den Herzzyklus in 12 oder 16 gleich lange Intervalle und ordnet jedem Intervall die während dieser Zeitspanne registrierten  $\gamma$ -Quanten zu [59]. So kann man getrennte Bilder in unterschiedlichen Phasen des Herzzyklus akquirieren.

Damit können Wandbewegung des Myokards, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Ventrikelvolumen gemeinsam mit der Myokardperfusion in einer Untersuchung bestimmt werden [2, 21, 59]. Seit den 90er-Jahren liegt der Schwerpunkt auf der Weiterentwicklung von Scanner (Multidetektoren-Scanner, bessere Rechner zur Speicherung großer Datenmengen) und Software (quantitative Auswertung) [2].

### 1.2.2. Radiopharmaka

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI und  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid haben sich als Radiopharmaka der kardiologischen Diagnostik etabliert. Das in der vorliegenden Arbeit verwendete  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI besteht aus Sestamibi als Trägersubstanz und  $^{99m}\text{Tc}$  (metastabiles  $^{99}\text{Tc}$  Technetium). Zusammen bilden Sie ein einfach geladenes, lipophiles Kation, das sich im Herzmuskel einlagert [42].

$^{99m}\text{Tc}$  entsteht in einem Generator durch  $\beta$ -Zerfall aus  $^{99}\text{Mo}$  ( $^{99}\text{Mo}$  Molybdän) und wird anschließend mit Kochsalzlösung eluiert [16].



Anschließend bindet es an 6-MIBI-Liganden ( 2-methoxy-isobutylisonitril ) [159, 168]. Das so gewonnene  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI wird dem Patienten zur Untersuchung appliziert. Es reichert sich nach intravenöser Injektion und vorwiegend passivem Transport in den Mitochondrien des Myokards an [11, 110, 131].

Eine Auswaschung mit nachfolgender Redistribution des einmal in das Myokard aufgenommenen  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI findet nur sehr langsam statt [99]. Daher ist, zusätzlich zur Belastungsuntersuchung, eine zweite  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI-Injektion in Ruhe erforderlich, um Ischämiegebiete und Narbengewebe differenzieren zu können. Folgt sie weniger als 48 Stunden nach der ersten, unter Belastung durchgeführten, Injektion, muss ihre Aktivität deutlich höher gewählt werden als jene der ersten Injektion (Kapitel 2.2.1.).

Grundsätzlich ist die Aufnahme des Radiopharmakons abhängig von der Perfusion und der Vitalität des Myokards [21, 34, 73]. Homogenisiert sich eine in der SPECT unter Belastung

detektierte Minderanreicherung nach der Ruhe-Injektion, handelt es sich um eine belastungsinduzierte Minderperfusion oder Ischämie [79, 99]. Nekrotische Zellen hingegen zeigen generell keine Aufnahme des  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI [27]. Ein Perfusionsdefekt in beiden Untersuchungen lässt folglich auf nekrotisches oder vernarbtes Myokard schließen [2, 27]. Eliminiert wird das Radiopharmakon überwiegend über Leber und Gallenblase [159].

$^{99m}\text{Tc}$  zerfällt mit einer physikalischen Halbwertszeit von 6 Stunden. Dabei wird  $\gamma$ -Strahlung mit einer Energie von 140 keV freigesetzt ( $^{99m}\text{Tc} \rightarrow ^{99}\text{Tc}$ ). Die effektive Halbwertszeit des  $^{99m}\text{Tc}$  errechnet sich mit etwa 235 min [162].

$$\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T_{phys}} + \frac{1}{T_{bio}} = \frac{1}{360 \text{ min}} + \frac{1}{680 \text{ min}} \approx \frac{1}{235 \text{ min}}$$

$$T_{eff} \approx 235 \text{ min}$$

$T_{eff}$  = effektive Halbwertszeit

$T_{phys}$  = physikalische Halbwertszeit [ 360 min ] [28]

$T_{bio}$  = biologische Halbwertszeit [ 680 ± 45 min ] [111]

Seltener verwendet wird  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid. Durch Auswaschung des einmal aufgenommenen Radiopharmakons aus dem Myokard findet eine allmähliche Umverteilung in schlechter perfundierte Areale statt. Dieser Vorgang, Redistribution genannt, macht eine zweite Injektion für die Ruhe-Untersuchung, wie sie beim  $^{99m}\text{Tc}$  benötigt wird, überflüssig [79]. Außerdem wird  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid zur Detektion von hibernierendem Myokard eingesetzt, also von Herzmuskelgewebe, das aufgrund von Sauerstoffmangel seine Arbeit weitgehend eingestellt hat, aber grundsätzlich noch funktionstüchtig ist.

Jedoch begrenzen die im Vergleich zum  $^{99m}\text{Tc}$  ungünstigeren physikalischen Eigenschaften die Anwendung des  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid heute weitgehend auf die beiden oben genannten Indikationen.

Die geringere Quantenenergie von nur 68 – 80 keV ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI: 140 keV) führt zu verstärkten Schwächungs- und Streuungsartefakten [21]. Daher muss die zu applizierende Dosis höher gewählt werden. Deshalb, und aufgrund der mit 73,1 Stunden deutlich längeren physikalischen Halbwertszeit ( $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI: 6 h), ist der Patient und seine Umgebung einer deutlich erhöhten Strahlenbelastung ausgesetzt [10, 65, 140, 173]. Verstärkte

Schwächungsartefakte vor allem bei Frauen und korpulenten Patienten führen zu einer höheren Rate falsch positiver Befunde [21]. Außerdem machte erst die deutlich erhöhte Zählrate des  $^{99m}\text{Tc}$  eine EKG-Triggenung der SPECT-Aufnahmen möglich (Kapitel 1.2.3.) [2, 21].

### 1.2.3. Aufnahmetechnik

Neben einer zweidimensionalen Gesamtprojektion besteht mit der Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) ein nuklearmedizinisches Verfahren zur Erzeugung tomographischer Bilder. Ähnlich der aus der Radiologie bekannten Computertomographie rotiert ein Ring mit einem oder mehreren Kameraköpfen um den Patienten (Abbildung 7). Aus verschiedenen Winkeln angefertigte Projektionsbilder werden auch hier an einen Computer übermittelt und miteinander verrechnet. Die SPECT ermöglicht durch Rückprojektion oder iterative Verfahren die Erstellung eines Volumendatensatzes, aus dem sich Schnittbilder in allen Raumebenen darstellen lassen [168]. Hilfreich ist dieses Verfahren vor allem in der Lokalisationsdiagnostik.



**Abbildung 7:** Prism 3000 XP (Philips, Cleveland, Ohio, USA) [106]

Als Weiterentwicklung der SPECT wendet man in der kardialen Bildgebung das sogenannte „gated-SPECT“-Verfahren an. Ziel ist die Abbildung des Herzens, eines sich bewegenden Organs, in bestimmten zeitlichen Intervallen innerhalb des Herzzyklus. Dazu registriert man zusätzlich das EKG des Patienten und kann somit SPECT-Aufnahmen für bestimmte

Intervalle innerhalb des Herzzyklus aufzeichnen. Ein Computer teilt den Herzzyklus in 12 oder 16 identische Zeitintervalle. Für jedes Intervall werden die einfallenden  $\gamma$ -Quanten separat registriert und später zu einem eigenen Bild addiert. So erhält man für jedes vorher festgelegte Intervall eine separate Aufnahme des Herzens. Damit kann man die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bestimmen und die Wandbewegungen analysieren [41]. Oder man nutzt diese Möglichkeit zur Rekonstruktion eines SPECT-Datensatzes, der das Herz zum gleichen Zeitintervall innerhalb des Herzzyklus abbildet wie die CTA des selben Patienten (Kapitel 2.5.2.1.). Für jedes Intervall können kurze und lange Herzachsenschnitte mit jeweils 19 bis 27 Schichten rekonstruiert werden.

Eine weitere Besonderheit kardialer Bildgebung ist die Aufnahme des Herzens in unterschiedlichen Funktionszuständen. Es kann während maximaler körperlicher Belastung oder im Zustand körperlicher Ruhe untersucht werden. In der Praxis werden meist sowohl eine Belastungs- wie eine Ruhe-Untersuchung durchgeführt, da die Ergebnisse beider Untersuchungen in Kombination die höchste diagnostische Treffsicherheit besitzen.

Die Belastung des Patienten kann körperlich oder pharmakologisch erfolgen. Die körperliche Belastung des Patienten erfolgt mittels Fahrrad- oder Laufbandergometrie. Sollte dies nicht möglich sein, wird dem Patienten ersatzweise ein positiv inotropes oder vasodilatatorisch wirkendes Medikament verabreicht. Breite Anwendung finden Dipyridamol, Adenosin und Dobutamin.

Die MPS hat aber auch einen wichtigen Stellenwert in der Risikostratifizierung [21]. Iskander und Kollegen präsentierten 1998 eine Metaanalyse, die 27 Studien über die prognostische Aussagekraft der MPS zusammenfasste [78]. Danach hatten Patienten mit stabiler Angina pectoris und unauffälliger MPS ein Risiko von 0,6 % pro Jahr, einen Myokardinfarkt oder einen plötzlichen Herztod zu erleiden. War die MPS bei gleicher Klinik hingegen auffällig, lag das Risiko bei 7,4 % pro Jahr. Folglich zeigt die MPS, in welchem Umfang ein Patient von einer Revaskularisierung profitieren wird [21, 78, 134, 151, 173]. In einer Studie von Berman und Kollegen erlitt keiner der 90 Patienten mit unauffälliger MPS, die aufgrund ihrer Klinik und eines Belastungs-EKG eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHE hatten, ein kardiales Ereignis; die Nachbeobachtungszeit betrug  $20 \pm 5$  Monate [22].

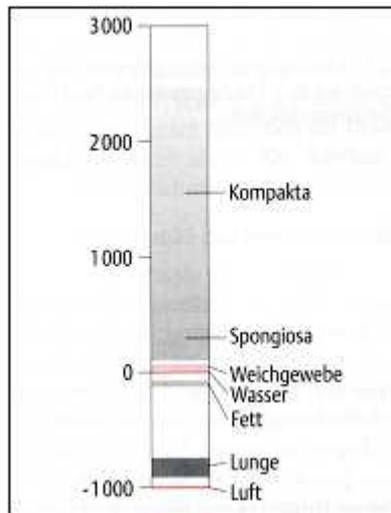
## 1.3. Prinzip der Multidetektor-Computertomographie-Angiographie

### 1.3.1. Grundlagen und historische Entwicklung

Aufgabe radiologischer Untersuchungsverfahren wie die Multidetektor-Computertomographie-Angiographie (CTA) ist die Abbildung anatomischer Strukturen. Die CTA wird unter anderem zur Darstellung der Koronararterien eingesetzt. Dazu wird dem Patienten kurz vor dem Scan intravenös ein jodhaltiges, nicht-ionisches, wasserlösliches Kontrastmittel appliziert, welches die Beurteilung der Gefäße ermöglicht.

Ein Computertomograph besteht aus Gantry, Patiententisch und Computer. Die ringförmig um den Patiententisch angeordnete Gantry enthält eine Röntgenröhre und, gegenüber liegend, einen oder mehrere Detektoren. Die Röntgenröhre erzeugt einen fächerförmigen Röntgenstrahl. Dieser durchdringt den Patienten und wird innerhalb des Körpers abhängig von Dichte, Dicke und Ordnungszahl der verschiedenen Strukturen (z.B. Haut, Fettgewebe, Muskel, Knochen, Organe) unterschiedlich stark abgeschwächt. Der gegenüber liegende Detektor empfängt das abgeschwächte Signal und leitet es zur Auswertung an einen Computer weiter. Danach dreht sich die Gantry geringfügig um den Patienten und nimmt die nächste Projektion auf.

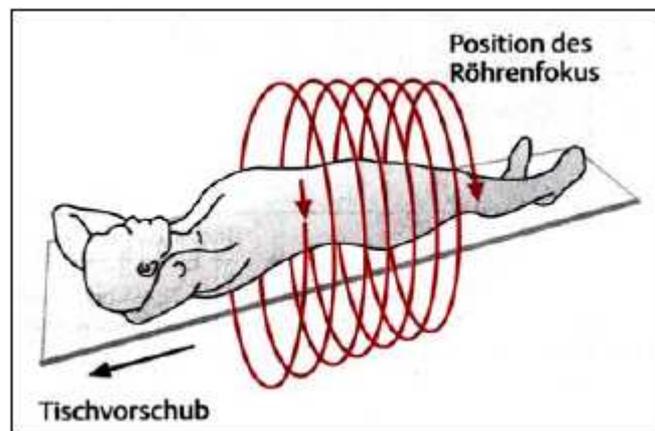
Die verschiedenen Projektionen einer Schicht (bei z. B.  $1^\circ$  Rotation erhält man 360 Projektionen) werden im Computer zu einem Graustufenbild addiert [88]. Dabei wird jedem der  $512 \times 512$  Pixel eines Bildes ein bestimmter Helligkeitswert (Hounsfield Unit) zugeordnet (Abbildung 8). Anwendung findet die Bestimmung der Hounsfield Units (HU) in der Detektion myokardialen Narbengewebes. Eine Myokardnarbe stellt sich als hypodenses Areal dar, das zudem erst spät Kontrastmittel aufnimmt (Kapitel 2.3.2.4.) [19, 156]. Nikolaou und Kollegen objektivierten diesen Zusammenhang in einer 2004 erschienen Publikation. Sie ermittelten die Röntgendichte von gesundem Myokard mit  $117 \pm 28$  HU, die von infarziertem Myokard mit  $54 \pm 19$  HU [117].



**Abbildung 8:** Skala der Hounsfield Units (HU) mit Beispielen [81]

Nach Aufnahme aller Projektionen einer Schicht fährt der Patiententisch ein kleines Stück vor und die Röntgenröhre beginnt ihre Arbeit erneut [14].

Eine Weiterentwicklung stellt die Spiral-Computertomographie dar. Hier dreht sich die Gantry unter kontinuierlichem Tischvorschub spiralförmig um den Patienten, während der Röntgenstrahl fortlaufend emittiert und detektiert wird (Abbildung 9).



**Abbildung 9:** Prinzip des Spiral-Computertomographen [81]

Auch wenn die Idee mittels Röntgenstrahlung Schnittbilder zu erzeugen schon sehr alt ist, war es ein langer Weg, bis die Technik ihren Weg in die Klinik und vor allem in die kardiale Bildgebung schaffte und sich dort als allgemein anerkannte Untersuchungsmethode etablierte. Forschungen auf diesem Gebiet sind seit dem Jahr 1914 dokumentiert [144]. In den folgenden Jahren und Jahrzehnten arbeiteten viele Wissenschaftler aus aller Welt meist unabhängig und ohne Wissen voneinander an der Entwicklung von Tomographen [169]. 1935 stellte Oskar

Vogt in Berlin den ersten Tomographen vor, hergestellt von der Berliner Elektrizitätsgesellschaft „Sanitas“ [81].

Aber erst 1971 folgte mit der Kombination von Tomograph und Computer der Durchbruch. Nach vierjähriger Arbeit wurde der erste kommerzielle Computertomograph (CT) der Öffentlichkeit vorgestellt und in einem Krankenhaus installiert. Seine ersten Bilder stammen aus dem Atkinson Morley's Hospital in London und wurden am 1. Oktober 1971 aufgenommen [143]. Entwickelt wurde der sogenannte „EMI-Scanner“ in Zusammenarbeit von Sir Godfrey Hounsfield und der EMI-Company (Abbildung 10) [169]. Daraufhin kam es zum regen Wettbewerb zwischen den großen medizintechnischen Unternehmen, der zu einer raschen Weiterentwicklung des Computertomographen führte [144].



**Abbildung 10:** Der „EMI-Scanner“ [143]

1989 folgte mit der Einführung des Spiral-Computertomographen (Abbildung 9) ein weiterer Meilenstein. Er ermöglichte erstmals die Aufnahme von echten Volumendatensätzen, die die Grundlage für dreidimensionale Bildverarbeitungstechniken bilden [126]. Klinische Anwendung fand die neue Technik zuerst in der CT-Angiographie.

### 1.3.2. CT-Angiographie in der kardialen Bildgebung

1998 veröffentlichten Achenbach und Kollegen eine Studie, welche die Nachweisbarkeit hochgradiger Koronararterienstenosen mittels Elektronenstrahl-CT überprüfen sollte [6]. Sie markiert den Beginn der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung mittels Computertomographie [92]. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass der Computertomograph für die kardiale Diagnostik gut geeignet sei, adäquate Bildqualität vorausgesetzt. Aber eben jene Bildqualität war meist mangelhaft. War ein Kalkplaque mindestens halb so groß wie der Gefäßdurchmesser, konnte die gesamte Koronararterie nicht beurteilt werden. Ein weiteres Problem stellten Bewegungsartefakte dar. Insgesamt konnte bei 47 von 125 Patienten (37,6 %) mindestens eine Koronararterie nicht ausgewertet werden [6]. Interessant war diese Studie, weil sie die Hauptlimitationen der CTA in der kardialen Bildgebung verdeutlichte: Kalzifikationen der Koronararterien und Bewegungsartefakte. Des Weiteren wurden Patienten mit Stents und Bypassen von der Studie ausgeschlossen [6].

Ebenfalls 1998 wurde der erste 4-Zeilen-Spiral-Computertomograph (Multidetektor-Computertomograph; MDCT) eingeführt. Statt bisher nur einer verwendete dieser nun vier Detektorzeilen. Der neue Computertomograph arbeitete mit einer Rotationszeit der Gantry von  $0,5 \text{ s}/360^\circ$  (bisher  $1,0 \text{ s}/360^\circ$ ) und bot damit die achtfache Leistungsfähigkeit im Vergleich zu den bisher eingesetzten Einzeilen-Spiral-CT [126]. Die zeitliche Auflösung betrug aufgrund des Aufnahmewinkels von  $180^\circ$  für die Datenakquisition nur 250 ms [4, 20]. So wurden die Indikationen in der kardialen Diagnostik zwar erweitert, z.B. auf die Detektion intrakardialer Thromben und infarzierter Myokardareale, es mangelte aber immer noch an beständig hoher Bildqualität und diagnostischer Zuverlässigkeit [20, 109]. Die Scandauer mit dem 4-Zeilen-CT gaben Becker und Kollegen bei einer räumlichen Auflösung von 1,25 mm mit 35 s an [20]. Die Aufnahmen konnten somit erstmals in einer, wenn auch sehr langen, Atempause gewonnen werden. Limitationen für die Befundung stellten nach wie vor Bewegungsartefakte aufgrund hoher Herzfrequenzen, starke Verkalkungen der Koronararterien sowie die Detektion von in-Stent-Stenosen dar [75, 90]. Becker und Kollegen verabreichten daher Patienten mit Herzfrequenzen  $> 70/\text{min}$  unter Berücksichtigung aller Kontraindikationen einen  $\beta$ -Blocker (50-100 mg Metoprololtartrat) eine Stunde vor der Untersuchung [20]. Trotz aller Probleme und Limitationen, die ersten Erfolge in der kardialen Bildgebung verstärkten die Bemühungen um eine kontinuierliche Verbesserung der CT-Technologie [4].

2001 führte Siemens mit dem Somatom Sensation 16 seinen ersten 16-Zeilen-CT ein, der von 2002 bis 2005 im Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität in München-Großhadern im Einsatz war [121]. Sowohl zeitliches wie auch räumliches Auflösungsvermögen konnten abermals deutlich verbessert werden. Eine MDCT-Angiographie mit einer Kollimation von 16 x 0,75 mm dauerte nun gerade noch 15 bis 20 Sekunden [83]. Durch die verkürzte Atempause wurde das unwillkürliche Valsalva-Manöver weniger stark provoziert. Folglich blieb die Herzfrequenz konstanter und das Kontrastmittel reicherte sich homogener an. Beides führte, zusätzlich zum verbesserten Auflösungsvermögen, zu bis dahin ungekannter Bildqualität [19]. So konnten mit dem 16-Zeilen-CT erstmals Stenosen auch distaler Koronararterien dargestellt werden [115]. Damit stand eine nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Verfügung, die vor allem bei Patienten mit geringer bis moderater Kalzifizierung der Koronararterien, verglichen mit der invasiven Koronarangiographie, hoch sensitiv und spezifisch war [7, 94, 109]. Starke Verkalkung der Koronararterien, Arrhythmien und Tachykardien wirkten aber nach wie vor limitierend auf die Befundbarkeit [95, 115]. Eingeschränkt beurteilbar waren beim 16-Zeilen-CT erstmals arterielle Bypässe und das Ausmaß von in-Stent-Stenosen (Sensitivität 54 – 83 %), vor allem bei Stents mit großem Durchmesser ( $\varnothing > 3$  mm) [4]. Folgende Tabelle fasst die Leistungsdaten verschiedener CT-Scanner-Generationen am Beispiel der Geräte der Firma Siemens zusammen (Tabelle 4) [4, 20, 67, 83, 118, 123, 126].

CT-Scanner	Somatom Plus 4 VZ	Somatom Sensation 16	Somatom Sensation 64	Somatom Definition
Jahr der Markteinführung	1998	2001	2004	2006
Anzahl der Detektorzeilen (n)	4	16	32 <sup>1</sup>	2 x 32 <sup>1</sup>
Aufnahmedauer (s)	35 – 40	15 – 20	6 – 12	5 – 9
räumliche Auflösung (mm)	1,25	0,75	0,40	0,33
zeitliche Auflösung (ms)	250	210	165	83

<sup>1</sup> Springfokus-Technik

**Tabelle 4:** Leistungsdaten verschiedener CT-Scanner-Generationen am Beispiel der Firma Siemens [4, 20, 67, 83, 118, 123, 126]

Der 16-Zeilen-Computertomograph war in der Entwicklung der Computertomographie nur ein Zwischenschritt. 2004 erhielt die Ludwig-Maximilians-Universität in München-Großhadern ein 64-Zeilen-CT, der in der Routinediagnostik und für Studien eingesetzt wird.

Die technischen Eigenschaften versprachen wiederum einen deutlichen Fortschritt zum 16-Zeilen-CT. Sowohl räumliche wie auch zeitliche Auflösung profitierten erneut von der Vervierfachung der Detektorzeilen. Die Rotationszeit lag bei nur noch 330 ms, die räumliche Auflösung bei 0,4 mm. Die Datenakquisitionszeit konnte von 210 ms auf 165 ms gesenkt werden [118]. Erste klinische Ergebnisse wurden 2005 von Leschka und Kollegen aus Zürich veröffentlicht [102]. Der dort eingesetzte 64-Zeilen-CT entspricht dem Modell in München. Im Gegensatz zu fast allen 16-Zeiler-Studien konnten die Koronararterien erstmals in allen Segmenten befundet werden. Bezüglich der richtigen Klassifizierung von Stenosen betragen im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie Sensitivität 94 %, Spezifität 97 %, positiv prädiktiver Wert 87 % und negativ prädiktiver Wert 99 % [102].

Die Scandauer lag bei < 12 s. In der Praxis bedeutete das: Verabreichung geringerer Mengen Kontrastmittel (KM), geringere KM-Anreicherung außerhalb der Koronararterien und kürzere Luftanhaltezeit [4, 102]. Raff und Kollegen kamen trotz unterschiedlicher Versuchsbedingungen (Gabe von  $\beta$ -Blockern schon ab Herzfrequenzen von 51/min) zu ähnlichen Ergebnissen [133]. Mit der zunehmenden Anzahl von Detektorzeilen konnte nicht nur die Scandauer, sondern dank aktualisierter Software auch die Strahlenbelastung der Patienten reduziert werden [123].

Unterschiedlich fielen die Fortschritte bezüglich der bisherigen Hauptlimitationen aus. In der Studie von Leschka und Kollegen konnten durch individuelle RR-Intervalle (Kapitel 1.3.3.) alle Koronararterien ohne Bewegungsartefakte dargestellt werden, obwohl den Patienten keine  $\beta$ -Blocker zur Senkung der Herzfrequenz verabreicht wurden. Die Patienten hatten während der Untersuchung Herzfrequenzen von bis zu 89/min. Kalzifizierungen führten aber immer noch zu falsch positiven Befunden, die in der invasiven Koronarangiographie lediglich als Wandunregelmäßigkeiten beschrieben wurden [102].

Ein Grund für die oft hohe Zahl falsch positiver Befunde in der Detektion hämodynamisch relevanter Stenosen (im Vergleich mit der Myokard-Perfusions-Szintigraphie) liegt in der mit > 50 % meist zu niedrig gewählten Grenze für signifikante Stenosen [54, 142]. 2006 veröffentlichten Schuijf und Kollegen eine prospektive Studie, in der sie 140 Patienten mit bekannter oder vermuteter KHK mittels 16- und 64-Zeilen-Computertomographie und gated-SPECT (Single-Photonen-Emissions-Computertomographie) untersuchten. Es zeigte sich, dass 12 % aller Koronararterien mit unauffälligem gated-SPECT-Befund in der CTA eine signifikante Stenose (> 50 %) aufwiesen [142].

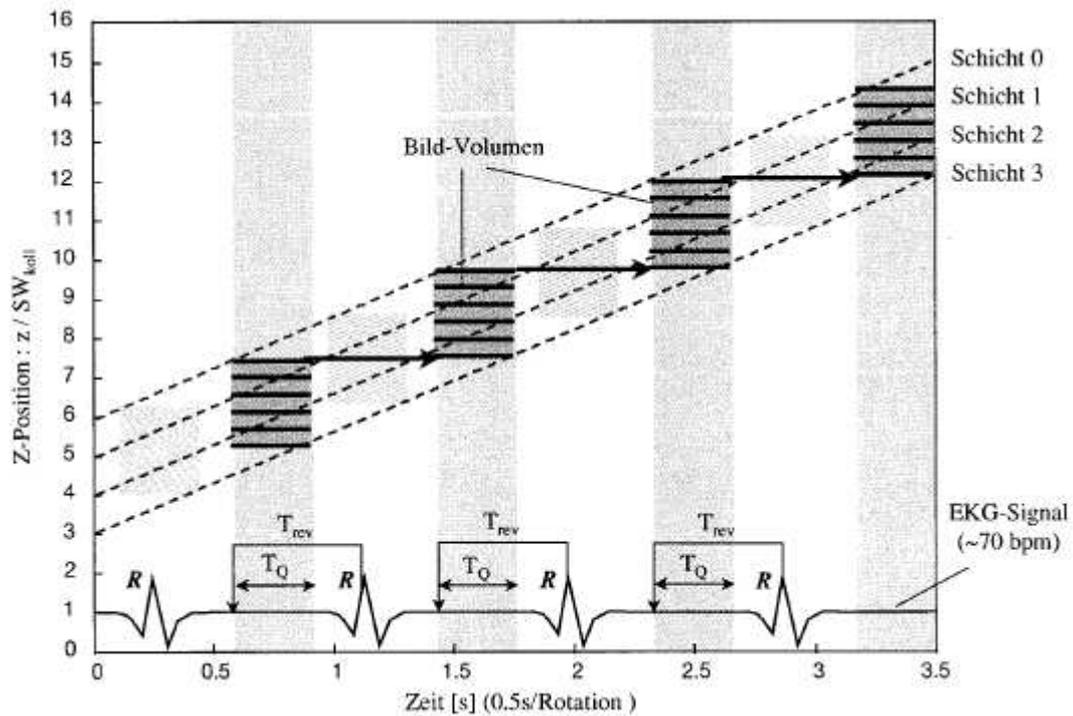
### 1.3.3. Aufnahmetechnik

Neben den CT-Scannern wurde auch die Aufnahmetechnik ständig weiterentwickelt. Besondere Erwähnung gebührt der erstmals am Vierzeilen-CT angewandten EKG-Triggerung [4]. Da das Herz innerhalb eines Scans (Dauer  $\geq 5$  s) mehrmals kontrahiert und erschlafft, würden manche Schnittbilder das Herz in der Diastole, andere in der Systole darstellen. Um jedoch das ganze Herz in einer bestimmten Phase des Herzzyklus darzustellen, eignet sich am besten die mittlere bis späte Diastole, in der sich das Herz am wenigsten bewegt.

Früher setzte man die prospektive Triggerung ein. Dabei wurde vor der Untersuchung ein EKG des Patienten abgeleitet und das RR-Intervall festgelegt. Das RR-Intervall ist der zeitliche Abstand zwischen R-Zacke und Beginn des CT-Scans. Achenbach und Kollegen wählten 1998 in ihrer oben erwähnten Studie ein RR-Intervall von 80 %. Die Aufnahme erfolgte somit von der letzten R-Zacke an nach 80 % der Zeit, die der letzte vollständige Herzzyklus andauerte. Bei konstanter Herzfrequenz erhielt man die Aufnahmen stets im selben Abschnitt des Herzzyklus. Änderte sie sich jedoch während der Untersuchung, stammten die Bilder aus verschiedenen Phasen des Herzzyklus, da sich mit Änderung der Herzfrequenz auch das relative Zeitverhältnis von Diastole zu Systole veränderte. Dies geschah unwillkürlich bei längerem Luftanhalten [83, 104].

Entwickelt wurde die prospektive Triggerung für den Elektronenstrahl-CT, der im Gegensatz zum Spiral-CT die Aufnahmen nicht kontinuierlich, sondern sequentiell nacheinander akquiriert. Um die Triggerung flexibler zu gestalten, wendet man sie heute retrospektiv an. Der CT-Scanner rotiert kontinuierlich bei gleich bleibendem Tischvorschub um den Patienten, dessen EKG zusätzlich aufgezeichnet wird. Im Gegensatz zur prospektiven Triggerung kann der Untersucher das RR-Intervall nach der Untersuchung beliebig festlegen und verändern, da die Bilder zu jedem Zeitpunkt des Herzzyklus akquiriert wurden [125].

Die zweite entscheidende Verbesserung der Aufnahmetechnik beschrieben Jakobs und Kollegen 2002 [82]. Sie verzichteten während der Systole auf die Bildakquisition, da für die Berechnung der Bilddaten ausschließlich die Aufnahmen der Diastole verwendet wurden. In der Praxis geschieht dies durch Absenkung der Röhrenspannung um 80 % außerhalb eines vorher festgelegten Intervalls des RR-Zyklus ( $T_{rev}$  in Abbildung 11). Mit dieser Technik kann man die auf den Patienten einwirkende Strahlendosis nahezu halbieren, ohne dadurch die Bildqualität wesentlich zu beeinträchtigen [19, 82].

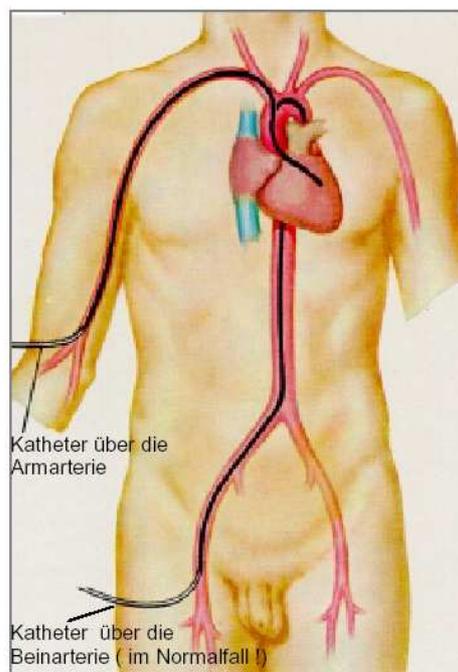


**Abbildung 11:** Triggerung und Absenkung der Röhrenspannung am Beispiel eines 4-Zeilen-CT. Die Z-Position entspricht der Längsachse des Patienten,  $T^{rev}$  ist die Aufnahmezeit mit voller Röhrenspannung ( $\approx$  der Diastole),

$T^Q$  ist der Rekonstruktionszeitraum [125]

## 1.4. Prinzip der invasiven Koronarangiographie

Die invasive Koronarangiographie gilt als Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung und in der Therapie des akuten Myokardinfarktes [69, 70, 154]. Dazu wird meist die Arteria femoralis in der Leistenengegend punktiert, ein Katheter retrograd über die Aortenklappe in den linken Ventrikel vorgeschoben und später bis zu den Ostien der Koronararterien zurückgezogen (Abbildung 12). Durch Applikation von Kontrastmittel werden unter Röntgendurchleuchtung die Pumpfunktion des Herzens und die Koronararterien dargestellt. Bei Bedarf können nun Stenosen mittels eines eigens eingeführten Ballonkatheters dilatiert und mit einem Stent versorgt werden [77].



**Abbildung 12:** Durchführung der invasiven Koronarangiographie [35]

Die Hauptindikationen der in Deutschland durchgeführten invasiven Koronarangiographien sind Angina pectoris (99,7 %), akutes Koronarsyndrom (22,9 %) und Herzinsuffizienz (9,0 %) (Mehrfachnennungen möglich) [61].

## **1.5. Prinzip der Kombination von CT-Angiographie und Myokard-Perfusions-Szintigraphie**

Im Hinblick auf die Kombination von Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) und Multidetektor-Computertomographie-Angiographie (CTA) stellen sich zwei besondere Herausforderungen. Die erste ergibt sich aus der Tatsache, dass das Herz ein sich bewegendes Organ ist und somit nicht einfach beliebige Datensätze miteinander verglichen werden können. Sowohl MPS wie auch CTA müssen im selben Moment der Herzaktion aufgenommen worden sein. Die Aufnahme der CTA erfolgt stets in der Diastole, um aufgrund der in diesem Zeitraum geringsten Eigenbewegung des Herzens Bewegungsartefakte auf ein Minimum zu reduzieren. Der genaue Aufnahmezeitpunkt der CTA ist mittels RR-Intervall festgelegt (Kapitel 1.3.3.) und ist damit bekannt. Die MPS wird, auf 12 oder 16 Intervalle geteilt, über die gesamte Herzaktion aufgenommen (Kapitel 1.2.3.), so dass ein dem CT-Aufnahmezeitraum entsprechendes gated-SPECT-Intervall errechnet werden kann (Kapitel 2.5.2.1.).

Die zweite Herausforderung besteht in der Fusion selbst. Beide Datensätze müssen geometrisch exakt zur Deckung gebracht werden, so dass beide Untersuchungen in jedem Bildpunkt die gleiche anatomische Struktur darstellen [168]. Da sich die MPS im Gegensatz zur CTA an der Herzachse orientiert, die bei jedem Patienten individuell verläuft, kann zwar ein allgemeingültiger Fusionsalgorithmus entwickelt und angewandt werden, er muss aber anschließend für jeden Patienten individuell nachgebessert werden.

## 1.6. Studienziele

Erstes Studienziel war die Entwicklung und Bewertung eines morphologisch-funktionellen, nicht-invasiven Diagnosekonzeptes aus Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) und Multidetektor-Computertomographie-Angiographie (CTA) in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung (KHE). Es sollte die Treffsicherheit dieses Diagnosekonzeptes gegenüber der invasiven Koronarangiographie (iKA) alleine und in Kombination mit der MPS ermittelt werden (Kapitel 2.5.1., 3.6.1. bis 3.6.3.).

Zweites Studienziel war die Durchführung und Bewertung einer Bildfusion aus MPS und CTA. Dazu sollte die Genauigkeit der nachträglichen Bildfusion ermittelt werden, um sie anschließend mit ersten Ergebnissen anderer Studien vergleichen zu können (Kapitel 2.5.2. und 3.6.4.).

Drittes Studienziel war die Auswertung der Einzeluntersuchungen. Folgende Fragestellungen wurden besonders berücksichtigt (Kapitel 3.5.):

- Treffsicherheit der MPS in der Detektion von Koronarstenosen  $\geq 75$  %
- Treffsicherheit der CTA in der Detektion hämodynamisch relevanter Koronarstenosen
- Treffsicherheit der CTA in der Detektion von Koronarstenosen  $> 50$  %

## **2. Methodik**

### **2.1. Studienprotokoll**

Die Patientendaten wurden retrospektiv akquiriert. Es wurden alle Patienten in das Studienprotokoll aufgenommen, bei denen zwischen Februar 2002 und August 2004 innerhalb von 12 Monaten eine EKG-getriggerte Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) sowie eine Multidetektor-Computertomographie-Angiographie (CTA) des Herzens mittels 16-Zeilen-CT am Klinikum Großhadern der LMU durchgeführt wurde. Recherche, Auswertung und Publikation der Daten sowie die Bildfusionen begannen im Juni 2004.

## 2.2. EKG-getriggerte Myokard-Perfusions-Szintigraphie

### 2.2.1. Durchführung

Alle Patienten durchliefen ein 1-Tages-Protokoll in der Reihenfolge Belastung/Ruhe mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI als Radiopharmakon. 24 Stunden vor der Untersuchung wurden alle herzwirksamen Medikamente abgesetzt und die Patienten im Rahmen der Aufklärung angewiesen, keinen Kaffee zu trinken sowie nüchtern zur Untersuchung zu erscheinen.

Vor Beginn der MPS wurde eine Anamnese erstellt und eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Die Belastungsuntersuchung der Patienten fand mithilfe eines elektronisch gebremsten Fahrrades statt. Erreichten die Patienten ihre maximale altersentsprechende Herzfrequenz  $[(220 - \text{Alter in Jahren}) \times 0,85]$  nicht, wurden sie mit Dipyridamol belastet. Dipyridamol wurde über einen Zeitraum von 4 min in einer Konzentration von 0,56 mg/kg Körpergewicht verabreicht.

Abbruchkriterien waren: Erreichen der maximalen altersentsprechenden Herzfrequenz, Thoraxschmerzen, ST-Senkungen von  $> 0,2$  mV, schwere Arrhythmien, Blutdruck  $> 240/120$  mmHg oder Abfall des systolischen Blutdrucks um  $> 40$  mmHG. Bei maximaler ergometrischer oder pharmakologischer Belastung wurde den Patienten das Radiopharmakon, 4 MBq/kg Körpergewicht (mindestens 300 MBq)  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, verabreicht.

Nach der Injektion erhielten alle Patienten eine Mahlzeit mit Milch. Damit wurde die Ausscheidung des nicht in das Myokard aufgenommenen  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI über Leber und Gallenblase beschleunigt und die extrakardiale Aktivität vermindert. Die Aufzeichnung der Belastungs-Aktivität fand 60 min nach der Injektion statt [47, 99].

Nach einer Pause von 100 min begann die Ruhe-Untersuchung. Hatten die Patienten einen systolischen Blutdruck  $> 120$  mmHg, wurde ihnen vor Beginn 0,8 mg Nitroglycerin verabreicht. Danach wurde den Patienten erneut  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (10 MBq/kg Körpergewicht, mindestens 700 MBq) appliziert. Anschließend bekamen die Patienten wieder eine Mahlzeit mit Milch. 60 min nach der zweiten Injektion begann die Aufzeichnung der Ruhe-Aktivität [47].

Die Aufzeichnungen übernahm eine  $\gamma$ -Kamera mit 3 Köpfen (Prism 3000 XP, Philips, Cleveland, Ohio, USA; Abbildung 7, Kapitel 1.2.3.), die sich  $360^\circ$  um den in bequemer Position liegenden Patienten drehte [66]. Die Winkelschritte betragen  $3^\circ$  mit einer Akquisitionszeit von mindestens 10 s pro Winkelschritt, die Bildmatrix wurde mit  $64 \times 64$  Pixel festgelegt [47]. Jede der beiden Aufzeichnungen dauerte mindestens 20 min.

Vorgeschaltet war ein hochauflösender, niederenergetischer Parallellochkollimator. Während der Aufzeichnung wurde ein 3-Kanal-EKG abgeleitet.

Ein R-Zacken-Detektor zur EKG-Triggerung ermöglichte das Gating in 12 oder 16 Intervalle pro Herzzyklus. Zur Vergleichbarkeit der Belastungs- mit den Ruhe-Aufnahmen wurde die Aktivität aller Datensätze normiert. Für jede Untersuchung wurden kurze und lange Herzachsen mit jeweils 19 bis 27 Schichten rekonstruiert und archiviert [66]. Die geschätzte mittlere Strahlendosis betrug  $8,5 \pm 1,3$  mSv [140]. Die Durchführung des 1-Tages-Protokolls benötigte etwa 5 h.

## **2.2.2. Auswertung**

Wurden von einem Patienten mehrere MPS durchgeführt, ging diejenige mit dem kürzesten zeitlichen Abstand zur CTA in die Studie ein. Alle MPS wurden von zwei erfahrenen Nuklearmedizinern als Konsensus in gemeinsamen Readings befundet und ausgewertet. Dafür standen für jeden Patienten gated-SPECT-Aufnahmen sowohl bei Belastung als auch in Ruhe zur Verfügung. Als Befundungscomputer diente eine Hermes-Workstation (Nuclear Diagnostics, Stockholm, Schweden). Beide Nuklearmediziner hatten keinen Einblick in die Ergebnisse der CTA oder der invasiven Koronarangiographie, kannten aber Größe, Gewicht und Alter des Patienten.

### **2.2.2.1. Detektion von reversiblen und persistierenden Perfusionsdefekten**

Erst erfolgte die visuelle Befundung in drei verschiedenen Ebenen, anschließend die Befundung mittels quantitativer Analysesoftware (Hermes Perfit<sup>®</sup>). Im ersten Schritt bestimmte das Perfit-Programm den prozentualen Anteil des minderperfundierten Myokards im Vergleich zu einem dem Patienten entsprechenden Normalkollektiv (gesunde Probanden gleichen Geschlechts) sowohl in Ruhe wie unter Belastung. Im zweiten Schritt verglich die Software die Differenz des Uptakes (Aufnahme des Radionuklids in das Myokard) zwischen der Belastungs- und der Ruhe-Aufnahme des Patienten. Bei abweichenden Ergebnissen zwischen visueller und softwarebasierter Auswertung ging jenes der visuellen Befundung in die Studie ein.

Füllte sich ein unter Belastung detektierter Perfusionsdefekt in Ruhe wieder auf, wurde er als reversibel gewertet. Fand keine Auffüllung statt, wurde ein persistierender Perfusionsdefekt diagnostiziert [47].

Abschließend wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mittels QGS 3.0 ermittelt sowie anhand der gated-SPECT Daten eine Wandbewegungsanalyse durchgeführt.

#### **2.2.2.2. Zuordnung von Perfusionsdefekten und Wandbewegungsstörungen zu Koronararterien und Koronarstenosen**

Die detektierten Perfusionsdefekte wurden im nächsten Schritt den entsprechenden Koronararterien zugeordnet. Dazu wurde ein von Chamuleau und Kollegen beschriebenes Verfahren angewandt [37].

Perfusionsdefekte in Vorderwand und Septum wurden der LAD (left anterior descending coronary artery), der lateralen Wand der LCX (left circumflex coronary artery) zugeordnet. Betraf ein Perfusionsdefekt sowohl die der LAD wie auch die der LCX zugeordneten Myokardareale, wurde er der LM (left main coronary artery) zugeordnet. Perfusionsdefekte der Hinterwand wurden der RCA (right coronary artery) zugeordnet, apikale der LAD, solange sie nicht die laterale (LCX) oder die hintere (RCA) Wand betrafen. Konnte ein Perfusionsdefekt nicht eindeutig zugeordnet werden, rechnete man ihn der Koronararterie zu, deren Versorgungsgebiet er am meisten betraf. Wandbewegungsstörungen wurden nach demselben Prinzip zugeordnet.

Zur Kontrolle der in der MPS detektierten reversiblen Perfusionsdefekte wurden alle betroffenen Patienten (n = 5) zum Ausschluss falsch positiver Befunde der konventionellen Koronarangiographie zugeführt.

## 2.3. Multidetektor-Computertomographie-Angiographie

### 2.3.1. Durchführung

Die CTA wurden mit einem 16-Zeilen-CT (Somatom Sensation 16, Siemens Medical Solutions, Forchheim) durchgeführt. Gemäß dem Protokoll wurden die inneren 12 Zeilen des 16-Zeilen-CT verwendet. Wurden bei einem Patienten mehrere CTA durchgeführt, ging diejenige mit dem kürzesten zeitlichen Abstand zur invasiven Koronarangiographie (iKA) in die Auswertung ein.

Um Bewegungsartefakte zu reduzieren, wurde allen Patienten mit einer Herzfrequenz  $> 65/\text{min}$  entweder eine Stunde vor der Untersuchung 50-100 mg Metoprolol oral oder direkt vor der Untersuchung 10-20 mg Metoprolol intravenös verabreicht [75]. Des Weiteren mussten die Patienten weder nüchtern sein noch ihre Medikamente absetzen.

Die Patienten legten sich in Rückenlage mit dem Kopf voran auf den CT-Tisch und wurden an ein 3-Kanal-EKG angeschlossen, um die Aufnahmen retrospektiv triggern zu können. Zu Beginn der Untersuchung wurde ein Topogramm zur Lokalisation des Herzens erstellt, anhand dessen der Aufnahmebereich festgelegt wurde. Er erstreckte sich von der Carina tracheae bis zur Herzspitze. Die Patienten wurden aufgefordert, tief aus- und einzuatmen und dann die Luft anzuhalten. Anschließend wurde ihnen ein Bolus von 120 ml Kontrastmittel (Solutrast 300, 300 mg/ml; Altana) mit einer Geschwindigkeit von 5 ml/s über eine Cubitalvene verabreicht. Sobald die Signaldichte der Aorta ascendens die vorgegebene Grenze von 100 Hounsfield Units (HU) erreichte, startete die parallele Aufzeichnung der CT-Daten sowie des EKG. Die Scanzeit betrug je nach Patient 12 bis 15 Sekunden, die gesamte Untersuchung dauerte etwa 10 Minuten.

Der CT-Scanner verfügte über eine Rotationszeit von 420 ms, eine Akquisitionszeit von 210 ms sowie 120 kV Spannung bei einem Strom von 500 mAs während der Diastole. Die Detektor-Kollimation betrug  $12 \times 0,75$  mm. Zur Reduktion der Strahlenbelastung wurde die Röhrenspannung während der Systole um 80 % reduziert. Die geschätzte mittlere Strahlendosis betrug 4,3 mSv [83].

Abschließend erfolgte die Erstellung des Datensatzes mittels retrospektiver Triggerung durch den untersuchenden Arzt. Der Rekonstruktionsbeginn lag je nach Patient 350 bis 500 ms vor der folgenden R-Zacke und damit stets in der mittleren Diastole. Die Rohdaten wurden 48 h nach Erstellung des getriggerten Datensatzes gelöscht.

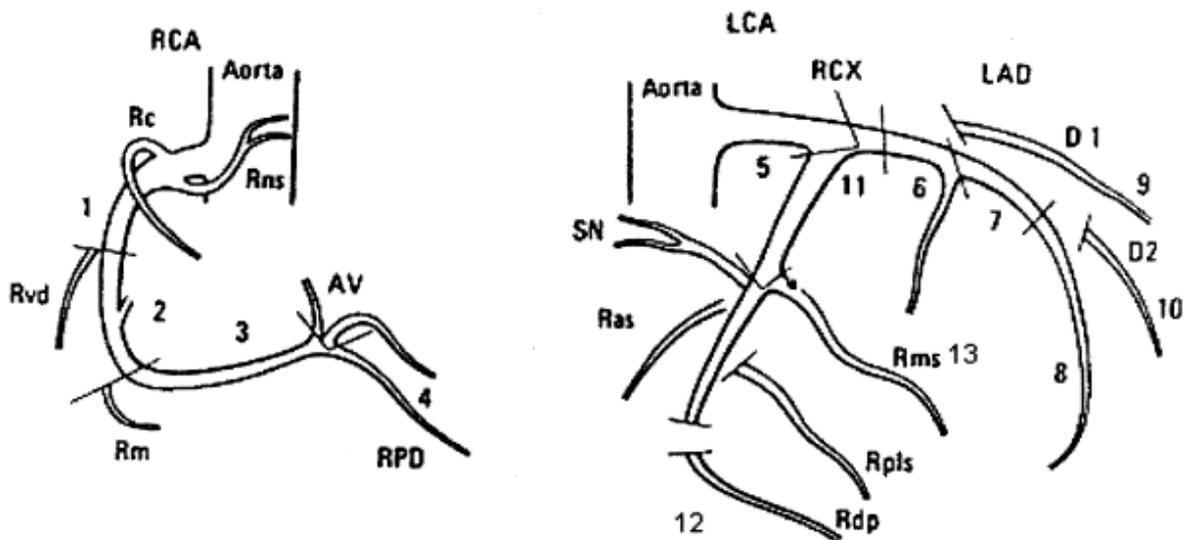
### **2.3.2. Auswertung**

Alle CTA wurden von zwei erfahrenen Radiologen als Konsensus in gemeinsamen Readings befundet. Als Arbeitscomputer diente eine Leonardo-Workstation (Siemens Medical Solutions, Forchheim). Beide Radiologen hatten keinen Einblick in die Ergebnisse der MPS oder der iKA. Die Koronararterien der 25 Patienten wurden in jeweils 13 Segmente gegliedert (Abbildung 13, Kapitel 2.3.2.1.). Berücksichtigte man den bei einem Patienten fehlenden Hauptstamm (Patient 8) sowie die insgesamt als je ein Segment befundeten 6 Bypässe, ergaben sich 330 zu bewertende Koronarsegmente. Die Auswertung fand anhand axialer Schichten statt, die bei Bedarf um Spezialrekonstruktionen ergänzt wurden und beinhaltete folgende Gesichtspunkte:

- Bildqualität
- Stenosen  $> 50\%$  und  $\leq 50\%$
- Charakterisierung der Läsionen
- Myokardanalyse - Infarkt

#### **2.3.2.1. Bildqualität**

Zur Gliederung der Koronararterien wurde ein von Küttner und Kollegen modifiziertes Modell der American Heart Association (AHA) angewandt. Dabei unterteilt man die Koronararterien in 13 Segmente, die anschließend einzeln bewertet werden (Abbildung 13) [95]. 3 der 25 Patienten verfügten über insgesamt 6 Bypässe, die als jeweils zusätzliches Segment bewertet wurden.



**Abbildung 13:** Einteilung der Koronararterien nach Küttner und Kollegen [95]

Die Bildqualität der CTA kann im wesentlichen von zwei Faktoren beeinträchtigt werden: Bewegungsartefakte und Kalzifikationen (Kapitel 1.3.2.) [75, 90]. Daran adaptiert wurde jedes Segment bewertet als (1) „exzellent“, wenn keine Bewegungsartefakte vorhanden waren, (2) „gut“ bei geringen Bewegungsartefakten. Die Bewertung (3) „moderat“ wurde bei stärkeren Bewegungsartefakten vergeben, falls die Bestimmung des Gefäßlumens und damit die Detektion von Stenosen trotzdem noch möglich war. Beeinträchtigt durch starke Kalzifikationen die Befundung des Gefäßlumens, wurde der Gefäßabschnitt als (4) „stark verkalkt“ klassifiziert. Keine Bewertung des Gefäßlumens war bei Vorliegen starker Bewegungsartefakte möglich. In diesem Fall erfolgte die Bewertung der Bildqualität mit (5) „unscharf“.

Keine Bewertung der Bildqualität fand in Segmenten statt, deren Gefäßabschnitte mit einem Stent versorgt wurden. In diesen Fällen wurde die Lokalisation der Stents registriert.

### **2.3.2.2. Koronarstenosen > 50 % und ≤ 50 %**

Beide Radiologen befundeten die CTA in Bezug auf das Vorliegen von Koronarstenosen. Ob eine Stenose größer als 50 % war, wurde von den Untersuchern nach visueller Begutachtung im Konsens entschieden. Zur Lokalisation der Stenosen wurde die segmentale Einteilung der Koronararterien nach Küttner und Kollegen beibehalten (Abbildung 13, Kapitel 2.3.2.1.).

### **2.3.2.3. Charakterisierung der Läsionen**

Um Läsionen bezüglich ihres individuellen Risikos zu erfassen, wurden sie wie folgt charakterisiert:

- kalzifizierter Plaque
- nicht kalzifizierter Plaque
- gemischter Plaque

### **2.3.2.4. Myokardanalyse – Infarkt**

Die Myokardanalyse erfolgte nach einem von Nikolaou und Kollegen beschriebenen Verfahren mit standardisierten, 1 cm<sup>2</sup> großen, runden sogenannten „regions of interest“ [117]. Danach wurde die Röntgendichte von gesundem Myokard mit  $117 \pm 28$  HU, die von infarziertem Myokard mit  $54 \pm 19$  HU ermittelt [117]. Detektierte die MPS bei einem Patienten einen persistierenden Perfusionsdefekt wurde überprüft, ob die ermittelten Dichtewerte der CTA innerhalb des von Nikolaou und Kollegen ermittelten Mittelwertes  $\pm$  der einfachen Standardabweichung lagen.

## **2.4. Invasive Koronarangiographie**

### **2.4.1. Durchführung**

Bei 20 der 25 Patienten wurde eine invasive Koronarangiographie durchgeführt. Dafür stand das Herzkatheterlabor HiCor (Siemens Medical Solutions, Forchheim) zur Verfügung; die Ausführung erfolgte durch einen Oberarzt der Kardiologie und einen Assistenten.

Nach steriler Abdeckung und lokaler Infiltrationsnarkose der Leistengegend mit einprozentiger Xylocainlösung erfolgte im Herzkatheterlabor die Punktion der Arteria femoralis nach Judkins und das Einbringen einer Schleuse [84]. Nach gewichtsadaptierter intravenöser Applikation von durchschnittlich 5.000 IE Heparin und Entlüftung aller angeschlossenen Systeme wurde ein 6-F-Herzkatheter unter Durchleuchtung retrograd bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Unter Applikation von Kontrastmittel (Solutrast 300, 300 mg/ml; Altana) erfolgte eine Laevokardiographie. Anschließend wurde der Katheter bis hinter die Aortenklappe zurückgezogen, um die Ostien beider Koronararterien sondieren zu können. Es folgten eine weitere Applikation von Kontrastmittel, 10 ml pro Ostium als Bolus, sowie verschiedene Aufnahmen aus standardisierten Winkeln, die die Koronararterien möglichst überlagerungsfrei und in voller Länge darstellen sollten. Bei Bedarf wurden die Aufnahmewinkel zusätzlich variiert. Die Strahlenbelastung der diagnostischen invasiven Koronarangiographie wird mit 5,6 mSv angegeben [23].

### **2.4.2. Auswertung**

Alle Aufnahmen wurden digital auf der HiCor-Konsole gespeichert. Die Befundung erfolgte retrospektiv durch die beiden Untersucher. Sie legten visuell aufgrund der Darstellung der Koronararterien aus mindestens zwei Richtungen die Stenosegrade fest. Wurden von einem Patienten mehrere invasive Koronarangiographien durchgeführt, so ging diejenige mit dem kürzesten zeitlichen Abstand zur CTA in die Auswertung ein. Die in Kapitel 2.3.2.1. vorgestellte Gliederung der Koronararterien wurde beibehalten. Wurden Stenosen mittels PTCA und/oder Stenting dilatiert, ging der postinterventionelle Befund in die Auswertung ein, falls MPS und CTA anschließend erfolgten. Wurden MPS und CTA vor der Intervention durchgeführt, wurde der präinterventionelle Katheterbefund ausgewertet. Erfolgten PTCA und/oder Stenting oder eine herzchirurgische Operation zwischen MPS und CTA, so wurden die betroffenen Koronararterien von der Auswertung ausgeschlossen.

## **2.5. Kombination von CT-Angiographie und Myokard-Perfusions-Szintigraphie**

Die Datensätze der CTA und der MPS wurden in gleicher Ebene nebeneinander befundet („side-by-side“). Zusätzlich wurden CTA und MPS als Fusion in einen dritten Datensatz überführt.

### **2.5.1. „Side-by-side“ Befundung**

#### **2.5.1.1. Durchführung**

Die Durchführung fand in gemeinsamen Readings im Befundungsraum der Radiologie statt. Ein erfahrener Radiologe befundete gemeinsam mit einem erfahrenen Nuklearmediziner die „side-by-side“ dargestellten Datensätze. Alle Entscheidungen wurden im Konsens getroffen. Die Bilder wurden in axialen Schichten gesichtet und bei Bedarf um Spezialrekonstruktionen erweitert.

#### **2.5.1.2. Auswertung**

In der ersten Auswertung diente allein die iKA als Referenz. Das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (KHE) wurde definiert als koronarangiographisch detektierte Stenose > 50 %. In einer zweiten Auswertung diente die iKA, kombiniert mit der MPS, als Referenz. Dabei war das Vorliegen einer KHE definiert als koronarangiographisch detektierte Stenose > 50 % und/oder als Perfusionsdefekt in der MPS.

In der Kombination aus MPS und CTA wurde das Vorliegen einer KHE angenommen, wenn in der MPS ein Perfusionsdefekt und/oder in der CTA eine Stenose > 50 % detektiert wurde.

### **2.5.2. Fusion**

Die Durchführung und Auswertung der 2D- und 3D-Darstellung erfolgte mit der Voxel-Q-Workstation PQ 5000 der Firma Picker International (Highland Heights, Ohio, USA; jetzt Philips Medical Systems). Dabei handelt es sich um einen Fusionscomputer, entwickelt zur Überlagerung von Bilddatensätzen.

### 2.5.2.1. Durchführung

Zuerst wurden alle Datensätze gesichtet. Dies geschah für die CTA an der Leonardo-Workstation im Befundungsraum der Radiologie. Im selben Arbeitsschritt wurden die für die spätere Bearbeitung nötigen Daten, die Herzfrequenz zur Zeit der Untersuchung und das RR-Intervall (Kapitel 1.3.3.) akquiriert. Die Sichtung der MPS-Rohdatensätze fand an einer Hermes-Workstation im Befundungsraum der Nuklearmedizin statt. Auch hier wurden später benötigte Daten wie die Anzahl der Schichten in der Ruhe- und der Belastungs-Untersuchung sowie die Anzahl der aufgenommenen Intervalle innerhalb des Herzzyklus (Kapitel 1.2.3.) dokumentiert.

Das dem CT-Aufnahmezeitraum entsprechende gated-SPECT-Intervall wurde mithilfe der folgenden, selbst entwickelten, Formel berechnet:

$$a = b \times \frac{t + x + \frac{y}{2}}{t} + 1 = b \times \frac{t + x + 0,105s}{t} + 1$$

Dabei war

a = passendes SPECT-Intervall

b = Anzahl der Intervalle im SPECT

t = Dauer einer Herzaktion (Kehrwert der Herzfrequenz) [ s ]

x = Beginn der Aufnahme der CT vor der nächsten R-Zacke [ s ]

y = Aufnahmedauer der CT innerhalb einer Herzaktion (210 ms) [ s ]

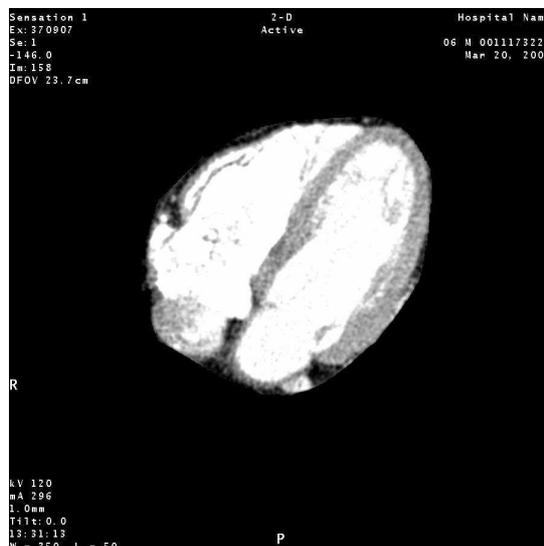
Das errechnete gated-SPECT-Intervall wurde an der Hermes-Workstation aus dem Rohdatensatz erstellt und über das lokale Netzwerk an die Voxel-Q-Workstation geschickt. Dies geschah sowohl für die Belastungs- wie auch die Ruheaufnahme. Von der Leonardo-Workstation aus wurde der CTA-Datensatz ebenfalls über das lokale Netzwerk an die Voxel-Q-Workstation geschickt (Abbildung 14). Beide Datensätze enthielten die für die spätere Fusion nötigen Pixelgrößen, auf deren Grundlage die Voxel-Q-Workstation eine automatische Größenanpassung durchführte.



**Abbildung 14:** CT-Schnittbild auf der Voxel-Q-Workstation (Patient 12)

Zur Optimierung der Rechnerkapazität der Voxel-Q-Workstation wurde der Datensatz der CTA in zwei Schritten bearbeitet. Die axialen Schnittbilder ohne Herzanteil wurden vollständig aus dem Datensatz entfernt. Anschließend erfolgte die Bestimmung eines VOI (voxel of interest), also die grobe Segmentierung zur Entfernung peripherer thorakaler Bereiche aus dem Datensatz. Damit erreichte man insgesamt etwa eine Halbierung des Speicherbedarfs.

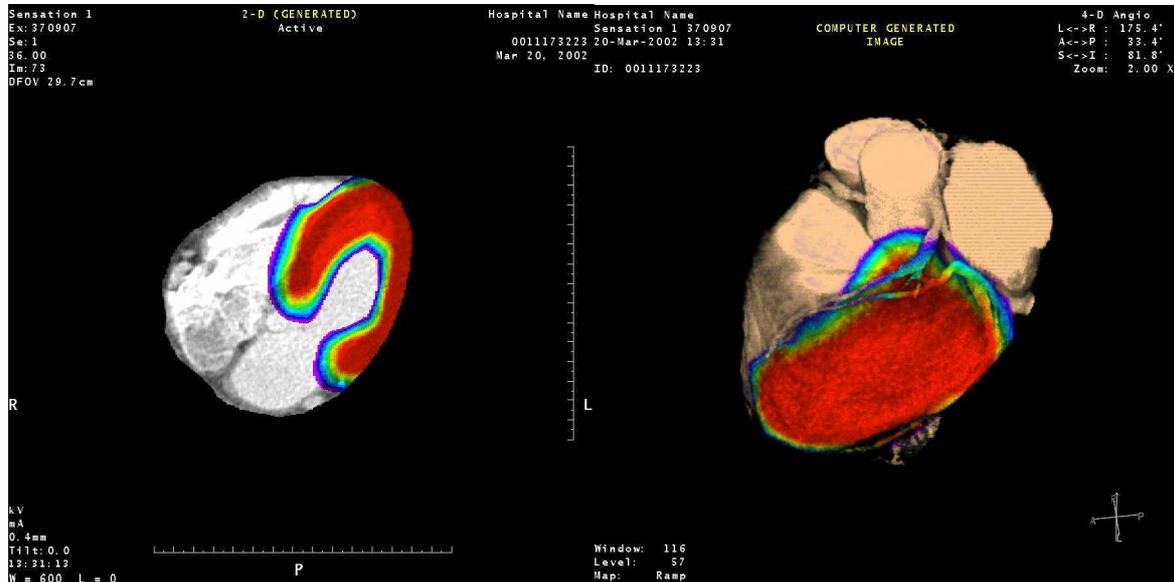
Anschließend erfolgte die Segmentierung des Herzens. Jede axiale Schicht wurde einzeln segmentiert, um das Myokard einschließlich der Koronararterien exakt von umliegenden Strukturen wie Lunge und Skelett zu trennen (Abbildung 15). Bevor die Daten außerhalb der Segmentierung gelöscht wurden, erfolgte eine Sichtung aller Schichten. Das Herz konnte nun zwei- wie auch dreidimensional dargestellt und in allen Achsen rotiert werden.



**Abbildung 15:** Segmentiertes CT-Schnittbild auf der Voxel-Q-Workstation (Patient 12)

Im nächsten Schritt wurden beide Datensätze in das Fusionsprogramm geladen. In vier verschiedenen Fenstern konnte die CTA in unterschiedlichen Ebenen dargestellt (axial, sagittal, frontal, oblique) und die MPS hineinprojiziert werden. In jedem Fenster konnten beide Datensätze in starrer Transformation gegeneinander verschoben werden. Eine nicht-lineare Bildtransformation, also die Dehnung oder Stauchung eines Datensatzes, war mit der Voxel-Q-Workstation nicht möglich.

Mit der Überlagerung beider Datensätze begann die eigentliche Fusion. Es wurde ein allgemeingültiger Fusionsalgorithmus entwickelt und angewandt, der anschließend für jeden Patienten individuell optimiert wurde. Die Nachbearbeitung erfolgte, wie auch die Anwendung des Algorithmus, manuell; der Untersucher brachte dabei die Organoberflächen von gated-SPECT und CTA in den unterschiedlichen Ebenen miteinander in Deckung. Dabei diente die CTA als Primärdatensatz, die gated-SPECT wurde als Sekundärdatensatz an deren Position angepasst. War die Überlagerung in allen vier Ebenen erfolgt, wurden Kontrast und Helligkeit für CTA und gated-SPECT auf zuvor für alle Fusionen festgelegte Parameter eingestellt. Ihre Festlegung erfolgte nach Durchsicht aller Datensätze und diente der besseren Befund- und Vergleichbarkeit.



**Abbildung 16:** Fusionsbilder; links in 2D, rechts in 3D (Patient 12)

Die Fusion wurde gespeichert, womit neben CTA und MPS ein dritter Datensatz entstand, dann in der 3D-Ansicht dargestellt und bei Bedarf nachbearbeitet. Abschließend erfolgten Benennung, Archivierung und Sicherung des neuen Datensatzes auf der Festplatte der Voxel-Q-Workstation. Hier konnten die neu entstandenen Datensätze sowohl „side-by-side“ wie auch als Fusionsdarstellungen befundet werden (Abbildung 16).

### **2.5.2.2. Auswertung**

Ziele der Bildfusion waren zum einen die Aspekte der technischen Machbarkeit unter der Herausforderung eines sich bewegenden Organs und zwei unterschiedlichen Untersuchungsmodalitäten (Funktion versus Morphologie), zum anderen die Visualisierung der schon bekannten Befunde. Auf eine Befundung des Fusionsdatensatzes hinsichtlich der Detektion hämodynamisch relevanter Koronarstenosen wurde verzichtet.

Zur Bestimmung der Fusionsqualität wurde eine Messung der Fusionsgenauigkeit durchgeführt. Angelehnt an ein von Vollmar entwickeltes Verfahren wurden dazu je 5 anatomische Landmarken in MPS und CTA als Messpunkte bestimmt und deren Abstand zueinander gemessen [168]. In einer idealen Fusion lägen beide Landmarken aufeinander, der Abstand wäre folglich null.

Erster Messpunkt war die Herzspitze. Die anderen vier Messpunkte lagen auf der kurzen Herzachse jeweils in 12-Uhr-(Vorderwand), 3-Uhr-(Seitenwand), 6-Uhr- (Hinterwand) und 9-Uhr-(Septum)-Position. Für die Messung wurde jener Kurzachsenschnitt ausgewertet, der die lange Herzachse in der Mitte kreuzte. Für die MPS wurde der Punkt der maximalen Signalintensität, für die CTA derjenige mittig im Myokard bestimmt. Die Messung fand, wie schon zuvor die Fusion, an der Voxel-Q-Workstation statt. Der Abstand der Messpunkte zueinander gibt die absolute, der Abstand zueinander im Verhältnis zur Länge der jeweiligen Herzachse die relative Fusionsgenauigkeit an.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Patienten- und Untersuchungscharakteristika**

25 Patienten (18 Männer, 7 Frauen) mit einem durchschnittlichen Alter von  $63 \pm 12,8$  Jahren wurden in die vorliegende Arbeit einbezogen. Bei 20 der 25 Patienten lag zusätzlich der Befund einer invasiven Koronarangiographie (iKA) vor. Der zeitliche Abstand zwischen Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) und Multidetektor-Computertomographie-Angiographie (CTA) betrug  $51 \pm 90,8$  Tage, zwischen der MPS und iKA  $81 \pm 136,4$  Tage.

14 von 25 Patienten hatten eine bekannte koronare Herzerkrankung (KHE), bei den übrigen 11 wurde deren Vorliegen vermutet. 3 Patienten hatten insgesamt 6 Bypässe. Tabelle 5 zeigt eine Zusammenstellung der wichtigsten Patientencharakteristika.

Insgesamt wurden 99 Koronararterien und 6 Bypässe analysiert. Ein Patient hatte keinen linken Hauptstamm, da LAD und LCX jeweils eigene Abgänge aus der Aorta vorwiesen.

Variable	Wert <sup>1</sup>	
Geschlecht (m/w)	17/8	
Alter (Jahre)	$63 \pm 12,8$	
Body Mass Index	$27 \pm 3,6$	
vermutete KHE	11	44 %
bekannte KHE	14	56 %
1-Gefäß-Erkrankung	4	16 %
2-Gefäß-Erkrankung	5	20 %
3-Gefäß-Erkrankung	4	16 %
4-Gefäß-Erkrankung	1	4 %
frühere PTCA oder Stenting	10	40 %
Bypass	3	12 %
früherer Myokardinfarkt	6	24 %
Diabetes mellitus	6	24 %
Hypertonie	13	52 %
Hypercholesterinämie (> 240 mg/dl)	14	56 %
Raucher	9	36 %

<sup>1</sup> Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder Anzahl mit Prozentangabe

**Tabelle 5:** Patientencharakteristika

## **3.2. EKG-getriggerte Myokard-Perfusions-Szintigraphie**

### **3.2.1. Beurteilbarkeit**

Alle 25 MPS waren visuell befundbar. Die zusätzlich durchgeführten quantitativen Auswertungen waren für 4 der 25 Untersuchungen aufgrund hoher extrakardialer Aktivität nicht auswertbar.

### **3.2.2. Art und Lokalisation der Perfusionsdefekte**

11 der 25 Patienten zeigten in der MPS 6 reversible und 6 persistierende Perfusionsdefekte. Reversible Perfusionsdefekte als Zeichen der Myokardischämie traten viermal im Versorgungsgebiet der LAD, einmal im Versorgungsgebiet der LCX und einmal in der Grenzregion zwischen LAD und RCA auf. Persistierende Perfusionsdefekte als Zeichen von Myokardnarben traten dreimal im Versorgungsbereich der LAD, zweimal in dem der RCA und einmal in dem der LCX auf. Alle 6 von Bypässen versorgten Myokardareale waren frei von Perfusionsdefekten.

Die folgende Tabelle gibt für jeden Patienten eine Übersicht über Art und Lokalisation der szintigraphisch detektierten Perfusionsdefekte (Tabelle 6).

	reversibler Perfusionsdefekt	persistierender Perfusionsdefekt
Patient 1		
Patient 2		
Patient 3		
Patient 4		RCA
Patient 5	LAD/RCA	RCA
Patient 6		
Patient 7	LAD	
Patient 8		
Patient 9		LAD
Patient 10		
Patient 11		LAD
Patient 12	LAD	
Patient 13		
Patient 14	LAD	
Patient 15		
Patient 16		
Patient 17		
Patient 18		LAD
Patient 19	LAD	
Patient 20		
Patient 21		
Patient 22		LCX
Patient 23		
Patient 24	LCX	
Patient 25		

**Tabelle 6:** Art und Lokalisation der szintigraphisch detektierten Perfusionsdefekte

### **3.3. Multidetektor-Computertomographie-Angiographie**

Die Herzfrequenz der Patienten während der CTA betrug  $60 \pm 10,2$  Schläge/min (minimal 47/min, maximal 85/min).

#### **3.3.1. Bildqualität**

104 von 330 Segmenten bekamen die Wertung „exzellent“, 74 erreichten ein „gut“. Mit „moderat“ wurden weitere 50 Segmente bewertet. Folglich konnte für 228 von 330 Segmenten (69,1 %) der Gefäßdurchmesser sicher festgestellt werden. 23 Segmente stellten sich als stark verkalkt, 56 als unscharf dar. Die übrigen 23 Segmente wurden aufgrund eines Stents nicht beurteilt. Zusammen ergeben sich somit 102 Segmente (30,9 %), deren Durchmesser nicht sicher bestimmt werden konnte (Tabelle 7).

#### **3.3.2. Koronarstenosen > 50 % und Charakterisierung der Läsionen**

Insgesamt detektierte die CTA in 17 von 105 Koronararterien (1 x LM, 9 x LAD, 3 x RCA und 4 x LCX) bzw. in 18 von 330 Koronarsegmenten Stenosen > 50 %. Keiner der 6 Bypässe wies eine Stenose > 50 % auf. 6 der 18 ursächlichen Plaques waren kalzifiziert, 10 gemischt und 2 nicht-kalzifiziert (Tabelle 8).

#### **3.3.3. Koronarstenosen $\leq$ 50 % und Charakterisierung der Läsionen**

Zusätzlich zu den 18 Stenosen > 50 % fanden sich in der CTA 40 weitere Stenosen  $\leq$  50 %. 3 Koronarsegmente wiesen sowohl Stenosen > 50 % wie auch Stenosen  $\leq$  50 % auf. Insgesamt detektierte die CTA somit 58 Stenosen in 55 von 330 Koronarsegmenten, die sich auf 44 der 105 untersuchten Koronararterien verteilten. Die folgende Tabelle zeigt alle in der CTA detektierten Stenosen (Tabelle 9).

	Anzahl der Segmente	Verteilung der Bewertungen <sup>1</sup>					Stent
		1	2	3	4	5	
Patient 1	13	13	-	-	-	-	-
Patient 2	13	3	4	2	-	4	-
Patient 3	13	1	6	4	-	-	2
Patient 4	13	-	-	3	3	7	-
Patient 5	13	9	3	-	1	-	-
Patient 6	13	13	-	-	-	-	-
Patient 7	15	1	6	2	1	5	-
Patient 8	12	-	7	1	3	1	-
Patient 9	13	5	6	-	1	-	1
Patient 10	13	4	7	-	1	1	-
Patient 11	13	1	2	5	3	2	-
Patient 12	13	3	-	6	-	-	4
Patient 13	13	9	4	-	-	-	-
Patient 14	13	1	5	3	-	-	4
Patient 15	13	-	1	3	-	7	2
Patient 16	13	11	1	-	-	1	-
Patient 17	13	1	1	3	-	5	3
Patient 18	13	5	2	3	-	2	1
Patient 19	13	5	2	4	1	1	-
Patient 20	13	1	7	4	-	-	1
Patient 21	13	12	-	-	-	1	-
Patient 22	13	-	2	1	4	5	1
Patient 23	13	5	2	4	-	2	-
Patient 24	14	1	1	1	4	7	-
Patient 25	16	-	5	1	1	5	4
Summe	330 (100,0 %)	104 (31,5 %)	74 (22,4 %)	50 (15,1 %)	23 (7,0 %)	56 (17,0 %)	23 (7,0 %)

<sup>1</sup> 1 = exzellent, 2 = gut, 3 = moderat, 4 = stark verkalkt, 5 = unscharf

**Tabelle 7:** Qualitative Bewertung der Koronarsegmente für jeden Patienten

	Stenose LM > 50 %	Stenose LAD > 50 %	Stenose RCA > 50 %	Stenose LCX > 50 %	Stenose Bypass > 50 %
Patient 1					-
Patient 2		6c			-
Patient 3					-
Patient 4	5m	6c			-
Patient 5		6m	2m		-
Patient 6					-
Patient 7		6c		11c, 12c	
Patient 8	-	6m	1c		-
Patient 9		6n		11m	-
Patient 10					-
Patient 11					-
Patient 12		7m			-
Patient 13					-
Patient 14		6m		11n	-
Patient 15			1m		-
Patient 16					-
Patient 17					-
Patient 18					-
Patient 19					-
Patient 20		7m			-
Patient 21					-
Patient 22					-
Patient 23					-
Patient 24				12m	
Patient 25					

Die Zahlen 1-13 beschreiben Segmente der Koronararterien

c = kalzifizierter Plaque, n = nicht kalzifizierter Plaque, m = gemischter Plaque

- = dieses Gefäß ist beim Patienten nicht vorhanden

**Tabelle 8:** In der CTA detektierte Stenosen > 50 %; Segment-basiert

	Stenose LM	Stenose LAD	Stenose RCA	Stenose LCX	Stenose Bypass
Patient 1			3c		-
Patient 2	5m	6c		11m, 12c	-
Patient 3			1m		-
Patient 4	5m	6c			-
Patient 5	5m	6m <sup>1</sup>	2m <sup>1</sup>		-
Patient 6		6m			-
Patient 7	5n	6c	1c	11c, 12c	
Patient 8	-	6m	1c <sup>1</sup>	11c	-
Patient 9		6n	1-3c	11m	-
Patient 10	5m	6n			-
Patient 11			1c		-
Patient 12	5n	7m			-
Patient 13	5c		1m		-
Patient 14		6m		11n	-
Patient 15			1m		-
Patient 16	5c	6c, 9c	1c		-
Patient 17			1c	11c	-
Patient 18					-
Patient 19	5c	6m			-
Patient 20		7m, 10c		11m	-
Patient 21					-
Patient 22				11m	-
Patient 23		6-8c	1-4c		-
Patient 24				12m	
Patient 25					

Die Zahlen 1-13 beschreiben Segmente der Koronararterien

c = kalzifizierter Plaque, n = nicht kalzifizierter Plaque, m = gemischter Plaque

<sup>1</sup> in diesen Koronarsegmenten gibt es jeweils eine Stenose > 50 % und < 50 %

- = dieses Gefäß ist beim Patienten nicht vorhanden

**Tabelle 9:** In der CTA detektierte Stenosen; Segment-basiert

Tabelle 10 fasst alle in der CTA detektierten Stenosen zusammen und zeigt ihre Aufteilung auf die Koronararterien.

	LM	LAD	RCA	LCX	Bypass	Summe
Anzahl aller Segmente (n)	24	125	100	75	6	330
Stenosen > 50 %	1	9	3	5	0	18
Stenosen ≤ 50 %	8	10	16	6	0	40
Summe	9	19	19	11	0	58

**Tabelle 10:** Verteilung aller in der CTA detektierte Stenosen auf die Koronararterien

### 3.3.4. Myokardanalyse - Infarkt

6 der 25 Patienten zeigten in der MPS einen irreversiblen Perfusionsdefekt. Bei allen 6 Patienten konnte das infarzierte Areal mittels CTA lokalisiert werden. Weiterhin lagen die ermittelten Dichtewerte aller 6 Patienten sowohl für infarziertes wie für nicht-infarziertes Myokard innerhalb des von Nikolaou und Kollegen ermittelten Wertes  $\pm$  der einfachen Standardabweichung (Tabelle 11).

	infarziertes Areal <sup>1</sup>	nicht-infarziertes Areal <sup>1</sup>
Referenzwert [117]	54 $\pm$ 19	117 $\pm$ 28
Patient 4	71	128
Patient 5	63	98
Patient 9	43	121
Patient 11	68	135
Patient 18	72	133
Patient 22	67	95

<sup>1</sup> alle Werte sind Hounsfield Units (HU)

**Tabelle 11:** Röntgendichte der Infarktareale im Vergleich zu nicht-infarziertem Myokard (n=6)

### 3.4. Invasive Koronarangiographie

#### 3.4.1. Untersuchungscharakteristika

Bei 20 der 25 Patienten wurde mindestens eine invasive Koronarangiographie (iKA) durchgeführt. Von den 20 in die Auswertung eingegangenen Untersuchungen waren 7 mit PTCA und Stenting. 3 Patienten erhielten jeweils einen, 4 Patienten je 2 Stents.

Die Untersuchungen ohne therapeutischen Eingriff benötigten deutlich weniger Kontrastmittel, waren aber mit einer verlängerten Durchleuchtungszeit verbunden (Tabelle 12).

	ohne therapeutischen Eingriff	mit therapeutischem Eingriff	Durchschnitt
Anzahl (n)	13	7	
Kontrastmittelmenge <sup>1</sup> (ml)	181,92 ± 98,8	238,57 ± 74,0	201,75 ± 93,1
Durchleuchtungszeit <sup>1</sup> (min)	13,31 ± 10,5	9,29 ± 2,4	11,90 ± 8,6

<sup>1</sup>die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung

**Tabelle 12:** Technische Angaben zur invasiven Koronarangiographie

#### 3.4.2. Koronarstenosen > 50 % und ≥ 75 %

3 der 20 Patienten hatten insgesamt sechs Bypässe, einem Patienten fehlte die LM, folglich betrug die Gesamtzahl der untersuchten Koronararterien 85. 4 davon wurden aufgrund eines therapeutischen Eingriffs von Befundung und Auswertung ausgeschlossen. Dies betraf die LAD der Patienten 13, 14 und 17 sowie die RCA von Patient 20. Daraus ergab sich, dass 81 von 85 Koronararterien bzw. 246 von 265 Koronarsegmenten in Befundung und Auswertung eingingen.

5 der 20 Patienten hatten bezüglich der Nachweisbarkeit von Koronarstenosen > 50 % keine koronare Herzerkrankung (KHE), 6 Patienten eine 1-Gefäß-, 7 Patienten eine 2-Gefäß- und je ein Patient eine 3- und eine 4-Gefäß-KHE.

Die invasive Koronarangiographie detektierte 28 Stenosen > 50 % in insgesamt 23 Koronararterien (Tabelle 13). Die Prävalenz von Koronarstenosen > 50 % für ein Segment betrug folglich 11,4 % (28/246), für eine Koronararterie 28,4 % (23/81). Keiner der Bypässe wies eine Stenose > 50 % auf.

	Stenose LM > 50 %	Stenose LAD > 50 %	Stenose RCA > 50 %	Stenose LCX > 50 %	Stenose Bypass > 50%
Patient 1					-
Patient 2		6			-
Patient 3			1	11	-
Patient 4		6,7	1,2	11	-
Patient 5		6,8	1		-
Patient 6					-
Patient 7			3	11	
Patient 8	-				-
Patient 9		6		11	-
Patient 10					-
Patient 11					-
Patient 12					-
Patient 13		x			-
Patient 14		x		11	-
Patient 15			1		-
Patient 16					-
Patient 17		x			-
Patient 18					-
Patient 19		8		12	-
Patient 20		7	x		-
Patient 21					-
Patient 22				13	-
Patient 23					-
Patient 24	5	7	1,3	11,12	
Patient 25				11	

Die Zahlen 1-13 beschreiben die Segmente der Koronararterien

x = diese Koronararterien gingen aufgrund einer durchgeführten PTCA nicht in die Auswertungen ein

- = dieses Gefäß ist beim Patienten nicht vorhanden

**Tabelle 13:** In der iKA detektierte Stenosen > 50 %; Segment-basiert

Tabelle 14 gibt einen Überblick über alle detektierten Stenosen  $\geq 75\%$ .

	Stenose LM $\geq 75\%$	Stenose LAD $\geq 75\%$	Stenose RCA $\geq 75\%$	Stenose RCX $\geq 75\%$
Patient 1				
Patient 2				
Patient 3			1	
Patient 4		6,7	2	
Patient 5		6,8	1	
Patient 6				
Patient 7				11
Patient 8	-			
Patient 9		6		11
Patient 10				
Patient 11				
Patient 12				
Patient 13		x		
Patient 14		x		
Patient 15			1	
Patient 16				
Patient 17		x		
Patient 18				
Patient 19		8		12
Patient 20			x	
Patient 21				
Patient 22				13
Patient 23				
Patient 24	5		3	
Patient 25				11

Die Zahlen 1-13 beschreiben die Segmente der Koronararterien

x = diese Koronararterien wurden nicht ausgewertet

- = dieses Gefäß ist beim Patienten nicht vorhanden

**Tabelle 14:** In der iKA detektierte Stenosen  $\geq 75\%$ ; Segment-basiert

### 3.5. Vergleich von Einzeluntersuchungen

#### 3.5.1. Vergleich MPS versus invasive Koronarangiographie in der Detektion von Koronarstenosen $\geq 75\%$

Für die 20 Patienten mit durchgeführter invasiver Koronarangiographie wurde ausgewertet, wie häufig ein Perfusionsdefekt in der Myokard-Perfusions-Szintigraphie mit einer Stenose  $\geq 75\%$  in der invasiven Koronarangiographie korrelierte.

Zwei Stenosen  $\geq 75\%$  wurden proximal eines offenen Bypasses detektiert (LCX von Patientin 7 und RCA von Patient 25) und somit von der Auswertung ausgeschlossen. Folglich gingen 79 Koronararterien in die Auswertung ein. In der Detektion von Koronarstenosen erreichte die Myokard-Perfusions-Szintigraphie, auf Basis der Koronargefäße, eine Sensitivität von 50 % bei einer Spezifität von 95 %. Die Treffsicherheit betrug 87 %, der negativ prädiktive Wert 90 % (Tabellen 15 bis 17).

Koronarstenosen $\geq 75\%$		iKA		$\Sigma$
		pos	neg	
MPS (Perfusionsdefekt)	pos	7	3	10
	neg	7	62	69
$\Sigma$		14	65	n = 79

**Tabelle 15:** Detektion von Koronarstenosen  $\geq 75\%$  mittels MPS; Gefäß-basiert

Koronarstenosen $\geq 75\%$		iKA		$\Sigma$
		pos	neg	
MPS (Perfusionsdefekt)	pos	7	2	9
	neg	3	8	11
$\Sigma$		10	10	n = 20

**Tabelle 16:** Detektion von Koronarstenosen  $\geq 75\%$  mittels MPS; Patienten-basiert

Koronarstenosen $\geq 75$ %	MPS	
	Gefäß-basiert	Patienten-basiert
Sensitivität	50 % (7/14)	70 % (7/10)
Spezifität	95 % (62/65)	80 % (8/10)
Treffsicherheit	87 % (69/79)	75 % (15/20)
positiv prädiktiver Wert	70 % (7/10)	78 % (7/9)
negativ prädiktiver Wert	90 % (62/69)	73 % (8/11)

**Tabelle 17:** Gütekriterien der MPS in der Detektion von Koronarstenosen  $\geq 75$  %

### 3.5.2. Vergleich CT-Angiographie versus MPS in der Detektion hämodynamisch relevanter Koronarstenosen

100 der 105 Gefäße gingen in die Auswertung ein. Zu 5 von 6 in der MPS detektierten reversiblen Perfusionsdefekten konnte die CTA eine Stenose > 50 % aufzeigen. 2 von 6 persistierende Perfusionsdefekte korrelierten mit einer Stenose > 50 % in der CTA. Insgesamt konnte die CTA somit 7 der 12 Perfusionsdefekte als Stenose > 50 % erkennen (Tabellen 18 bis 20).

Detektion von Perfusionsdefekten		MPS		Σ
		reversible PD	persistierende PD	
CTA (Stenose > 50 %)	pos	5	2	7
	neg	1	4	5
Σ		6	6	12

**Tabelle 18:** Detektion reversibler und persistierender Perfusionsdefekte (PD) mittels CTA; Gefäß-basiert

Detektion von Perfusionsdefekten		MPS		Σ
		pos	neg	
CTA (Stenose > 50 %)	pos	7	8	15
	neg	5	80	85
Σ		12	88	n = 100

**Tabelle 19:** Detektion von Perfusionsdefekten mittels CTA; Gefäß-basiert

Detektion von Perfusionsdefekten	CTA
Sensitivität	58 % (7/12)
Spezifität	91 % (80/88)
Treffsicherheit	87 % (87/100)
positiv prädiktiver Wert	47 % (7/15)
negativ prädiktiver Wert	94 % (80/85)

**Tabelle 20:** Gütekriterien der CTA in der Detektion von Perfusionsdefekten; Gefäß-basiert

### 3.5.3. Vergleich CT-Angiographie versus invasive Koronarangiographie in der Detektion von Koronarstenosen > 50 %

246 Segmente von 20 Patienten wurden ausgewertet. Die CTA konnte 10 von 28 in der invasiven Koronarangiographie detektierten Stenosen > 50 % erkennen (Sensitivität 36 %); sie wies in der Segment-basierten Auswertung hohe Werte für Spezifität (97 %) und negativ prädiktiven Wert (92 %) auf (Tabellen 21 bis 23).

Koronarstenosen > 50 %		iKA		$\Sigma$
		pos	neg	
CTA (Stenose > 50 %)	pos	10	7	17
	neg	18	211	229
$\Sigma$		28	218	n = 246

**Tabelle 21:** Detektion von Koronarstenosen > 50 % mittels CTA; Segment-basiert

Koronarstenosen > 50 %		iKA		$\Sigma$
		pos	neg	
CTA (Stenose > 50 %)	pos	9	2	11
	neg	4	5	9
$\Sigma$		13	7	n = 20

**Tabelle 22:** Detektion von Koronarstenosen > 50 % mittels CTA; Patienten-basiert

Koronarstenosen > 50 %	CTA	
	Segment-basiert	Patienten-basiert
Sensitivität	36 % (10/28)	69 % (9/13)
Spezifität	97 % (211/218)	71 % (5/7)
Treffsicherheit	90 % (221/246)	70 % (14/20)
positiv prädiktiver Wert	59 % (10/17)	82 % (9/11)
negativ prädiktiver Wert	92 % (211/229)	56 % (5/9)

**Tabelle 23:** Gütekriterien der CTA in der Detektion von Koronarstenosen > 50 %

## **3.6. Kombination von CT-Angiographie und Myokard-Perfusions-Szintigraphie**

### **3.6.1. „Side-by-side“-Befundung**

Insgesamt wurden 101 Gefäße ausgewertet, darunter 95 Koronararterien und 6 Bypässe. Bei 10 der 25 Patienten war keine koronare Herzerkrankung nachweisbar. Bei den 15 Patienten mit positivem Befund war in 11 Fällen das Versorgungsgebiet der LAD, in 5 das der LCX und in 4 das der RCA betroffen. Bei einem Patienten wurde in der CTA eine relevante Stenose der LM detektiert (Tabelle 24).

Koronarstenose > 50 % und/oder Perfusionsdefekt

Patient 1	-
Patient 2	LAD
Patient 3	-
Patient 4	LM, LAD, RCA
Patient 5	LAD,RCA
Patient 6	-
Patient 7	LAD, LCX
Patient 8	LAD, RCA
Patient 9	LAD, LCX
Patient 10	-
Patient 11	LAD <sup>1</sup>
Patient 12	LAD
Patient 13	-
Patient 14	LCX
Patient 15	RCA
Patient 16	-
Patient 17	-
Patient 18	LAD
Patient 19	LAD
Patient 20	LAD
Patient 21	-
Patient 22	LCX
Patient 23	-
Patient 24	LCX
Patient 25	-

<sup>1</sup> bei Patient 11 wurde keine iKA durchgeführt

**Tabelle 24:** Koronarstenosen > 50 % und/oder Perfusionsdefekte  
in der Kombination von CTA und MPS

### 3.6.2. Vergleich der Kombination von CT-Angiographie und MPS versus invasive Koronarangiographie in der Detektion von Koronarstenosen > 50 %

In der Detektion von Koronarstenosen > 50 % erzielten CTA und MPS eine Sensitivität von 61 % bei einer Spezifität von 90 % und einem negativ prädiktivem Wert von 85 %. Patientenbasiert wurde eine Sensitivität von 85 % bei einer Spezifität von 57 % erzielt (Tabellen 25 bis 27).

Koronarstenosen >50 %		iKA		Σ
		pos	neg	
CTA und MPS	pos	14	6	20
	neg	9	52	61
Σ		23	58	n = 81

**Tabelle 25:** Detektion von Koronarstenosen > 50 % mittels CTA und MPS; Gefäß-basiert

Koronarstenosen >50 %		iKA		Σ
		pos	neg	
CTA und MPS	pos	11	3	14
	neg	2	4	6
Σ		13	7	n = 20

**Tabelle 26:** Detektion von Koronarstenosen > 50 % mittels CTA und MPS; Patienten-basiert

Koronarstenosen >50 %	CTA und MPS	
	Gefäß-basiert	Patienten-basiert
Sensitivität	61 % (14/23)	85 % (11/13)
Spezifität	90 % (52/58)	57 % (4/7)
Treffsicherheit	81 % (66/81)	75 % (15/20)
positiv prädiktiver Wert	70 % (14/20)	79 % (11/14)
negativ prädiktiver Wert	85 % (52/61)	67 % (4/6)

**Tabelle 27:** Gütekriterien der Kombination aus CTA und MPS in der Detektion von Koronarstenosen > 50 %

### 3.6.3. CT-Angiographie plus MPS versus invasive Koronarangiographie plus MPS in der Detektion hämodynamisch relevanter Koronarstenosen

Gemessen an der Kombination aus iKA und MPS konnten CTA und MPS etwas bessere Gütekriterien erreichen als im Vergleich mit der iKA als alleiniger Goldstandard. Die Sensitivität stieg von 61 % auf 67 %, die Spezifität von 90 % auf 96 % (Tabellen 28 bis 30).

Perfusionsdefekte		iKA und MPS		$\Sigma$
		pos	neg	
CTA und MPS	pos	18	2	20
	neg	9	52	61
$\Sigma$		27	54	n = 81

**Tabelle 28:** Detektion von Perfusionsdefekten mittels CTA und MPS; Gefäß-basiert

Perfusionsdefekte		iKA und MPS		$\Sigma$
		pos	neg	
CTA und MPS	pos	12	2	14
	neg	2	4	6
$\Sigma$		14	6	n = 20

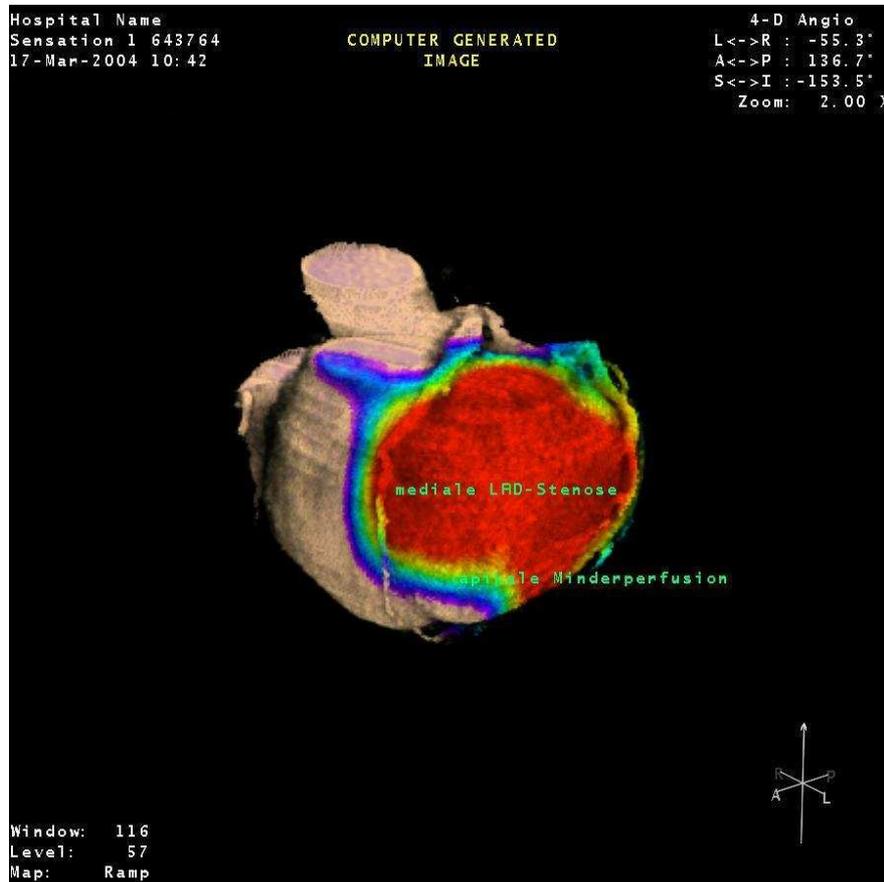
**Tabelle 29:** Detektion von Perfusionsdefekten mittels CTA und MPS; Patienten-basiert

Perfusionsdefekte	CTA und MPS	
	Gefäß-basiert	Patienten-basiert
Sensitivität	67 % (18/27)	86 % (12/14)
Spezifität	96 % (52/54)	67 % (4/6)
Treffsicherheit	86 % (70/81)	80 % (16/20)
positiv prädiktiver Wert	90 % (18/20)	86 % (12/14)
negativ prädiktiver Wert	85 % (52/61)	67 % (4/6)

**Tabelle 30:** Gütekriterien der Kombination aus CTA und MPS in der Detektion von Perfusionsdefekten

### 3.6.4. Fusion

Abbildung 17 zeigt eine mediale LAD-Stenose mit konsekutiver Minderperfusion des apikalen Myokards.

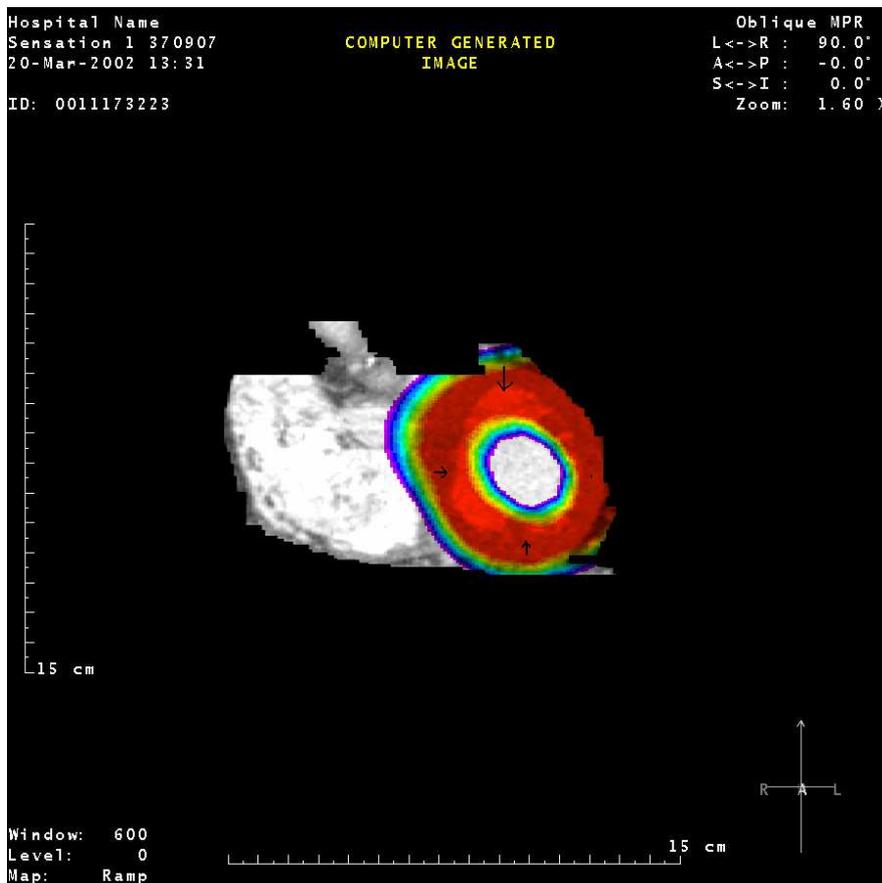
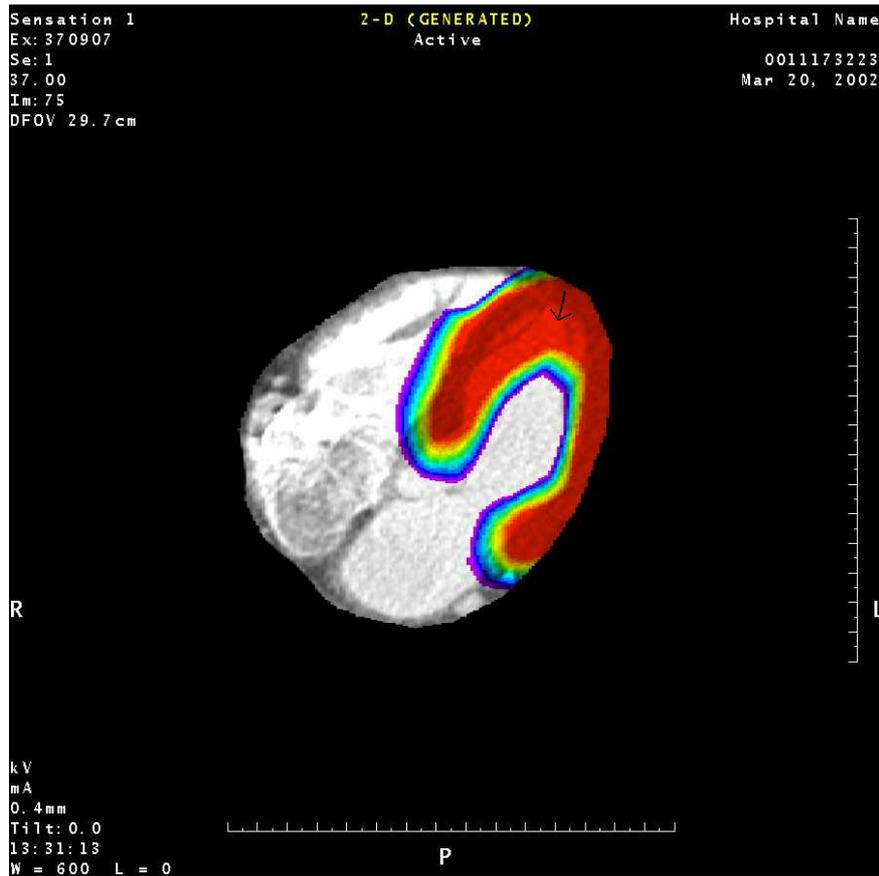


**Abbildung 17:** Fusionsbild der Patientin 14 in 3D. Es zeigen sich eine mediale LAD-Stenose und der dazugehörige apikale Perfusionsdefekt

Der Abstand der Herzspitze in MPS und CTA zueinander betrug im Mittel 9,8 mm (10,1 % der langen Herzachse). Die Abstände der 4 Messpunkte der kurzen Herzachse lagen im Mittel zwischen 2,2 mm (3,8 %) und 6,4 mm (11,3 %) auseinander. Die geringste absolute Abweichung wurde mit 2,2 mm (3,8 %) für die 3 Uhr-Position (Seitenwand) ermittelt. Über alle Messpunkte gemittelt errechnete sich eine Fusionsungenauigkeit von 5,0 mm (7,3 %). Tabelle 31 beinhaltet alle ermittelten Messwerte. Auf der linken Seite finden sich die absoluten Abweichungen in Millimetern für alle 5 ermittelten Messpunkte, auf der rechten Seite die Maße der kurzen und langen Herzachse in der CTA, ebenfalls in Millimetern. Die Achsenlängen (rechte Seite) dienen als Referenz zur Errechnung der relativen Abweichung. Die letzten beiden Zeilen geben Auskunft über die absoluten und relativen Durchschnittswerte von Achsen und Abweichungen über alle Patienten (Tabelle 31).

Patient	Abweichungen (mm)					Achsenlängen in der CTA (mm)	
	lange Achse	kurze Achse				lange Achse	kurze Achse horizontal
		12 Uhr	3 Uhr	6 Uhr	9 Uhr		
Patient 1	3	4	0	1	2	112	62
Patient 2	0	2	0	4	1	96	59
Patient 3	7	6	3	4	1	93	53
Patient 4	1	1	3	6	1	102	63
Patient 5	13	7	1	11	3	96	58
Patient 6	1	3	2	9	3	79	62
Patient 7	4	3	2	8	0	61	43
Patient 8	7	1	0	10	5	88	54
Patient 9	8	1	9	7	1	94	64
Patient 10	2	12	3	2	0	77	51
Patient 11	12	6	3	3	2	97	57
Patient 12	12	4	4	4	0	94	55
Patient 13	23	1	1	12	1	106	60
Patient 14	18	7	1	7	8	85	53
Patient 15	14	7	7	1	2	110	57
Patient 16	5	3	1	3	2	100	50
Patient 17	6	6	3	0	4	90	52
Patient 18	4	3	2	10	6	121	76
Patient 19	14	8	1	2	2	93	56
Patient 20	10	3	0	3	4	96	55
Patient 21	24	0	1	6	3	131	62
Patient 22	3	7	2	7	4	98	55
Patient 23	31	0	1	31	7	114	66
Patient 24	13	0	0	5	3	90	45
Patient 25	9	0	4	4	1	94	42
absolute							
durchschnittliche Abweichung bzw. Achsenlänge (mm)	9,8	3,8	2,2	6,4	2,6	96,7	56,4
relative							
durchschnittliche Abweichung (%)	10,1	6,7	3,8	11,3	4,7		

**Tabelle 31** Fusionsgenauigkeit; Erklärung siehe Text S. 70



**Abbildung 18:** Bestimmung der Fusionsgenauigkeit; oben die lange, unten die kurze Herzachse. Der Pfeil zeigt von der jeweiligen Myokardmitte der CTA zum Punkt maximaler Signalintensität in der MPS. Seine Länge entspricht der Fusionsungenauigkeit (Patient 12)

## 4. Diskussion

### 4.1. Kombination von CT-Angiographie und Myokard-Perfusions-Szintigraphie

Erstes Studienziel war die Entwicklung und Bewertung eines morphologisch-funktionellen, nicht-invasiven Diagnosekonzeptes aus Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) und Multidetektor-Computertomographie-Angiographie (CTA) in der Detektion hämodynamisch relevanter Koronarstenosen. Validiert wurde das Diagnosekonzept an der invasiven Koronarangiographie (iKA), die als Goldstandard in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung (KHE) anerkannt ist (Tabelle 32) [70].

Koronarstenosen > 50%	MPS	CTA	CTA und MPS
Sensitivität	70 %	69 %	85 %
Spezifität	80 %	71 %	57 %
Treffsicherheit	75 %	70 %	75 %
pos. prädiktiver Wert	78 %	82 %	79 %
neg. prädiktiver Wert	73 %	56 %	67 %
Youden-Index <sup>1</sup>	0,50	0,40	0,42

**Tabelle 32:** Gütekriterien von MPS, CTA und deren Kombination in der Detektion von Koronarstenosen; Patienten-basiert; <sup>1</sup>Youden-Index = Sensitivität + Spezifität – 1

Das kombinierte Diagnosekonzept bestehend aus MPS und CTA zeigt eine höhere Sensitivität als beide Einzeluntersuchungen im Vergleich zur iKA. Die Treffsicherheit aller drei Untersuchungsmodi bewegte sich in einer engen Spanne von 70 % bis 75 %, ebenso die positiv prädiktiven Werte (78 % bis 82 %). Mit 67 % lag die Kombination aus MPS und CTA leicht unter dem negativ prädiktiven Wert der MPS von 73 %. Definiert man das Vorliegen einer KHE allein über angiographisch detektierte Koronarstenosen > 50 % und nimmt den Youden-Index als Maß für die diagnostische Güte der Tests, so zeigt die Kombination von CTA und MPS, verglichen mit beiden Einzeluntersuchungen, keine verbesserte diagnostische Güte.

Gemäß der aktuellen Leitlinien nach ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) soll vor jeder elektiven Koronarintervention die funktionelle Relevanz

einer Stenose überprüft werden [89, 150]. Daher wurde die iKA in einer zweiten Auswertung mit der MPS kombiniert und als Goldstandard definiert. Sensitivität und Spezifität der Kombination aus CTA und MPS stiegen damit auf 86 % (vorher: 85 %) und 67 % (vorher: 57 %), Treffsicherheit, positiv und negativ prädiktiver Wert errechneten sich nun mit 80 % (vorher: 75 %), 86 % (vorher: 79 %) und 67 % (vorher: 67 %).

Zweites Studienziel war die Durchführung und Bewertung einer Bildfusion der kombinierten Untersuchungsmodalitäten. Der größte Vorteil der Fusion gegenüber der „side-by-side“-Befundung zweier Untersuchungen liegt in der Möglichkeit, funktionelle Informationen genauer lokalisieren und anatomischen Strukturen zuordnen zu können [113, 129, 158, 168]. Die ersten Arbeiten bezüglich kardialer Bildfusion von MPS und CTA wurden 2005 von Nakaura und Kollegen publiziert. In einer ersten Pilotstudie führten sie eine Fusion an 4 Patienten durch [113]. Sie diente allein der Darstellung in Einzeluntersuchungen detektierter Befunde und beinhaltete keine weitere Auswertung. Eine zweite Veröffentlichung zeigte ein Fusionsbild einer Patientin mit koronarer Herzerkrankung, deren Befund mit der ebenfalls dargestellten iKA positiv korreliert [114]. Erstellt wurde das Fusionsbild mittels Hybridscanner. Das Kombinationsgerät bestand aus einem 8-Zeilen-Computertomographen und einer  $\gamma$ -Kamera mit 2 Köpfen; als Radiopharmakon wurde  $^{201}\text{Tl}$  ( $^{201}\text{Thallium}$ ) verwendet [114]. Als zweite Arbeitsgruppe veröffentlichten Gaemperli und Kollegen 2007 eine Studie zur Bildfusion von MPS und CTA [52]. Die Untersuchungen an 15 Patienten wurden erst einzeln durchgeführt und dann, wie in der vorliegenden Arbeit, an einer Workstation (Advantage 4.3.; GE Healthcare) fusioniert. Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit konnten Gaemperli und Kollegen schon auf einen 64-Zeilen-Computertomographen zurückgreifen.

Noch immer ist keine Studie publiziert, die ein kombiniertes Konzept aus MPS und CTA validiert. Dies geschah erstmals durch die vorliegende Arbeit. Sie korrelierte das kombinierte Konzept mit der iKA und ermittelte anschließend die Wertigkeit der Bildfusion durch Bestimmung der Fusionsgenauigkeit.

Die Ungenauigkeit der Fusion lag in einer Spanne von 2,2 mm (3,8 %) bis 9,8 mm (11,3 %). Über alle Messpunkte gemittelt errechnete sich eine Fusionsungenauigkeit von 5,0 mm (7,3 %). Noch wurde keine Studie mit derselben Fragestellung publiziert. Die bisherigen Veröffentlichungen zur Fusionsgenauigkeit von MPS und CTA fanden an ruhenden Organen statt und sind daher nur bedingt mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar [119, 120, 128]. Tabelle 33 gibt einen Überblick über diese Publikationen und ihre wichtigsten Charakteristika. Zu den dort angegebenen Werten der Fusionsgenauigkeit sei auf eines hingewiesen: Bei allen drei der mit der vorliegenden Arbeit verglichenen Studien erreichte die

räumliche Auflösung des Computertomographen nicht die errechneten Werte der Fusionsgenauigkeit.

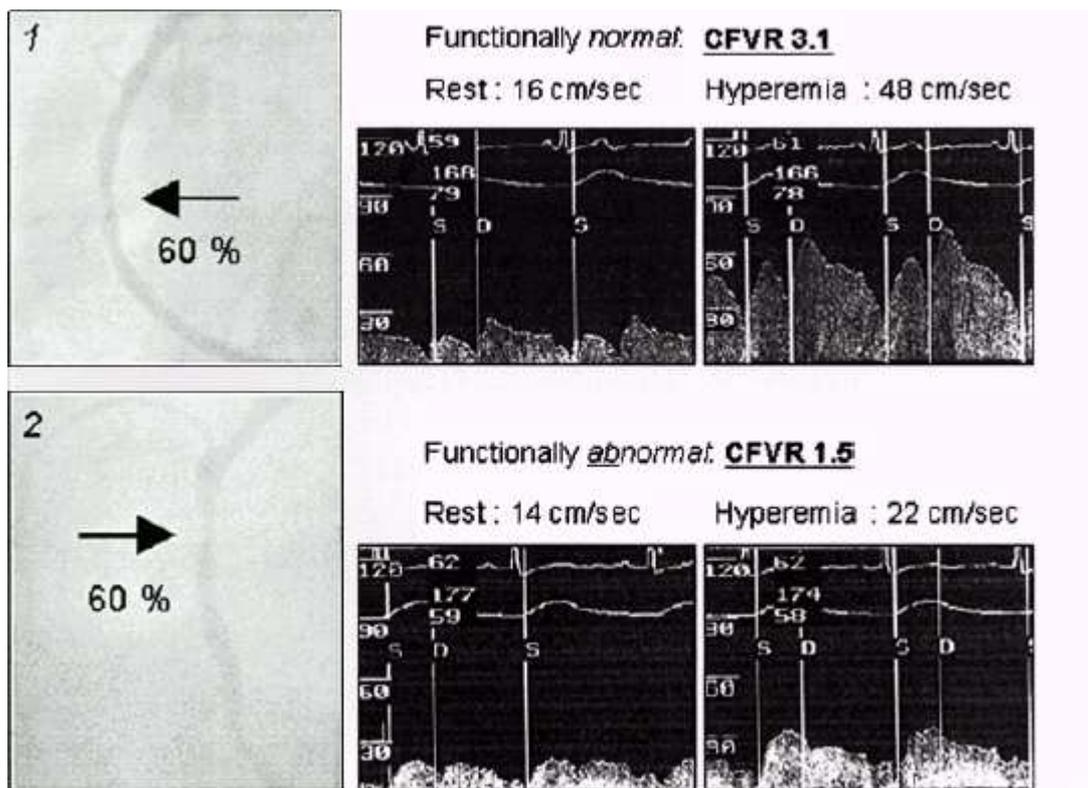
Studie	Jahr der Publikation	Patienten (n)	Radionuklid	CTA / räuml.Auflösung (mm)	Organe	Fusionsgenauigkeit <sup>2</sup> (mm)
vorliegende Arbeit	2007	25	<sup>99m</sup> Tc	16-Zeiler/ 0,75	Herz	5,0
Nömayr [119]	2006	22	Hybridscanner <sup>1</sup> / 2,0		Wirbelsäule	1,0
Noz [120]	2001	14	<sup>111</sup> In	1-Zeiler/ 2,5 – 10,0	Leber, Milz u.a.	6,0
Parsai [128]	1997	4	<sup>32</sup> P	1-Zeiler/ 8,0	Pankreas, Leber, Lunge	3,6
<sup>1</sup> Symbia T2 von Siemens: 2-Zeilen-CT mit 2-Kopf-Gammakamera in einer Gantry; als Radionuklid wurde <sup>99m</sup> Tc verwendet <sup>2</sup> mittlere Entfernung zwischen definierten Punkten in MPS und CTA						

**Tabelle 33:** Vergleich der Fusionsgenauigkeit verschiedener MPS-CTA-Fusionsstudien

Obwohl die vorliegende Arbeit als einzige Studie Datensätze eines sich bewegenden Organs fusionierte, entsprach die Fusionsgenauigkeit jener der anderen Veröffentlichungen. Der Vergleich zeigt, dass die Fusion der vorliegenden Arbeit von hoher Güte ist.

## 4.2. Einzeluntersuchungen

Drittes Studienziel war die Auswertung der Einzeluntersuchungen. Die vorliegende Arbeit ermittelte die Wertigkeit der Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) in der Detektion angiographisch detektierter Koronarstenosen  $\geq 75\%$ . Aufgrund der nicht immer positiven Korrelation von Funktion und Morphologie war dieser Vergleich problematisch, da mit der invasiven Koronarangiographie (iKA) eine morphologische Untersuchung als Referenz zur Bewertung einer funktionellen Untersuchung (MPS) diene [67]. Die iKA detektiert zwar zuverlässig Koronarstenosen, erlaubt aber nicht zwingend eine Aussage über deren funktionelle Bedeutung [36, 69, 70, 154]. Chamuleau und Kollegen konnten zeigen, dass eine morphologisch vergleichbare Stenose bei unterschiedlichen Patienten auch eine unterschiedliche funktionelle Relevanz haben kann (Abbildung 19) [36].



**Abbildung 19:** Zwei unterschiedliche Patienten mit einer 60-prozentigen RCA-Stenose. Trotz vergleichbarer Morphologie ist die Flussreserve der oberen RCA normal (3,1), die der unteren hingegen hochgradig eingeschränkt (1,5). [36]

Wie gut kann also ein funktionelles Verfahren eine morphologische Störung detektieren? Fleischmann und Kollegen veröffentlichten dazu 1998 eine Metaanalyse [49]. Ausgewertet wurden 27 SPECT-Studien mit insgesamt 3237 Patienten, durchgeführt zwischen 1990 und 1997. Bezüglich des Patientenkollektivs war die Metaanalyse durchaus mit der vorliegenden

Arbeit vergleichbar. Das durchschnittliche Alter der Patienten gaben Fleischmann und Kollegen mit 59 Jahren an (vorliegende Arbeit: 63 Jahre), die Prävalenz für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung (KHE) mit 78 % (vorliegende Arbeit: 85 %; definiert als angiographisch detektierte Koronarstenose > 50 %). Nachteil der Metaanalyse war der für die einzelnen Studien unterschiedliche angiographische Grenzwert der Koronarstenosen. Er betrug zwischen 50 und 75 % (vorliegende Arbeit:  $\geq 75$  %). Sensitivität und Spezifität errechneten Fleischmann und Kollegen mit 87 % und 64 %, die vorliegende Arbeit gab 70 % und 80 % an (Tabelle 34).

Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit waren die von Fleischmann und Kollegen untersuchten Studien ohne Gating durchgeführt worden; außerdem wurden die ausgewerteten Studien mit zwei verschiedenen Radionukliden ( $^{201}\text{Tl}$  und  $^{99m}\text{Tc}$ ) durchgeführt. Aufgrund des Umfangs der Metaanalyse und der guten statistischen Auswertung war sie aber durchaus zum Vergleich geeignet. Eine Metaanalyse mit derselben Fragestellung und gated-SPECT-Studien wurde bisher nicht publiziert.

Shelley, Bateman und Kollegen haben aber entsprechende Einzelstudien veröffentlicht [17, 146]. Interessant ist vor allem letztere, da sie zwei Auswertungen enthält; mit  $\geq 50$  % und  $\geq 75$  % als Signifikanzgrenze der iKA (Tabelle 34).

Autor	Patienten (n)	Signifikanzgrenze iKA	Radiopharmakon	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	npW <sup>1</sup> (%)
vorliegende Arbeit	20	$\geq 75$ %	$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI	70	80	73
Fleischmann [49] <sup>2</sup>	3237	$\geq 50$ %, $\geq 70$ %, $\geq 75$ %	$^{201}\text{Tl}$ , $^{99m}\text{Tc}$	87	64	k.A.
Shelley [146]	72	$\geq 50$ %	$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI	94	79	92
Bateman [17]	85	$\geq 50$ %	$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI	81	66	k.A.
		$\geq 75$ %		82	73	k.A.
<sup>1</sup> npW: negativ prädiktiver Wert						
<sup>2</sup> Metaanalyse aus 27 SPECT-Studien mit insgesamt 3237 Patienten						

**Tabelle 34:** MPS in der Detektion von Koronarstenosen im Literaturvergleich

Die geringe Spezifität der MPS in der Detektion von Koronarstenosen (64 % – 80 %) erklären Beller und Kollegen sowie Hachamovic und Kollegen mit dem sogenannten „referral bias“

[21, 64]. Patienten mit einer positiven MPS werden häufig einer iKA zugeführt, was dementsprechend das Aufdecken falsch positiver Befunde begünstigt. Patienten mit einer unauffälligen MPS hingegen bleibt die iKA meist erspart. Dass die Spezifität in der vorliegenden Arbeit etwas höher ausfällt, kann umgekehrt mit der hohen Prävalenz der KHE im untersuchten Patientenkontext erklärt werden. Immerhin 20 der 25 Patienten (80 %) durchliefen mindestens eine iKA, 17 von ihnen (85 %) wiesen eine Koronarstenose > 50 % auf. Die Patienten der Metaanalyse von Fleischmann und Kollegen wiesen zwar eine ähnlich hohe KHE-Prävalenz auf, wurden aber ohne Gating untersucht, was die niedrigere Spezifität von 64 % (in der vorliegenden Arbeit: 80 %) erklärt [21, 49].

Die Sensitivität reichte je nach Studie von 70 % bis 94 %. Der im Literaturvergleich geringere Wert der vorliegenden Arbeit erklärt sich mit der fehlenden Durchführung einer first-pass Radionuklidventrikulographie (fp-RNV). Zwar konnte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion auch mit QGS hinreichend genau beschrieben werden [56]. Bezüglich der Detektion einer Mehrgefäß-KHE hätte die fp-RNV aber hilfreich sein können, vor allem in Anbetracht der hohen Prävalenz der KHE in der vorliegenden Arbeit [26, 59]. Schließlich ist die Sensitivität der MPS aufgrund globaler Signalabschwächung bei Vorliegen einer Mehrgefäß-KHE vermindert [59]. Die hohe Prävalenz der KHE zeigt sich ebenfalls in einer hohen Quote (20 von 25; 80 %) an durchgeführten invasiven Koronarangiographien. So konnte die iKA 3 in der MPS falsch negativ befundene Patienten entdecken. Folge war der mit 73 % für die MPS untypisch geringe negativ prädiktive Wert.

Es zeigte sich, dass die MPS als funktionelles Verfahren natürliche Limitationen in der Detektion morphologischer Befunde aufweist. Solange das Vorliegen einer KHE über angiographisch detektierte Stenosen definiert ist, kann der Goldstandard in der Detektion der KHE folglich nur ein morphologisches Verfahren sein.

Allen verglichenen Studien war gemeinsam, dass die Auswertung auf Basis der Koronararterien beruhte. Daher kann bei vordergründig positiver Korrelation die MPS einen Perfusionsdefekt aufzeigen, der durch eine andere als die iKA detektierte Stenose verursacht wird. Auch kann bei anatomischen Anomalien ein detektierter Perfusionsdefekt der falschen Koronararterie zugeordnet werden. Eine Befundung auf Basis einzelner Koronarsegmente, vergleichbar der CTA oder der iKA, ist aufgrund unzureichender räumlicher Auflösung trotz Tomographie nicht möglich. Abhilfe könnte eine Fusion von MPS und einer morphologischen Untersuchung schaffen; Faber und Kollegen haben über diese Fragestellung schon publiziert; sie kombinierten die MPS mit der iKA [48]. Die lange Untersuchungsdauer ist ein weiterer Nachteil der MPS. Das in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Belastungs- und Ruhe-

Protokoll erstreckte sich über knapp 5 Stunden. Das limitiert den Einsatz der MPS bei akuten Beschwerden. Zudem kann nicht, wie bei der iKA, ein auffälliger Befund in selber Sitzung therapiert werden.

Andererseits bietet die MPS eine Reihe von Stärken. Bezüglich der Detektion hämodynamisch relevanter Stenosen ist sie anderen funktionellen Verfahren wie dem Belastungs-EKG oder der Stress-Echokardiographie mindestens gleichwertig [21, 24, 135]. Vor allem der hohe negativ prädiktive Wert macht die MPS, unabhängig der Vortestwahrscheinlichkeit einzelner Patienten, zu einer Untersuchung, die die Kosten für Diagnose und follow-up (vermeintlicher) KHE-Patienten um bis zu 41 % reduzieren könnte [21]. Voraussetzung wäre der konsequente Einsatz der MPS anstelle der iKA in der first-line-Diagnostik, wie er heute schon in den USA Realität ist [57, 96]. Die aktuelle Studienlage rechtfertigt die Anwendung der MPS in der KHE-Diagnostik als „gate keeper“ mit höchstem prädiktiven Wert [2, 21, 78, 171].

Anders als die MPS kann die CTA als morphologische Untersuchung im Vergleich zur iKA eine hohe Übereinstimmung in der Detektion und Quantifizierung von Koronarstenosen erreichen; für Sensitivität und Spezifität wurden Werte von 78 % bis 95 % bzw. 78 % bis 98 % publiziert (Tabelle 35). Eine von Hamon und Kollegen 2006 veröffentlichte Metaanalyse fasste 27 Studien mit insgesamt 1895 Patienten zusammen, die die CTA ( $\geq 16$  Zeilen-Detektoren) in der Detektion von Koronarstenosen mit der iKA als Goldstandard verglichen. Insgesamt wurden 22.798 Koronarsegmente ausgewertet. Sensitivität und Spezifität errechneten sie, bezogen auf einzelne Koronarsegmente, mit 81 % und 93 %. Positiv und negativ prädiktiver Wert erreichten 68 % und 97 % [71].

Mit 36 % und 59 % lagen Sensitivität und positiv prädiktiver Wert der vorliegenden Arbeit deutlich unterhalb den Ergebnissen vergleichbarer Studien. Spezifität und negativ prädiktiver Wert hingegen erreichten mit 97 % und 92 % mit ähnlichen Publikationen vergleichbare Ergebnisse.

Autor	Patienten (n)	Kollimation (mm)	Gantryrotation (ms)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	ppW <sup>1</sup> (%)	npW <sup>1</sup> (%)
vorliegende Arbeit	20	12 x 0,750	420	36	97	59	92
Hamon [71] <sup>2</sup>	1895			81	93	68	97
Nieman [115]	59	12 x 0,750	420	95	86	80	97
Ropers [136]	77	12 x 0,750	420	85	78	81	82
Martuscelli [105]	64	16 x 0,625	500	78	k.A.	k.A.	k.A.
Morgan- Hughes [109]	57	16 x 0,625	500	83	97	80	97
Mollet [108]	51	16 x 0,750	375	95	98	87	99
Küttner [93]	124	16 x 0,750	375	85	98	91	96
Schujif [141]	45	16 x 0,750	420	85	89	71	95
<sup>1</sup> ppW: positiv prädiktiver Wert; npW: negativ prädiktiver Wert							
<sup>2</sup> Metaanalyse aus 27 ≥ 16-Zeilen-CTA-Studien							

**Tabelle 35:** Detektion von Koronarstenosen mittels 16-Zeilen-CTA im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie im Literaturvergleich. Die Ergebnisse sind Segment-basiert [3]

Gemeinsame Ausschlusskriterien der in Tabelle 35 dargestellten Studien waren das Vorliegen einer Jod-Allergie, instabile Angina-pectoris-Beschwerden, Niereninsuffizienz und Arrhythmien. Nieman, Martuscelli, Morgan-Hughes, Mollet und Kollegen schlossen darüber hinaus noch Bypass-Patienten aus, Martuscelli, Mollet und Kollegen sogar Patienten mit PTCA in der Vorgeschichte [105, 108, 109, 115]. Des weiteren wurden bei Morgan-Hughes und Kollegen Patienten mit einem Ruhepuls > 65/min und einem Alter < 50 Jahre, bei Garcia und Kollegen Patienten mit einem Agatston-Score > 600 ausgeschlossen [54, 109]. Dabei ist bewiesen, dass gerade Patienten mit hohem Agatston-Score auch eine hohe Prävalenz für das

Vorliegen einer obstruktiven KHE aufweisen [18]. Die teils vielfältigen Ausschlusskriterien anderer Publikationen mögen eine Erklärung für die deutlich schlechtere Treffsicherheit der CTA in der vorliegenden Studie sein.

Ging es an die praktische Durchführung, scheiterte sie manchmal an ganz banalen Problemen; einige Patienten schafften gar nicht die nötige Atempause von rund 20 Sekunden oder verstanden die Atemkommandos nicht [93, 105].

So unterschiedlich die Studien ihre Patienten selektierten, so verschieden waren nach der CT-Aufnahme die Kriterien zur Auswertung der Koronarsegmente. Nieman, Mollet und Kollegen sowie die vorliegende Arbeit werteten alle aufgenommenen Koronarsegmente unabhängig ihrer Darstellbarkeit aus [108, 115]. Küttner und Kollegen schlossen gestentete Koronarsegmente von der Auswertung aus [93]. Die meisten anderen in Tabelle 35 aufgeführten Studien machten zwei Befundungen. Die erste über alle, die zweite nur über gut darstellbare Koronarsegmente [54]. Manche Publikationen werteten ausschließlich alle befundbaren Koronarsegmente aus. Da dieses Vorgehen zwar gute Ergebnisse bietet, die Anwendung in der Praxis aber nur eingeschränkt widerspiegelt, wurden diese Studien nicht in Tabelle 35 aufgeführt [7, 74].

Aber warum lagen Sensitivität und positiv prädiktiver Wert der vorliegenden Arbeit unter den Ergebnissen ähnlicher Studien? Der Anteil auswertbarer Koronarsegmente war in der vorliegenden Arbeit am geringsten (Tabelle 36). Aufgrund vergleichbarer CT-Protokolle und erfahrener Auswerter ist die Ursache am ehesten in der Zusammensetzung der Patientenkollektive zu suchen. Die vorliegende Arbeit machte keine über die allgemeinen Ausschlusskriterien hinausgehenden Einschränkungen bezüglich der Aufnahme von Patienten in die Studie. Folglich beinhaltete sie viele Patienten mit schwerer KHE. 3 der 25 Patienten waren Bypass-operiert, weitere 9 hatten eine iKA mit Stenting in der Vorgeschichte. Eine ähnliche Zusammensetzung des Patientenkollektivs wiesen nur die Studien von Küttner und Kollegen (insgesamt 124 Patienten; 13 Patienten mit Bypass und 14 Patienten mit Stents) auf [93, 141]. Leider machten sie keine Aussagen über den Anteil ihrer Patienten mit Ein-, oder Mehrgefäß-KHE. Zudem schlossen sie, im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, alle gestenteten Segmente von der Auswertung aus. Die hohe Prävalenz der KHE im Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit lässt auf eine ausgeprägtere Gefäßverkalkung schließen. Sie ist einerseits eine häufige Ursache für die Überschätzung detektierter Gefäßstenosen mit der Folge vermehrt falsch positiver Befunde [53]. Andererseits konnten Küttner und Kollegen zeigen, dass die CTA bei Patienten mit bekannter KHE erhebliche Einschränkungen bezüglich der Bildqualität und damit auch der Sensitivität aufweist [95].

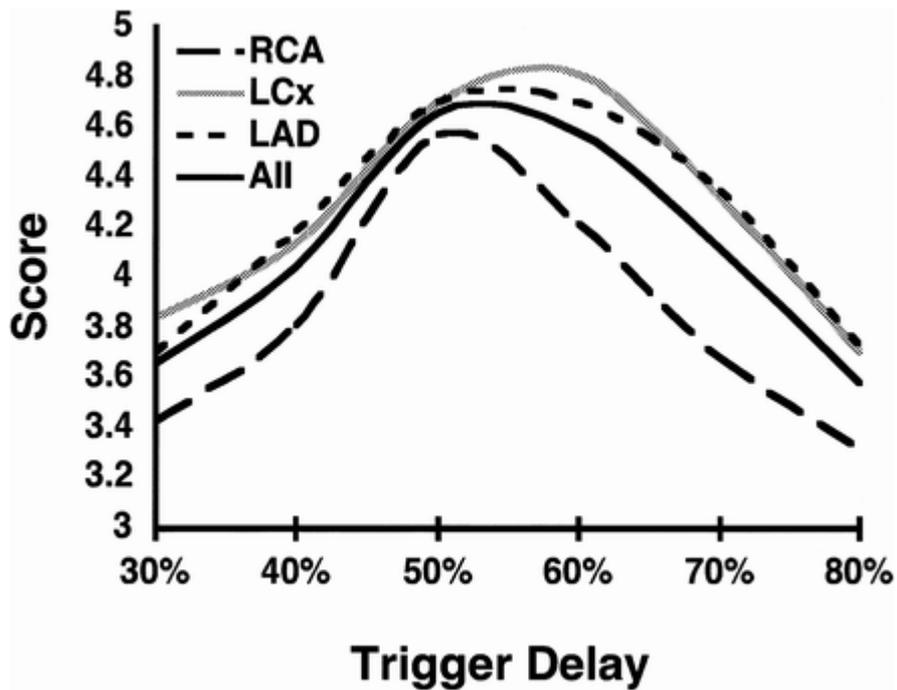
Studie	Anteil der KHE-Patienten <sup>1</sup>	auswertbare Koronarsegmente
vorliegende Arbeit	85,0 % (17/20)	69,1 %
Ropers [136]	53,2 % (41/77)	87,7 %
Martuscelli [105]	70,5 % (43/61)	84,1 %
Morgan-Hughes [109]	56,1 % (32/57)	86,7 %
Küttner [93]	k.A.	79,4 %
Schuijf [141]	k.A.	94,0 %
Hoffmann [74]	56,3 % (58/103)	93,6 %
Achenbach [7]	54,0 % (27/50)	95,8 %

<sup>1</sup> Patienten mit in der iKA detektierter Ein- oder Mehrgefäß-KHE

**Tabelle 36:** Anteil der KHE-Patienten sowie der auswertbaren Koronarsegmente in 16-Zeilen-CTA-Studien

Weitere mögliche Ursachen für die geringe Sensitivität liegen im Studienprotokoll und im CT-Scanner. Sowohl die vorliegende Arbeit wie auch die Studie von Nieman und Kollegen scannten nur mit den inneren 12 Detektorzeilen [115]. Neuere Scanprotokolle erlaubten die Verwendung aller 16 Zeilen und damit eine optimale Ausnutzung der Hardware [108]. Weiterhin wurde die Gantry bezüglich Rotation und Kollimation technisch weiterentwickelt und ermöglicht damit eine bessere räumliche und zeitliche Auflösung im Vergleich zu den ersten 16-Zeilen-Computertomographen [93, 108]. Gantryrotation und Kollimation sind daher zur Veranschaulichung in Tabelle 35 angegeben.

Möglicherweise hatte auch die in der vorliegenden Arbeit angewandte Spannungsmodulation negativen Einfluss auf Bildqualität und diagnostischen Gütekriterien. Jakobs und Kollegen konnten einen solchen negativen Einfluss nicht sicher ausschließen, als sie das Verfahren 2002 vorstellten [82]. Die Röhrenspannung in der Systole abzusenken mag die Strahlenbelastung der Patienten um etwa 50 % vermindern, birgt aber auch Nachteile. Hong und Kollegen konnten zeigen, dass das optimale RR-Intervall nicht für jede Koronararterie identisch ist (Abbildung 20) [75]. Je größer der in der CT aufgenommene Bereich innerhalb des Herzzyklus, desto besser ist folglich die Befundbarkeit, aber desto stärker ist auch die Strahlenbelastung. Umgekehrt ist bei zu eng gewähltem Aufnahmekorridor ein Verlust an Bildschärfe nicht zu vermeiden [8].



**Abbildung 20:** Abbildungsschärfe einzelner Koronararterien in Abhängigkeit vom RR-Intervall [75]

Definitive Aussagen dazu sind schwer zu machen; sie erforderten Doppeluntersuchungen mit unnötiger Strahlenexposition. Neuere Studienergebnisse deuten aber selbst für den 64-Zeilen-CT auf einen modulations-bedingten Verlust an diagnostischer Güte hin [157].

Abada und Kollegen konnten hingegen zeigen, dass mittels angepasster Software trotz besserer räumlicher Auflösung aufgrund zunehmender Anzahl von Detektoren die Strahlenbelastung bei gleichbleibender Bildqualität sogar weiter reduziert werden kann [1]. Erreicht wurde die Reduktion durch zusätzliche patientenabhängige Spannungsmodulation. Davon profitierten allerdings vor allem schlanke Patienten [1]. In der praktischen Anwendung konnte sich die EKG-getriggerte Spannungsmodulation noch nicht vollständig durchsetzen. Von den in Tabelle 35 aufgelisteten Studien wurde sie, neben der vorliegenden Arbeit, nur von Nieman, Küttner und Kollegen angewandt.

Weiterhin sollte die vorliegende Arbeit klären, welche diagnostische Güte die CTA in der Detektion hämodynamisch relevanter Stenosen hat. Dazu diente die MPS als Goldstandard. Die Signifikanzgröße der CTA wurde in der vorliegenden Arbeit mit > 50 % gewählt, um die Vergleichbarkeit mit bisher zu dieser Fragestellung erschienen Publikationen zu gewährleisten. Die CTA zeigte eine Sensitivität von 58 % und eine Spezifität von 91 %. Positiv und negativ prädiktiver Wert errechneten sich mit 47 % und 94 %, die Treffsicherheit mit 87 %. Berechnete man den positiv prädiktiven Wert ausschließlich für die Detektion reversibler Perfusionsdefekte, ergab sich ein ungenügender Wert von nur 29 %. In der CTA

detektierte Stenosen > 50 % sollten somit vor einem invasiven Eingriff unbedingt bezüglich ihrer hämodynamischen Relevanz abgeklärt werden.

Tabelle 37 vergleicht verschiedene Studien bezüglich der Gütekriterien der CTA in der Detektion hämodynamisch relevanter Koronarstenosen. Dabei zeigten die Daten von Gaemperli und Kollegen, dass eine von 50 % auf 75 % erhöhte Signifikanzgrenze der CTA mit einem Verlust an Sensitivität (81 % → 76 %) einhergeht, aber deutlich verbesserte Ergebnisse für Spezifität (89 % → 95 %) und positiv prädiktiven Wert (30 % → 50 %) ergab [51, 142]. Angelehnt an den Titel der entsprechenden Studie von Hacker und Kollegen kann das Fazit trotzdem nur lauten: Aufgrund des eingeschränkten positiv prädiktiven Wertes ist die CTA nicht in der Lage, die funktionelle Relevanz einer Stenose sicher zu bestimmen [68].

Autor	Patienten (n)	Signifikanzgrenze CTA	Kollimation (mm)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	ppW <sup>1</sup> (%)	npW <sup>1</sup> (%)
vorliegende Arbeit	25	> 50 %	12 x 0,75	58	91	47	94
Hacker [67]	25	> 50 %	12 x 0,75	73	90	47	96
Schuijf [142]	114	≥ 50 %	16 x 0,5 64 x 0,5 32 x 2 x 0,6	41	87	39	88
Hacker [68]	38	≥ 50 %	64 x 0,6	77	84	54	94
Gaemperli [52]	100	≥ 50 %	64 x 0,625	81	89	30	99
		≥ 75 %		76	95	50	99

<sup>1</sup> ppW: positiv prädiktiver Wert; npW: negativ prädiktiver Wert

**Tabelle 37:** CTA in der Detektion hämodynamisch relevanter Koronarstenosen. Literaturvergleich, bezogen auf reversible und irreversible Perfusionsdefekte; Gefäß-basiert

Neben der Darstellung ihrer diagnostischen Güte gehört zu einer umfassenden Diskussion auch das Aufzeigen prinzipieller Nachteile und aktueller technischer Möglichkeiten. Dazu zählt, dass jede CTA, MPS oder iKA mit einer Strahlenbelastung für den Patienten verbunden ist. Die Indikation für jene Untersuchungen sollte daher sorgsam gestellt werden.

Weiterhin gilt es zu berücksichtigen, dass auch die neuesten CT-Scanner mehrere Herzzyklen zur Aufnahme benötigen, folglich bedarf es einer weitgehend stabilen Herzfrequenz und der Fähigkeit des Patienten, während der Aufnahme die Luft anzuhalten [53]. Mao und Kollegen

zeigten, dass in den ersten 6 Sekunden des Luftanhaltens die Herzfrequenz um durchschnittlich  $> 5$  Schläge/min abnimmt [104]. Problematisch bleibt, trotz erster ermutigender Ergebnisse, die Darstellung von Bypässen und Nativ-Gefäßen bei Bypass-Patienten [4, 93]. Dagegen gehört schlechte Bildqualität aufgrund zu hoher Herzfrequenzen oder übermäßigem Koronarkalk dank besserer räumlicher und zeitlicher Auflösung des 64-Zeilen-CT weitgehend der Vergangenheit an [25, 102, 133]. Auch bezüglich der Detektion von in-Stent-Stenosen gibt es erste, vielversprechende Ergebnisse. Oncel und Kollegen untersuchten 30 Patienten mittels 64-Zeilen-CTA auf das Vorliegen von in-Stent-Stenosen und kamen bezüglich Sensitivität und Spezifität auf Werte von 89 % und 95 %; die CTA konnte alle 9 verschlossenen Stents detektieren [127].

Nicht ganz ausgeschlossen ist hingegen bei einer Segment-basierten Auswertung, dass bei oberflächlich positiver Korrelation von CTA und invasiver Koronarangiographie beide Untersuchungen eine unterschiedliche Stenose des gleichen Koronarsegments beschreiben.

Gerade wegen noch immer bestehender Limitationen wird intensiv an der Weiterentwicklung der CTA geforscht. Neben verbesserter Software (z.B. intelligente EKG-Triggerung, Segmentierungs- und Fusionssoftware) wird auch die Hardware, also der CT-Scanner, ständig weiterentwickelt (Kapitel 4.3.). Damit ist die Computertomographie dabei, sich als gleichwertige, nicht-invasive Untersuchungsmethode neben der invasiven diagnostischen Koronarangiographie zu etablieren [25, 53]. Welche der beiden Untersuchungen in der Praxis angewandt werden wird, hängt neben der Verfügbarkeit der Geräte von Klinik, Vortestwahrscheinlichkeit und Vorgeschichte (Stentings, Bypass-Operationen) des jeweiligen Patienten ab [4]. Trotz aller Euphorie über die rasante Weiterentwicklung der CTA sollten zwei Aspekte nicht unerwähnt bleiben. Im Gegensatz zur invasiven Koronarangiographie besteht nicht die Möglichkeit zur sofortigen Intervention; außerdem läßt auch die genaueste Morphologie keine hinreichend exakte Aussage über die Funktion des Myokards zu [4, 36, 67, 142].

Die iKA ist nicht nur der Goldstandard in der Diagnostik der KHE, sondern auch, von speziellen Indikationen für die Lysetherapie abgesehen, in der Therapie des akuten Myokardinfarktes [12, 44, 69, 70]. Steg und Kollegen zeigten die Bedeutung einer möglichst schnellen Koronarintervention nach Myokardinfarkt für das spätere Überleben auf. Mit jedem 30-Minuten-Intervall ohne Revaskularisierung steigt die 1-Jahres-Mortalität um 7,5 % [154]. Daher sollten Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Verdacht auf Myokardinfarkt so schnell wie möglich einer Intervention, gegebenenfalls auch einer Lysetherapie zugeführt

werden (Kapitel 1.1.3.1.) [69]. Folglich ist das Vorliegen eines STEMI Ausschlusskriterium sowohl für die MPS wie auch für die CTA. Hier zeigt sich der Vorteil einer Untersuchungsmodalität, die in selber Sitzung um eine Therapie erweitert werden kann. Dabei sei angemerkt, dass nur bei etwa 25 % aller Patienten mit akutem Koronarsyndrom ein Gefäßverschluss in der iKA vorliegt [61, 172]. Die hohe diagnostische Güte der iKA beruht auf einer zeitlichen (5 ms) und räumlichen (0,2 mm) Auflösung, die selbst modernste CT-Scanner nicht erreichen (Tabelle 4, Kapitel 1.3.2., S. 30) [18].

Eine Laevokardiographie wurde routinemäßig bei allen Patienten zu Beginn der Untersuchung durchgeführt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion hat wichtige prognostische Bedeutung, für die Korrelation mit MPS und CTA wurde aber allein der Koronarbefund ausgewertet [56]. Interessanter für die Diagnostik der KHE ist eine weitere Zusatzuntersuchung, die im Rahmen der iKA begleitend durchgeführt werden kann, der intravaskuläre Ultraschall (IVUS). Dabei handelt es sich um eine Ultraschallsonde, die über einen arteriellen Zugang (meist Arteria femoralis) eingeführt und retrograd bis in die Koronararterien vorgeschoben wird. Der IVUS steht im Mittelpunkt intensiver Forschung. Baldewing und Kollegen konnten zeigen, dass die IVUS-Elastographie das Potential hat, Vulnerabilität und Zusammensetzung atherosklerotischer Plaques zu erkennen [15]. Unter verschiedenen Kompressionszuständen der Koronargefäßwand, erzeugt durch die Blutdruckschwankungen innerhalb des Herzzyklus, werden hochfrequente Ultraschallbilder aufgenommen und mittels komplexer Algorithmen ausgewertet. Folgt auf eine Region mit hohem Gewebswiderstand am Endothel eine mit niedrigem Widerstand, dann hat man mit einer Sensitivität und Spezifität von 92 % einen vulnerablen Plaque detektiert [15, 34]. Ziel der Forschung ist, vergleichbar der CTA, die Bestimmung des koronaren Gefäßstatus über die alleinige Beurteilung des Lumens hinaus [139]. Die Bedeutung der Detektion vulnerabler Plaques für Prognose und Therapie des Patienten ist gewaltig und wurde vielfach in der Literatur beschrieben [40, 91, 107, 112, 166]. Einschränkend bleibt zu erwähnen, dass sich der IVUS aufgrund des hohen Aufwandes (zweiter arterieller Zugang) und der zusätzlichen Kosten bisher nicht durchsetzen konnte [139]. 2004 wurde er nur 2906 mal durchgeführt, das entsprach einer Quote von 0,41 % aller durchgeführten iKA [164].

Trotz der unbestrittenen diagnostischen wie therapeutischen Güte der iKA findet eine intensive Suche nach Alternativen in der Diagnostik der KHE statt [5, 53]. Die Gründe dafür sind vielschichtig und reichen von ökonomischen Erwägungen über die mit der Untersuchung verbundenen Belastung für die Patienten bis hin zu einer nicht unbedeutenden Rate auch schwerer Komplikationen [5, 130, 164, 172].

Chamuleau und Kollegen zeigten, dass der Grad einer Stenose nicht automatisch mit der hämodynamischen Relevanz korreliert (Abbildung 19, Kapitel 4.2., S. 76) [36]. Ursächlich könnten eine unterschiedlich schnelle Entstehung der Stenose (Bildung von Umgehungskreisläufen) oder eine individuell verschiedene Koronarreserve sein. Libby und Kollegen wiesen weiterhin nach, dass der Stenosegrad einer Läsion nicht unbedingt mit den klinischen Beschwerden eines Patienten korrelieren muss [103, 139]. Zudem sei auf die Krankenhausmortalitätsrate hingewiesen, die für die rein diagnostische iKA bei 0,45 % liegt [172]. Hochgerechnet auf alle diagnostischen iKA bedeutet das 2082 gestorbene Patienten im Jahr 2004, wohl gemerkt für die rein diagnostische iKA. Als weiterer Nachteil der iKA gelten die hohen Kosten. Picano und Kollegen verglichen in einer 2005 erschienenen Studie die Kosten verschiedener Untersuchungen der KHE-Diagnostik und kamen zu dem Ergebnis, dass eine iKA (allerdings für linkes und rechtes Herz) 6 – 7 mal teurer ist als eine MPS oder CTA [130]. Und das in Anbetracht rapide steigender Anwendungshäufigkeit und ständiger Debatten um Finanzierungslücken im Gesundheitssystem. Die Strahlenbelastung der rein diagnostischen iKA liegt mit 5,6 mSv zwischen jener der CTA (4,3 mSv) und der MPS (8,5 mSv) (Tabelle 38, Kapitel 4.3.) [23, 83, 140]. Weiterhin wird die iKA von vielen Patienten in Durchführung und Nachsorge als unangenehm empfunden. Weiterer Nachteil ist die mangelnde Fähigkeit, Plaques zu erkennen und zu beurteilen. In diesem, für Therapie und Risikostratifizierung wichtigem Punkt, zeigt die CTA enorme Fortschritte, welche die iKA aufgrund der nur seltenen Anwendung des IVUS nicht vorweisen kann [9, 100, 101, 116].

### 4.3. Limitationen und Ausblick

Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführte Kombination von Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) und 16-Zeilen-Multidetektor-Computertomographie-Angiographie (CTA) war mit einigen Problemen behaftet. Es konnten nur Daten von Patienten ausgewertet werden, die zufällig beide Untersuchungen durchliefen. Folgen waren ein langer Untersuchungszeitraum (Februar 2002 bis August 2004) und ein ebenfalls langer Abstand zwischen den einzelnen Untersuchungen; zwischen MPS und CTA vergingen im Durchschnitt  $51 \pm 90,8$  Tage. Auch die Anzahl der Patienten war, verglichen mit anderen Studien, mit 25 vergleichsweise gering.

Aufgrund der retrospektiven Auswertung konnte das Timing der Aufnahmen nicht mehr beeinflusst werden. Das Gating der MPS ermöglichte zwar eine annähernde Korrelation beider Untersuchungen bezüglich des Aufnahmezeitraumes innerhalb des Herzzyklus, eine exakte Korrelation hätte nur ein prospektiver Ansatz bieten können. Neben der zeitlichen stellte auch die räumliche Übereinstimmung eine große Herausforderung dar. Die CTA ermöglicht eine exakte räumliche Zuordnung einer detektierten Stenose zum jeweiligen Abschnitt der betroffenen Koronararterie. Die Zuordnung von Stenose zu Perfusionsdefekt, dargestellt in Abbildung 17 (Kapitel 3.6.4., S. 70), konnte aber erst die Bildfusion bieten [18]. Diese Arbeit definierte, analog vergleichbarer Studien, die koronare Herzerkrankung (KHE) über das Vorliegen angiographisch detektierter Koronarstenosen  $> 50\%$ . Daran gemessen zeigte sich, dass die alleinige Kombination zweier Untersuchungen in „side-by-side“-Befundung nicht zwangsläufig zusätzliche Informationen ergibt [98].

Die Fusion hingegen konnte hämodynamisch relevanten Perfusionsdefekten eine bestimmte Stenose zuordnen und hätte damit eine entscheidende Hilfe für anschließende Koronarinterventionen geben können. Des Weiteren erhöht sich die Treffsicherheit der MPS durch Erkennung von Normvarianten bzw. Koronaranomalien, Hauptstammstenosen oder Dreigefäß-KHE („balancierte Ischämie“) in der CTA.

Aber auch die Fusion zeigt Limitationen auf. Die Voxel-Q-Workstation erlaubte keine nicht-lineare Registrierung, wie sie mittlerweile Stand der Technik ist [149]. Auch das Fehlen eines automatischen Fusionsmodus machte sich nachteilig bemerkbar, vor allem in dem für die Segmentierung benötigten Zeitaufwand (ca. 2 h pro CTA-Befund). Das Herz als sich ständig bewegendes Organ stellte eine besondere Herausforderung dar; die Fusionsungenauigkeit betrug im Mittel 5,0 mm (7,3 %) und erreichte damit das Qualitätsniveau anderer

Fusionsstudien, die an ruhenden Organen durchgeführt worden waren (Kapitel 3.6.4. und 4.1.).

Mittlerweile am Markt erhältliche SPECT-CT-Hybridscanner lassen eine noch höhere Fusionsgenauigkeit erwarten, bedürfen dafür aber in anderen Bereichen noch der Verbesserung [113, 119].



**Abbildung 21:** SPECT-CT-Hybridscanner „Symbia“ von Siemens [147]

Symbia, der Hybridscanner von Siemens, detektiert maximal 6 Zeilen pro Rotation (Abbildung 21). Gerade für die kardiale Bildgebung wären mindestens 16-Zeilen erforderlich (Kapitel 1.3.2.). Auch stellt sich die Frage nach den Kosten für die Durchführung eines Hybridscans. Immerhin ist der hohe finanzielle Aufwand des Herzkatheters einer seiner schwerwiegendsten Kritikpunkte [21, 130]. Und wird bei Anwendung am Patienten auch immer die Notwendigkeit für MPS und CTA hinterfragt? Erste Ergebnisse der PET-CT-Hybridbildgebung zeigen, dass die Strahlenbelastung eines Hybridscans mindestens so hoch ist wie die Summe der Einzeluntersuchungen (vgl. Tabelle 38) [31]. Zudem sollte auch der Hybridscanner eine getrennte Befundung der Einzeluntersuchungen zulassen.

Studie	Untersuchung	effektive Strahlendosis (mSv)
Schnell-Inderst [140]	MPS	8,5
Jakobs [83]	CTA	4,3
Betsou [23]	iKA	5,6 (9,3) <sup>1</sup>
<sup>1</sup> diagnostische (therapeutische) iKA		

**Tabelle 38:** Vergleich verschiedener Untersuchungen bezüglich ihrer effektiven Strahlendosis

Trotz einiger offener Fragen bietet der SPECT-CT-Hybridscanner viele Vorteile im Vergleich zu den Einzeluntersuchungen. Die Aufnahme von MPS und CTA erfolgt direkt hintereinander; eine optimale räumliche und zeitliche Abstimmung beider Untersuchungen ist damit möglich. Zudem erlauben heutige SPECT-CT-Hybridscanner auch die Durchführung der Einzeluntersuchungen, ein wichtiger Aspekt in Hinblick auf die Auslastung und damit finanzielle Amortisation des Gerätes. Nömayr und Kollegen veröffentlichten 2006 die erste Studie zur Fusionsgenauigkeit eines SPECT-CT-Hybridscanners. Mittels automatischer Fusionssoftware ermittelten sie eine durchschnittliche Abweichung von 1,0 mm, und das mit einem Zweizeilen-CT. Allerdings untersuchten sie mit der Wirbelsäule ein im Gegensatz zum Herzen ruhendes Organ [119]. Gerade der Trend der SPECT zur Mikrodetektion erfordert extreme Fusionsgenauigkeit zur Allokation detektierter Befunde, er könnte den Bedarf für Hybridscanner noch weiter erhöhen.

Neben der deutlich höheren Fusionsgenauigkeit hat der Hybridscanner noch weitere Vorteile zu bieten. Die CT-Daten können zur Berechnung der SPECT-Schwächungskorrektur verwendet werden [18, 85, 155, 163]. Umgekehrt profitiert die CTA: nicht befundbare Koronarsegmente sind bei unauffälliger MPS aufgrund ihres hohen negativ prädiktiven Wertes praktisch bedeutungslos, kritische Stenosen könnten um ihre hämodynamische Relevanz erweitert werden. Schließlich beträgt der positiv prädiktive Wert der CTA allein,

bezogen auf die Detektion hämodynamisch relevanter Stenosen, unzureichende 47 % (Kapitel 3.5.2.).

Auch die weiterentwickelte Software wird ihren Beitrag zum Erfolg des Hybridscanners leisten. Auf die nicht-lineare Bildfusion kann auch weiterhin nicht verzichtet werden. Der CT-Scan erfolgt in tiefer Inspiration, die Aufnahme der MPS hingegen, aufgrund ihrer langen Dauer, in normaler Atmung [18]. Die lineare Bildfusion war früher sehr arbeitsintensiv und führte zu ausgeprägter Untersucherabhängigkeit. Auch aufwändiges manuelles Segmentieren, in der vorliegenden Arbeit noch der zeitintensivste Schritt der Bildfusion, entfällt dank neuester CT-Software (z.B. Syngo Circulation der 2. Generation von Siemens) [124].

Natürlich profitiert der Hybridscanner nicht nur von den prinzipiellen, oben geschilderten Vorteilen einer gemeinsamen Bildakquisition, sondern auch von der ständigen Weiterentwicklung beider Einzeluntersuchungen. So zeigt die MPS mehrere große Trends auf, die ihren Stellenwert in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung noch deutlich steigern werden. Der wichtigste besteht in der Entwicklung spezieller Radiopharmaka für neue zu markierende Ziele. Im Jahr 2000 stellten Beller und Kollegen fest, dass das ideale Radiopharmakon noch nicht gefunden worden sei [21]. Das ideale Radiopharmakon sollte durch bessere räumliche Auflösung die Detektion „kritischer Stenosen“ zwischen 40 % und 75 % erleichtern. Weiterhin sollte die Aufnahme in das Myokard sowohl unter Belastung wie unter Ruhe über einen möglichst weiten Bereich proportional zum Blutfluß sein [21]. Ein weiterer Ansatz der Entwicklung geht in den Bereich der Pathophysiologie und verfolgt das Ziel, Teile der atherosklerotisch veränderten Gefäßwand, z.B. glatte Muskelzellen, Makrophagen oder LDL-Cholesterin, darzustellen. Ziel ist, analog der aktuellen Entwicklung in der CTA, die Detektion vulnerabler Plaques [171]. Geschehen soll dies mit spezifisch radiomarkierten Antikörpern [45, 46, 161]. Der zweite Trend wird, bedingt durch die Abbildung immer kleinerer Ziele, die Entwicklung von Fusionsgeräten sein, damit funktionelle Befunde ihrem morphologischen Korrelat zugeführt werden können [171]. In Form von PET-CT, und seit 2005 auch SPECT-CT, hat dieser Ansatz schon Einzug in die Klinik gehalten. Für die Forschung bedeutet dieser Trend, dass man zunehmend mit kleinen Tieren wie Mäusen und Ratten experimentieren wird [171]. Der dritte Trend entwickelt sich parallel zur Gentherapie, also dem Einschleusen genetischer Informationen in den Zellkern. Hat man das therapeutische Gen in die genetische Struktur der Zielzelle eingebracht, wird die Bildung der entsprechenden RNA zur Kontrolle des Therapieerfolges genutzt. Sie soll radioaktiv markiert und dann dargestellt werden [21, 171]. Auch wenn die MPS mit gated-SPECT und  $^{99m}\text{Tc}$ -Tracern heute schon ein breites Spektrum verschiedener Indikationen

aufweist; die neuen Trends zeigen unmissverständlich, dass die MPS auch nach über 30 Jahren klinischer Anwendung viel Potential besitzt.

Gleiches gilt auch für die CTA, die sich mit der Einführung des 16-Zeilen-Scanners endgültig in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung etablieren konnte [4]. Hohen Stellenwert hat sie vor allem bei Patienten mit geringer oder mittlerer Vortestwahrscheinlichkeit und neuerdings auch als „gate keeper“ vor invasiven Eingriffen [4, 19, 71]. Kurz nach der Präsentation des 64-Zeilen-CT stellte Siemens auf einem Kongress der RSNA (Radiological Society of North America) 2004 eine visionäre Studie vor. Danach hat der Computertomograph der Zukunft mehrere Röntgenquellen, die jeweils separate Strahlenfächer generieren. Die Rohdaten werden über mehrere unterschiedlich angeordnete Detektoren gewonnen [122].

Derzeit finden zwei unterschiedliche Entwicklungen Eingang in die klinische Diagnostik. Der so genannte „dual-source CT“ basiert auf der vorgestellten Studie und ist seit 2006 im Klinikum Großhadern im Einsatz. Jeweils zwei Röhren und Detektoren in 90 Grad Abstand zueinander sind in einer Gantry gekoppelt (Tabelle 4, S.30) [123]. Zweite Entwicklung ist die weitere Erhöhung der Anzahl der Detektorzeilen. So wird voraussichtlich im Jahr 2008 ein 128-Zeilen-CT im Klinikum Großhadern installiert werden.

Der Fokus bei Befundung von CT-Aufnahmen liegt heute noch vorrangig auf der Beurteilung der Gefäßlumina. Zukünftig können, dank verbesserter Bildqualität und entsprechender Software, zunehmend auch nicht-stenosierende Plaques beurteilt werden, unabhängig ihrer Morphologie [9, 53, 100, 101, 116, 118, 124]. In Kenntnis der Entstehung der koronaren Herzerkrankung und ihrer erst späten klinischen Manifestation könnte die Detektion vulnerabler Plaques zu einer deutlich verbesserten Risikostratifizierung und individuelleren Therapie des einzelnen Patienten führen (Kapitel 1.1.1.) [91].

Mit MPS und CTA stehen zwei nicht-invasive Untersuchungen zur Verfügung, die sich einerseits in der kardialen Bildgebung etablieren konnten, andererseits noch großes diagnostisches Potential versprechen. Werden sie sinnvoll miteinander kombiniert, könnte der daraus entstehende SPECT-CT-Hybridscanner schon in naher Zukunft den diagnostischen Herzkatheter ablösen.

## **5. Zusammenfassung**

Die Myokard-Perfusions-Szintigraphie (MPS) gilt als Referenzstandard in der Bestimmung der hämodynamischen Relevanz von Koronarstenosen. Aufgrund ihres exzellenten negativ prädiktiven Wertes besitzt sie einen hohen Stellenwert in der Ausschlussdiagnostik der koronaren Herzerkrankung (KHE) und dient somit als „gate keeper“ vor einer elektiven Koronarintervention. Der Stellenwert der Multidetektor-Computertomographie-Angiographie (CTA) in der kardialen Bildgebung ist noch Gegenstand intensiver Forschung. Moderne CT-Scanner mit mindestens 16 Detektorzeilen und ständig verbesserte Software ermöglichen mittlerweile ein qualitativ hochwertiges nicht-invasives Koronarangiogramm. Seit Einführung des 64-Zeilen-CT erlaubt die CTA darüber hinaus Aussagen zu Morphologie der Gefäßwand und histologischer Zusammensetzung eventuell vorhandener atherosklerotischer Plaques. Die enorme Bedeutung vor allem der vulnerablen Plaques für Diagnose, Risikostratifizierung und Therapie eines KHE-Patienten sind in der Literatur unstrittig. Die CTA kann damit eine KHE schon im Frühstadium erkennen, noch vor dem Auftreten angiographisch detektierbarer Koronarstenosen oder klinischer Befunde.

MPS und CTA liefern völlig unterschiedliche Informationen; einerseits funktionelle Aussagen, andererseits Abbildung anatomischer Strukturen. Trotzdem haben beide Untersuchungen entscheidende Beiträge zur kardialen Bildgebung geleistet. Und nicht zuletzt sind sowohl MPS wie auch CTA Mittelpunkt intensiver Weiterentwicklung. Daher schien es besonders reizvoll, gerade diese beiden Untersuchungen zu kombinieren.

Erstes Studienziel war die Entwicklung und Bewertung eines morphologisch-funktionellen, nicht-invasiven Diagnosekonzeptes aus MPS und CTA in der Diagnostik der KHE. Definiert wurde die koronare Herzerkrankung über das Vorliegen mindestens einer koronarangiographisch detektierten Stenose  $> 50\%$ . Mit diesem Setting konnte die Kombination von MPS und CTA „side-by-side“ keinen diagnostischen Mehrwert gegenüber den Einzeluntersuchungen erzielen.

MPS und CTA wurden „side-by-side“ befundet und mit der invasiven Koronarangiographie (iKA) korreliert. Es wurden die Untersuchungen von 25 Patienten ausgewertet, an denen zwischen Februar 2002 und August 2004 an der Universitätsklinik München-Großhadern sowohl eine MPS wie auch eine 16-Zeilen-CTA durchgeführt wurde. 20 der 25 Patienten untergingen zusätzlich einer iKA. Wurde entweder ein Perfusionsdefekt oder eine Stenose  $> 50\%$  detektiert, galt der Befund der „side-by-side“-Auswertung als positiv in Bezug auf das Vorliegen einer KHE. Im Vergleich zu den Einzeluntersuchungen erreichte die „side-by-

side“-Kombination aus MPS und CTA in der Patienten-bezogenen Auswertung eine mit 85 % deutlich höhere Sensitivität (MPS: 70 %; CTA: 69 %), die Spezifität hingegen fiel auf 57 % (MPS: 80 %; CTA: 71 %) ab. Die Treffsicherheit erreichte bei allen drei Auswertungen zwischen 70 % und 75 %.

Ursächlich für den fehlenden diagnostischen Mehrwert war die Definition für das Vorliegen einer KHE. Zwar gilt die iKA als Goldstandard in der Diagnostik der KHE, die alleinige Bestimmung des koronaren Gefäßlumens greift aber zu kurz. Noch verwenden die meisten Studien die iKA als Referenz, es häufen sich aber Publikationen, die eine Korrelation von Stenosegrad und hämodynamischer Relevanz in Frage stellen. Heute weiß man, dass viele Myokardinfarkte von Koronarstenosen < 50 % verursacht werden. Folgerichtig empfehlen die aktuellen Leitlinien nach ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) die Überprüfung der hämodynamischen Relevanz einer Stenose vor elektiver Koronarintervention.

Zweites Studienziel war die Durchführung und Bewertung einer Bildfusion beider im Rahmen der vorliegenden Arbeit kombinierten Untersuchungen. Die Fusion konnte bei allen 25 Patienten durchgeführt werden. Die anschließende Analyse der Fusionsgenauigkeit bestätigte die hohe Qualität von Durchführung und Darstellung der Fusion. Mit dem Fusionsbild konnten hämodynamisch relevante Stenosen mit den durch sie verursachten Perfusionsdefekten in einer Abbildung dreidimensional dargestellt werden (Abbildung 17, Kapitel 3.6.4., S. 70).

Zur Bestimmung der Fusionsgenauigkeit wurden 5 Fixpunkte sowohl in der MPS wie auch in der CTA definiert. Dabei handelte es sich um die Herzspitze und die 3-, 6-, 9- und 12-Uhr-Position der kurzen Herzachse, die genau mittig auf der langen Herzachse lag. Für die MPS wurde der Punkt mit der maximalen Signalintensität, für die CTA derjenige mittig im Myokard bestimmt. Anschließend wurde der Abstand beider korrespondierender Punkte von MPS und CTA gemessen. So ergaben sich 25 x 5 korrespondierende Punktpaare. Der Abstand der Punktpaare zueinander, in der idealen Fusion lägen sie genau aufeinander, entsprach der Fusionsungenauigkeit (Abbildung 18, Kapitel 3.6.4., S. 72). Sie betrug, über alle 125 Punktpaare gemittelt, 5,0 mm (7,3 %). Bisher veröffentlichte Fusionsstudien von MPS und CTA bezogen sich ausnahmslos auf ruhende Organe und ermittelten Werte für die Fusionsungenauigkeit von 3,6 mm bis 6,0 mm. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführte kardiale Bildfusion bietet damit eine Qualität, die mit jener von Fusionen an ruhenden Organen gleichwertig ist.

Über die Bestimmung der Fusionsgenauigkeit hinaus sollte die Bewertung der Fusion erste Erkenntnisse liefern, welchen Stellenwert ein Hybridscanner aus MPS und CTA in der kardialen Bildgebung einnehmen könnte. Es zeigte sich, dass er, außer der überlegenen Fusionsgenauigkeit, weitere Vorteile böte. Aufgrund des Erfolges der PET-CT wurden in jüngerer Vergangenheit diverse Studien veröffentlicht, die fast einhellig zu dem Ergebnis kamen, dass die Fusionsbildgebung mehr Informationen liefert als die Summe der Einzeluntersuchungen. Die vorliegende Arbeit zeigte einige Limitationen der Einzeluntersuchungen auf, die mittels Hybridscanner leicht zu überwinden wären. Bei annähernd gleichzeitiger Aufnahme von MPS und CTA wäre die Herzfrequenz nahezu identisch. Mittels Hybridscanner könnten zudem beide Aufnahmen in exakt gleicher Phase des Herzzyklus gemacht werden. Wird der Patient dann noch auf einer gemeinsamen Liege untersucht, wären die technischen Voraussetzungen für eine Fusion optimal. Als weiterer Zusatznutzen eines Hybridscanners ist die computertomographisch ermittelbare Schwächungskorrektur der MPS zu nennen. Umgekehrt würden in der CTA nicht befundbare Koronargefäßabschnitte ihre Relevanz verlieren, wenn die MPS unauffällig sein sollte.

Drittes Studienziel war die Auswertung der Einzeluntersuchungen. Im ersten Schritt wurde die Wertigkeit der MPS in der Detektion von Koronarstenosen  $\geq 75$  % ermittelt; als Referenz diente die iKA. Die Sensitivität erreichte mit 70 % nicht ganz das Niveau vergleichbarer Publikationen (81 % bis 94 %). Als Ursache ist die fehlende first-pass-Radionuklidventrikulographie in Zusammenhang mit der hohen Prävalenz einer Mehrfach-KHE im Patientengut zu nennen. Die Spezifität übertraf mit 80 % die Werte vergleichbarer Studien (64 % bis 79 %).

Anschließend erfolgte die Auswertung der CTA in der Detektion von Koronarstenosen  $> 50$  %. Die iKA diente wiederum als Referenz, diesmal mit einer Signifikanzgrenze von  $> 50$  %, wie bei der CTA auch. Hier verfehlte die diesmal Segment-bezogene Sensitivität die Werte vergleichbarer Publikationen (78 % bis 95 %) mit 36 % sehr deutlich. Die Ursachen dafür waren vielschichtig. Es gab, im Vergleich mit ähnlichen Studien, die wenigsten Ausschlusskriterien bezüglich der Patientenselektion. Daher wies die vorliegende Arbeit ein besonders hoch morbiges Patientenkollektiv auf. 3 der 20 Patienten waren Bypass-operiert, weitere 9 Patienten wiesen eine iKA mit perkutaner transluminaler coronarer Angioplastie und Stenting in der Vorgeschichte auf. Zudem wurden nach der Aufnahme alle Segmente, unabhängig ihrer Bildqualität, ausgewertet. Weitere Gründe könnten die Verwendung eines, im Vergleich mit anderen Studien, älteren CT-Scanners sowie der Einsatz der Spannungsmodulation zur Reduktion der Strahlenbelastung sein. Die Spezifität erreichte mit

97 % das Niveau vergleichbarer Studien (78 % bis 98 %), ebenso wie der negativ prädiktive Wert mit 92 % (82 % bis 99 %).

Zusätzlich wurde die Wertigkeit der CTA in der Detektion hämodynamisch relevanter Stenosen bestimmt. Als Referenz dienten die in der MPS detektierten Perfusionsdefekte. Analog zu vergleichbaren Studien wurde die Signifikanzgrenze der CTA mit  $> 50\%$  festgelegt. Gleich war auch das Ergebnis: Mit einem positiv prädiktiven Wert von 47 % (vergleichbare Studien: 30 % bis 54 %) hat eine auffällige CTA nur eingeschränkte klinische Relevanz. Sensitivität und Spezifität erreichten in der vorliegenden Arbeit 58 % und 91 % (vergleichbare Studien: 41 % bis 81 % bzw. 84 % bis 95 %). Es zeigte sich, dass die CTA nicht in der Lage war, hämodynamisch relevante Stenosen sicher zu detektieren.

Die Kombination von MPS und CTA „side-by-side“ ergab keinen Mehrwert für die Diagnostik der koronaren Herzerkrankung (KHE), wenn die KHE rein morphologisch im Sinne vorliegender Koronarstenosen  $> 50\%$  definiert wurde. Die Fusion beider Untersuchungen hingegen wies eine Genauigkeit auf, die bisher nur in der Fusion ruhender Organe erreicht wurde. Weiterhin erbrachte sie umfangreiche Erkenntnisse über die speziellen Anforderungen, die bei einer Fusion aus MPS und CTA berücksichtigt werden müssen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abada HT, Larchez C, Daoud B, Sigal-Cinqualbre A, Paul JF. *MDCT of the coronary arteries: feasibility of low-dose CT with ECG-pulsed tube current modulation to reduce radiation dose.* AJR Am J Roentgenol, 2006. **186**(6 Suppl 2): S387-90.
2. Abidov A, Germano G, Hachamovitch R, Berman DS. *Gated SPECT in assessment of regional and global left ventricular function: major tool of modern nuclear imaging.* J Nucl Cardiol, 2006. **13**(2): 261-79.
3. Achenbach S. *Current and future status on cardiac computed tomography imaging for diagnosis and risk stratification.* J Nucl Cardiol, 2005. **12**(6): 703-13.
4. Achenbach S. *Computed tomography coronary angiography.* J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(10): 1919-28.
5. Achenbach S, Daniel WG. *Noninvasive coronary angiography--an acceptable alternative?* N Engl J Med, 2001. **345**(26): 1909-10.
6. Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Daniel WG. *Value of electron-beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary-artery stenoses and occlusions.* N Engl J Med, 1998. **339**(27): 1964-71.
7. Achenbach S, Ropers D, Pohle FK, Raaz D, von Erffa J, Yilmaz A, Muschiol G, Daniel WG. *Detection of coronary artery stenoses using multi-detector CT with 16 x 0.75 collimation and 375 ms rotation.* Eur Heart J, 2005. **26**(19): 1978-86.
8. Achenbach S, Ulzheimer S, Baum U, Kachelriess M, Ropers D, Giesler T, Bautz W, Daniel WG, Kalender WA, Moshage W. *Noninvasive coronary angiography by retrospectively ECG-gated multislice spiral CT.* Circulation, 2000. **102**(23): 2823-8.
9. Achenbach S, Ropers D, Hoffmann U, MacNeill B, Baum U, Pohle K, Brady TJ, Pomerantsev E, Ludwig J, Flachskampf FA, Wicky S, Jang IK, Daniel WG. *Assessment of coronary remodeling in stenotic and nonstenotic coronary atherosclerotic lesions by multidetector spiral computed tomography.* J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(5): 842-7.
10. Amanullah AM, Berman DS, Erel J, Kiat H, Cohen I, Germano G, Friedman JD, Hachamovitch R. *Incremental prognostic value of adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease.* Am J Cardiol, 1998. **82**(6): 725-30.
11. Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, Arai T, Araki T. *Technetium-99m-tetrofosmin, technetium-99m-MIBI and thallium-201 uptake in rat myocardial cells.* J Nucl Med, 1998. **39**(2): 266-71.
12. Arntz HR. *[Prehospital accommodation of patients with acute coronary syndrome. Summary position paper of the German Society for Cardiological, Heart and Circulatory Research e.V. and the German Interdisciplinary Coalition for Intensive and Emergency Medicine].* Z Kardiol, 2004. **93**(11): 915-6.
13. Assmann G, Cullen P, Schulte H. *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study.* Circulation, 2002. **105**(3): 310-5.
14. Backus M, Baumgartner A, Fordyce P, Fuchs M, Ghrist R, *Modell zur Computertomographie.* 1999, Universität Bonn: Bonn.
15. Baldewsing RA, Schaar JA, de Korte CL, Mastik F, Serruys PW, van der Steen AF. *Intravascular Ultrasound Elastography: A Clinician's Tool for Assessing Vulnerability and Material Composition of Plaques.* Stud Health Technol Inform, 2005. **113**: 75-96.
16. Banerjee S, Pillai MR, Ramamoorthy N. *Evolution of Tc-99m in diagnostic radiopharmaceuticals.* Semin Nucl Med, 2001. **31**(4): 260-77.
17. Bateman TM, Heller GV, McGhie AI, Friedman JD, Case JA, Bryngelson JR, Hertenstein GK, Moutray KL, Reid K, Cullom SJ. *Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT.* J Nucl Cardiol, 2006. **13**(1): 24-33.
18. Bax JJ, Beanlands RS, Klocke FJ, Knuuti J, Lammertsma AA, Schaeffers MA, Schelbert HR, Von Schulthess GK, Shaw LJ, Yang GZ, Camici PG. *Diagnostic and clinical perspectives of fusion imaging in cardiology: is the total greater than the sum of its parts?* Heart, 2007. **93**(1): 16-22.
19. Becker CR, Knez A. *Past, present, and future perspective of cardiac computed tomography.* J Magn Reson Imaging, 2004. **19**(6): 676-85.
20. Becker CR, Ohnesorge BM, Schoepf UJ, Reiser MF. *Current development of cardiac imaging with multidetector-row CT.* Eur J Radiol, 2000. **36**(2): 97-103.
21. Beller GA, Zaret BL. *Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease.* Circulation, 2000. **101**(12): 1465-78.

22. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, Friedman JD, Germano G, Van Train K, Diamond GA. *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): 639-47.
23. Betsou S, Efstathopoulos EP, Katritsis D, Faulkner K, Panayiotakis G. *Patient radiation doses during cardiac catheterization procedures.* Br J Radiol, 1998. **71**(846): 634-9.
24. Bigi R, Bax JJ, van Domburg RT, Elhendy A, Cortigiani L, Schinkel AF, Fiorentini C, Poldermans D. *Simultaneous echocardiography and myocardial perfusion single photon emission computed tomography associated with dobutamine stress to predict long-term cardiac mortality in normotensive and hypertensive patients.* J Hypertens, 2005. **23**(7): 1409-15.
25. Boone JM. *Multidetector CT: opportunities, challenges, and concerns associated with scanners with 64 or more detector rows.* Radiology, 2006. **241**(2): 334-7.
26. Borges-Neto S, Shaw LK. *The added value of simultaneous myocardial perfusion and left ventricular function.* Curr Opin Cardiol, 1999. **14**(6): 460-3.
27. Boucher CA. *Detection and location of myocardial infarction using technetium-99m sestamibi imaging at rest.* Am J Cardiol, 1990. **66**(13): 32E-35E.
28. Braat SH. *99mTc myocardial perfusion imaging.* Curr Opin Radiol, 1991. **3**(6): 810-6.
29. Brasen JH, Niendorf A. *[Atherosclerosis. Formal pathogenesis, classification and functional significance].* Pathologie, 1997. **18**(3): 218-27.
30. Braunwald E. *Unstable angina. A classification.* Circulation, 1989. **80**(2): 410-4.
31. Brix G, Beyer T. *PET/CT: dose-escalated image fusion?* Nuklearmedizin, 2005. **44 Suppl 1**: S51-7.
32. Bröer R. *Der Herzkatheter-Selbstversuch: Dichtung und Wahrheit.* Ärzte Zeitung, 2004: 1.
33. Buchwalsky G, Buchwalsky R, Held K. *[Long-term effects of rehabilitation of an outpatient "heart group". A case control study].* Z Kardiol, 2002. **91**(2): 139-46.
34. Carlier S, Kakadiaris IA, Dib N, Vavuranakis M, O'Malley SM, Gul K, Hartley CJ, Metcalfe R, Mehran R, Stefanadis C, Falk E, Stone G, Leon M, Naghavi M. *Vasa vasorum imaging: a new window to the clinical detection of vulnerable atherosclerotic plaques.* Curr Atheroscler Rep, 2005. **7**(2): 164-9.
35. Carré KiG, *Funktionsweise der iKA.*
36. Chamuleau SA, van Eck-Smit BL, Meuwissen M, Piek JJ. *Adequate patient selection for coronary revascularization: an overview of current methods used in daily clinical practice.* Int J Cardiovasc Imaging, 2002. **18**(1): 5-15.
37. Chamuleau SA, Meuwissen M, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Jong A, de Winter RJ, Schotborgh CE, Bax M, Verberne HJ, Tijssen JG, Piek JJ. *Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(5): 1316-22.
38. Cox J, Naylor CD. *The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris: is it time for refinements?* Ann Intern Med, 1992. **117**(8): 677-83.
39. Cuocolo A. *Myokardperfusionsszintigraphie Ein Leitfaden für medizinisch-technische Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter.* 2005. p. 4-8.
40. Davies MJ. *The pathophysiology of acute coronary syndromes.* Heart, 2000. **83**(3): 361-6.
41. DePuey EG, Rozanski A. *Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact.* J Nucl Med, 1995. **36**(6): 952-5.
42. Deutsch E, Bushong W, Glavan KA, Elder RC, Sodd VJ, Scholz KL, Fortman DL, Lukes SJ. *Heart imaging with cationic complexes of technetium.* Science, 1981. **214**(4516): 85-6.
43. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, Lindahl B, Wallentin L, 2nd. *ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease; the FRISC II ECG substudy. The Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease.* Eur Heart J, 2002. **23**(1): 41-9.
44. Dietz R, Rauch B. *[Guidelines for diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease. Issued by the executive committee of the German Society of Cardiology--Heart Circulation Research in cooperation with the German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiac Diseases and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery].* Z Kardiol, 2003. **92**(6): 501-21.
45. Dinkelborg LM, Duda SH, Hanke H, Tepe G, Hilger CS, Semmler W. *Molecular imaging of atherosclerosis using a technetium-99m-labeled endothelin derivative.* J Nucl Med, 1998. **39**(10): 1819-22.
46. Elmaleh DR, Narula J, Babich JW, Petrov A, Fischman AJ, Khaw BA, Rapaport E, Zamecnik PC. *Rapid noninvasive detection of experimental atherosclerotic lesions with novel 99mTc-labeled diadenosine tetraphosphates.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(2): 691-5.

47. Erhard I, Rieber J, Jung P, Hacker M, Schiele T, Stempfle HU, Konig A, Baylacher M, Theisen K, Siebert U, Klauss V. *The validation of fractional flow reserve in patients with coronary multivessel disease: a comparison with SPECT and contrast-enhanced dobutamine stress echocardiography.* Z Kardiol, 2005. **94**(5): 321-7.
48. Faber TL, Santana CA, Garcia EV, Candell-Riera J, Folks RD, Peifer JW, Hopper A, Aguade S, Angel J, Klein JL. *Three-dimensional fusion of coronary arteries with myocardial perfusion distributions: clinical validation.* J Nucl Med, 2004. **45**(5): 745-53.
49. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. *Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance.* Jama, 1998. **280**(10): 913-20.
50. Forssmann-Falck R. *Werner Forssmann: a pioneer of cardiology.* Am J Cardiol, 1997. **79**(5): 651-60.
51. Gaemperli O, Schepis T, Koepfli P, Valenta I, Soyka J, Leschka S, Desbiolles L, Husmann L, Alkadhi H, Kaufmann PA. *Accuracy of 64-slice CT angiography for the detection of functionally relevant coronary stenoses as assessed with myocardial perfusion SPECT.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007.
52. Gaemperli O, Schepis T, Kalff V, Namdar M, Valenta I, Stefani L, Desbiolles L, Leschka S, Husmann L, Alkadhi H, Kaufmann PA. *Validation of a new cardiac image fusion software for three-dimensional integration of myocardial perfusion SPECT and stand-alone 64-slice CT angiography.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007.
53. Garcia MJ. *Noninvasive coronary angiography: hype or new paradigm?* Jama, 2005. **293**(20): 2531-3.
54. Garcia MJ, Lessick J, Hoffmann MH. *Accuracy of 16-row multidetector computed tomography for the assessment of coronary artery stenosis.* Jama, 2006. **296**(4): 403-11.
55. Gauri AJ, Raxwal VK, Roux L, Fearon WF, Froelicher VF. *Effects of chronotropic incompetence and beta-blocker use on the exercise treadmill test in men.* Am Heart J, 2001. **142**(1): 136-41.
56. Gholamrezanezhad A, Mirpour S, Esfehiani AF, Saghari M, Mirpour K, Beiki D, Soheilifar M. *A correlative study comparing current different methods of calculating left ventricular ejection fraction.* Nucl Med Commun, 2007. **28**(1): 41-48.
57. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Jr., Russell RO, Ryan TJ, Smith SC, Jr. *ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina).* J Am Coll Cardiol, 1999. **33**(7): 2092-197.
58. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Jr., Fihn SD, Fraker TD, Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV, Alpert JS, Antman EM, Hiratzka LF, Fuster V, Faxon DP, Gregoratos G, Jacobs AK, Smith SC, Jr. *ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina).* Circulation, 2003. **107**(1): 149-58.
59. Go V, Bhatt MR, Hendel RC. *The diagnostic and prognostic value of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging.* J Nucl Med, 2004. **45**(5): 912-21.
60. Gohlke H, Kubler W, Mathes P, Meinertz T, Schuler G, Gysan DB, Sauer G. *[Policy paper on primary prevention of cardiovascular diseases. Current draft of 3/25/2003 issued by the Executive Committee of the German Society of Cardiology, Heart and Circulation Research. Edited by the Prevention Project Group on behalf of the Executive Committee].* Z Kardiol, 2003. **92**(6): 522-3.
61. Gottwik M, Zeymer U, Schneider S, Senges J. *[Too many heart catheter procedures in Germany ?].* Dtsch Med Wochenschr, 2003. **128**(41): 2121-4.
62. Grabhorn R, Jordan J. *[Functional heart pain].* Herz, 2004. **29**(6): 589-94.
63. Guyton JR. *Clinical assessment of atherosclerotic lesions: emerging from angiographic shadows.* Circulation, 2002. **106**(11): 1308-9.
64. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Kang X, Germano G, Berman DS. *Is there a referral bias against catheterization of patients with reduced left ventricular ejection fraction? Influence of ejection fraction and inducible ischemia on post-single-photon emission computed tomography management of patients without a history of coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(7): 1286-94.
65. Hacker M. *Klinischer Stellenwert der Myokard-Perfusions-Szintigraphie und der First-Pass-Radionuklidventrikulographie für die Diagnostik der Transplantatvaskulopathie bei Patienten nach orthotoper Herztransplantation.* 2002, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München: München.
66. Hacker M, Tausig A, Rommüller B, Hoyer X, Klauss V, Stempfle U, Reichart B, Hahn K, Tiling R. *Dobutamine myocardial scintigraphy for the prediction of cardiac events after heart transplantation.* Nucl Med Commun, 2005. **26**(7): 607-12.

67. Hacker M, Jakobs T, Matthiesen F, Vollmar C, Nikolaou K, Becker C, Knez A, Pfluger T, Reiser M, Hahn K, Tiling R. *Comparison of Spiral Multidetector CT Angiography and Myocardial Perfusion Imaging in the Noninvasive Detection of Functionally Relevant Coronary Artery Lesions: First Clinical Experiences*. J Nucl Med, 2005. **46**(8): 1294-300.
68. Hacker M, Jakobs T, Hack N, Nikolaou K, Becker C, von Ziegler F, Knez A, König A, Klaus V, Reiser M, Hahn K, Tiling R. *Sixty-four slice spiral CT angiography does not predict the functional relevance of coronary artery stenoses in patients with stable angina*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. **34**(1): 4-10.
69. Hamm CW. [Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). II: Acute coronary syndrome with ST-elevation]. Z Kardiol, 2004. **93**(4): 324-41.
70. Hamm CW. [Guidelines: acute coronary syndrome (ACS). I: ACS without persistent ST segment elevations]. Z Kardiol, 2004. **93**(1): 72-90.
71. Hamon M, Biondi-Zoccai GG, Malagutti P, Agostoni P, Morello R, Valgimigli M. *Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(9): 1896-910.
72. Hausmann D, Mügge A, Daniel W, *Thiemes Innere Medizin*. Vol. 6. 1999, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 1096-122.
73. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. *Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban*. PRISM Study Investigators. *Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management*. Lancet, 1999. **354**(9192): 1757-62.
74. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL, Schmid FT, Lieberknecht M, Schulze R, Ludwig B, Kroschel U, Jahnke N, Haerer W, Brambs HJ, Aschoff AJ. *Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography*. Jama, 2005. **293**(20): 2471-8.
75. Hong C, Becker CR, Huber A, Schoepf UJ, Ohnesorge B, Knez A, Bruning R, Reiser MF. *ECG-gated reconstructed multi-detector row CT coronary angiography: effect of varying trigger delay on image quality*. Radiology, 2001. **220**(3): 712-7.
76. Hunold P, Vogt FM, Schmermund A, Debatin JF, Kerkhoff G, Budde T, Erbel R, Ewen K, Barkhausen J. *Radiation exposure during cardiac CT: effective doses at multi-detector row CT and electron-beam CT*. Radiology, 2003. **226**(1): 145-52.
77. Ischinger T, Zölch K, *Dokumentierte Patientenaufklärung - Koronarangiographie mit Koronarangioplastie und Stent-Implantation*. 2003, pro Compliance Verlag GmbH: Erlangen.
78. Iskander S, Iskandrian AE. *Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(1): 57-62.
79. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E. *Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: analysis of 461 patients*. J Am Coll Cardiol, 1989. **14**(6): 1477-86.
80. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, Katus H. *It's time for a change to a troponin standard*. Circulation, 2000. **102**(11): 1216-20.
81. Jakobs T, *Detektion und Quantifizierung von Koronarkalk mittels Elektronenstrahl-Computertomographie und konventioneller Computertomographie*. 2004, Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München: München.
82. Jakobs TF, Becker CR, Ohnesorge B, Flohr T, Suess C, Schoepf UJ, Reiser MF. *Multislice helical CT of the heart with retrospective ECG gating: reduction of radiation exposure by ECG-controlled tube current modulation*. Eur Radiol, 2002. **12**(5): 1081-6.
83. Jakobs TF, Becker CR, Wintersperger BJ, Herzog P, Ohnesorge B, Flohr T, Knez A, Reiser MF. *[CT angiography of the coronary arteries with a 16-row spiral tomograph. Effect of spatial resolution on image quality]*. Radiologe, 2002. **42**(9): 733-8.
84. Judkins MP. *Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic*. Radiology, 1967. **89**(5): 815-24.
85. Kashiwagi T, Yutani K, Fukuchi M, Naruse H, Iwasaki T, Yokozuka K, Inoue S, Kondo S. *Correction of nonuniform attenuation and image fusion in SPECT imaging by means of separate X-ray CT*. Ann Nucl Med, 2002. **16**(4): 255-61.
86. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. *Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb*. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. *Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network*. J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(1): 64-71.
87. Kelion AD, Anagnostopoulos C, Harbinson M, Underwood SR, Metcalfe M. *Myocardial perfusion scintigraphy in the UK: insights from the British Nuclear Cardiology Society Survey 2000*. Heart, 2005. **91 Suppl 4**: iv2-5.

88. Kirchgeorg M, *Computertomographie (CT)*. 2006.
89. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, O'Gara PT, Carabello BA, Russell RO, Jr., Cerqueira MD, St John Sutton MG, DeMaria AN, Udelson JE, Kennedy JW, Verani MS, Williams KA, Antman EM, Smith SC, Jr., Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. *ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging)*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **42**(7): 1318-33.
90. Knez A, Becker CR, Leber A, Ohnesorge B, Becker A, White C, Haberl R, Reiser MF, Steinbeck G. *Usefulness of multislice spiral computed tomography angiography for determination of coronary artery stenoses*. *Am J Cardiol*, 2001. **88**(10): 1191-4.
91. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, Finn AV, Virmani R. *The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes*. *Curr Opin Cardiol*, 2001. **16**(5): 285-92.
92. Kopp AF, Schroeder S, Kuettner A, Baumbach A, Georg C, Kuzo R, Heuschmid M, Ohnesorge B, Karsch KR, Claussen CD. *Non-invasive coronary angiography with high resolution multidetector-row computed tomography. Results in 102 patients*. *Eur Heart J*, 2002. **23**(21): 1714-25.
93. Kuettner A, Beck T, Drosch T, Kettering K, Heuschmid M, Burgstahler C, Claussen CD, Kopp AF, Schroeder S. *Image quality and diagnostic accuracy of non-invasive coronary imaging with 16 detector slice spiral computed tomography with 188 ms temporal resolution*. *Heart*, 2005. **91**(7): 938-41.
94. Kuettner A, Trabold T, Schroeder S, Feyer A, Beck T, Brueckner A, Heuschmid M, Burgstahler C, Kopp AF, Claussen CD. *Noninvasive detection of coronary lesions using 16-detector multislice spiral computed tomography technology: initial clinical results*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **44**(6): 1230-7.
95. Kuettner A, Kopp AF, Schroeder S, Rieger T, Brunn J, Meisner C, Heuschmid M, Trabold T, Burgstahler C, Martensen J, Schoebel W, Selbmann HK, Claussen CD. *Diagnostic accuracy of multidetector computed tomography coronary angiography in patients with angiographically proven coronary artery disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(5): 831-9.
96. Kurz K, Katus HA, Giannitsis E. [*Diagnosis of ischemia*]. *Herz*, 2004. **29**(6): 575-81.
97. KVB, *DMP KHK Ein Überblick Stand: 22.02.2005*. 2005, Kassenärztliche Vereinigung Bayern.
98. la Fougere C, Hundt W, Brockel N, Pfluger T, Haug A, Scher B, Hacker M, Hahn K, Reiser M, Tiling R. *Value of PET/CT versus PET and CT performed as separate investigations in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006. **33**(12): 1417-25.
99. Larock MP, Cantineau R, Legrand V, Kulbertus H, Rigo P. *99mTc-MIBI (RP-30) to define the extent of myocardial ischemia and evaluate ventricular function*. *Eur J Nucl Med*, 1990. **16**(4-6): 223-30.
100. Leber AW, Knez A, White CW, Becker A, von Ziegler F, Muehling O, Becker C, Reiser M, Steinbeck G, Boekstegers P. *Composition of coronary atherosclerotic plaques in patients with acute myocardial infarction and stable angina pectoris determined by contrast-enhanced multislice computed tomography*. *Am J Cardiol*, 2003. **91**(6): 714-8.
101. Leber AW, Knez A, Becker A, Becker C, von Ziegler F, Nikolaou K, Rist C, Reiser M, White C, Steinbeck G, Boekstegers P. *Accuracy of multidetector spiral computed tomography in identifying and differentiating the composition of coronary atherosclerotic plaques: a comparative study with intracoronary ultrasound*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(7): 1241-7.
102. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. *Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience*. *Eur Heart J*, 2005. **26**(15): 1482-7.
103. Libby P. *Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes*. *Circulation*, 2001. **104**(3): 365-72.
104. Mao SS, Oudiz RJ, Bakhsheshi H, Wang SJ, Brundage BH. *Variation of heart rate and electrocardiograph trigger interval during ultrafast computed tomography*. *Am J Card Imaging*, 1996. **10**(4): 239-43.
105. Martuscelli E, Romagnoli A, D'Eliseo A, Razzini C, Tomassini M, Sperandio M, Simonetti G, Romeo F. *Accuracy of thin-slice computed tomography in the detection of coronary stenoses*. *Eur Heart J*, 2004. **25**(12): 1043-8.
106. Matsuyama Red Cross Hospital J, *Prism 3000 XP*. 2007.
107. Mitra AK, Dhume AS, Agrawal DK. *"Vulnerable plaques"--ticking of the time bomb*. *Can J Physiol Pharmacol*, 2004. **82**(10): 860-71.
108. Mollet NR, Cademartiri F, Krestin GP, McFadden EP, Arampatzis CA, Serruys PW, de Feyter PJ. *Improved diagnostic accuracy with 16-row multi-slice computed tomography coronary angiography*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **45**(1): 128-32.
109. Morgan-Hughes GJ, Roobottom CA, Owens PE, Marshall AJ. *Highly accurate coronary angiography with submillimetre, 16 slice computed tomography*. *Heart*, 2005. **91**(3): 308-13.

110. Mousa SA, Williams SJ, Sands H. *Characterization of in vivo chemistry of cations in the heart*. J Nucl Med, 1987. **28**(8): 1351-7.
111. Munch G, Nerverve J, Matsunari I, Schroter G, Schwaiger M. *Myocardial technetium-99m-tetrofosmin and technetium-99m-sestamibi kinetics in normal subjects and patients with coronary artery disease*. J Nucl Med, 1997. **38**(3): 428-32.
112. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. *From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I*. Circulation, 2003. **108**(14): 1664-72.
113. Nakaura T, Utsunomiya D, Shiraishi S, Tomiguchi S, Honda T, Ogawa H, Awai K, Yamashita Y. *Three-dimensional cardiac image fusion using new CT angiography and SPECT methods*. AJR Am J Roentgenol, 2005. **185**(6): 1554-7.
114. Nakaura T, Utsunomiya D, Shiraishi S, Tomiguchi S, Kawanaka K, Honda T, Awai K, Yamashita Y. *Images in cardiovascular medicine. Fusion imaging between myocardial perfusion single photon emission computed tomography and cardiac computed tomography*. Circulation, 2005. **112**(3): e47-8.
115. Nieman K, Cademartiri F, Lemos PA, Raaijmakers R, Pattynama PM, de Feyter PJ. *Reliable noninvasive coronary angiography with fast submillimeter multislice spiral computed tomography*, in *Circulation*. 2002. p. 2051-4.
116. Nikolaou K, Sagmeister S, Knez A, Klotz E, Wintersperger BJ, Becker CR, Reiser MF. *Multidetector-row computed tomography of the coronary arteries: predictive value and quantitative assessment of non-calcified vessel-wall changes*. Eur Radiol, 2003. **13**(11): 2505-12.
117. Nikolaou K, Knez A, Sagmeister S, Wintersperger BJ, Boekstegers P, Steinbeck G, Reiser MF, Becker CR. *Assessment of myocardial infarctions using multidetector-row computed tomography*. J Comput Assist Tomogr, 2004. **28**(2): 286-92.
118. Nikolaou K, Flohr T, Knez A, Rist C, Wintersperger B, Johnson T, Reiser MF, Becker CR. *Advances in cardiac CT imaging: 64-slice scanner*. Int J Cardiovasc Imaging, 2004. **20**(6): 535-40.
119. Nomayr A, Romer W, Strobel D, Bautz W, Kuwert T. *Anatomical accuracy of hybrid SPECT/spiral CT in the lower spine*. Nucl Med Commun, 2006. **27**(6): 521-8.
120. Noz ME, Maguire GQ, Jr., Zeleznik MP, Kramer EL, Mahmoud F, Crafoord J. *A versatile functional-anatomic image fusion method for volume data sets*. J Med Syst, 2001. **25**(5): 297-307.
121. Ohnesorge B, *30 Years of Innovation Leadership*, in *Somatom Sessions*. 2004, Siemens Medical: Forchheim. p. 12-13.
122. Ohnesorge B, *CT on its Way Beyond Slices?*, in *Somatom Sessions*. 2005: Forchheim. p. 11.
123. Ohnesorge B, *Somatom Definition Radiation Dose with Dual Source CT*, in *Somatom Sessions*. 2006. p. 38-40.
124. Ohnesorge B, *syngo Circulation - The Next Generation*, in *Somatom Sessions*. 2006. p. 8-9.
125. Ohnesorge B, Flohr T, Becker C, Knez A, Kopp AF, Fukuda K, Reiser MF. *[Cardiac imaging with rapid, retrospective ECG synchronized multilevel spiral CT]*. Radiologe, 2000. **40**(2): 111-7.
126. Ohnesorge B, Flohr T, Schaller S, Klingenberg-Regn K, Becker C, Schopf UJ, Bruning R, Reiser MF. *[The technical bases and uses of multi-slice CT]*. Radiologe, 1999. **39**(11): 923-31.
127. Oncel D, Oncel G, Karaca M. *Coronary Stent Patency and In-Stent Restenosis: Determination with 64-Section Multidetector CT Coronary Angiography--Initial Experience*. Radiology, 2007. **242**(2): 403-9.
128. Parsai EI, Ayyangar KM, Dobelbower RR, Siegel JA. *Clinical fusion of three-dimensional images using Bremsstrahlung SPECT and CT*. J Nucl Med, 1997. **38**(2): 319-24.
129. Pfluger T, la Fougere C, Stauss J, Santos R, Vollmar C, Hahn K. *[Combined Scanners (PET/CT, SPECT/CT) Versus Multimodality Imaging with Separated Systems]*. Radiologe, 2004. **44**(11): 1105-12.
130. Picano E. *Economic and biological costs of cardiac imaging*. Cardiovasc Ultrasound, 2005. **3**: 13.
131. Piwnicka-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. *Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence*. Circulation, 1990. **82**(5): 1826-38.
132. Prigent FM, Maddahi J, Garcia E, Friedman J, Van Train K, Bietendorf J, Swan HJ, Berman DS. *Thallium-201 stress-redistribution myocardial rotational tomography: development of criteria for visual interpretation*. Am Heart J, 1985. **109**(2): 274-81.
133. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. *Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(3): 552-7.

134. Raiker K, Sinusas AJ, Wackers FJ, Zaret BL. *One-year prognosis of patients with normal planar or single-photon emission computed tomographic technetium 99m-labeled sestamibi exercise imaging.* J Nucl Cardiol, 1994. **1**(5 Pt 1): 449-56.
135. Rocchi G, Fallani F, Bracchetti G, Rapezzi C, Ferlito M, Levorato M, Reggiani LB, Branzi A. *Non-invasive detection of coronary artery stenosis: a comparison among power-Doppler contrast echo, 99Tc-Sestamibi SPECT and echo wall-motion analysis.* Coron Artery Dis, 2003. **14**(3): 239-45.
136. Ropers D, Baum U, Pohle K, Anders K, Ulzheimer S, Ohnesorge B, Schlundt C, Bautz W, Daniel WG, Achenbach S. *Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction.* Circulation, 2003. **107**(5): 664-6.
137. Ross R. *The pathogenesis of atherosclerosis--an update.* N Engl J Med, 1986. **314**(8): 488-500.
138. Ross R. *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.* Nature, 1993. **362**(6423): 801-9.
139. Rudd JH, Davies JR, Weissberg PL. *Imaging of atherosclerosis -- can we predict plaque rupture?* Trends Cardiovasc Med, 2005. **15**(1): 17-24.
140. Schnell-Inderst P, Hacker M, Nosske D, Weiss M, Stamm-Meyer A, Brix G, Hahn K. *[Acquisition of age- and sex-dependent patient data for the calculation of annual radiation exposure in nuclear medicine: a German pilot study].* Nuklearmedizin, 2004. **43**(2): 45-56.
141. Schuijff JD, Bax JJ, Salm LP, Jukema JW, Lamb HJ, van der Wall EE, de Roos A. *Noninvasive coronary imaging and assessment of left ventricular function using 16-slice computed tomography.* Am J Cardiol, 2005. **95**(5): 571-4.
142. Schuijff JD, Wijns W, Jukema JW, Atsma DE, de Roos A, Lamb HJ, Stokkel MP, Dibbets-Schneider P, Decramer I, De Bondt P, van der Wall EE, Vanhoenacker PK, Bax JJ. *Relationship between noninvasive coronary angiography with multi-slice computed tomography and myocardial perfusion imaging.* J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(12): 2508-14.
143. Science-Museum, *EMI-brain-scanner 1971.* 2004.
144. Seynaeve PC, Broos JI. *[The history of tomography].* J Belge Radiol, 1995. **78**(5): 284-8.
145. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC, Friedman JD, Zellweger MJ, Berman DS. *Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography.* Circulation, 1999. **100**(10): 1035-42.
146. Shelley S, Sathyamurthy I, Madhavan, Subramanyan K, Najeeb OM, Ramachandran P. *Adenosine myocardial SPECT--its efficacy and safety and correlation with coronary angiogram.* J Assoc Physicians India, 2003. **51**: 557-60.
147. Siemens, *Symbia.* 2005.
148. Sleight P. *Current options in the management of coronary artery disease.* Am J Cardiol, 2003. **92**(9B): 4N-8N.
149. Slomka PJ. *Software approach to merging molecular with anatomic information.* J Nucl Med, 2004. **45 Suppl 1**: 36S-45S.
150. Smith SC, Jr., Dove JT, Jacobs AK, Kennedy JW, Kereiakes D, Kern MJ, Kuntz RE, Popma JJ, Schaff HV, Williams DO, Gibbons RJ, Alpert JP, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO. *ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines)--executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty).* J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(8): 2215-39.
151. Soman P, Parsons A, Lahiri N, Lahiri A. *The prognostic value of a normal Tc-99m sestamibi SPECT study in suspected coronary artery disease.* J Nucl Cardiol, 1999. **6**(3): 252-6.
152. Stary HC. *Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(5): 1177-8.
153. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1995. **15**(9): 1512-31.
154. Steg PG, Juliard JM. *Primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: time, time, and time!* Heart, 2005. **91**(8): 993-4.
155. Takahashi Y, Murase K, Higashino H, Mochizuki T, Motomura N. *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): 431-5.
156. Ter-Pogossian MM, Weiss ES, Coleman RE, Sobel BE. *Computed tomography of the heart.* AJR Am J Roentgenol, 1976. **127**(1): 79-90.

157. Thomas GS. *Coronary computed tomographic angiography: competitive or complementary?* J Nucl Cardiol, 2006. **13**(5): 605-8.
158. Thurfjell L, Pagani M, Andersson JL, Jonsson C, Lundqvist R, Wagner A. *Registration of neuroimaging data: implementation and clinical applications.* J Neuroimaging, 2000. **10**(1): 39-46.
159. Tiling R. *Die Szintigraphie der Mamma mit 99-Tc-Sestamibi; physikalische Betrachtungen, klinische Ergebnisse und histologische Befundkorrelation.* 2002, Klinik und Poliklinik der Universität München: München.
160. Tsai MF, Kao PF, Tzen KY. *Improved diagnostic performance of thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy in coronary artery disease: from planar to single photon emission computed tomography imaging.* Chang Gung Med J, 2002. **25**(8): 522-30.
161. Tsimikas S, Palinski W, Halpern SE, Yeung DW, Curtiss LK, Witztum JL. *Radiolabeled MDA2, an oxidation-specific, monoclonal antibody, identifies native atherosclerotic lesions in vivo.* J Nucl Cardiol, 1999. **6**(1 Pt 1): 41-53.
162. Universität-Wien, *Radioaktivität - Formeln Radionuklide und Zerfallsgesetz.* 1995, Institut für Medizinische Physik und Biostatistik, Veterinärmedizinische Universität Wien: Wien.
163. Utsunomiya D, Nakaura T, Honda T, Shiraiishi S, Tomiguchi S, Kawanaka K, Morishita S, Awai K, Ogawa H, Yamashita Y. *Object-specific attenuation correction at SPECT/CT in thorax: optimization of respiratory protocol for image registration.* Radiology, 2005. **237**(2): 662-9.
164. van Buuren F, Horstkotte D. [In Process Citation]. Clin Res Cardiol, 2006. **95**(7): 383-7.
165. van Buuren F, Mannebach H, Horstkotte D. [20th report of performance data from heart catheterization laboratories in Germany. 2003 results of a collaborative survey by the Committee of Clinical Cardiology and the Interventional Cardiology (for ECS) and Angiology Study Groups of the German Society of Cardiology-Cardiovascular Research]. Z Kardiol, 2005. **94**(3): 212-5.
166. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. *Vulnerable plaque: the pathology of unstable coronary lesions.* J Interv Cardiol, 2002. **15**(6): 439-46.
167. Voller H. [Modification of conventional risk factors in coronary artery disease]. Wien Med Wochenschr, 2004. **154**(11-12): 282-8.
168. Vollmar C, *Bildfusion von MRT und ECD-SPECT Daten des menschlichen Gehirns - Entwicklung eines Modells zur Fehlerberechnung und Vergleich manueller und automatischer Methoden.* 2005, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität München: München.
169. Webb S. *Historical experiments predating commercially available computed tomography.* Br J Radiol, 1992. **65**(777): 835-7.
170. WHO. *CLASSIFICATION of atherosclerotic lesions; report of a study group.* World Health Organ Tech Rep Ser, 1958. **57**(143): 1-20.
171. Zaret BL. *Second Annual Mario S. Verani, MD, Memorial Lecture: Nuclear cardiology, the next 10 years.* J Nucl Cardiol, 2004. **11**(4): 393-407.
172. Zeymer U, Zahn R, Hochadel M, Bonzel T, Weber M, Gottwik M, Tebbe U, Senges J. *Incications and complications of invasive diagnostic procedures and percutaneous coronary interventions in the year 2003. Results of the quality control registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK).* Z Kardiol, 2005. **94**(6): 392-8.
173. Zimmermann R, vom Dahl J, Schafers M, Schwaiger M. [Position report. Nuclear cardiology diagnosis. Update]. Z Kardiol, 2002. **91**(1): 88-92.

## **7. Lebenslauf**

### **Persönliche Daten:**

Name: Matthiesen  
Vorname: Florian  
  
Geburtsdatum, -ort: 22.11.1978, Neuwied  
Eltern: Anne Matthiesen, geb. Scheurich  
Dr. Hans-Eckhard Matthiesen  
Familienstand: ledig  
Konfession: evangelisch  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### **Ausbildung:**

Schule: 10.1991 – 06.1998 Johannes-Gymnasium in Lahnstein  
06.1998 Abitur  
Zivildienst: 07.1998 – 07.1999 Fachklinik für Psychiatrie in Katzenelnbogen  
Ausbildung: 08.1999 – 01.2001 zum Bankkaufmann  
01.2001 Abschlussprüfung

### **Hochschulausbildung:**

Studium: 04.2001 – 11.2007 Studium der Medizin an der LMU München  
03.2003 1. Staatsexamen  
02.2006 – 01.2007 Praktisches Jahr  
1. Tertial Innere Medizin - Kardiologie  
Klinikum Landshut  
2. Tertial Herz- und Thoraxchirurgie  
Klinikum der LMU, Augustinum  
3. Tertial Anästhesiologie  
Klinikum der LMU, Großhadern  
10. und 11.2007 2. Staatsexamen  
Approbation als Arzt: 22.11.2007

## **Danksagung**

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Freundin Sabine, die mich während meines Studiums und meiner Doktorarbeit immer wieder motiviert und unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. Klaus Hahn danke ich für die Überlassung des Themas und der Bereitstellung idealer Arbeitsbedingungen. Das gilt auch für die ungestörte Mitbenutzung des Wissenschaftsraumes einschließlich des Computers, wodurch diese Arbeit erst möglich wurde.

Ein ganz herzlicher Dank gilt Dr. Marcus Hacker, der meine Arbeit nicht nur exzellent betreut hat, sondern mir auch immer wieder neue Denkansätze gab. Seiner schnellen und kompetenten Hilfe konnte ich mir jederzeit sicher sein; seine Begeisterung für Forschung und Nuklearmedizin wirkten immer wieder ansteckend.

Dr. Tobias Jakobs und Dr. Christian Vollmar danke ich für ihre ebenfalls immer freundliche und kompetente Hilfe. Mit ihrer Unterstützung speziell in den Bereichen radiologische Diagnostik bzw. Fusionsbildgebung trugen sie entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Franz von Ziegler danke ich für die Überlassung der kardiologischen Befunde sowie der Einweisung in die dortige Computeranlage.

Ebenfalls danke ich Frau Elisabeth Heubl für ihre fachmännische Hilfe bezüglich der EDV-Anlage in Wissenschafts- und Befundungsraum. Ihre aufmunternde Art half über manche schwere Stunde hinweg.

Danke auch an alle Mitarbeiter der Nuklearmedizin für das angenehme Arbeitsklima, und dass sie sowohl meine häufige Anwesenheit wie auch das charakteristische Arbeitsgeräusch der Voxel-Q mit viel Geduld und Verständnis ertragen haben.