Radiologische Universitätsklinik und Strahleninstitut
Abteilung für Nuklearmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Clausen)
am Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
der Universität Hamburg

WERTIGKEIT DER POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE MIT ^{18}F-FLUORODEOXYGLUKOSE BEI KORONARER HERZERKRANKUNG

Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg
vorgelegt

von
CHRISTOPH KEMEN
aus Köln

Hamburg 1999

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Universität Hamburg am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. H.-P. Leichtweiß

Referent: ———————————

Koreferent: ———————————

Inhaltsverzeichnis

Seite

1 Einleitung 1

1.1 Myokardperfusion und Myokardvitalität 1

1.2 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit 3

2 Material und Methode 4

2.1 Untersuchte Patienten 4

2.2 Untersuchungstechniken 5

2.2.1 Myokardialer Glukosestoffwechsel 5

2.2.2 Myokardperfusionsszintigraphie 5

2.2.3 Semiquantitative Beurteilung der Tracerverteilung 6

2.2.4 ROC-Analyse 7

2.2.5 Echokardiographie 7

2.2.6 Quantitative Koronarangiographie 8

2.3 Statistik 8

3 Ergebnisse 9

3.1 Zusammenhang zwischen Perfusion und Stoffwechsel 9

3.1.1 Verteilung der Scorewerte 9

3.1.2 Segmentaler Vergleich der ^{99m}Tc-MIBI- und ^{18}F-FDG-Aufnahme 10

3.2 Verbesserung der regionalen Wandbewegung 12

3.2.1 Vergleich von ^{18}F-FDG-PET und ^{99m}Tc-MIBI-SPECT 12

3.2.2 Erholung und regionale Perfusion 13

3.2.3 Erholung und regionaler Stoffwechsel 14

3.2.4 Erholung und „mismatch“ 15

3.3 Vorhersage der globalen Funktionsänderung 16

3.3.1 LVEF versus normale oder leicht minderperfundierte Segmente 16

3.3.2 LVEF versus normalen oder leicht eingeschränkten Metabolismus 16
3.3.3 LVEF versus „mismatch" 16
3.3.4 LVEF versus Herzfunktion vor Revaskularisation 19
3.4 ROC-Analyse der Wandbewegungsverbesserung 21
3.4.1 Patientenauswahl 21
3.4.2 ROC-Analyse der normalisierter ^{18}F-FDG-Aufnahme 22
3.4.3 ROC-Analyse der semiquantitativen 99mTc-MIBI-Aufnahme 23

4 Diskussion 25

4.1 Grundlagen 25
4.2 Zusammenhang zwischen Perfusion und Stoffwechsel 26
4.2.1 „Mismatch" 26
4.2.2 „Mismatch" und LVEF 27
4.3 Vorhersage der Verbesserung der regionalen Wandbewegung 28
4.3.1 Erholungspotential versus regionaler Perfusion 28
4.3.2 Erholungspotential versus regionalem Stoffwechsel 28
4.3.3 Erholungspotential versus „mismatch" 29
4.4 Vorhersage der globalen Funktionsänderung 30
4.4.1 Rolle der LVEF 30
4.4.2 Veränderung der LVEF versus Perfusion und Stoffwechsel 30
4.4.3 Veränderung der LVEF versus Herzfunktion vor Revaskularisation 30
4.5 ROC-Analyse der Wandbewegungsverbesserung 31
4.6 Theorie des „mismatch" 31
4.6.1 Nachweis der Vitalität mit ^{99m}Tc-MIBI 31
4.6.2 Problematik des „mismatch" 32
4.6.3 Einflüsse auf das Auftreten eines „mismatch" 33
4.7 Prinzipielle Fehlerquellen und technische Einschränkungen 34
4.7.1 Auflösungsvermögen 34
4.7.2 Echokardiographie 34
4.8 Schlußfolgerungen 35

5 Zusammenfassung 36

6 Literaturverzeichnis 37

Danksagung 43

Lebenslauf 44

Erklärung 45

1 Einleitung

1.1 Myokardperfusion und Myokardvitalität

In den vergangenen Jahren sind wesentliche Fortschritte im Bereich Diagnostik und Therapie der durch Atherosklerose am Herzen verursachten Krankheiten gemacht worden. Die Inzidenz dieser Krankheiten hat nach 1970, infolge primärer und sekundärer Prophylaxe, abgenommen. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes (1994) sank die Todesrate durch Myokardinfarkt zwischen 1972 und 1992 in Deutschland (Tab. 1). Dagegen stieg die Letalität infolge ischämischer Herzkrankheiten an. Diese Erkrankungen sind nach wie vor die häufigsten Todesursachen bei Männern nach dem 40. und bei Frauen nach dem 50. Lebensjahr (Statistisches Bundesamt 1994).

Tab. 1. Todesfälle durch Myokardinfarkte und ischämische Herzkrankheiten.

		1972	1982	1992
Myokardinfarkt	Gesamt	70943	82771	69940
	Männer	45996	49705	39358
	Frauen	24947	33066	30582
Ischämische	Gesamt	117669	132007	134616
Herzkrankheiten	Männer	67494	72526	66855
	Frauen	50175	59481	67761

Die kardiologische Anwendung radioaktiver Tracer in der klinischen Routine begann mit der Einführung der Myokardperfusionsszintigraphie. Diese diente in den ersten Jahren zur Primärdiagnostik bei Verdacht auf koronare Herzerkrankung (Pfisterer 1979, Pfisterer 1980, Silber 1980). Durch die Erkennung belastungsinduzierter Perfusionsdefekte wurde die Indikation zu invasiver Diagnostik, wie z.B. der Koronarangiographie, gestellt. Heute wird die Myokardperfusionsszintigraphie auch bei angiographisch gesicherter Koronarstenose eingesetzt. Sie dient dabei zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz bereits bekannter Stenosen, d.h., ob eine Stenose zu einer Minderperfusion des Myokards führt (Dilsizian 1993, Hoffken 1990, Lucignani 1992). Zudem werden prognostische Aussagen zum Risiko individueller Patienten möglich.

In den achtziger Jahren wurde erkannt, daß auch chronisch minderperfundiertes, hypo- oder akinetisches Myokard nach Revaskularisation seine Kontraktilität normalisieren kann. Rahimtoola (1989) fand klinische Hinweise auf eine länger anhaltende Reduktion der regionalen

Myokardfunktion im ischämischen Myokard, die nach Reperfusion reversibel war. Er prägte daher den Begriff des „hibernating myocardium“ („winterschlafendes“ Myokard), welches durch eine länger anhaltende, reversible Reduktion der regionalen, kontraktilen Funktion charakterisiert ist. Dadurch wird der Energieumsatz reduziert und der eingeschränkten myokardialen Durchblutung angepaßt, um die Vitalität des Myokards zu verlängern. Bei der ischämischen Herzerkrankung ist somit die Unterscheidung zwischen narbigem Myokardgewebe und „winterschlafendem“ Myokard hinsichtlich des weiteren therapeutischen Vorgehens von grundsätzlicher Bedeutung, da nur „winterschlafendes“ Myokard, nicht aber Narbengewebe, seine Funktion wiedererlangen kann.

Die Prognose der Reversibilität von Wandbewegungsstörungen ist insbesondere bei Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen und stark eingeschränkter globaler Ejektionsfraktion mit ausgedehnten Bewegungsstörungen wichtig. Hier soll vorhergesagt werden, ob eine risikoreiche, mehrfache Bypassoperation nutzbringend oder eine Herztransplantation notwendig ist. So kann, bei bestehendem Mangel an Spenderherzen, durch die Erkennung von „winterschlafendem“ Myokard, eine Transplantation vermieden oder hinausgezögert werden (Maddahi 1996).

Ein wesentlicher Fortschritt in der Erkennung des „winterschlafenden“ Myokards gelang durch den Einsatz von radioaktiv markierter 2-[^{18}F]-Fluoro-2-deoxy-D-Glucose (^{18}F-FDG). Zur Diagnostik genutzt wird die Tatsache, daß im „winterschlafenden“ Myokard anstelle von Fettsäuren Glukose verstoffwechselt wird. ^{18}F-FDG verhält sich dabei biochemisch wie Glukose. In der Zelle erfolgt mittels der Hexokinase eine Phosphorylierung der ^{18}F-FDG zu ^{18}F-FDG-6-Phosphat, die selbst nicht weiter verstoffswechselt werden kann und daher in der Zelle gespeichert wird. Dadurch wird „winterschlafendes“ Myokard als ^{18}F-FDG akkumulierendes Gewebe nachweisbar. Diese ^{18}F-FDG-Aufnahme korrelierte eng mit einer sich an die Revaskularisation anschließenden Erholung der Wandbewegung (Lucignani 1992, Schelbert 1988, Tillisch 1986), wobei sich herausgestellt hat, daß Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion am meisten von diesen Untersuchungen profitieren (Eitzman 1992, Gould 1992). In der Praxis wird die ^{18}F-FDG-PET zum Vitalitätsnachweis mit der Myokardperfusionsszintigraphie in Ruhe kombiniert, um den Durchblutungsstatus zu dokumentieren.

Nach den positiven Erfahrungen an der relativ kleinen Gruppe von Patienten mit deutlich verminderter globaler Funktion und ausgedehnten Wandbewegungsstörungen wurde die Indikationsstellung für die ^{18}F-FDG-PET in den letzten Jahren nach und nach erweitert (Schwaiger 1995). So wird die ^{18}F-FDG-PET heute häufiger nach wiederholten ischämischen Episoden, kurze Zeit nach Myokardinfarkt, nach Thrombolyse oder nach operativer Revaskularisation eingesetzt (Adams 1996, Sawada 1994, Schwaiger 1986). Die klinische Wertigkeit der Methode ist in diesen Patientengruppen allerdings noch nicht abschließend bestimmt. So ist die prognostische Bedeutung für die Erholung der Ventrikelfunktion von einer Vielzahl von Ein-

flußfaktoren abhängig. Dazu zählen unter anderem die:

1. Größe und Anzahl der normalperfundierten, dyskinetischen Myokardsegmente
2. Größe und Anzahl an minderperfundierten und stoffwechselaktiven Segmenten
3. Grenzwerte für Minderperfusion und vermindertem Metabolismus
4. Einschränkung der globalen Ejektionsfraktion.

Es ist daher grundsätzlich wünschenswert, den Nutzen von ^{18}F-FDG-PET in einem Patientenkollektiv der klinischen Routine zu überprüfen, da hier in unterschiedlichem Ausmaß die oben genannten Einflußfaktoren vorliegen.

1.2 Fragestellung und Ziel dieser Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war es daher zu überprüfen, inwiefern durch die ^{18}F-FDG-PET Zusatzinformationen im klinischen Alltag im Vergleich zur Myokardperfusionsszintigraphie gewonnen werden und welche klinische Relevanz diese Informationen besitzen.

2 Material und Methode

2.1 Untersuchte Patienten

Insgesamt wurden 49 aufeinanderfolgende Patienten (5 weiblich, 44 männlich) im Alter zwischen 40 und 76 Jahren untersucht (Tab. 2). Alle Patienten hatten eine zuvor in einer Koronarangiographie nachgewiesene koronare Herzkrankheit mit Hypo- oder Akinesie in mindestens einem Myokardsegment. Dabei zeigten 10 Patienten eine koronare Dreigefäßerkrankung, 15 eine Zwei- und 24 eine Eingefäßerkrankung. Keiner der Patienten hatte einen Linksschenkelblock, eine frühere PTCA, eine Aortokoronare-Bypass-Operation (ACB) oder einen Herzschrittmacher. Ein Infarktereignis war bei 42 der 49 Patienten in der Anamnese beschrieben. Dabei wurde bei 9 Patienten ein Infarkt in der Hinterwand-, bei 33 in der Vorderwand diagnostiziert. Bei 27 Patienten lagen zwischen dem letzten Infarktereignis und der ^{18}F-FDG-PET mehr als 3 Monate (maximal 11,2 Jahre, durchschnittlich 2,3 Jahre). 15 Patienten hatten einen frischen Infarkt, das heißt, das Infarktereignis lag weniger als 3 Monate zurück. In dieser Gruppe lagen mindestens 6 Tage zwischen dem letzten Infarkt und der ^{18}F-FDG-PET (durchschnittlich 23 Tage). Bei 7 Patienten war kein Infarktereignis bekannt. Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) betrug vor ^{18}F-FDG-PET und Revaskularisation 38 ± 14%.

Tab. 2. Demographische Daten der untersuchten Patienten.

	Alle Patienten (49 Patienten)	ROC-Auswertung (16 Patienten)
Alter (x±SD)	58 ± 8	57 ± 8
Männlich (%)	90	88
Anzahl Infarkte <3 Monate	15	4
Anzahl Infarkte ≥ 3 Monate	27	10
EF vor Revaskularisation (%)	38 ± 14	44 ± 11
Mit ACB-OP revaskularisiert	n.b.	6
Mit PTCA revaskularisiert	n.b.	10

Alle Patienten wurden zur Abklärung der regionalen Vitalität in Myokardbereichen mit verminderter Kontraktilität in die Nuklearmedizin überwiesen. Dazu wurde sowohl eine Myokardperfusionsszintigraphie als auch eine ^{18}F-FDG-PET durchgeführt. 30 Patienten wurden im Mittel einen Monat (maximal 7,7 Monate) nach der ^{18}F-FDG-PET-Untersuchung revasku-

larisiert. Dazu wurden bei 22 Patienten ein oder mehrere Revaskularisierungsversuche mit PTCA, bei 8 Patienten mit einem AC-Bypass durchgeführt.

Eine Untersuchung der regionalen und globalen Funktionsverbesserung sowie eine ROC-Analyse wurden mit den erfolgreich revaskularisierten Patienten durchgeführt. Die Bestimmung der regionalen Wandbewegung wurde mittels Herzechokardiographie, die Bestimmung der LVEF wurde durch die Koronarangiographie ermittelt.

2.2 Untersuchungstechniken

2.2.1 Myokardialer Glukosestoffwechsel

Bei allen 49 Patienten wurde eine ^{18}F-FDG-PET durchgeführt. Die Patienten waren mindestens 12 Stunden nüchtern. Vor ^{18}F-FDG-Injektion wurde über eine Stunde 1,3 ml/kg Körpergewicht einer Glukose-Insulin-Lösung verabreicht (500 ml Glucose 10-Lösung, 11 I.E. Altinsulin, 10 ml 7,64% Kalium Chlorid). Dies entspricht 0,13 g Glukose/kg Körpergewicht. Bei bekanntem Diabetes mellitus wurden 13 I.E. Altinsulin gegeben.

Die Untersuchung erfolgte an einem ECAT-EXACT 921/47 PET-Scanner (Siemens, Erlangen). Das axiale Gesichtsfeld betrug 16,2 cm. Vor der Injektion des Tracers wurde ein Rectiolinearscan zur Lokalisation des Herzens sowie ein Transmissionsscan zur Messung der Schwächungskorrektur durchgeführt. Anschließend wurden 370 MBq ^{18}F-FDG intravenös injiziert. Die dynamische Messung begann mit der ^{18}F-FDG-Injektion und dauerte 60 Minuten. Mit Hilfe des linear graphisch auswertbaren Verfahrens nach Patlak (Patlak 1983) wurde die metabolische Umsatzrate quantitativ ermittelt. Die Emissionsbilder wurden vor der Rekonstruktion mit den Transmissionsbildern schwächungskorrigiert. Die Rekonstruktion erfolgte mit der zugehörigen Systemsoftware ECAT 6.5. Rekonstruiert wurde mittels gefilterter Rückprojektion unter Verwendung eines Hanning-Filters bei einer Cutoff-Frequenz von 0,4 Cycles pro Pixel. Zur Beurteilung des myokardialen Stoffwechsels wurden Kurzachsenschnitte sowie vertikale und horizontale Längsachsenschnitte mit einer Schichtdicke von 6 mm graphisch dargestellt.

2.2.2 Myokardperfusionsszintigraphie

Bei 48 Patienten wurde eine Myokardperfusionsszintigraphie mit ^{99m}Tc-Methoxyisobutylisonitril (^{99m}Tc-MIBI) in Schnittbildtechnik (SPECT) unter Ruhebedingungen durchgeführt. Die Myokardperfusionsszintigraphie wurde in der Regel in der selben Woche wie die ^{18}F-FDG-PET durchgeführt, maximal jedoch 40 Tage später. Bei einem Patienten wurde als Perfusionstracer ^{201}Tl-Chlorid eingesetzt.

Die Patienten hielten vor der Untersuchung 8 Stunden Nahrungskarenz. Es wurden 370 MBq ^{99m}Tc-MIBI (bzw. 80 MBq ^{201}Tl-Chlorid) injiziert. Die Akquisition begann 1,5 bis 2 Stunden nach Tracergabe in Rückenlage und erhobenem linken Arm. Die Aufnahmen erfolgten an einer konventionellen, SPECT-fähigen Einkopfgammakamera (Siemens Orbiter, Erlangen) mit LEAP-Kollimator. Es wurden insgesamt 32 Winkelschritte à 6° und 40-sekündiger Aufnahmezeit pro Winkelschritt über 180 Grad in eine 64x64 Matrix (Pixelgröße von 6,5 mm) akquiriert. Die Rekonstruktion erfolgte durch Siemens-Icon-Software, mit einem Butterworthfilter 5. Ordnung bei einem Cutoff von 0,55 der Nyquistfrequenz. Zur Beurteilung der regionalen, myokardialen Perfusion wurden Kurzachsen-, vertikale und horizontale Längsachsenschnitte entsprechend der ^{18}F-FDG-PET erstellt.

2.2.3 Semiquantitative Beurteilung der Tracerverteilung

Die Kurzachsenschnitte, die horizontalen und vertikalen Längsachsenschnitte des Myokards der PET- und der SPECT-Untersuchung wurden auf Röntgenfilm und auf Papier dargestellt. Die Farbintensität der Abbildung wurde auf das Maximum der jeweiligen Traceraufnahme der Studie normiert. Es wurden je ein repräsentativer basaler, mittlerer und apikaler Kurzachsenschnitt von einem erfahrenen Nuklearmediziner ausgewählt. Anschließend wurde eine segmentale Einteilung der Kurzachsenschnitte vorgenommen, die sich an der in der Echokardiographie gebräuchlichen Standardeinteilung der American Society of Echocardiography (Schiller 1989) orientierte. Die Herzbasis und der mittlere Teil des Herzen wurde dabei in je 6 Segmente eingeteilt. Der Apex wurde als ein Segment bewertet. Insgesamt wurde das Myokard somit in 13 Segmente unterteilt. Zusätzlich wurden die Längsachsenschnitte für die Beurteilung des Apex herangezogen. Der Untersucher konnte anhand der Farbintensität der Abbildung die prozentuale Aktivität abschätzen.

Die ^{18}F-FDG- und ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme wurde unter der Fragestellung des vitalen bzw. perfundierten Myokards mit folgendem semiquantitativen 5-Punkte Score von 1 bis 5 bewertet:

1 normale Aufnahme

2 leichte Verminderung

3 mittlere Verminderung

4 starke Verminderung (ca. kleiner 50%)

5 nicht auszuwerten aus technischen Gründen oder bei sehr geringer ^{18}F-FDG-Aufnahme bei normaler Perfusion.

Als ”mismatch” wurde eine mäßig bis stark reduzierte ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme (Score 3 und 4) bei gleichzeitig normaler bis leicht reduzierter ^{18}F-FDG-Aufnahme (Score 1 und 2) bezeichnet.

2.2.4 ROC-Analyse

Zum Vergleich der Leistungsfähigkeit der Myokardperfusionsszintigraphie und der ^{18}F-FDG-PET wurde eine „receiver operating characteristic curves“ Analyse (ROC) durchgeführt. Dazu wurde für jeden erfolgreich revaskularisierten Patienten die segmentale Wandbewegungsverbesserung ermittelt. Zur optimalen Nutzung der ^{18}F-FDG-PET wurden die jeweilige segmentale ^{18}F-FDG-Aufnahme zunächst quantifiziert und anschließend mit Hilfe der semiquantitativen ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme normalisiert (Knuuti 1993). Zur Normalisierung wurde die absolute ^{18}F-FDG-Aufnahme in normal perfundierten Segmenten (^{99m}Tc-MIBI-Score 1) gleich 100% gesetzt. Die quantitative ^{18}F-FDG-Aufnahme jeden Segmentes wurde dazu in Relation gesetzt. Dann wurde untersucht, wie hoch die prozentuale ^{18}F-FDG-Aufnahme, bzw. die visuelle/semiquantitative ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme jeden Segmentes im Falle einer Wandbewegungsverbesserung war. Dies geschah bei ^{18}F-FDG anhand von acht ^{18}F-FDG-Aufnahmeschwellenwerten (30%, 40%, …, 100%), bei ^{99m}Tc-MIBI wurde die semiquantitativen ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme anhand von 3 Schwellenwerten (^{99m}Tc-MIBI-Score 1-4) untersucht. Dadurch konnte die maximale Vorhersagekraft von PET und SPECT festgestellt werden. Analog zu Metz (1986) wurde auch die jeweilige Sensitivität und Spezifität, und analog zu Hanley und McNeil (1982) die Genauigkeit (Fläche unter der ROC-Kurve) ermittelt.

2.2.5 Echokardiographie

Zur Beurteilung der Wandbewegung wurde vor und nach Revaskularisation eine Herzechokardiographie in Ruhe mit einem SIM 7000 Echo-Scanner (Esaote Biomedica, Genua, Italien) durchgeführt. Die Echountersuchungen wurden zunächst als „cine-loop“ auf Video aufgezeichnet. EKG-getriggerte Sequenzen der linksventrikulären Kontraktion wurden digitalisiert und auf optischen Platten gespeichert. Die digitalisierten Daten wurden in einem „quadscreen“-Format abgebildet. Die Standardeinstellung (4-Kammerblick, 2-Kammerblick, 2 Kurzachsenschnitte in Höhe der Mitte des linken Ventrikels) wurden als Standbilder unabhängig voneinander analysiert und durch einen erfahrenen Kardiologen beurteilt.

Zur Beurteilung der regionalen Wandbewegung wurde das Herz gemäß der Empfehlungen der American Society of Echocardiography (Schiller 1989) in 16 standardisierte Segmente eingeteilt. Es wurde folgendes 4 Punkte Bewertungssystem benutzt:

1 normale Wandbewegung,

2 Hypokinesie (Verminderung der normalen Wandbewegung),

3 Akinesie (keine Wandbewegung oder Wandverdickung feststellbar),

4 Dyskinesie (Auswärtsbewegung des Myokardsegmentes während der Systole).

2.2.6 Quantitative Koronarangiographie

Auf der Suche nach hämodynamisch relevanten Stenosen der Koronararterien wurde eine quantitative Koronarangiographie nach Judkins mit einem QCA-AWOS System 3.01 (Siemens, Erlangen) durchgeführt. Der Befund wurde durch einen erfahrenen Kardiologen nach Stärke des Stenosierungsgeschehens identifiziert. Stenosen wurden als signifikant eingestuft, wenn sie das Gefäß auf mindestens 50% des luminalen Durchmessers verengten. Zudem wurde die globale Ejektionsfraktion bestimmt.

2.3 Statistik

Alle Werte wurde als Mittelwerte, z.T. ± eine Standardabweichung der Stichprobe angegeben. Mit dem McNemar-Test (Clauß 1989) wurde auf Signifikanz der Unterschiede in den Häufigkeitsverhältnissen der Kategorien Markeraufnahme vorhanden und nicht vorhanden für SPECT und PET geprüft.

3 Ergebnisse

3.1 Zusammenhang zwischen Perfusion und Stoffwechsel

3.1.1 Verteilung der Scorewerte

Bei 49 Patienten wurden insgesamt 637 Segmente mit beiden nuklearmedizinischen Methoden untersucht. Mit Hilfe des SPECT wurden 284 Segmente als normal perfundiert (Score 1), 132 Segmente als leicht minderperfundiert (Score 2), 99 Segmente als mittelstark minderperfundiert (Score 3) und 119 Segmente als stark minderperfundiert (Score 4) bezeichnet. Drei Segmente konnten aus technischen Gründen nicht mit ausreichender Bildqualität dargestellt werden und wurden daher nicht verwertet (Score 5). Die Ergebnisse sind detailliert in Tab. 3 dargestellt.

Tab. 3. Vergleich der segmentalen Perfusion und Metabolismus aller Patienten.

Segmentaler Metabolismus	Segmentale Perfusion (Scorewerte)			
(Scorewerte)	1	2	3	4
1 (normal)	213	31	28	9
2 (leicht vermindert)	38	63	27	11
3 (mäßig vermindert)	5	25	27	25
4 (stark vermindert)	0	3	15	74
5 (nicht bewertbar)	28	10	2	0

In der ^{18}F-FDG-PET wurde in 283 Segmenten ein normaler Metabolismus (Score 1), in 140 Segmenten ein leicht verminderter Metabolismus (Score 2), in 82 Segmenten ein mittelstark verminderter (Score 3) und in 92 Segmenten ein stark verminderter Metabolismus (Score 4) beobachtet. Insgesamt konnten 40 Segmente bei 6 Patienten nicht mit ausreichender Bildqualität dargestellt werden und wurden daher nicht verwertet (Score 5). 38 (95%) dieser Segmente lagen in Gebieten mit normaler bis leicht reduzierter Perfusion und wiesen eine sehr schwache ^{18}F-FDG-Aufnahme auf. Sie verteilten sich zu 40% (16/40) auf das Septum, zu 17,5% (7/40) auf die Hinterwand, zu 22,5% (9/40) auf die Seitenwand und zu 20% (8/40) auf die Vorderwand. Zwei Segmente lagen nicht im Meßbereich des Scanners. Die Ergebnisse der ^{18}F-FDG-PET sind im Detail in Tab. 3 dargestellt.

Schließt man technisch nicht verwertbare Segmente aus der Analyse aus, konnten insgesamt 594 Segmente in den Vergleich von PET und SPECT eingeschlossen werden.

3.1.2 Segmentaler Vergleich der ^{99m}Tc-MIBI- und ^{18}F-FDG-Aufnahme

In 63,5% (377/594) der Segmente waren die visuell bestimmte, relative Aufnahme von ^{18}F-FDG und ^{99m}Tc-MIBI identisch. In 22% (131/594) der Segmente war die ^{18}F-FDG-Aufnahme höher als die ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme. In 14,5% (86/594) der Segmente war die ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme höher als die ^{18}F-FDG-Aufnahme. Definiert man normale bis leicht verminderte Traceraufnahme als positiv, mäßig bis stark verminderte Traceraufnahme als negativ, ergibt sich folgende Vierfeldertafel:

Tab. 4. Vergleich der Traceraufnahme von ^{99m}Tc-MIBI und ^{18}F-FDG in den 594 untersuchten Myokardsegmenten.

	^{99m}Tc-MIBI positiv	^{99m}Tc-MIBI negativ	Gesamt
^{18}F-FDG positiv	345	75	420
^{18}F-FDG negativ	33	141	174
Gesamt	378	216	594

In der ^{18}F-FDG-PET zeigte sich statistisch signifikant ($p<0,01$) häufiger eine Akkumulation des Markers als in der SPECT (Tab. 4). Beide Methoden sind somit hinsichtlich der Aussage unterschiedlich.

In 75 Segmenten bei 28 Patienten wurde ein ”mismatch” festgestellt. Bei 21 Patienten wurden keine ”mismatch”-Segmente gefunden. Bei 5 Patienten wurde je ein ”mismatch”-Segment, bei 13 Patienten 2 ”mismatch”-Segmente, bei 4 Patienten drei ”mismatch”-Segmente und bei 6 Patienten mehr als 3 ”mismatch”-Segmente gefunden.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde mittels Kontrastventrikulographie bei 45 Patienten bestimmt. Die mittlere LVEF betrug vor Revaskularisation 38 ± 14% bei einer Spannbreite von 7- 66%. In diesen Patienten konnte sowohl die ^{99m}Tc-MIBI-, als auch die ^{18}F-FDG-Aufnahme in 535 Segmenten ausgewertet werden. Die Patienten wurden gemäß ihrer LVEF vor Revaskularisation in drei Gruppen eingeteilt.

In der Gruppe der Patienten mit einer LVEF unter 30%, Patientengruppe (A), wurden insgesamt 162 Segmente bei 13 Patienten ausgewertet. Bei 60% (97/162) der Segmente stimmten die Befunde der ^{18}F-FDG- und ^{99m}Tc-MIBI-Auswertung überein. Bei 14 Segmenten (9%) war die ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme höher als die ^{18}F-FDG-Aufnahme, bei 51 Segmenten (32%) war die ^{18}F-FDG-Aufnahme höher als die ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme. Es wurde bei 10 Patienten, bzw. in 29 Segmenten (18%) ein „mismatch” gefunden (Tab. 5).

Tab. 5. Vergleich der Aufnahme von ^{99m}Tc-MIBI und ^{18}F-FDG in Segmenten mit einer LVEF von unter 30%.

Segmentale ^{18}F-FDG-Aufnahme	Segmentale ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme (Scorewerte)			
(Scorewerte)	1	2	3	4
1 (normal)	56	11	7	5
2 (leicht vermindert)	7	14	14	3
3 (mäßig vermindert)	2	3	7	11
4 (stark vermindert)	0	0	2	20

Tab. 6. Vergleich der Aufnahme von ^{99m}Tc-MIBI und ^{18}F-FDG in Segmenten mit einer LVEF von 30-40%.

Segmentale ^{18}F-FDG-Aufnahme	Segmentale ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme (Scorewerte)			
(Scorewerte)	1	2	3	4
1 (normal)	50	4	2	0
2 (leicht vermindert)	7	18	2	0
3 (mäßig vermindert)	0	5	7	4
4 (stark vermindert)	0	0	5	13

In der Gruppe der Patienten mit einer LVEF von 30-40%, Patientengruppe (B), wurden insgesamt 117 Segmente bei 10 Patienten ausgewertet. Bei 88 von 117 Segmenten (75%) stimmten die relative Aufnahme von ^{18}F-FDG und ^{99m}Tc-MIBI überein. In 17 Segmenten (15%) war die ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme höher als die ^{18}F-FDG-Aufnahme, in 12 Segmenten (10%) war die ^{18}F-FDG-Aufnahme höher als die ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme. Bei 2 Patienten, bzw. in 4 Segmenten (3%) konnte ein ”mismatch” festgestellt werden (Tab. 6).

In der Gruppe der Patienten mit einer LVEF von über 40%, Patientengruppe (C), wurden insgesamt 256 Segmente bei 22 Patienten ausgewertet. Bei 153 von 256 Segmenten (60%) stimmte die relative Aufnahme von ^{18}F-FDG und ^{99m}Tc-MIBI überein. Bei 40 Segmenten (16%) war die ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme höher als die ^{18}F-FDG-Aufnahme, bei 63 Segmenten (25%) war die ^{18}F-FDG-Aufnahme höher als die ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme. Bei 13 Patienten bzw. in 40 Segmenten (16%) konnte ein „mismatch” festgestellt werden (Tab. 7).

Tab. 7. Vergleich der Aufnahme von ^{99m}Tc-MIBI und ^{18}F-FDG in Segmenten mit einer LVEF über 40%.

Segmentale ^{18}F-FDG-Aufnahme	Segmentale ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme (Scorewerte)			
(Scorewerte)	1	2	3	4
1 (normal)	84	13	18	4
2 (leicht vermindert)	20	24	10	8
3 (mäßig vermindert)	3	12	9	10
4 (stark vermindert)	0	2	3	36

3.2 Verbesserung der regionalen Wandbewegung

3.2.1 Vergleich von ^{18}F-FDG-PET und ^{99m}Tc-MIBI-SPECT

15 Patienten wurden, in einer Kontroll-Koronarangiographie nachgewiesen, erfolgreich revaskularisiert. Diese Patienten wurden vor und nach Revaskularisation mittels Ruhe-Echokardiographie untersucht. Bei diesen Patienten wurden 172 Segmente hinsichtlich ^{99m}Tc-MIBI- und ^{18}F-FDG-Aufnahme ausgewertet. Bei 108 von 172 Segmenten (63%) dieser Gruppe war die relative ^{18}F-FDG- und ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme identisch. Bei 40 von 172 Segmenten (23%) war die ^{18}F-FDG-Aufnahme höher als die ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme, bei 24 Segmenten (14%) war die ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme höher als die ^{18}F-FDG-Aufnahme (Tab. 8).

Tab. 8. Vergleich der Aufnahme von ^{99m}Tc-MIBI und ^{18}F-FDG in Segmenten, die in der Echokardiographie auswertbar waren.

Segmentale ^{18}F-FDG-Aufnahme	Segmentale ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme (Scorewerte)			
(Scorewerte)	1	2	3	4
1 (normal)	57	10	6	6
2 (leicht vermindert)	14	29	4	7
3 (mäßig vermindert)	0	6	3	7
4 (stark vermindert)	0	1	3	19

Vor Revaskularisation wiesen 96 der 172 Segmente (55,8%) eine Wandbewegungsstörung auf (Tab. 9). Nach Revaskularisation verbesserte sich die Wandbewegung bei 34 der 96 Seg-

mente (35%) (Tab. 10), 62 der 96 Segmente (65%) zeigten keine Änderung oder sogar eine Zunahme der Wandbewegungsstörung.

Tab. 9. Dyskinetische Segmente vor Revaskularisation.

Segmentale ^{18}F-FDG-Aufnahme	Segmentale ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme (Scorewerte)			
(Scorewerte)	1	2	3	4
1 (normal)	22	6	0	6
2 (leicht vermindert)	3	18	3	6
3 (mäßig vermindert)	0	4	3	6
4 (stark vermindert)	0	1	3	15

Tab. 10. Segmente mit Verbesserung der regionalen Wandbewegung.

Segmentale ^{18}F-FDG-Aufnahme	Segmentale ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme (Scorewerte)			
(Scorewerte)	1	2	3	4
1 (normal)	11	3	0	1
2 (leicht vermindert)	2	8	0	3
3 (mäßig vermindert)	0	4	1	1
4 (stark vermindert)	0	0	0	0

3.2.2 Erholung und regionale Perfusion

Insgesamt waren 71 von 172 Segmenten (41%) normal perfundiert, 46 Segmente (27%) waren leicht minderperfundiert, 16 Segmente (9%) mäßig und 39 Segmente (23%) stark minderperfundiert (Tab. 8, Tab. 9, Tab. 10).

Bei normaler Perfusion ließ sich bei 25 von 71 Segmenten (35%) eine Dyskinesie nachweisen. 13 der 25 Segmente (52%) zeigten nach Revaskularisation eine Verbesserung der Wandbewegung (Abb. 1). Bei leichter Verminderung der regionalen Perfusion ließ sich bei 29 von 46 Segmenten (63%) eine Dyskinesie nachweisen. 15 der 29 dyskinetischen Segmente (52%) zeigten eine Verbesserung der Wandbewegung nach Revaskularisation. Bei mäßiger Ver-

minderung der regionalen Perfusion ließ sich bei 9 von 16 Segmenten (56%) eine Dyskinesie nachweisen. Eines der 9 Segmente (11%) zeigte eine Verbesserung der Wandbewegung nach Revaskularisation. Bei starker Verminderung der regionalen Perfusion ließ sich bei 33 von 39 Segmenten (85%) eine Dyskinesie nachweisen. Fünf der 33 Segmente (15%) zeigten eine Verbesserung der Wandbewegung nach Revaskularisation.

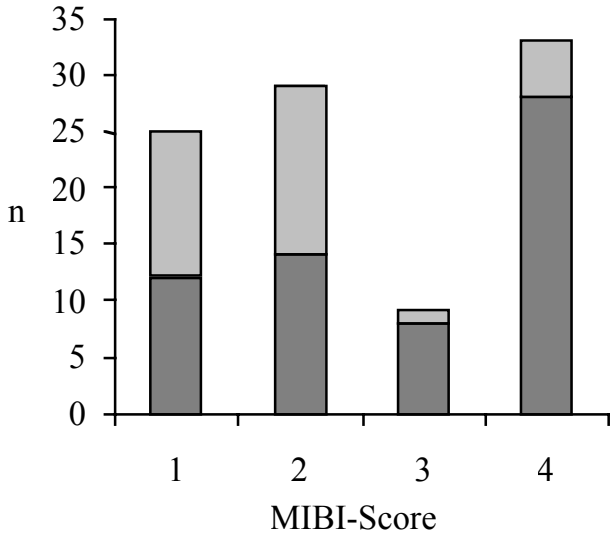

Abb. 1. Zusammenhang von Perfusion und Erholungspotential: hellgrau: Wandbewegungsverbesserung nach Revaskularisation dunkelgrau: keine Wandbewegungsverbesserung nach Revaskularisation

3.2.3 Erholung und regionaler Stoffwechsel

Insgesamt wiesen 79 von 172 Segmenten (46%) einen normalen Metabolismus auf, 54 Segmente (31%) zeigten eine leichte Verminderung des Metabolismus, 16 Segmente (9%) eine mäßige Verminderung und 23 Segmente (13%) eine starke Verminderung des Metabolismus (Tab. 8, Tab. 9, Tab. 10).

Bei normalem Metabolismus ließ sich bei 34 von 79 Segmenten (43%) eine Dyskinesie nachwiesen. 15 der 34 Segmente (44%) zeigten nach Revaskularisation eine Verbesserung der Wandbewegung (Abb. 2). Bei leichter Verminderung des regionalen Metabolismus ließ sich bei 30 von 54 Segmenten (56%) eine Dyskinesie nachweisen. 13 der 30 dyskinetischen Segmente (43%) zeigten eine Verbesserung der Wandbewegung nach Revaskularisation. Bei mä-

ßiger Verminderung des regionalen Metabolismus ließ sich bei 13 von 16 Segmenten (81%) eine Dyskinesie nachweisen. Sechs der 13 Segmente (46%) zeigten eine Verbesserung der Wandbewegung nach Revaskularisation. Bei starker Verminderung des regionalen Metabolismus ließ sich bei 19 von 23 Segmenten (83%) eine Dyskinesie nachweisen. Keines der 19 Segmente zeigte eine Verbesserung der Wandbewegung nach Revaskularisation.

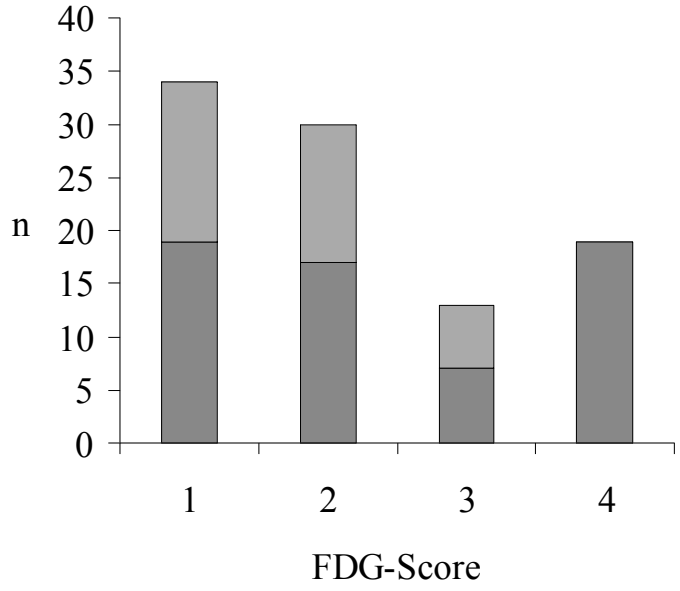

Abb. 2. Zusammenhang zwischen Metabolismus und Erholungspotential: hellgrau: Wandbewegungsverbesserung nach Revaskularisation dunkelgrau: keine Wandbewegungsverbesserung nach Revaskularisation

3.2.4 Erholung und „mismatch“

Insgesamt zeigten 55 Segmente eine mäßig bis stark verminderte Perfusion vor Revaskularisation. Von diesen 55 minderperfundierten Segmenten wiesen 23 (42%) einen normalen oder nur leicht verminderten Metabolismus („mismatch“) auf. Dies sind 13% aller ausgewerteten Segmente (23/172) (Tab. 8, Tab. 9, Tab. 10).

Von den 23 Segmenten mit „mismatch“ zeigten 15 eine Dyskinesie (65%). Von diesen 15 dyskinetischen Segmenten verbesserte sich bei 4 Segmenten (27%) die Wandbewegung nach Revaskularisation.

3.3 Vorhersage der globalen Funktionsänderung

3.3.1 LVEF versus normale oder leicht minderperfundierte Segmente

Alle normal oder nur leicht minderperfundierten Segmente werden im folgenden als „normal perfundiert" bezeichnet.

Bei 3 Patienten konnten 1 bzw. 2 normalperfundierte, dyskinetische Segmente nachgewiesen werden. Die Patienten zeigten Verbesserung der LVEF um 2%, 12% und 14%. 9 Patienten wiesen zwischen 3 und 5 normalperfundierte, dyskinetische Segmente auf. Fünf zeigten eine Verschlechterung der LVEF um -1%, -2% (2 mal), -3% und –16%. Ein Patient zeigte keine Veränderung seiner LVEF. Drei Patienten zeigten eine Verbesserung der LVEF um 1%, 3% und 19%. 3 Patienten wiesen zwischen 6 oder 7 normalperfundierte, dyskinetische Segmente auf. Einer zeigte eine Verschlechterung der LVEF um -12%. Zwei Patienten zeigten eine Verbesserung um 5 % und 7 %. Im Mittel hatten die Patienten mit Verbesserung der LVEF 3,5 normal perfundierte Segmente, Patienten ohne Verbesserung der LVEF 3,3 normal perfundierte Segmente (Tab. 11).

3.3.2 LVEF versus normalen oder leicht eingeschränkten Metabolismus

Alle Segmente mit normalem oder nur leicht eingeschränktem Metabolismus werden im folgenden Kapitel als Segmente mit „normalem Metabolismus" bezeichnet.

Bei 7 Patienten konnten ein bis drei Segmente mit normalem Metabolismus und Dyskinesie nachgewiesen werden. Drei Patienten zeigten eine Verschlechterung der LVEF um -2% (2 mal) und -3% nach Revaskularisation. Zwei Patienten zeigten eine leichte Verbesserung der LVEF um 1%, bzw. 2%. Zwei Patienten zeigten eine deutliche Verbesserung der LVEF um 12% bzw. 14%. Bei 6 Patienten konnten vier bis sechs Segmente mit normalem Metabolismus und Dyskinesie nachgewiesen werden. Drei Patienten zeigten keine Veränderung oder eine Verschlechterung der LVEF um –1 bzw. –16%. Ein Patient zeigte eine leichte Verbesserung der LVEF um 1%. Zwei Patienten zeigten eine deutliche Verbesserung der LVEF um 7% bzw. 19%. Bei 2 Patienten konnten neun bzw. elf Segmente mit normalem Metabolismus und Dyskinesie nachgewiesen werden. Ein Patient zeigte eine Verschlechterung der LVEF um –12%. Ein Patient zeigte eine Verbesserung der LVEF um 5%. Im Mittel hatten die Patienten mit Verbesserung der LVEF 4,1 Segmente mit normalem Metabolismus, Patienten ohne Verbesserung der LVEF 4,4 Segmente mit normalem Metabolismus (Tab. 11).

3.3.3 LVEF versus „mismatch"

Bei 9 Patienten konnten keine Segmente mit "mismatch" und Dyskinesie nachgewiesen wer-

den. Drei dieser Patienten hatten in der Kontrolluntersuchung eine Verschlechterung der LVEF um –2% (2 mal), bzw. -16%. Ein Patient zeigte keine Änderung der LVEF (LVEF 47%), 5 Patienten zeigten eine Verbesserung der LVEF um 1%, 2%, 7%, 14% und 19%. Bei 4 Patienten ließen sich 1 oder 2 Segmente mit "mismatch" und Dyskinesie nachweisen. Bei zwei Patienten verschlechterte sich die LVEF um –3%, bzw. -12%. Bei 2 Patienten verbesserte sich die LVEF um 3% und 12% nach Revaskularisation. Bei 2 Patienten ließen sich 3 bzw. 5 Segmente mit "mismatch" und Dyskinesie nachweisen. Bei dem Patienten mit 3 „mismatch"-Segmenten kam es zu einer Verschlechterung der LVEF von –1%, bei dem Patienten mit 5 „mismatch"-Segmenten kam es zu einer Verbesserung der LVEF von 5% nach Revaskularisation. Im Mittel hatten sowohl die Patienten mit Verbesserung, als auch die Patienten ohne Verbesserung der LVEF ein dyskinetisches Segment mit „mismatch" (Tab. 11).

Tab. 11. Durchschnittliche Anzahl an dyskinetischen Segmenten.

Verbesserung der LVEF	Perfusion normal	Metabolismus normal	„mismatch"	Dyskinetische Segmente insg.
Keine	3,3	4,4	1,0	7,0
Mit	3,5	4,1	1,0	6,1

Im folgenden sind beispielhaft zwei Patienten aufgeführt. Bei einem 68 Jahre alten Patienten mit KHK, Seitenwandakinesie, pectangiösen Beschwerden, mehr als 2 Jahre zurückliegendem Infarkt und subtotalem Verschluß der RCA wurde eine erfolgreiche 4-fach Stent-Implantation vorgenommen. Die Perfusionsszintigraphie mit ^{99m}Tc-MIBI in Ruhe zeigte zuvor einen Defekt der Seitenwand. Die ^{18}F-FDG-PET zeigte korrespondierend dazu eine fehlende ^{18}F-FDG-Anreicherung in der Seitenwand und eine nachweisbare ^{18}F-FDG-Anreicherung in der Hinterwand (Abb. 3). Es gab somit keinen Hinweis für hibernierendes Myokard und somit den Verdacht von Narbengewebe in der Seitenwand und den Nachweis von hibernierendem Myokard in der Hinterwand. Nach Revaskularisation bei nachweislich offener LAD und RCA blieb die LVEF unverändert. Der überwiegend fehlende Vitalitätsnachweis in der ^{18}F-FDG-PET konnte somit die fehlende Funktionsverbesserung nach Revaskularisation richtig vorhersagen.

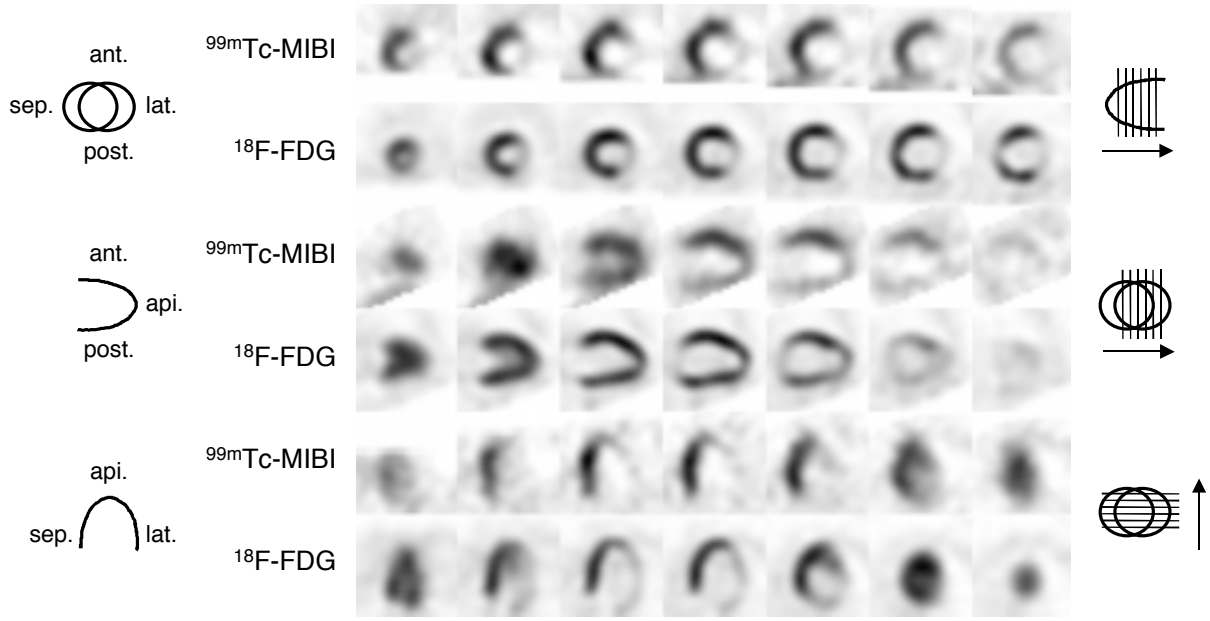

Abb. 3. Szintigraphische Darstellung der Perfusion (^{99m}Tc-MIBI) mittels SPECT und des Glukosestoffwechsels (^{18}F-FDG) mittels PET in Kurzachsenschnitten (obere beiden Reihen), vertikalen (mittlere beiden Reihen) und horizontalen (untere beiden Reihen) Längsachsenschnitten. Es fand sich eine ausgeprägtes und ausgedehntes Perfusionsdefizit in der Seitenwand und der anschließenden Hinterwand. In der Seitenwand fand sich ein fehlender Glukosestoffwechsel („match"), in der Hinterwand ein erhaltener Glukosestoffwechsel („mismatch") und somit fehlender Nachweis einer Vitalität in der Seitenwand und Nachweis von hibernierenden Myokards in der Hinterwand. Die Piktogramme dienen der Orientierung innerhalb der Schnitte selbst (links) und Schnittführung innerhalb des linken Ventrikels (rechts).

Bei einem 61 Jahre alten Patienten mit Vorderwandinfarkt war koronarangiographisch der Verschluß der LAD nach Abgabe des hochgradig, längerstreckig abgangsstenosierten ersten Diagonalastes beschrieben. Zudem wies die rechte Kranzarterie im Ramus interventrikularis posterior eine längerstreckige höhergradige Stenose auf. In der Echokardiographie fand sich eine mittelgradig eingeschränkte systolische, linksventrikuläre Funktion mit Akinesie der Vorderwand sowie des Apex. Die globale Ejektionsfraktion betrug vor Revaskularisation 41%. Die Perfusionsszintigraphie mit ^{99m}Tc-MIBI in Ruhe zeigte korrespondierend dazu ein Perfusionsdefizit im Bereich der Vorderwand und des Apex. Die ^{18}F-FDG-PET stellte den gesamten linken Ventrikel mit normaler Aktivitätsaufnahme dar (Abb. 4). Somit bestand bei "mismatch" von Perfusion und Metabolismus der Verdacht auf vitales, hibernierendes Myokard im Bereich von Vorderwand und des Apex. Die PTCA erreichte die erfolgreiche Dilatation der LAD sowie ein befriedigendes Ergebnis der RCA. 2 Monaten nach Revaskularisation kam es zu einem Anstieg der LVEF von 41% auf 49%. Die Verbesserung

der LVEF waren daher durch die nuklearmedizinischen Befunde richtig vorhersagbar. Da in einer Kontrollangiographie nach 3 Monaten die LAD erneut verschlossen war, wurde dieser Patient in die Auswertung der erfolgreich revaskularisierten Patienten nicht miteinbezogen.

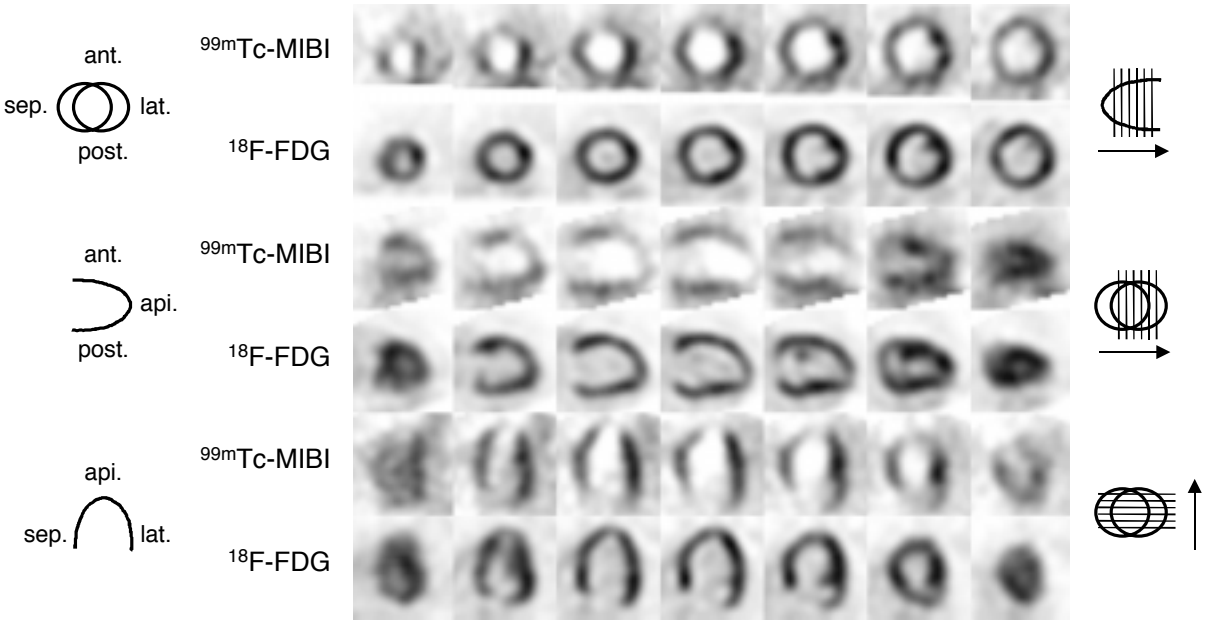

Abb. 4. Szintigraphische Darstellung der Perfusion (^{99m}Tc-MIBI) mittels SPECT und des Glukosestoffwechsels (^{18}F-FDG) mittels PET in Kurzachsenschnitten (obere beiden Reihen), vertikalen (mittlere beiden Reihen) und horizontalen (untere beiden Reihen) Längsachsenschnitten. Bei diesem Patienten fand sich eine ausgeprägtes und ausgedehntes Perfusionsdefizit in der Vorderwand und im Apex bei erhaltenem Glukosestoffwechsel („mismatch“) und somit Nachweis von hibernierendem Myokard. Die Piktogramme dienen der Orientierung innerhalb der Schnitte selbst (links) und Schnittführung innerhalb des linken Ventrikels (rechts).

3.3.4 LVEF versus Herzfunktion vor Revaskularisation

Zur Beurteilung der Vorhersagemöglichkeiten der Verbesserung der LVEF wurden die Daten der semiquantitativen ^{18}F-FDG und ^{99m}Tc-MIBI Auswertung in 4 Gruppen zusammengefaßt (Tab. 12).

1. Anhand der Perfusion „normales“ Gewebe: Alle Segmente mit normaler oder nur leicht verminderter Perfusion, unabhängig vom Metabolismus.
2. „Mismatch”-Gruppe: Vermutetes „hibernierendes“ Myokard. Alle Gewebe mit mittlerem oder starkem Defekt der Perfusion und einem normalen oder leicht verminderten

Metabolismus.

3. Zwischengruppe: Vermutetes Mischgewebe. Mittlere oder starke Minderperfusion bei mäßig eingeschränktem Metabolismus.
4. Matchgruppe / Narbe: Segmente mit mittelstark bis stark verminderter Perfusion bei stark vermindertem Metabolismus.

Tab. 12. Klassifizierung der Segmente zur Vorhersage der Herzfunktionsverbesserung. Scoreewerte: 1 = normale Traceraufnahme, 2 = leichte Verminderung, 3 = mittlere Verminderung, 4 = starke Verminderung.

Gruppe	^{99m}Tc-MIBI-Score	^{18}F-FDG-Score	Segmente [n]	Anteil [%]
1) Perfusion normal	1,2	1,2,3,4	378	63,6%
2) „Mismatch"	3,4	1,2	75	12,6%
3) Zwischengruppe	3,4	3	52	8,8%
4) Match, Narbe	3,4	4	89	15,0%
Summe			594	

Die Patienten wurden entsprechend ihrer LVEF vor Revaskularisation in Gruppen unterteilt (Gruppe A: stark eingeschränkte LVEF <30%, Gruppe B: mäßig eingeschränkte LVEF 30-40%, Gruppe C: wenig eingeschränkte oder normale LVEF >40%).

In Gruppe A (LVEF <30%) hatte ein Patient nach Revaskularisation eine Verschlechterung der LVEF um -12%, einer eine Verbesserung um 5% (Tab. 13). Der Patient mit Verschlechterung der Ejektionsfraktion nach Revaskularisation hatte 7 normale Segmente, 2 Segmente mit "mismatch", 3 der Zwischengruppe und 1 narbiges Segment mit Dyskinesie. Der Patient, dessen Ejektionsfraktion nach Revaskularisation anstieg, hatte 6 normale, 5 Segmente mit „mismatch", keines der Zwischengruppe und ein narbiges Segment mit Dyskinesie.

In Gruppe B (LVEF 30-40%) verschlechterten sich 2 Patienten nach Revaskularisation um –16%, bzw. –2%, einer verbesserte sich um 7 Prozent (Tab. 13). Keiner dieser Patienten hatte ein Segment mit einem „mismatch". Die Patienten mit Verschlechterung der Ejektionsfraktion nach Revaskularisation hatten durchschnittlich 4 normale, ein Segment der Zwischengruppe und je 1 narbiges Segment mit Dyskinesie. Der Patient, dessen Ejektionsfraktion nach Revaskularisation anstieg, hatte 6 normale Segmente, eines der Zwischengruppe und drei narbige Segmente mit Dyskinesie.

In Gruppe C (LVEF >40%) verschlechterten sich 3 Patienten nach Revaskularisation zwischen –3% und –1%, bei einem Patienten änderte sich die LVEF nicht, bei 3 Patienten ver-

besserte sich die LVEF zwischen 1% und 3%, bei 3 Patienten verbesserte sich die LVEF deutlich zwischen 12% und 19% (Tab. 13). Die Patienten mit Verschlechterung oder ohne Änderung der Ejektionsfraktion nach Revaskularisation hatten durchschnittlich 3,3 normale, 1,3 Segmente mit ”mismatch”, 0,5 der Zwischengruppe und 1 narbiges Segment mit Dyskinesie. Die Patienten, deren Ejektionsfraktion nach Revaskularisation leicht anstieg, hatten durchschnittlich 2,7 normale, 0,3 Segmente mit ”mismatch”, 0,3 der Zwischengruppe und 1,3 narbige Segment mit Dyskinesie. Die Patienten, deren Ejektionsfraktion nach Revaskularisation deutlich anstieg, hatten durchschnittlich 2,7 normale, 0,6 Segmente mit „mismatch”, keines der Zwischengruppe und ein narbige Segment mit Dyskinesie (Tab. 13).

Tab. 13. Durchschnittliche Anzahl von Segmenten in Abhängigkeit der LVEF vor Revaskularisation. Ø: keine Verbesserung der LVEF, +: leichte LVEF-Verbesserung um 1-5%, ++: deutliche LVEF-Verbesserung um >5%. Gruppe A: LVEF <30%, Gruppe B: LVEF 30-40%, Gruppe C: LVEF >40%.

Gruppe	LVEF-Verb.	Perfusion normal	„mismatch“	Zwischen-gruppe	Narbe	dyskin. Segmente
A	Ø	7	2	3	1	13
	++	6	5	0	1	12
B	Ø	4	0	1	1	6
	++	6	0	1	3	10
C	Ø	3,3	1,3	0,5	1	6
	+	2,7	0,3	0,3	1,3	4,5
	++	2,7	0,6	0	1	4,5

3.4 ROC-Analyse der Wandbewegungsverbesserung

3.4.1 Patientenauswahl

In der ROC-Analyse wurde die Wandbewegungsverbesserung von dyskinetischen Segmenten in Abhängigkeit der ^{18}F-FDG- bzw. der ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme ermittelt. Dadurch läßt sich für verschiedene Schwellenwerte die jeweilige Sensitivität und Spezifität ermitteln.

Aus dem Kollektiv der 49 Patienten wurden 16 Patienten ausgewählt, die:

1. einer segmentalen, quantitativen ^{18}F-FDG-Aufnahmeauswertung unterzogen wurden und bei denen die ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme visuell/semiquantitativ bestimmt wurde,

2. sowohl vor Revaskularisation als auch nach Revaskularisation mittels Ruhe-Echokardiographie einer segmentalen Wandbewegungsbestimmung unterzogen wurden,
3. einer PTCA und/oder ACB-Operation unterzogen wurden,
4. der Erfolg der Revaskularisation mittels Koronarangiographie überprüft wurde.

Als Verbesserung der Wandbewegung wurde eine Erhöhung des Echowandbewegungs-Scorewerts um mindestens einen Punkt angesehen (1=normokinetisch, 2=hypokinetisch, 3=akinetisch/dyskinetisch). Bei diesen 16 Patienten konnten vor Revaskularisation 50 hypokinetische, 91 akinetische und 2 dyskinetische Segmente in Bezug auf die Verbesserung der Wandbewegung festgestellt werden. Es waren somit 143 von 256 (55,9%) Segmente bewegungsgestört. 17 Segmente konnten im Herzecho vor Revaskularisation nicht beurteilt werden. Ein Segment konnte im Herzecho nach Revaskularisation nicht beurteilt werden. Es wurden somit 142 Segmente in die Analyse eingeschlossen. Im folgenden werden akinetische und dyskinetische Segmente zusammengefaßt und als akinetische Segmente bezeichnet.

3.4.2 ROC-Analyse der normalisierter ^{18}F-FDG-Aufnahme

Untersucht wurde die quantitative ^{18}F-FDG-Aufnahme, die mittels der visuellen/semiquantitativen ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme normalisiert wurde.

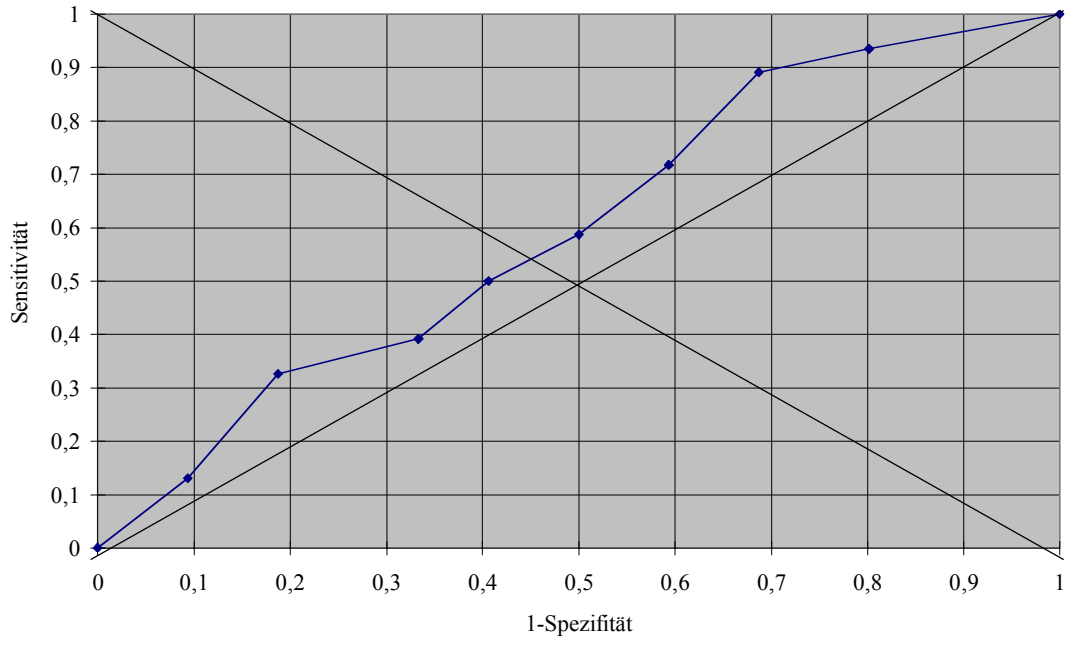

Abb. 5. ROC-Analyse der normalisierten ^{18}F-FDG-Aufnahme zur Vorhersage der Verbesserung der regionalen Wandbewegung.

Von den 142 untersuchten dyskinetischen Segmenten verbesserten sich 46 (32,4%) Segmente (41 Segmente um einen Echoscorepunkt, 5 Segmente um 2 Echoscorepunkte) in ihrer Wandbewegung. 88 (62,0%) Segmente verbesserten sich nicht, 8 Segmente (5,3%) verschlechterten sich nach Revaskularisation.

In der ROC-Analyse ergab sich die größte Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage von Wandbewegungsverbesserungen mit 54% bei einer ^{18}F-FDG- Aufnahme von 65% (Abb. 5). Insgesamt konnten in 60% der Segmente die Wandbewegungsverbesserung richtig vorhergesagt werden (Fläche unter der Kurve).

3.4.3 ROC-Analyse der semiquantitativen 99mTc-MIBI-Aufnahme

Für die Auswertung standen ledigleich 15 Patienten zur Verfügung, da einer der 16 Patienten eine ungenügende ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme aufwies. Untersucht wurde die visuelle/semiquantitative ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme.

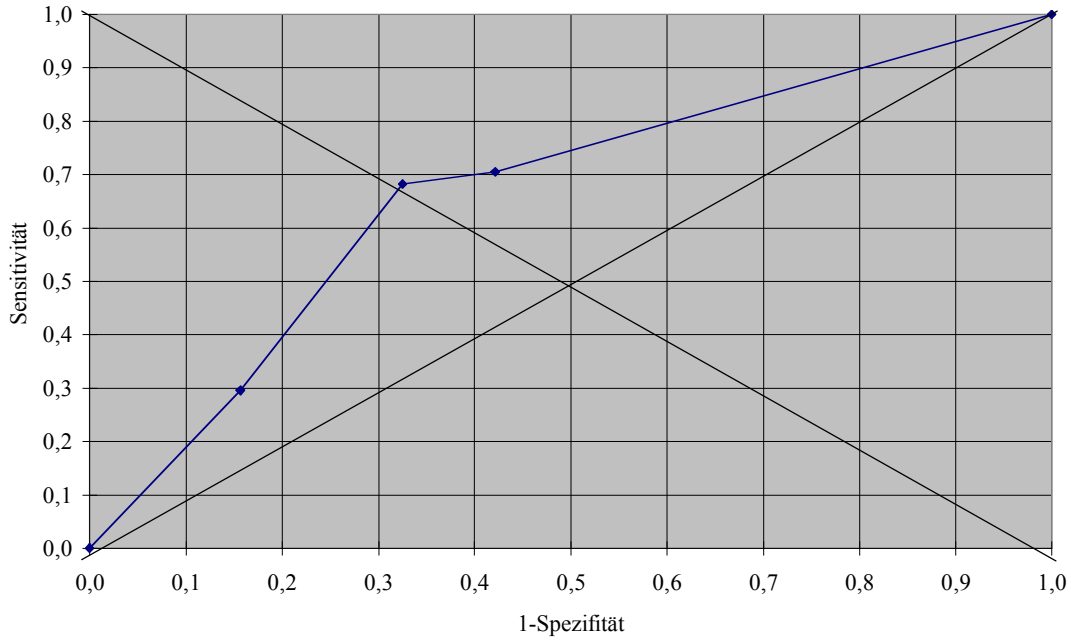

Abb. 6. ROC-Analyse der semiquantitativen ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme zur Vorhersage der Verbesserung der regionalen Wandbewegung.

Von 127 untersuchten dyskinetischen Segmenten, verbesserten sich nach Revaskularisierung

44 (34,7%) Segmente (41 Segmente um einen Echoscorepunkt, 3 Segmente um 2 Echoscorepunkte) in ihrer Wandbewegung. 83 (61,4%) Segmente verbesserten sich nicht, 5 Segmente (3,9%) verschlechterten sich nach Revaskularisation.

In der ROC-Analyse ergab sich die größte Sensitivität und Spezifität für Vorhersage von Wandbewegungsverbesserungen mit 67% bei einer prozentualen ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme von 75% (Abb. 6). Insgesamt konnten in 67% der Segmente die Wandbewegungsverbesserung richtig vorhergesagt werden (Fläche unter der Kurve).

4 Diskussion

4.1 Grundlagen

Die Frage nach Vitalität in dyskinetischen Myokardbereichen rückte in den achtziger Jahren in den Blickpunkt der Aufmerksamkeit, als nachgewiesen werden konnten, daß hypo- oder akinetische Myokardbereiche ihre Kontraktilität nach Revaskularisation wiedergewinnen konnten (Tillisch 1986, Rahimtoola 1989, Tamaki 1989, Klepzig 1981). Bei der ischämischen Herzerkrankung ist somit die Unterscheidung zwischen narbigem Myokardgewebe und dyskinetischen, aber vitalem Myokard, hinsichtlich des weiteren therapeutischen Vorgehens von grundsätzlicher Bedeutung, da nur vitales Myokard, nicht aber Narbengewebe seine Funktion wiedererlangen kann. Die Identifizierung funktionseingeschränkter, aber vitaler Myokardbereiche könnte helfen, die Patienten zu selektieren, die von einer Revaskularisierung am meisten profitieren.

Auf der Suche nach Ursachen für reversible Wandfunktionsstörungen stieß die von Rahimtoola (1989) aufgestellte Theorie des „hibernating“ Myokards (engl.: winterschlafend) und seiner Ursachen auf großes Interesse. „Hibernierendes“ Myokard ist nach Rahimtooola als eine länger anhaltende, reversible Reduktion der regionalen, kontraktilen Funktion charakterisiert. Als Ursache nimmt Rahimtoola eine chronisch verminderte Perfusion an. Durch diese Reduktion der Wandbewegung würde der Energieumsatz reduziert und damit der dortigen, eingeschränkten myokardialen Durchblutung angepaßt, um die Vitalität des Myokards zu verlängern. Zur Identifikation einer solchen Minderdurchblutung werden Perfusionsuntersuchungen durchgeführt. Dabei hat sich jedoch gezeigt, daß Perfusionsuntersuchungen die Ausdehnung des irreversibel geschädigten Myokards deutlich überschätzen (Sawada 1994, Schneider 1994, Altehoefer 1994). Daher wird, entsprechend Rahimtollas Ansatz, die Perfusionsuntersuchung mit einer Stoffwechseluntersuchung kombiniert. Man geht dabei davon aus, daß ein vorhandener Stoffwechsel ein sicheres Zeichen für Vitalität ist. Der Vergleich der Aktivitätsverteilung der beiden Untersuchungen hilft, ein Perfusions-/Stoffwechsel-„mismatch“ zu identifizieren, wobei als „mismatch” eine reduzierte Perfusion bei vorhandenem Stoffwechsel bezeichnet wird. Die Diagnose „hibernierendes Myokard“ beruht somit auf nachgewiesenem Stoffwechsel in minderperfundierten Gebieten.

Der Nutzen der Vitalitätssbestimmung mit ^{18}F-FDG-PET unter Studienbedingungen wurde in zahlreichen Arbeiten bestätigt (Lucignanani 1992, Knuutis 1994, Sawada 1994, Schneider 1994; Altehoefer 1994). Allerdings sind insgesamt nur wenige hundert Patienten untersucht worden (Bonow 1995), davon ganze 52 Patienten prospektiv (vom Dahl 1996). Zudem wurden in den verschiedenen Studien stark abweichende Techniken in der Vorbereitung der Patienten sowie in der Durchführung und Auswertung der Untersuchungen verwendet. Es schien daher notwendig, den Wert der Methodik im klinischen Alltag an nicht präselektierten Pati-

enten zu überprüfen. Die in der Literatur allgemein akzeptierte Grundlage des Nachweises hibernierenden Myokards mittels ^{18}F-FDG ist das „mismatch“, d.h. das Ungleichgewicht zwischen Perfusion und Metabolismus zuungunsten der Perfusion (Büll 1995, vom Dahl 1994). Allerdings existiert bislang keine allgemein anerkannte Definition des „mismatch“, z.B. wie stark die Perfusion vermindert sein muß oder ab wann von erhaltenem Metabolismus gesprochen werden darf. Daher wurde die Aktivitätsverteilung von ^{18}F-FDG und ^{99m}Tc-MIBI semiquantitativ mittels Scorewerten analysiert und als „mismatch“ eine mittel bis stark reduzierte Perfusion (Score 3 oder 4) bei normalem oder leicht vermindertem Metabolismus (Score 1 oder 2) angenommen. Diese Vorgehensweise ähnelt der Methode von vom Dahl (1994). Die Verwendung von Scorewerten bietet über die rein qualitativen Auswertung hinaus die Möglichkeit der tieferen Analyse der Verfahren.

4.2 Zusammenhang zwischen Perfusion und Stoffwechsel

4.2.1 „Mismatch“

Bei den hier untersuchten Patienten stimmte das Verteilungsmuster der ^{99m}Tc-MIBI- und ^{18}F-FDG-Aufnahme in 82% der untersuchten Segmente überein. Bei 28 von 49 Patienten bzw. in 75 von 594 (13%) Segmenten wies die „Tracerverteilung“ auf ein „mismatch“ in Sinne „hibernierenden“ Myokards hin. Dies wurde auch von anderen Autoren beschrieben. So fand Büll (1995) in einer Untersuchung an 55 Patienten in 15% der untersuchten Segmente ein „mismatch”, während Altehoefer (1994) bei 111 untersuchten Patienten in 20% der Segmente ein „mismatch” finden konnte. Schneider (1994) wies eine Übereinstimmung von ^{18}F-FDG-PET und ^{99m}Tc-MIBI-SPECT von 80% und einem „mismatch“-Anteil von 15% nach. Alle Autoren benutzten – wie auch in dieser Arbeit – zur regionalen Einteilung des Ventrikels 13 Segmente.

Ein wesentlicher Grund für den unterschiedlichen Anteil des „mismatch” liegt sicher in der (teils subjektiven) Beurteilung der erhobenen Daten. Schneider definierte ein „mismach”, wenn die ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme um mindestens 2,5 Standardabweichungen von einem Normalkollektiv abwich, während die ^{18}F-FDG-Aufnahme im Vergleich zum Normalkollektiv nicht um 2,5 Standardabweichungen vermindert war. Bei Altehoefer (1994) und Büll (1995) wurde jeweils eine Perfusion von <70% des Perfusionsmaximums als Voraussetzung für ein „mismatch” angenommen. Diese Einschätzung entspricht weitgehend der in unserer Arbeit verwendeten semiquantitativen Einteilung. Würde eine Perfusioneinschränkung von <50% als Voraussetzung für ein „mismatch” angenommen, würde der Anteil der „mismatch”-Segmente bei Büll (1995) und bei Altehoefer (1994) auf 2% bzw. 4% sinken. Dies zeigt, daß eine geringe Änderung der Beurteilung der Perfusion (ausreichend vs. nicht ausreichend), eine deutliche Änderung der Anzahl von Segmenten mit „mismatch” zur Folge hat.

Unterschiede bestehen auch in der Patientenpopulation. Schneiders (1994) Patientenpopulation setzt sich aus Patienten mit mindestens 4 Monate altem Infarkt zusammen, während in Bülls (1995) Untersuchung die Infarktereignisse mindestens 4 Wochen zurücklagen (bei Altehoefer (1994) wird ausschließlich von „alten" Infarkten gesprochen, ohne dies näher zu definieren). Das hier untersuchte Kollektiv schließt sowohl Patienten mit frischem (d.h. kürzer als 3 Monate), als auch Monate bis Jahre zurückliegenden Infarktereignissen ein. Da die Anteile des gefundenen „mismatch" in den Arbeiten von Büll (1995), Schneider (1994) und den hier erhobenen Daten ähnlich sind, kann geschlossen werden, daß das Alter von Infarkten keinen wesentlichen Einfluß auf die Anzahl der Segmente mit „mismatch" hat.

4.2.2 „Mismatch" und LVEF

Noch nicht abschließend geklärt ist der Einfluß der LVEF auf die Anzahl der Segmente mit einem „mismatch". Die hier gefundene durchschnittliche LVEF von 38% (±14) ist deutlich niedriger als die LVEF in den Arbeiten von Büll (1995) (LVEF: 44±12%) oder Schneider (1994) (LVEF: 54±11%). Gleichzeitig unterscheidet sich jedoch der jeweilige Anteil an „mismatch"-Segmenten kaum (13%, 15%, 15%). Die Arbeit Altehoefers (1994) weist eine deutlich größere Anzahl an Segmenten mit „mismatch" auf, jedoch unterscheidet sich die durchschnittliche LVEF (47±11%) kaum von der LVEF bei Bülls (1995).

Bei genauerer Analyse unserer Ergebnisse konnte allerdings ein Zusammenhang zwischen LVEF und Anzahl an „mismatch"-Segmenten gefunden werden. Mit 18%, bzw. 16% (29 von 162 Segmente, bzw. in 40 von 256 Segmente) wurde ein „mismatch" am häufigsten bei Patienten mit stark eingeschränkter LVEF von <30% oder bei weitgehend normaler LVEF von >40% gefunden. Kaum „mismatch"-Segmente gab es in der Gruppe mit mäßig eingeschränkter LVEF von 30-40%, hier hatten nur 4 von 117 Segmente (3%) ein „mismatch". Somit scheint „mismatch" vor allem bei weitgehend normaler oder stark eingeschränkter LVEF vorzukommen. Aufgrund der geringen Anzahl an ausgewerteten Segmenten ist ein zufälliges Fehlen von „mismatch"-Segmenten in der Gruppe der mit mäßig eingeschränkter LVEF nicht auszuschließen. Möglich ist auch, daß es unterschiedliche Arte von „mismatch" geben kann – „mismatch" mit Funktionseinschränkung und ohne Funktionseinschränkung (siehe 4.4.3). Beachtenswert bleibt die Tatsache, daß der Anteil von „mismatch"-Segmenten weder in der Literatur noch in unserer Arbeit einen direkten Einfluß auf die LVEF zu haben scheint. Ventrikelfunktion und „mismatch" scheinen somit nicht direkt zusammenzuhängen.

4.3 Vorhersage der Verbesserung der regionalen Wandbewegung

4.3.1 Erholungspotential versus regionaler Perfusion

Neuere Studien zur Genauigkeit der Perfusionsuntersuchung mittels ^{99m}Tc-MIBI in Bezug auf die Funktionsverbesserung des Myokard nach Revaskularisation zeigten hohe Sensitivitäten (73-100%) und geringere Spezifitäten (35-86%) (Marzullo 1992, Marzullo 1995, Maublant 1995, Gonzales 1996). In dieser Arbeit konnte dies bestätigt werden. 117 von 172 (68%) Myokardsegmente zeigten eine normale oder nur leicht verminderte ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme. 54 (46%) dieser ausreichend perfundierten Segmente hatten eine Wandbewegungsstörung. Nach Revaskularisation verbesserte sich die Wandbewegung bei 28 der 54 Segmente (52%). Bei mäßig bis stark eingeschränkter Perfusion konnte in 42 von 55 (76%) Segmenten eine Wandbewegungsstörung nachgewiesen werden. Nach Revaskularisation verbesserte sich die Wandbewegung nur in 6 von 42 (14%) Segmenten. Damit ergibt sich für die ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme bezüglich der Funktionsverbesserung eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 58%. Verschiedene Studien konnten zudem zeigen, daß reversibel dyskinetische Myokardsegmente zumeist eine annähernd normale Perfusion aufwiesen (Marinho, Maki 1996, Gerber 1996, Vanoverschelde 1993), während irreversible dyskinetische Segmente eine deutlich eingeschränkte Perfusion zeigten. Dies konnte in dieser Arbeit nur teilweise bestätigt werden. 34 von 96 dyskinetischen Segmenten verbesserten sich nach Revaskularisation. 28 der 34 (82%) Segmente waren normal oder nur leicht minderperfundiert, 6 der 34 (18%) Segmente hatten eine mittlere oder starke Perfusionseinschränkung. Wandbewegungsverbesserungen kommen somit vor allem in Gebieten mit normaler Perfusion vor, während Wandbewegungsverbesserungen selten in Gebieten mit reduzierter Perfusion stattfinden. Die geringe Spezifität des ^{99m}Tc-MIBI-SPECT erklärt sich vor allem aus der hohen Anzahl an irreversible dyskinetischen Segmenten mit normaler Perfusion. Diese Ergebnisse zeigen, daß eine vorhandene Perfusion eine wichtige Voraussetzung für eine Wandbewegungsverbesserung darstellt, jedoch alleine keine sichere Vorhersage für eine Funktionsrückgewinnung ist (pos. Vorhersagewert: 52%, neg. Vorhersagewert 86%).

4.3.2 Erholungspotential versus regionalem Stoffwechsel

Tillisch (1986) konnte zeigen, daß Myokardbereiche mit Wandbewegungsstörungen bei erhaltener ^{18}F-FDG-Aufnahme zu 85% ihre Funktion nach Revaskularisierung wieder aufnahmen. Eine fehlende ^{18}F-FDG-Aufnahme hingegen konnte zu 92% die fehlende Wandbewegungsverbesserung voraussagen. Dies konnte nur teilweise bestätigt werden. Bei den hier untersuchten Patienten wiesen 96 von 172 (56%) Segmenten eine Dyskinesie auf. Kein Segment mit starke Verminderung der ^{18}F-FDG-Aufnahme zeigte eine Verbesserung der Wandbewe-

gung nach Revaskularisation. Wenn die Segmente einen normalen, leicht oder mittelstark verminderten Metabolismus aufwiesen, zeigte sich in 43-46% der Fälle eine Verbesserung der Wandbewegung. Fehlende ^{18}F-FDG-Aufnahme sagt somit präzise eine fehlende Wandbewegungsverbesserung voraus. Eine ^{18}F-FDG-Aufnahme ist notwendig zur Wiederaufnahme der Wandbewegung, sagt jedoch alleine eine Wandbewegungsverbesserung nicht sicher voraus.

4.3.3 Erholungspotential versus „mismatch“

Die klassische Vorgehensweise der Nuklearmedizin im Nachweis von myokardialer Vitalität ist die Kombination der Perfusions- und Stoffwechseluntersuchung. Gemäß des Ansatzes von Rahimtoola (1989) wird hierzu nach erhaltenem Stoffwechsel in minderperfundierten Arealen gesucht. Dazu sind in der Vergangenheit zahlreiche kleinere Studien durchgeführt worden. Eine von Bax (1997) durchgeführte Metaanalyse von 332 Patienten aus 12 Studien zeigte, daß die Sensitivität der ^{18}F-FDG-PET für regionale Wandbewegungsverbesserungen zwischen 71% und 100% mit einem gewichteten Mittel von 88% liegt. Die Spezifität bewegt sich zwischen 38% und 91%, mit einem gewichteten Mittel von 73%. Eine von Bonow (1995) durchgeführte Metaanalyse von 146 Patienten aus 6 Studien zeigte, daß der positive Vorhersagewert der ^{18}F-FDG-PET für regionale Wandbewegungsverbesserungen in minderperfundiertem Myokard bei 82% liegt, der negative Vorhersagewert bei 83%. Es gibt jedoch nur eine prospektive Studie mit quantitativer Analyse der regionalen Wandbewegung und angiographischer Kontrolle einer vollständigen Revaskularisation (vom Dahl 1996). In jener Arbeit wurde an 52 Patienten mit 68% ein deutlich niedriger positiver Vorhersagewert bei einem negativem Vorhersagewert von 93% ermittelt. Die LVEF vor Revaskularisation der Patientenpopulationen lag dort, wie bei den hier untersuchten Patienten, bei 47±10%. Über das Alter von eventuellen Infarktgeschehen finden sich jedoch keine Angaben.

In dieser Arbeit konnte ein „mismatch“ in 23 von 172 Segmenten nachgewiesen werden. 15 der 23 Segmente wiesen eine Wandbewegungsstörung auf. Nur in 4 der 15 Segmente konnte eine Verbesserung der Wandbewegung nach Revaskularisation nachgewiesen werden. Die Erholung der Funktion von Segmenten mit einem „mismatch“ konnte somit nur in 27% der Fälle richtig vorhergesagt werden. Andererseits konnte ein gleichzeitiger mäßig bis stark geminderter ^{99m}Tc-MIBI- und ^{18}F-FDG-Aufnahmedefekt eine fehlende Wandbewegungsverbesserung mit hoher Wahrscheinlichkeit vorhersagen. Nur 2 von 24 (8 %) dyskinetischen Segmenten dieser Gruppe verbesserten ihre Wandbewegung nach Revaskularisation. Das bedeutet, daß in unserem Patientenkollektiv aus der klinischen Routine, mittels „mismatch“ deutlich schlechtere positive Vorhersagewerte für Wandbewegungsverbesserungen erzielt wurden, als in der Literatur. Die stark schwankenden Ergebnisse in der Literatur können dabei unterschiedliche Ursachen haben. Zum einen ist die Definition des „mismatch“ nicht einheitlich. Zum anderen sind die jeweiligen Patientenkollektive in Bezug auf Alter eines Infarktgesche-

hens und Ausdehnung der Wandbewegungsstörung variabel zusammengesetzt.

4.4 Vorhersage der globalen Funktionsänderung

4.4.1 Rolle der LVEF

Seit langem ist die wesentliche Rolle der linksventrikulären Funktion für die Langzeitprognose von Patienten mit koronarer Herzkrankheit bekannt (Hammermeister 1979, Harris 1979, Mock 1982, Bonow 1985, Bonow 1995). Patienten mit weitgehend normaler LVEF haben, unabhängig davon, ob sie medikamentös oder chirurgisch behandelt werden, eine ausgezeichnete Prognose. Patienten mit mittlerer bis hin zu schwerer Einschränkung der LVEF und schwerer KHK haben hingegen ein beträchtliches Risiko zu versterben, wenn sie ausschließlich medikamentös behandelt werden (Aldermann 1983, Mock 1982). Einerseits profitieren gerade diese Patienten am meisten von einer Revaskularisation, andererseits haben sie auch, aufgrund der eingeschränkten LVEF, ein deutlich höheres Operationsrisiko.

4.4.2 Veränderung der LVEF versus Perfusion und Stoffwechsel

Nur wenige Arbeiten konnten zeigen, daß der Nachweis eines persitierenden Metabolismus in minderperfundiertem Myokard eine akkurate Vorhersage für die Verbesserung der LVEF nach Revaskularisation liefert (Gropler 1992, Pagano 1998). Eine Metaanalyse von Bonow (1995) aus 4 Studien mit insgesamt 94 Patienten zeigte, daß die LVEF von durchschnittlich 32% auf 45% stieg, wenn zuvor Stoffwechsel in minderperfundiertem Myokard nachgewiesen wurde. In dieser Arbeit konnte dies nicht bestätigt werden, da weder die Anzahl der „mismatch“-Segmente“ noch die Anzahl der „Narben“ oder „normalen“ Segmente oder der Segmente der Zwischengruppe, alleine oder in Kombination, eine zuverlässigen Prognose über die Entwicklung der LVEF nach Revaskularisation geben. Es war somit in dem hier untersuchten Patientenkollektiv nicht möglich, anhand der nuklearmedizinischen Befunde eine sichere prognostische Aussage über die Verbesserung der LVEF nach Revaskularisation zu treffen.

4.4.3 Veränderung der LVEF versus Herzfunktion vor Revaskularisation

Andere Autoren konnten nachweisen, daß zu kleine „hibernierende“ Areale sich nicht signifikant auf die LVEF auswirken und die Vorhersagekraft der Methoden verschlechtern (Tillisch 1986, vom Dahl 1994, Maes 1995). Bis heute gibt es jedoch keine allgemein akzeptierten Angaben über die Mindestgröße von klinisch relevanten „hibernierenden“ Myokard (Adams 1996). Tatsächlich konnte in dem hier untersuchten Patientenkollektiv festgestellt werden,

daß „mismatch“ sowohl bei schlechter LVEF (<30%) und ausreichender LVEF (>40%) ähnlich häufig vorkommt. Dennoch scheint die Genauigkeit der ^{18}F-FDG-PET bei schlechter globaler Funktion besser zu sein als bei ausreichender LVEF (Melin 1994). Somit ist vermutlich die Ausdehnung der Wandbewegungsstörung für die Vorhersagekraft der Methode von großer Bedeutung. Da vor allem Patienten mit einer schlechten LVEF von einer Revaskularisation profitieren, wurde überprüft, ob durch die ^{18}F-FDG-PET bei Patienten mit schlechter LVEF andere Vorhersagewerte erzielt werden können als bei Patienten mit ausreichender LVEF. In der Analyse der Patienten in Abhängigkeit von der LVEF vor Revaskularisation zeigte sich, daß es bei normaler LVEF (>40%) und leicht eingeschränkter LVEF (30-40%) keinen Zusammenhang zwischen Anzahl der „mismatch“-Segmente und einer eventuellen Verbesserung der LVEF gibt. In der Analyse von Patienten mit schlechter LVEF (< 30%) konnten nur zwei Patienten untersucht werden. Dabei zeigte ein Patient eine Verbesserung der LVEF nach Revaskularisation. Dieser hatte 5 „mismatch“-Segmente. Der andere Patient zeigte, bei nur zwei „mismatch“-Segmenten, keine LVEF-Verbesserung nach Revaskularisation. Dies paßt zu den Überlegungen, daß nur ausreichend große „hibernierende“ Areale zu einer LVEF-Verbesserung führen. Allerdings ist bei nur 2 untersuchten Patienten eine verallgemeinernde Aussage über die Güte der nuklearmedizinischen Methoden bei Patienten mit stark eingeschränkter LVEF nicht zulässig.

4.5 ROC-Analyse der Wandbewegungsverbesserung

In der Auswertung der semiquantitativen ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme ließ sich eine Sensitivität und Spezifität von 67% finden. Zudem konnte in 67% der Segmente die Wandbewegungsverbesserung richtig vorhergesagt werden (Fläche unter der Kurve). Die Ergebnisse sind deutlich besser als die der normalisierten ^{18}F-FDG-Aufnahme. In der Auswertung der normalisierten ^{18}F-FDG-Aufnahme ließ sich eine Sensitivität und Spezifität von nur 54% finden. Insgesamt konnte mit der ^{18}F-FDG-PET lediglich in 60% der Segmente die Wandbewegungsverbesserung richtig vorhergesagt werden (Fläche unter der Kurve). Der klinische Nutzen der ^{18}F-FDG-PET ist somit – zumindest in dem hier untersuchten Patientenkollektiv – zurückhaltend zu beurteilen.

4.6 Theorie des „mismatch”

4.6.1 Nachweis der Vitalität mit ^{99m}Tc-MIBI

Da die Vitalität des Myokards die wesentliche Grundvoraussetzung zur Wiederaufnahme der Funktion darstellt, gilt es, diese vor einer revaskularisierenden Operation nachzuweisen. Mehrere Arbeitsgruppen haben versucht, das Erholungspotential des Myokards mit Perfusions-

untersuchungen vorherzusagen. Dazu stehen verschiedene Tracer, wie ^{201}Tl, ^{99m}Tc-MIBI oder ^{13}N-Amoniak zur Verfügung (Tamaki 1989, Bonow 1991, Lucignani 1992, Knuuti 1994, Sawada 1994, Schneider 1994, Altehoefer 1994, Bax 1995, Beanlands 1995). Die Zuverlässigkeit der Vitalitätsbeurteilung mit ^{99m}Tc-MIBI wurde in der Vergangenheit jedoch in Zweifel gezogen. Es konnte gezeigt werden, daß die zellulare Aufnahme des ^{99m}Tc-MIBI vom Blutfluß (Okada 1988, Canby 1990), potentialabhängigen Mechanismen und Lipophilität (Piwnica-Worms 1991) abhängig ist. Experimentelle Studien konnten darüber hinaus nachweisen, daß schwer geschädigtes Myokard und Narbengewebe nicht in der Lage ist, ^{99m}Tc-MIBI zu akkumulieren (Beanlands 1990, Freeman 1991). Die Vermutung von Freeman (1991), daß Zellen vital sein müssen, um ^{99m}Tc-MIBI aufzunehmen, und daß ein irreversibler Zellschaden die Akkumulation von ^{99m}Tc-MIBI in Zellen verhindert, läßt jedoch nicht notwendigerweise den Umkehrschluß zu, daß eine reduzierte ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme sicher auf eine beeinträchtigte Zellvitalität schließen läßt. So fand Udelson (1994) eine verminderte ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme von 75±9% in Segmenten mit reversibler Wandbewegungsstörung, wobei 6% dieser Segmente sogar eine ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme von <60% des Maximums aufwiesen. Altehoefer (1994) konnte bei einer ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme von 21-30% in 11% der Segmente eine auf Vitalität hinweisende ^{18}F-FDG-Aufnahme finden, bei einer ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme von 51%-60% des Maximums sogar in 48%. In Segmenten mit 70% ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme konnte er zu über 88% eine auf Vitalität hinweisende ^{18}F-FDG-Aufnahme dokumentieren. Dies läßt den Schluß zu, daß ein nennenswerter Anteil des – in der Szintigraphie mit ^{99m}Tc-MIBI – minderperfundierten Myokards dennoch vital ist (Dilsizian 1994, Sawada 1994, Schneider 1994). Altehoefer (1994) hält daher nur eine ^{99m}Tc-MIBI-Aufnahme von <30% vom Maximum für ausreichend prädiktiv bezüglich des Nachweises von avitalem Gewebe.

4.6.2 Problematik des „mismatch“

Die Reversibilität einer chronischen myokardialen Dysfunktion wurde vor allem in minderperfundierten Myokardgebieten vermutet. Daß eine Verminderung der Ruheperfusion als Auslöser für die reversible, kardiale Dysfunktion anzusehen ist, konnte in tierexperimentellen Studien jedoch nicht uneingeschränkt bestätigt werden. So fand sich zwar eine Funktionseinschränkung während einer akuten und subakuten Ischämie bei Hunde- und Schweineherzen (Fedele 1988, Schulz 1993), nicht jedoch „hibernieren“, also eine reversible Funktionseinschränkung mit Vitalitätsnachweis.

Neuere Studien erbrachten uneinheitliche Ergebnisse in der Messung der myokardialen Perfusion, die die bisherige Hypothese der pathophysiologischen Entkopplung von Perfusion und Metabolismus nicht bestätigen konnten. In dyskinetischen Segmenten war die Perfusion um 19-33% reduziert, in anderen nur um 5% oder gar nicht (Marinho 1996, Mäki 1996, Gerber 1996, Shivalkar 1996).

Die hier gemessenen, wenig reduzierten bzw. normalen Perfusionswerte in reversibel, dyskinetischem Myokard, der hohe negative Vorhersagewert der ^{99m}Tc-MIBI-Untersuchung und tierexperimentelle Daten lassen daher Zweifel an der Theorie des „hibernierens“ aufkommen. Tatsächlich ließen sich die in der Vergangenheit in Studien (Eitzman 1992, Gould 1992, Lucignani 1992, Schelbert 1988, Tillisch 1986) erhobenen Daten mit hohen Vorhersagekraft von „hibernierendem“ Myokard nicht in die klinische Routine übertragen. Gerber (1996) diskutiert daher, ob wiederholte, zeitlich begrenzte, ischämische Episoden ein wiederkehrendes „stunning“ des Myokards zur Folge hätten. Dies würde dann in chronischer, myokardialer Dysfunktion münden.

Allerdings muß die technische Begrenzung von Perfusionsuntersuchungen berücksichtigt werden. PET-Untersuchungen zur Perfusionsmessung (z.B. mit ^{13}N-NH_3 oder ^{15}O-H_2O) sind zwar die genauesten Methoden zu quantitativen Messung der myokardialen Perfusion, bleiben aber aufgrund von Partialvolumeneffekten, begrenzter räumlicher Auflösung und vor allem wegen der mangelnden Verfügbarkeit von „Onsite“-Zyklotronen limitiert. Heusch (1997) und Gallager (1984) vermuten aufgrund tierexperimenteller Studien, daß eine im PET gemessene Perfusionsreduktion um 10-20% einer tatsächlichen, subendothelialen Flußreduktion um 40% entspräche.

4.6.3 Einflüsse auf das Auftreten eines „mismatch“

Neben der grundsätzlichen Problematik des „mismatch“ beeinflussen auch das Alter eines Infarktes und die Lokalisation der dyskinetischer Myokardgebiete die Vorhersagekraft der ^{18}F-FDG-PET.

Obwohl der Glukosemetabolismus während akuter Ischämie typischerweise erhöht ist, kann die ^{18}F-FDG-Aufnahme erhöht, erniedrigt oder unverändert bleiben. Dies ist abhängig von der Schwere und Dauer der Ischämie sowie vom arteriellen Substratangebotes (Bergmann 1998). Adams (1996) beschrieb Patienten mit erstmaligem, akuten, unkomplizierten Herzinfarkt, die nach einer sofortigen Thrombolyse einer ^{18}F-FDG- und ^{13}N-NH_3-PET unterzogen wurden. Dabei fand er, daß es in bezug auf Mortalität und postinfarktialer Angina keinen Unterschied gab zwischen Patienten mit und ohne „mismatch“. Es konnte jedoch auch gezeigt werden, daß Patienten mit „chronischem Infarkt“ und KHK nur bei einem präoperativen „mismatch“ einen prognostischen Vorteil durch die Revaskularisation im Sinne einer Senkung der Zahl kardialer Ereignisse hatten (Eitzman 1992, Di Carli 1994, Lee 1994, vom Dahl 1997). Es scheint somit einen Unterschied in der Aussagekraft des „mismatch“ in Abhängigkeit vom Alter des Infarktes zu geben. Unterschiede in der Vorhersagekraft der ^{18}F-FDG-PET zwischen den hier erhobenen Daten und der Literatur sind somit eventuell auf ein unterschiedliches Alter von Infarkten zurückzuführen. Dies ist insbesondere deshalb interessant, weil die Häufigkeit eines

„mismatch“ weitestgehend unabhängig vom Alter der Infarkte zu sein scheint.

Es gibt Hinweise, daß die Vitalitätsdiagnostik mittels Metabolismus und Perfusion ihre größten Vorteile bei Befunden in der Hinterwand hat. Soufer (1995) beschrieb in seiner Untersuchung bei Patienten mit KHK die Übereinstimmung von ^{18}F-FDG-PET und ^{99m}Tc-MIBI-SPECT mit 71%. Ein „mismatch“ konnte am häufigsten in der inferioren Wand nachgewiesen werden. ^{18}F-FDG-PET Befunde in diesen Segmenten sagten akkurat eine Zunahme der LVEF voraus. Insgesamt kam er zu dem Schluß, daß die ^{18}F-FDG-PET nur bei einer Minderperfusion in der inferioren Wand sinnvoll sei. Auch Schneider (1994) beschrieb in seiner Untersuchung an Patienten mit chronischem Infarkt, daß beide Methoden Vorderwandinfarkte gleich gut einschätzten, während die ^{99m}Tc-MIBI-SPECT das Ausmaß der Vitalität bei Hinterwandinfarkten signifikant unterschätzte. Einen diagnostischen Vorteil lieferte die ^{18}F-FDG-PET somit nur bei Hinterwandinfarkten. Knuuti (1994) und vom Dahl (1997) hingegen stellten keine signifikanten Unterschiede der Vorhersagekraft der ^{18}F-FDG-PET in bezug auf unterschiedliche Regionen des linken Ventrikels fest. In der hier vorliegenden Arbeit wurde aufgrund der Ergebnisse von Knuuti (1994) und vom Dahl (1997) nicht zwischen Patienten mit Vorderwand- oder Hinterwandinfarkt unterschieden.

4.7 Prinzipielle Fehlerquellen und technische Einschränkungen

4.7.1 Auflösungsvermögen

Der Vergleich von Daten zweier technisch unterschiedlicher Verfahren wie PET und SPECT beinhaltet naturgemäß eine Vielzahl von Schwierigkeiten. Ein wesentlicher Punkt ist hierbei das limitierte Auflösungsvermögen. So hat die PET zwar ein höheres Auflösungsvermögen als die SPECT, dennoch ist auch die Ortsauflösung bei der PET nur etwa 6 mm im Zentrum des rekonstruierten Bildes. Dadurch können Partialvolumeneffekte auftreten und, besonders bei kleinen Infarkten oder Ischämieregionen, zu unterschiedlichen Bewertungen in beiden Verfahren führen. Neben einem tatsächlichen „mismatch“ könnte darüber hinaus eine fehlende Schwächungskorrektur bei der SPECT, besonders in der Hinterwand, eine Rolle für Abweichungen der Ergebnisse der beiden Methoden spielen (Sawada 1994, Schneider 1994, Soufer 1995). Eine weitere mögliche Fehlerquelle ist die Problematik der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Dies gilt sowohl für die Echokardiographie als auch für die nuklearmedizinischen Methoden, direkt und im Vergleich miteinander.

4.7.2 Echokardiographie

Nach einer Studie von Ali (1995) würden mindestens 10% der echokardiographischen Untersuchungen bei erneuter Untersuchung durch denselben oder einen anderen Untersucher anders

als vorher ausfallen. Ergebnisse scheinen in der Echokardiographie bei Patienten mit Wandbewegungsstörung schlechter reproduzierbar zu sein als in Herzen mit normaler kardialer Funktion. Für die transthorakale Echokardiographie ist eine intra- und interobserver Übereinstimmung von 84-87% beschrieben (Borges 1995, Carstensen 1995, Bax 1996, Hör 1996). Insbesondere können die nuklearmedizinischen Methoden möglicherweise auch kleine Defekte aufdecken, ohne daß eine vorhandene Wandbewegungsstörung in der Echokardiographie sichtbar ist oder reproduzierbar einem bestimmten Segment zuzuordnen wäre. Dies hat zur Folge, daß es bei einem erneuten Herzecho nicht notwendigerweise zur Zuordnung der Wandbewegungsstörung zum selben Segment kommt. Es ist daher naheliegend anzunehmen, daß dies auch zu Unterschieden in der Lokalisation gleicher Segmente zwischen Echokardiographie und Nuklearmedizin führt. Werden größere Defekte, wie z.B. das gesamte Septum, beschrieben, dürfte daher konsequenterweise die Übereinstimmung zwischen Echokardiographie und Nuklearmedizin deutlich besser sein als bei der Bestimmung kleiner Defekte.

4.8 Schlußfolgerungen

Es konnte nachgewiesen werden, daß sich die Verteilungsmuster vom Perfusionstracer ^{99m}Tc-MIBI und des Metabolismusmarkers ^{18}F-FDG-PET auch in einem nicht vorselektierten Patientenkollektiv unterscheiden. Wandbewegungsverbesserungen lassen sich bei nicht selektierten Patienten allerdings nicht in allen Segmenten nachweisen, in denen nuklearmedizinische Studien dies erwarten ließen. Wandbewegungsverbesserungen sind vor allem in Gebieten mit normaler oder nur leicht verminderter Perfusion zu erwarten. Sind Myokardanteile mäßig bis stark minderperfundiert, sagt auch ein vorhandener Stoffwechsel („mismatch“) nur in 27% der Fälle eine Wandbewegungsverbesserung richtig voraus. Der Vorhersagewert des Stoffwechselnachweises mit ^{18}F-FDG ist in der ROC-Analyse mit einer Sensitivität und Spezifität von 54% gering. Dadurch muß die bisherige Theorie des „hibernierenden“ Myokards zumindest in ihrer klinischen Anwendbarkeit kritisch hinterfragt werden. Bei den hier untersuchten Patienten erlaubt die ^{18}F-FDG-PET weder eine sichere Aussage zur spontanen Erholung des Myokards noch zum Erfolg der geplanten Revaskularisation. Somit sollte die ^{18}F-FDG-PET weiterhin nur nach strenger Indikationsstellung Patienten mit fortgeschrittener, ischämischer Kardiomyopathie vorbehalten bleiben. Andere potentielle Indikationsgebiete bedürfen zunächst einer Evaluation im Rahmen kontrollierter, prospektiver Studien.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die myokardiale Pumpfunktion nach revaskularisierenden Eingriffen mit Ergebnissen der aufgrund klinischer Indikationen zur Vitalitätsdiagnostik präoperativ durchgeführter ^{18}F-FDG-PET bei Patienten mit KHK verglichen. Es wurde geprüft, inwiefern in der Routinepatientenversorgung durch die Stoffwechseluntersuchung ^{18}F-FDG-PET Zusatzinformationen im Vergleich zur Myokardperfusionsszintigraphie zu erzielen sind und welche klinische Relevanz diese Informationen besitzen. Zudem wurde der Zusammenhang zwischen Stoffwechsel, Perfusion und regionaler sowie globaler Funktionsverbesserung untersucht.

Die insgesamt 49 Patienten (5 weiblich, 44 männlich) im Alter zwischen 40 und 76 Jahren unterzogen sich dazu einer ^{18}F-FDG-PET und einer ^{99m}Tc-MIBI-SPECT sowie einer Echokardiographie zur Bestimmung der regionalen Wandbewegung vor und nach Revaskularisation, einer Koronarangiographie und einer revaskularisierenden Maßnahme wie PTCA oder ACVB-OP. Bei einem Teil der Patienten wurde zur Kontrolle des Erfolges der Revaskularisierung eine weitere Koronarangiographie durchgeführt.

Dabei konnte gezeigt werden, daß sich die Verteilungsmuster vom Perfusionstracer ^{99m}Tc-MIBI und des Metabolismusmarkers ^{18}F-FDG-PET auch in einem nicht prä-selektierten Patientenkollektiv unterscheiden. Wandbewegungsverbesserungen lassen sich bei nicht selektierten Patienten allerdings nicht in allen Segmenten nachweisen, in denen nuklearmedizinische Studien dies erwarten ließen. Wandbewegungsverbesserungen sind vor allem in Gebieten mit normaler oder nur leicht verminderter Perfusion zu erwarten. Sind Myokardanteile mäßig bis stark minderperfundiert, sagt auch ein vorhandener Stoffwechsel („mismatch“) nur in 27% der Fälle eine Wandbewegungsverbesserung richtig vorher. Der Vorhersagewert des Stoffwechselnachweises durch die ^{18}F-FDG-PET war in dem hier untersuchten Patientengut in der ROC-Analyse mit einer Sensitivität und Spezifität von 54% eher geringer als aus der Literatur vermutet wurde.

Dadurch muß die bisherige Theorie des „hibernierenden“ Myokards, also der Dyskinesie durch Minderperfusion bei erhaltenem Stoffwechsel, zumindest in ihrer klinischen Anwendbarkeit kritisch hinterfragt werden. Bei den hier untersuchten Patienten erlaubt die ^{18}F-FDG-PET weder eine sichere Aussage zur spontanen Erholung des Myokards noch zum Erfolg der geplanten Revaskularisation. Somit sollte die ^{18}F-FDG-PET weiterhin nur nach strenger Indikationsstellung Patienten mit fortgeschrittener, ischämischer Kardiomyopathie vorbehalten bleiben. Andere potentielle Indikationsgebiete bedürfen zunächst einer Evaluation im Rahmen kontrollierter, prospektiver Studien.

6 Literaturverzeichnis

1. Adams JN, Norton M, Trent RJ, Mikecz P, Walton S, Evans N (1996) Incidence of hibernating myocardium after acute myocardial infarction treated with thrombolysis. Heart 75 (5): 442-446

2. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, Kaiser GC, Myers WO, Maynard C, Levine F, Schloss M (1983) Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). Circulation 68 (4): 785-795

3. Ali SM, Egeblad H, Saunamaki K, Carstensen S, Steensgard-Hansen F, Haunso S (1995) Reproducibility of digital exercise echocardiography. Eur Heart J 16 (11): 1510-1519

4. Altehoefer C, vom Dahl J, Biedermann M, Uebis R, Beilin I, Sheehan F, Hanrath P, Buell U (1994) Significance of defect severity in technetium-99m-MIBI SPECT at rest to assess myocardial viability: comparison with fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 35 (4): 569-574

5. Bax JJ, Cornel JH, Visser FC, Fioretti PM, van Lingen A, Reijs AE, Boersma E, Teule GJ, Visser CA (1996) Prediction of recovery of myocardial dysfunction after revascularization. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose/thallium-201 SPECT, thallium-201 stress-reinjection SPECT and dobutamine echocardiography. J Am Coll Cardiol 28 (3): 558-564

6. Bax JJ, Visser FC, van Lingen A, Groeneveld AB, Huitink JM, Teule GJ, Visser CA (1995) Relation between myocardial uptake of thallium-201 chloride and fluorine-18 fluorodeoxyglucose imaged with single-photon emission tomography in normal individuals. Eur J Nucl Med 22 (1): 56-60

7. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM (1997) Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data. J Am Coll Cardiol 30 (6): 1451-1460

8. Beanlands RSB, Dawood F, Wen WH (1990) Are the kinetics of technetium 99m-methoxyisobutyl nitrile affected by cell metabolism and viability? Circulation 82: 1802-1814

9. Beanlands RS, Muzik O, Melon P, Sutor R, Sawada S, Muller D, Bondie D, Hutchins GD, Schwaiger M (1995) Noninvasive quantification of regional myocardial flow reserve in patients with coronary atherosclerosis using nitrogen-13 ammonia positron emission tomography. Determination of extent of altered vascular reactivity. J Am Coll Cardiol 26 (6): 1465-1475

10. Bergmann SR, Cardiac Positron Emission Tomography (1998) Seminars in Nucler Medicine. 28 (4): 320-340

11. Bonow RO (1995) The hibernating myocardium: implications for management of congestive heart failure. Am J Cardiol 75 (3): 17A-25A

12. Bonow RO, Dilsizian V (1991) Thallium 201 for assessment of myocardial viability. Semin Nucl Med 21 (3): 230-241

13. Bonow RO, Epstein SE (1985) Indications for coronary artery bypass surgery in patients with chronic angina pectoris: implications of the multicenter randomized trials. Circulation 72: V23- V30

14. Borges AC, Pingitore A, Cordovil A, Sicari R, Baumann G, Picano E (1995) Heterogeneity of left ventricular regional wall thickening following dobutamine infusion in normal human subjects. Eur Heart J 16 (11): 1726-1730

15. Braunwald E, Rutherford EJD (1986) Reversible ischemic left ventricular dyfunction: evidence for the hibernating myocardium. JACC 8: 1467-1470

16. Büll U, Foroutan Y, Hellwig D, Kaiser HJ, Schulz G, Sabri O, Schreckenberger M, vom Dahl J (1995) Vergleich von relativer ^{18}FDG-Aufnahme (MRGlukose) im Myokard bei KHK, klassifiziert mit ^{99m}Tc-MIBI. Nuklearmedizin 34 (6): 223-228

17. Canby RC, Silber S, Pohost GM (1990) Relations of the myocardial imaging agents 99mTc-MIBI and 201Tl to myocardial blood flow in a canine model of myocardial ischemic insult. Circulation 81: 289-296

18. Carstensen S, Ali SM, Stensgaard Hansen FV, Toft J, Haunso S, Kelbaek H, Saunamaki K (1995) Dobutamine atropine stress echocardiography in asymptomatic healthy individuals. The relativity of stress-induced hyperkinesia. Circulation 92 (12): 3453-3463

19. Clauß G, Ebner H (1989) Grundlagen der Statistik, 6. Auflage, Verlag Harri Deutsch, Frankfurt am Main

20. Di Carli MF, Davidson M, Little R, Khanna S, Mody FV, Brunken RC, Czernin J, Rokhsar S, Stevenson LW, Laks H (1994) Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Am J Cardiol 73 (8): 527-533

21. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, Quyyumi AA, Alavi K, Bacharach SL, Marin-Neto JA, Katsiyiannis PT, Bonow RO (1994) Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Comparison of ^{99m}Tc-sestamibi with thallium reinjection and [18F]fluorodeoxyglucose. Circulation 89 (2): 578-587

22. Disizian V, Bonow (1993) Current diagnostik techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunnes myocardium. Circulation 87: 1-19

23. Eitzman D, al Aouar Z, Kanter HL, vom Dahl J, Kirsh M, Deeb GM, Schwaiger M (1992) Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 20 (3): 559-565

24. Fedele FA, Gewirtz H, Capone RJ, Sharaf B, Most AS (1988) Metabolic response to prolonged reduction of myocardial blood flow distal to a severe coronary artery stenosis. Circulation 78 (3): 729-735

25. Freeman I, Grunwald AM, Hoory S, Bodenheimer MM (1991) Effect of coronary

occlusion and myocardial viability on myocardial activity of technetium-99m-setamibi. J Nucl Med 32: 292-298

26. Gallagher KP, Matsuzaki M, Koziol JA, Kemper WS, Ross J (1984) Regional myocardial perfusion and wall thickening during ischemia in conscious dogs. Am J Physiol 247: H727-H738

27. Gerber BL, Vanoverschelde JL, Bol A, Michel C, Labar D, Wijns W, Melin JA (1996) Myocardial blood flow, glucose uptake, and recruitment of inotropic reserve in chronic left ventricular ischemic dysfunction. Implications for the pathophysiology of chronic myocardial hibernation. Circulation 94 (4): 651-659

28. Gonzales P, Massardo T, Munoz A (1996) Is the addition of ECG gating to technetium-99m sestamibi SPET of value in the assessment of myocardial viability? Eur J Nucl Med 23: 1315-1322

29. Gould K (1992) Does positron emission tomographie improve patient selection for coronary revascularisation? JACC 20 (3): 566-568

30. Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K, Perez JE, Moerlein SM, Sobel BE, Bergmann SR, Siegel BA (1992) Functional recovery after coronary revascularization for chronic coronary artery disease is dependent on maintenance of oxidative metabolism. J Am Coll Cardiol 20 (3): 569-577

31. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HAT (1979) Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. Circulation 59 (3): 421-430

32. Hanley JA, McNeil BJ (1982) The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. Radiology 143 (1): 29-36

33. Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA (1979) Survival in medically treated coronary artery disease. Circulation 60 (6): 1259-1269

34. Heusch G, Ferrari R, Hearse DJ, Ruigrok TJC, Schulz R (1997) Myocardial hibernation-Questions and controversies. Cardiovascular Research 36: 301-309

35. Hoffken H, Joseph K, Alexander C, Bauer R, Berberich R, Bischof Delaloye A, Bottger I, Botsch H, Büll U, Delaloye B (1990) ^{99m}Tc-2-Methoxyisobutylisonitrile in der Diagnose der koronaren Herzkrankheit: Resultate einer Multizenterstudie. Nuklearmedizin 29 (4): 135-143

36. Hoer G (1996) What is the current status of quantification and nuclear medicine in cardialogy? Eur J Nucl Med 23 (7): 815-851

37. Klepzig H, Scherer D, Kober G, Maul FD, Kanemoto N, Standke R, Hör G, Kaltenbach M (1981) Funktionsverbesserung nach transluminaler koronarer Angioplastik (TCA). Herz 6: 252-258

38. Knuuti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen U, Teras M, Saraste M, Harkonen R, Ahonen A, Wegelius U, Haapanen A, Bergman J (1993) The value of quantitative analysis of

glucose utilization in detection of myocardial viability by PET. J Nucl Med 34 (12): 2068-2075

39. Knuuti MJ, Saraste M, Nuutila P, Harkonen R, Wegelius U, Haapanen A, Bergman J, Haaparanta M, Savunen T, Voipio-Pulkki LM (1994) Myocardial viability: fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in prediction of wall motion recovery after revascularization. Am Heart J 127: 785-796

40. Lee KS, Marwick TH, Cook SA, Go RT, Fix JS, James KB, Sapp SK, MacIntyre WJ, Thomas JD (1994) Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. Circulation 90 (6): 2687-2694

41. Lucignani G, Paolini G, Landoni C, Zuccari M, Paganelli G, Galli L, Di Credico G, Vanoli G, Rossetti C, Mariani MA (1992) Presurgical identification of hibernating myocardium by combined use of technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile single photon emission tomography and fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with coronary artery disease. Eur J Nucl Med 19 (10): 874-881

42. Maddahi J, Blitz A, Phelps M, Laks H (1996) The use of positron emission tomography imaging in the management of patients with ischemic cardiomyopathy. Adv Card Surg 7: 163-188

43. Maes A, Flameng W, Borgers M, Nuyts J, Ausma J, Bormans G, Van de Werf F, De Roo M, Mortelmans L (1995) Regional myocardial blood flow, glucose utilization and contractile function before and after revascularization and ultrastructural findings in patients with chronic coronary artery disease. Eur J Nucl Med 22 (11): 1299-1305

44. Mäki M, Luotolahti M, Nuutila P, Iida H, Voipio-Pulkki LM, Ruotsalainen U, Haaparanta M, Solin O, Hartiala J, Harkonen R, Knuuti J (1996) Glucose uptake in the chronically dysfunctional but viable myocardium. Circulation 93 (9): 1658-1666

45. Marinho NVS, Keogh BE (1996) Pathophysiologie of chronic left ventricular dysfunktion: new insights from the measurement of absolute myocardial blood flow and glucose utelisation. Circulation 93: 737-744

46. Marzullo P, Sambuceti G, Parodi O (1992) The role of sestamibi scintigraphy in the radioisotopic assessment of myocardial viability. J Nucl Med 33 (11): 1925-1930

47. Marzullo P, Sambuceti G, Parodi O, Gimelli A, Picano E, Giorgetti A, L'Abbate A (1995) Regional concordance and discordance between rest thallium-201 and sestamibi imaging for assessing tissue viability: comparison with postrevascularization functional recovery. J Nucl Cardiol 2 (4): 309-316

48. Maublant JC, Citron B, Liepieci J (1995) Rest technetium-99m-sestamibi in hibernating myocardium. Am Heart J 129: 306-314

49. Melin JA, Wijns W, Vanoverschelde JL, Heyndrickx GR (1994) Assessment of left ventricular dysfunction by nuclear cardiology. Cardiovasc Drugs Ther 8 (Suppl 2): 381-392

50. Metz CE (1986) ROC methodology in radiologic imaging. Invest Radiol 21 (9): 720-733

51. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, Kaiser GC, Alderman E, Ryan TJ, Russell RO Jr, Mullin S, Fray D, Killip T (1982) Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. Circulation 66 (3): 562-568

52. Okada RD, Glover D, Gaffney T, Williams SW (1988) Myocardial kinetics of technetium 99m-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. Circulation 77: 491-498

53. Pagano D, Bonser RS, Townend JN, Ordoubadi F, Lorenzoni R, Camici PG (1998) Predictive value of dobutamine echocardiography and positron emission tomography in identifying hibernating myocardium in patients with postischaemic heart failure. Heart 79 (3): 281-288

54. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD (1983) Graphic evaluation of blood to brain transfer constants from multiple time uptake data. J Cerebr Blood Flow Metab 3: 1-7

55. Pfisterer M, Gordon D, Battler A, Ashburn W, Froelicher V (1979) Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. Möglichkeiten und Grenzen von nichtinvasiven Methoden. Z Kardiol 68 (11): 748-753

56. Pfisterer M, Müller-Brand J, Bründler H, Fridrich R, Burkart F (1980) Myokardperfusions-Szintigraphie und Radionuklid-Angiographie zur ambulanten Beurteilung von Patienten mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit. Schweiz Med Wochenschr 110 (13): 499-501

57. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML (1991) Enhancement by tetraphenylborate of technetium-99m-MIBI uptake kinetics and accumulation in cultured chick myocardial cells. J Nucl Med 32: 1992-1999

58. Rahimtoola SH (1989) The hibernating myocardium. Am Heart J 117 (1): 211-221

59. Sawada SG, Allman KC, Muzik O, Beanlands RS, Wolfe ER, Gross M, Fig L, Schwaiger M (1994) Positron emission tomography detects evidence of viability in rest technetium-99m sestamibi defects. J Am Coll Cardiol 23 (1): 92-98

60. Schelbert HR, Buxton D (1988) Insights into coronary artery disease gained from metabolic imaging. Circulation 78 (3): 496-505

61. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I (1989) Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 2 (5): 358-367

62. Schneider CA, Voth E, Theissen P, Wienhard K, Wagner R, Baer FM, Sechtem U, Schicha H (1994) Vitalitatsbeurteilung chronischer Myokardinfarkte durch ^{18}F-Fluoro-D-Glukose-Positronenemissionstomographie und ^{99m}Tc-MIBI-SPECT. Z Kardiol 83 (2): 124-131

63. Schulz R, Rose J, Martin C, Brodde OE, Heusch G (1993) Development of Short-Term Hibernation. Circulation 88 (2): 684-695

64. Schwaiger M, Egert S, Brosius F (1995) Szintigraphische Beurteilung ischämisch geschädigten Myokards bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Z Kardiol 84: Suppl 5, 115-122

65. Schwaiger M, Brunken R, Grover McKay M, Krivokapich J, Child J, Tillisch JH, Phelps ME, Schelbert HR (1986) Regional myocardial metabolism in patients with acute myocardial infarction assessed by positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 8 (4): 800-808

66. Shivalkar B, Maes A, Borgers M, Ausma J, Scheys I, Nuyts J, Mortelmans L, Flameng W (1996) Only hibernating myocardium invariably shows early recovery after coronary revascularization. Circulation 94 (3): 308-315

67. Silber S, Klein U, Rudolph W (1980) Klinische Bedeutung der ^{201}Thallium-Szintigraphie für die Diagnostik der koronaren Herzerkrankung bei Patienten mit und ohne Myokardinfarkt. Radiologe 20 (2): 70-75

68. Soufer R, Dey HM, Ng CK, Zaret BL (1995) Comparison of sestamibi single-photon emission computed tomography with positron emission tomography for estimating left ventricular myocardial viability. Am J Cardiol 75 (17): 1214-1219

69. Statistisches Bundesamt 1994, Wiesbaden

70. Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, Saji H, Magata Y, Senda M, Konishi Y, Hirata K, Ban T, Konishi J (1989) Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. Am J Cardiol 64 (14): 860-865

71. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M, Schelbert (1986) Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. N Engl J Med 314 (14): 884-888

72. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, Konstam MA (1994) predicting recovery of servere regional ventricular dysfunktion. Circulation 89: 2552-2561

73. Vanoverschelde JL, Wijns W, Depre C (1993) Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunktion in humans: new insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. Circulation 87: 1513-1523

74. vom Dahl J, Altehoefer C, Sheehan FH, Buechin P, Uebis R, Messmer BJ, Buell U, Hanrath P (1996) Recovery of regional left ventricular dysfunction after coronary revascularization. Impact of myocardial viability assessed by nuclear imaging and vessel patency at follow-up angiography. J Am Coll Cardiol 28 (4): 948-958

75. vom Dahl J, Altehoefer C, Sheehan FH, Büchin P, Schulz G, Schwarz ER, Koch KC, Uebis R, Messmer BJ, Buell U, Hanrath P (1997) Effect of myocardial viability assessed by technetium-99m-sestamibi SPECT and fluorine-18-FDG PET on clinical outcome in coronary artery disease. J Nucl Med 38 (5): 742-748

Danksagung

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Prof. Dr. M. Clausen.

Des weiteren möchte ich mich bei Herrn PD Dr. J. Mester für die zahlreichen konstruktive Diskussionen und die große, geduldige Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit bedanken.

Abschließend bedanke ich mich bei den Herrn PD Dr. K.H. Bohuslavizki und Dr. R. Buchert für die wertvollen Ratschläge beim Verfassen der Arbeit und die Hilfestellung und technischen Erklärungen bei der Datenerhebung.

Lebenslauf

Am 1.12.1970 wurde ich als Sohn des Ehepaares Brigitta und Dr. Harald Kemen in Köln geboren. Von 1977 bis 1978 besuchte ich die Grundschule Poßmoorweg, anschließend bis 1981 die Grundschule Brödermannsweg in Hamburg. Das Abitur legt ich 1990 am Heilwig-Gymnasium in Hamburg ab.

Im April 1992 immatrikulierte ich mich in der Universität Hamburg zum Studium der Humanmedizin. Die ärztliche Vorprüfung absolvierte ich im März 1994, das erste Staatsexamen 1996, das 2. Staatsexamen 1997. Das Studium beendete ich erfolgreich am 10. Mai 1999 mit dem 3. Staatsexamen. Seit dem 15. Juni 1999 arbeite ich als Arzt im Praktikum in der Pädiatrie am Friedrich-Ebert-Krankenhaus in Neumünster.

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Christoph Kemen