

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Gerhard Adam

## **Die Bedeutung der myokardialen Vitalität für das Langzeitüberleben bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach Revaskularisation**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Paola Brusa Düwel  
aus Wolfsburg

Hamburg 2014

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.06.2014**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Gunnar Lund**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Kai Müllerleile**

meinen Eltern  
Giovanni und Oneglia Brusa

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1	Linksventrikuläre Dysfunktion und ihre Reversibilität	7
1.2	Myokardiale Vitalitätsdiagnostik	10
1.3	Langzeitüberleben revaskularisierter Patienten	12
1.4	Ziel der Arbeit	14
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>15</b>
2.1	Studiendesign	15
2.2	Quantitative Koronarangiographie und Ventrikulographie	16
2.3	Nuklearmedizinische Vitalitätsdiagnostik	17
2.3.1	Thallium-201-SPECT	17
2.3.2	FDG-PET	17
2.3.3	Quantitative nuklearmedizinische Analyse	17
2.4	Nachevaluation	18
2.5	Statistik	19
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>20</b>
3.1	Patienten	20
3.1.1	Eingangsuntersuchungen	20
3.1.2	Nachuntersuchungen	21
3.1.3	Nachevaluation	21
3.2	Häufigkeitsverteilungen	21
3.2.1	Vergleich der Patientengruppen nach Vitalitätsstatus	21
3.2.2	Vergleich der Patientengruppen nach Revaskularisationsstatus	24
3.2.3	Vergleich der Patientengruppen nach Überleben	28
3.3	Überlebenskurven nach Kaplan-Meier	30

3.3.1	Überlebenshäufigkeit nach Vitalitätsstatus	30
3.3.2	Überlebenshäufigkeit nach Revaskularisationsstatus	32
3.3.3	Überlebenshäufigkeit nach Vitalitäts- und Revaskularisationsstatus	34
3.4	Beeinflussende Faktoren für das Überleben	37
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>38</b>
4.1	Erholung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach Revaskularisation	38
4.2	Myokardiale Vitalität und Langzeitüberleben	40
4.3	Revaskularisation und Langzeitüberleben	41
4.4	Methode des Vitalitätsnachweises	45
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>49</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>60</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>61</b>
<b>10</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>62</b>

# 1 Einleitung

Seit Jahrzehnten führen die ischämischen Herzerkrankungen die Mortalitätsstatistiken in Deutschland und anderen westlichen Industrienationen an. Etwa jeder siebte Todesfall in Deutschland ist auf eine koronare Herzerkrankung (KHK) zurückzuführen. 2011 verstarben daran insgesamt 127 000 Menschen, davon 55 000 an einem akuten Myokardinfarkt <sup>1</sup>.

Um die Mortalitätsrate zu senken, gilt es, neben der Intensivierung präventiver Maßnahmen – Förderprogramme in der hausärztlichen Versorgung mit frühzeitiger Behandlung bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren – das Management bereits koronarerkrankter Patienten zu optimieren. Dabei erschöpft sich die kardiologische Behandlung schon seit langem nicht mehr in einer rein symptomatischen Therapie.

Dank der katheterinterventionellen und herzchirurgischen Möglichkeiten der Revaskularisierung ischämischer Myokardanteile kann die Prognose koronarerkrankter Patienten verbessert werden. Diese ist neben dem Ausmaß und der Anzahl der Koronarstenosen von der Auswurfleistung der linken Herzkammer abhängig, welche im Rahmen einer ischämischen Herzerkrankung reduziert sein kann <sup>2</sup>.

Während bei einem akuten Myokardinfarkt wissenschaftlicher Konsens besteht, das okkludierte Gefäß schnellstmöglich zu reperfundieren, um die Mortalitätsrate zu senken <sup>3</sup>, wird das Vorgehen bei chronischen Verschlüssen in der Nutzen-Risiko-Abwägung nach wie vor kontrovers diskutiert <sup>4</sup>.

Seitdem sich in zahlreichen Untersuchungen gezeigt hat, dass eine verbesserte Wandfunktion nach Revaskularisation in Beziehung zu erhaltener Vitalität im funktionsgestörtem Myokard steht <sup>5,6,7,8</sup>, kommt dem myokardialen Vitalitätsnachweis eine besondere Bedeutung in der Entscheidung für oder gegen eine Revaskularisation zu <sup>9,10</sup>. Weitere Studien erbrachten den Nachweis, dass gerade Patienten mit einer deutlich reduzierten linksventrikulären Auswurfleis-

tung bei Vorliegen myokardialer Vitalität von einer revaskularisierenden Maßnahme am meisten profitierten<sup>11,12,13</sup> und rechtfertigten damit bei diesen Hochrisikopatienten den invasiven Eingriff. Bei fehlendem Vitalitätsnachweis wird nach aktueller Studienlage eine Revaskularisation nicht empfohlen<sup>4</sup>.

## **1.1 Linksventrikuläre Dysfunktion und ihre Reversibilität**

Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung weisen bei einem Verschluss eines Koronargefäßes im abhängigen ischämischen Perfusionsgebiet eine Wandbewegungsstörung des Herzmuskels auf, die je nach Größe und Ausprägung zu einer reduzierten linksventrikulären Auswurfleistung führt<sup>2</sup>.

Der Grad der Wandbewegungsstörung hängt vom koronaren Blutfluss ab. Bereits eine leichte Reduktion des Blutflusses führt zu einer prozentual vergleichbaren Reduktion der Verkürzung der Herzmuskelsegmente<sup>14</sup>. Wird der koronare Blutfluss um 80% verringert, so kommt es zu einer akinetischen regionalen Wandbewegungsstörung. Das heißt: Während der systolischen Kontraktion weist der Ventrikel an betroffener Stelle keine Wandbewegung auf. Eine 95%ige Reduktion des Blutflusses verursacht eine Dyskinesie, eine paradoxe Vorwölbung des Ventrikels in der Systole. Umgebendes normal durchblutetes Gewebe kann durch eine kompensatorische Mehrkontraktion den regionalen Funktionsausfall ganz oder annähernd ausgleichen, so dass es nicht zwingend zu einer globalen ventrikulären Funktionseinschränkung im Sinne einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) kommen muss.

Das Myokard verfügt über mehrere Mechanismen, trotz Stenosierung eines Koronargefäßes den Blutfluss aufrecht zu erhalten. Bis zu einer Lumeneinengung von 70% ist die koronare Reserve in der Lage, durch Vasodilatation der Widerstandsgefäße den koronaren Blutfluss zu gewährleisten, wobei sich die Fähigkeit, einen Ausgleich zwischen Sauerstoffangebot und -verbrauch zu schaffen, bei zunehmender Belastung je eher erschöpft, desto geringer der Lumendurchmesser ist. Bei einer Lumeneinengung von 80% kann bereits die Ruhedurchblutung vermindert sein, so dass in diesem Fall eine weitere Dilatati-

on, wie sie normalerweise während körperlicher Belastung auftritt, nicht mehr möglich wäre. Es käme zur myokardialen Ischämie.

Neben der Ausschöpfung der koronaren Reserve spielt die Ausbildung von Kollateralen zur Aufrechterhaltung der Myokardperfusion eine wichtige Rolle. Hierbei handelt es sich um anatomisch vorhandene, beim gesunden Herzen jedoch funktionell nicht bedeutende Anastomosen, welche sich im Fall einer hämodynamisch relevanten Stenose aufgrund der Druckdifferenz, die poststenotisch im Vergleich zu Myokardanteilen mit gesunden Koronargefäßen herrscht, eröffnen und somit eine Ischämie verhindern. Eine langsam progrediente Obstruktion eines Koronargefäßes begünstigt das Wachstum von funktionsstüchtigen Kollateralen. Solche Kollateralkreisläufe können so stark ausgebildet sein, dass selbst der Verschluss einer großen Koronararterie nicht zu einer Nekrose führen muss <sup>15</sup>.

Eine akute oder chronisch reduzierte koronare Perfusion kann die Ursache einer reversiblen linksventrikulären Wandbewegungsstörung sein. Diese beiden Phänomene am Herzmuskel, die zu einem muskulären Funktionsverlust führen, werden als „stunned“ und „hibernating myocardium“ beschrieben.

„Stunned myocardium“, übersetzt „angeschlagenes Myokard“, liegt vor, wenn eine kurze ischämische Episode zu einer Wandbewegungsstörung führt, welche trotz Wiederherstellung des Blutflusses zunächst persistiert und sich erst zeitverzögert zurückbildet <sup>16</sup>. Es handelt sich demnach um eine postischämische reversible linksventrikuläre Dysfunktion.

Bei koronarerkrankten Patienten, deren Myokard unter Ruhebedingungen ausreichend durchblutet ist, unter Belastung jedoch rezidivierenden ischämischen Attacken ausgesetzt ist, kann das kumulierte „stunning“ zu einer chronischen linksventrikulären Dysfunktion führen <sup>17</sup>. Nach einer revaskularisierenden Maßnahme kommt es dann zu einer dauerhaften Erholung der kontraktilen Funktion <sup>18,19</sup>.

Der Nachweis von funktionsgestörtem Myokard mit zeitverzögertem Erholungspotential ist bei Patienten nach thrombolytischer Therapie eines akuten Herzin-

farktes von klinischer Bedeutung, da man nach Wiederherstellung der Perfusion eine spontane Verbesserung der Ventrikelfunktion erwarten kann. Ebenso verhält es sich bei iatrogen ausgelösten Wandbewegungsstörungen, wie es beim kurzzeitigen Verschluss während der Ballondilatation der Fall sein kann.

„Hibernating“ oder auch „winterschlafendes“ Myokard bedeutet dagegen, dass es aufgrund einer langsam progredienten Stenosierung eines Koronargefäßes zu einer chronischen myokardialen Minderdurchblutung kommt, in deren Verlauf die Myozyten im abhängigen Myokard zwar vital bleiben und keine histologischen Nekrosezeichen aufweisen, die ventrikuläre Kontraktion jedoch vermindert oder aufgehoben wird. Hierbei handelt es sich um einen Schutzmechanismus der Myozyten, die in einem Zustand des verminderten Sauerstoffangebotes durch Einschränkung der ventrikulären kontraktile Funktion und damit des aeroben Metabolismus den myokardialen Sauerstoffverbrauch senken und somit die Zellmembranintegrität und ihr Überleben sichern<sup>20,21</sup>. Nach Verbesserung der myokardialen Perfusion durch eine koronare Revaskularisierung, sei es durch einen operativen aortokoronaren Venenbypass (ACVB) oder eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), bildet sich die linksventrikuläre Dysfunktion verursacht durch „hibernating myocardium“ zurück<sup>22,23,24</sup>.

Der Identifizierung erhaltener myokardialer Vitalität mit Erholungspotential in einem funktionsgestörtem Myokard kommt demnach für das weitere therapeutische Vorgehen eine große Bedeutung zu: Beim „hibernating“ oder wiederholt „stunned myocardium“ auf dem Boden einer KHK wird ein solcher Vitalitätsnachweis die Notwendigkeit einer Angioplastie oder einer Bypassoperation anzeigen<sup>25</sup>. Beim „stunned myocardium“ ist dieser Nachweis auch entscheidend, um die Prognose eines Patienten nach akutem Herzinfarkt einschätzen zu können<sup>26</sup>.

## 1.2 Myokardiale Vitalitätsdiagnostik

Schnell verfügbare und gängige kardiologische Untersuchungsmethoden wie das Elektrokardiogramm (EKG) und das Echokardiogramm eignen sich nicht zum Nachweis erhaltener myokardialer Vitalität.

In Studien konnte belegt werden, dass nachweisbare Q-Zacken im EKG, die als Ausdruck vernarbten Herzgewebes nach einem Infarkt gelten, sich vereinzelt nach einer revaskularisierenden Maßnahme zurückgebildet haben, da in 50% bis 60% der betroffenen Gebiete vitales Myokard vorlag<sup>27,28</sup>.

Im Echokardiogramm wiederum werden funktionelle Parameter erhoben. Eine fehlende systolische Wanddickenzunahme weist einen funktionellen Kontraktionsverlust nach. Es bleibt offen, ob das entsprechende Areal vernarbt ist oder ob es sich um „stunned“ oder „hibernating myocardium“ mit erhaltener Vitalität handelt.

Ebenso wenig eignet sich eine Herzkatheteruntersuchung zum Nachweis erhaltener myokardialer Vitalität, denn weder der Nachweis einer myokardialen Perfusion noch angiografisch gewonnene Informationen über die Koronar Anatomie beweisen erhaltene myokardiale Vitalität oder Avitalität: Nachweisbare Reperfusion oder Durchgängigkeit eines thrombolysierten Koronargefäßes nach akutem Infarkt beweisen nicht das Vorliegen von „stunned myocardium“ und erlauben keine Aussage darüber, ob sich das weiterhin funktionsgestörte Myokard noch erholen wird oder nicht. Beim winterschlafenden Myokard kann die Perfusion aufgrund einer ausgeprägten Koronarstenose auf ein kritisches Minimum reduziert sein, das gerade ausreicht, die vitalen Funktionen der Zelle und damit ihr Überleben zu sichern. Ein nachgewiesener Koronarverschluss oder eine fehlende Perfusion schließen „hibernation“ jedoch nicht aus.

Für den Nachweis erhaltener myokardialer Vitalität bedarf es einer Methode, die intakte Stoffwechselforgänge bzw. Transportmechanismen auf zellulärer Ebene aufzeigen und damit den Beweis für eine erhaltene Zellfunktion erbringen kann. Dies gelingt z.B. mit Hilfe nichtinvasiver nuklearmedizinischer Verfahren: Intravenös verabreichte radiomarkierte Substanzen reichern sich aufgrund eines erhaltenen Metabolismus oder aktiver zellulärer Prozesse in vitalen Zellen an,

die emittierte Strahlung wird gemessen und mit Hilfe tomografischer Verfahren, entweder mit Single Photon Emission Computered Tomography (SPECT) oder Positron Emission Tomography (PET) dargestellt. Aktivitätsanreicherung des Radiopharmakons markiert lebendes, persistierende Aussparungen bedeuten nekrotisches oder vernarbtes Gewebe <sup>29</sup>.

Als sensitivste Methode und daher als Referenzstandard zur Erfassung vitalen Myokards gilt die PET mit F-18-Deoxyglukose (FDG) <sup>30,31,32,33,34</sup>. Mit ihr gelingt unter Verwendung von radiomarkierter Glukose der direkte Nachweis intrazellulären Glukosestoffwechsels. Bei ausreichender Sauerstoffzufuhr verstoffwechselt das Myokard Fettsäuren und Glukose zu Kohlendioxid und Wasser, wobei die gesteigerte Fettsäureoxidation den myokardialen Glukoseverbrauch hemmt. Unter chronischen Ischämiebedingungen steigt der myokardiale Glukoseverbrauch, da sich die Myozyten auf einen anaeroben Stoffwechsel umstellen. Nur vitale Myozyten sind zu der Umstellung auf anaerobe Glykolyse in der Lage, was mit dieser Methode diagnostisch genutzt wird <sup>6,9</sup>.

Nachteile dieser Methode sind der hohe technische und kostenintensive Aufwand. Neben dem Anschaffungspreis für den Tomographen sind vor allem die Kosten für die Herstellung der Radionuklide und die damit verbundenen Personalkosten der Grund, warum sie nur in wenigen Zentren möglich ist.

Eine preiswertere Alternative ist dagegen die SPECT mit z.B. 201-Thallium-Chlorid. Hiermit lässt sich anhand des Radionuklids 201-Thallium-Chlorid, das sich als K-Analogon über die Na-K-ATPase intrazellulär anreichert, eine erhaltene Membranfunktion des Sarkolemm nachweisen. Zur Vitalitätsprüfung wird hierbei das Phänomen der 201-Thallium-Redistribution diagnostisch genutzt.

Nach intravenöser Injektion verhält sich die Aufnahme von 201-Thallium zunächst proportional zum regionalen Blutfluss und zur Extraktionsfraktion, dem Prozentsatz, der während des ersten Transits von den Myokardzellen aufgenommen wird. Er beträgt ca. 85 %. Durch Koronarstenosen oder -verschlüsse bedingte Differenzen in der Myokardperfusion manifestieren sich in Form von regional unterschiedlicher 201-Thallium-Aufnahmerate und führen im Szintigramm zu Tracer-Defekten in den entsprechenden Lokalisationen. Der initialen

Aufnahmephase in das myokardiale Gewebe folgt nun ein kontinuierlicher Austausch von myokardialem und im Blut verbliebenem <sup>201</sup>-Thallium. Dieser fortwährende Austausch bildet die Grundlage für das Phänomen der Thallium-Redistribution. Abhängig von der Aufnahme durch eine intakte Zellmembran und der Konzentration des <sup>201</sup>-Thalliums im Blut kommt es zu einer verzögerten Aktivitätsanreicherung in minderperfundierten aber vitalen Arealen. Initial nachgewiesene Tracer-Defekte lassen sich in den drei bis sechs Stunden nach der <sup>201</sup>-Thallium-Injektion in Ruhe erstellten Spätaufnahmen nur noch partiell oder gar nicht mehr darstellen. Redistribution ist somit ein Indikator für Vitalität<sup>35,36</sup>. Bei irreversibel geschädigtem Myokard hingegen persistiert der Tracer-Defekt, da bei nekrotischem Gewebe eine zelluläre Tracer-Aufnahme nicht möglich ist und somit keine Redistribution stattfinden kann<sup>37</sup>.

In Untersuchungen, in denen die biphasische Thallium-Szintigraphie mit der PET verglichen wurden, zeigte sich, dass etwa 50% der persistierenden Defekte in der biphasischen Thallium-Szintigraphie in der PET noch metabolische Aktivität aufwiesen<sup>38</sup>. Um die Sensitivität der Thallium-Szintigraphie zur Identifizierung myokardialer Vitalität zu erhöhen, wurden deswegen Konzepte entwickelt, die eine dritte Bildaquisition 24 Stunden nach initialer Injektion oder nach einer Reinjektion von <sup>201</sup>-Thallium nach der Redistributionszeit von 4 Stunden vorsehen.

### **1.3 Langzeitüberleben revaskularisierter Patienten**

Die ersten Ergebnisse über das Langzeitüberleben behandelter koronarer-krankter Patienten lieferten Studien in den achtziger Jahren, die bypassoperierte Patienten mit medikamentös geführten verglichen.

Man gewann die Erkenntnis, dass neben einer postoperativ verbesserten Klinik und Lebensqualität auch die Überlebensrate der operierten Patienten nach fünf und zwölf Jahren nach einer Bypass-Operation im Vergleich zu den konservativ behandelten signifikant höher lag<sup>39</sup>.

Weitere Untersuchungen zeigten auf, dass auch Hochrisiko-Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Auswurfleistung und damit einer schlechten

Prognose, von einer Operation nicht nur hinsichtlich einer postoperativ verbesserten Herzfunktion und Klinik, sondern auch von einer höheren Überlebensrate bis zu sieben Jahren nach einer Operation im Vergleich zu medikamentös geführten Patienten profitierten<sup>40,41,42,43</sup>.

Mit der Etablierung der myokardialen Vitalitätsdiagnostik folgten in den neunziger Jahren Studien mit geringer Patientenzahl, die die Bedeutung des myokardialen Vitalitätsstatus hinsichtlich der Lebenserwartung untersuchten. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit vitalem Myokard nach einer Revaskularisierung eine signifikant höhere Überlebensrate nach einem und drei Jahren aufwiesen als Patienten, die konservativ behandelt wurden<sup>44,45,46</sup>. Bei negativem Vitalitätsnachweis hingegen war die Mortalitätsrate in beiden Patientengruppen gleich.

Die Vitalitätsdiagnostik gewann in der Therapieplanung koronarerkrankter Patienten immer mehr an Bedeutung, da ihr positiver Nachweis im Zusammenhang mit einer verbesserten Prognose nach Revaskularisation stand. Inwiefern auch Patienten, bei denen keine Vitalität nachgewiesen wurde, von einer Revaskularisation im Sinne eines verbesserten Langzeitüberlebens profitieren würden, blieb unklar.

Nur vereinzelt wiesen Untersuchungen darauf hin, dass das Überleben revascularisierter Patienten trotz Fehlens einer myokardialen Vitalität in der präoperativen Diagnostik oder einer postoperativen Verbesserung der Wandfunktionsstörung nicht geringer war als das der Patienten mit vitalem Gewebe<sup>47,48</sup>. Diese Ergebnisse relativierten zwar die Bedeutung der präoperativen Vitalitätsdiagnostik bei einem negativen Befund, das Hauptaugenmerk zur Identifizierung der Patienten, die von einer revascularisierenden Maßnahme profitierten, blieb jedoch dem Nachweis myokardialer Vitalität zugewendet.

Aufgrund der nur geringen Datenlage ist nicht auszuschließen, dass der Benefit einer Revaskularisation bei Patienten mit fehlendem Vitalitätsnachweis hinsichtlich einer verbesserten Lebenserwartung unterschätzt wird.

## **1.4 Ziel der Arbeit**

Im Rahmen einer prospektiv geführten Studie mit hoher Fallzahl soll untersucht werden, welche Vorhersagekraft der Vitalitätsstatus mittels FDG-PET und 201-Thallium-SPECT auf das Langzeitüberleben koronarerkrankter Patienten nach erfolgreicher Revaskularisation hat.

Es soll untersucht werden, ob ein Vitalitätstest vor einer technisch möglichen Revaskularisation notwendig ist und ob ein negativer Vitalitätstest eine revaskularisierende Maßnahme ausschließt.

Weiterhin soll geprüft werden, ob eine erfolgreiche Revaskularisation im Vergleich zu einer nicht gelungenen Revaskularisation einen Einfluss auf das Langzeitüberleben hat und zwar unabhängig vom präoperativen Vitalitätsnachweis.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Im Zeitraum von Oktober 1991 bis November 1997 wurden in acht kardiologischen Zentren (Universitätsklinik Eppendorf Hamburg, Medizinische Einrichtungen der Universität zu Köln, Medizinische Einrichtungen der RWTH Aachen, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Medizinische Hochschule Hannover, Universität Magdeburg, Herzzentrum Nordrhein-Westfalen, Universität des Saarlandes - Homburg) 244 Patienten mit koronarer Herzkrankheit in die prospektiv angelegte Studie aufgenommen.

Als Einschlusskriterium galt ein koronarangiographischer Befund, der eine Okklusion mindestens einer epikardialen Koronararterie mit einer regionalen Wandbewegungsstörung - definiert als Dys- oder Akinesie - im abhängigen Perfusionsgebiet aufwies.

Die Möglichkeit einer mechanischen oder operativen Revaskularisation, die komplett und unabhängig vom Vitalitätsstatus angestrebt wurde, musste gegeben sein.

Nicht eingeschlossen wurden Patienten, bei denen das letzte akute Infarktereignis früher als drei Monate zurücklag und Patienten, bei denen bereits eine ACVB-Operation durchgeführt wurde. Weitere Ausschlusskriterien waren das Vorliegen eines Linksschenkelblockes, ein implantierter Defibrillator, eine Adipositas permagna, ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus sowie Begleiterkrankungen mit einer eingeschränkten Lebenserwartung (z.B. Neoplasien).

Vor der geplanten Revaskularisation wurde ein nuklearkardiologischer Vitalitätsstatus erhoben. Der zeitliche Abstand zwischen der Vitalitätsdiagnostik (PET mit FDG oder 201-Thallium-SPECT) und der revaskularisierenden Maßnahme durfte nicht länger als vier Wochen betragen.

Der Patient wurde über den Inhalt des gesamten Studienprojektes aufgeklärt. Neben seinem schriftlichen und jederzeit widerrufbaren Einverständnis zur Vitalitätsuntersuchung und zur koronaren Revaskularisation stimmte er auch einer Nachuntersuchung zu, die eine angiographische Kontrolle drei bis sechs Monate nach erfolgter Revaskularisation zur Dokumentation des Gefäßstatus und der Wandbewegungsstörung vorsah, sowie einer weiteren späteren Kontaktaufnahme zur Erfassung des klinischen Status.

Ein Ethikvotum zur Durchführung der Studie wurde von der Ärztekammer Hamburg eingeholt (Äk-Nr. M-43/94).

Einschlussdatum in die Studie war das Datum der diagnostischen Angiographie, welche neben der Identifizierung geeigneter Studienpatienten zur Erfassung des Ausgangsbefundes diente. Endpunkt der Studie war das Datum der Kontaktaufnahme mit dem Patienten im Rahmen der Nachevaluation bzw. das Datum seines Todes.

## **2.2 Quantitative Koronarangiographie und Ventrikulographie**

Die Untersuchungen wurden nach der von Judkins beschriebenen Technik<sup>49</sup> durchgeführt. In identischer und standardisierter Weise wurde bei Einschluss in die Studie sowie in der Nachuntersuchung eine multiplane Koronarangiographie und eine biplane linksventrikuläre Lävokardiographie in den Projektionen 30°RAO und 60°LAO durchgeführt.

Die Auswertung der linksventrikulären Angiogramme wurde ohne Kenntnis der übrigen Studienbefunde mittels der von Sheehan et al. entwickelten centerline-Methode<sup>50</sup> durchgeführt. Dazu wurden die endokardialen Strukturen eines linksventrikulären Kontraktionszyklus (enddiastolisch und endsystolisch) im Sinusrhythmus abgezeichnet und mit Hilfe eines Quantitativen Coronaren Angiographie(QCA) – Systems (AWOS System 3.01 der Firma Siemens, Erlangen)<sup>51</sup> ausgewertet. Danach konnten sowohl die regionalen Wandbewegungsstörungen digital ausgewertet und die globale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) sowie die regionalen Wandbewegungsstörungen quantifiziert werden.

## **2.3 Nuklearmedizinische Vitalitätsdiagnostik**

### **2.3.1 Thallium-201-SPECT**

Die Patienten erhielten zu Beginn der Untersuchung sublingual eine Kapsel Nitro-lingual zur Optimierung der Myokardperfusion. Anschließend wurde ihnen eine Dosis von 1,5-2,5 mCi Thallium in Ruhe intravenös injiziert. Nach 15 Minuten und nach 240 Minuten entsprechend der Redistributionszeit erfolgten die Aufnahmen mit einer Einkopf-Gamma-Kamera mit einem niederenergetischen Allzweck-Kollimator. Über einen 180°-Bogen wurden zweiunddreißig Projektionen mit einer jeweiligen Aufnahmezeit von 30 s akquiriert. Die transversalen Schichten wurden auf einer 64 x 64 Matrix mit einem Butterworth-Filter 5. Ordnung und einer Cut-Off-Frequenz von 0,6 Nyquist rekonstruiert (Empfehlungen der AG Kardiovaskuläre Nuklearmedizin vom 05.03.91).

### **2.3.2 FDG-PET**

Die tomographische Bildaquisition erfolgte mit dem Ganzkörpertomographen ECAT EXACT der Firma Siemens/CTI. Um die myokardiale Glukoseaufnahme zu verbessern erhielten die Patienten eine Stunde vor Untersuchungsbeginn 500 ml einer 10%igen Glukoseinfusion mit zusätzlich 4 g Glukose, 1 I.E. Alt-Insulin und 10 mval KCL. Nach einer Transmissionsmessung für die Korrektur der Photonenabschwächung durch umgebende Organstrukturen erfolgte nach Bolusinjektion einer Dosis von 5-10 mCi Fluor-18-Deoxyglukose der Emissionsscan über die Dauer von 60 Minuten. Die transaxialen Schnitte wurden unter Verwendung eines Hanning Filters in 128 x 128 Matrix und einer Cut-off-Frequenz von 0,4 Nyquist rekonstruiert.

### **2.3.3 Quantitative nuklearmedizinische Analyse**

Alle nuklearmedizinischen Untersuchungen wurden mittels eines semiautomatischen Analyseprogramms zentral in der Nuklearmedizinischen Klinik und Poli-

linik (Direktor Prof. Dr. med. M. Schwaiger) des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München ausgewertet.

Jede Aufnahme wurde in einem 13-Segmentmodell rekonstruiert. Das Perfusionsgebiet des Ramus interventricularis anterior wurde von drei anterioren Segmenten repräsentiert, während die Perfusionsgebiete der Arteria coronaria dexter und des Ramus circumflexus von zwei posterioren bzw. lateralen Segmenten repräsentiert wurden. Die mittlere Glucose- und 201-Thallium-Aufnahme wurde für jedes Perfusionsgebiet ermittelt. Die Auswertung wurde mittels ROC-Analysen durchgeführt.

Als Nachweis von vitalem Gewebe im Zielgebiet, entsprechend dem Perfusionsareal der verschlossenen bzw. hochgradig stenosierten Arterie mit zugehörigem dys- oder akinetischem Segment, galt die signifikante Aufnahme (> 50% in der zirkumferentiellen Pofilanalyse) von 201-Thallium bei Injektion unter Ruhebedingungen nach einem definiertem Zeitintervall von vier Stunden.

## **2.4 Nachevaluation**

In dem Zeitraum von März bis Juli 2000 wurden die Patienten telefonisch kontaktiert. Zur Verbesserung der Compliance wurde der Anruf durch ein Schreiben, in dem an die Studienteilnahme erinnert wurde und dem der Fragebogen des anstehenden Telefoninterviews beigelegt war, angekündigt.

Das Interview bestand in der Erfassung des klinischen Status (CCS-Klassifizierung der Angina pectoris, Herzinsuffizienz nach NYHA) und des weiteren Verlaufes seit der revaskularisierenden Maßnahme (Reinfarkt, erneute Revaskularisation).

Neben der direkten Auskunft des Patienten wurden Informationen auch von Familienangehörigen, versorgenden Haus- oder Krankenhausärzten eingeholt. Der kardiale Tod eines Patienten galt bei Versterben aufgrund eines Herzinfarktes, Herz-Kreislaufversagens, eines plötzlichen unerklärlichen Todes und bei einer Reanimation.

## 2.5 Statistik

Alle numerischen Werte sind als Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen angegeben, deren Signifikanzprüfung im zweiseitigen t-Test erfolgte.

Die Analyse der Häufigkeitsverteilung verschiedener Patientengruppen wurde mit dem Chi-squared-Test durchgeführt.

Die Analyse der Überlebenshäufigkeit verschiedener Gruppen wurde nach Kaplan-Meier in Kurven dargestellt. In die Analyse wurde das Patientenalter als Kovariable aufgenommen, um altersadjustierte Ergebnisse zu erhalten.

Mit einer multivariaten Regressionsanalyse (Cox-Regressionsanalyse) wurden die Faktoren, die einen Einfluss auf die Vorhersage des Überlebens haben, ermittelt.

Für eine statistische Signifikanz wurde ein  $p$ -Wert  $< 0,05$  gefordert.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Patienten**

244 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die Daten von nur drei Patienten (1,2%) flossen nicht in die Endauswertung ein, da bei ihnen keine Informationen über ihr Überleben gewonnen werden konnten.

Die Datenanalyse basiert somit auf 241 Patienten (98,8%), davon 202 männlichen und 39 weiblichen Geschlechts. Das mittlere Lebensalter der Patienten betrug bei Studieneinschluss  $58,2 \pm 13,0$  Jahre.

#### **3.1.1 Eingangsuntersuchungen**

Bei der koronarangiographischen Eingangsuntersuchung wurden folgende verschlossene Gefäße als Zielgefäß diagnostiziert: Bei 168 Patienten (69,7%) zeigte sich ein Verschluss des Ramus interventricularis anterior, bei 62 (25,7%) Patienten war die rechte Koronararterie betroffen und bei 11 Patienten (4,6%) handelte es sich um einen Verschluss des Ramus circumflexus.

86 Patienten (36%) litten an einer Eingefäßerkrankung, bei 72 Patienten (30%) lag eine Zweigefäßerkrankung vor und bei 83 (34%) eine Dreigefäßerkrankung.

Zur Erfassung der myokardialen Vitalität wurde bei 159 Patienten (66%) eine Positronemissionstomographie mit F-18-Deoxyglukose durchgeführt, bei 82 Patienten (34%) eine 201-Thallium-Szintigraphie (s. Tabelle 1).

162 Patienten (67%) wurden durch eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) revaskularisiert, ohne, dass es während der Intervention zu Todesfällen kam. 76 Patienten (32%) unterzogen sich einer aortokoronaren Bypass-Operation. Von diesen letztgenannten verstarben drei postoperativ. Drei weitere Patienten (1%) verstarben präoperativ, wurden aber im Sinne des „intention-to-treat“ der ACVB-Gruppe in der Überlebensstatistik zugeführt.

### **3.1.2 Nachuntersuchungen**

209 der 241 nachevaluierten Patienten (87%) unterzogen sich drei bis sechs Monate nach der Revaskularisation einer Kontrollkoronarangiographie und Ventrikulographie.

Bei 32 der 241 Patienten (13%) war die Nachuntersuchung nicht möglich, da sechs bereits erwähnte Patienten prä- bzw. postoperativ und sechs weitere Patienten in dem Zeitraum bis zur Kontrolluntersuchung verstarben sowie 20 Patienten die erneute Koronarangiographie ablehnten.

Bei 179 Patienten (86%) konnte in der Kontrolluntersuchung das revaskularisierte Zielgefäß oder die Bypassgefäße als angiographisch offen dokumentiert werden, bei 30 Patienten (14%) war das Zielgefäß reokkludiert (s. Tabelle 2).

### **3.1.3 Nachevaluation**

Die Nachevaluation erfolgte im Mittel  $1929 \pm 396$  Tage nach Einschluss in die Studie. Der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum betrug demnach  $5,3 \pm 1,1$  Jahre.

Von den 241 Patienten des Gesamtkollektivs waren inzwischen 70 Patienten (29%) verstorben, alle aufgrund einer kardialen Ursache. 171 Patienten (71%) lebten zum Zeitpunkt der Nachevaluation (s. Tabelle 4).

## **3.2 Häufigkeitsverteilungen**

### **3.2.1 Vergleich der Patientengruppen nach Vitalitätsstatus**

Von dem Gesamtkollektiv der 241 Patienten zeigten 182 Patienten in der Eingangsuntersuchung vitales Myokard mit einer Traceraufnahme  $\geq 50\%$  im Perfu-sionsgebiet des Zielgefäßes. Die mittlere Traceraufnahme lag bei dieser Patienten-gruppe bei  $65,4 \pm 9,2\%$ . Der positive Vitalitätsnachweis gelang in 114 Unter-suchungen (63%) mittels der Positronemissionstomographie. 68 der positiven

Befunde (37%) waren mit der Thallium-Szintigraphie ermittelt worden, s. Tabelle 1.

Bei 59 Patienten war die Traceraufnahme im Zielgebiet  $< 50\%$ . Bei ihnen lag somit keine myokardiale Vitalität im entsprechenden Perfusionsgebiet vor. Die mittlere Traceraufnahme dieser Gruppe betrug  $40,5 \pm 6,3\%$  und war damit signifikant niedriger im Vergleich zu der Patientengruppe mit nachweisbar vitalem Myokard ( $p < 0,0001$ ). 45 Untersuchungen mit fehlendem Vitalitätsnachweis (76%) wurden mit der Positronemissionstomographie ermittelt, 14 (24%) mit der Thallium-Szintigraphie.

Im Vergleich der Patientengruppe mit nachgewiesener myokardialer Vitalität zur Patientengruppe ohne Vitalitätsnachweis bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters der Patienten, der Geschlechtsverteilung, der Verteilung des betroffenen Koronargefäßes sowie der Methode des Vitalitätsnachweises, s. Tabelle 1.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der Patientengruppe ohne nachweisbare myokardiale Vitalität lag zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung bei  $35,6 \pm 13,0\%$  und damit signifikant niedriger als bei der Gruppe mit nachgewiesener Vitalität. Bei ihr betrug die LVEF baseline  $43,1 \pm 13,7\%$  ( $p < 0,001$ ). Entsprechend schlechter lag in dieser Gruppe auch der regionale Wandbewegungsscore ( $p < 0,0001$ ).

In der Kontrollkoronarangiographie, die nach erfolgter Revaskularisation durchgeführt wurde, zeigte sich in diesem Patientenvergleich eine signifikante Erholung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ( $\Delta$ LVEF). Die Patienten mit vitalem Myokard zeigten eine Erholung von  $+4,5 \pm 12,5\%$  ( $p < 0,0001$ ), die Patienten mit avitalem Myokard  $+1,5 \pm 12,4\%$  ( $p = 0,4$ ).

**Tabelle 1** Vergleich der Patienten nach Vitalitätsstatus im Zielgebiet

<b>(n= 241)</b>	<b>vital</b> (n=182)	<b>avital</b> (n= 59)	<b>p</b>
Alter (Jahre)	59.3 ± 9.6	58.7 ±10.7	0.66
Geschlecht (männlich/ weiblich)	153/29	49/10	0.85
Zielgefäß (LAD/RCA/CFX)	122/49/11	46/13/0	0.09
Anzahl Gefäßerkrankung (1/2/3)	57/54/71	29/18/12	0.015
	31%/30%/39%	49%/31%/20%	
LVEF baseline	43.1 ± 13.7	35.6 ± 13.0	<.001
LVEF follow-up	48.6 ± 15.2	38.2 ± 13.1	<.0001
Δ LVEF	+4.5 ± 12.5 <sup>1</sup>	+1.5 ± 12.4 <sup>2</sup>	0.13
RWMI baseline	-2.35 ± 0.74	-2.78 ± 0.33	<.0001
RWMI follow-up	-1.54 ± 1.23	-2.43 ± 0.65	<.0001
Δ RWMI	+0.77 ± 1.1 <sup>1</sup>	+0.34 ± 0.6 <sup>3</sup>	<.01
Methode der Vitalitätsdiagnostik			
PET / Thallium	114/ 68	45/ 14	0.055
	63%/37%	76%/23%	
mean uptake (%)	65.4± 9.2	40.5± 6.3	<.0001
Methode der geplanten Revaskularisation			
PTCA / ACVB	111/ 71	51/ 8	<.001
	61%/39%	86%/14%	

Gepaarter T-test: <sup>1</sup>p <0.0001, <sup>2</sup>p = 0.4, <sup>3</sup>p < 0.001

### 3.2.2 Vergleich der Patientengruppen nach Revaskularisationsstatus

Von 209 Patienten, die sich der Nachuntersuchung unterzogen, lagen Informationen zum Revaskularisationsstatus vor, das heißt, ob die revaskularisierende Maßnahme anhaltend zum Erfolg geführt hatte oder ob das Koronargefäß reokkludiert war.

Im Vergleich der Patientengruppe einer langfristig erfolgreichen zu einer initial erfolgreichen Revaskularisation mit einem Frühverschluss innerhalb der ersten drei bis sechs Monate bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters der Patienten, der Geschlechtsverteilung, der Verteilung des betroffenen Koronargefäßes sowie der Anzahl der Gefäßerkrankungen, s. Tabelle 2.

Es fanden sich weder signifikant mehr Patienten mit vitalem Myokard in der Gruppe mit offenem Zielgefäß ( $p=0,22$ ), noch war die mittlere Traceraufnahme dieser Patienten signifikant höher als bei denen mit restenosierte Zielgefäß ( $p=0,15$ ) und ausbleibender Verbesserung der myokardialen Auswurfrate.

Der einzige Unterschied im Vergleich dieser beiden Patientengruppen lag in einer signifikanten Erholung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach der revaskularisierenden Maßnahme bei den Patienten, bei denen in der Kontrollkoronarangiographie das betroffene Gefäß als offen dokumentiert werden konnte ( $p=0,0001$ ). Patienten mit reokkludiertem Koronargefäß wiesen diese Erholung nicht auf ( $p=0,14$ ).

**Tabelle 2** Vergleich der Patienten nach bekanntem Revaskularisationsstatus bei der Nachuntersuchung drei bis sechs Monate nach Revaskularisation

<b>(n= 209)</b>	<b>Zielgefäß “offen”</b>	<b>Zielgefäß reokkludiert</b>	<i>p</i>
	(n= 179)	(n= 30)	
Alter (Jahre)	58.6 ± 9.5	58.2 ± 7.3	0.85
Geschlecht (männlich/weiblich)	154/25	25/5	0.69
Zielgefäß (LAD/RCA/CFX)	123/47/9	17/12/1	0.30
Anzahl Gefäßkrankung (1/2/3)	68/54/56	12/9/9	0.98
LVEF baseline	42.6 ± 14.0	40.5 ± 12.9	0.46
LVEF follow-up	46.6 ± 15.5	42.9 ± 14.6	0.24
Δ LVEF	+3.9 ± 12.9 <sup>1</sup>	+2.8 ± 9.6 <sup>2</sup>	0.67
RWMI baseline	-2.39 ± 0.74	-2.65 ± 0.52	0.08
RWMI follow-up	-1.74 ± 1.19	-1.91 ± 1.12	0.50
Δ RWMI	+0.64 ± 1.03 <sup>1</sup>	0.81 ± 0.86 <sup>1</sup>	0.43
Methode der Revaskularisation			
PTCA / ACVB	126/53	20/10	0.68
Vitalitätsdiagnostik			
PET / Thallium	122/57	23/7	0.35
vital (uptake ≥50%)/avital (<50%)	138/41	20/10	0.22
mean uptake (%)	59.8 ± 13.9	56.0 ± 11.0	0.15

<sup>1</sup>  $p < 0.0001$ , <sup>2</sup>  $p = 0.14$

Bei 32 Patienten konnte eine Nachuntersuchung mit Erfassen des Revaskularisationsstatus nicht durchgeführt werden. Um zu untersuchen, ob es sich bei diesen Patienten um eine Auslese handelt, da sich in ihrer Gruppe eine frühe Sterblichkeit von 38% fand, wurde das Gesamtkollektiv von 241 Patienten in zwei Subpopulationen aufgeteilt. Die 32 Patienten mit unbekanntem Revaskularisationsstatus wurden mit denen mit bekanntem Revaskularisationsstatus verglichen (s. Tabelle 3).

Es zeigten sich Unterschiede hinsichtlich des Alters, der Geschlechtsverteilung und der Anzahl der Gefäßerkrankungen. Die eingangs erhobene linksventrikuläre Ejektionsfraktion lag in der Gruppe ohne Kontrolluntersuchung signifikant niedriger im Vergleich zur anderen Gruppe ( $p < 0,01$ ).

Die Befunde der Vitalitätsdiagnostik zeigten in diesem Gruppenvergleich eine ausgewogene Verteilung: Das Verhältnis von vital/avital ermitteltem Myokard im Zielgebiet lag bei beiden 3:1. Die mittlere Traceraufnahme war in beiden Gruppen annähernd identisch.

**Tabelle 3** Vergleich der Patienten nach Revaskularisationsstatus bei der Nachuntersuchung drei bis sechs Monate nach Revaskularisation

<b>(n= 241)</b>	<b>Revaskularisationsstatus</b>		<i>p</i>
	<b>bekannt</b>	<b>unbekannt</b>	
	(n= 209)	(n= 32)	
Alter (Jahre)	58.5 ± 9.2	63.5 ± 12.6	0.066
Geschlecht (männlich/weiblich)	179/30	23/9	0.049
Zielgefäß (LAD/RCA/CFX)	140/59/10	28/3/1	0.059
Anzahl Gefäßkrankung (1/2/3)	80/63/66	6/9/17	0.034
LVEF baseline	42.3 ± 13.9	34.6 ± 12.3	<0.01
LVEF follow-up	-	-	-
Δ LVEF	-	-	-
RWMI baseline	-2.42 ± 0.72	-2.71 ± 0.35	<0.05
RWMI follow-up	-	-	-
Δ RWMI	-	-	-
Methode der Revaskularisation			
PTCA / ACVB	146/63	16/16	0.026
Vitalitätsdiagnostik			
PET / Thallium	145/64	14/18	0.005
vital (uptake ≥50%)/avital (<50%)	158/51	24/8	0.94
mean uptake (%)	59.3 ± 13.6	59.2 ± 14.8	0.97

### 3.2.3 Vergleich der Patientengruppen nach Überleben

Im Vergleich zur überlebenden Patientengruppe wiesen die verstorbenen Patienten zum Zeitpunkt des Studienbeginns ein höheres Lebensalter auf ( $p < 0,0001$ ). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion der inzwischen verstorbenen Patienten war im Vergleich zu den Langzeitüberlebenden in der Eingangsunter-suchung deutlich reduzierter ( $p < 0,0001$ ) und zeigte im Gegensatz zur anderen Gruppe nach einer interventionellen oder operativen revaskularisierenden Maßnahme keine signifikante Verbesserung ( $p = 0,3$ ).

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung, des erkrankten Koronargefäßes sowie der Anzahl der Gefäßerkrankung war kein signifikanter Unterschied der verstorbenen Patienten zu den Langzeitüberlebenden zu erfassen.

Ebenso zeigte sich bezüglich der Vitalitätsparameter kein signifikanter Unter-schied zwischen den Gruppen. 133 von den 171 überlebenden Patienten (78%) wiesen vitales Myokard im Zielgebiet auf, bei den Verstorbenen waren es 49 von 70 Patienten (70%,  $p = 0,2$ ). Die mittlere Traceraufnahme der nuklearmedi-zinischen Vitalitätsdiagnostik betrug bei den Überlebenden  $59,9 \pm 13,6\%$ , bei den Nichtüberlebenden  $57,7 \pm 13,9\%$  ( $p = 0,25$ ).

Es fand sich kein signifikanter Unterschied in der gewählten Methode des Vitalitätsnachweises ( $p = 0,8$ ) noch in der Methode der erfolgten Revaskularisati-on ( $p = 0,13$ ).

Hinsichtlich des Revaskularisationsstatus bestand im Vergleich dieser beiden Patientengruppen ein signifikanter Unterschied. Bei den insgesamt 70 Verstor-benen war bei 38 Patienten (54%) die Revaskularisierung langfristig erfolgreich gewesen, bei zwölf Patienten (17%) frustran, bei 20 Patienten (29%) konnte der Status wegen fehlender Nachuntersuchung nicht erhoben werden. Im Vergleich dazu war bei den 171 Überlebenden die Revaskularisation bei 141 Patienten (82%) langfristig erfolgreich gewesen, bei 18 frustran (11%), bei zwölf (7%) konnte der Status nicht erhoben werden. Daraus ergab sich ein  $p < 0,0001$ .

**Tabelle 4** Vergleich der Patienten nach Überleben

<b>(n= 241)</b>	<b>überlebende Patienten (n= 171)</b>	<b>nicht überlebende Patienten (n= 70)</b>	<i>p</i>
Alter (Jahre)	57.5 ± 9.5	63.4 ± 9.5	0.0001
Geschlecht (männlich/weiblich)	144/27	58/12	0.79
Zielgefäß (LAD/RCA/CFX)	113/48/10	55/14/1	0.11
Anzahl Gefäßerkrankung (1/2/3)	65/53/53	21/19/30	0.21
LVEF baseline	44.6 ± 13.1	33.1 ± 12.2	0.0001
LVEF follow-up	49.2 ± 14.0	36.7 ± 15.4	0.0001
Δ LVEF	+4.3 ± 12.4 <sup>1</sup>	+2.2 ± 12.9	0.30
RWMI baseline	-2.36 ± 0.75	-2.71 ± 0.34	<0.001
RWMI follow-up	-1.58 ± 1.21	-2.35 ± 0.85	<0.0001
Δ RWMI	0.76 ± 1.0	0.38 ± 0.93	0.023
PET / Thallium	112/ 59	47/ 23	0.81
vital (uptake ≥50%)/avital (<50%)	133/38	49/21	0.20
mean uptake (%)	59.9 ± 13.6	57.7 ± 13.9	0.25
PTCA / ACVB	120/ 51	42/ 28	0.13
Revaskularisationsstatus "offen"/ reokkludiert/ unbekannt	141/18/12	38/12/20	<0.0001

<sup>1</sup> *p* = 0.0001

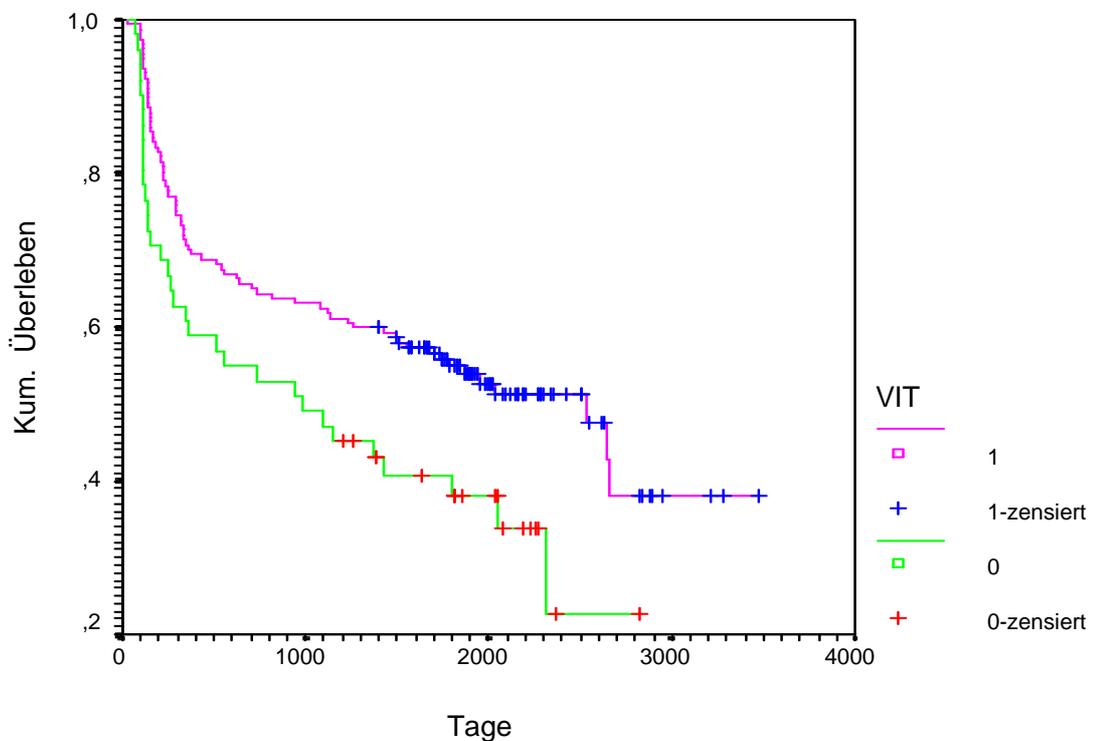
### 3.3 Überlebenskurven nach Kaplan-Meier

#### 3.3.1 Überlebenshäufigkeit nach Vitalitätsstatus

In der Analyse der Überlebenshäufigkeit der Patienten nach ihrem Vitalitätsstatus zeigte sich, dass 80% der Patienten mit vitalem Herzmuskelgewebe und 71% der Patienten ohne nachweisbare myokardiale Vitalität lebten. Daraus ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Überlebensrate dieser beiden Patientengruppe ( $p=0,13$ ), s. Abbildung 1.

	Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
VIT 1 vital	158	32	126	79,75
VIT 0 avital	51	15	36	70,59
Overall	209	47	162	77,51

	Statistic	df	Significance
Log Rank	2,30	1	,1296



**Abbildung 1:** Kaplan-Meier-Analyse nach Vitalitätsstatus vital/avital

In einer zweiten Analyse der Überlebenshäufigkeit nach Vitalitätsstatus wurden die Patienten in drei Vitalitätsgruppen unterteilt:

Gruppe „VIT 0“ wurde mit einem Re-uptake <50% definiert und entsprach damit der Patientengruppe mit avitalem Herzgewebe (n=59).

Gruppe „VIT 1“ wurde mit einem Re-uptake 50-70% (n=133) und Gruppe „VIT 2“ mit einem Re-uptake >70% (n=49) definiert und ergaben zusammen die Patientengruppe mit nachgewiesener myokardialer Vitalität.

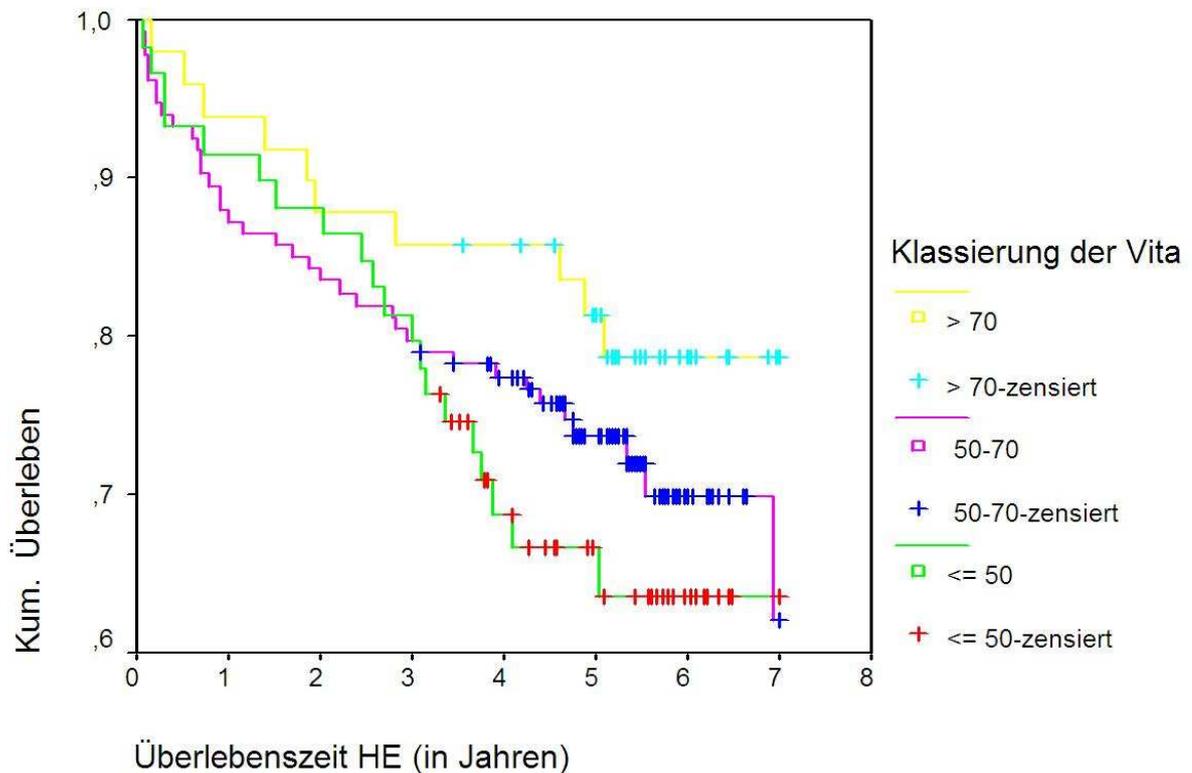
Im Nachevaluationszeitraum hatten 66% der Patienten ohne nachweisbare myokardiale Vitalität überlebt, 72% der Patienten aus Gruppe „VIT 1“ und 80% der Patienten der Gruppe „VIT 2“.

Es ergab sich in keinem Gruppenvergleich eine signifikante Überlegenheit im Überleben, s. Abbildung 2.

	Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
VIT 0 ≤ 50	59	20	39	66,10
VIT 1 50-70	133	37	96	72,18
VIT 2 > 70	49	10	39	79,59
Overall	241	67	174	72,20

Log Rank Statistic and (Significance)

Factor	0	1
1	,68 ( ,4108)	
2	2,99 ( ,0835)	1,52 ( ,2170)



**Abbildung 2:** Kaplan-Meier-Analyse nach Re-uptake in der Vitalitätsdiagnostik  
>70 (vital)/ 50-70(vital)/ <50 (avital)

### 3.3.2 Überlebenshäufigkeit nach Revaskularisationsstatus

Das Gesamtkollektiv der 241 Patienten wurde nach ihrem Revaskularisationsstatus in drei Gruppen unterteilt:

Gruppe „REV 0“ waren die 30 Patienten mit einer initial erfolgreichen Revaskularisation und einem reokkludierten Zielgefäß in der Nachuntersuchung.

Gruppe „REV 1“ entsprach den 179 Patienten, die langfristig erfolgreich revascularisiert wurden.

Gruppe „REV 2“ waren die 32 Patienten, bei denen der Revaskularisationsstatus wegen fehlender Nachuntersuchung nicht bekannt war.

Von den langfristig erfolgreich revascularisierten Patienten überlebten 80% den Nachevaluationszeitraum. Von den Patienten mit Reverschluss waren es 60%

und von den Patienten mit unbekanntem Revaskularisationsstatus lebten noch 38%.

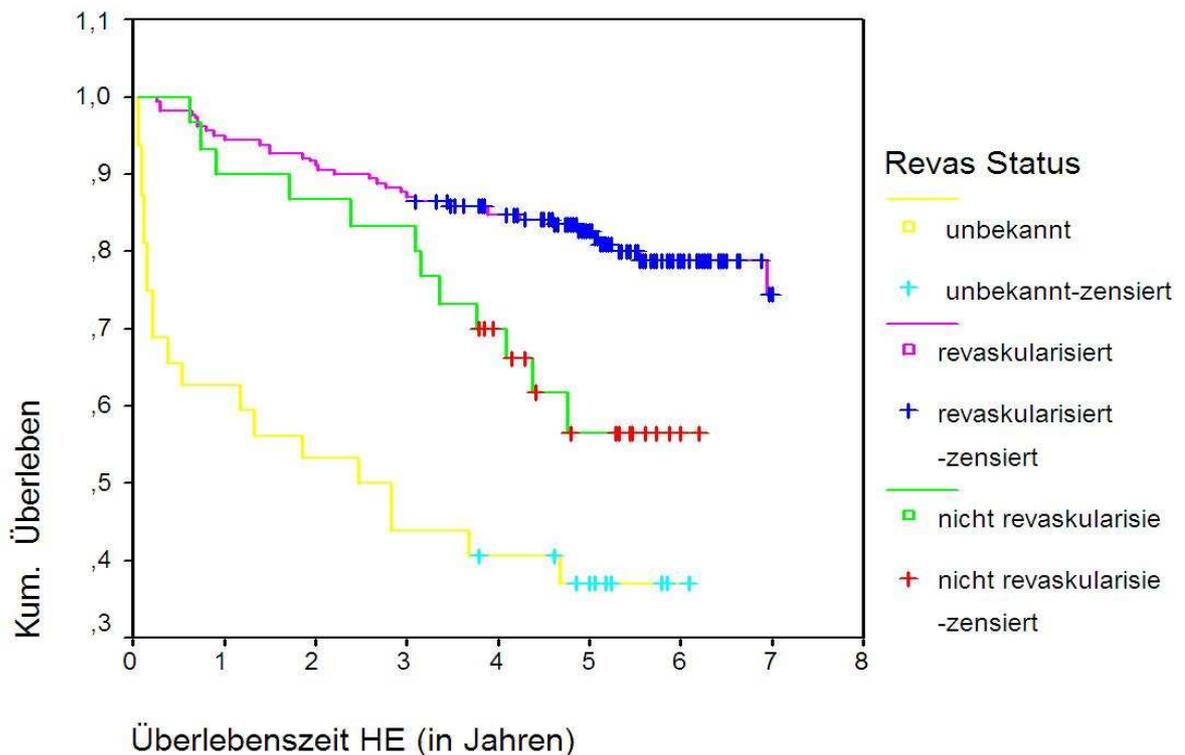
Die Überlebensrate der langfristig erfolgreich revaskularisierten Patienten war im Vergleich zu den reokkludierten Patienten signifikant erhöht ( $p=0,0069$ ), s. Abbildung 3.

Das Überleben der Patienten mit unbekanntem Revaskularisationsstatus war im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen signifikant erniedrigt. In dieser Gruppe befanden sich die Patienten mit der frühen Sterblichkeit prä- und postoperativ vor dem Zeitpunkt der Nachuntersuchung.

	Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
REV 0 reokkludiert	30	12	18	60,00
REV 1 revaskularisiert	179	35	144	80,45
REV 2 unbekannt	32	20	12	37,50
Overall	241	67	174	72,20

#### Log Rank Statistic and (Significance)

Factor	0	1
1	7,31 (,0069)	
2	5,13 (,0235)	45,51 (,0000)



**Abbildung 3:** Kaplan-Meier-Analyse nach Revaskularisationsstatus erfolgreich revaskularisiert/frustran revaskularisiert/unbekannt

### 3.3.3 Überlebenshäufigkeit nach Vitalitäts- und Revaskularisationsstatus

In einer weiteren Vergleichsanalyse wurde die Überlebensrate in Abhängigkeit des Vitalitäts- und Revaskularisationsstatus untersucht. Dazu wurden die 209 Patienten mit bekanntem Gefäßstatus in vier Gruppen aufgeteilt:

Gruppe 1 bildeten die Patienten mit avitalem Myokard, bei denen das Zielgefäß in der Nachuntersuchung wieder verschlossen war (n=10), Gruppe 2 die Patienten mit avitalem Gewebe und langfristig erfolgreicher Revaskularisation (n=41). Gruppe 3 bestand aus den Patienten mit vitalem Myokard und einem Reverschluss in der Nachuntersuchung (n=20) und Gruppe 4 waren die Patienten mit positivem Vitalitätsnachweis und langfristig erfolgreicher Revaskularisation (n=138).

Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse, s. auch Abbildung 4:

Die höchsten Überlebensraten wiesen die beiden Gruppen der erfolgreich revaskularisierten Patienten auf. In der Gruppe der Patienten mit vitalem Myokard (Gruppe 4) überlebten 81%, in der Gruppe der Patienten mit avitalem Myokard (Gruppe 2) 78%. Im Vergleich zueinander ergab sich kein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben ( $p=0,55$ ).

Die höchste Mortalitätsrate wies die Patientengruppe mit avitalem Myokard und frustraner Revaskularisierung (Gruppe 1) auf: Hier überlebten nur 40% der Patienten. Im Vergleich dazu wies die Patientengruppe mit gleichem Vitalitätsstatus nach einer erfolgreichen Revaskularisation (Gruppe 2) eine signifikant höhere Überlebensrate auf,  $p<0,05$ .

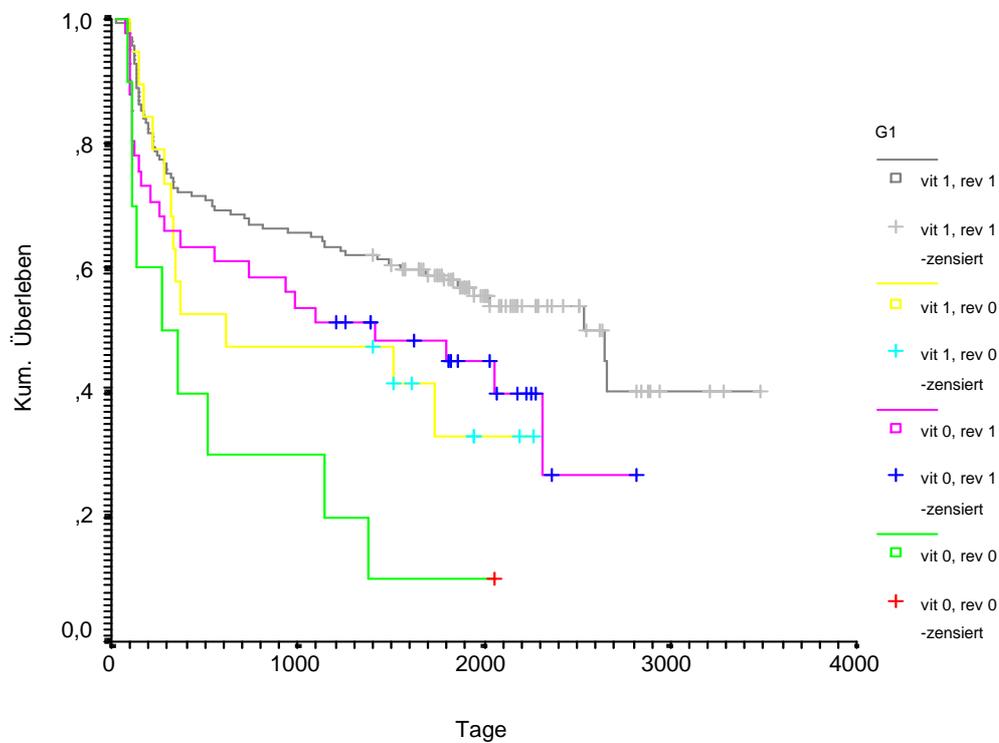
Im Vergleich der beiden Patientengruppen mit positivem Vitalitätsnachweis (Gruppe 3 und 4) ergab sich hinsichtlich des Revaskularisationsstatus kein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben. 70% der Patienten mit vitalem Myokard und nachgewiesenem Reverschluss im Zielgefäß überlebten versus 81% der Patienten mit vitalem Myokard und erfolgreicher Revaskularisation,  $p=0,16$ .

Der größte Unterschied im Überleben zeigte sich im Vergleich der Patientengruppe mit vitalem Myokard nach erfolgreicher Revaskularisation (Gruppe 4) zur Patientengruppe mit avitalem Myokard nach frustraner Revaskularisation (Gruppe 1),  $p<0,0007$ .

	Total	Number Events	Number Censored	Percent Censored
G1 vit0, rev0	10	6	4	40,00
G2 vit0, rev1	41	9	32	78,05
G3 vit1, rev0	20	6	14	70,00
G4 vit1, rev1	138	26	112	81,16
Overall	209	47	162	77,50

#### Log Rank Statistic and (Significance)

Factor	1	2	3
2	5,08 (,0242)		
3	2,66 (,1030)	,43 (,5127)	
4	11,55 (,0007)	,35 (,5521)	2,97 (,1608)



**Abbildung 4:** Kaplan-Meier Analyse nach Vitalitäts- und Revaskularisationsstatus

### **3.4 Beeinflussende Faktoren für das Überleben**

Anhand einer multivariaten Regressionsanalyse sollen die Faktoren, die einen Einfluss auf die Vorhersage des Überlebens haben, ermittelt werden.

Geprüft wurden die Variablen Patientenalter, Geschlecht, Anzahl der Gefäßkrankungen, Ausgangsbefund der linksventrikulären Ejektionsfraktion, Ausgangsbefund der regionalen Wandbewegungsstörung, Vitalitätsstatus und Revaskularisationsstatus.

Zu den Faktoren, die einen Einfluss auf die Vorhersage des Überlebens koronarerkrankter Patienten nach einer revaskularisierenden Maßnahme haben, zählen:

1. Das Alter des Patienten: Pro zehn Jahre Lebensalter steigt das Risiko zu versterben um 50%.
2. Der Ausgangsbefund der linksventrikulären Auswurfleistung des Herzens
3. Der Erfolg oder Misserfolg einer Revaskularisation: Bei einer erfolgreichen Revaskularisation sinkt das Risiko zu versterben um 60%.

Die übrigen untersuchten Faktoren hatten keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben.

## 4 Diskussion

In dieser Studie wurde untersucht, welche Vorhersage der myokardiale Vitalitätsstatus auf das Langzeitüberleben koronarerkrankter Patienten nach erfolgreicher Revaskularisation hat und ob ein negativer Vitalitätsnachweis eine invasive revaskularisierende Maßnahme rechtfertigt, um im Sinne eines verbesserten Langzeitüberlebens zu profitieren. Des Weiteren wurde geprüft, ob unabhängig von der myokardialen Vitalität eine erfolgreiche Revaskularisation im Vergleich zu einer langfristig nicht gelungenen einen Einfluss auf das Langzeitüberleben hat.

Folgende Ergebnisse haben sich gezeigt:

1. Der myokardiale Vitalitätsstatus erlaubt eine Vorhersage auf eine verbesserte linksventrikuläre Auswurfleistung nach Revaskularisation, jedoch keine Vorhersage auf ein verbessertes Langzeitüberleben.
2. Koronarerkrankte Patienten ohne nachweisbare myokardiale Vitalität zeigen im Langzeitüberleben nach erfolgter Revaskularisation keine signifikant höhere Mortalität als Patienten mit positivem Vitalitätsnachweis.
3. Eine erfolgreich durchgeführte Revaskularisation verbessert unabhängig von der myokardialen Vitalität das Langzeitüberleben.

### 4.1 Erholung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach Revaskularisation

Eine eingeschränkte linksventrikuläre Auswurfleistung gehört zu den wichtigsten prognostischen Einflussfaktoren koronarerkrankter Patienten<sup>2,52</sup>. Zahlreiche Studien erbrachten den Nachweis, dass sie sich aufgrund von „myocardial stunning“ oder „myocardial hibernation“ nach einer Revaskularisation erholt<sup>5,6,7,8,22,31</sup>, und dass die Wahrscheinlichkeit einer Erholung durch nachgewiesene myokardiale Vitalität bestimmt werden kann<sup>53</sup>.

Wie erwartet, zeigt sich in dieser Studie nach Revaskularisation eine signifikante Verbesserung der LVEF bei Patienten mit vitalem Myokard im Vergleich zu denen mit avitalem Myokard.

Bei den Patienten mit vitalem Myokard (siehe Tabelle 1) erholt sich die LVEF um  $4,5 \pm 12,5\%$  ( $p < 0,0001$ ). Bei den Patienten mit avitalem Myokard ist die Erholung der LVEF nur gering. Sie steigt um  $1,5 \pm 12,4\%$  und ist somit nicht signifikant ( $p = 0,4$ ).

Eine signifikante Verbesserung der LVEF ist auch im Gruppenvergleich der erfolgreich zu den frustran Revaskularisierten zu sehen.

Bei den erfolgreich revaskularisierten Patienten (siehe Tabelle 2) zeigt sich eine signifikante Verbesserung der LVEF um  $3,9 \pm 12,9\%$  ( $p = 0,0001$ ). Bei den Patienten, bei denen die Revaskularisation nicht erfolgreich war, änderte sie sich nicht signifikant um  $2,8 \pm 9,6\%$  ( $p = 0,14$ ).

Dabei ist das Verhältnis vitales/avitales Myokard in diesem Gruppenvergleich nicht signifikant verschoben. Bei den erfolgreich Revaskularisierten weist fast jeder vierte Patient avitales Myokard auf, bei den frustran Revaskularisierten jeder dritte ( $p = 0,22$ ). Auch die durchschnittliche Traceraufnahme im Vitalitätstest ist nicht signifikant verschieden ( $p = 0,15$ ).

Weiterhin fand sich eine Erholung der LVEF im Vergleich der überlebenden Patienten zu den nicht überlebenden.

Bei den Überlebenden (siehe Tabelle 4) verbessert sich die LVEF nach Revaskularisation signifikant um  $4,3 \pm 12,4\%$  ( $p < 0,0001$ ). Bei den im weiteren Verlauf der Studie verstorbenen Patienten lag die Erholung nur bei  $2,2 \pm 12,9\%$  ( $p = 0,24$ ).

Bemerkenswert ist, dass sich auch in diesem Gruppenvergleich weder das Verhältnis von vitalem/avitalem Myokard signifikant unterscheidet ( $p = 0,2$ ), noch die Traceraufnahme in der Vitalitätsuntersuchung ( $p = 0,25$ ).

Es bestätigt sich, dass ein positiver myokardialer Vitalitätstest im Zusammenhang mit einer Verbesserung der linksventrikulären Auswurfleistung nach Revaskularisation steht und diese vorhersagt. Jedoch ist auch der Erfolg einer

Revaskularisation für eine solche Verbesserung von Bedeutung. Es zeigen sich Hinweise dafür, dass auch der Erfolg einer Revaskularisation unabhängig vom Vitalitätsstatus zu einer Verbesserung der linksventrikulären Auswurfleistung führt.

## **4.2 Myokardiale Vitalität und Langzeitüberleben**

Neben dem Benefit einer verbesserten Klinik und Lebensqualität<sup>8,54,55</sup> konnte 2002 in einer Meta-Analyse aus 24 Studien aus den Jahren 1991 bis 1999 gezeigt werden, dass revaskularisierte Patienten mit vitalem Myokard ein signifikant verbessertes Überleben hatten im Vergleich zu Patienten mit vitalem Myokard, die medikamentös geführt wurden<sup>52</sup>. Ein weiteres Ergebnis war, dass die jährliche Mortalitätsrate bei den revaskularisierten Patienten mit vitalem Myokard signifikant niedriger lag als bei fehlender Vitalität. Die Autoren wiesen darauf hin, dass viele Kriterien, zum Beispiel die Auswahl der Patienten, deren weitere Behandlung, die Methode und Auswertung der Vitalitätsdiagnostik in den Studien sehr variierten. R. Bonow kommentierte, dass es sich um retrospektive Untersuchungen und Studien mit kleiner Fallzahl handelte, mit variablem outcome und größtenteils ohne Erfassung eines Erfolges oder Misserfolges der revaskularisierenden Behandlung<sup>53</sup>. Zudem betrug der durchschnittliche Nachbeobachtungszeitraum der ausgewerteten Studien nur 25 Monate, d.h. 2,1 Jahre.

In einer großen prospektiven Studie mit einem fünfjährigen Follow-up, die 2011 von Bonow et al. veröffentlicht wurde, untersuchten die Autoren, ob ein positiver myokardialer Vitalitätsnachweis einen Einfluss auf das Langzeitüberleben bypassoperierter Patienten im Vergleich zu nur medikamentös geführten hat. In einer multivariaten Analyse wiesen sie nach, dass die Vitalitätsdiagnostik nicht die Patienten identifizierte, die im Sinne eines verbesserten Langzeitüberlebens profitierten<sup>56</sup>. Die Durchgängigkeit des koronaren Zielgefäßes wurde in dieser Studie nicht erhoben.

In der hier vorgestellten Untersuchung beruht die Auswertung auf 241 prospektiv eingeschlossenen Patienten, die alle – mit Ausnahme der sechs prä- und post-operativ verstorbenen Patienten – unabhängig vom Vitalitätsergebnis revaskularisiert wurden.

Es liegen Daten einer sich sechs Monate später anschließenden Nachuntersuchung vor, die Auskunft über den Langzeiterfolg der durchgeführten revaskularisierenden Maßnahme gibt, sowie einer Erhebung des Überlebensstatus nach durchschnittlich 5,3 Jahren.

In den Überlebensanalysen nach Kaplan-Meier zeigt sich in unserer Arbeit kein Überlebensvorteil in Bezug auf den Vitalitätsstatus, d.h. Patienten mit vorhandener Myokardvitalität lebten genauso lang wie Patienten ohne nachweisbare Myokardvitalität.

Dieses Ergebnis zeigt sich in der Gesamtkohorte aller ausgewerteten 241 Patienten als auch in der Subpopulation der 209 Patienten, bei denen alle Daten, auch die Ergebnisse zum Gefäßstatus nach der Revaskularisation, vorliegen.

In der Gesamtkohorte (Abbildung 2) liegt das Langzeitüberleben der Patienten ohne nachweisbare Myokardvitalität bei 66%. Im Vergleich dazu überlebten 72% der Patienten mit vitalem Myokard und mittlerer Traceraufnahme ( $p=0,68$ ), bzw. 80% der Patienten mit vitalem Myokard und hoher Traceraufnahme ( $p=0,08$ ). In beiden Vergleichen zeigt sich kein signifikantes Überleben.

In der Subpopulation der 209 Patienten (Abbildung 1), d. h. ausgenommen der Patienten, bei denen eine Nachuntersuchung nicht möglich war, da abgelehnt oder verstorben, überlebten 71% der Patienten mit fehlender Myokardvitalität und 80% der Patienten mit nachgewiesener Vitalität ( $p=1,3$ ).

### **4.3 Revaskularisation und Langzeitüberleben**

Zahlreiche Studien haben sich mit der Bedeutung des Zeitpunktes einer Revaskularisation bei koronarerkrankten Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion befasst. So konnte in kleinen Kohortenstudien gezeigt werden,

dass ein langer Zeitraum zwischen Vitalitätsdiagnostik und revaskularisierender Maßnahme einen negativen Einfluss sowohl auf die postoperative Verbesserung der linksventrikulären Auswurfleistung<sup>57</sup> als auch auf das Überleben durch eine erhöhte präoperative Mortalität<sup>58</sup> hat.

Eine Vergleichsstudie mit 85 Patienten mit einer chronisch-ischämischen Kardiomyopathie und positivem Vitalitätsnachweis, die entweder innerhalb des Zeitraumes von 30 Tagen nach der Vitalitätsdiagnostik revaskularisiert wurden oder nach 30 Tagen, erbrachte den Nachweis, dass die Patienten mit der längeren Wartezeit eine signifikant erhöhte Mortalität nach zwei Jahren aufwiesen<sup>59</sup>.

In unserer Arbeit liegen somit hinsichtlich der Zeitfenster optimale Voraussetzungen vor: Der zeitliche Abstand zwischen der Vitalitätsdiagnostik und der revaskularisierenden Maßnahme betrug bei allen Patienten höchstens vier Wochen. Darüber hinaus erfolgte innerhalb von weiteren drei bis sechs Monaten eine angiografische Kontrolle zur Dokumentation des Gefäßstatus, um wiederum differenzieren zu können, ob die revaskularisierende Maßnahme langfristig erfolgreich oder frustan war.

Die Behandlung chronisch okkludierter Koronargefäße und die Bedeutung einer wiederhergestellten Perfusion werden kontrovers diskutiert.

Die perkutane Revaskularisation eines chronischen Verschlusses ist neben einer erschwerten Durchführbarkeit mit einer hohen Rate an primären und sekundären Misserfolgen verbunden, hierzu zählen fehlende Verbesserung der LVEF und klinischen Symptomatik sowie Restenosen, die eine erneute Intervention oder Bypassoperation nötig machen<sup>60,61</sup>. Andererseits gibt es im Sinne der „open-artery-hypothesis“ – chronische Verschlüsse in jedem Fall zu reperfundieren – Erkenntnisse darüber, dass eine wiederhergestellte Durchgängigkeit aufgrund verschiedener protektiver Mechanismen, wie z. B. Verhinderung des linksventrikulären remodeling und Stabilisierung eines störanfälligen hibernating myocardiums, zu einem verbesserten Überleben führt<sup>4,60</sup>. Durch den

Einsatz neuer Technik mit drug eluting stents wurden diese Erkenntnisse bestätigt <sup>62</sup>.

Die Occluded Artery Trial aus dem Jahr 2006 wiederum konnte aufzeigen, dass klinisch stabile Patienten mit einem chronischen Koronarverschluss, die interventionell behandelt wurden, kein verbessertes 4-Jahres-Überleben im Vergleich zur Gruppe der medikamentös geführten Patienten hatten, und die Reinfarktrate bei den interventionell behandelten Patienten sogar etwas höher lag <sup>63</sup>. Ein Review aus dem Jahr 2007 befasste sich mit der Frage, welche Evidenz es für die „open-artery-hypothesis“ gibt. In der Zusammenschau der Ergebnisse aus fünf randomisierten Studien kamen die Autoren zu dem Schluss, dass es keine Evidenz für ein verbessertes Überleben bei einer erfolgreich wiederhergestellten Perfusion gibt. Sie sprachen sich weiterhin dafür aus, dass es nicht gerechtfertigt sei, Patienten mit einer reduzierten LVEF ohne myokardiale Vitalität mit einer perkutanen koronaren Intervention zu behandeln <sup>4</sup>. Bemerkenswerterweise gibt es in den fünf Studien keine Daten zur myokardialen Vitalität der Patienten.

Die anderen oben genannten Arbeiten äußern sich überhaupt nicht zur myokardialen Vitalität <sup>60,61,62</sup>.

2006 wurde eine große prospektive Studie veröffentlicht, die das Ziel hatte zu untersuchen, ob eine Revaskularisation bei koronarerkrankten Patienten mit deutlich eingeschränkter LVEF ( $\leq 35\%$ ) einen Überlebensvorteil bietet <sup>64</sup>. Dabei wurde eine Patientenkohorte innerhalb von sechs Monaten nach erfolgter Vitalitätsdiagnostik revaskularisiert, die andere erhielt diese Maßnahme nicht. Nach drei Jahren zeigte sich eine signifikant erniedrigte Mortalität für die revaskularisierten Patienten – unabhängig vom myokardialen Vitalitätsstatus. Dieser Punkt wurde zwar von den Autoren aufgegriffen und diskutiert, dennoch endeten sie mit der Aussage, dass eine Revaskularisation das Überleben bei Patienten mit vitalem Myokard verbessere.

Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2008 befasste sich mit der Bedeutung einer Revaskularisation für das Langzeitüberleben bei Patienten mit einer reduzierten LVEF  $< 40\%$  <sup>65</sup>. Dabei wurden die Daten von 14 nicht randomisierten Studien

aus den Jahren 1998 bis 2006 gepoolt und die Patienten nach dem myokardialen Vitalitätsstatus (vital/avital) und der nachfolgenden Behandlung (Revaskularisation/medikamentös) in vier Gruppen unterteilt. Von den 14 Studien hatten acht Studien Patienten in allen vier Gruppen eingeschlossen.

Die Autoren analysierten, dass Patienten mit vitalem Myokard nach Revaskularisation einen Überlebensvorteil im Vergleich zu medikamentös geführten Patienten zeigten. Weiterhin stellten sie fest, dass sich bei Abwesenheit von myokardialer Vitalität kein klarer Überlebensvorteil der revaskularisierten Patienten im Vergleich zu den medikamentös geführten zeigte.

Ein Vergleich revaskularisierter Patienten mit vitalem Myokard zu denen mit avitalem Myokard wurde nicht durchgeführt, so dass alle Erkenntnisse über Überlebensvorteile revaskularisierter Patienten immer nur auf den Vergleich zu medikamentös geführten Patienten beruhen.

Ein Ziel dieser Arbeit ist es, einen solchen Vergleich zu führen. Die Bedeutung dieser Studie liegt darin, dass

1. von allen Patienten ein myokardialer Vitalitätsbefund vorliegt,
2. alle Patienten unabhängig vom myokardialen Vitalitätsbefund revaskularisiert wurden und
3. in einer Nachuntersuchung drei bis sechs Monate nach Revaskularisation die Durchgängigkeit des koronaren Zielgefäßes erhoben wurde.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die erfolgreich revaskularisierten Patienten (80%) eine signifikant erhöhte Überlebensrate im Vergleich zu den erfolglos revaskularisierten (60%) aufweisen ( $p=0,006$ ), s. Abbildung 3.

Wird die Analyse um die Variablen myokardiale Vitalität/Avitalität erweitert (Abbildung 4), so zeigt sich, dass Patienten mit einer erfolgreichen Revaskularisation und erhaltener Vitalität die beste Überlebenswahrscheinlichkeit haben, während Patienten mit einer erfolglosen Revaskularisation und fehlender Vitalität die schlechteste Überlebenswahrscheinlichkeit haben ( $p=0,0007$ ). Interessanterweise zeigt sich weiterhin, dass Patienten mit fehlender Vitalität aber erfolgreichen Revaskularisation ein etwas besseres Überleben haben (78%) als Patienten mit erhaltener Vitalität, aber erfolgloser Revaskularisation (70%),

wobei jedoch der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen nicht signifikant ist ( $p=0,5$ ).

Die beiden höchsten Überlebensraten liegen bei den erfolgreich revaskularisierten Patienten: In der Gruppe mit vitalem Myokard überlebten 81%, in der Gruppe mit avitalem Myokard 78% ( $p=0,6$ ).

Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass das primäre Ziel der Therapie die erfolgreiche Revaskularisation sein sollte und dass der Vitalitätstest zwar das Ausmaß der Erholung vorhersagen kann, aber nicht der für die Durchführung einer Revaskularisation entscheidende Faktor sein sollte.

In der Cox-Regressionsanalyse bestätigt sich, dass neben dem Patientenalter und dem Ausgangsbefund der LVEF der Revaskularisationsstatus einen Einfluss auf die Vorhersage des Überlebens hat. Für den Vitalitätsstatus konnte dieser Einfluss nicht nachgewiesen werden.

#### **4.4 Methode des Vitalitätsnachweises**

In dieser Studie wurden zur Untersuchung des myokardialen Vitalitätsstatus die beiden nuklearmedizinischen Untersuchungen PET mit F-18-Deoxyglukose und SPECT mit 201-Thallium-Chlorid angewendet. Bei 159 Patienten (66%) wurde eine PET durchgeführt, bei 82 Patienten (34%) eine 201-Thallium-Szintigrafie.

Verschiedene Studien konnten nachweisen, dass FDG-PET die Methode mit der höchsten Sensitivität ist, gefolgt von der SPECT<sup>66,67</sup>.

Eine Untersuchung mit 56 koronarerkrankten Patienten, bei denen zunächst eine SPECT und anschließend eine PET durchgeführt wurde, zeigte, dass zu den zunächst 13 Patienten mit myokardialen Vitalitätsnachweis elf weitere mit positivem Nachweis mittels PET dazukamen – das entspricht einer Aufdeckquote von nahezu 20%. Die Autoren sprachen abschließend die Empfehlung aus, bei einem negativen Vitalitätsnachweis in der SPECT eine PET-Untersuchung anzuschließen, um noch verbleibende Patienten mit einem falsch negativem Ergebnis aufzudecken<sup>68</sup>.

In dieser Studie wurden insgesamt 76% der Negativbefunde der Vitalitätsdiagnostik mittels PET diagnostiziert (s. Tabelle 1). Bei 14 Patienten wurde dieser Befund durch eine SPECT erhoben. Entsprechend der oben genannten Quote wären bei zwei Patienten ein falsch negatives Ergebnis befundet.

In den Internationalen Leitlinien werden beide Untersuchungen mit dem gleichen Evidenzgrad zur Ermittlung myokardialer Vitalität empfohlen <sup>69</sup>.

In den letzten Jahren wird verstärkt die Magnetresonanztomografie zur Erfassung von myokardialer Vitalität durchgeführt. Sie zeigt im Vergleich zu den anderen Techniken und in der Vorhersage der kontraktiven Erholung gute Ergebnisse. Ihre Vorteile liegen in der höheren räumlichen Auflösung gegenüber der szintigrafischen Bildgebung und in einer höheren Sensitivität bei der Detektion kleiner subendokardialer Nekrosen im Vergleich zu SPECT und PET

70

## 5 Zusammenfassung

Koronarerkrankte Patienten, die eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion aufweisen, haben unter einer rein medikamentösen Behandlung eine schlechte Prognose. Diese kann durch revaskularisierende Maßnahmen, sei es durch eine Katheterintervention oder eine Bypass-Operation, deutlich verbessert werden. Der Nachweis myokardialer Vitalität erlaubt eine Vorhersage über die Reversibilität funktionsgestörten Myokards nach einer revaskularisierenden Maßnahme, so dass dem positiven Vitalitätsnachweis eine prädiktive Bedeutung für den Erfolg einer Revaskularisierung zukommt.

Erhebliche Unklarheiten bestehen bei der Frage, ob auch Patienten, bei denen ein Vitalitätstest nicht nach herkömmlichen Kriterien gelingt, einer Revaskularisationsmaßnahme zugeführt werden sollten, um im Sinne eines verbesserten Langzeitüberlebens zu profitieren.

Die vorliegende Arbeit konnte nachweisen, dass Patienten ohne myokardiale Vitalität nach einer langfristig erfolgreichen Revaskularisation genauso lange leben wie Patienten mit myokardialer Vitalität. Aus unseren Ergebnissen kann gefolgert werden, dass bei koronarerkrankten Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Aufwurfleistung unabhängig von dem Befund der Vitalitätsdiagnostik eine Revaskularisation angestrebt werden sollte.

Die Ergebnisse lassen weiterhin schlussfolgern, dass das primäre Ziel der Therapie die erfolgreiche Revaskularisation sein sollte und dass der Vitalitätstest zwar das Ausmaß der linksventrikulären Erholung vorhersagen kann, aber nicht der für die Durchführung einer Revaskularisation entscheidende Faktor sein sollte.

Zu den Faktoren, die einen Einfluss auf das Überleben haben, zählen das Alter des Patienten, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und der Erfolg der Revaskularisation. Eine erfolgreiche Revaskularisation senkt im Vergleich zu einer frustranen Maßnahme das Mortalitätsrisiko um 60%.

## 6 Abkürzungen

ACVB	aortokoronarer Venenbypass
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CFX	Ramus circumflexus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FDG	F-18-Deoxyglukose
KHK	koronare Herzerkrankung
LAD	left anterior descending (Ramus interventricularis anterior)
LAO	left anterior oblique
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NYHA	New York Heart Association
PET	Positron Emission Tomography
PTCA	perkutane koronare Angioplastie
RAO	right anterior oblique
RCA	rechte Koronararterie
RWMI	regional wall motion Index
SPECT	Single Photon Emission Computered Tomography

## 7 Literaturverzeichnis

<sup>1</sup> Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4 (2012) Gesundheit, Todesursachen in Deutschland 2011. [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

<sup>2</sup> Selwyn A, Braunwald E (1999) Ischämische Herzerkrankung. In: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J, Kasper D, Hauser S, Longo D (Hrsg) Harrisons Innere Medizin ; McGraw-Hill, New York, S. 1611-1622.

<sup>3</sup> Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos D, Falk E, Fox K, Julian D, Langyel M, Neumann F-J, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood S, Vahanian A, Verheugt F, Wijn W (2003) Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force of the ESC. Eur Heart J 24:28-66.

<sup>4</sup> Brueck M, Bandorski D, Kramer W, Vogt PR, Heidt MC (2007) The late open infarct-related artery hypothesis: evidence-based medicine or not? Clin. Cardiol. 30:541-545.

<sup>5</sup> Brundage BH, Massie BM, Botvinick EH (1984) Improved regional ventricular function after successful surgical revascularisation. J Am Coll Cardiol 3: 902-908.

<sup>6</sup> Nienaber CA, Brunken RC, Sherman CT, Yeatman LA, Gambhir SS, Krivokapich J, Demer LL, Ratib O, Child JS, Phelps ME, Schelbert HR (1991) Metabolic and functional recovery of ischemic human myocardium after coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 18: 966-78.

<sup>7</sup> Takeishi Y, Tono-oka I, Kubota I, Ikeda K, Masakane I, Chiba J, Abe S, Tsuiki K, Komatani A, Yamaguchi I, Washio M (1991) Functional recovery of hibernating myocardium after coronary bypass surgery: does it coincide with improvement in perfusion? Am Heart J 122: 665-67

<sup>8</sup> Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, Brunken RC, Laks , Phelps ME, Maddahi J (1995) Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 92: 3436-3444.

<sup>9</sup> Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M. Schelbert H (1986) Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 314: 884-888.

<sup>10</sup> Vanoverschelde J-L J, Gerber BL, D`Hondt A-M, De Kock M, Diaon R, Wijns W, Melin JA. (1995) Preoperative selection of patients with severely impaired left ventricular function for coronary revascularization. *Circulation* 92 (suppl II): 37-44.

<sup>11</sup> Eitzman D, Al-Aouar Z, Kanter HL, vom Dahl J, Kirsch 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: 559-65.

<sup>12</sup> Vom Dahl J, Eitzman DT, Al-Aouar ZR, Kanter HL, Hicks RJ, Deeb, GM, Kirch MM. Schwaiger M (1994) Relation of regional function, perfusion and metabolism in patients with advaced coronary artery disease undergoing surgical revascularization. *Circulation* 90: 2356-2366.

<sup>13</sup> Pagley PR, Beller GA, Watson DD, Gimple LW, Ragosta M (1997) Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation* 96: 793-800.

<sup>14</sup> Braunwald E, Sobel BE (1992) Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E (Hrsg) *Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*; W. B. Saunders Company, Philadelphia, S. 1161- 1199

<sup>15</sup> Goldberg HL, Goldstein J, borer JS, Moses JW, Collins MB (1984) Functional importance of coronary collateral vessels. *Am J Cardiol* 53: 694-699.

<sup>16</sup> Braunwald E, Kloner RA (1982) The stunned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66: 1146-1149.

<sup>17</sup> Barns E, Dutka DP, Khan M, Camici PG, Hall RJ (2002). Effect of repeated episodes of reversible myocardial ischemia on myocardial blood flow and function in humans. *Am J Physiol Heart circ Physiol*. 282: H1603-H1608.

<sup>18</sup> Bolli R (1992) Myocardial „stunning“ in man. *Circulation* 86: 1671-1691.

<sup>19</sup> Vanoverschelde JLJ, Wijns W, Depre C, Essamri B, Heyndrickx GR, Borgers M, Bol A, Melin JA (1993) Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in human: new insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 87: 1513- 1523.

<sup>20</sup> Rahimtoola SH (1989) The hibernating myocardium. *Am Heart J* 117: 211-221.

<sup>21</sup> Nienaber CA, Meinertz T (1994) Myokardvitalität: Klinisches Korrelat und Konzepte zum Nachweis. *Herz* 19: 1-6.

<sup>22</sup> Braunwald E, Rutherford JD (1986) Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the „hibernating myocardium“. *J Am Coll Cardiol* 8: 1467-1470.

<sup>23</sup> Topol EJ, Weiss JL, Guzman PA, Dorsey-Lima S, Blanck TJ, Humphrey LS, Baumgartner WA, Flaherty JT, Reitz BA (1984) Immediate improvement of dysfunctional myocardial segments after coronary revascularization: detection by intraoperative transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 4: 1123-34.

- <sup>24</sup> Van den Berg EK Jr, Popma JJ, Dehmer GJ, Snow FR, Lewis SA, Vetrovec GW, Nixon JV (1990) Reversible segmental left ventricular dysfunction after coronary angioplastie. *Circulation* 81: 1210-1216.
- <sup>25</sup> Buxton DB (1993) Dysfunction in collateral-dependent myocardium: hibernation or repetitive stunning? *Circulation* 87: 1756-1758
- <sup>26</sup> Thomas JD, Topol EJ (1993) Wanted: dead or alive. Assessment of myocardial viability after thrombolysis. *Circulation* 88: 797-799.
- <sup>27</sup> Brunken R, Tillisch J, Schwaiger M, Child JS, Marshall R, Mandelkern M, Phelps ME, Schelbert HR (1986) Regional perfusion, glucose metabolism and wall motion in patients with chronic electrocardiographic Q wave infarction: evidence for persistence of viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography. *Circulation* 73: 951- 963.
- <sup>28</sup> Schinkel AF, Bax JJ, Boersma E, Elhendy A, Vourvouri EC, Roelandt JR, Poldermans D (2002) Assessment of residual myocardial viability in regions with chronic electrocardiographic Q-wave infarction. *Am Heart J* 144(5): 865-9.
- <sup>29</sup> Büll U, Schwaiger M (2001) Herz, Kreislauf, Gefäße. In: Büll U, Schicha H, Biersack H-J, Knapp WH, Reiners C, Schober O (Hrsg) *Nuklearmedizin*, 3. Auflage; Thieme, Stuttgart, S. 208-283
- <sup>30</sup> Bonow RO (1996) Identification of viable myocardium. *Circulation* 94:2674-2680.
- <sup>31</sup> Dilsizian V, Bonow RO (1993) Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunning myocardium. *Circulation* 87: 1-20.

<sup>32</sup> Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, Pandian NG, Gomez AR, Griffith JL, Shea NL, Oates E, Konstam MA (1994) Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction. *Circulation* 89: 2552-2561.

<sup>33</sup> 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. *J Am Coll Cardiol* 28: 558-64.

<sup>34</sup> 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: 1451-60.

<sup>35</sup> Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S, Gimple LW (1993) Quantitative planar rest-redistribution TI-201 imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 87: 1630-1641.

<sup>36</sup> Nienaber CA, de la Roche J, Salge D, Spielmann RP, Montz R, Bleifeld W (1991) Evidence of hibernating myocardium by sequential rest-redistribution-thallium-201 SPECT imaging: impact on contractile recovery. *J Am Coll Cardiol* 21: 407 A.

<sup>37</sup> Grunwald AM, Watson DD, Holzgrefe HH, Irving JF, Beller GA (1981) Myocardial thallium-201 kinetics in normal and ischemic myocardium. *Circulation* 64: 610-618.

<sup>38</sup> Brunken R, Schwaiger M, Grover-McKay M, Phelps ME, Tillisch J, Schelbert HR (1987) Positron emission tomography detects tissue metabolic activity in

myocardial segments with persistent thallium perfusion defects. *J Am Coll Cardiol* 10: 557- 567.

<sup>39</sup> Varnauskas E and the European Coronary Surgery Study Group (1988) Twelve-years follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 319: 332-337.

<sup>40</sup> The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group (1984) Eleven-Year survival in the Veterans Administration Randomized trial of Coronary Bypass Surgery for Stable Angina. *N Engl J Med* 311: 1333-9.

<sup>41</sup> Alderman EL, Bourassa MG, Cohen LS, Davis KB, Kaiser GG, Killip T, Mock MB, Pettinger M, Robertson TL (1990) Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 82: 1629-1646.

<sup>42</sup> Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T, for the CASS Principal Investigators and Associates (1985) A randomized trial of coronary artery bypass surgery: survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med* 311: 1665-1671.

<sup>43</sup> Pigott JD, Kouchoukos NT, Oberman A, Cutter GR (1985) Late results of surgical and medical therapy for patients with coronary artery disease and depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 5: 1036-45.

<sup>44</sup> Yoshida K, Gould KL (1993) Quantitative relation of myocardial infarct size and myocardial viability by positron emission tomography to left ventricular ejection fraction and 3-year mortality with and without revascularization. *J Am Coll Cardiol* 22: 984-97.

<sup>45</sup> Di Carli MF, Davidson M, Little R, Khanna S, Mody FV, Brunken RC, Czernin J, Rokhsar S, Stevenson LW, Laks H, Hawkins R, Schelbert HR, Phelps, Maddahi J (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: 527-533.

<sup>46</sup> Gioia G, Powers J, Heo J, Iskandrian AS, Russell J, Cassel D (1995) Prognostic value of rest-redistribution tomographic thallium-201 imaging in ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 75: 759-762.

<sup>47</sup> Di Carli M, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco-Batlles D, Brunken RC, Fromm B (1998) Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: Implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116: 997-1004.

<sup>48</sup> Samady H, Elefteriades JA, Abbott BG, Mattera JA, McPherson CA, Wackers F (1999) Failure to improve left ventricular function after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy is not associated with worse outcome. *Circulation* 100:1298-1304.

<sup>49</sup> Judkins MP (1967) Selective coronary arteriography: A percutaneous transfemoral technique. *Radiology* 89: 815.

<sup>50</sup> Sheehan FH, bolson EL, Dogde HAT, Mathey DG, Schofer J, Woo H-W (1986) Advantages and applications of the enterline method for characterizing regional ventricular function. *Circulation* 74: 293-305.

<sup>51</sup> Stiel GM, Barth K, Eicker B, Vogel C, Towara U, Nienaber CA (1993) AWOS: Angiographic workstation for digital quantitative coronary angiography. Los Alamitos: IEEE Computer Society Press.

<sup>52</sup> Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE (2002) Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 39: 1151-8.

<sup>53</sup> Bonow RO (2002) Myocardial viability and prognosis in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 39: 1159-62.

<sup>54</sup> Marwick TH, Zuchowski C, Lauer MS, Secknus MA, Williams J, Lytle BW (1999) Functional status and quality of life in patients with heart failure undergoing coronary bypass surgery after assessment of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 33: 750-8.

<sup>55</sup> Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, et al (1999) Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 34: 163-9.

<sup>56</sup> Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Deswigne-Nickens P, Drozd J, Farsky PS, Feldman AM, Doenst T, Michler RE, Berman DS, Nicolau JC, Pellikka PA, Wrobel K, Alotti N, Asch FM, Favaloro LE, She L, Velasquez EJ, Jones RH and Panza JA for the STICH Trial Investigators (2011) Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 364: 1617-25.

<sup>57</sup> Pitt M, Dutka D, Pagano D, Camici P, Bonser R (2004) The natural history of myocardium awaiting revascularisation in patients with impaired left ventricular function. *Eur Heart J* 25: 500-507.

<sup>58</sup> Beanlands RS; Hendry PJ, Masters RG, deKemp RA, Woodend K, Ruddy TD (1998) Delay in revascularisation is associated with increased mortality rate in patients with severe left ventricular dysfunction and viable myocardium on

fluorine 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Circulation* 98(suppl): II-51-II-56.

<sup>59</sup> Bax JJ, Schinkel AFL, Boersma E, Rizzello V, Elhendy A, Maat A, Roelandt JR, von der Wall EE, Poldermans D (2003) Early versus delayed revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy and substantial viability: impact on outcome. *Circulation* 108(suppl): II-39-42.

<sup>60</sup> Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, Colombo A, Schwartz RS, Bailey S, Moussa I, Teirstein PS, Dangas G, Baim DS, Selmon M, Strauss H, Tamai H, Szuzki T, Mitsudo K, Kato O, Cox DA, Hoye A, Mintz GS, Grube E, Cannon LA, Reifart NJ, Reisman M, Abizaid A, Moses JW, Leon MB, Serruys PW (2005) Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document : part I. *Circulation* 112: 2364-2372.

<sup>61</sup> Centurion OA (2007) The open artery hypothesis: beneficial effects and long-term prognostic importance of patency of the infarct-related artery. *Angiology* 58. 34-44

<sup>62</sup> Kandzari DE, Rao SV, Moses JW, Dzavik V, Strauss BH, Kutryk MJ, Simonson CA, Garg J, Lokhnygina Y, Mancini GBJ, Yeoh E, Buller CE for the ACROSS/TOSCA-4 Investigators (2009) Clinical and angiographic outcomes with sirolimus-eluting stents in total coronary occlusions. *JACC Cardiovasc Interv* 2(2): 97-106

<sup>63</sup> Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, Dzavik V, Reynolds HR, Abramsky SJ, Forman S, Ruzyllo W, Maggione AP, White H, Sadowski Z, Carvalho AC, Rankin JM, Renkin JP, Steg PG, Mascette AM, Sopko G, Pfisterer ME, Leor J, Fidrich V, Mark DB, Knatterud GL for the Occluded Artery Trial Investigators (2006) Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 355: 2395-407.

- <sup>64</sup> Tarakji KG, Brunken R, McCarthy PM, Al-Chekakie MO, Abdel-Latif A, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS (2006) Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 113: 230-237.
- <sup>65</sup> Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE (2008) Stunning, hibernation and assessment of myocardial viability. *Circulation* 117: 103-114.
- <sup>66</sup> Shabana A, El-Menyar A (2012) Myocardial viability: what we know and what is new. *Cardiol Res Pract* 2012: 607486
- <sup>67</sup> Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH (2007) "Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 32(7):375-410
- <sup>68</sup> Laßnig E, Brandl J, Gallowitsch HJ, Kumnig G, Unterweger O, Mikosch P, Kresnik E, Gomez I, Grimm G, Lind P (2000) Nuklearmedizinische Vitalitätsdiagnostik in der Kardiologie: Myokardszintigraphie und Cardio-PET. *J Kardiol* 7:120-123.
- <sup>69</sup> Klocke FJ, Baird MG, Bateman TM, Berman DS, Carabello BA, Cerqueira MD, DeMaria AN, Kennedy JW, Lorell BH, Messer JV, O`Gara PT, Russell RO Jr, St. John Sutton MG, Udelson JE, Verani MS, Williams KA. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the Guidelines for the Clinical Use of Radionuclide Imaging) (2003) *J Am Coll Cardiol* 42: 1318-33
- <sup>70</sup> Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

(AWMF) (2013) Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfassung, 2. Auflage. Version 1. [www.khk.versorgungsleitlinien.de](http://www.khk.versorgungsleitlinien.de)

## 8 Danksagung

In chronologischer Reihenfolge möchte ich zunächst unserem Familienfreund Dr. med. Volker Bohlscheid danken, der mich ermutigte, trotz meiner damaligen fordernden und verpflichtenden Familiensituation den Wunsch nach einer wissenschaftlichen Arbeit nicht aufzugeben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Christoph Nienaber für das Überlassen des Themas und der vorhandenen Befunde der Ausgangs- und Nachuntersuchungen. Herrn Prof. em. Dr. Jürgen Berger möchte ich für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung danken.

Mein größter Dank gilt jedoch Prof. Dr. med. Gunnar Lund. Er hat durch seine umfassende wissenschaftliche Betreuung den größten Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet. Darüber hinaus bin ich ihm sehr dankbar, dass er mich motiviert hat, sie nach vielen Jahren des Ruhens wieder zu aktivieren und zum Abschluss zu bringen.

Ich danke meinem Mann für seine Unterstützung in allen Fragen rund um die Schreibprogrammanwendung und für seine aufbauende Anteilnahme.

## 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Brusa Düwel  
Vorname: Paola  
Geburtsdatum: 01.12.1964  
Geburtsort: Wolfsburg  
Familienstand: verheiratet seit 1988, 1 Sohn (25), 2 Töchter (20, 22)  
Nationalität: italienisch  
Konfession: röm.-kath.

### Ausbildung:

1984–1991 Medizinstudium an der Medizinischen Hochschule Hannover und  
der Universität Hamburg  
16.10.1991 Ärztliche Prüfung

### Berufstätigkeit:

1996-1998 Ärztin im Praktikum (ÄiP), Hämatologisch-onkologische  
Schwerpunktpraxis, Hamburg-Altona  
24.02.1998 Approbation als Ärztin  
2000-2002 Hämatologisch-onkologische Schwerpunktpraxis, Hamburg-Altona  
2003-2006 Geriatrische Abteilung, Asklepios Klinik Nord, Hamburg  
2006 Chirurgische Abteilung, Asklepios Westklinikum, Hamburg  
2006-2007 Kinderarztpraxis, Hamburg-Neuallermöhe  
2007-2009 Allgemeinmedizinische Praxis, Hamburg-Jenfeld  
09.12.2009 Fachärztin für Allgemeinmedizin  
2009 Freie Mitarbeiterin, Institut für Allgemeinmedizin, UKE  
2010 Internistische Praxis, Hamburg-Uhlenhorst  
2011 bis dato Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Institut für Allgemeinmedizin, UKE  
seit 2014 Job-sharing-Junior-Partnerin einer allgemeinmedizinischen Praxis,  
Hamburg-Eimsbüttel

## 10 Eidesstattliche 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.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....