

Aus der Radiologischen Universitätsklinik Tübingen

Abteilung für Nuklearmedizin

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. R. Bares

**Beiträge der Motilitätsanalyse aus der
getriggerten ^{18}F -FDG- Myokard- PET zur
Bewertung von Myokardvitalität und
Erkrankungsschweregrad bei Patienten mit
koronarer Herzkrankheit (KHK.)**

Inauguraldissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Wolfgang Klein

aus Pforzheim

2008

Dekan: Prof. Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. W. Müller-Schauenburg

2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Schröder

Gewidmet in Dankbarkeit meinem Vater Karl-Frieder Klein.

1	<u>EINLEITUNG</u>	13
1.1	Allgemeines	13
1.2	KHK; Definition. Syn.: Ischämische Herzerkrankung „Ischemic Heart Disease“	17
1.2.1	Chronische Erkrankung mit wachsender Bedeutung	18
1.2.2	Diagnose der KHK	19
1.2.3	Myokardialer Stoffwechsel.....	21
1.2.4	Beziehung zwischen Durchblutung, Stoffwechsel und Funktion	22
1.3	Beurteilung der Vitalität des Myokards	24
1.3.1	Hibernating (=winterschlafendes Myokard)	25
1.3.2	Stunning (=betäubtes Myokard).....	26
1.3.3	Prognostische Aussagekraft der Motilitätsanalyse	26
1.4	Emissionscomputertomographie	28
1.4.1	PET (=Positronen-Emissions-Tomographie).....	28
1.4.2	Stoffwechselanzeigende Tracer:.....	30
	18-Fluor-Desoxyglukose (¹⁸ F-FDG).....	30
1.4.3	Pharmakologische Stressbelastung mit Dobutamin	31
1.4.4	SPECT (=Single-Photonen-Emissions-Tomographie) ..	32
1.4.5	Perfusionsanzeigende Tracer:.....	33
1.5	Ziel der Arbeit:	34

2	<u>MATERIAL UND METHODIK</u>	35
2.1	Patientengut.....	35
2.2	Myokardial eingesetzte Tracer	37
2.2.1	Radiopharmaka	37
2.3	Allgemeine Untersuchungs-Bedingungen.....	38
2.4	Myokard-Perfusions-Szintigraphie.....	39
2.4.1	Gammakamera	39
2.4.2	Perfusionstracer.....	41
	Thallium- ²⁰¹	41
	^{99m} Tc-Technetium-MIBI/ ^{99m} Tc-Tetrofosmin	41
2.4.3	Ergometerbelastung und Perfusionstracerinjektion	42
	Perfusionstracerinjektion ²⁰¹ -Thallium.....	43
	Perfusionstracerinjektion ^{99m} Tc-Sestamibi/ ^{99m} Tc- Tetrofosmin	44
2.5	Positronen-Emissions-Tomographie	45
2.5.1	Messtechnik	45
	PET Scanner.....	45
2.5.2	Stoffwechsellanzeigende Tracer.....	48
	18-Fluor-Desoxyglukose (¹⁸ F-FDG).....	48
	Insulin-Clamping-Technik	48
	Pharmakologische Belastung	49
2.5.3	PET-Untersuchung	50
	Untersuchungsdurchführung	50

2.5.4	Datenrekonstruktion	52
	Schnittbildrekonstruktion	52
	Gefilterte Rückprojektion	52
2.5.5	Auswertung	54
	Frequenzabhängige räumliche Glättung (Fourier- Transformation)	54
	Schnittbilddarstellung des Myokards	56
	Polardarstellungen (Pfannkuchen, Bullseye, Polarplots)	57
	Glukose-Uptake-Pfannkuchen mit eingezeichneten Isokonturlinien	59
	Pixelorientierte Motilitätsanalyse	60
	Motilitäts--Pfannkuchen mit eingezeichneten Isokonturlinien	61
	Frequenzabhängige räumliche Glättung	62
2.5.6	Kriterien der Beurteilung:	65
	Unterteilung der Regionen	65
	Myokardunterteilung zur regionalen Bewertung:	65
	Regionale Verfeinerungen:	66
	Visuelle Beurteilung	67
	Unterteilung der Motilitätsqualitäten	67
	Bewertung der Gewebevitalität	68
	Unterteilung des Uptakes	68
	Zusatzinformationen	69
3	<u>ERGEBNISSE</u>	70
3.1	Gesamtkollektiv: Vergleich zwischen regionalem PET- Uptake zu SPECT-Uptake	70

3.1.1	FDG-Uptake und Verteilung der Regionen	71
3.1.2	Gesamtkollektiv: Diskrepante Befunde im Vergleich Uptake PET-SPECT	74
3.1.3	Zeitliche Diskrepanz:	78
3.2	Diabeteserkrankung:.....	79
3.2.1	Diabetes-Patienten-Kollektiv:.....	80
3.3	Gesamtkollektiv: Vergleich FDG-Uptake zu Motilität im PET	83
3.3.1	Motilität der Regionen.....	84
3.3.2	Regionale Motilität und lokale FDG-Belegung	85
3.3.3	Aufteilung der Regionen:.....	85
	Normokinetische Myokardregionen:	87
	Hypokinetische Myokardregionen:	88
	Dyskinetische Myokardregionen:	89
	Akinetische Myokardregionen:.....	90
3.3.4	Gesamtkollektiv: Diskrepante Motilitätsbefunde unter Berücksichtigung der Zusatzinformation aus der Perfusions-SPECT.....	91
3.3.5	Gesamtkollektiv: Diskrepante Motilitätsbefunde im Vergleich zum FDG-Uptake bei der PET.....	92
3.3.6	Gesamtkollektiv: Diskrepante Motilitätsbefunde im Vergleich zu SPECT Uptake	93
3.4	Vitalitätsbeurteilung mittels FDG-PET und Perfusions- SPECT bei erfolgter operativer Revaskularisation	95
3.5	Uptake bei der FDG-PET und Anteil der Motilität.....	96

3.6	Motilität bei der FDG-PET und deren Änderung unter Dobutaminstimulation	97
3.7	Motilität bei der FDG-PET prä- und postoperativ	99
3.7.1	Vergleiche zwischen Uptake bei FDG-PET und Perfusions-SPECT sowie FDG-PET-Motilität.....	100
3.7.2	Änderungen der Motilität bei der FDG-PET prä- und postoperativ	103
3.7.3	Änderungen des Uptakes bei der Perfusions-SPECT prä- und postoperativ	104
3.8	Stunning und Hibernating	106
4	<u>DISKUSSION.....</u>	108
4.1	Einschränkungen der zugrunde liegenden Arbeit	108
4.2	Motilitäts- und Vitalitätsanalyse.....	109
4.3	Fourier-Glättung.....	111
4.4	Diagnose bei Patienten mit KHK mittels PET.....	113
4.4.1	Prinzipielle Unterschiede zwischen PET und SPECT Kollimationstechnik.....	113
4.5	Myokardialer Metabolismus.....	116
4.5.1	18-Fluor-Desoxyglukose (¹⁸ F-FDG).....	116
4.5.2	¹⁸ F-FDG-PET und regionale Messung der Gewebefunktion im Vergleich zu Metabolismus	117

4.5.3	¹⁸ F-FDG-PET und Messung der Gewebevitalität	118
4.5.4	¹⁸ F-FDG-PET und Einfluss unter Dobutamin	120
4.5.5	¹⁸ F-FDG-Uptake und Diabetes sowie hormonale Einflüsse	123
4.5.6	Modus der Glukosebelastung	125
4.5.7	Insulinsensitivität in Abhängigkeit von Diabetes und KHK	125
4.6	Diabetes-Patientenkollektiv	128
4.7	¹⁸F-FDG-Uptake und prognostische Signifikanz.....	132
4.8	¹⁸F-FDG-PET als Goldstandard der Vitalität?.....	134
4.9	Myokardiale Perfusion	136
4.9.1	Allgemeine Patientenvorbereitung	136
4.9.2	Perfusionstracer.....	136
4.9.3	Thallium-201.....	138
	Charakteristika.....	138
	Extraktion/ Distribution	139
	Redistribution	140
4.9.4	^{99m} Tc-Technetium-MIBI.....	142
	Charakteristika des Isotops ^{99m} Tc.....	142
	Extraktion/ Distribution	142
	^{99m} Tc-MIBI-Protokoll	143
4.9.5	Tetrofosmin	145
	Charakteristika.....	145
	Extraktion/ Distribution	145
	^{99m} Tc-Tetrofosmin-Protokoll.....	146
4.9.6	Perfusionstracer- Beschränkungen und Nachteile.....	147

Thallium-201	147
^{99m} Tc-Technetium-MIBI	148
^{99m} Tc-Tetrofosmin.....	149
4.10 Myokardiale Perfusion und FDG-Stoffwechsel.....	150
4.11 Uptake und Einschätzung der Gewebektivität	151
4.11.1 Uptake und Einschätzung der Gewebektivität in Abhängigkeit von Gewebsperfusion	153
4.12 Vitalitätsnachweis durch EKG-getriggerte 18-FDG-PET- Motilitätsanalyse	157
4.12.1 Vitalitätsnachweis durch diskrepante Motilitätsbefunde bei der PET-Motilitätsanalyse im Vergleich zu SPECT- Uptake	160
Beispiele aus dem Patientenkollektiv	161
4.13 Einfluss von Perfusions-SPECT-Kontrollen ohne zugehörige PET.....	164
4.14 Einfluss von zeitlicher Diskrepanz der durchgeführten Untersuchungen.....	165
4.15 „Stunning“ und „Hibernating“	166
4.15.1 Stunning (=betäubtes Myokard).....	166
Patientenbeispiel- Stunning	167
4.15.2 Hibernating (=winterschlafendes Myokard)	172
4.16 Beziehung zwischen Perfusion, Stoffwechsel und Motilität.....	174

4.17	Hibernating und Vitalität / Messung von Perfusion und Stoffwechsel.....	177
	Patientenbeispiel- Hibernating	178
4.18	Erhaltene Myokardvitalität und postoperativer Kontraktilitätsgewinn	186
	4.18.1 Klinische Bedeutung	187
4.19	Einschränkungen der Vitalitätsdiagnostik mittels PET	189
4.20	Vitalitätsdiagnostik und MRT	191
4.21	Vergleich Vitalitätsdiagnostik MRT/PET.....	192
4.22	Vor- und Nachteile bei der PET	194
4.23	Schlussfolgerungen aus der Diskussion	198
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>201</u>
5.1	Ziel	201
5.2	Methodik	202
5.3	Ergebnisse	204
6	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>207</u>

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG

1.1 ALLGEMEINES

Nicht nur durch die stete Weiterentwicklung schon bestehender non-invasiver diagnostischer Verfahren, wie Stress-Echokardiographie und Myokardszintigraphie, sondern auch durch die Neuentwicklung und Einführung alternativer Verfahrensmethoden, wie Magnetresonanztomographie, Multi-Slice-Computertomographie und Elektronenstrahl-Tomographie, wird in zunehmendem Umfang über den klinischen Einsatz der Bildgebung im Fachgebiet Kardiologie diskutiert.

Als ein zentraler Punkt für die Prognoseeinschätzung und Therapieplanung, stellen sich neben den *morphologischen* vor allem auch die *funktionellen* Aspekte einer Herzerkrankung dar. Der Zusammenhang zwischen myokardialer Durchblutung und der myokardialen Funktion wurde bereits 1935 beschrieben. Es ergab sich eine myokardiale Funktionsstörung nach dem Verschluss einer Koronararterie (87).

Die im klinischen Alltag eingesetzten invasiven und nicht-invasiven Untersuchungsmethoden wie Echokardiographie, Koronarangiographie mit Myokardszintigraphie, sowie die Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) liefern Informationen bezüglich des funktionellen Status, der

Morphologie, sowie der myokardialen Perfusion. In der Klinikroutine wird die Kontraktion und Wanddickenzunahme hauptsächlich in der 2-dimensionalen Echokardiographie oder biplanen Cine-Ventrikulographie untersucht. Die Ventrikelfunktion ist Indikator von normaler oder eingeschränkter regionaler Funktion, die jedoch in der Echokardiographie oder Cine-Ventrikulographie keinen Anhalt geben kann, ob es sich bei minderkontraktilen Regionen des Myokards nicht doch noch um vitales Gewebe handelt. Die Detektion von noch vitalem Myokardgewebe bei Patienten mit KHK und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ist zentrales, zu beantwortendes Problem vor einer in Frage kommenden Revaskularisationsmaßnahme.

Die klinisch vordringliche Aufgabe ist demnach, die Bewertung der insbesondere regionalen Vitalität des Herzmuskels zu ermöglichen, d.h. die Fähigkeit zu erlangen, präinterventionell solche dysfunktionellen, jedoch noch vitalen Myokardregionen, anzeigen zu können, um damit folglich in der Lage zu sein, die Patienten zu selektieren, die von einer Revaskularisation nutzen ziehen könnten. Eine aus nuklearmedizinischer Sicht häufig eingesetzte Methode ist die Untersuchung mittels SPECT (Single-Photonen-Emissions-Tomographie) als Perfusion-anzeigendes Untersuchungsverfahren, welche jedoch das Ausmaß einer myokardialen Schädigung überbewerten kann.

Eine signifikante Koronarstenose, sei es dass diese durch eine abnormale koronare Vasoreaktivität oder dass sie durch eine obstruktive koronare Herzkrankheit (KHK) bedingt ist, führt zu einer regional verminderten Aufnahme des Perfusionstracers und zwar im poststenotischen Versorgungsgebiet. Ist das

regionale Aktivitätsdefizit nach Injektion des Radiopharmazeutikums unter Belastung ausgeprägter als nach Injektion in Ruhe, so handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um ein Myokardareal mit belastungsinduzierter Ischämie. Wenn das Aktivitätsdefizit unter Belastungs- und Ruhe-Bedingungen unverändert ist, so handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um eine Narbe.

Allerdings können konstante Defizite unter bestimmten klinischen Umständen auch Myokardareale repräsentieren, deren zuführende Gefäße hochgradig obstruiert sind, ohne dass eine Vernarbung im von dem Gefäß versorgten Myokardareal vorliegt. Um dies zu erkennen ist es wichtig, Kenntnis über den aktuellen Stoffwechsel im betroffenen Gebiet zu haben.

Eine vorhandene Glukoseverstoffwechsellung gilt als eine sichere Nachweismethode der erhaltenen Myokardvitalität sowohl im akut- wie auch im chronisch postischämischen Myokard. So wird die Positronen-Emissions-Tomographie (=PET) zur Messung des regionalen Stoffwechsels und damit der bestehenden regionalen Vitalität vor einer Revaskularisationsmaßnahme eingesetzt. Die Relation zwischen vorhandenem Glukosestoffwechsel und der Wiederherstellung der Funktionalität akinetischer Myokardareale nach erfolgter Revaskularisation konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (17;57;85;86), und die FDG-PET wird als Goldstandard im Bezug auf die Messung der Vitalität betrachtet (22;81;97).

Die zunehmende Zahl präventiver und therapeutischer Möglichkeiten der koronaren Herzerkrankung bringt einen erhöhten Bedarf an diagnostischen Tests mit sich. Eine klare

Definition des individuellen Risikos und der Wahrscheinlichkeit, von einer Maßnahme zu profitieren, erlangt zunehmende Bedeutung. Dies ist durch eine rein morphologische Charakterisierung der Koronararterien nur unzureichend möglich, wie in der Vergangenheit gezeigt werden konnte.

Der Zusatzaspekt der Motilität mittels EKG-getriggter PET, ergibt Informationen, die über die Aussagefähigkeit des gemessenen Stoffwechsels mittels Tracer-Uptake hinausgehen und von wesentlicher Bedeutung für die betroffenen Patienten sind. Zu nennen sind hierbei 2 Begriffe:

„Stunning“ und

„Hibernating“,

deren Bedeutung auf den folgenden Seiten erklärt werden.

1.2 KHK; DEFINITION. SYN.: ISCHÄMISCHE HERZERKRANKUNG „ISCHEMIC HEART DISEASE“

Die koronare Herzkrankheit (KHK; Syn.: *Ischämische Herzerkrankung „Ischemic Heart Disease“*) ist laut Definition eine Erkrankung unterschiedlichster Ätiologie mit der gemeinsamen pathophysiologischen Genese der koronaren Mangelperfusion (Ischämie= ungenügende Blutversorgung eines Gewebes), d.h. es besteht ein Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel.

Das Auftreten einer Ischämie betrifft hauptsächlich Regionen des muskelstärkeren und höher belasteten linken Ventrikels wodurch in Folge die normale Ventrikelfunktion beeinträchtigt wird. Es kann zu regionalen Kontraktionsminderungen und Dyskinesien kommen, jedoch kann auch bei einer ausgedehnteren Störung, eine relevante, symptomatische Linksherzinsuffizienz auftreten. Diese Beeinträchtigungen der Motilität werden verursacht durch Störungen und Änderungen im Zellstoffwechsel des Myokards, wobei es von grundlegender Bedeutung ist, wie lange und in welchem Ausmaß die Ischämie besteht. Dieser Schweregrad der Ischämie bestimmt somit, ob die Schädigung reversibel ist oder ob sie zu einer irreversiblen Myokardnekrose und damit zu einem Verlust von funktionalem Myokardgewebe führt.

1.2.1 Chronische Erkrankung mit wachsender Bedeutung

In den letzten Jahrzehnten hat die Bedeutung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zugenommen. Noch 1927 waren lediglich 15 % der Todesfälle auf kardiovaskuläre Krankheiten zurückzuführen. Heute sind die kardiovaskulären Erkrankungen mit rund 50% die häufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland.

<i>Todesursachen in Deutschland</i>		
Kardiovaskuläre Mortalität 1998		
Gesamtmortalität	852.400	100 %
kardiovaskuläre Todesfälle insgesamt	411.404	48,3 %
ischämische Herzerkrankungen	178.715	21,0 %
● koronare Herzkrankheit	94.932	11,1 %
● Myokardinfarkt	83.385	9,8 %
zerebrovaskuläre Erkrankungen	90.194	10,6 %
● Schlaganfall	51.684	6,1 %
● Hirnblutungen, Hirninfarkt	20.018	2,4 %
sonstige Formen der Herzkrankheit	86.033	10,1 %
● Herzinsuffizienz	55.271	6,5 %
● Herzrhythmusstörungen	13.944	1,6 %
Hypertonie	15.065	1,8 %

Statistisches Bundesamt (1999) IV/001

Abbildung 1 Kardiovaskuläre Mortalität

In den westlichen Industrienationen repräsentiert innerhalb der Erwachsenenpopulation die KHK die wichtigste individuelle Herzpathologie und ist als Hauptursache des vorzeitigen Todes und der Arbeitsunfähigkeit anzusehen (47;51).

Die häufigsten klinischen Manifestationen einer KHK sind pektanginöse Beschwerden, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz sowie Myokardinfarkt.

In den USA erleidet jährlich eine halbe Million Menschen einen Myokard-Infarkt; in der Bundesrepublik Deutschland sterben jährlich etwa 90 000 Menschen an einem akuten Herzinfarkt, davon ist jeder dritte Todesfall auf einen plötzlichen Herztod zurückzuführen. Langfristig beträgt die Mortalität in Folge der koronaren Herzkrankheit zirka 150000 Patienten pro Jahr.

1.2.2 Diagnose der KHK

Zu den initialen Manifestationen der KHK können zählen: Angina pectoris, Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod. Folglich ist die Frühdiagnose zur Herabsetzung der Mortalität und Verhinderung permanenter Folgezustände der Krankheit obligatorisch. Die klinische Anamnese inklusive der bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren liefert die ersten und wichtigsten Informationen. Die körperliche Untersuchung kann bei Patienten mit Infarkt oder akuter Ischämie Hinweis für

eine ventrikuläre Funktionsstörung geben, kann aber bei Patienten mit chronischer KHK häufig nicht dazu beitragen.

Das Nativ-/Belastungs-EKG ist der nächste Schritt auf dem Weg zur Diagnosestellung. Durch Belastung können die weitgehend typischen Thoraxschmerzen ausgelöst oder/und eine verminderte Belastungstoleranz sowie für KHK typische EKG-Veränderungen nachgewiesen werden. Sensitivität und Spezifität zur Erkennung einer KHK sind jedoch begrenzt.

Ein weiteres non-invasives Verfahren ist die Stress-Echokardiographie, die nicht die Perfusion misst, sondern die funktionellen Auswirkungen einer bestehenden Ischämie sichtbar machen kann. D.h. Morphologie und Beweglichkeit des Herzmuskels und außerdem die Funktion des Klappenapparates können beurteilt werden.

Weitere Schritte zur Diagnosefindung sind z.B. die Koronarangiographie, die Auskunft geben kann über Perfusionstypen, sowie den Grad und die Lage eventueller Gefäßstenosen der Koronargefäße.

Die Diagnose des Vorliegens einer koronaren Herzkrankheit ist von klinischer und prognostischer Bedeutung. Eine vollständigere Beurteilung des Patienten mit Verdacht auf eine ischämische Herzkrankheit sollte die Abklärung des *Manifestationsgrades* der Erkrankung einschließen. Schweregrad der Erkrankung und ihre funktionelle Auswirkung stellen die Hauptfaktoren dar, die bei der Ermittlung der Prognose und bei der Therapieselektion beeinflussend mitwirken (35;60;79).

Der Manifestationsgrad umfasst den Schweregrad der Koronarstenose; den Ort der Läsion und seine Beziehung zu den

anatomischen Variationen, einschließlich der An- oder Abwesenheit von Kollateralgefäßen; die Zahl der Läsionen unter der speziellen Signifikanz für eine Hauptstammerkrankung der linken Koronararterie, da sie schwerwiegender ist als eine Erkrankung der anderen Koronaräste.

1.2.3 Myokardialer Stoffwechsel

Etwa 80% der myokardial genutzten Substrate werden im Energiestoffwechsel des Herzmuskels oxydiert, während etwa 20% der verbrauchten Substrate zur Deckung des Strukturstoffwechsels benötigt werden. Im Gegensatz zu vielen anderen Geweben wie etwa dem Gehirn zeichnet sich der Herzmuskel durch eine besonders hohe Flexibilität bezüglich Art und Menge des Substratverbrauchs aus. In Abhängigkeit vom arteriellen Angebot und von hormonellen Regulations-Mechanismen werden Glukose, freie Fettsäuren, Laktat, ggf. Ketonkörper und in geringer Menge auch Aminosäuren genutzt.

Die Energieversorgung des gesunden Herzens basiert hauptsächlich auf der aeroben Verbrennung von freien Fettsäuren durch die so genannte *β -Oxidation*. Diese freien Fettsäuren sind somit die Hauptsubstrate für die *ATP-Produktion*. Unter ischämischen (anaeroben) Bedingungen kommt es zu einer Verschiebung dieses Stoffwechsellusters hin zu einer gesteigerten Glukoseverstoffwechslung, während

Fettsäuregebrauch und -oxydation supprimiert werden. In Abhängigkeit von der Sauerstoffbilanz kann Glukose temporär in der anaeroben Glykolyse zu Laktat oxydiert werden. Laktat akkumuliert unter diesen Bedingungen im Myokard und wird teilweise mit der residualen Perfusion aus dem Herzmuskel ausgewaschen. Allerdings wird bei schwerster Ischämie die Akkumulation von Laktat und anderen Nebenprodukten letztendlich die Glykolyse unmöglich machen.

1.2.4 Beziehung zwischen Durchblutung, Stoffwechsel und Funktion

Die Pumpfunktion der Ventrikel entsteht durch die Kontraktion des Myokards. Ein wesentlicher Parameter ist dabei das Schlagvolumen des linken Ventrikels, das sich aus der Differenz der endphasigen Volumina (Enddiastole minus Endsystole) ergibt.

Ein wichtiger Wert ist die Auswurffraktion oder Ejektionsfraktion (EF), die sich aus dem Verhältnis von Schlagvolumen und enddiastolischem Volumen ($\times 100$) in Prozent errechnet. Normwerte liegen über 60 Prozent.

Eine Steigerung der „EF“ als Leistungsreserve ist die normale Antwort auf den Bedarf nach höherem Schlagvolumen, z.B. nach körperlicher Arbeit. Erreicht wird diese Zunahme beim gesunden Ventrikel unter Erhöhung der Herzfrequenz über die Abnahme

des endsystolischen Volumens bei fast konstantem enddiastolischem Volumen.

Normale Ventrikelfunktion ist von normaler Gewebepfusion abhängig, so dass die Zuführung essentieller Substrate und die Entfernung der Stoffwechselabbauprodukte erfolgen können. Bei schwerwiegender Ischämie kann dieses Gleichgewicht gestört sein, was zu herabgesetzter oder fehlender Kontraktilität führt, wie sie etwa auch durch das Vorliegen von *Q-Zacken* im EKG aufgezeigt werden kann. Kommt es zu einem Verschluss einer der großen Koronarien ohne gleichzeitiges Bestehen einer ausreichenden Kollateralisierung, wird das betroffene Gewebe nekrotisch. Ein auf diese Weise entstandenes narbiges Gewebe zu revaskularisieren, ist somit nicht indiziert.

Eine residuale Durchblutung und Substratversorgung kann dazu ausreichen, angesichts der Verminderung des Sauerstoffbedarfs ein gewisses Maß an Myokardzellenvitalität aufrechtzuerhalten. Es ist somit von Interesse und klinischer Wichtigkeit, das Ausmaß einer bestehenden Ischämie sichtbar zu machen und von irreversibel geschädigtem, d.h. nekrotischem Gewebe abzugrenzen.

1.3 BEURTEILUNG DER VITALITÄT DES MYOKARDS

Wie oben erwähnt besteht eine enge Verbindung zwischen Durchblutung, Stoffwechsel und Funktion des Myokards. Eine regelrechte myokardiale Funktion ist abhängig von einer ausreichenden Durchblutung. So kann es unter bestimmten Voraussetzungen bei reduzierter Durchblutung zu einer Beeinträchtigung der Myokardfunktion kommen.

Zwei Begriffe sind in diesem Zusammenhang in Bezug zur diagnostischen Aussagefähigkeit bei myokardialen Untersuchungen wichtig:

„Hibernating“ und „Stunning“

1.3.1 Hibernating (=winterschlafendes Myokard)

Bei Patienten mit KHK kann schon unter Ruhebedingungen eine eingeschränkte Ventrikelfunktion durch eine chronische Mangel durchblutung verursacht werden. Dieser Zustand wird als „Hibernating Myocardium“(15) bezeichnet.

Hibernating ist ein Zustand zeitlich verschlechterter Funktion des Myokards in Ruhe, der aus einem reduzierten myokardialen Blutfluss resultiert, wie er bei Patienten mit KHK in unterschiedlicher Ausprägung vorkommen kann.

Das Konzept des myokardialen „Hibernating“ oder winterschlafenden Myokard wurde 1985 erstmals von Rahimtoola (71) erwähnt. Durch die Mangel durchblutung und des daraus resultierenden O₂-Mißverhältnisses kommt es zu einer Umstellung des myokardialen Stoffwechsels und nachfolgend durch diese unzureichende Energieproduktion zu einer Minderkontraktilität bis hin zur Akinesie, welche in den gängigen bildgebenden Verfahren wie z.B. der Echokardiographie erkennbar wird.

Das „bewegungslose“ Gewebe kann den *Eindruck einer Narbe* vermitteln, obwohl es sich hier um vitales Gewebe handelt, das sich vom überwiegenden Fettsäurestoffwechsel umgestellt hat auf anaeroben Glukosemetabolismus, um seine Zellintegrität zu wahren.

Durch eine Revaskularisation der betroffenen Myokardareale der daraus resultierenden verbesserten Durchblutung und in

Folge verbesserten Substratversorgung kann sich eine Verbesserung der Ventrikelfunktion(19;64) ergeben.

1.3.2 Stunning (=betäubtes Myokard)

Ein weiterer eingeschränkter Funktionszustand des Myokards kann auftreten, obwohl die Perfusion uneingeschränkt ist. Das Konzept des „Stunning“ ist eine vorübergehende postischämische Dysfunktion des Herzmuskels, die in der Reperfusionphase nach einer nicht-letalen Ischämie über die Zeit der Ischämiephase hinaus andauert und über einige Stunden bis Tage anhalten kann.

Dieses wurde erstmals beschrieben durch Heyndrickx et al (38) und durch Braunwald und Kloner als „Myocardial Stunning“ bezeichnet (14).

1.3.3 Prognostische Aussagekraft der Motilitätsanalyse

Eine chronische Mangel durchblutung ist nicht zwingend vergesellschaftet mit einer chronischen myokardialen Dysfunktion. Wie bei „Stunning“ auch, legen bei hibernierendem Myokard einige konventionelle Diagnoseverfahren

möglicherweise einen Myokardinfarkt nahe. Sollte im klinischen Kontext selbst bei Vorliegen eines offensichtlichen Myokardinfarkts der Verdacht auf Myokard-„Hibernating“ oder postischämisches „Stunning“ vorliegen, so besteht, wie bei dieser Arbeit vorliegend, die Möglichkeit die diagnostische Beurteilung mittels EKG-getriggter ^{18}F -FDG-PET und SPECT durchzuführen. Mit Hilfe der PET kann man stoffwechselaktives, und damit vitales Myokardgewebe in Myokardarealen nachweisen, die in SPECT-Aufnahmen minder- bzw. gar nicht perfundiert sind.

Mit der Innovation der kardiovaskulären Therapie durch Einführung der myokardialen Revaskularisation und Thrombolyse wurde augenscheinlich, dass eine Wiederherstellung der Blutversorgung in den jeweils betroffenen Myokardanteilen eine Verbesserung der regionalen und globalen Ventrikelfunktion mit sich bringen kann (70). Das ist besonders wichtig, da die linksventrikuläre Funktion einen entscheidenden prognostischen Faktor bei Patienten mit KHK (1;60) darstellt.

Bereits 1983 wurde dies in einer multizentrischen Studie von Moss AJ et al. („The Multicenter Postinfarction Research Group“) zum Ausdruck gebracht.

Daher ist die klinisch vordringliche Aufgabe die Bewertung der insbesondere regionalen Vitalität des Herzmuskels zu ermöglichen, d.h. die Fähigkeit zu erlangen, präinterventionell solche dysfunktionellen, jedoch noch vitalen Myokardregionen, anzeigen zu können, um damit folglich in der Lage zu sein, die Patienten zu selektieren, die von einer Revaskularisation nutzen ziehen können.

1.4 EMISSIONSCOMPUTERTOMOGRAPHIE

Radionuklide benutzende Emissionstomographie wurde zum ersten Mal 1963 beschrieben.

Die Emissionscomputertomographie (ECT) in der Nuklearmedizin nutzt die aus dem Körper emittierte Gammastrahlung. Es sind dies einerseits die **PET** („Positron Emission Tomography“), die Positronenstrahlung (511 keV γ -Quanten) benutzt, andererseits die **SPECT** („Single-Photon Emission Computed Tomography“), die gewöhnliche Gammastrahlung benutzt.

1.4.1 PET (=Positronen-Emissions-Tomographie)

In den letzten Jahren gewann die Nuklearmedizin sowohl in der Forschung als auch im klinisch, diagnostischen Alltag durch die Verbesserung der verwendeten Pharmaka und Weiterentwicklung der technischen Gegebenheiten zunehmend an Bedeutung. Die Kardiologie profitierte als eine der ersten klinischen Disziplinen von der praktischen Anwendung der Tracer-Technologie, hier als Gabe eines radioaktiv markierten Stoffes. Die tomographischen Abbildungen werden nach Anreicherung bzw. Konzentration der Positronen-emittierenden

Stoffe im Herzmuskel aber auch anderen Organen gewonnen. Heutzutage eingesetzte gängige Positronen-emittierende Nuklide sind Fluor-18, Stickstoff-13, Kohlenstoff-11 und Sauerstoff-15.

Positronen-Emitter zerfallen unter Emission eines Positrons, welches ein positiv geladenes Teilchen ist, und dieselbe Masse besitzt wie ein Elektron. Die emittierten Positronen legen ausgehend von Ursprungskern einen kurzen Weg zurück, bevor sie an einer Vernichtungsreaktion (Anihilierung) mit einem Elektron teilnehmen. Dies resultiert in der Entstehung von zwei 511 keV γ -Photonen (γ -Quanten), die im Winkel von 180 Grad zueinander emittieren. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) basiert auf der Messung dieser beiden Gamma-Photonen. Die Detektoren sind ringförmig um den zu untersuchenden Körper angebracht. Bei der Vernichtungs-Koinzidenz-Messung („Annihilation Coincidence Detection“= ACD) werden nur dann Ereignisse zugelassen, wenn innerhalb eines festgelegten Zeitfensters von wenigen Nanosekunden zwei Ereignisse bzw. Gamma-Photonen in verschiedenen Detektoren registriert wurden. Wie erwähnt emittieren die durch das Vernichtungsereignis entstandenen γ -Quanten im Winkel von 180 Grad und fliegen somit in entgegengesetzter Richtung, sie sind also irgendwo auf der Verbindungsgeraden (Koinzidenzlinie) der in Koinzidenz geschalteten Detektoren entstanden.

PET-Untersuchungen ermöglichen es, je nach verwendetem Tracer, Aussagen treffen zu können bezüglich des Metabolismus, d.h. der Vitalität sowie der Perfusion des

Myokards. Wird eine EKG-Triggerung vorgenommen, die es ermöglicht den Herzzyklus über einzelne Bilderserien aufzunehmen, so besteht die Möglichkeit einer Betrachtung der Motilität und es können somit zusätzlich Wandbewegungsstörungen beurteilt werden. Zur Beurteilung der Stoffwechselaktivität und der Vitalität des Myokards gibt die durch Fluor-18 markierte Glukose Aufschluss.

1.4.2 Stoffwechselanzeigende Tracer:

18-Fluor-Desoxyglukose (^{18}F -FDG).

Das in der PET schon früh eingesetzte Glukoseanalogon (68) gilt schon seit einiger Zeit als Standard in der Beurteilung der Myokardmuskelvitalität, da es wie eingangs erwähnt unter ischämischen Bedingungen zu einer Umstellung im Myokardstoffwechsel kommt- nämlich von aerober hin zu anaerober Energieproduktion. Dies macht die Glukose zu einer metabolischen Leitsubstanz des ischämischen Myokard-Stoffwechsels (76).

Bei ausreichendem Blutfluss und Sauerstoffversorgung sind, wie oben bereits erwähnt, Fettsäuren das Primärsubstrat für die aerobe ATP-Produktion. Bei einer Reduktion dieser Parameter stellt die Myokardzelle ihren Stoffwechselmechanismus um zu

anaerober Produktion von ATP mittels Glykolyse. Die ^{18}F -FDG wird mittels des gleichen sarkolemmalen Carriers in die Myokardzelle transportiert und dann durch das Enzym Hexokinase zu ^{18}F -FDG-6-Phosphat phosphoryliert, welches analog zur D-Glukose erfolgt. Die weiteren Reaktionen des Gukosestoffwechsels, Glykogen-Synthese und Glykolyse sind jedoch wegen der fehlenden Hydroxygruppe am C_2 -Atom der FDG blockiert, so dass es zu einer Akkumulation kommt. Um eine maximale Glukoseaufnahme zu erreichen wird eine Glukose-Insulin-Infusion appliziert. Die kurze Halbwertszeit von 110 Minuten und gute Abbildungsqualität, macht die ^{18}F -FDG zu einem geeigneten Tracer, um die Stoffwechselvorgänge des Herzens zu demonstrieren.

1.4.3 Pharmakologische Stressbelastung mit Dobutamin

Dobutamin ist ein Katecholamin mit einer vornehmlich β_1 -selektiven Wirkung an kardialen β_1 -Rezeptoren. Es führt durch Stimulation an adrenergen α_1 - und β_1 -Rezeptoren zu einem Anstieg des Blutdruckes und der Herzfrequenz. Durch diese pharmakologische Stressbelastung kann dosisabhängig eine Ischämiereaktion hervorgerufen werden. Die in der Kardiologie zur Diagnostik Stressinduzierter, myokardialer Perfusionsdefekte eingesetzten Dosierungen liegen bei 5 bis 10 $\mu\text{g}/\text{kgKG}/\text{min}$ Dobutamin („low-dose“).

Im Bereich dieser Dosierungen kann es aufgrund der positiv inotropen Wirkung zu einer- vitales Myokardgewebe vorausgesetzt- Steigerung der myokardialen Kontraktilität kommen. Diese Kenntnis kann man sich zu Nutze machen und kann somit eine weitere Differenzierungsmöglichkeit bezüglich der Vitalität einer Myokardregion erlangen.

1.4.4 SPECT (=Single-Photonen-Emissions-Tomographie)

Der um 360° um den Patienten rotierende Messkopf einer Gammakamera ist heute die Standardform eines SPECT-Systems. Ein motorisch angetriebenes Stativ bewegt den Messkopf schrittweise auf einer Kreisbahn um die Systemachse. Nach jedem Winkelschritt wird eine zweidimensionale Projektion des Objekts aufgenommen, und aus all diesen Projektionen bzw. gemessenen Intensitätsprofilen wird ein Satz von parallelen Schichten rekonstruiert. Da die einzelnen Projektionen nacheinander gemessen werden, ist eine quasi stationäre Aktivitätsverteilung im Patienten während der gesamten Datenakquisition Voraussetzung.

1.4.5 Perfusionsanzeigende Tracer:

- Thallium-201
- ^{99m}Tc-MIBI
- ^{99m}Tc-Tetrofosmin

1.5 ZIEL DER ARBEIT:

In dieser Studie wurden Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) unterschiedlichster Ausprägungsgrade mittels nachfolgend genannter nuklearmedizinischer Untersuchungsmethoden untersucht und ausgewertet.

Ziel der Arbeit war es anhand der EKG-getriggerten Motilitätsanalyse mittels ^{18}F -FDG-PET und eingezeichneten Iso-Kontur-Linien, sowie im Vergleich zur Perfusions-SPECT, die Beiträge der Motilitätsanalyse zur Bewertung von Stoffwechszustand und damit Vitalität bzw. Ausmaß und Schädigung in der jeweiligen Myokardregion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung aufzuzeigen. Dabei ging es insbesondere um die Selektion solcher Patienten, die von einer Revaskularisation profitieren und in diesem Rahmen um eine Identifikation von „Stunning“- oder „Hibernating Myocardium“

Als zusätzliche Referenzmethoden bezüglich des Kriteriums Perfusion und Motilität wurden Informationen verwertet, die mittels Koronarangiographie (Angiographie, Laevokardiographie) und Echokardiographie gewonnen wurden.

Kontrolluntersuchungen nach Revaskularisation waren der wichtigste Bezug zur Frage der Richtigkeit der Motilitätsbewertung.

2 Material und Methodik

2.1 PATIENTENGUT

Das dieser Arbeit zugrunde liegende Patientenkollektiv umfasst 49 Personen; davon 7 Frauen und 42 Männer, die über einen Zeitraum von 4 Jahren, beginnend von Juli 1994 bis Juli 1998, mittels nuklearmedizinischer Techniken untersucht wurden.

Die Altersspanne reicht von 34 Jahren bis hinauf zu 78 Jahren und liegt im Durchschnitt bei 59,8 Jahren.

Bei 12 Personen bestand eine Diabeteserkrankung, wobei sich bei zwei Personen aus dieser Gruppe die Erkrankung erst postoperativ, zwischen prä- und postoperativer PET, manifestierte. Gesamt waren es 11 Männer und eine Frau. Das mediane Alter lag in dieser Gruppe bei 59,6 Jahren. Sämtliche Patienten aus der Diabetesgruppe wurden mittels Standard-Glukose-Insulin-Clamp-Infusion untersucht.

Das Patientengut wurde **positronenemissionstomographisch** untersucht:

- 48 Patienten nach Anlegen einer Standard-Glukose-Insulin-Clamp.
- 1 Patient nach oraler Gukosebelastung.

Alle untersuchten Patienten waren an koronarer Herzerkrankung (KHK) unterschiedlichster Ausprägungsgrade erkrankt.

Darunter befanden sich 23 Patienten, die interventionellen Eingriffen wie PTCA, Stentimplantation oder operativer Revaskularisation unterzogen wurden.

Von diesen 23 Patienten wurde bei 10 Personen eine postoperative Nachuntersuchung mittels ^{18}F -FDG-PET durchgeführt, wobei von 9 Personen aus dieser Gruppe ebenfalls eine postoperative SPECT-Untersuchung als Perfusion-darstellende Referenzmethode zur Verfügung stand.

Eine SPECT wurde bei 44 Personen durchgeführt und stand bei 5 Patienten nicht zur Verfügung.

Von den 44 mittels SPECT untersuchten Patienten wurden:

- 31 Personen mittels ^{201}Tl -Thallium,
- 1 Person mittels $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technetium MIBI,
(1x Zwei-Tages-Protokoll)
- 16 Personen mittels $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Technetium-Tetrofosmin untersucht.

(gesamt 22 Untersuchungen; 6 Patienten bekamen 2 Untersuchungen; 3 Patienten wurden jeweils mittels eines Zwei-Tages-Protokolls untersucht.)

Ein Patient wurde drei, im Bezug auf die verwendeten Tracer, unterschiedlichen SPECT-Untersuchungen unterzogen.

2.2 MYOKARDIAL EINGESETZTE TRACER

2.2.1 Radiopharmaka

- 1. Stoffwechselanzeigende Tracer:**
 - 18-Fluor-Desoxyglukose (^{18}F -FDG).

- 2. Perfusions-anzeigende Tracer:**
 - Thallium- 201
 - $^{99\text{m}}$ Techneium-MIBI
 - $^{99\text{m}}$ Tc-Tetrofosmin

2.3 ALLGEMEINE UNTERSUCHUNGS-BEDINGUNGEN

Bei den Patienten wurden in der Regel kardiologisch wirksame Medikamente abgesetzt. In 18 Fällen, in denen ein Absetzen klinisch nicht vertretbar war, wurde die Untersuchung unter Medikation durchgeführt. 1 Patient war bis einen Tag vor der Untersuchung unter β -Blockermedikation. In 2 Fällen wurde vor einer Reinjektion des Radiopharmakons ein Nitropräparat verabreicht.

Falls klinisch vertretbar wurden β -Blocker etwa 48 Stunden vor der Myokard-Perfusions-Szintigraphie abgesetzt. Das Belastungsprogramm wurde in der Regel in Absprache mit dem kooperierenden Internisten/Kardiologen durchgeführt. Die angestrebte maximale Herzfrequenz lag bei 220 minus Lebensalter.

Die Patienten wurden gebeten, in nüchternem Zustand zu der Untersuchung kommen.

Ferner wurden sie über Risiken und Ablauf unterrichtet und wurden gebeten, entsprechende Kleidung zu tragen (leichte Bekleidung und Turnschuhe).

2.4 MYOKARD-PERFUSIONS-SZINTIGRAPHIE

2.4.1 Gammakamera

Für diese Studien wurde bis 11/96 eine rotierende 1-Kopf Großfeldkamera mit 37 Fotomultipliern der Marke Siemens Rota II verwendet. Die Kamera war mit einem Niederenergie-Allzweck-Parallellochkollimator und Energie-, Linearitäts- und Homogenitätskorrektur ausgestattet. Die Matrixgröße betrug 64*64 Pixel, die Doppelfenstereinstellung lag bei 75 keV und 167 keV. Über einen Aufnahmewinkel von 180 Grad rotierte der Kamerakopf in 6 Grad-Schritten von L 60 DR = LPO 60 bis RV 54 L = RAO 54. So entstanden 32 Aufnahmen. Die Aufnahmezeiten je Einstellungen in den SPECT-Aufnahmen betragen 40 s nach Belastung und 60 s in Ruhe.

Ab 12/96 wurde eine PRISM-2000-Doppelkopf-Kamera der Firma Picker zur Datenaufnahme eingesetzt und eine Odyssey-FX zur Auswertung.



Abbildung 2 Prism-2000-Doppelkopf-Kamera der Firma Picker

Die Rekonstruktion erfolgte nach der Methode der gefilterten Rückprojektion (Schichtdicke 1 Pixel) auf einem Gamma-11-System. Die Schnittbilder setzten sich aus drei Schichten von je 6 mm Schichtdicke zusammen. Durch herzachsenorientierte (vertikale Längsachse und kurze Herzachse) und körperachsenorientierte (horizontale Achse) Schnittebenen erhielt man Sagittal-, Frontal- und Axialschnitte, die auf Röntgenfilm dokumentiert wurden.

2.4.2 Perfusionstracer

Thallium-²⁰¹

Thallium ist ein metallisches Element (Kation), was sich in ähnlicher Weise verhält wie Kalium, und proportional zum regionalen Blutfluss über die Na⁺/K⁺-ATPase aufgenommen wird.

Bei Thallium-²⁰¹ gibt es primär nur eine einzige Tracer-Injektion unter Belastung.

^{99m}Tc-MIBI/ ^{99m}Tc-Tetrofosmin

Das ^{99m}Tc-MIBI (**M**ethoxy-**i**sob**u**tyl-**i**sonitri**l**) ist ein lipophiler kationischer Komplex

Das ^{99m}Tc-Tetrofosmin ist ein lipophiles, kationisches Diphosphin, dessen Grundeigenschaften im Wesentlichen dieselben sind wie bei MIBI.

Der Uptake ist wie bei Thallium über einen breiten physiologischen Bereich proportional zum Blutfluss.

Für Tetrofosmin und MIBI sind aufgrund der fehlenden Redistribution für Stress- und Ruhe-Untersuchung zwei separate Injektionen erforderlich.

Der Patient bekam zwischen Injektion und Datenakquisition (ca. 1h p.i.) eine fettreiche Nahrung, die zu einer Beschleunigung der Entleerung des biliodigestiven Systems führt.

2.4.3 Ergometerbelastung und Perfusionstracerinjektion

Nach Anlage eines zuverlässigen intravenösen Zugangs, werden EKG-, Herzfrequenz- und Blutdruckausgangswerte erhoben und über den gesamten Untersuchungsverlauf hinweg überwacht.

Nach einem standardisierten Ergometerprogramm wurde die vom Patienten zuvor errechnete maximale Belastungshöhe angestrebt.

Die Abbruchkriterien sind die gleichen wie bei einer in der klinischen Praxis entsprechenden Belastungsprüfung:

- pectanginöse Thoraxbeschwerden
- signifikante ST-Streckenveränderungen im EKG
- Blutdruckabfall bzw. ungenügender Blutdruckanstieg
- ungenügender Herzfrequenzanstieg bzw. zu hohe Herzfrequenz
- periphere Erschöpfung/ Dyspnoe

Die geltenden Voraussetzungen waren, dass gemäß den Empfehlungen für nuklearmedizinische In-vivo-Untersuchungen der Patient nüchtern sein und eine koronarwirksame Therapie abgesetzt haben sollte.

Die Untersuchung begann mit einer stufenweise gesteigerten Belastung in 25 Watt-Schritten am Fahrradergometer, die in sitzender Position durchgeführt wurde. Zum Zeitpunkt der maximalen Belastung wurde den Patienten das jeweilige Pharmakon in eine Cubitalvene injiziert.

Anschließend wurde noch eine Nachbelastung von 1 min durchgeführt.

Perfusionstracerinjektion 201 -Thallium

Unter maximaler körperlicher Belastung erfolgte die Injektion von 91 bis 104 MBq ^{201}Tl . Der zeitliche Abstand von Nachbelastung und Beginn der SPECT-Aufnahmen betrug ca. 5-10 min. Genaue Angaben zur Zeit zwischen Belastungsende und Beginn der SPECT-Datenaufnahmen wurden in den Patientenunterlagen nicht explizit festgehalten.

Etwa drei Stunden später wurde eine weitere Aufnahme mit Dosen von 40 bis 60 MBq 201 -Thallium-Chlorid als zusätzlicher Reinjektion als Ruheaufnahme durchgeführt. Eine zweite Ruheaufnahme wurde bei 8 der Untersuchungen bis zu 24 Stunden nach erfolgter Reinjektion und erster Ruheaufnahme durchgeführt.

Perfusionstracerinjektion ^{99m}Tc -Sestamibi/ ^{99m}Tc -
Tetrofosmin

Die Patienten erhielten jeweils als

1-Tagesprotokoll: Belastung 150-200 MBq (unter maximaler körperlicher Belastung); Ruhe 800-1000 MBq

2-Tagesprotokoll: Belastung ca. 400 MBq (unter maximaler körperlicher Belastung); Ruhe ca. 400 MBq

Insgesamt wurde bei einer Person (Pat.-Nr. 36) ein Zwei-Tages-Protokoll mit ^{99m}Tc -Sestamibi durchgeführt. Der Patient erhielt unter maximaler körperlicher Belastung die Injektion von 400 MBq.

24 Stunden später wurde eine weitere Aufnahme (Ruheaufnahme) mit einer Dosis von 400 MBq ^{99m}Tc -Sestamibi als separate Ruheinjektion durchgeführt.

3 Patienten wurden jeweils mittels eines Zwei-Tages-Protokolls mit ^{99m}Tc -Tetrofosmin untersucht.

2.5 POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE

2.5.1 Messtechnik

PET Scanner

Bei dem in dieser Arbeit benutzten Scanner handelt es sich um ein Produkt der Firma **General Electric (GE) Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA** mit der Gerätebezeichnung *PET Advance Scanner*.



Abbildung 3 PET Advance Scanner

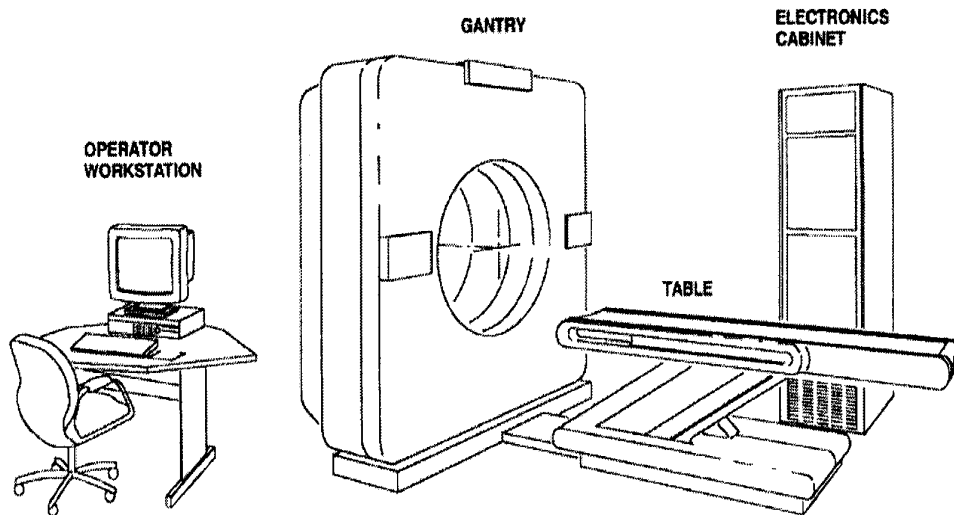


Abbildung 4 Schema des PET Advance Scanner

(Aus: Dantzer, P.J.: PET Advance Research Support. GE Medical Systems, PET Engineering, Milwaukee-USA, 1994)

Der Scanner und das Aufnahme- und Rekonstruktionssystem werden von der OWS (Operator-Workstation) gesteuert. Die rekonstruierten Aufnahmen werden in einem Datenbanksystem (Informix) auf einer speziell dafür vorgesehenen Platte, der Image-Disk, auf der OWS oder einer der AWS (Analysis-Workstation), gehalten.

Bei allen Workstations (3 AWS und eine OWS) handelt es sich um *Apollo-735* Workstations der Firma *Hewlett-Packard* mit *Unix*-Betriebssystem (HPUX). Ausgestattet mit der *Operator and Analysis-Software* für den *PET Advance Scanner* werden sie mit dem Namen *Advance Workstation* bezeichnet.

Die Hardware zur Akquisition und Auswertung der PET-Studien umfasste:

- einen *General Electric- GE-Advance-Scanner*
- eine Hewlett Packard HP 9000 Workstation
- eine Imaging Analysis Workstation Apollo Series 735
- AGFA Matrix LR 3360 Filmbelichtungs- und Entwicklungseinheit.
- Als Software kam ein auf *Matlab.* basierendes Programm zum Einsatz. (Programm-Autoren: Stephan Walch und Wolfgang Müller-Schauenburg)

2.5.2 Stoffwechselanzeigende Tracer

¹⁸F-Fluor-Desoxyglukose (¹⁸F-FDG).

Eines, der die Vitalität des Myokard anzeigenden Stoffwechsel-Tracer ist das in der PET eingesetzte Zuckeranalog ¹⁸-Fluor-Desoxyglukose (¹⁸F-FDG), welches mittels des gleichen sarkolemmalen Carriers in die Myozyten aufgenommen wird wie das natürliche Analogon.

Die weiteren Reaktionen des Glukosestoffwechsels sind jedoch wegen der fehlenden Hydroxygruppe am C2-Atom der FDG blockiert, weswegen es zu einer Akkumulation der ¹⁸-Fluor-Desoxyglukose (¹⁸F-FDG) in der Zelle kommt.

Insulin-Clamping-Technik

Wie in anderen insulinabhängigen Organen ist der Glukosestoffwechsel im Herzmuskel postprandial erheblich gesteigert. 48 PET-Patienten erhielten über den gesamten Untersuchungszeitraum eine Insulin-Glukose-Infusion (= so genannte „Insulin-Clamp-Technik“ (9;50;78) 10I.E. Insulin/500ml Glukose, 1.3ml/kg/KG/h) zur Stabilisierung des Plasmaglukosespiegels. 1 Patient erhielt eine orale Glukosebelastung.

Pharmakologische Belastung

Die Belastung erfolgt in der PET durch das synthetische Katecholamin *Dobutamin* (Dobutrex®) intravenös. Es besitzt in erster Linie β_1 -agonistische Wirkung, d.h. es werden in der Hauptsache die herzspezifischen β_1 -Rezeptoren erregt. Es führt zu einer dosisabhängigen Kontraktilitäts- und Herzfrequenzsteigerung (positiv inotrop und chronotrop). Die Zunahme des Sauerstoffbedarfs des Herzmuskels resultiert vornehmlich durch die Erhöhung der Pulsfrequenz und des Blutdruckes. *Dobutamin* (Dobutrex®) erhöht dadurch die Koronardurchblutung um etwa das Zweifache. Die durchgeführte pharmakologische Belastung vollzieht sich in zwei Schritten:

Erste Stufe: 5 μ g/kg/KG/min

Zweite Stufe: 10 μ g/kg/KG/min Dobutamin.

Bei insgesamt 25 Patienten des dieser Arbeit zugrunde liegenden Kollektivs wurde eine Dobutaminstimulation beschrieben.

2.5.3 PET-Untersuchung

Untersuchungsdurchführung

<u>PET-Untersuchungsplan:</u>		
	Zeit ab Injektion in h:min	<u>Dauer</u>
PET-Auswertung		
1. Beginn des Clamping Anlage einer Glukose-Clamp (40 Minuten Infusion) (500ml G10 + 10I.E. Altinsulin + 10 mmol KCl; BZ-Kontrolle alle 10-15 min.) ca. 60 Minuten vor FDG-Injektion.		40 min
2. Transmissions-Scan:	-0:20	20 min
3. FDG - PET		
- langsame i.v. Injektion von 400 MBq FDG über 30 Sekunden	0:00	
- dynamischer Scan (HS) über 40 min (8*15s, 8*60s, 6*300s)	0:40	40 min
- Ekg-getriggelter statischer Scan (HS) in Ruhe	1:00	20 min
- Dobutamin-Infusion	1:20	20 min
- Ekg-getriggerte Studie (HS) nach Dobutamin	1:40	20 min

Tabelle 1 PET-Untersuchungsplan

- Anlegen einer Insulin-Glukose-Clamp per infusionem zirka 1 Stunde vor Injektion der Aktivität mit laufender Blutzuckerbestimmung
- Herstellung einer Triggerverbindung (Anlegen einer EKG-Triggerung)
- Einstellen des kardialen field of view (FOV)
- Transmissionsscan über 20 Minuten im kardialen „field of view“ (FOV)
- Anschließend mit Injektion der ^{18}F -Fluordesoxyglukose Start der dynamischen Sequenz mit 40 Minuten Dauer im selben FOV (8 x 15 sec, 8 x 60 sec, 6 x 300 sec)
- Unmittelbar folgend statische Emissionsaufnahme mit 20 Minuten Dauer unter EKG-Triggerung
- Beginn der zwei-stufigen Dobutamin-Infusion zur pharmakologischen Kreislaufbelastung (erste Stufe: $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{KG}/\text{min}$, zweite Stufe $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{KG}/\text{min}$) und gleichzeitige Emissionsaufnahme mit jeweils 20 Minuten Dauer unter EKG-Triggerung.

2.5.4 Datenrekonstruktion

Der erste Schritt ist die Transmissionskorrektur nach der Formel:

$$((\text{Emission korr}) = (\text{Emission unkor.}) * \boxed{\text{X}})$$

Schnittbildrekonstruktion

Nach Abschluss der Datenakquisition erfolgte die Rekonstruktion der Rohdaten, Weiterbearbeitung mittels Filterung und Glättung sowie letztendlich die Schnittbilddarstellung des Myokards in den gebräuchlichen 3 räumlichen Achsen nämlich koronar, transversal und sagittal.

Gefilterte Rückprojektion

Die übliche Rekonstruktion der Bilddaten ist bei PET und SPECT die Methode der gefilterten Rückprojektion.

„Gefilterte Rückprojektion“ = FBP= "Filtered Back Projection".

Der Algorithmus der gefilterten Rückprojektion setzt sich aus der mathematischen Rückprojektion der gesammelten Sinogrammdaten mit anschließender oder meist vorheriger Filterung zusammen.

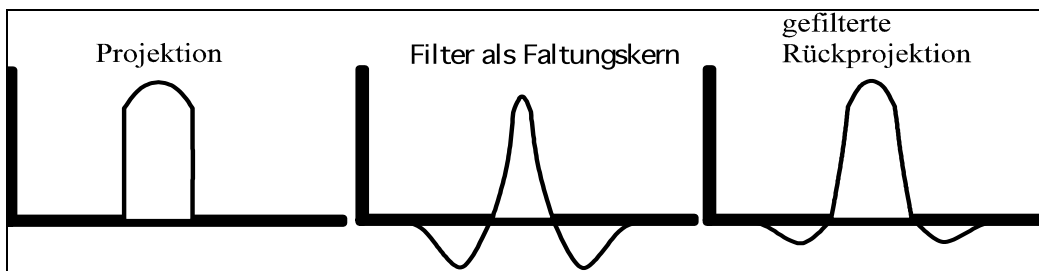


Abbildung 5 Prinzip der gefilterten Rückprojektion

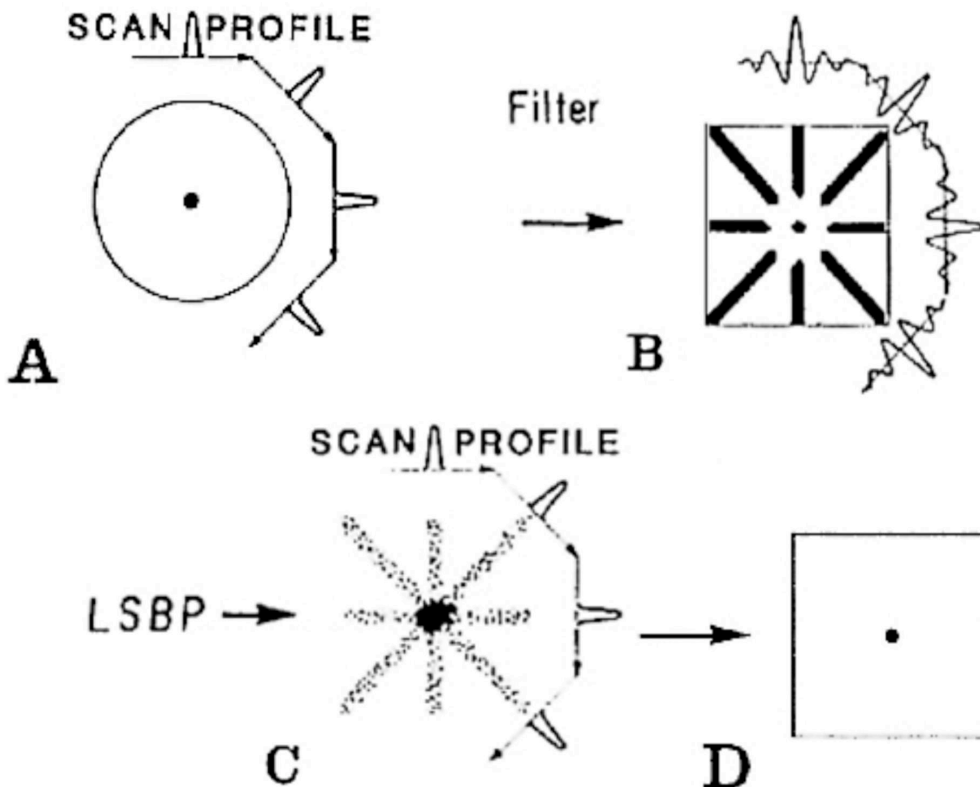


Abbildung 6 Illustration der gefilterten Rückprojektion (FBP= Filtered Backprojection)

2.5.5 Auswertung

Frequenzabhängige räumliche Glättung (Fourier-Transformation)

Die Fourier-Transformation ist ein fundamentales Verfahren in der Signalverarbeitung. Durch die Fourier-Transformation lassen sich Signale von einer Darstellung (Zeitpunkt, Abtastwert) in eine andere Darstellung (Frequenzanteil, Amplitude, Phase) überführen.

Die Fourier-Transformation einer Funktion ist im Grunde genommen ein Wechsel der Koordinaten, wobei eine Funktion $f(x, y)$ nicht beschrieben wird als Ausdruck ihrer Amplitude bei unterschiedlichen Raumkoordinaten (x, y) , sondern als eine Summation von Sinus- und Cosinus-Funktionen. Diese Transformation einer Funktion ist somit also die Repräsentation dieser Funktion im „Frequenzraum“ anstatt im „realen Raum“.

Die EKG-getriggerte- ^{18}F -FDG-PET ist ein vierdimensionaler Datenset mit den tomographischen Koordinaten $x, y, z = 35$ Schnittebenen und 16 Zeitfenster (=time bins). Jedes tomographische Pixel hat demnach eine Aktivitätskurve über 16 Punkte innerhalb des auf diese Zeitfenster aufgeteilten Herzzyklus. Durch die Fourier-Analyse werden alle diese Kurven zerlegt in Wellen mit Frequenzen von 0-8 Zyklen. Behält man

nun die Frequenzen von 0-2 erhält man eine Glättung der Kurven für jedes Pixel.

Die Frequenz 0 ist dabei der zeitliche Mittelwert bzw. die zeitliche Summe und entspricht damit ungetriggerten Daten.

Schnittbilddarstellung des Myokards

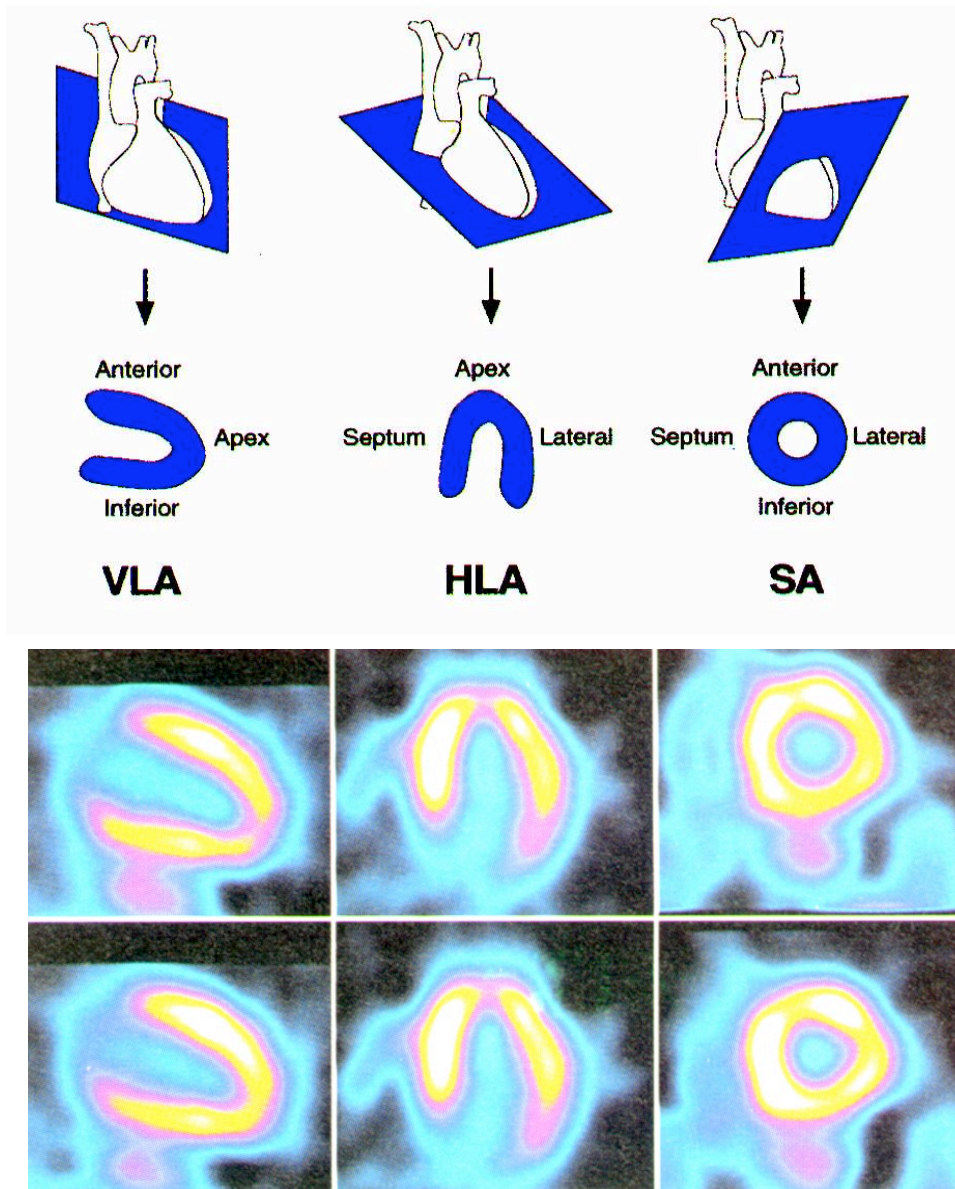


Abbildung 7- Standardisierte Schnittbildebene

VLA= vertikale Langachse
HLA= horizontale Langachse
SA = Kurzachse

Polardarstellungen (Pfannkuchen, Bullseye, Polarplots)

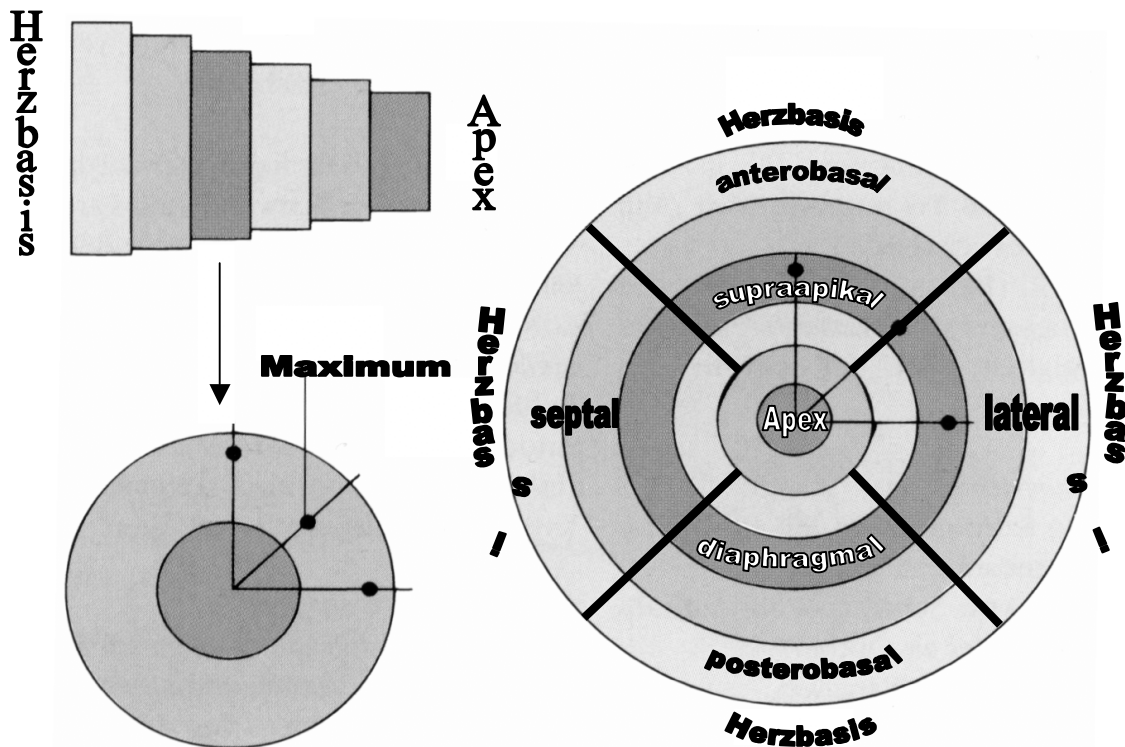


Abbildung 8 Polardarstellungen
(Zur in Tübingen verwendeten flächentreuen Darstellung nach W. Kaiser siehe (15))

Zusätzlich zu den routinemäßig erstellten reorientierten tomographischen Schichten, wie der horizontalen, vertikalen und kurzen Achsschichten, liegen dem Auswerteschema dieser Arbeit die flächentreu abgebildeten „Polarplots“ („Pfannkuchen“) zugrunde, die ohne die Eigenschaft der „Flächentreue“ seinerzeit gleichzeitig von Garcia et al. (33) bekannt gemacht wurden. Sie lassen mit eingezeichneten ISO-Konturen eine Quantifizierung des Tracer-Uptakes bzw. der Aktivitätslevel zu.

Die Beurteilung der tomographischen Bilder zur Beurteilung des Tracer-Uptakes erfolgte visuell, unterstützt durch eine Isokontur-Quantifizierung. Die (bei uns ungetriggerte) Pfannkuchen-Form ermöglichte die Darstellung des gesamten Myokards in einem einzelnen Bild. Bei der in Tübingen verwendeten Form der Polardarstellung handelt es sich um eine von W. Kaiser entwickelte Form der flächentreuen Abbildung (46). Bei allen Polar-Darstellungen wird die gleiche Kurzachsenausrichtung beibehalten, das heißt, dass sich das Septum auf der linken, die anteriore Wand an der Oberseite etc. befindet. Man blickt also von der Herzspitze auf das linksventrikuläre Myokard.

Setzt man die Informationen in einem Bild zusammen, erhält man eine "Karte" des Gewebezustandes. Die dunkleren Bereiche repräsentieren Areale mit verminderter Aktivitätsanreicherung. Die nachfolgende Abbildung 9 zeigt einen Glukose-Uptake-Pfannkuchen mit eingezeichneten Isokonturlinien.

Glukose-Uptake-Pfannkuchen mit eingezeichneten
Isokonturlinien

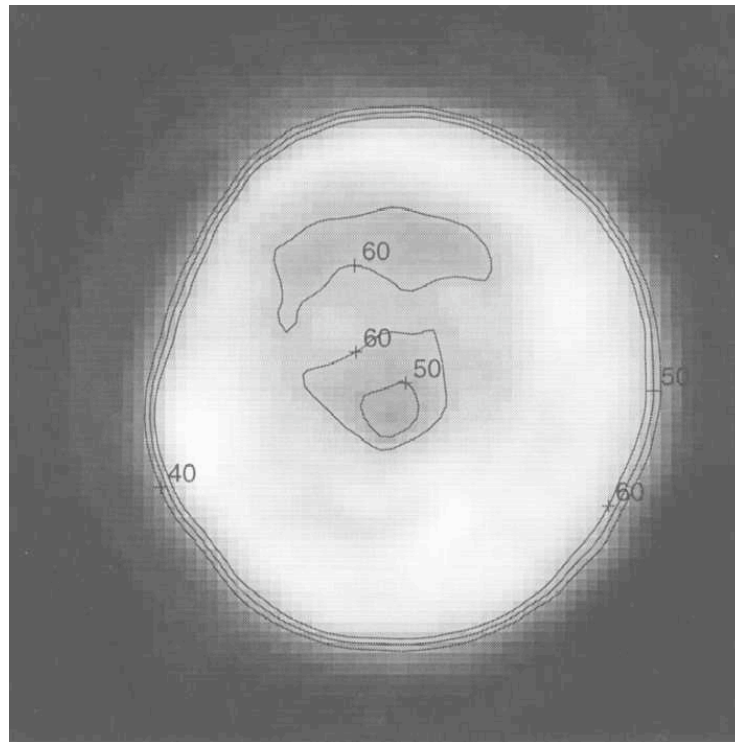


Abbildung 9

Glukose-Uptake-Pfannkuchen mit eingezeichneten Isokonturlinien (Angaben in Prozent des Maximums)

Für die Polar-Darstellungen werden die nicht getriggerten Daten verwendet, also ein über alle zeitlichen Bins aufaddierter 3D-Datensatz.

Pixelorientierte Motilitätsanalyse

Die hier zugrunde liegende Auswertung der getriggerten Daten beruht auf einer Pixelweise orientierten Betrachtung der Daten mit frequenzabhängiger räumlicher Fourier-Glättung.

Die folgende Abbildung verdeutlicht die Pixelorientierte Auswertungsweise. Das Pixel bleibt fest an seinem Platz, aber es projizieren sich nacheinander unterschiedliche Strukturen bzw. Aktivitäten auf seine Struktur. Dies bedeutet, dass die Änderung der Aktivität bezogen auf den Herzzyklus im jeweiligen Pixel bewertet wird.

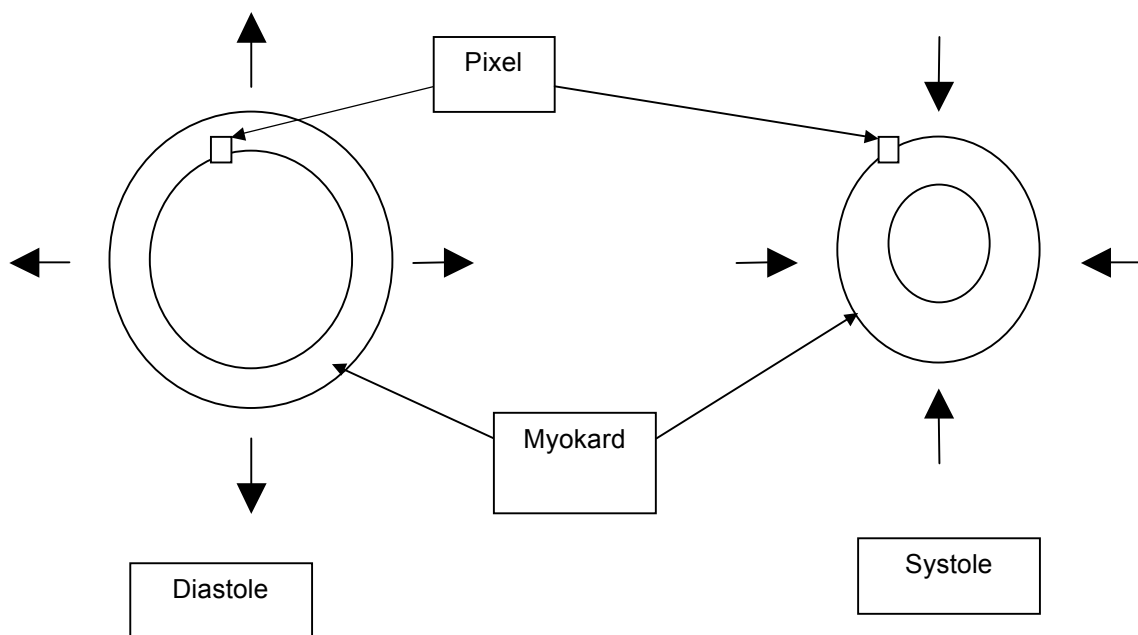


Abbildung 10 Modell der Pixelorientierten Auswertung

Motilitäts--Pfannkuchen mit eingezeichneten Isokonturlinien

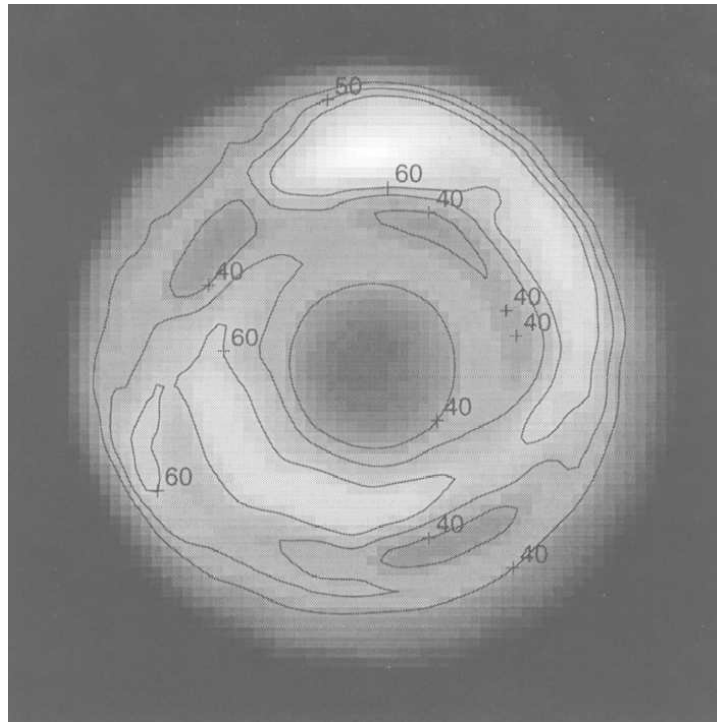
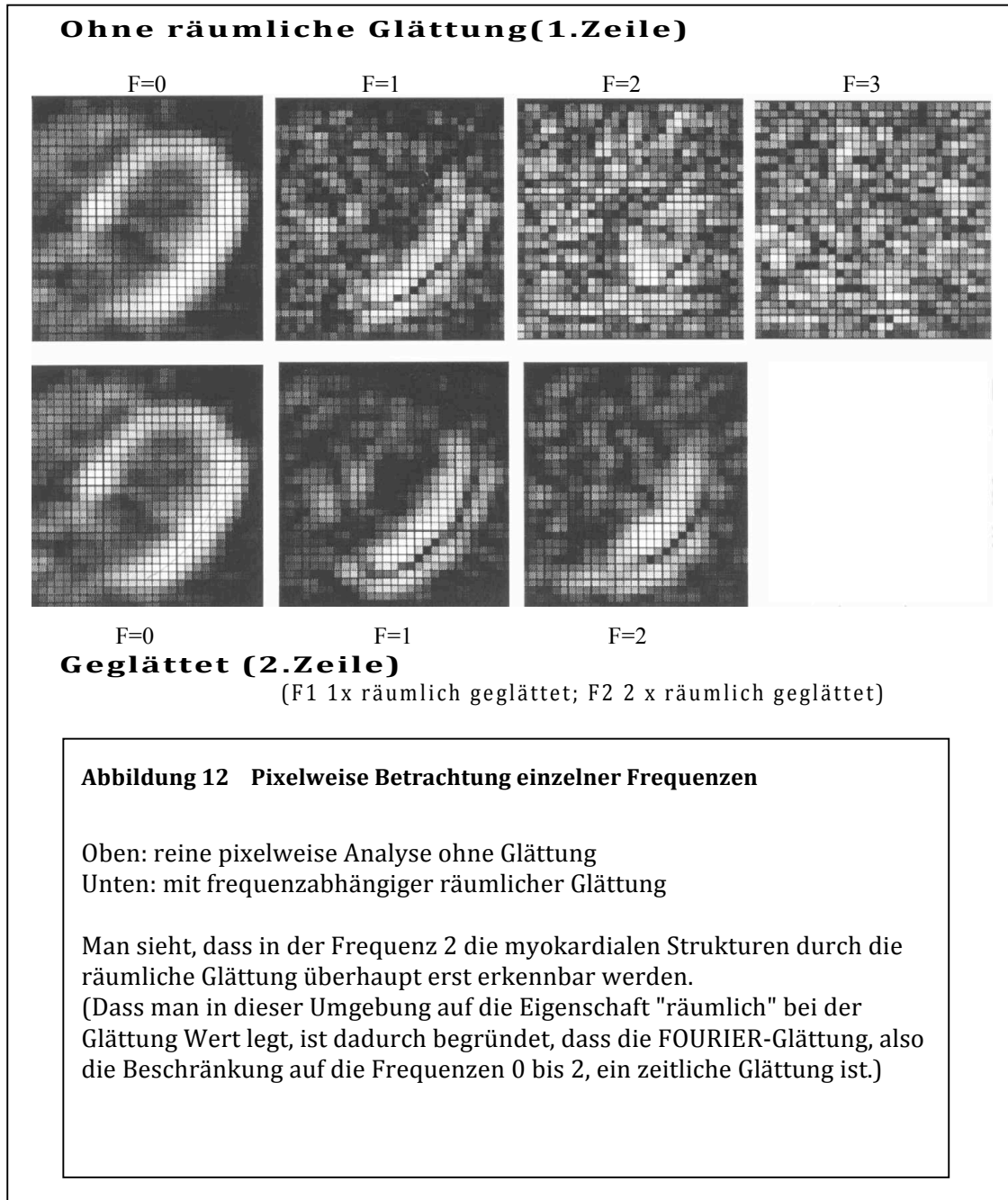


Abbildung 11 Motilitätspfannkuchen mit eingezeichneten Isokonturlinien

Der Motilitätspfannkuchen wird berechnet als Wurzel aus der Summe der Quadrate der Frequenzen 1 und 2."

Die folgende Abbildung verdeutlicht die Unterschiede der Abbildungen mit und ohne räumliche Glättung. Die obere Bildzeile ist ohne räumliche Glättung. Die untere Bildzeile zeigt F=1 1x räumlich geglättet", sowie F=2 2x räumlich geglättet". Man sieht, dass in der Frequenz 2 die myokardialen Strukturen durch die räumliche Glättung überhaupt erst erkennbar werden.

Frequenzabhängige räumliche Glättung



In der vorhergehenden Abbildung entspricht die Frequenz 0 dem vertrauten Myokardbild und stellt den Mittelwert der Aktivität bezogen auf das RR-Intervall dar. Sie ist von guter statistischer Qualität und bedarf deshalb keiner räumlichen Glättung. Die Frequenzen 1 und 2 haben jeweils einen getrennten endokardialen bzw. epikardialen Anteil, getrennt durch eine Linie der Amplitude null, die während des gesamten Herzzyklus im Myokard bleibt. Die statistische Qualität der Frequenz „1“ wird durch eine klassische 1-2-1-Glättung in alle 3 Raumkoordinaten verbessert. Die Frequenz „2“ wird in dieser Weise zweimal räumlich geglättet. Führt man somit für die Frequenz 1 einmal eine räumliche Glättung der Originaldaten durch, so trägt diese Komponente kaum noch zum Rauschen bei. Analog werden für die Frequenz 2 die Originaldaten zweimal räumlich geglättet, um das Rauschen noch stärker zu unterdrücken. Werden nun die Daten/Kurven der Frequenzen 0-2 wieder übereinander gelagert, tragen die geglätteten Frequenzen 1 und 2 wenig zum statistischen Rauschen bei. Der getriggerte Datenset hat nach der frequenzabhängigen Glättung eine statistische Qualität vergleichbar dem ungetriggerten Datenset.

Die Amplituden zu den Frequenzen 1 und 2 haben das oben beschriebene Muster des getrennten endokardialen bzw. epikardialen Anteils zum Teil. erst nach diesen räumlichen Glättungsverfahren. Die Zerlegung/ Anpassung und Synthese aus diesen Frequenzen wird für jedes räumliche Pixel des 3-D-Myokard-Datensatzes durchgeführt.

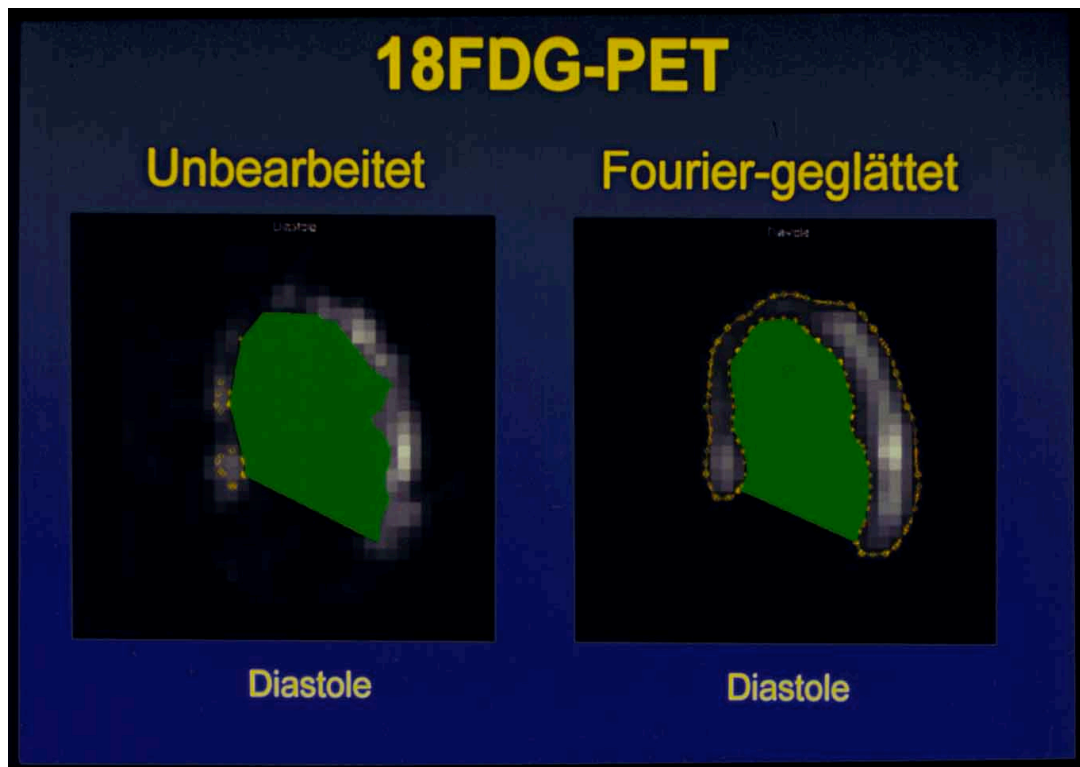


Abbildung 13 Gegenüberstellung mit und ohne Fourier-Glättung

Die vorangehende Abbildung verdeutlicht das oben Aufgeführte in einer Gegenüberstellung des Myokards in der Diastole, sowohl in der unbearbeiteten, als auch in der bearbeiteten, Fourier-geglätteten Form, bei der die Konturen wesentlich besser abgrenzbar werden.

2.5.6 Kriterien der Beurteilung:

Zusammen mit zwei kardiologisch, fachärztlichen Gutachtern erfolgte die voneinander unabhängige Beurteilung der Untersuchungsergebnisse aus PET und SPECT in semiquantitativer Form.

Von den 49 Patienten des Hauptkollektivs wurden 46 Patienten einer Motilitätsbewertung unterzogen.

Unterteilung der Regionen

Myokardunterteilung zur regionalen Bewertung:

Bei jedem Patienten wurden bezüglich Uptake und Motilität primär 5 Myokardregionen unterschieden.

Diese 5 Standard-Regionen wurden wie folgt aufgeteilt:

- Apex
- VW
- HW
- SW
- Septum

Regionale Verfeinerungen:

Bei 25 Patienten wurde eine Region als in sich unterteilt beurteilt, sofern sich die Region auf der gesamten Ausbreitung als nicht einheitlich innerhalb eines Untersuchungskriteriums (entweder FDG-Uptake und/oder PET-Motilität) darstellt. Unten stehend aufgeführt ist als Beispiel Patient Nr. 48 der Patiententabelle.

Region
Apex
VW
HW apikal
HW basal
SW
Sept. apik.
Sept. bas.

Abbildung 14 Unterteilungsschema bei zusätzlich beurteilten Myokardregionen

Eine feinere Unterteilung des Myokards in Segmente für die hier vorgestellten Patienten findet sich bei A. Franow (32), sowie bei Hoffmeister et al. (39)

Visuelle Beurteilung

Am Monitor wurde die Motilität des schlagenden Herzens nach Fourier-Glättung einer pixelorientierten Analyse unterzogen. Hierbei verwendete man Motilitäts-Polar-Maps (aus den Frequenzen 1 und 2 kombiniert, siehe oben) und eine kinematographisch darstellende Form ("Movie"). Bei beiden Darstellungsformen wurden „Iso-Kontur-Linien“ verwendet.

Unterteilung der Motilitätsqualitäten

Bezüglich des Kriteriums der regionalen Myokard-Motilität wurde in 4 unterschiedliche Qualitäten unterteilt.

- Normokinetisch
- Hypokinetisch
- Akinetisch
- Dyskinetisch

Bewertung der Gewebektivität

Die Einschätzung des Uptakes und der daraus resultierenden Aussage bezüglich der Vitalität erfolgte semi-quantitativ. Es wurde eine Schwelle als Bezugspunkt, welche die maximale Tracer-Aufnahme markierte festgesetzt (=100%).

Parallelen diesbezüglich bestehen zu der Arbeit v. A. Franow (32), welche auf die Uptake-Bewertung fokussiert ist, bei sich stark überschneidendem Patientenkollektiv.

Unterteilung des Uptakes

- Normaler Uptake
(→ + in der PET-Patienten-Tabelle)
- Eingeschränkter Uptake
(→ +/- in der PET-Patienten-Tabelle)
- Fehlender Uptake
(→ - in der PET-Patienten-Tabelle)

Zusatzinformationen

Weitere Informationen zu Motilität und Perfusion ergaben sich aus Echo- und Stressechokardiographie und Koronarangiographie.

Bei einigen Patienten ergaben sich wertvolle Zusatzinformationen aufgrund zusätzlich durchgeführter postoperativer Kontrolluntersuchungen.

3 Ergebnisse

3.1 GESAMTKOLLEKTIV: VERGLEICH ZWISCHEN REGIONALEM PET-UPTAKE ZU SPECT-UPTAKE

In der Gruppe des aus 49 Patienten bestehenden Hauptkollektivs, wurden bei 43 Patienten– Folgeuntersuchungen miteinbezogen – insgesamt 52 Ventrikel mittels PET, der regionale FDG-Uptake bestimmt und mit dem der Region entsprechenden Uptake bei der SPECT verglichen.

301 Myokardregionen– bei jedem Patienten mindestens 5 Regionen – wurden bezüglich ihres Uptakes mittels PET und SPECT untersucht.

Bei 24 Patienten wurde eine Region als in sich unterteilt beurteilt, sofern sich die Region auf der gesamten Ausbreitung als nicht einheitlich innerhalb des Untersuchungskriteriums (FDG-Uptake) darstellte.

3.1.1 FDG-Uptake und Verteilung der Regionen

Die Aufteilung der Regionen im Bezug auf den in der jeweiligen Myokardregion bestehenden Uptake stellt sich in der Anzahl und prozentual folgendermaßen dar:

<u>Region</u>	<u>301 Regionen gesamt</u>
- Apex:	52 (17%)
- VW:	68 (22%)
- HW:	58 (19%)
- SW:	61 (20%)
- Septum:	62 (21%)

Die unten aufgeführte Grafik ergibt die regionale Aufteilung des FDG-Uptake.

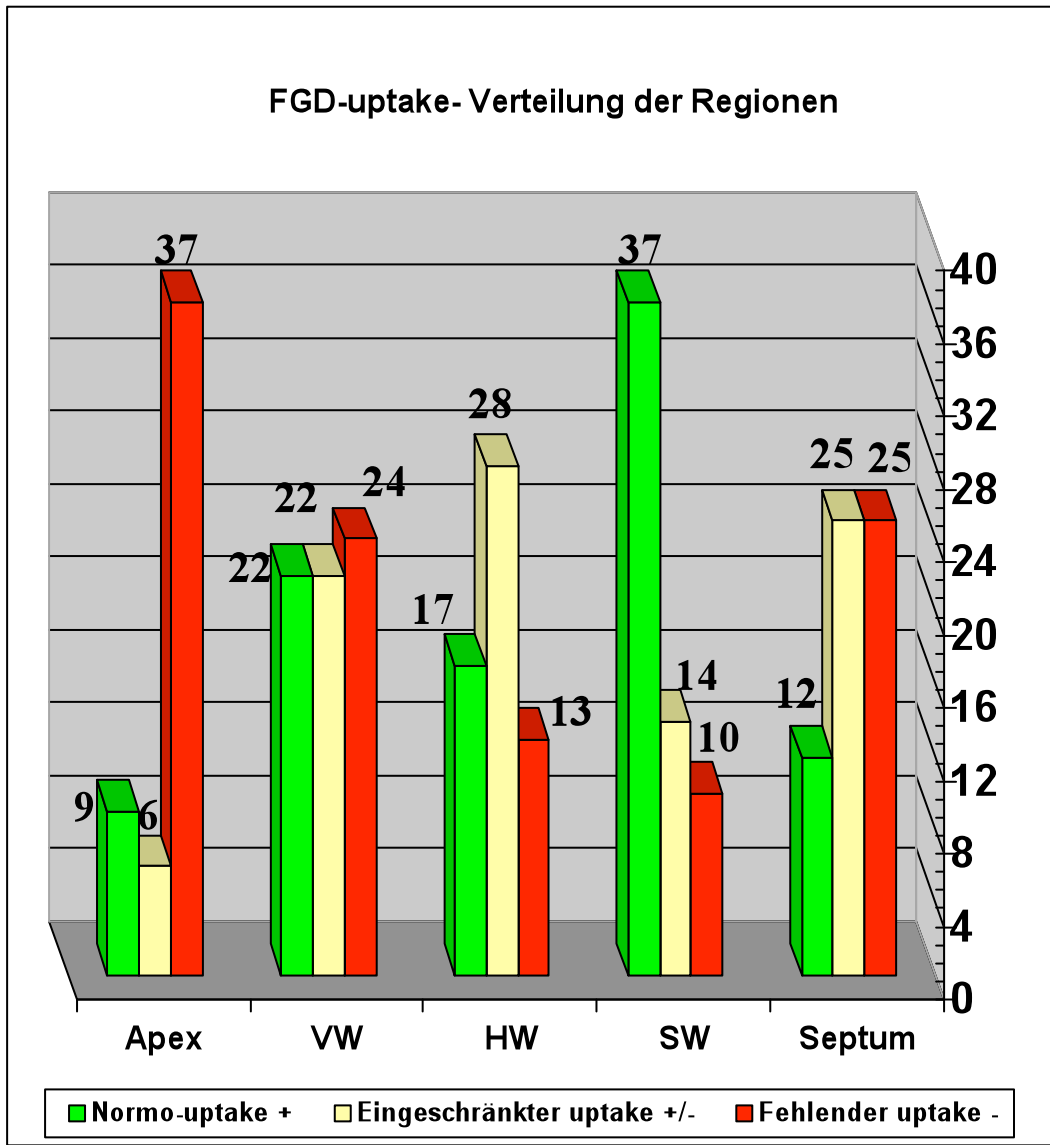


Abbildung 15 FDG-Uptake/ Verteilung der Regionen

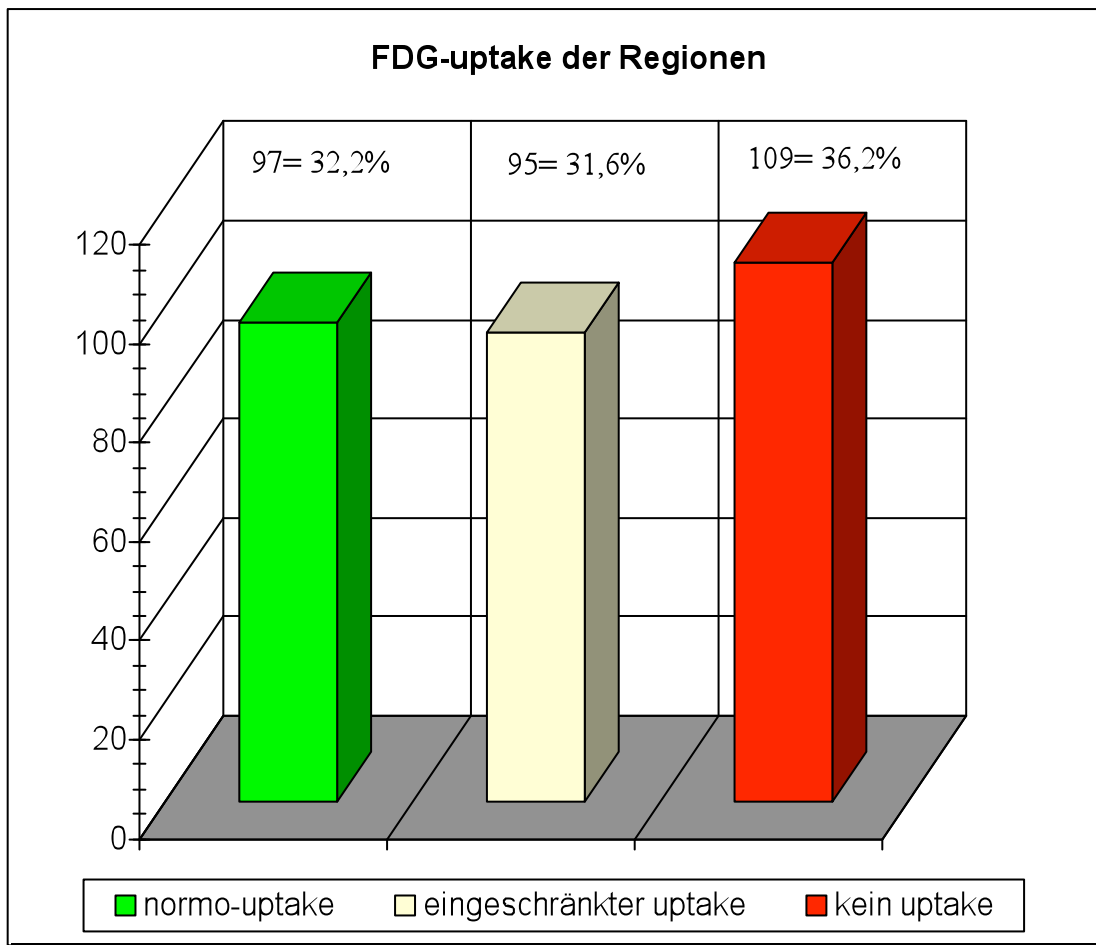


Abbildung 16 FDG-Uptake der Regionen

3.1.2 Gesamtkollektiv: Diskrepanze Befunde im Vergleich Uptake PET-SPECT

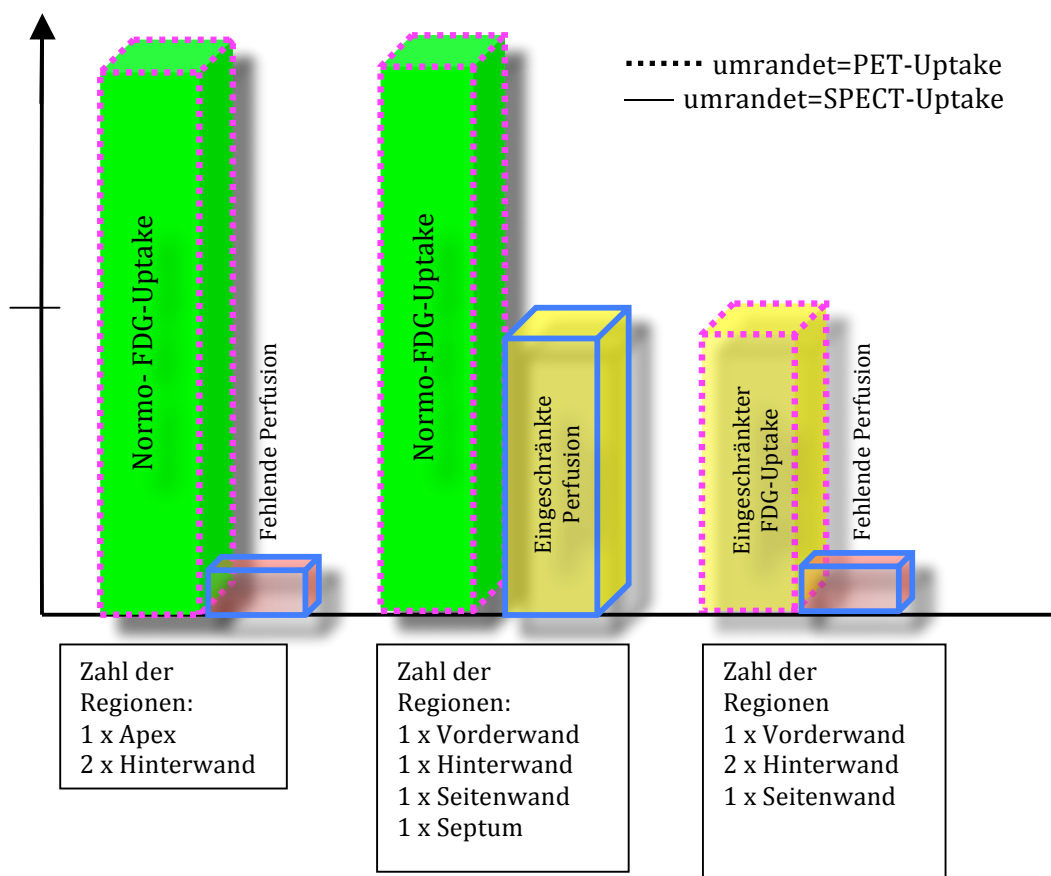


Abbildung 17 Ausmaß der Diskrepanzen im Vergleich Uptake PET zu Perfusions-SPECT

ERGEBNISSE

Myokard-Region	Normo-FDG-Uptake +	Eingeschränkter FDG-Uptake +/-	Kein FDG-Uptake -	Gesamt
Apex	1 (-)	/	/	1
Vorderwand	1 (+/-)	1 (-)	/	2
Seitenwand	1 (+/-)	1 (-)	/	2
Hinterwand	2 (-) 1 (+/-)	2 (-)	/	5
Septum	1 (+/-)	/	/	1
	7	4	0	11

Tabelle 2 In Klammern: Der in der entsprechenden Myokardregion bestehende SPECT-Uptake

Wie aus der obigen Tabelle abzulesen ist, zeigten sich im Gesamtkollektiv von 301 untersuchten Ventrikelregionen insgesamt bei 6 Patienten 11 (3,6%) diskrepante Myokard-Regionen bezüglich des regionalen Uptakes bei PET und Perfusions-SPECT.

- Bei den 7 Myokardarealen mit bei der PET als normal begutachtetem Uptake wurde der Uptake bei der SPECT
 - in 4 Fällen um eine Qualitätsstufe schlechter bewertet-nämlich als eingeschränkt (+/-)
 - in 3 Fällen um zwei Qualitätsstufen schlechter bewertet-nämlich als fehlend

beurteilt.

ERGEBNISSE

- Bei den 4 Myokardarealen mit bei der PET als eingeschränkt begutachtetem FDG-Uptake wurde der Uptake bei der Perfusions-SPECT als fehlend eingestuft.
- Die Bereiche, die im PET keinen FDG-Uptake aufwiesen zeigten keine Diskrepanzen zum Uptake bei der Perfusions-SPECT.

ERGEBNISSE

Pat.- Nr.	Region	Uptake		Ergebnisse	
		FDG- PET	Perfusions -SPECT		
11	SW	+/-	-	d 1	1. Unters.
	SW	+/-	+/-	k 2	2. Unters.
12	HW mittl.	+/-	-	d	
	HW	+	-	d	
25	Apex	+	-	d	
	VW	+	+/-	d	
	HW	+	+/-	d	
	Septum	+	+/-	d	
36	VW bas.	+/-	-	d 1	1. Unters.
	VW bas.	+/-	+/-	k 2	2. Unters.
40	HW	+/-	-	d 1	1. Unters.
	HW	+/-	+/-	k 2	2. Unters.
	SW	+	+/-	d 1	1. Unters.
	SW	+	+	k 2	2. Unters.
43	HW	+	-	d 1	1. Unters.
	HW	+	+	k 2	2. Unters.

Tabelle 3 Vergleich Uptake zwischen PET und SPECT

⌊ : Vergleich Uptake zwischen FDG-PET und Perfusions-SPECT.

d/k = Diskrepanz / Konkordanz zwischen FDG-Uptake und Perfusions-SPECT-Uptake

3.1.3 Zeitliche Diskrepanz:

Insgesamt 11 Patienten wurden Vergleichsuntersuchungen unterzogen, deren Abstand zueinander mehr als 14 Tage betrug. Von diesen 11 Patienten zeigte lediglich Patient 12 eine Diskrepanz in zwei Myokardregionen bezüglich des Uptakes bei FDG-PET und Perfusions-SPECT.

3.2 DIABETESERKRANKUNG:

Von den sich im Gesamtkollektiv befindlichen 12 Diabetikern, die sämtlich mittels Standard-Glukose-Insulin-Clamp untersucht wurden, ergaben sich insgesamt 14 Untersuchungen- jeweils zwei Patienten erfuhren eine Nachuntersuchung nach erfolgter chirurgischer Intervention.

11 Patienten wurden einer vergleichenden Untersuchung bezüglich des regionalen Uptakes bei FDG-PET und Perfusions-SPECT unterzogen.

Von diesen 11 Patienten zeigte sich einzig bei Patient 25 eine Diskrepanz von 4 Myokardregionen. Die übrigen Patienten zeigten eine Konkordanz über allen einander entsprechend verglichenen Myokardarealen.

Bei zwei Patienten (Patient 30 und 37) wurde die Diagnose Diabetes bei der postoperativen Nachsorge bei Zustand nach ACVB gestellt, d.h. lediglich die postoperative PET-Untersuchung verhinderte eine aussagekräftige Auswertung.

Patient 38 war aufgrund erniedrigter FDG-Aufnahme nicht beurteilbar.

ERGEBNISSE

3.2.1 Diabetes-Patienten-Kollektiv:

Anzahl d. Untersuchungen	Pat.-Nr.	Alter Geschl.	Glukose- verab- reichung	SPECT	Beurteilbar	Perfusions-SPECT - FDG-PET Diskrepanz zwischen Tracer-Aufnahme bei SPECT (d.h. Perfusionsausfall) und Tracer-Aufnahme bei der PET (d.h. Stoffwechselausfall)	Aufnahme - Motilität Diskrepanz zwischen der Glukose- Einlagerung (d.h. nachweisbarer Stoffwechsel) und fehlender Motilität im PET	Bemerkungen
1	39	64 m	c	Tf	+			keine Diskrepanzen
2	38	48 m	c	Tf	-			nicht beurteilbar wegen verminderter Aufnahme
3	37	49 w	c	Tf	+			1.PET + SPECT keine Diskrepanzen
4	37	49 w	c	Tf	-			2. PET nicht beurteilbar durch postop. diabetes
5	35	59 m	c	TI	+		Sept.	
6	32	52 m	c	TI	+			keine Diskrepanzen
7	30	67 m	c	TI	-			1.PET + SPECT keine Diskrepanzen
8	30	67 m	c	TI	-			2. PET nicht beurteilbar durch postop. diabetes
9	28	60 m	c	TI	+			keine Diskrepanzen
10	25	71 m	c	TI	+	Spitze, VW, Septum, HW	Spitze, VW, Septum, HW	ausgeprägte Diskrepanz
11	19	53 m	c	TI	+			keine Diskrepanzen zeitlicher Unterschied (4 Monate zwischen PET + SPECT)

Fortsetzung nächste Seite

ERGEBNISSE

Anzahl d. Untersuchungen	Pat.-Nr.	Alter Geschl.	Glukoseverabreichg.	SPECT	Beurteilbar	SPECT - PET Diskrepanz zwischen Tracer-Aufnahme bei SPECT (d.h. Perfusionsausfall) und Tracer-Aufnahme bei der PET (d.h. Stoffwechselausfall)	Aufnahme - Motilität Diskrepanz zwischen der Glukose-Einlagerung (d.h. nachweisbarer Stoffwechsel) und fehlender Motilität im PET	Bemerkungen
12	15	58 m	c	TI	+			keine Diskrepanzen
13	13	69 m	c	TI	+			keine Diskrepanzen
14	9	66 m	c	TI	+	kein SPECT		keine Diskrepanzen
= 14		Ø 59,6 11m 1w	100% clamp	10 x TI =71,4% 4 x Tf =28,6%	11 x ja 3 x nein			9 x konkordant 2 x diskrepant

Tabelle 4 Diabetes-Patienten

Untersuchungen gesamt:

14

davon:

11 = 78,6% verwertbar

3 = 21,4% nicht verwertbar

Von den 11 verwertbaren Untersuchungen waren:

Konkordant:

9 = 81,8%

davon 1 in zeitlicher Differenz.

Diskrepanz: 2 = 18,2%
davon:
• 1 in einem Bereich
(Nr. 35 → Septum)
• 1 in vier Bereichen
(Nr. 25 → Septum, Apex,
Hinterwand, Vorderwand)

Von 12 an Diabetes mellitus erkrankten Patienten waren 3 Personen aufgrund der schlechten FDG-Aufnahme im PET nicht beurteilbar. Zwei dieser drei eingeschränkt beurteilbaren Personen wurden einer postoperativen Kontroll-PET unterzogen und lediglich die postoperative PET-Nachuntersuchung war nicht verwertbar.

Von den insgesamt 14 Untersuchungen waren 11, d.h. 78,6% verwertbar für eine Beurteilung bezüglich Uptake und Motilität bei der PET- 10 Patienten, d.h. 71,4% wurden einem Vergleich unterzogen bezüglich des Uptakes bei PET und Perfusions-SPECT (Patient Nummer 9 wurde aufgrund einer fehlenden SPECT-Untersuchung nur dem internen PET-Vergleich zwischen Uptake und Motilität unterzogen).

Bezüglich Uptake und Motilität bei der PET waren 9 von 11 konkordant, d.h. 81,8%.

Bezüglich Uptake in PET und SPECT waren 9 von 10 konkordant, 90%.

3.3 GESAMTKOLLEKTIV: VERGLEICH FDG-UPTAKE ZU MOTILITÄT IM PET

In der Gruppe des Hauptkollektivs ergaben sich 49 Patienten, wovon 46 Patienten hinsichtlich einer Motilitätsbewertung unterzogen wurden. Dies ergab somit – Nachsorge-Untersuchungen miteinbezogen – eine Gesamtzahl von 56 Ventrikeln, wovon 3 nicht ausreichend beurteilbar waren.

Bezüglich des Kriteriums der Myokardregion-Motilität wurde in 4 unterschiedliche Qualitäten unterteilt.

3.3.1 Motilität der Regionen

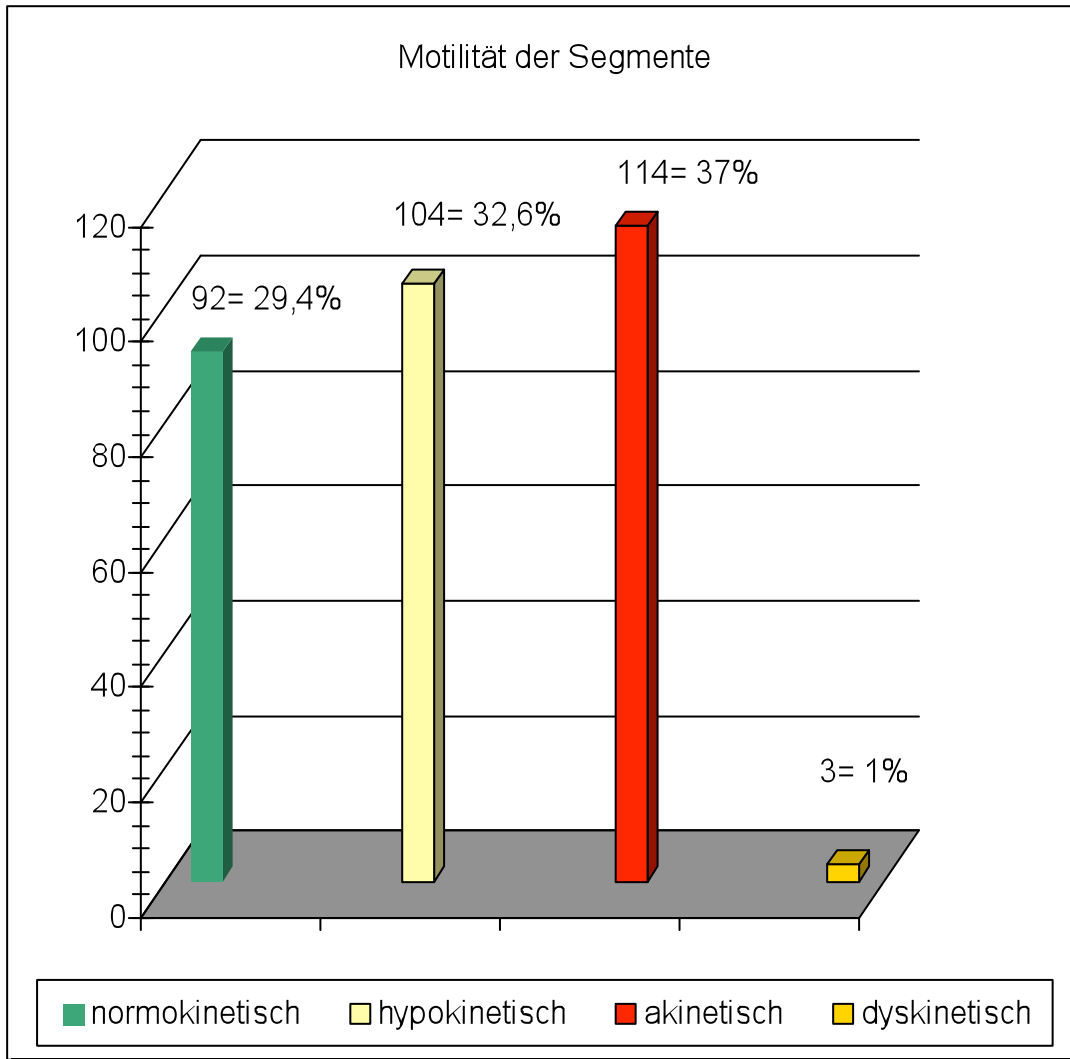


Abbildung 18 Die 4 verschiedenen Motilitätsqualitäten und ihre jeweilige Anzahl

3.3.2 Regionale Motilität und lokale FDG-Belegung

Der durchschnittliche FDG-Uptake im Bereich der als normokinetisch eingestuften Myokardregionen gemessen am auf 100% normierten Maximum lag bei $75,4 \pm 7,5\%$.

Die als hypokinetisch eingestuften Myokardregionen hatten einen als Schwellenwert definierten FDG-Uptake von $65,3\% \pm 10,5\%$.

Bei den als akinetisch und dyskinetisch bezeichneten Arealen ergab sich ein eingeschränkter FDG-Uptake von $35,9 \pm 15,2\%$ gemessen am auf 100% normierten Maximum.

3.3.3 Aufteilung der Regionen:

Die Aufteilung der bezüglich Uptake und Motilität beurteilten Myokardregionen stellt sich in der Anzahl und prozentual wie folgt dar:

ERGEBNISSE

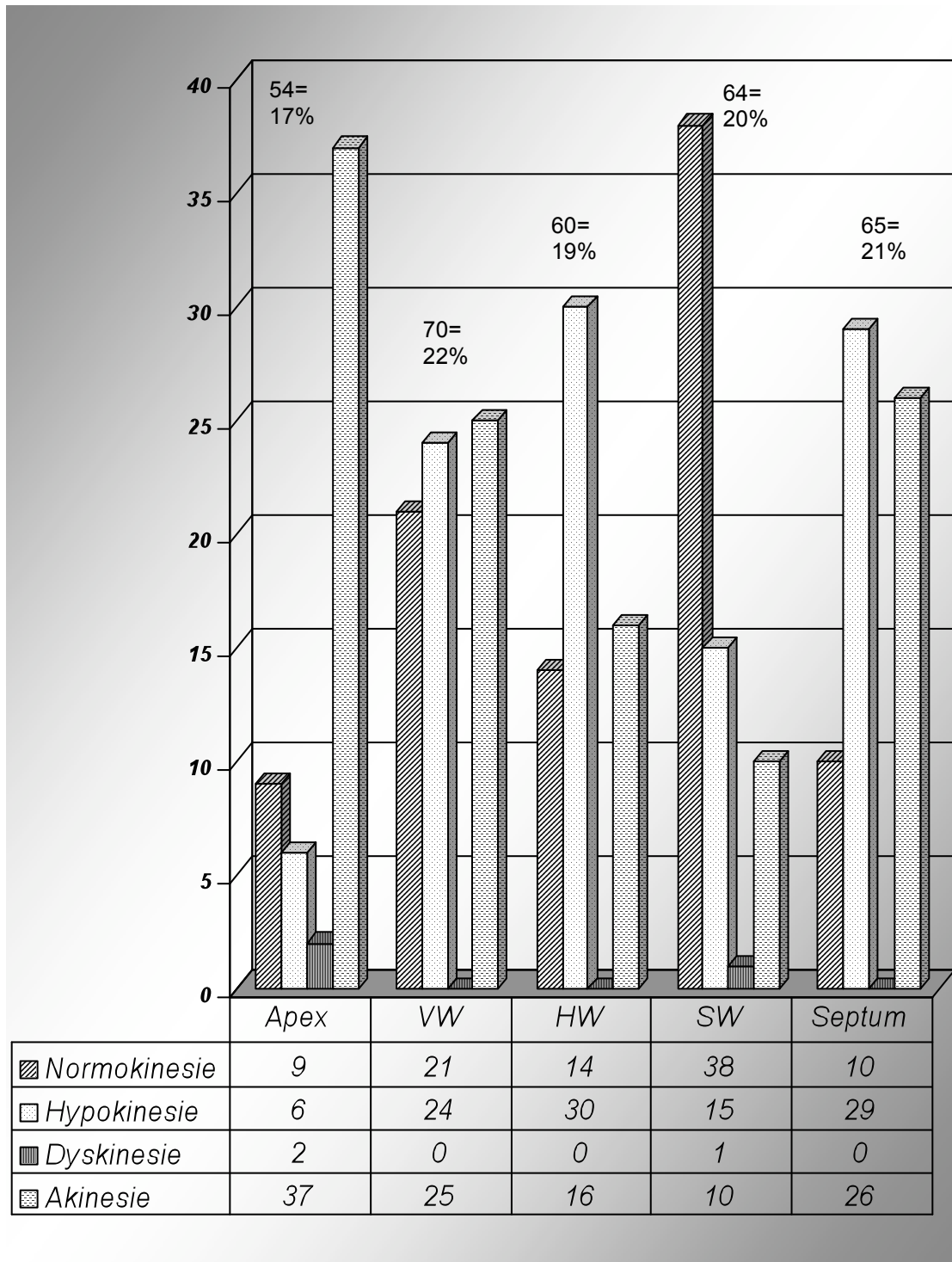


Abbildung 19 Verteilung der Regionen unter Auflistung ihrer Motilitäten

Normokinetische Myokardregionen:

Von den als normokinetisch beurteilten Myokardregionen lokalisierten sich in:

- Seitenwand 38 (12%)
- Vorderwand 21 (7%)
- Hinterwand 14 (4%)
- Apex 9 (3%)
- Septum 10 (3%)

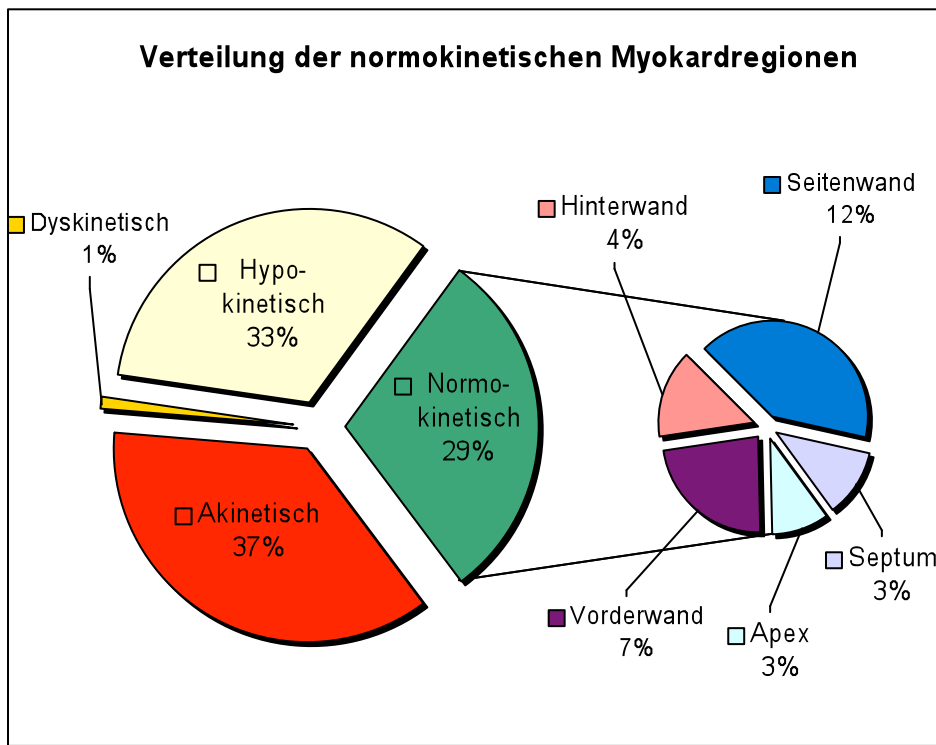


Abbildung 20 Verteilung der normokinetischen Myokardregionen

Hypokinetische Myokardregionen:

Von den als hypokinetisch beurteilten Myokardregionen lokalisierten sich in:

- Hinterwand 30 (10%)
- Septum 29 (9%)
- Vorderwand 24 (8%)
- Seitenwand 15 (5%)
- Apex 6 (2%)

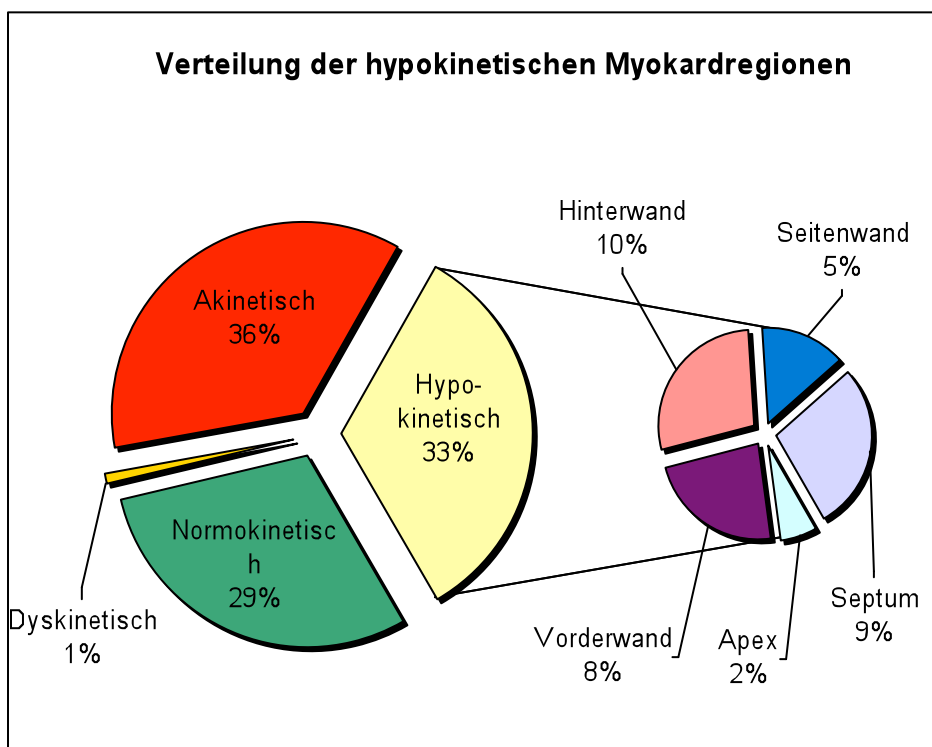


Abbildung 21 Verteilung der hypokinetischen Myokardregionen

Dyskinetische Myokardregionen:

Von den als dyskinetisch beurteilten Myokardregionen lokalisierten sich in:

- Apex 2 (0,6%)
- Septum 0 (0%)
- Vorderwand 0 (0%)
- Hinterwand 0 (0%)
- Seitenwand 1 (0,3%)

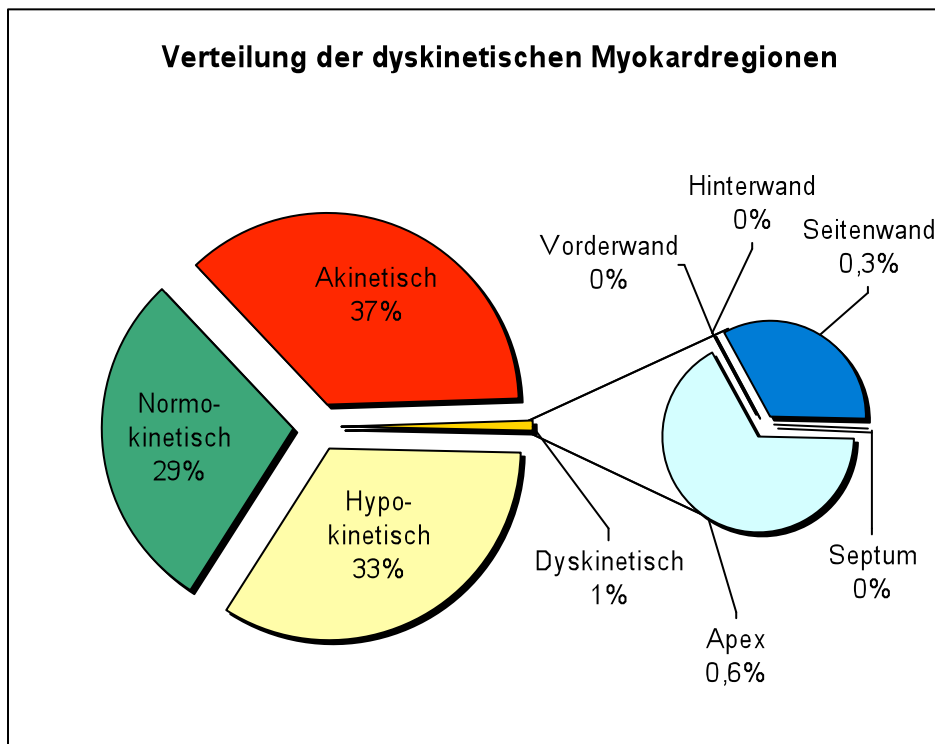


Abbildung 22 Verteilung der dyskinetischen Myokardregionen

Akinetische Myokardregionen:

Von den als akinetisch beurteilten Myokardregionen lokalisierten sich in:

- Apex 37 (12%)
- Septum 26 (8%)
- Vorderwand 25 (8%)
- Hinterwand 16 (5%)
- Seitenwand 10 (4%)

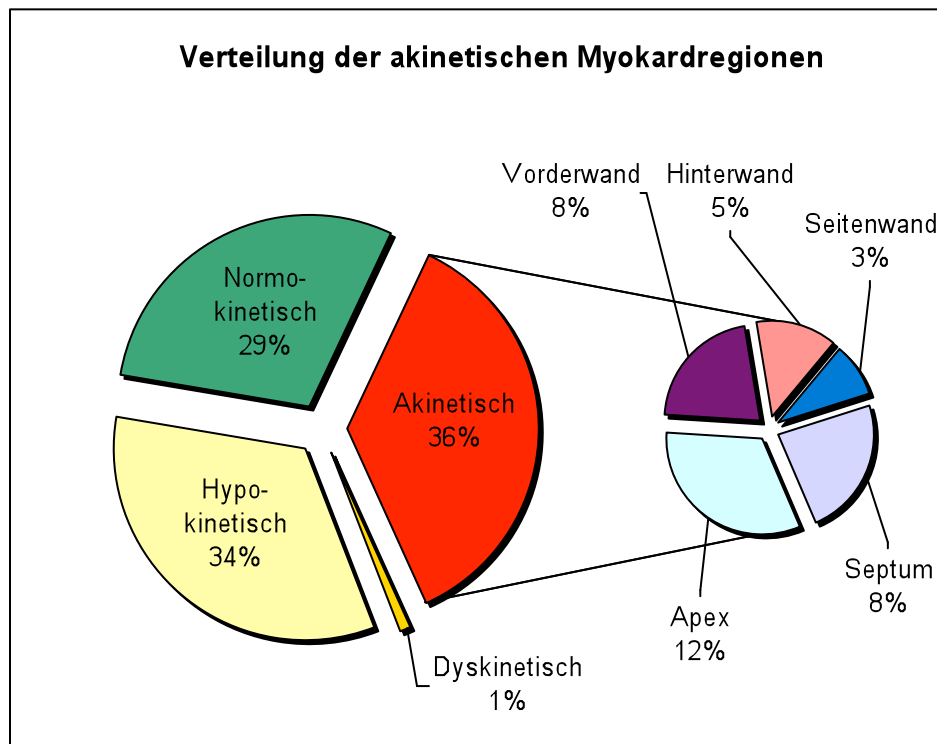


Abbildung 23 Verteilung der akinetischen Myokardregionen

3.3.4 Gesamtkollektiv: Diskrepante Motilitätsbefunde unter Berücksichtigung der Zusatzinformation aus der Perfusions-SPECT

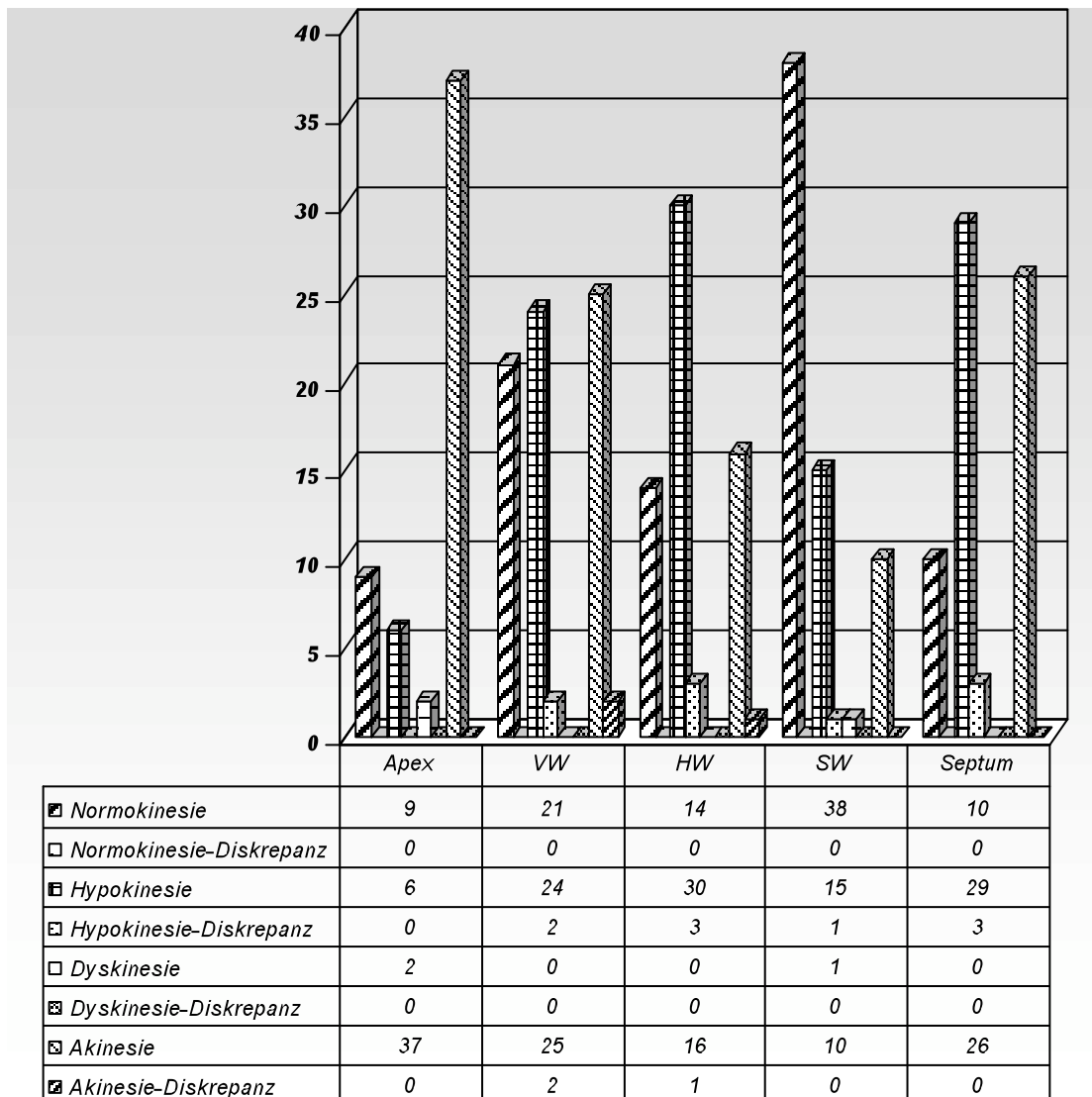


Abbildung 24 Aufteilung der Regionen in ihre Motilitätskriterien und bestehende diskrepante Befunde

3.3.5 Gesamtkollektiv: Diskrepante Motilitätsbefunde im Vergleich zum FDG-Uptake bei der PET.

Myokard-Region	Akinesie	Hypo-Kinesie	Dys-kinesie	Normo-kinesie
Apex	/	/	/	/
Vorderwand	2 (+/-)	2 (+)	/	/
Seitenwand	/	1 (+)	/	/
Hinterwand	1 (+/-)	3 (+)	/	/
Septum	/	3 (+)	/	/
Gesamt	3	9	0	0

Tabelle 5

In Klammern: Der in der entsprechenden Myokardregion bestehende Uptake

Im Gesamtkollektiv zeigten- wie in der obigen Tabelle ersichtlich- insgesamt **12** (3,8%) Myokardregionen Diskrepanzen bezüglich FDG-Uptake und Motilität im PET.

Bei allen 9 (2,9%) hypokinetischen Arealen war der beurteilte Uptake für normwertig befunden worden.

Bei den 3 (1%) akinetischen Arealen war der beurteilte Uptake vermindert, jedoch für eindeutig die Myokardvitalität belegend eingestuft worden.

Im Bereich der dys- bzw. normokinetischen Myokardareale gab es keinerlei Diskrepanz zwischen Uptake und Motilität.

3.3.6 Gesamtkollektiv: Diskrepante Motilitätsbefunde im Vergleich zu SPECT Uptake

Von den 12, im Bezug auf FDG-Uptake und PET-Motilität, *diskrepanten* Regionen ergab sich, unter Hinzuziehung der Beurteilung des TI-CI bzw. Tc- Mibi/- Tetrofosmin-Uptakes in der entsprechenden Myokardregion mittels SPECT- und damit im Sinne eines zusätzlichen Gradmessers der zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehenden regionalen Perfusion- eine relevante Zusatzinformation.

Die folgende Tabelle listet die diskrepanten Befunde auf, nach der Nummer des Patienten, der entsprechenden Myokardregion, der beurteilten Motilität in dieser Region, dem Uptake in PET und SPECT und den jeweiligen als konkordant bzw. diskordant beurteilten Ergebnissen.

ERGEBNISSE

Pat.- Nr.	Region	Motilität	Uptake		Vergleich			
			FDG- PET	Perfusions -SPECT	M F	F P	M P	
11	SW	+/-	+/-	-	k 1	d 1	d 1	1. Unters.
	SW	+/-	+/-	+/-	k 2	k 2	k 2	2. Unters.
12	HW mittl.	+/-	+/-	-	k	d	d	
	HW	+	+	-	k	d	d	
25	VW	+/-	+	+/-	d	d	k	
	HW	+/-	+	+/-	d	d	k	
	Septum	+/-	+	+/-	d	d	k	
29	HW	+/-	+	+	d	k	d	
	Septum	+/-	+	+	d	k	d	
34	VW	--	+/-	+/-	d 1	k 1	d 1	1. Unters.
	VW	--	+/-	+/-	d 2	k 2	d 2	2. Unters.
35	Septum	+/-	+	+	d	k	d	
36	VW bas.	+/-	+/-	-	k 1	d 1	d 1	1. Unters.
	VW bas.	+/-	+/-	+/-	k 2	k 2	k 2	2. Unters.
40	HW	--	+/-	-	d 1	d 1	k 1	1. Unters.
	HW	+/-	+/-	+/-	k 2	k 2	k 2	2. Unters.
	SW	+/-	+	+/-	d 1	d 1	k 1	1. Unters.
	SW	+	+	+	k 2	k 2	k 2	2. Unters.
41	VW	+/-	+	+	d 1	k 1	d 1	1. Unters.
	VW	+	+	+	k 2	k 2	k 2	2. Unters.
43	HW	+/-	+	-	d 1	d 1	d 1	1. Unters.
	HW	+	+	+	k 2	k 2	k 2	2. Unters.

Tabelle 6 Diskrepante Befunde- Vergleich Motilität/Uptake (PET/SPECT)

F = FDG-Uptake; P = Perfusions-SPECT; M = FDG-Motilität;
d= Diskrepanz; k= Konkordanz

3.4 VITALITÄTSBEURTEILUNG MITTELS FDG-PET UND PERFUSIONS-SPECT BEI ERFOLGTER OPERATIVER REVASKULARISATION

Bei insgesamt 10 Patienten konnten zeitnahe, vergleichende Folgeuntersuchungen mittels PET und SPECT durchgeführt werden. Bei den Patienten 11, 30, 34, 36, 37, 39, 40, 41, 43 und 49 wurden nach durchgeführten operativer Revaskularisation im Sinne einer Verlaufskontrolle vergleichende Untersuchungen durchgeführt. Anhand der OP-Protokolle und den Protokollen der Koronarangiographie wurden die Perfusionsverhältnisse und revaskularisierten Areale bestimmt.

Präoperativ ergab sich somit die Anzahl von 61 Regionen, die nach den Kriterien des Uptakes und Motilität bei der PET im Vergleich mit der SPECT, unter Hinzuziehung zusätzlicher Untersuchungsmethoden wie Echokardiographie und Koronarangiographie, beurteilt wurden. Postoperativ konnten insgesamt 6 Regionen aufgrund schlechter Bildqualität nicht ausgewertet werden.

3.5 UPTAKE BEI DER FDG-PET UND ANTEIL DER MOTILITÄT

In den jeweiligen Regionen zeigte sich, dass der Anteil der normokinetischen Regionen einen FDG-Belegungsanteil von 78% hatte, gemessen am jeweiligen Maximal-Uptake der betreffenden Region. Der gemessene minimale FDG-Uptake lag bei 54%. Es wurden im Bereich der normokinetischen Regionen keine Belegungswerte unter 50% gefunden.

Der Anteil der als hypokinetisch eingestuftes Myokardregionen hatte einen durchschnittlichen FDG-Uptake von 62%, wobei der minimale Uptake in der Region bemessen wurde mit 40%. Im Bereich der hypokinetischen Regionen hatten 20% Belegungswerte unter 50%.

Der Anteil der als akinetisch eingestuftes Myokardregionen hatte einen durchschnittlichen FDG-Uptake von 34%, wobei der minimale Uptake in der Region bemessen wurde mit 0%. Der maximal beurteilte Uptake-Wert lag bei 65%. Im Bereich der akinetischen Regionen hatten 26% Belegungswerte unter 50%.

Der präoperativ ermittelte FDG-Uptake ergab einen Schnitt von 49%. Die postoperativ durchgeführte Kontroll-Untersuchung zeigte einen durchschnittlichen Uptake-Wert von 53%.

3.6 MOTILITÄT BEI DER FDG-PET UND DEREN ÄNDERUNG UNTER DOBUTAMINSTIMULATION

Bei insgesamt 24 Patienten des Kollektivs wurde eine Dobutaminstimulation in der PET-Untersuchung durchgeführt und deren Auswirkungen in der Auswertung erwähnt.

1. Patient 18: minimale Besserung des Septum
2. Patient 22: postero-basal geringe Wirkung
3. Patient 23: Abbruch wegen Bigeminus
4. Patient 25: keine eindeutige Reaktion
5. Patient 26: keine Reaktion
6. Patient 27: keine Änderungen
7. Patient 28: keine Besserung
8. Patient 29: signifikante Besserung
9. Patient 30: Kontraktilität besser
10. Patient 31: Bigeminus; HW diskret besser bei insgesamt besserer Bildqualität
11. Patient 32: keine Änderungen
12. Patient 33: Besserung
13. Patient 34: keine Änderungen
14. Patient 35: diskret besser
15. Patient 36: keine Änderungen
16. Patient 38: keine Änderungen
17. Patient 39: gebesserte Motilität

18. Patient 40: Motilität 2. PET besser (nach OP); 1. PET keine Änderungen
19. Patient 41: etwas besser
20. Patient 42: keine Änderungen
21. Patient 43: keine Änderungen
22. Patient 45: keine Änderungen
23. Patient 47: keine Änderungen
24. Patient 48: keine Änderungen

Bei 5 von 24 Patienten zeigte sich unter Dobutaminstimulation eine nennenswerte Besserung der Motilität.

Es waren dies die Patienten:

29, 30, 33, 39 und 40.

Bei einem Patienten musste wegen eines entstandenen Bigeminus abgebrochen werden.

Bei 5 von 24 Patienten zeigte sich unter Dobutaminstimulation eine minimale/geringe/etwas/2xdiskrete Besserung.

Es waren dies die Patienten:

18, 22, 31, 35 und 41.

Insgesamt ergab sich bei 10 von 24 Patienten unter Dobutaminstimulation eine leichte oder klare Besserung.

3.7 MOTILITÄT BEI DER FDG-PET PRÄ- UND POSTOPERATIV

Bei den präoperativ durchgeführten Untersuchungen ergaben sich 15 von 61 Regionen mit einer als normokinetisch eingestuften Motilität (25%). Hypokinetische Areale zeigten einen Anteil von 24 von 61 Regionen (39%). Der Anteil der akinetischen Regionen ergab einen Anteil von 22 von 61 Regionen (36%). Bei der Gruppe der operativ revaskularisierten Patienten ergaben sich keine dyskinetischen Areale, sowohl prä-, als auch postoperativ.

Postoperativ zeigten sich, abzüglich der 6 nicht auswertbaren Regionen, 17 von 55 Regionen normokinetisch (31%). Hypokinetisch bewegten sich 19 von 55 Regionen (35%). Akinetisch zeigten sich 19 Regionen von 55 (35%).

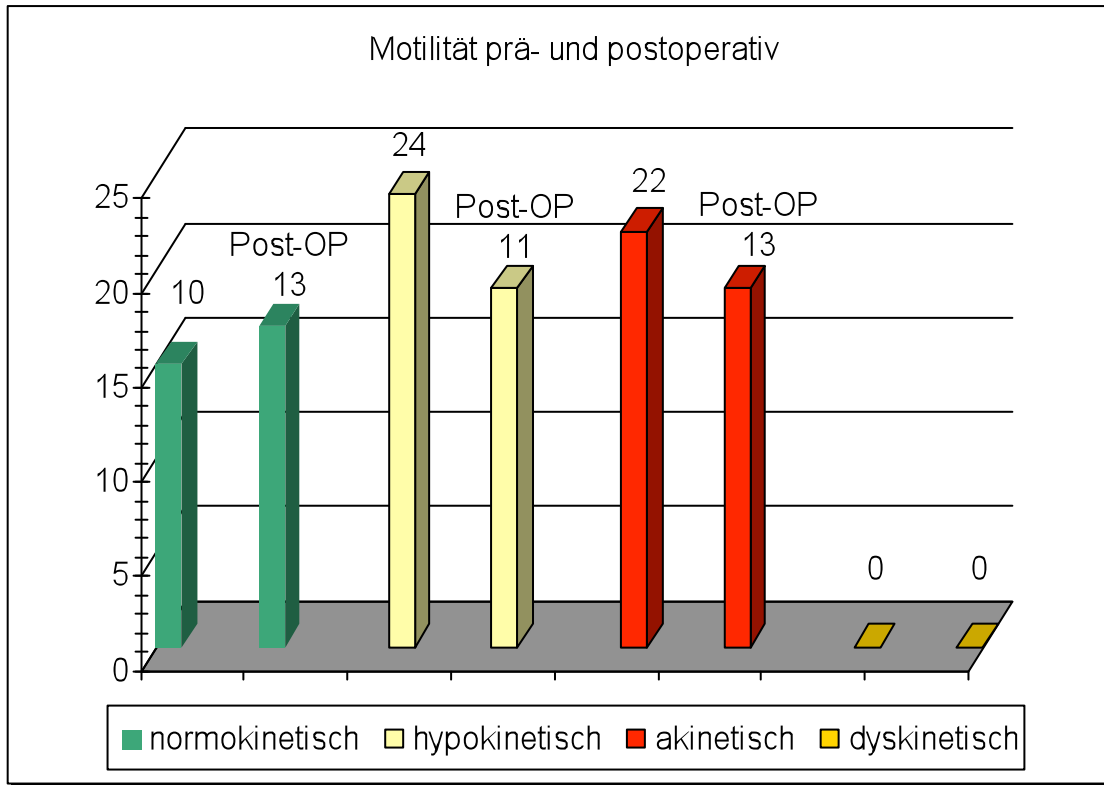


Abbildung 25 Motilität der Regionen prä- und postoperativ

3.7.1 Vergleiche zwischen Uptake bei FDG-PET und Perfusions-SPECT sowie FDG-PET-Motilität

In der Gruppe der operativ revaskularisierten und mittels Folgeuntersuchung begutachteten Personen ergaben sich bei 4 Patienten konkordante Untersuchungsbefunde bezüglich FDG-Uptake/Motilität und SPECT-Uptake. Die mittels SPECT untersuchte Perfusion und die bei der PET beurteilte Motilität

ERGEBNISSE

und FDG-Aufnahme verhielten sich demnach einander entsprechend gleichsinnig. (Patienten 30, 37, 39, 49).

Folgende Tabelle listet diskrepante Befunde bei 6 operativ revaskularisierten Patienten auf.

Pat.- Nr.	Region	Motilität	Uptake		Vergleich			
			FDG- PET	Perfusions- SPECT	A	B	C	
11	SW	+/-	+/-	-	k 1	d 1	d 1	1. Unters.
	SW	+/-	+/-	+/-	k 2	k 2	k 2	2. Unters.
34	VW	--	+/-	+/-	d 1	k 1	d 1	1. Unters.
	VW	--	+/-	+/-	d 2	k 2	d 2	2. Unters.
36	VW bas.	+/-	+/-	-	k 1	d 1	d 1	1. Unters.
	VW bas.	+/-	+/-	+/-	k 2	k 2	k 2	2. Unters.
40	HW	--	+/-	-	d 1	d 1	k 1	1. Unters.
	HW	+/-	+/-	+/-	k 2	k 2	k 2	2. Unters.
	SW	+/-	+	+/-	d 1	d 1	k 1	1. Unters.
	SW	+	+	+	k 2	k 2	k 2	2. Unters.
41	VW	+/-	+	+	d 1	k 1	d 1	1. Unters.
	VW	+	+	+	k 2	k 2	k 2	2. Unters.
43	HW	+/-	+	-	d 1	d 1	d 1	1. Unters.
	HW	+	+	+	k 2	k 2	k 2	2. Unters.

Tabelle 7 Diskrepante Befunde- Vergleich Motilität/Uptake (PET/SPECT) prä- und post-OP

Legende zu Tabelle 7 siehe Tabelle 6

Bei 6 Patienten, wie in Tabelle 7 aufgeführt, zeigten sich im Vergleich zwischen präoperativ und der folgend durchgeführten Verlaufskontrolle Diskrepanzen bezüglich Uptake und Motilität bei der FDG-PET und/oder Diskrepanzen bezüglich FDG-Uptake/Motilität im Vergleich zum SPECT-Uptake.

3.7.2 Änderungen der Motilität bei der FDG-PET prä- und postoperativ

In der Gruppe der Patienten bei denen präoperativ und der folgend durchgeführten Verlaufskontrolle Diskrepanzen bezüglich Uptake und Motilität bei der FDG-PET und/oder Diskrepanzen bezüglich FDG-Uptake/Motilität im Vergleich zum Perfusions-SPECT-Uptake auftraten ergaben sich folgende Änderungen.

Bei 3 Patienten ergab sich im Bezug auf die Motilität prä- und postoperativ kein Unterschied bzw. kein Zuwachs an myokardialer Motilität der betroffenen Regionen. (Patienten 11, 34, 36).

Bei 2 dieser 3 Patienten bestand weiterhin eine Hypokinesie in den betroffenen Arealen. (Patienten 11, 36).

Bei einem Patienten bestand weiterhin eine Akinesie in den betroffenen Arealen. (Patient 34).

3 Patienten zeigten eine Verbesserung der Motilität in der postoperativen Folgeuntersuchung. Den betroffenen Arealen, bei denen sich präoperativ eine Hypokinesie aufzeigte, konnte in der Folgeuntersuchung eine Normokinesie bescheinigt werden. (Patienten 40, 41, 43).

Bei einem Patienten zeigte sich eine Verbesserung der Motilität dahingehend, dass die betroffene, zunächst als akinetisch beurteilte Region, in der Folgeuntersuchung als nur noch hypokinetisch eingestuft werden konnte. (Patient 40).

In der Gruppe der 4 Patienten bei denen präoperativ und der folgend durchgeführten Verlaufskontrolle keine Diskrepanzen bezüglich Uptake und Motilität bei der FDG-PET und/oder Diskrepanzen bezüglich FDG-Uptake/Motilität im Vergleich zum Perfusions-SPECT-Uptake auftraten ergaben sich keine Änderungen. (Patienten 30, 37, 39, 49).

3.7.3 Änderungen des Uptakes bei der Perfusions-SPECT prä- und postoperativ

In der Gruppe der Patienten bei denen präoperativ und der folgend durchgeführten Verlaufskontrolle Diskrepanzen bezüglich Uptake und Motilität bei der FDG-PET und/oder Diskrepanzen bezüglich FDG-Uptake/Motilität im Vergleich zum Perfusions-SPECT-Uptake auftraten ergaben sich folgende Änderungen.

Eine präoperativ als eingeschränkt eingestufte Perfusion in der jeweils betroffenen Region konnte bei einem Patienten in

den Folgeuntersuchungen als uneingeschränkt beurteilt werden. (Patient 40).

Eine präoperativ als fehlend eingestufte Perfusion in der jeweils betroffenen Region konnte bei 4 Patienten in den Folgeuntersuchungen als nur noch eingeschränkt beurteilt werden. (Patienten 11, 36, 40, 43).

Eine präoperativ als fehlend eingestufte Perfusion in der jeweils betroffenen Region konnte bei einem Patienten in den Folgeuntersuchungen als uneingeschränkt beurteilt werden. (Patient 43).

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich bis auf Patient 34 in der Patientengruppe bei der Verlaufskontrolle eine *signifikante Veränderung* der Untersuchungsergebnisse mit weitestgehender, konkordanter Normalisierung aufzeigte. Bei Patient 34 bestand weiterhin die Diskordanz einer fehlenden Vorderwandmotilität mit nur leicht vermindertem Uptake sowohl im PET als auch bei der Perfusions-SPECT.

3.8 STUNNING UND HIBERNATING

Durch die kombinierte, regionale Untersuchung der Motilität und des Metabolismus im Vergleich zur regionalen Perfusion konnten im Patientenkollektiv insgesamt 6 Patienten selektiert werden, die die in der Einleitung bereits erläuterten Kriterien eines Stunning bzw. Hibernating erfüllten.

Im Gesamtkollektiv ergaben sich insgesamt 3 Patienten, bei denen sich ein diskrepanter Befund vom Typ eines Stunning mit normalem Glukose-Stoffwechsel und normaler Perfusion bei verminderter Funktion ergab.

Pat.- Nr.	Region	Motilität	Uptake		Vergleich			
			FDG- PET	Perfusions -SPECT	M F	F P	M P	
29	HW	+/-	+	+	d	k	d	
	Septum	+/-	+	+	d	k	d	
	VW	--	+/-	+/-	d 2	k 2	d 2	2. Unters.
35	Septum	+/-	+	+	d	k	d	
	VW bas.	+/-	+/-	+/-	k 2	k 2	k 2	2. Unters.
41	VW	+/-	+	+	d 1	k 1	d 1	1. Unters.
	VW	+	+	+	k 2	k 2	k 2	2. Unters.

Tabelle 8 STUNNING= Diskrepante Befunde- Vergleich Motilität/Uptake (PET/SPECT)

F = FDG-Uptake; P = Perfusions-SPECT; M = FDG-Motilität;
d= Diskrepanz; k= Konkordanz

ERGEBNISSE

Im Gesamtkollektiv ergaben sich insgesamt 3 Patienten, bei denen sich ein diskrepanter Befund vom Typ eines Hibernating mit erhaltenem Glukose-Stoffwechsel und eingeschränkter Perfusion bei verminderter Funktion ergab.

Pat.- Nr.	Region	Motilität	Uptake		Vergleich			
			FDG- PET	Perfusions- SPECT	M F	F P	M P	
25	VW	+/-	+	+/-	d	d	k	
	HW	+/-	+	+/-	d	d	k	
	Septum	+/-	+	+/-	d	d	k	
40	HW	--	+/-	-	d 1	d 1	k 1	1. Unters.
	HW	+/-	+/-	+/-	k 2	k 2	k 2	2. Unters.
	SW	+/-	+	+/-	d 1	d 1	k 1	1. Unters.
	SW	+	+	+	k 2	k 2	k 2	2. Unters.
43	HW	+/-	+	-	d 1	d 1	d 1	1. Unters.
	HW	+	+	+	k 2	k 2	k 2	2. Unters.

Tabelle 9 HIBERNATING= Diskrepante Befunde- Vergleich Motilität/Uptake (PET/SPECT)

F = FDG-Uptake; P = Perfusions-SPECT; M = FDG-Motilität;
d= Diskrepanz; k= Konkordanz

4 Diskussion

4.1 EINSCHRÄNKUNGEN DER ZUGRUNDE LIEGENDEN ARBEIT

Die dieser Arbeit zugrunde liegende regionale Bewertung der einzelnen Myokardabschnitte erfolgte subjektiv quantitativ. Die genaue Untersuchung der Uptake-Quantifizierung mit standardisierter feinerer Einteilung nach Segmenten war Gegenstand einer Dissertation von A. Franow (32).

Die Zahl der untersuchten Patienten dieser Studie ist zwar niedrig und liefern oft nur Anhaltspunkte, doch erlauben die wenigen Kontrollen in diesen Fällen, nach erfolgter Revaskularisation, Aussagen mit beweisendem Charakter. Allerdings existieren nicht von allen operativ revaskularisierten Patienten vergleichende prä- und postoperative Vergleichs-Untersuchungen.

4.2 MOTILITÄTS- UND VITALITÄTSANALYSE.

Im täglichen klinischen Gebrauch wird die Kontraktion und Wanddickenzunahme hauptsächlich in der 2-dimensionalen Echokardiographie oder biplanen Cine-Ventrikulographie untersucht. Die Ventrikelfunktion ist Indikator von normaler oder eingeschränkter regionaler Funktion, die jedoch in der Echokardiographie oder Cine-Ventrikulographie keinen Anhalt geben kann, ob es sich bei minderkontraktilen Regionen des Myokards nicht doch noch um vitales Gewebe handelt. Die PET war eine der ersten Möglichkeiten, die zeigen konnte, dass akinetische Myokardregionen vitales Gewebe enthalten können (82).

Die 18-Fluor-Desoxyglukose (^{18}F -FDG)-Positronenemissions-Tomographie ist ein funktionsmorphologisches Verfahren zur in vivo Schnittbilddarstellung der regionalen, quantitativen Verteilung der verwendeten 18-Fluor-Desoxyglukose und vermittelt Informationen bezüglich des regionalen Glukosemetabolismus, sowie der Durchblutung und ermöglicht somit die Einschätzung von vitalem Gewebe.

Zentrale Aufgabe und Möglichkeit, ist es noch vitales aber minderperfundiertes Myokardgewebe mit erhaltenem ^{18}F -FDG-Metabolismus und eingeschränkter regionaler Motilität („Hibernating myocardium“) zu detektieren und einer Revaskularisation zuzuführen. Der Zusammenhang zwischen erhaltenem Glukosestoffwechsel und einer Revaskularisation akinetischer Myokardareale konnte in verschiedenen Studien

nachgewiesen werden (s. auch Kapitel „¹⁸F-FDG-PET als Goldstandard der Vitalität“) (17;57;85;86). Eine nach Revaskularisation folgende Verbesserung der myokardialen Funktion konnte in verschiedenen Studien aufgezeigt werden (57;89). (s. auch Kapitel „¹⁸F-FDG-PET und Messung der Gewebevitalität“ und „¹⁸F-FDG-PET als Goldstandard der Vitalität“)

Der Vergleich von ¹⁸F-FDG-PET-Untersuchungen mit den Daten aus anderen visuellen Verfahren wie Cine-Ventrikulographie, Echokardiographie und Kernspintomographie ist oft schwierig. Um zusätzlich zum metabolischen Status weitere Informationen bezüglich des funktionellen Status, wie der kontraktile Funktion, zu erhalten wurden Fourier-basierte, EKG-getriggerte, regionale PET-Motilitätsanalysen mit eingezeichneten Iso-Kontur-Linien durchgeführt. Im Vergleich mit single-photonen-emissions-computer-tomographisch (SPECT) untersuchten Herzen, sowie zusätzlicher Referenzmethoden bezüglich des Kriteriums Perfusion und Motilität wurden Informationen verwertet, die mittels Koronarangiographie (Angiographie, Lävokardiographie) und Echokardiographie gewonnen wurden.

Die gewonnenen Ergebnisse konnten zeigen, dass verlässliche Aussagen über Ausmaß und Schädigung in der jeweiligen untersuchten Myokardregion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung möglich waren. Durch die kombinierte regionale Information von Metabolismus und Motilität konnten die Patienten mit „Stunning“ und „Hibernating“ selektiert werden.

4.3 FOURIER-GLÄTTUNG

Die Fourier-Transformation (FT) ist ein wichtiges mathematisches Recheninstrument. Ihre Bedeutung liegt einmal darin, dass sich mit ihrer Hilfe Faltungs- und Filteroperationen, erleichtern lassen. Für die numerische Praxis ist dabei vor allem der Algorithmus der "Schnellen" Fourier-Transformation wichtig, durch den bei vielen Problemen tatsächlich Größenordnungen an Rechenzeit eingespart werden können. Es gehen bei der Transformation in den Fourier-Raum Faltung und Filteroperationen in Multiplikationen über.

Aus der EKG-getriggerten PET-Untersuchung ergibt sich ein vierdimensionaler Datenset mit den tomographischen Koordinaten x , y , z = 35 Schnittebenen und 16 Zeitfenstern (=Time Bins). Durch die Fourier-Analyse werden alle Aktivitätskurven jedes tomographischen Pixels zerlegt in Wellen mit Frequenzen von 0-8 Zyklen. Behält man nun die Frequenzen von 0-2, so erhält man eine Glättung der Kurven für jedes Pixel.

Die Frequenz 0 ist dabei der zeitliche Mittelwert bzw. die zeitliche Summe und entspricht damit den ungetriggerten Daten und hat somit eine gute statistische Qualität. Die statistische Qualität der Frequenz „1“ wird durch eine klassische 1-2-1-Glättung in alle 3 Raumkoordinaten verbessert. Die Frequenz „2“ wird in dieser Weise zweimal räumlich geglättet. Werden nun die Daten der Frequenzen 0-2 wieder übereinander gelagert, tragen die geglätteten Frequenzen 1 und 2 wenig zum statistischen

DISKUSSION

Rauschen bei. Das getriggerte Datenset hat nach der frequenzabhängigen Glättung eine statistische Qualität vergleichbar dem ungetriggerten Datenset.

4.4 DIAGNOSE BEI PATIENTEN MIT KHK MITTELS PET

4.4.1 Prinzipielle Unterschiede zwischen PET und SPECT

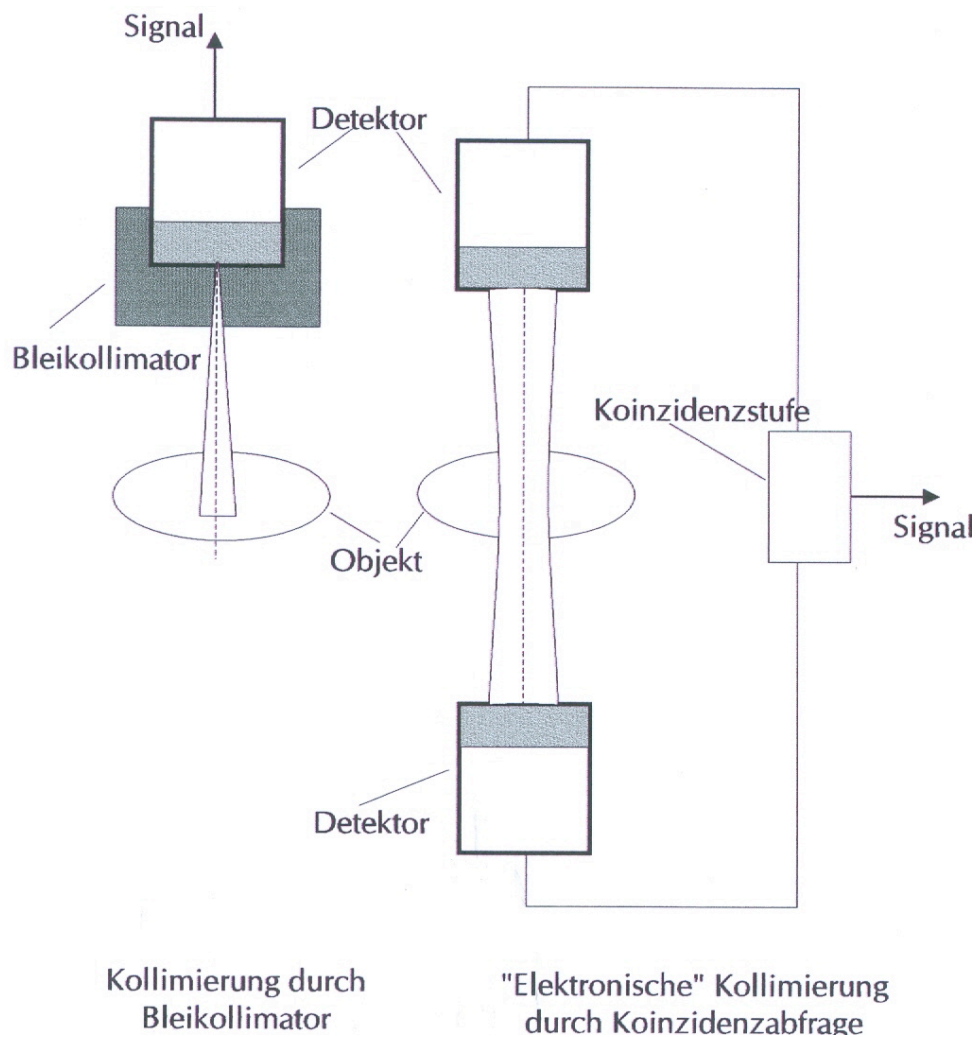


Abbildung 26 Unterschiede der Kollimationstechnik bei der SPECT (links) und bei der PET (rechts).

Kollimationstechnik

Die Abbildung 26 verdeutlicht die prinzipiellen Unterschiede, der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Techniken:

Bei Gammastrahlern besteht die Notwendigkeit von Bleikollimatoren mit einem resultierenden Projektionsstrahl in Form eines sich nach unten öffnenden Kegels und als Folge eine abstandsabhängige räumliche Auflösung. Die insgesamt geringe Ausbeute wird durch das Prinzip des Vielloch-Kollimators weitgehend unabhängig vom Abstand. Effekte der Strahlungsschwächung im Patienten werden bei Vollkreisrotationen durch die Mittelung gegenüberliegender Sichten vor der Rekonstruktion abgemildert.

Bei Positronenstrahlern hat man eine „elektronische“ Kollimierung durch gegenüber stehende Detektoren und Koinzidenzabfrage und damit einen Projektionsstrahl etwa konstanten Durchmessers sowie eine höhere Ausbeute, die längs des Projektionsstrahls konstant ist. Die höhere Ausbeute ergibt sich aus der Ringdetektoranordnung mit vielen unabhängigen kleinen Gamma-Kameras, die innerhalb der tomographischen Ebene immer für alle Richtungen offen sind und nicht nur für eine Richtung, die sich aus der momentanen Position des Kamerakopfes ergibt.

Die Strahlungsschwächung lässt sich bei der PET durch eine Schwächungsmessung korrigieren, weil beide γ -Strahlen einer Koinzidenzlinie zusammen immer der Schwächung des gesamten Weges im Patienten unterliegen, und die Schwächung

durch diesen gesamten Weg sich mit einer äußeren Strahlungsquelle messen lässt (Transmissionsmessung).

Die Schwächung wird für jede Koinzidenzlinie errechnet als Verhältnis aus der Leermessung ohne Patient (Blank Scan) zur Messung mit dem Patienten (Transmission) und die Korrektur der Emissionsdaten erfolgt dann vor der Rekonstruktion (an den Emissions-Rohdaten) nach der Formel

$$((\text{Emission korr.}) = (\text{Emission unkorr.}) * \boxed{\text{X}})$$

Bei der SPECT haben sich Absorptionskorrekturen in der Routine noch nicht durchgesetzt, obwohl auch in Tübingen eine solche Möglichkeit über eine Transmissionsmessung besteht und obwohl in der Literatur ein Wandel in der Bewertung einer absorptionskorrigierten SPECT einzutreten beginnt: „The received wisdom for the past two decades has been that attenuation correction for PET is exact and easy to perform, whereas in SPET it is more difficult to measure attenuation and the correction is inexact. Today, this is not so (6).“

Ohne SPECT-Absorptionskorrektur können Artefakte auftreten vor allem im Bereich der Hinterwand, bei adipösen Patienten und bei Patientinnen mit großer Mamma. Versuche einer Absorptionskorrektur bringen andererseits neue Artefaktmöglichkeiten mit sich.

4.5 MYOKARDIALER METABOLISMUS

4.5.1 18-Fluor-Desoxyglukose (^{18}F -FDG).

Charakteristika

Ist Blutfluss und Sauerstoffversorgung ausreichend, sind beim nüchternen Patienten das Primärsubstrat Fettsäuren für die aerobe ATP-Produktion.

Kommt es nun zu einer Reduktion dieser Parameter stellt die Myokardzelle ihren Stoffwechselmechanismus um zu anaerober Produktion von ATP mittels Glykolyse.

Die ^{18}F -FDG wird mittels des gleichen sarkolemmalen Carriers in die Myokardzelle transportiert und dann durch das Enzym Hexokinase zu ^{18}F -FDG-6-Phosphat phosphoryliert, welches analog zur D-Glukose erfolgt. Die weiteren Reaktionen des Glukosestoffwechsels- Glykogensynthese und Glykolyse - sind jedoch wegen der fehlenden Hydroxygruppe am C₂-Atom der FDG blockiert. Ebenso erfolgt im normalen Herzmuskel die Dephosphorylierung von FDG-Phosphat relativ langsam. Deshalb akkumuliert ^{18}F -FDG-6-Phosphat im Herzmuskel proportional zur myokardialen Glukoseverstoffwechslung. Diese Eigenschaft, ebenso die kurze Halbwertszeit von 110 Minuten und gute Abbildungsqualität, macht die ^{18}F -FDG zu

einem geeigneten Tracer, um die Stoffwechselfvorgänge des Herzens zu demonstrieren. Obwohl die Messung des myokardialen „Uptakes“ von ^{18}F -FDG proportional ist zu der Gesamtrate von trans-sarkolemmalem Transport und durch Hexokinase-Phosphorylierung zirkulierender Glukose durch den Herzmuskel, gibt es über das weitere intrazelluläre Schicksal der Glukose keine näheren Information, die man anhand der Messungen des ^{18}F -FDG-Uptakes gewinnen könnte.

4.5.2 ^{18}F -FDG-PET und regionale Messung der Gewebefunktion im Vergleich zu Metabolismus

Die Unterteilung des Myokards in Regionen und gleichzeitig in unterschiedliche Zustände bezüglich der kontraktiven Funktion in der jeweiligen Region, in Abhängigkeit vom Stoffwechselzustand wurde dieser Arbeit zugrunde liegend durchgeführt.

Es wurden unterschiedliche Motilitätszustände wie Normo-, Hypo-, Dys-, und Akinesie bzgl. der ^{18}F -FDG-Belegung abgegrenzt. 313 Myokardregionen– bei jedem Patienten mindestens 5 Regionen (Bei 25 Patienten wurde eine Region als in sich unterteilt beurteilt, sofern sich die Region auf der gesamten Ausbreitung als nicht einheitlich innerhalb eines Untersuchungskriteriums darstellt)– wurden bezüglich ihres Uptakes im Vergleich zu der in dieser Region entsprechenden Motilität untersucht.

Yamagishi et al. (95) veröffentlichten eine Studie mit EKG-getriggelter Positronenemissionstomographie, bei der 53 Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt in Ruhe untersucht wurden. Es wurde die enddiastolische- und endsystolische Wanddicke mit der zugehörigen, regionalen ^{18}F -FDG-Belegung beurteilt. Der linke Ventrikel wurde bei dieser Studie in 10 Regionen eingeteilt und es konnten 480 Regionen in der PET beurteilt werden. Eine noch genauere Unterteilung des Myokards in 36 Segmente wurde in der Arbeit von A. Franow (32) durchgeführt, welche die Bewertung des FDG-Uptakes an einem sehr ähnlichen Patientenkollektiv speziell untersucht hat. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der aufgeführten Studien gute Übereinstimmung zwischen Metabolismus und Funktion in der getriggerten ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung. Und unter Hinzuziehen der Zusatzinformation aus der Perfusionsuntersuchung mittels SPECT lässt sich bei einer bestehenden Diskrepanz zwischen Metabolismus, Funktion und Perfusion die gesonderte Information eines Stunning oder Hibernating diagnostizieren.

4.5.3 ^{18}F -FDG-PET und Messung der Gewebektivität

Da sich eine Verschlechterung der mechanischen Herzfunktion in einer Veränderung des myokardialen Stoffwechsels äußert, wird diese Möglichkeit genutzt, um mit

den physiologischen Markern der PET Stoffwechselfvorgänge zu messen, die Aufschluss darüber geben können, ob es sich um bereits vernarbtes oder *noch vitales* Myokardgewebe handelt.

Die non-invasive Messung der exogenen Glukose-Verstoffwechselfung mittels ^{18}F -FDG birgt u.a. den Vorteil, dass dieses Stoffwechselfsubstrat auf dem gleichen Weg verstoffwechselft wird wie das natürliche Pendant. Wie oben aufgeführt, sind bei nüchternem Patienten unter ausreichender Substratversorgung Fettsäuren für die aerobe ATP-Produktion das Primärssubstrat. Unter ischämischen Bedingungen kommt es zu einer Verringerung der Oxidation von Fettsäuren, beschleunigtem Glykogenabbau und anaerober Produktion von ATP mittels Glykolyse (54).

Eine vorhandene Glukoseverstoffwechselfung stellt eine sichere Nachweismethode der erhaltenen Myokardvitalität sowohl im akut- wie auch im chronisch postischämischen Myokard dar. Die Verbindung mit der zusätzlichen Messung der Myokard-Perfusion ermöglicht in Regionen mit reduzierter bzw. fehlender Perfusion die Abgrenzung tatsächlich irreversibel avitalen Myokards gegenüber vitalem Myokard (61;80). Dieses Konzept des „Mismatch„ (=reduzierte bzw. fehlende Perfusion bei gleichzeitig noch normaler oder gesteigerter Glukoseverstoffwechselfung wie es in ischämischem Myokardgewebe der Fall ist) benutzten Marshal et al. (56) und zeigte bei Infarkt-Patienten einen vermehrten Glukoseverbrauch, was zwar geschädigtes, jedoch vitales Myokard anzeigte. Nekrose ging einher mit einer konkordanten Reduktion von Glukoseverbrauch und Perfusion (=„Match„). Tillisch et al. (89) beurteilten mittels FDG-PET die Vitalität bei

Patienten, um Vorhersagen treffen zu können bezüglich der positiven Auswirkungen einer Revaskularisation auf betroffene Myokardareale. Es zeigte sich, dass in Gebieten mit myokardialer Dysfunktion und erhaltenem Glukosestoffwechsel nach vollzogener Revaskularisation eine Verbesserung der Ejektionsfraktion und der systolischen Wanddickenzunahme eintrat- ganz im Gegensatz zu den Arealen mit fehlendem oder zu niedrigem Stoffwechsel (45). Die myokardiale Vitalität ist bei koronarer Herzkrankheit (KHK) mit ischämisch bedingter Einschränkung der Motilität, und damit der linksventrikulären Funktion, eine entscheidende Determinante für das Outcome nach interventionellen oder operativen Revaskularisationsmassnahmen.

4.5.4 ¹⁸F-FDG-PET und Einfluss unter Dobutamin

Einige Studien konnten zeigen, dass eine bestehende postischämische myokardiale Dysfunktion durch die Gabe von positiv inotropen Substanzen beeinflusst werden kann, so dass eine Verbesserung der kontraktilen Funktion u.a. in der Stressechokardiographie gemessen werden kann (30;69). Die Verwertung positiver Ergebnisse bzgl. einer Motilitäts-Verbesserung nach Dobutamingabe in der getriggerten ¹⁸F-FDG-PET-Untersuchung könnte, das belegen auch einige Studien, zu einer verbesserten Prädiktion bzgl. einer möglichen

Motilitätsverbesserung nach erfolgter Revaskularisation führen (95).

Bei dem dieser Arbeit zugrunde liegenden Patientenkollektiv wurde bei 24 Patienten, soweit es das kardiale Risiko einer adrenergen Stimulation zuließ, eine Dobutaminstimulation durchgeführt.

Insgesamt ergab sich bei 10 Patienten eine sichtbare Verbesserung der Motilität. Eine genauere Evaluation im Bezug auf eine Verbesserung der Motilität unter Dobutamingabe, in Abhängigkeit vom Tracer-Uptake wurde in dieser Studie jedoch nicht durchgeführt.

Eine genaue Untersuchung der Uptake-Quantifizierung und deren Zusammenhang eines Ansprechens auf eine Stimulation mit Dobutamin unter einer standardisierten feineren Einteilung nach Segmenten war Gegenstand einer Dissertation von A. Franow (32), dessen Arbeit über einen weiten Bereich dasselbe Patientenkollektiv nutzte.

Franow beschreibt in seiner Arbeit insgesamt 19 Pat. (684 Segmente), bei denen eine Dobutamin-Stimulation durchgeführt wurde und untersucht den Bezug zur Belegung.

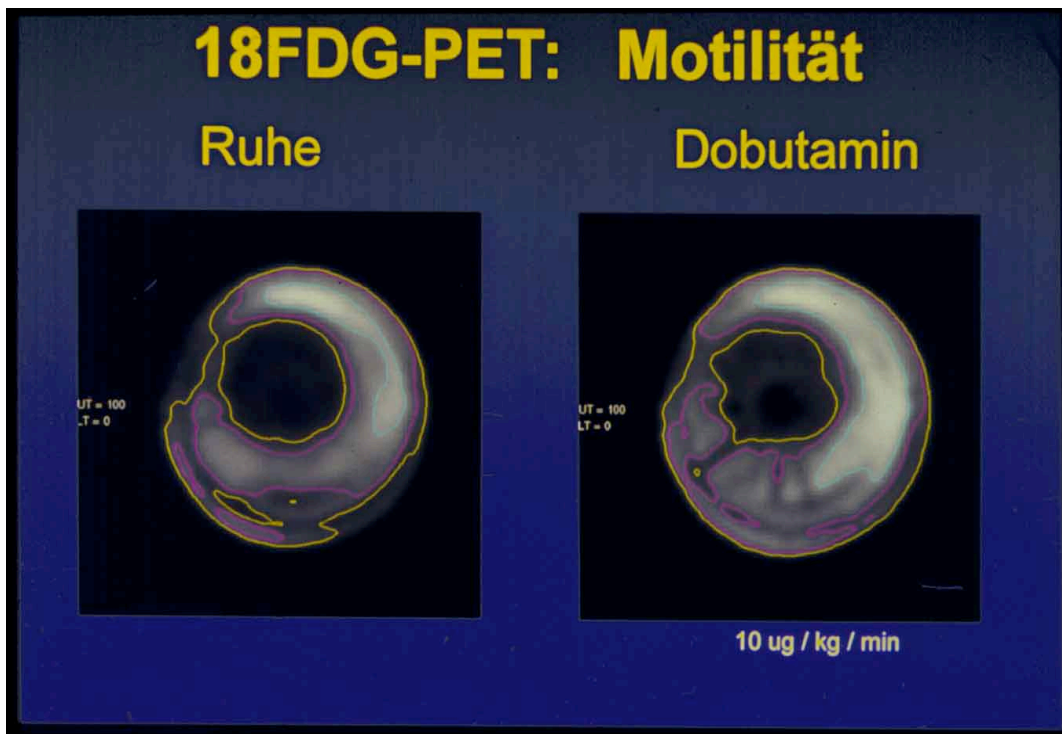


Abbildung 27 PET-Motilitäts-Pfannkuchen in Ruhe und unter Dobutamin-Gabe.

Die obige Abbildung führt beispielhaft eine Verbesserung der myokardialen Motilität im Bereich des vorderen Septums unter Dobutamingabe auf.

In einer bereits erwähnten Arbeit von Hoffmeister et al. (39) aus dem Jahr 2002 wurde mittels EKG-getriggter FDG-PET und zusätzlicher 2-phasiger Dobutaminstimulation (5 bzw. 10µg/kg/KG/min) der Einfluss des Pharmakons auf eine mögliche Verbesserung der Myokardmotilität und damit eine positive Prädiktivität bzgl. des Kriteriums Herzmuskelvitalität gezeigt. Das jener Studie zugrunde liegende Patientengut ist im Wesentlichen identisch mit dem dieser vorgelegten Arbeit.

Es zeigte sich in den Myokardbereichen mit einer FDG-Belegung von <40% keinerlei Ansprechen oder Verbesserung der Myokardmotilität.

So genannte „Responder“, also Myokardareale mit positivem Ansprechen auf Dobutamin im Sinne einer Motilitäts-Verbesserung lagen bei einer FDG-Belegung >50%, d.h. in Myokardarealen, die Anhand ihrer FDG-Belegung als vital eingestuft worden waren.

Dies lässt den Schluss zu, dass zwar in diesen Bereichen, die positiv auf Dobutamin reagieren, eine Aussage möglich ist über eine mögliche Verbesserung der Motilität, jedoch wird die Aussage bzgl. der Vitalität diesbezüglich nicht zusätzlich verbessert, da eine positive Antwort auf eine adrenerge Stimulation nur in Myokardarealen stattfindet, die im PET per se als vital eingestuft werden, da diese Areale einen Uptake aufweisen, der über 50% liegt.

Im Bezug auf eine Aussage bzgl. der Vitalität ergibt sich somit keine wesentliche zusätzliche Erkenntnis hieraus.

4.5.5 ¹⁸F-FDG-Uptake und Diabetes sowie hormonale Einflüsse

Die myokardiale Glukoseaufnahme wird - wie auch die Aufnahme anderer Glukose verbrauchender Gewebe- nicht nur von der noch vorhandenen Vitalität einer ischämischen Myokardregion während des Substratwechsels in einer

Ischämie-Phase beeinflusst. Mit beeinflussend sind Blutfluss, Oxygenierung, die arterielle Glukosekonzentration sowie die neurohumorale Aktivität, woraus ersichtlich wird, dass es hierdurch zu erheblicher Variabilität kommen kann. Da Insulin notwendig ist für den Glukose-Fluss in die Zelle kann es bei Patienten mit Diabetes oder einer abnormalen Glukosetoleranz dazu führen, dass die FDG-Aufnahme in die Zelle unterdrückt wird, was sich in einer schlechteren visuellen Bildqualität und Bildstatistik äußert.

4.5.6 Modus der Glukosebelastung

Um die im obigen Abschnitt erwähnte Streuung zu minimieren erfolgte die Untersuchung der Patienten mittels „Insulin-Glukose-Clamp“-Technik, d.h. der simultanen i.v.-Gabe von Insulin und Glukose unter Kontrolle des arteriellen Blut-Glukose-Gehaltes, um einen konstanten Blut-Glukose-Level zu gewährleisten. Lediglich 1 Patient erfuhr eine Untersuchung durch orale Gukosebelastung.

4.5.7 Insulinsensitivität in Abhängigkeit von Diabetes und KHK

Marinho et al. (55) bestimmten bei einem Diabetes-Patientenkollektiv die myokardiale Glukose-Stoffwechselrate (MRG = „Metabolic Rate of Glucose“) mit ^{18}F -FDG-PET zur Einschätzung von vitalem Myokard und verglichen diese mit den Daten einer gesunden Kontrollgruppe, um Myokardvitalität abzugrenzen. Die Glukose-Stoffwechselrate in Regionen mit normaler Myokardfunktion zeigte sich in der Studiengruppe um 35 % geringer als die der Kontrollgruppe. Als Erklärung für diesen Effekt wurden durch Diabetes mellitus oder Hypertonie bedingte Veränderung der Insulinresistenz in der Studiengruppe verantwortlich gemacht.

Diabetes wird im Allgemeinen als Zustand einer Ganzkörper-Insulinresistenz gesehen. Einige Studien haben den Insulin-stimulierten Glukosemetabolismus im Myokard von Diabetes-Patienten gemessen. Bei Patienten mit Typ-I Diabetes konnte wiederholt gezeigt werden, dass die myokardiale Insulin-Sensitivität erhalten ist (62;92). In einer Studie von Iozzo et al. (43) zeigte sich ein eingeschränkter Glukoseverbrauch, sowohl im Myokard, als auch im gesamten Körper, bei Patienten mit KHK, **unabhängig** davon ob eine Typ-I, Typ-II, oder keine Diabeteserkrankung vorlag. Zusätzlich zeigte sich eine Einschränkung des Glukoseverbrauchs bei Patienten mit Typ-II-Diabetes, nicht jedoch bei Typ-I-Patienten. Der Kernpunkt dieser Studie war, dass Typ-II-Diabetespacienten eine schwere Insulinresistenz, unabhängig vom begleitenden Bestehen einer KHK, aufzeigten. Diese Insulinresistenz zeigte sich praktisch gleich bei Typ-II-Pacienten **mit oder ohne** begleitende KHK. Diese Studie bestätigte, dass es bei Pacienten mit KHK begleitend zu einer generalisierten Insulinresistenz kommt, welche in ähnlichem Grad den gesamten Körper, Skelettmuskeln, und das normal kontrahierende Myokard miteinbezieht (65). In einer ähnlichen, aber ausgeprägteren Weise, zeigt sich die Auswirkung der Insulinresistenz auf alle Zielgewebe bei Typ-II-Diabetespacienten. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied im Glukose-Uptake gab zwischen Pacienten mit Typ-I-Diabetes und Nicht-Diabetes-Pacienten. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Typ-II-Diabetespacienten **mit** KHK **keinen** additiven Effekt im Bezug auf eine Verschlechterung der Insulinwirkung aufwiesen.

Basierend auf diesen Erkenntnissen liegt der Schluss also nahe, dass eine Einteilung des Patientenkollektivs in die beiden Gruppen, d.h. in Kollektive von Probanden mit und ohne Diabetes, so nicht erfolgen sollte, da der Kernpunkt der oben genannten Studie aufzeigt, dass Typ-II-Diabetes vergesellschaftet ist mit einer schweren myokardialen Insulinresistenz ungeachtet einer bestehenden KHK. Bei gleichzeitig bestehender KHK wird die Insulinresistenz nicht zusätzlich verschlechtert.

4.6 DIABETES-PATIENTENKOLLEKTIV

Von den 12 bei dieser Arbeit untersuchten an Diabetes mellitus erkrankten Patienten waren 3 Personen aufgrund der schlechten FDG-Aufnahme im PET nicht beurteilbar. Zwei dieser drei eingeschränkt beurteilbaren Personen wurden einer postoperativen Kontroll-PET unterzogen und boten eine diabetogene Stoffwechsellage erst nach erfolgter chirurgischer Intervention, d.h. lediglich die postoperative PET-Nachuntersuchung war nicht verwertbar.

Von 11 Patienten, die einer vergleichenden Untersuchung bezüglich des regionalen Uptakes bei PET und SPECT unterzogen wurden zeigte sich einzig bei Patient 25 eine Diskrepanz von 4 Myokardregionen. Die übrigen Patienten zeigten eine Konkordanz über allen einander entsprechend verglichenen Myokardarealen.

Von den restlichen beurteilbaren 9 Patienten ergab sich weiterhin bei 2 Patienten ein diskrepanter Unterschied bezüglich der FDG-Aufnahme und der begutachteten Herzmuskelmotilität.

Diese beiden Patienten sind in der unten aufgeführten Tabelle mit der jeweils diskrepanten Myokardregion aufgelistet. (siehe auch Kapitel Ergebnisse Tabelle 6)

DISKUSSION

Pat.- Nr.	Region	Motilität	Uptake		Ergebnisse		
			FDG- PET	Perfusions- SPECT	M F	F P	M P
25	VW	+/-	+	+/-	d	d	k
	HW	+/-	+	+/-	d	d	k
	Septum	+/-	+	+/-	d	d	k
35	Septum	+/-	+	+	d	k	d

F = FDG-Uptake; P = Perfusions-SPECT; M = FDG-Motilität;
d= Diskrepanz; k= Konkordanz

Tabelle 10 Diskrepanzen innerhalb des Diabetes-Kollektivs

Pat. Nr. 35 zeigt einen diskrepanten Befund im Bereich des Septums, wo sich bei normalem Uptake sowohl bei der SPECT, als auch im PET eine Motilitätsstörung bei der PET-Untersuchung ergibt.

Retrospektiv lässt sich sagen, dass die Motilitätsminderung im PET auf eine Belastungsischämie im Bereich des Septums hinweist. Die Einschränkung der Motilität im PET zeigt einen Prozess, der in der 1. SPECT-Untersuchung nicht zu Tage tritt, da nicht suffizient ausbelastet wurde. Im Vergleich mit der nachfolgend durchgeführten 2. SPECT, bei der die Belastungsgrenze deutlich höher war, ist somit retrospektiv die 1. SPECT quasi nur als Ruheuntersuchung zu werten. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass die eingeschränkte Motilität in Ruhe anzeigt, dass das Myokard, trotz normalen Uptakes im PET und der 1. SPECT, geschädigt ist.

Dies ergibt eine relevante Information, die SPECT und/oder PET gesondert betrachtet nicht aufzeigen können. Diese Zusatzinformationen sind für das Outcome eines Patienten von entscheidender Bedeutung.

Die Zusatzinformation des Stunning ergibt, dass nur die PET eine Motilitätsminderung in Ruhe in einer geschädigten Region erkennt, die im SPECT zunächst aufgrund der vorhergehend nicht suffizienten Ausbelastung keinen Perfusionsdefekt aufzeigte, der sich in der folgenden Belastungsuntersuchung bei Erreichen einer wesentlich höheren Belastungsgrenze als eine ausgedehnte Belastungsischämie demaskiert. Die PET zeigt demnach in diesen Bereichen einen Prozess, der in der SPECT nur bei Ausbelastung (ausreichender Ausbelastung) zu Tage tritt.

Es können zusätzlich limitierende Faktoren existieren im Bezug auf die Untersuchung mittels ^{18}F -FDG-PET. Bei Patienten mit akutem Infarkt oder in der post-akuten Phase, die zur thrombolytischen Therapie heparinisiert sind, oder deren Plasma-Katecholaminspiegel hoch sind, können einen leicht veränderten Glukosestoffwechsel aufzeigen, da diese beiden Faktoren die kardiale Glukoseverstoffwechslung sowie den myokardialen Uptake unterdrücken können (59;94).

Bei 90,9% der Patienten mit Diabetes zeigte sich im Sinne der Studie keine gravierende Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse bzw. ist nicht von einer Beeinflussung des FDG-Uptakes auszugehen.

Die Untersuchungsdurchführung hat bei den Patienten mit bestehendem Diabetes mellitus unter den kontrollierten

DISKUSSION

Bedingungen insgesamt wohl keinen relevanten Einfluss auf den FDG-Uptake und damit auf die Untersuchungsergebnisse.

4.7 ^{18}F -FDG-UPTAKE UND PROGNOTISCHE SIGNIFIKANZ

Der oben erwähnten Basisstudie von Tillisch et al (89) folgten eine Reihe von Studien auch unter Langzeitbeobachtung, die die hohe Zuverlässigkeit der Vorhersagefähigkeit einer PET-Untersuchung im Bezug auf die Ergebnisse bei einer Revaskularisation bestätigten. Eitzmann et al. (28) untersuchte zwischen August 1988 und März 1990 den Voraussagewert des FDG-Stoffwechsels als Anzeiger einer erhaltenen Myokardvitalität im Bezug auf eine durchgeführte Revaskularisation. Es zeigte sich, dass die Patienten mit vermehrter FDG-Aufnahme in der Infarktregion (=“Mismatch“) eine höhere Wahrscheinlichkeit für kardiale Zwischenfälle im Sinne eines Re-Infarktes oder plötzlichen Herztodes aufzeigten, als die Patienten ohne FDG-Aufnahme (=“Match“). Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass revaskularisierte Patienten mit einem „Mismatch“ eine signifikant niedrigere Rate kardialer Ereignisse hatten, im Vergleich zu den Patienten mit „Mismatch“ ohne Revaskularisation oder im Vergleich zu Patienten mit einem „Match“. Ebenso zeigten Tamaki et al. (84) mit einer Zwei-Jahres-Studie bei 84 Patienten mit Myokardinfarkt (> 1 Monat alt), dass die regionale Zunahme des ^{18}F -FDG-Uptakes der beste Vorhersageindikator war im Bezug auf zukünftige kardiale Zwischenfälle. Yoshida und Gould (96) zeigten, dass Myokardvitalität mittels FDG-PET und Infarktgröße (> 23% des linken Ventrikels) bessere Prognoseindikatoren sind als die

linksventrikuläre Auswurffraktion (EF). In einer Ein-Jahres-follow-up-Studie untersuchte Di Carli et al. (24) 79 Patienten mit massiver linksventrikulärer Dysfunktion. Es konnte nachgewiesen werden, dass nicht-revaskularisierte Patienten, die hibernierendes Myokard (=FDG-Mismatch) aufwiesen, eine größere Sterbensrate hatten. Die Überlebensrate derer, die revaskularisiert wurden lag über der, der lediglich medikamentös behandelten Patienten (88% gegen 59%).

4.8 ^{18}F -FDG-PET ALS GOLDSTANDARD DER VITALITÄT?

Die Relation zwischen vorhandenem Glukosestoffwechsel und der Wiederherstellung der Funktionalität akinetischer Myokardareale nach erfolgter Revaskularisation konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden (17;57;85;86), und die FDG-PET wird als Goldstandard im Bezug auf die Messung der Vitalität betrachtet (22;81;97). Jedoch zeigten diese Studien auch, dass die ^{18}F -FDG-PET das Ausmaß der Gewebevitalität in bis zu 32% der Regionen überschätzt und in bis zu 22% der Regionen unterschätzt, was nahe legt, dass auch die Gewebepfusion eine entscheidende Rolle spielt.

Hieraus wird ersichtlich, dass zu einer genaueren Aussagefähigkeit zusätzliche Untersuchungsverfahren hilfreich sind. ^{18}F -FDG-PET und Dobutamin Echokardiographie sind z.B. zwei Verfahren, die eine funktionelle Erholung dysfunktioneller Regionen nach Revaskularisation vorherzusagen vermögen. Limitierend ist jedoch, dass die Untersuchungsergebnisse von vitalem Myokard mit ^{18}F -FDG-PET und Dobutamin-Echokardiographie nicht immer übereinstimmend sind (58;69). Vielmehr ist es oft schwierig, gewonnene Daten aus der Echokardiographie mit denen aus der PET zu vergleichen. Deshalb ist es attraktiv, linksventrikuläre Funktion und kontraktile Antwort auf inotrope Substanzen mit der EKG getriggerten PET zu untersuchen. Zusätzliche EKG getriggerte Technetium-99m Sestamibi SPECT und ^{13}N - NH_3 -PET

Perfusionsuntersuchungen können weitere Informationen liefern. Da jedoch die Perfusionsuntersuchungen die myokardiale Vitalität im Vergleich zur ^{18}F -FDG-PET unterschätzen (57;86;89), ist die EKG getriggerte ^{18}F -FDG-PET zur Abschätzung von vitalem, stoffwechselaktivem Myokard und deren Funktion die genauere Methode (95). Die Ergebnisse dieser, sowie der in vielen Teilen ähnlichen Arbeit von A. Franow (32), zeigen, dass die regionale Untersuchung der myokardialen Wandbewegung mit der EKG getriggerten PET gut einsetzbar ist. Die Dobutamin-Stress-EKG-getriggerte-PET kann sowohl die metabolische Vitalität, als auch eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach Dobutamingabe beurteilen.

4.9 MYOKARDIALE PERFUSION

Das in der Nuklearkardiologie führende Verfahren ist die Untersuchung der myokardialen Perfusion mittels der hier aufgeführten Perfusionstracer.

4.9.1 Allgemeine Patientenvorbereitung

Die Patientenvorbereitung beinhaltet wie bereits in Material und Methoden erwähnt ein, sofern medizinisch vertretbar, Absetzen kardiologisch wirksamer Medikamente. Es besteht jedoch nicht immer die Möglichkeit eines Absetzens der Medikation womit dann eine eingeschränkte Untersuchung in Kauf genommen werden muss.

4.9.2 Perfusionstracer

Der ideale „Tracer“ für die Messung der myokardialen Perfusion müsste folgende Eigenschaften besitzen:

- Distribution in das Myokard in linearer Proportion zum Blutfluss, d.h. 100% Extraktion aus dem Blut bei der

Erstpassage durch das Herz. (Nach der Renkin-Crone-Formel von Extraktion, Uptake-Konstante und Fluss gibt es die lineare Proportionalität von Fluss und Uptake-Konstante K_1 genau dann, wenn die Extraktion 1 (=100%) ist. (Siehe unter Kapitel ²⁰¹Thallium; Extraktion/Distribution).

- Retention innerhalb des Myokards während der Datenaquisition- unbeeinträchtigt vom Zellmetabolismus;
- schnelle Elimination für schneller nacheinander folgende Studien unter verschiedenen Bedingungen;
- keine bekannten Interaktionen mit Medikamenten;
- für einfache hausinterne Zubereitung geeignet;
- akzeptabler Preis;
- gute Bildqualität (kurze Halbwertszeit, hoher Photonen-Fluss, Energie zwischen 100 und 200 keV zum Nachweis mit standardmäßiger Gammakamera; in niedrigen Dosen nicht toxisches Pharmazeutikum, d.h. niedrige Patientenbelastung).

Da es diesen „idealen Tracer,, jedoch nicht gibt mussten bisher immer geeignete Kompromisse erzielt werden.

4.9.3 Thallium-201

Charakteristika

Thallium ist ein metallisches Element (Kation), was sich in ähnlicher Weise verhält wie Kalium, das eine hohe intrazelluläre Konzentration besitzt, und kann somit als „Perfusionstracer,“ benutzt werden.

Die eigentliche Photonenenergie des ^{201}Tl ist niedrig. Anders als bei den üblichen in der Nuklearmedizin benutzten Radionukliden wird beim ^{201}Tl meist nicht die emittierte Gammastrahlung zur Messung benutzt, sondern die zusätzlich auftretende Röntgenstrahlung. ^{201}Tl zerfällt unter Emission von Gamma-Quanten (135 KeV und 167 KeV) in das stabile ^{201}Hg -Quecksilber. Diese Gammastrahlung des ^{201}Tl besitzt aber nur eine geringe Emissionswahrscheinlichkeit. Zur Registrierung mit der Gamma-Kamera wird daher vorzugsweise die, von dem sich im angeregten Zustand befindende ^{201}Hg ausgesandte Röntgenstrahlung benutzt, die 88% der Emissionen ausmacht. Ihre Energie ist mit 70-80 KeV relativ niedrig (Halbwertsdicke für biologisches Gewebe etwa 3,6 cm). Dies kann zu einer Überschätzung der thoraxwandnahen Anteile des Herzens führen, so dass sich Defekte im Bereich der anterioren Myokardwand besser nachweisen lassen als dorsal gelegene.

Extraktion/ Distribution

Nach intravenöser Applikation werden bei der ersten Zirkulation etwa 88% aus dem Koronarblut extrahiert (93), jedoch werden ungefähr 4 bis 6% der Gesamtdosis im Myokard angereichert. Der wesentlich muskelstärkere linke Ventrikel reichert gut an, während der rechte Ventrikel nur bei einer Vermehrung seiner Muskelmasse (Rechtsherzhypertrophie) gut sichtbar wird. Der Rest der Aktivität verteilt sich auf beanspruchte Muskulatur, Nieren, Leber sowie Magen-Darm-Kanal.

Der Uptake K_1 aus dem Koronarblut ist über einen weiten Bereich proportional zum Blutfluss ($K_1 = \text{Blutfluss} \cdot \text{Extraktion}$), doch nimmt die Extraktion bei zunehmender Durchblutung ab. Einmal im Herzen befindlich beträgt die Halbwertszeit der myokardialen Clearance ungefähr 3-4 Stunden (zellulärer Verlust bzw. „Wash-Out“). Der langsame „Wash-Out“ könnte einerseits erklärt werden durch intrazelluläre Bindung oder durch den entgegenwirkenden elektrochemischen Gradienten. Der Gipfel der Aktivität im Herzmuskel erreicht sein Maximum etwa 10 Minuten post-injektionem bei Applikation unter Belastung- in Ruhe etwa nach 15-20 Minuten. Schätzungsweise 60% der Gesamtdosis werden durch den aktiven, energieverbrauchenden Transport der Na^+/K^+ -ATP-ase in die Myokardzelle aufgenommen, die restlichen 40% gelangen wahrscheinlich aufgrund des elektrochemischen Gradienten passiv in das Zellinnere.

Die Datenakquisition sollte zügig nach Verabreichen des ^{201}Tl beginnen und sollte innerhalb einer halben Stunde abgeschlossen sein um Interferenzen mit der „Redistribution“ zu minimieren.

Damit das Belastungsszintigramm die Perfusion unter Belastung gut widerspiegelt, ist eine Nachbelastung nach der Injektion Bestandteil aller Belastungsprotokolle.

Redistribution

In den Stunden nach der Belastung verteilt sich das ^{201}Tl durch Auswaschung und neuen Einstrom um, entsprechend der Ruhedurchblutung in die Herzmuskelzelle ein (Umverteilung= Redistribution). Durch diesen Vorgang sind die Bilder einige Stunden nach Injektion so zu interpretieren, als wäre die Bildakquisition mit einer ^{201}Tl -Infusion in Ruhe erfolgt.

Eine normal perfundierte Region zeigt einen hohen „Uptake“, nach Belastung, aber einen schnellen „Wash-Out“.

In Gebieten, die durch funktionell signifikante Stenosen versorgt werden zeigt sich eine reversible Ischämie durch einen „Stress-Defekt“, der sich in der Redistribution verbessert, d.h. mehr Aktivität einlagert.

Ein infarziertes Gebiet zeigt einen fixen Speicherdefekt, der in den Redistributionsbildern keine vermehrte Aktivitätseinlagerung zeigt.

Unter normalen Umständen zeigt der „Uptake“ in den Redistributionsbildern den Betrag der bestehenden

Muskelmasse an, während der „Uptake“ in den Belastungsbildern die Stress-Perfusion anzeigt.

Zu einer sehr verlangsamten Redistribution in ischämische aber nicht-infarzierte Areale kann es kommen, wenn die das betreffende Gebiet versorgende Arterie schwerwiegend stenosiert oder okkludiert ist, und somit auch die Ruheperfusion reduziert ist.

Eine ^{201}Tl -Reinjektion nach der Belastungsuntersuchung war zur Zeit der vorliegenden Studie Routine, eine zusätzliche spätere Datenakquisition am darauf folgenden Tag wurde zu dieser Zeit aber nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt, um die vitale myokardiale Masse genauer zu bestimmen.

^{201}Tl spiegelt besser als die anderen Perfusionstracer in seinen Spätaufnahmen die vitale Muskelmasse wieder. Das Konzept einer zusätzlichen ^{201}Tl -Injektion vor der Ruheaufnahme, die ^{201}Tl -Reinjektion, ist ein Versuch, diesen Aspekt zu optimieren. Spätaufnahmen vermindern die Überbestimmung infarzierter Areale, und ein Unterschätzen der übrig gebliebenen Muskelmasse in Gebieten partieller Infarzierung.

4.9.4 ^{99m}Tc-MIBI

Das ^{99m}Tc-MIBI (**M**ethoxy-**i**sob**u**t**u**yl-**i**sonit**r**il) wurde mit der Absicht entwickelt um das länger bestehende ²⁰¹Tl zu ersetzen. Es ist ein lipophiler kationischer Komplex

Charakteristika des Isotops ^{99m}Tc

Das ^{99m}Tc (^m= metastabil) und zerfällt unter Emission von Gammaquanten in den Grundzustand Technetium-99. Die Energie der entstehenden Gammaemissionen beträgt hierbei 140 KeV, d.h. die im Vergleich zu ²⁰¹Tl höhere Photonenenergie reduziert Schwächungsprobleme, welches bei adipösen Menschen oder Frauen mit ausgeprägten Mammæ sehr hilfreich ist.

Extraktion/ Distribution

Nach Verabreichung werden bei der ersten Zirkulation ungefähr 40- 60% aus dem Koronarblut extrahiert, so dass sich etwa 1,5% im Myokard anreichern (66). Diese Werte sind geringer als beim Thallium. Der Uptake ist jedoch wie bei Thallium über einen breiten physiologischen Bereich proportional zum Blutfluss.

Das ^{99m}Tc ist im Gegensatz zu ^{201}Tl lipophil und diffundiert aus den Kapillaren in das Myokard und wird als Resultat des Transmembran-Potentialgefälles in den Mitochondrien festgehalten (18). Der kardiale „Uptake“ ist somit abhängig von normaler mitochondrialer Funktion. Der „Uptake“ ist verschlechtert und der „Verlust“ (für ischämisches- minus 10-20%- und normales- minus 15-30%- Myokard fast gleichwertiger Radioaktivitätsverlust über die Zeit) vergrößert bei Existenz einer zellulären Hypoxie aufgrund einer myokardialen Ischämie. (Nuclear cardiology.Clinicians guide to nuclear medicine. Myocardial Perfusion Imaging:9;1995.)

Die Retention von ^{99m}Tc -MIBI im Myokard ist besser (Halbwertszeit der myokardialen Clearance > 6 Stunden) und schätzungsweise 20 Minuten post-injektionem ist der Prozentsatz der injizierten Dosis im Herzmuskel für ^{99m}Tc und Thallium nahezu gleich hoch.

Im Vergleich zu Thallium ist zu beobachten, dass es bei ^{99m}Tc -MIBI kaum den Effekt der Rückverteilung gibt (Rückverteilung nur bei etwa 10-15% der Initialdosis).

^{99m}Tc -MIBI-Protokoll

Das Fehlen einer Redistribution bedeutet die Notwendigkeit von zwei separaten Injektionen für den Vergleich der Stress- und Ruheperfusion. Die 6-Stunden-Halbwertszeit von ^{99m}Tc -MIBI

bedeutet, dass Idealerweise zwei Studien an zwei verschiedenen Tagen durchgeführt werden sollten, um zu vermeiden, dass die Restaktivität der ersten Injektion zu einer störenden Beeinflussung der Bilder bei der zweiten Bilderakquisition führt.

Alternativ können die Studien aber auch am selben Tag durchgeführt werden wobei die Dosis der ersten Studie geringer ausfallen muss. Bei Zweitagesprotokollen teilen sich die Aktivitäten (etwa 400 MBq) gleich auf. Insgesamt wurde bei einer Person ein Zwei-Tages-Protokoll durchgeführt.

Es ist wie bereits oben erwähnt wichtig, dass der Patient zwischen Injektion und Datenakquisition eine fettreiche Nahrung zu sich nimmt, die zu einer Beschleunigung der Entleerung des biliodigestiven Systems führt.

4.9.5 Tetrofosmin

Das ^{99m}Tc -Tetrofosmin ist in dieser Reihe der eingesetzten Perfusionstracer der Neueste. Es steht in Deutschland seit Anfang 1994 zur Verfügung.

Charakteristika

^{99m}Tc -Tetrofosmin ist ein lipophiles, kationisches Diphosphin und wie MIBI ein Perfusionstracer vom Retentionstyp. (Es konnte gezeigt werden, dass die Retention von ^{99m}Tc -Tetrofosmin eine Funktion des mitochondrialen Transmembranpotentials darstellt.)

^{99m}Tc -Eigenschaften siehe ^{99m}Tc -MIBI

Extraktion/ Distribution

Wie beim ^{99m}Tc -MIBI handelt es sich um einen lipophilen Stoff, der sich in ähnlicher Weise im Myokard anreichert. 1,2% der applizierten Dosis reichern sich im Herzmuskel an (66) (1,5% bei MIBI). ^{99m}Tc -Tetrofosmin zeigt eine ausgesprochen rasche Blutclearance, die innerhalb weniger Minuten bei über

90% liegt. Die Daten für Sensitivität, Spezifität und diagnostische Treffsicherheit zum Nachweis einer KHK sind vergleichbar mit den bekannten Werten für Thallium und MIBI. Im Rahmen eines Ein-Tages-Protokolls ist mit ^{99m}Tc -Tetrofosmin eine im Vergleich zu MIBI frühere Datenakquisition nach Tracerapplikation möglich aufgrund einer etwas schnelleren hepatobiliären „Clearance“.

Bis auf die weniger stark ausgeprägte Rückverteilung, sind die Grundeigenschaften im Wesentlichen dieselben wie bei MIBI.

^{99m}Tc -Tetrofosmin-Protokoll

Analog zu MIBI ist aufgrund der fehlenden Redistribution ein Vergleich von Stress- und Ruheperfusion nur durch zwei separate Injektionen zu erwirken.

Die Aufnahmen wurden nicht vor Ablauf einer 15 minütigen Zeitspanne nach Injektion durchgeführt, wobei die optimale Datenakquisition 30-45 Minuten nach Injektion erreicht wird. Da der Effekt der Rückverteilung fast gänzlich fehlt, kann die Datenaufnahme bis zu vier Stunden nach Verabreichung des „Tracers„ erfolgen. Aufgrund der schnelleren „Clearance“ zeigten Ein-Tages-Protokolle befriedigende Ergebnisse (44).

4.9.6 Perfusionstracer- Beschränkungen und Nachteile

Thallium-201

Thallium wurde in klinischer Weise für Perfusionsstudien seit den frühen siebziger Jahren benutzt. Heutzutage ist es neben den Technetium-99m Verbindungen eines der meistbenutzten Radiopharmazeutika für myokardiale Perfusionsstudien.

Niedrige Photonenenergie, eine lange Halbwertszeit (die biologische HWZ liegt bei etwa 10 Tagen), beschränkte Verfügbarkeit und die Kosten sind eine Reihe unerwünschter Eigenschaften des ^{201}Tl . Die niedrige Photonen-Energie führt zu niedrig auflösenden Bildern und wie bereits oben erwähnt zu signifikanter Schwächung durch umliegendes Gewebe. Die lange Halbwertszeit erfordert eine Reduktion der verabreichten Dosis um die Strahlendosis für den Patienten vertretbar zu halten (Limit für eine einzeln verabreichte Dosis beträgt 100 MBq). Dies zusammen mit der Tatsache, dass nur etwa 4-6% der Gesamtdosis vom Myokard, der Rest jedoch von beanspruchter Muskulatur, Nieren, Leber sowie Magen-Darm-Kanal aufgenommen wird, bedeutet, dass die Zählratendichte der Myokardbilder niedrig ausfällt und die Hintergrundaktivität hoch ist.

Obwohl Hypoxämie zusätzlich zur Hypoperfusion die zelluläre Aufnahme vermindern hat es sich als klinisch unbedeutend erwiesen (53).

^{99m}Tc-MIBI

Wegen der oben erwähnten, fehlenden Rückverteilung und aufgrund der Tatsache, dass die Aktivität von ^{99m}Tc-MIBI im Myokard über längere Zeit nahezu unverändert bleibt, ist eine kombinierte Belastungs-/ Ruhe-(Redistributions-) Studie mit möglichem Ischämienachweis mit nur einer einzigen Tracerapplikation wie beim Thallium nicht möglich.

Ein weiterer Nachteil ist der hohe hepato-biläre „Uptake“, der innerhalb der ersten Stunde nach Verabreichung auftritt und die optimale Darstellung der angelagerten myokardialen Wandabschnitten, insbesondere der inferioren Herzwand beeinflussen, und damit erschweren kann. (Die Gabe einer fettreichen Mahlzeit 15 Minuten nach Injektion soll diesen Effekt abschwächen (42), was die Gallenblasenentleerung in den Gastrointestinalbereich- der auch das kritische Organ repräsentiert- stimuliert).

Ebenso als Nachteil zu nennen, sind die Kosten und, dass die Herstellung ein Sieden verlangt.

^{99m}Tc-Tetrofosmin

Wie bei MIBI, bis auf die Tatsache, dass der hepato-biläre „Uptake„ weniger prominent einzustufen ist, und die Herstellung kein Sieden verlangt.

4.10 MYOKARDIALE PERFUSION UND FDG-STOFFWECHSEL

Allgemein basieren szintigraphische Methoden zur Untersuchung der Gewebektivität auf funktionellen Parametern wie residuellem Blutfluss, Integrität der Zellmembran oder metabolischer Aktivität. Ein Fehlen oder Einschränkung der Signale ist hoch spezifisch für Narben oder Nekrosen. Es muss berücksichtigt werden, dass bei dem Einsatz von Tracern, wie die ^{18}F -FDG, zur Messung des myokardialen Stoffwechsels in ischämischen Bereichen, der myokardiale Blutfluss entscheidende Auswirkungen auf die Distribution des Tracers hat. Dieser Einfluss wirkt sich umso stärker aus, je höher die first-pass-Extraktionsrate (=Clearance aus dem Blut-Pool nach erstmaliger Zirkulation) liegt.

In der Vergangenheit– und bei fehlender Verfügbarkeit von FDG-PET auch heute noch– wurde zur Beurteilung der Myokardvitalität die Tl-^{201} -Myokard-SPECT mittels Rest/Redistributionsprotokolls oder Reinjektionstechnik durchgeführt.

Vergleichende Studien mit der FDG-PET zeigten jedoch eine Überlegenheit der FDG-PET in dieser Fragestellung, wobei deutlich mehr vitale Regionen mittels FDG-PET erkannt wurden (2;27).

4.11 UPTAKE UND EINSCHÄTZUNG DER GEWEBEVITALITÄT

Wie im obigen Abschnitt erwähnt spricht ein Fehlen oder Einschränkung der Signale für Narben oder Nekrosen. Andererseits ist der vorhandene FDG-Tracer-Uptake hoch sensitiv für das Vorhandensein vitaler Zellen. Die Einschätzung des Uptakes und damit die Messung der Vitalität geschehen semi-quantitativ. Dies bedeutet das Festsetzen einer Schwelle als Bezugspunkt, welche die maximale Tracer-Aufnahme (100%) markiert. Eine genaue Quantifizierung der szintigraphischen Informationen fällt deswegen schwer, da bei einer fortgeschrittenen KHK häufig mehrere Pathologika wie Stunning, Hibernating und Narbengewebe einhergehen. Grenzwerte für die Tracer-Aufnahme wurden daher empirisch festgelegt, um die Myokardanteile, mit hoher Wahrscheinlichkeit für eine Erholung des Gewebes von solchen zu unterscheiden, deren Wahrscheinlichkeit gering ist.

Die unten stehende Abbildung zeigt ein Beispiel eines Patienten aus dem Kollektiv, bei dem sich ein persistierendes Fehlen der posterolateralen Myokardsegmente aufzeigte, welches für das Bestehen von Narbengewebe in dieser Region spricht.

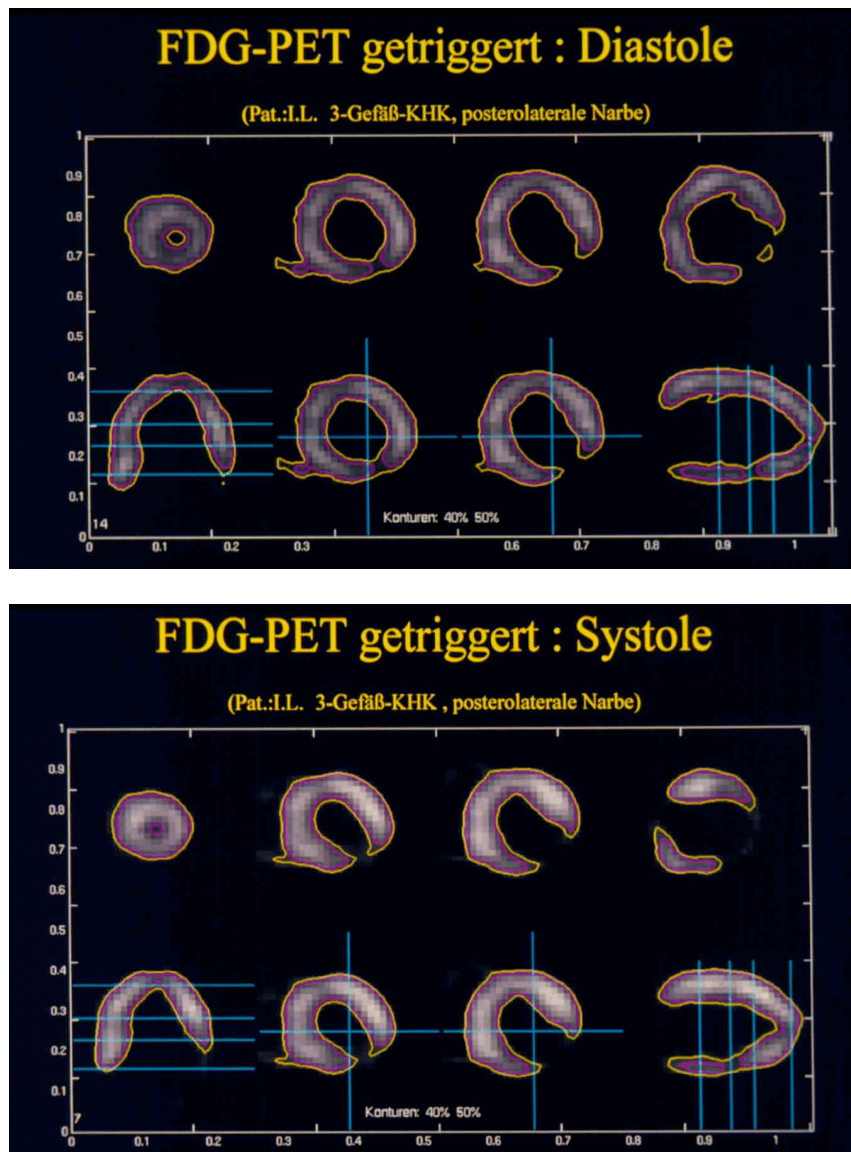


Abbildung 28 Patientenbeispiel (Pat. 45). Fixierter Defekt postero-lateral ohne FDG-Aufnahme.

4.11.1 Uptake und Einschätzung der Gewebevitalität in Abhängigkeit von Gewebsperfusion

Unter Hinzuziehen der Informationen bzgl. der regionalen Perfusion bietet die ^{18}F -FDG-PET die genaueste Methode zur Einschätzung von vitalem Myokardgewebe (26). Wie schon im Kapitel ^{18}F -FDG und Messung der Gewebevitalität erwähnt beschreiben die Termini „Match“ und „Mismatch“ das Verhältnis von Perfusion und Stoffwechsel. Match bezeichnet die analoge Verminderung von Stoffwechsel und Perfusion wie sie für eine Myokardnarbe sprechen kann. Mismatch hingegen bezeichnet das diskrepante Verhalten von Perfusion und Stoffwechselverhalten mit eingeschränkter Perfusion und normalen, oder gesteigertem Stoffwechsel, wie in ischämischem Myokardgewebe der Fall sein kann (16;56;89).

Die Grenze zwischen diesen beiden Funktionszuständen ist jedoch sehr uneinheitlich definiert. Brunken et al (16) zeigten 1986 den Zusammenhang zwischen regionaler Perfusion, Glukosemetabolismus und Wandbewegung bei Infarktpatienten. Myokardregionen mit normaler Perfusion und FDG-Stoffwechsel wurden als vital und normal bezeichnet. Als „Mismatch“, d.h. ischämisches aber vitales Gewebe galten Regionen mit normalem FDG-Stoffwechsel und einer Perfusionsdifferenz um mehr als 2 Standardabweichungen des Mittelwertes vom Normalwert. Als „Match“, d.h. vernarbtes, nicht vitales Gewebe galten Regionen mit konkordantem deutlich vermindertem FDG-Stoffwechsel und verminderter Perfusion.

In einer Studie von Di Carli et al. (23) von 1998 wurde unterschieden zwischen Regionen mit mäßigem Perfusions-Stoffwechsel "Match" (^{18}F -FDG- und ^{13}N -NH₃ Uptake weniger als 40 % unter dem Mittelwert des Normalwertes) und Regionen mit schwerem "Match" (^{18}F -FDG und ^{13}N -NH₃ Uptake mehr als 40 % unter Normalwert). Bei den Regionen mit einem "Mismatch" ergab sich eine Differenz zwischen ^{18}F -FDG- und ^{13}N -NH₃ Uptake von mehr als 2 Standardabweichungen bezogen auf den Mittelwert in normalen Regionen. Schlussfolgerungen daraus ergaben, dass die Regionen mit mäßigem "Match" myokardiale Nekrosen vermischt mit noch vitalem Myokard besitzen und keine Verbesserung der regionalen Funktion nach Revaskularisation zeigen (91). Möglicherweise kann jedoch Stressbedingte Ischämie und Myokardreinfarkt verhindert und die Überlebensrate verbessert werden (25).

Eine Beobachtung, die sich auch in dieser Arbeit machen ließ: Myokardregionen mit einer mäßiggradigen Einschränkung des FDG-Uptake zeigten bei erhaltener Perfusion nach Revaskularisationsmaßnahmen eine Verbesserung der Motilität.

In einer Reihe von Studien wurde als Grenzwert für die Existenz vitalen Myokardgewebes eine Grenze von $\geq 50\%$ festgesetzt (4;13;36;75;83).

Im Bemühen um einen Grenzwert zeigten Takahashi et al. 1994 (83), dass eine minimale FDG-Uptake-Grenze (45% einer normierten oberen, als normal festgelegten Schwelle) unter Berücksichtigung einer Zeitkonstante für das Bestehen des Glukosemetabolismus gewährleistet sein muss.

Unterhalb dieser Grenze sind irreversible Myokardschäden zu erwarten. Oberhalb dieser als Grenzwert definierten Schwelle lässt sich jedoch differenzieren zwischen reversibler Ischämie mit erhaltenem Tracer-Uptake und Gewebe, das aufgrund des verminderten Uptakes unterhalb des Schwellwertes als nekrotisch eingestuft wird. Der verminderte Uptake eines Stoffwechsel-Tracers in einem Gebiet mit verminderter Perfusion kann verursacht werden durch die verminderte Menge des Tracers, die die Myozyten erreicht. Ein weiteres Problem ist, dass der hepatobiliäre Perfusions-Tracer-Uptake im Bereich der Hinterwand interferieren und somit anheben kann. Um dieses Problem zu mindern und die Kontraktion der Gallenblase und die Leber-Clearance zu fördern wird Milch bzw. Kakao nach Injektion verabreicht. Ferner kommt hinzu, dass bei einer koronaren 3-Gefäßerkrankung der Uptake im gesamten Myokard vermindert ist.

Bei der Determination der Schwellenwertgrenze zwischen vitalem und avitalem Myokard anhand der FDG-Aufnahme zeigte sich bei akinetischen und dyskinetischen Arealen ein eingeschränkter Uptake von $35,9 \pm 15,2\%$ gemessen am auf 100% normierten Maximum. Andererseits konnte gezeigt werden, dass in normokinetischen Arealen ein Uptake von $75,4 \pm 7,5\%$ vorlag. Die Regionen mit als hypokinetisch bezeichneten Arealen hatte einen als Schwellenwert definierten Uptake von $65,3\% \pm 10,5\%$. Unter einem minimalen Uptake von 40% konnte keine Restfunktion gemessen werden. Eine zusätzliche Stimulation mit Dobutamin wie auch bei dieser Arbeit durchgeführt ergab keine Änderung der Motilität, womit die 40% Uptake-Grenze als unterster Schwellenwert bezeichnet werden kann (39).

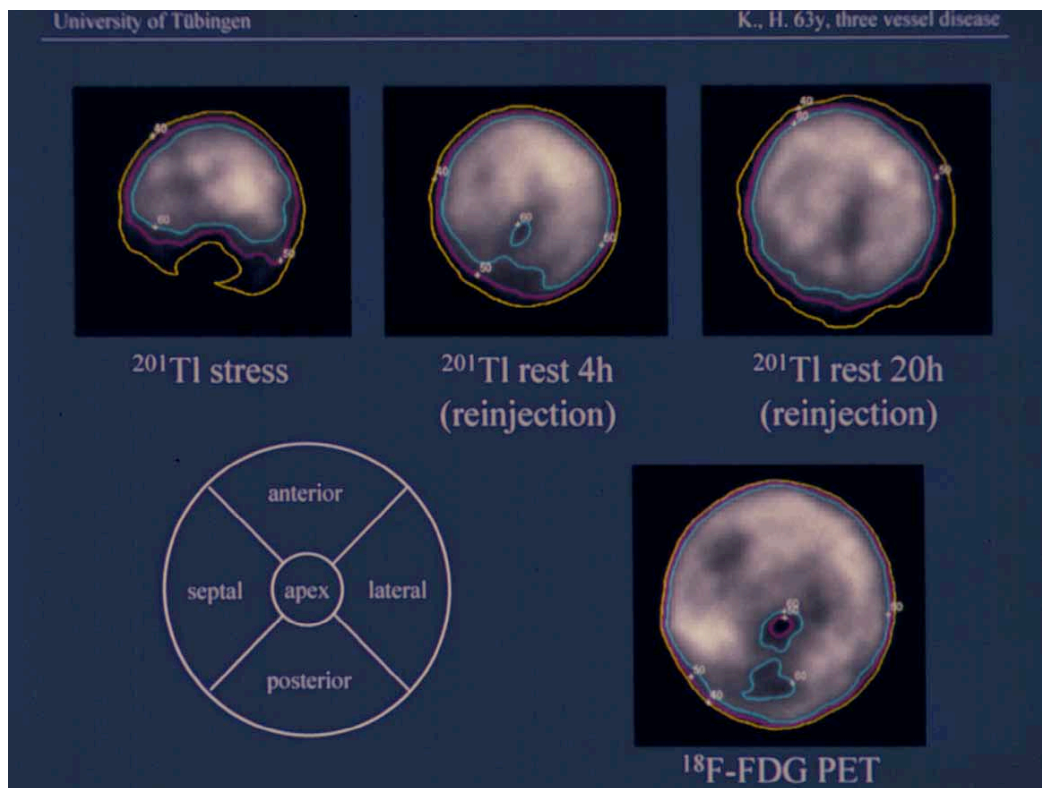


Abbildung 29 Patientenbeispiel (Pat. 30) "Match"

Obige Abbildung zeigt ein weiteres Patientenbeispiel, bei dem die aufgelisteten Erkenntnisse aus der Perfusions-Tracer-Aufnahme (obere Zeile) denen aus der FDG-Aufnahme (untere Zeile) gegenübergestellt werden. Insgesamt erhaltene Vitalität aus der FDG-Aufnahme und die Aussagen der SPECT mit entsprechender Ruhe-Aufnahme der SPECT („Match“) und gleichzeitiger Stressminderperfusion führten zu der Entscheidung für eine ACB-OP. Der Uptake in der Folge-SPECT zeigte sich post-OP deutlich besser. Die Nachfolge-PET war wegen verminderten Uptakes bei postoperativem Diabetes nicht verwertbar.

4.12 VITALITÄTSNACHWEIS DURCH EKG-GETRIGGENTE 18-FDG-PET-MOTILITÄTSANALYSE

Ist eine Motilitätsuntersuchung mittels PET, zusätzlich zur Information des regionalen Uptakes, notwendig und sinnvoll?

Im klinischen Alltag wird die kontraktile Funktion hauptsächlich in der 2-dimensionalen Echokardiographie oder biplanen Cine-Ventrikulographie untersucht. Mit diesen Methoden der Einschätzung der Ventrikelfunktion als Indikator von normaler oder eingeschränkter regionaler Funktion, ergibt sich jedoch in der Echokardiographie oder Cine-Ventrikulographie keine Information, ob es sich bezüglich der minderkontraktilen Regionen des Myokards nicht doch noch um vitales Gewebe handelt, da es keine Informationen auf Stoffwechselebene gibt.

Bei eingeschränkter Ventrikelfunktion lassen sich zusätzliche Informationen erlangen durch die Gabe positiv inotroper Substanzen. Durch deren Gabe kann die postischämische myokardiale Dysfunktion dosisabhängig, kurzfristig positiv beeinflusst werden. Ein Verfahren wie es bei der Stressechokardiographie gängig eingesetzt wird.

Vorhandene Daten aus der PET mit anderen Bildgebenden Verfahren, wie den oben aufgeführten zu vergleichen ist schwierig und die Daten sind nicht immer übereinstimmend (30;69).

Die PET als funktionsmorphologisches Verfahren zur Darstellung der quantitativen Verteilung der ^{18}F -FDG vermittelt Informationen auf Stoffwechselebene und kann zusätzlich unter zu Hilfenahme einer EKG-Triggerung regionale Motilität darstellen. Bezüglich der myokardialen Wandbewegungsstörung und dem Zusammenhang von Metabolismus und Funktion wurden Studien durchgeführt, in denen die linksventrikuläre Motilität kernspintomographisch und der ^{18}F -FDG-Uptake in der PET verglichen wurden. Es ergab sich eine gute Übereinstimmung zwischen Metabolismus und Funktion (5;67).

Bei den in dieser Studie untersuchten Regionen ergab sich für die einzelnen Motilitätszustände der jeweils untersuchten Myokardregionen signifikante Unterschiede bezüglich des gemessenen ^{18}F -FDG-Uptakes (siehe Kapitel Uptake und Einschätzung der Gewebevitalität in Abhängigkeit von der Gewebsperfusion). Es ließ sich anhand der Belegung des regionalen Uptakes eine Unterscheidung bzw. Einteilung in die unterschiedlichen Motilitätszustände zeigen. Eine vorhandene Mindestbelegung für einen Motilitätsnachweis in einer Region lag bei $\geq 40\%$.

Innerhalb dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die regionale Untersuchung der Stoffwechselaktivität und Motilität mit der EKG-getriggerten PET gut möglich ist und verlässliche Aussagen machen kann.

Ein Beispiel aus dem zugrunde liegenden Patientenkollektiv zeigt den Zusammenhang von Motilität und Vitalität.

In den folgenden Abbildungen lässt sich erkennen, dass die Gegenüberstellung des Uptakes links, der die Vitalität darstellen soll, und der Motilität auf der rechten Seite Unterschiede

DISKUSSION

ergeben. Der Vergleich der Bilder vor und nach erfolgter Bypass-OP ergibt eine erkennbare Besserung der Motilität in den Motilitätspfannkuchen auf der rechten Seite.

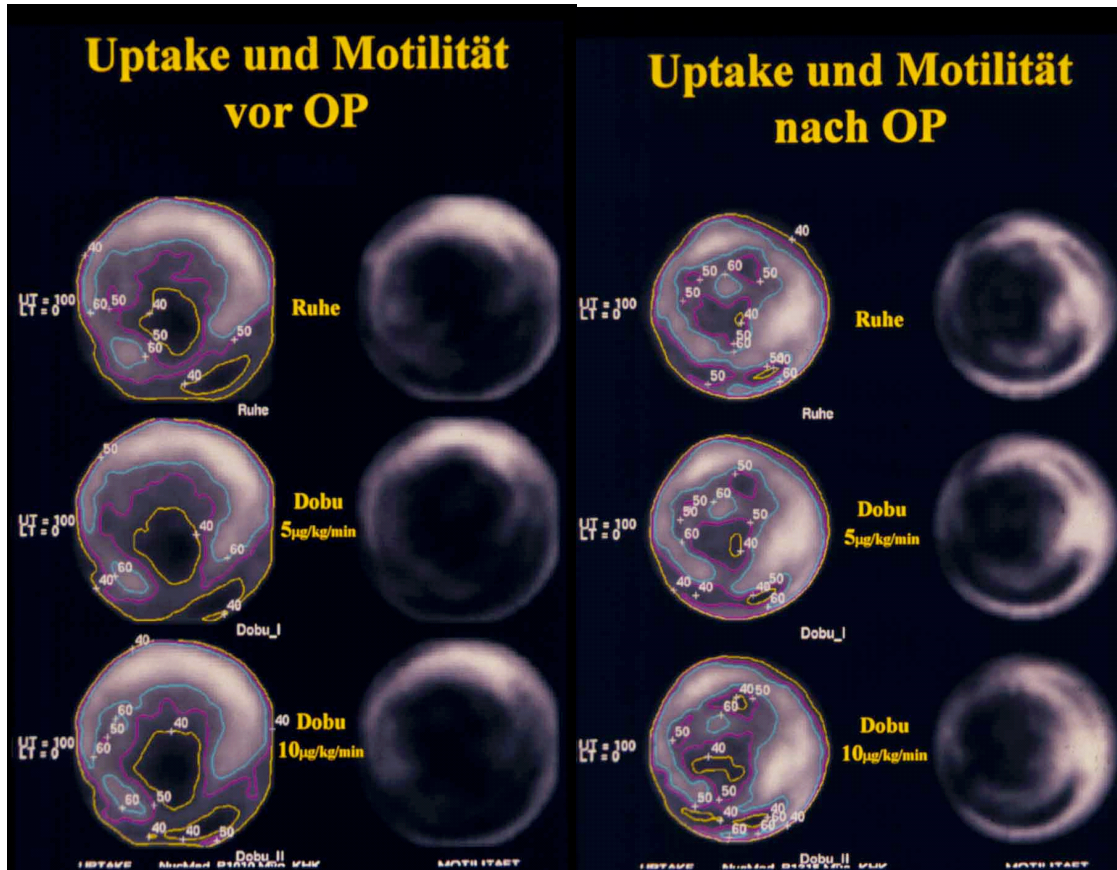


Abbildung 30 Uptake und Motilität vor und nach ACB-OP

4.12.1 Vitalitätsnachweis durch diskrepante Motilitätsbefunde bei der PET-Motilitätsanalyse im Vergleich zu SPECT-Uptake

Die in dieser Studie erlangten Erkenntnisse ergaben verlässliche Aussagemöglichkeiten bzgl. Ausmaß und Schädigung in der jeweils untersuchten Myokardregion. Durch die Informationsvielfalt aus der PET, die nicht nur Aufschluss liefern kann über den Uptake, d.h. Metabolismus und damit indirekt auch auf Perfusion, sondern auch über die regionale Motilität, konnten die verschiedenen „Stoffwechsel- und Funktionszustände“ des Myokards aufgedeckt werden. Wesentlich zu nennende Schlagwörter hierfür sind: „Match“ und „Mismatch“, sowie „Stunning“ und „Hibernating“. „Match“ und „Mismatch“ beinhalten die Beziehung zwischen Metabolismus und Perfusion. Die beiden Myokardeigenschaften wie „Stunning“ und „Hibernating“ beinhalten den zusätzlichen Informationswert der Motilität. Die Motilitätsinformation wird in der klinischen Umgebung überwiegend mittels Echokardiographie gewonnen, doch erlaubt die Verfügbarkeit in der PET am gleichen Datensatz eine besonders einfache und sichere räumliche Zuordnung. Außerdem ist der sonographisch einsehbare Herzbereich oft eingeschränkt, insbesondere bei COPD- und bei adipösen Patienten.

Beispiele aus dem Patientenkollektiv

Von den 12, im Bezug auf FDG-Uptake und PET-Motilität, *diskrepanten* Regionen ergab sich, unter Hinzuziehung der Beurteilung des Uptakes in der entsprechenden Myokardregion mittels SPECT- und damit im Sinne eines zusätzlichen Gradmessers der zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehenden regionalen Perfusion- eine relevante Zusatzinformation im Sinne einer Vitalitätsaussage der PET.

Bezüglich der Prädiktivität fällt auf, dass bei sämtlichen Patienten dieser Gruppe mit ursprünglicher Uptake-Diskordanz zwischen PET und SPECT (4 Patienten) die PET den Z.n. der operativen Revaskularisierung quasi vorherzusagen vermag. Die beiden übrigen Patienten der Gruppe waren bezüglich des Uptakes sowohl vorher, als auch nachher bereits konkordant.

-Pat. 11 und 36:

Die Verdachtsdiagnose einer Myokardnarbe angezeigt durch die Perfusions-SPECT mit diskordant nur mäßiggradig verminderter Motilität und FDG-Uptake bestätigt sich durch eine weitgehende Normalisierung in den Kontrolluntersuchungen nach operativer Revaskularisierung. Ohne die Information der PET bzgl. erhaltener Stoffwechselaktivität und erhaltener Motilität wären die betroffenen Regionen als Narbe eingestuft worden.

-Pat. 34:

Von der Revaskularisierung profitierte die regionale Myokardmotilität bei fortbestehendem vermindertem Uptake sowohl in der PET als auch in der Perfusions-SPECT nicht ,was

den Verdacht auf höhergradige, irreversible Myokardschädigung nahe legt. Dieser Verdacht wird erhärtet durch die Information aus der Lävokardiographie, bei der sich zeigte, dass bei dem Patienten ein apikales Aneurysma, vermutlich bei Z.n. Vorderwandinfarkt 5/95, besteht.

-Pat. 40:

Aufgrund der deutlichen Verbesserung der Perfusion und Motilität nach Revaskularisationsoperation bei konstantem leicht eingeschränktem/ normalem FDG-Uptake ist von einem präinterventionellen bilokulärem „Hibernating“-Zustand auszugehen.

-Pat. 41:

Die Revaskularisierungsmaßnahme erbrachte eine Motilitätsnormalisierung des ansonsten normal speichernden Myokardareals, was auf einen ursprünglichen Stunning-Zustand aufrechterhalten durch rezidivierende Belastungsischämien hinweist.

-Pat. 43:

Vom Aspekt gleiche Situation wie bei Patient 40. Die Myokardperfusion und Motilität profitieren deutlich von der Revaskularisationsoperation, was für ein initialen „Hibernating“-Zustand spricht.

Weiter aufzulistende diskrepante Befunde sind:

-Pat. 12: Konstellation wie Patienten Nr. 11 und 36. Jedoch kann die Verdachtsdiagnose einer Perfusionsverbesserung durch eine fehlende Revaskularisierung nicht bestätigt werden.

Unter Betrachtung der aufgelisteten Ergebnisse ergeben sich bei den Patienten 11, 12, 25, 29, 34, 35, 36, 40, 41 und 43 aus der Kombination von FDG-PET und Perfusions-SPECT Informationen, die SPECT und/oder PET gesondert nicht aufzeigen würden. Deshalb gehört es ja auch zur klinischen Routine, nur Kombinations-Untersuchungen durchzuführen. Es ergeben sich für den Patienten prognostisch wichtige Informationen. Die PET demaskiert in diesen Bereichen Prozesse, die in der SPECT oder den additiven Untersuchungen, isoliert durchgeführt, nicht zu Tage treten würden.

Die Patienten 25, 29, 34, 35, 40, 41 und 43 werden in den folgenden Kapiteln „Stunning“ und „Hibernating“ nochmals näher betrachtet.

4.13 EINFLUSS VON PERFUSIONS-SPECT-KONTROLLEN OHNE ZUGEHÖRIGE PET

Bei 5 Personen wurden bei präoperativer PET-Perfusions-SPECT-Kombinations-Untersuchung, die folgende post-operative SPECT-Kontrolle ohne PET durchgeführt. Diese Untersuchungen zeigten, dass bei post-operativen Kontrollen eine reine Perfusions-SPECT oft schon ausreicht.

Als Beispiel hierfür seien aufgeführt Pat. Nr. 35 (s. Tab. 8).und analog dazu Pat. Nr. 29.

Wie schon weiter oben beschrieben ist die nachfolgende 2. SPECT-Untersuchung des Patienten im Sinne der Studie im Kern nicht relevant, da es keine zeitlich verwertbare PET-Untersuchung gibt. Im Randfeld und in Zusammenschau aller Befunde und Informationen ergibt sich jedoch ein relevanter Zusatzaspekt. In diesem Falle zeigt die PET einen Prozess, der in der 1. SPECT durch mangelnde Ausbelastung verschleiert wird und sich erst in der 2. SPECT-Untersuchung bestätigt, was in der PET gedeutet werden konnte.

4.14 EINFLUSS VON ZEITLICHER DISKREPANZ DER DURCHGEFÜHRTEN UNTERSUCHUNGEN

Bei insgesamt 11 Patienten bestand zwischen den durchgeführten Untersuchungen ein zeitlicher Abstand von mehr als 14 Tagen. Von diesen 11 Patienten zeigte lediglich Patient 12 eine „Diskrepanz“ in zwei Myokardregionen bezüglich des Uptakes bei FDG-PET und Perfusions-SPECT vom Muster eines „Hibernating Myocardium“. Dieser Patient wurde jedoch nicht operiert, so dass dieser Verdacht nicht bestätigt werden konnte. Es gab andererseits kein Hinweis darauf, dass der zeitliche Abstand die Aussage-Sicherheit beeinträchtigt hat.

4.15 „STUNNING“ UND „HIBERNATING“

4.15.1 Stunning (=betäubtes Myokard)

Myokardiales „**Stunning**“ oder betäubtes Myokard wird definiert als vorübergehende postischämische Dysfunktion des Herzmuskels, die in der Reperfusionsphase nach einer nicht-lethalen Ischämie auftritt. Dieses wurde erstmals erkannt durch Heyndrickx et al (38) und durch Braunwald und Kloner als „myocardial Stunning“ bezeichnet (14). Die anfängliche Beschreibung war die nach einer kompletten koronaren Okklusion von nur 5 bis 15 Minuten, ohne messbare myokardiale Nekrose auftretende Verschlechterung der systolischen Ventrikelfunktion, die in der Reperfusionsphase über einige Stunden bis Tage anhalten kann.

Es wurde jedoch gezeigt, dass „Stunning“ auch bei Bestehen einer partiellen, anstelle einer kompletten Okklusion auftritt (88).

Seither wurden Experimente unter verschiedensten Bedingungen bzw. Voraussetzungen in unterschiedlichsten Tieren vollführt. Einige dieser Bedingungen sind sehr wichtig für das Verstehen der klinischen Relevanz des „Stunning“.

Als erstes das Problem des „peri-Infarkt Stunning“ Es wurde gezeigt, dass während einer prolongierten koronaren Okklusion ein Teil der „area of risk“ nekrotisch wird, eine Grenzzone bleibt

hauptsächlich durch Kollateralfluß vital (29;31). Daher kann das dem Infarkt zugesprochene akinetische Areal in der frühen Reperfusionphase leicht überschätzt werden. Somit ist hierbei leicht verständlich, dass die Unterscheidung zwischen vitalem und nekrotischem Gewebe nicht gänzlich auf der Basis der regionalen Funktion getroffen werden darf.

Patientenbeispiel- Stunning

Beispiel eines Patienten dieses Patientenkollektivs ist Pat. Nr. 41 (siehe auch unter Kapitel Ergebnisse: Vergleich Uptake zu Motilität im PET).

Region	Motilität		Uptake				Ergebnisse	
			PET		SPECT		A	B
Apex	--	-	-	-	-	-	k 1.2	k 1.2
VW	+/-	+	+	+	+	+	d 1 k 2	k 1.2
HW	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	k 1.2	k 1.2
SW post.-lat.	--	-	-	-	-	-	k 1.2	k 1.2
SW	+	+	+	+	+	+	k	k
Septum	+	+	+	+	+	+	k	k

Abbildung 31 Pat. Nr. 41/ Stunning

A: FDG-PET.
B: Perfusions-SPECT.

d/k = Diskrepanz / Konkordanz

Der Patient erlitt einen Myokardinfarkt und erhielt etwa 14 Tage nach diesem Ereignis sowohl eine PET, als auch eine SPECT. Im Bereich der Vorderwand ergab sich eine im PET ersichtliche Minderung der Motilität. Die Tracer-Aufnahme zeigte sich sowohl bei der PET, als auch bei der SPECT uneingeschränkt. Es ergibt sich somit ein diskrepanter Befund vom Typ eines Stunning mit

- normalem Glukose-Stoffwechsel und
- normaler Perfusion bei
- verminderter Funktion,

welcher nach erfolgter Revaskularisation in den folgend durchgeführten Untersuchungen nicht mehr erscheint. Uptake und Motilität sind bei der postoperativen Untersuchung konkordant. Hier wäre ein Verfahren wie die Echokardiographie, die allein die funktionelle Morphologie untersucht unterlegen und würde den Myokardschaden ohne die Zusatzinformation der Vitalität, die die Nuklearmedizin bietet, aufgrund der echokardiographisch eingeschränkten Myokardmotilität sicher überschätzen.

Es ergaben sich im Patientenkollektiv weitere Patienten, bei denen sich die Konstellation aus

- normalem Glukose-Stoffwechsel und
- normaler Perfusion bei
- verminderter Funktion,

ergeben hat.

DISKUSSION

Es waren dies insgesamt 3 Patienten, die diese Konstellation aufwiesen (Pat.-Nr. 29, 34 und 35). Im Unterschied zu dem oben aufgeführten Patienten wurden jedoch bei 2 Patienten keine Kontroll-PET nach erfolgter Revaskularisation durchgeführt um eine Verbesserung der Motilität in der FDG-PET zu verifizieren.

Region	Motilität	Uptake		Ergebnisse	
		PET	SPECT	A	B
Apex	+/-	+/-	+/-	k	k
VW	+/	+/-	+/-	k	k
HW	+/-	+	+	d	k
SW	+/-	+/-	+/-	k	k
Septum	-	-	-	k	k
post-sept	+/-	+	+	d	k

Abbildung 32 Patient Nr. 29/ V.a. Stunning

Region	Motilität	Uptake		Ergebnisse	
		PET	SPECT	A	B
Apex	+	+	+	k	k
VW	+	+	+	k	k
HW	-	-	-	k	k
SW ant.	+	+	+	k	k
SW post.	-	-	-	k	k
Septum	+/-	+	+	d	k

Abbildung 33 Patient Nr. 35/ V.a. Stunning

DISKUSSION

Region	Motilität	Uptake		Ergebnisse	
		1.+2. PET	1.+2. SPECT	A	B
Apex	-	-	-	k	k
VW au-apik	-	+/-	+/-	d	k
VW bas	+	+	+	k	k
HW	+/-	+/-	+/-	k	k
SW	+	+	+	k	k
Sept. ant.	-	-	-	k	k
Sept. post.	+/-	+/-	+/-	k	k

Abbildung 34 Patient Nr. 34/ apikales Aneurysma

Legende s. Abbildung 31

Bei den Patienten 29 und 35 ergibt sich die Konstellation eines Stunning. Nur die FDG-PET zeigt eine Motilitätsminderung in Ruhe in einer Region, die in der Perfusions-SPECT eine ausgeprägte Belastungsischämie aufweist.

Die PET-Motilität zeigt bei Pat.-Nr. 29 in den markierten Bereichen einen Prozess, der in der SPECT nur bei Ausbelastung des Patienten zu Tage tritt (analog zu Pat.-Nr. 35). Die Motilität erbringt die Information, dass das Myokard trotz normalen Uptakes im PET und der SPECT geschädigt ist.

Die durch die Motilitätsuntersuchung bei der PET erlangten Informationen sind bei Patient Nr. 35 noch tief greifender.

Retrospektiv lässt sagen, dass die Motilitätsminderung in der FDG-PET deutlich auf eine Belastungsischämie hinweist. Die PET zeigt eine Minderung der Motilität im Septum, wobei die 1. SPECT d. Prozess nicht anzeigt, da nicht suffizient ausbelastet

wurde. Es bestand bei der 1. Untersuchung wegen der niedrigen Belastungsgrenze quasi nur eine Ruhe-SPECT. Die Ausbelastung bei der 2. SPECT in Folge war höher. Analog zu Patient Nr. 29 erbringt die Information der Motilität durch die PET-Untersuchung die Information, dass das Myokard trotz normalen Uptakes im PET und der 1. SPECT geschädigt ist.

Dies sind entscheidende prognostische Informationen für beide Patienten und für das outcome des Patienten von entscheidender Bedeutung. Beide wurden im Anschluss einer chirurgischen Revaskularisation unterzogen. Bei diesen beiden genannten Beispielen existiert jedoch keine post-OP-PET um den zu erwartenden Motilitätszuwachs zu bestätigen.

Bei Patient Nr. 34 ergibt sich eine analoge Konstellation bezüglich Uptake in PET und SPECT, sowie verminderte Motilität. Bei diesem Patienten wurde eine postoperative Kontroll-PET durchgeführt, bei der sich im Bezug auf die Motilität, bei weiter eingeschränktem Uptake bei PET und SPECT, keine Besserung ergab. Eine Zusatzinformation ergab die durchgeführte Lävokardiographie, bei der sich ein apikales Aneurysma bei Z.n. Vorderwandinfarkt zeigte, welches die Erklärung für die Motilitätsminderung ist.

Die präoperativ bestandene Verdachtsdiagnose eines Stunning-Zustands bei rezidivierender Belastungsischämien konnte die post-OP-Kontroll-Untersuchung nicht bestätigen. Bezugnehmend auf eine Studie von Di Carli et al. (23) von 1998 kann man trotz ausbleibender Motilitätszunahme von einer gerechtfertigten OP sprechen, da in dieser Studie gezeigt werden konnte, dass die Regionen mit mäßigem "Match"

myokardiale Nekrosen vermischt mit noch vitalem Myokard besitzen und keine Verbesserung der regionalen Funktion nach Revaskularisation zeigen (91). Möglicherweise kann jedoch streßbedingte Ischämie und Reinfarkt verhindert und die Überlebensrate verbessert werden (25).

4.15.2 Hibernating (=winterschlafendes Myokard)

Myokardiales „**Hibernating**“ oder winterschlafendes Myokard wurde 1985 erstmals von Rahimtoola (71) erwähnt als ein Zustand zeitlich verschlechterter Funktion des Myokards in Ruhe, der aus einem verschlechterten myokardialen Blutfluss resultiert. Aufgrund dieses eingeschränkten Blutflusses und des daraus resultierenden O₂-Mißverhältnisses kommt es zu einer Umstellung der myokardialen Energieproduktion. Diese unzureichende Energieproduktion führt zu einer drastischen Reduktion der Kontraktilität. Das „bewegungslose“ Gewebe kann den *Eindruck einer Narbe* vermitteln, obwohl es sich hier um **vitales** Gewebe handelt dessen Stoffwechsel sich vom Fettsäurestoffwechsel umgestellt hat auf anaeroben Glykolysemetabolismus um seine Zellintegrität zu wahren. Bei Reversion der Perfusionsanomalie mit Hilfe eines Revaskularisationsverfahrens kommt es erneut zu einer Durchblutung und damit zu einer Verbesserung der

Substratversorgung, was sich in verbesserter Ventrikelkontraktion zeigt (19;64).

Die Definition des Hibernating ist klinisch:

Hibernierendes Myokard existiert, wo bedeutende Kontraktilitätsabnormitäten nach erfolgter Revaskularisation signifikante Verbesserungen zeigen. Für die klinische Praxis unterstreicht dies die entscheidende Bedeutung der Identifizierung von Myokard, das infarziert erscheint, faktisch jedoch vital ist.

4.16 BEZIEHUNG ZWISCHEN PERFUSION, STOFFWECHSEL UND MOTILITÄT

Myokard-zustand	Durchblutung	Stoffwechsel	Kontraktion
Gesund	Normal	Fettsäure >aerob glykolytisch	Normal
Hibernating	Sehr gering bis fehlend	Vorwiegend glykolytisch aerob/anaerob	Schwere Hypo- Akinesie
Stunning	Normal bis herabgesetzt	Oxidativer Stoffwechsel normalerweise herabgesetzt	Schwere Hypo- Akinesie
Narbe	Fehlend	Fehlend	Fehlend

Tabelle 11- Beziehung zwischen Perfusion, Stoffwechsel und Motilität

(Abbildung in Anlehnung an: Penell DJPE. Myocardial perfusion imaging; Table 2. Nuclear cardiology. Clinicians guide to nuclear medicine. 139. 1995.)

Tabelle 11 verdeutlicht die Befunde bezüglich Perfusion, Stoffwechsel und Kontraktilität der verschiedenen

Herzzustände. Wie bei „Stunning“ auch, legen bei hibernierendem Myokard einige konventionelle Diagnoseverfahren möglicherweise einen Myokardinfarkt nahe. Sollte im klinischen Kontext selbst bei Vorliegen eines offensichtlichen Myokardinfarkts der Verdacht auf Myokard-Hibernation vorliegen, so besteht, wie bei dieser Arbeit vorliegend, die Möglichkeit die diagnostische Beurteilung mittels PET und SPECT durchzuführen. Mit Hilfe der PET kann man stoffwechselaktives, und damit vitales Myokardgewebe in Myokardarealen nachweisen, die in SPECT-Aufnahmen minder- bzw. gar nicht perfundiert waren.

Beziehung zwischen Perfusion, Stoffwechsel und Motilität

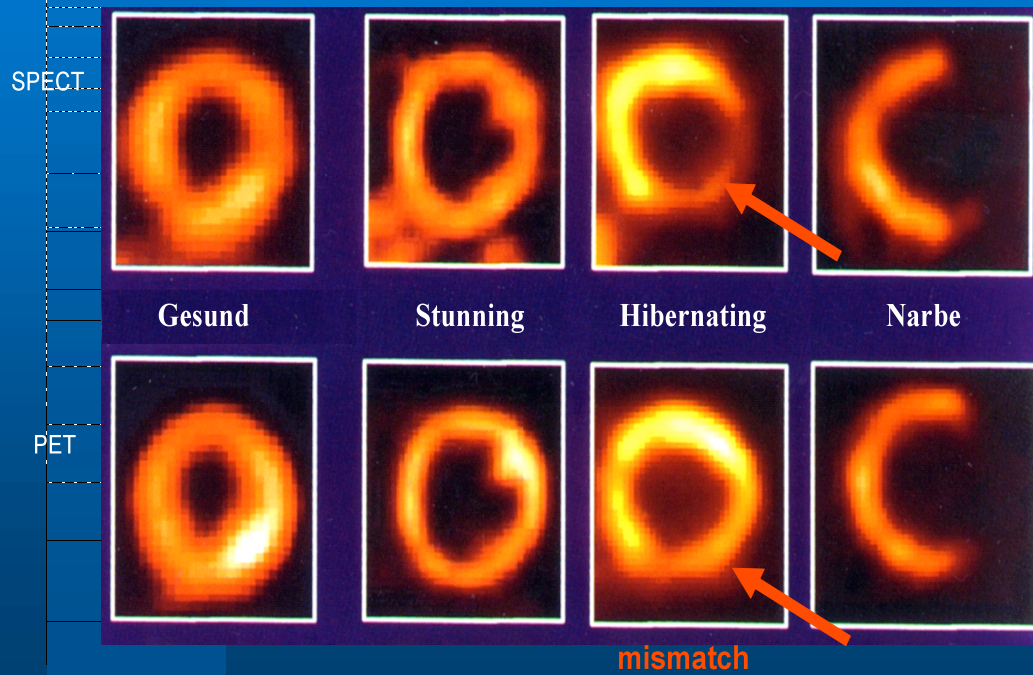


Abbildung 35 Beziehung zwischen Perfusion, Stoffwechsel und Motilität

(Abbildung aus: Der klinische Stellenwert der Myokardszintigraphie: Eine Information für den Kardiologen/ Dialoge in der Nuklearkardiologie Nr. 7)

4.17 HIBERNATING UND VITALITÄT / MESSUNG VON PERFUSION UND STOFFWECHSEL

Seit der Vorstellung des Konzeptes des hibernierenden (=winterschlafenden) Myokards von Rahimtoola im Jahr 1985 (71;72) ist ein zentrales Problem, im Bezug auf die klinische Vorgehensweise bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, unterscheiden zu können, ob es sich bei schwerwiegenden Kontraktionsabnormitäten (A- bzw. Dyskinesie) um schon vernarbtes oder noch vitales (hibernierendes) Gewebe handelt. Wie bereits erwähnt existiert hibernierendes Myokard, wo bedeutende Kontraktilitätsabnormitäten nach erfolgter Revaskularisation signifikante Verbesserungen zeigen.

Mit der Innovation der kardiovaskulären Therapie durch Einführung der myokardialen Revaskularisation und Thrombolyse wurde augenscheinlich, dass eine Wiederherstellung der Blutversorgung in den jeweils betroffenen Myokardanteilen eine Verbesserung der regionalen und globalen Ventrikelfunktion mit sich bringen kann (70). Das ist besonders wichtig, da die linksventrikuläre Funktion einen entscheidenden prognostischen Faktor bei Patienten mit KHK darstellt (1;60).

Daher ist die klinisch vordringliche Aufgabe die Bewertung der insbesondere regionalen Vitalität des Herzmuskels zu ermöglichen, d.h. die Fähigkeit zu erlangen, präoperativ solche dysfunktionellen, jedoch noch vitalen Myokardregionen, anzeigen zu können um damit folglich in der Lage zu sein die

DISKUSSION

Patienten zu selektieren, die von einer Revaskularisation nutzen ziehen könnten.

Patientenbeispiel- Hibernating

Beispiele von Patienten dieses Patientenkollektivs sind Pat. Nr. 40 und Nr. 43 (siehe auch unter Kapitel Ergebnisse: Vergleich Uptake zu Motilität im PET).

Region	Motilität		Uptake				Ergebnisse	
			PET		SPECT		A	B
Apex	--	-	-	-	-	-	k1.2	k1.2
VW	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	k1.2	k1.2
HW	--	+/-	+/-	+/-	-	+/-	d1 k2	d1 k2
HSW	--	-	-	-	-	-	k1.2	k1.2
SW	+/-	+	+	+	+/-	+	d1 k2	d1 k2
Septum	--	-	-	-	-	-	k1.2	k1.2
Septum bas.	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	k1.2	k1.2

Abbildung 36 Pat. Nr. 40/ Hibernating

Legende s. Abbildung 31

Der Patient aus Abbildung 36 erlitt einen Myokardinfarkt (Posterolateralwandinfarkt). Vorbekannt war ein Z.n.

Vorderwandinfarkt ca. 8 Jahre zuvor. Derzeit war der Patient erstmalig mittels Bypass-OP revaskularisiert worden.

Etwa 4 Wochen nach dem letzten Infarkt ereignis wurden sowohl eine PET, als auch eine SPECT durchgeführt.

In den Bereichen der Hinter- und Seitenwand ergaben sich bei der Erstuntersuchung im PET deutliche Minderungen der Motilität.

So zeigte sich im Bereich der Hinterwand akinetisches Myokard, während sich die Seitenwand hypokontraktile darstellte. Die Tracer-Aufnahmen von PET und SPECT zeigten sich ebenfalls diskrepant in diesen Myokardregionen. Im Bereich des betroffenen Areals der Hinter- und Seitenwand war die Perfusion drastisch reduziert. In diesen Bereichen war jedoch bei der PET-Untersuchung vitales Myokardgewebe nachgewiesen worden. Es ergibt sich somit ein diskrepanter Befund vom Typ eines Hibernating mit

- erhaltenem Glukosestoffwechsel und
- eingeschränkter Perfusion bei
- verminderter Funktion,

welcher nach erfolgter Revaskularisation in den folgend durchgeführten Untersuchungen nicht mehr erscheint. Uptake von PET und SPECT, sowie Motilität sind bei der postoperativen Untersuchung konkordant.

Nachfolgend aufgeführt sind die Beispielbilder des Patienten. Oben aufgeführt sind die Bilder vor der durchgeführten Bypass-OP.

In der zweiten Reihe aufgeführt sind die Bilder der Kontrolluntersuchung nach erfolgter koronarer Bypass-OP. Der Vergleich der beiden Untersuchungen zeigt eine signifikante Besserung der Motilität in der Folge-PET, nach erfolgter Revaskularisation durch eine ACB-OP.

Die Bilder legen also in aller Deutlichkeit offen, dass der Patient von dieser OP profitiert hat.



Abbildung 37 Pat. Nr. 40 Prä- und Post-OP. „Hibernating“

Region	Motilität		Uptake				Ergebnisse	
			PET		SPECT		A	B
Apex	+	+	+	+	+	+	k 1,2	k 1,2
VW	+	+	+	+	+	+	k 1,2	k 1,2
HW inf.	+/-	+	+	+	-	+	d1 k 2	d1 k 2
HW post.-inf.	-	-	-	-	-	-	k 1,2	k 1,2
SW	+	+	+	+	+	+	k 1,2	k 1,2
Septum	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	k 1,2	k 1,2

Abbildung 38 Pat. Nr. 43/ Hibernating

Legende s. Abbildung 31

Analog zu dem oben beschriebenen Fall zeigte sich bei dem Patienten in Abbildung 38 ein ausgeprägter Perfusionsdefekt in Kombination mit einer deutlich eingeschränkten Motilität bei erhaltener Glukoseaufnahme im Bereich der Hinterwand. Die postoperativen Kontroll-Untersuchungen ergaben konkordante Befunde.

Es ergab sich im Patientenkollektiv ein weiterer Fall, bei dem sich die Konstellation aus

- erhaltenem Glukosestoffwechsel und
 - eingeschränkter Perfusion bei
 - verminderter Funktion,
- ergeben hat.

DISKUSSION

Es war dies Patient-Nr. 25, der diese Konstellation aufwies. Bei diesem Patienten wurde jedoch bis zum Endpunkt der Datenaufnahme keine Revaskularisation durchgeführt.

Region	Motilität	Uptake		Ergebnisse	
		PET	SPECT	A	B
Apex	+/-	+	-	d	d
VW	+/-	+	+/-	d	d
HW	+/-	+	+/-	d	d
SW	+	+	+	k	k
Septum	+/-	+	+/-	d	d
postL-sept.	+/-	+/-	+/-	k	k

Abbildung 39 Patient Nr. 25/ V.a. Hibernating

Legende s. Abbildung 31

Bei diesem Patienten ergeben sich die Grundkonstellation und –Voraussetzungen zur Erfüllung der Definition eines Hibernating. Bis zum Zeitpunkt der Endaufnahme der Daten für diese Studie war der Patient jedoch nicht revaskularisiert worden um die zu erwartenden Besserungen in Bezug auf Uptake bei der SPECT und einer Besserung der Motilität zu verifizieren.

Das Vorfinden von reduzierter Perfusion und erhaltener bzw. gesteigerter Glukoseverstoffwechslung ist eine gezielte Methode zur Unterscheidung hibernierenden Myokards von myokardialer Fibrose, mit positiven und negativen Prognosewerten von näherungsweise 85% für die Identifizierung von Regionen, die

nach einer erfolgten Revaskularisation eine Funktionsverbesserung zeigen (89).

Mit der Identifizierung von hibernierendem Myokard mittels PET konnte gezeigt werden, dass die Möglichkeit besteht Prognosen treffen zu können

- bezüglich einer Verbesserung der globalen Herzfunktion im Sinne einer verbesserten Auswurffraktion (89),
- bezüglich einer Verbesserung der Symptome bei Herzinsuffizienz (21),
- bezüglich einer Verbesserung der Überlebensrate nach erfolgter Revaskularisation (28).

Für die klinische Praxis unterstreicht dies die entscheidende Bedeutung der Möglichkeit einer Identifizierung von Myokard, das infarziert erscheint, faktisch jedoch vital ist. Das Erkennen dieses Sachbestandes ist nicht nur wichtig für den Patienten und die sich daraus resultierende Therapie, sondern hat auch tief greifende klinische und ökonomische Auswirkungen je nach Therapiestrategie.

Nichterkennen dieser Gegebenheiten würde möglicherweise einem Patienten einen Revaskularisations-Eingriff versagen, der zu einer signifikanten Verbesserung seiner Myokardfunktion führen könnte.

Diese Erkenntnisse sind nicht nur von bedeutendem klinischen, sondern auch von wirtschaftlichem Interesse. Das Patientenmanagement und die weitere Behandlungsplanung (medikamentöse Behandlung; Revaskularisation; Herztransplantation) kann somit vereinfacht bzw. optimiert

werden, so dass eine Verhältnismäßigkeit des Kosten-Nutzen-Faktors initial beurteilt werden kann.

4.18 ERHALTENE MYOKARDVITALITÄT UND POSTOPERATIVER KONTRAKTILITÄTSGEWINN

Es konnte, wie vorangehend erwähnt, in Studien gezeigt werden, dass der postoperative Zugewinn an myokardialer Kontraktilität hierbei direkt korreliert mit der Größe des als vital, aber minderperfundierte beurteilten Myokards (63;77). Bei einer Ausdehnung über 30 % der Myokardmasse kann hier eine Verbesserung der postinterventionellen Ventrikelfunktion um mehr als 5 % mit hoher Genauigkeit vorhergesagt werden (10). Betreffend die kongestiven Beschwerden zeigte sich eine Abnahme der Beschwerden von NYHA III oder IV auf I oder II lediglich bei 20–25 % der Patienten ohne Missverhältnis, jedoch bei 65 % mit nachgewiesenem Perfusion/Metabolismus-Missverhältnis (24;28). Ein Missverhältnis zwischen eingeschränkter Perfusion, aber erhaltener Vitalität nach einem akutem Myokardinfarkt hat weiter eine wichtige prognostische Bedeutung für die Vorhersage künftiger kardialer Ereignisse, welche bei konservativem Vorgehen deutlich häufiger auftreten (40). Über eine Verlaufsperiode von 12 bis 25 Monaten zeigen diese Patienten bei konservativem Vorgehen eine kardiale Mortalität um die 24 %, ohne Missverhältnis lediglich um 10 %, was wiederum impliziert, dass erstere Patienten einem revaskulisierenden Eingriff zugeführt werden sollten.

Bei fehlendem Nachweis von Perfusion und Metabolismus liegt kein regenerationsfähiges Myokard und somit

Narbengewebe vor. Eine Revaskularisation erübrigt sich in diesem Fall, da auch die unmittelbar postoperative Morbidität und Mortalität in diesem Patientengut deutlich erhöht ist. Der Einfluss eines Perfusion/Metabolismus-Missverhältnisses auf den perioperativen Verlauf zeigt sich in einem reduzierten Bedarf an inotropen Medikamenten (60 vs. 83 %) oder intraaortaler Ballonpumpe (25 vs. 57 %) und einem verkürzten Aufenthalt auf der Intensivstation, was anhand einer Vergleichsstudie an 317 Patienten gezeigt werden konnte (37;52). Die Mortalität bei Patienten, die nach konventionellen Kriterien operiert wurden, betrug hierbei 17,2 % gegenüber lediglich 0,01 % bei Patienten mit nachgewiesener Myokardvitalität.

4.18.1 Klinische Bedeutung

In der oben erwähnten Studie von Tillisch et al. konnte gezeigt werden, dass sich bei insgesamt 85 % der mittels PET als vital erkannten dysfunktionellen Regionen die Kontraktilität postoperativ verbesserte, während 92 % der als avital diagnostizierten Areale keine Verbesserung der regionalen Kontraktilität zeigten (89). Eine Metaanalyse aus 12 Studien ergab eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 73 % der FDG-PET bezüglich der Vorhersage der Verbesserung der postinterventionellen Ventrikelfunktion (8). Die Frage, wie viel vitales Myokard für eine Verbesserung der globalen

Kontraktilität als notwendig erachtet wird, wird bislang noch diskutiert. Tillisch et al. konnten bereits signifikante Verbesserungen der linksventrikulären Auswurfleistung beobachten, wenn über 25 % der linksventrikulären Myokardmasse als zusätzlich vital erkannt wurden (89). Eine Multicenter-Studie an 178 Patienten aus 6 Zentren, die die Genauigkeit der FDG-PET zur Vorhersage der Verbesserung der postinterventionellen Ventrikelfunktion überprüfen sollte, zeigte die höchste Sensitivität (79 %) und Spezifität (55 %), wenn zumindest 3 oder mehr dysfunktionelle Regionen eine relative FDG-Aufnahme von über 45 % des normalen Myokards aufwiesen (34).

4.19 EINSCHRÄNKUNGEN DER VITALITÄTSDIAGNOSTIK MITTELS PET

Als klinischer Goldstandard zur Beurteilung der myokardialen Vitalität gilt derzeit die ^{18}F -FDG-PET (81). Kombiniert mit Untersuchungen zur Anzeige der Myokardperfusion erlaubt sie eine Unterscheidung von gesundem, hibernierendem und irreversibel geschädigtem Myokard (12). Aufgrund der begrenzten räumlichen Auflösung dieser Methode, die in der Schichtebene etwa 6 mm beträgt, ist die Differenzierung subendokardialer und subepikardialer Myokardareale jedoch nicht möglich. Die transmurale Ausdehnung der Infarktzone scheint jedoch ein wichtiger prognostischer Faktor zu sein. Depre et al. konnten in einer durch Nadelbiopsie kontrollierten Studie zeigen, dass die Häufigkeit einer Funktionsverbesserung nach Revaskularisation davon abhängt, wie groß der Anteil vitaler Myozyten an der Wanddicke ist (20). Die Ausdehnung von Infarkten innerhalb der Wanddicke lässt sich nicht-invasiv mit der Echokardiographie nicht direkt darstellen. Im Jahr 2000 befasste sich auch eine Arbeit zu diesem Thema mit dem Vergleich zwischen „low-dose dobutamin Echocardiographie“ und Thallium-201 Szintigraphie mit dem Ergebnis, dass ein Teilschichtschaden mit nuklearmedizinischen Techniken oder der nativen MRT nicht direkt darzustellen ist (3).

In der Myokard-Perfusionsszintigraphie lässt sich die Lage innen/außen eines Teilschichtschadens zwar nicht auflösen.

DISKUSSION

Man kann aber jedoch bei Minderungen, die keine Defekte sind, davon ausgehen, dass ein Teilschichtschaden vorliegt.

4.20 VITALITÄTSDIAGNOSTIK UND MRT

Verschiedene Studien zeigen, dass MR-tomographisch untersuchte Myokardareale mit Anreicherung von Gadolinium-DTPA-Kontrastmittel 5-15min nach i.v.-Applikation („Late Enhancement“) irreversibel geschädigten Myozyten - Infarkten – entsprechen (48;73). D.h. es kommt zu einer Anreicherung von Kontrastmittel in irreversibel geschädigten Arealen. Die hohe räumliche Auflösung der MRT erlaubt die Differenzierung von subendokardialer und subepikardialer Wandschicht, so dass in der kontrastverstärkten MRT subendokardiale von transmuralen Infarkten unterschieden werden können.

Nach den Ergebnissen von Kim et al. ist eine transmurale Ausdehnung des Enhancements- sprich der Infarktgröße- von 50% der Wanddicke ein geeigneter Grenzwert, um eine funktionelle Verbesserung des Myokards nach Revaskularisation vorauszusagen (49).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der Detektion transmuraler Myokardnarben die kontrastverstärkte MRT eine gute Übereinstimmung zeigt mit dem Referenzstandard PET.

4.21 VERGLEICH VITALITÄTSDIAGNOSTIK MRT/PET

Die Ergebnisse der Studie von Hunold et al. zeigen eine gute Übereinstimmung der MRT und der PET bei der Detektion transmuraler Narben, die ein „Late Enhancement“ der gesamten Wand nach Kontrastmittelgabe und eine fehlende oder deutlich reduzierte FDG-Aufnahme aufweisen (41).

Bei Myokardschädigungen im Sinne von nichttransmuralen Defekten werden in der MRT mehr Areale als pathologisch gewertet, als bei der PET. Verschiedene Studien zeigen, dass mit der FDG-PET die myokardiale Vitalität höher eingeschätzt wird, als mittels MRT.

Die Spezifität der Methode bei der Vorhersage einer Funktionsverbesserung nach Revaskularisation liegt bei 70-75%, bei einer Sensitivität von 85-90% (11;12). Verantwortlich dafür scheinen insbesondere subendokardiale Narben zu sein, die mit der PET nicht zuverlässig detektiert werden können, in der MRT jedoch gut abgrenzbar sind.

Hunold et al konnten ferner aufzeigen, dass sich bei der PET im Vergleich zur MRT diskrepante Befunde ergaben bei Patienten, die in der MRT ein großflächiges, jedoch schmales subendokardiales Enhancement aufwiesen, und bei Patienten mit dilatierten, diffus geschädigten Ventrikeln (41).

Eine mögliche Erklärung liefert die Studie von Baumgartner, aus der hervorgeht, dass wegen der hohen Sensitivität der PET für vitale Myozyten auch nur gering ausgeprägte Inseln vitaler

Zellen ausreichen, um die gesamte Wand als vital zu beurteilen (7). Solche kleinen Areale innerhalb fibrotischem Gewebe können mit der MRT möglicherweise nicht detektiert werden. Welche von beiden Methoden zur Vorhersage einer Verbesserung der Funktionalität besser geeignet ist lässt sich nur in größeren Studien klären.

4.22 VOR- UND NACHTEILE BEI DER PET

Die klinische Kardiologie erlangte signifikante Einsichten in das Verständnis der myokardialen Perfusion und des myokardialen Stoffwechsels mittels PET. Die PET spielt eine dominante Rolle in der Bestimmung der **Myokardvitalität** und bei der Identifikation von Patienten *mit ischämischer linksventrikulärer Dysfunktion*, die möglicherweise aus einer Revaskularisation Nutzen ziehen könnten. Basierend auf der einander abfolgenden Messung von Perfusion und Stoffwechsel kann die PET bestimmend sein im Bezug auf die Planung der weiteren Behandlungsstrategie. Abgesehen vom Nutzen der PET bei KHK-Patienten verschafft die PET auch einzigartige Information bei Patienten mit Herzmuskelerkrankungen, wie z.B. bei hypertropher Kardiomyopathie.

Um die Gegenwart und die Zukunft der PET mittels ^{18}F -FDG bewerten zu können sollte man sich der hauptsächlichen Vor- und Nachteile gewahr sein.

Vorteile sind:

- die Noninvasivität der Untersuchung.
- der Vorteil auf zahlreiche physiologische Marker zurückgreifen zu können.

- die kurze Halbwertszeit der meisten Marker (dadurch ergibt sich trotz der Eigenschaft, dass Positronen-Strahler β -Strahler sind, eine relativ niedrige Patientendosis).
- die gute Auflösungsqualität.
- die Möglichkeit der Quantifizierung von Stoffwechsel und Perfusion.
- routinemäßige Schwächungskorrektur.
- Eine im Vergleich zur SPECT höhere Sensitivität bezüglich der Identifizierung einer KHK (Sensitivität >90%) (74)
- Die Sensitivität und auch die Spezifität sind bei nuklearmedizinischen Untersuchungen höher anzusiedeln als das Belastungs-EKG.

Hauptlimitierend bei der PET sind:

- der hohe Anschaffungspreis eines PET-Scanners.
- die laufenden Betriebskosten
- die technische und logistische Komplexität, die zu einer limitierten Verfügbarkeit von PET-Einrichtungen führen. (Notwendigkeit eines Zyklotrons zur Tracerherstellung)
- bei der Durchführung einer Herzuntersuchung der hohe Zeitaufwand.
- Bei einigen Patienten klaustrophobische Zustände aufgrund der ringförmigen Anordnung des Detektors

Ein optimaler Weg um Aussagen treffen zu können über das morphologische und funktionelle Ausmaß einer Koronarstenose innerhalb einer Untersuchung wäre sicherlich die Verbindung von Echokardiographie, Doppler-Echographie und Angiographie.

Jedoch sind diese einzelnen Untersuchungsverfahren teuer, langwierig und für den Patienten im Bezug auf die Invasivität nicht ohne Risiko. Daher wäre ein einziger non-invasiver Test, der die entscheidenden Informationen liefert, wie Ort und Ausmaß einer signifikanten Koronarstenose, von beträchtlicher klinischer Wichtigkeit. Mit der Einführung der Positronen-Emissions-Tomographie und neueren szintigraphischen Techniken hat die Kardiologie Zugriff auf zuverlässige Techniken, die non-invasiv und quantitativ Ergebnisse bietet, die das Angiogramm nicht liefern kann. Aufgrund des non-invasiven Charakters der nuklearmedizinischen Studien –meist ist nicht mehr als die intravenöse Verabreichung eines Radiotracers erforderlich- ist die Morbidität wie auch Mortalität infolge dieser Untersuchungen im Vergleich zu herkömmlichen anatomischen Verfahren wie beispielsweise der Angiographie äußerst niedrig.

Um mit den heutzutage eher gebräuchlichen Methoden in der klinischen Kardiologie, wie Echokardiographie oder SPECT konkurrieren zu können, sollten die PET-eigenen Stärken und Schwächen gegen jene von SPECT und Echokardiographie gewichtet werden. Insbesondere in einer Zeit der Kostendämpfung; einer Zeit in der Gesundheitsministerien die Entwicklung einer adäquaten Diagnostik und therapeutische Strategien verlangen, mit der Betonung auf Kosten/ Effektivität bei den verschiedenen Bildgebenden Verfahren.

Betrachtet man den Patienten, bei dem die alles beherrschende Frage die Vitalität des Herzmuskels ist, sollte man die PET nicht als ultima ratio-Methode wählen, die der Koronarangiographie, SPECT oder Echokardiographie folgt. Die

PET als initiale Untersuchungsmethode könnte bei Patienten mit fortgeschrittener KHK und daraus resultierender Symptomatik, gerechtfertigt durch seine überragende diagnostische Genauigkeit gegenüber anderen Techniken, helfen die Prozedur der Diagnosestellung zu verkürzen, Therapiestrategien zu ändern und damit wiederum Kosten ersparen (90).

4.23 SCHLUSSFOLGERUNGEN AUS DER DISKUSSION

- Bei dem dieser Studie zugrunde liegenden Vergleich von Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographisch untersuchten Herzen, sowie zusätzlich durchgeführter Referenzmethoden, wie Koronarangiographie (Angiographie, Lävokardiographie) und Echokardiographie bezüglich des Kriteriums Perfusion und Motilität konnten bezüglich der Prädiktivität der Vitalität bei der FDG-PET in der vorliegenden Studie gute Übereinstimmungen dargelegt werden.
- Die bekannten Vorteile bereits der ungetriggerten FDG-PET in der Identifizierung des „Hibernating Myocardium“ wurden schon in der Dissertation von A. Franow belegt. (32)
- Unter Hinzuziehung der Zusatzinformation, die die Perfusions-SPECT bietet, ergeben sich bei 10 Patienten prognostisch wichtige Aussagemöglichkeiten aus der Kombination von FDG-PET und Perfusions-SPECT. Die im klinischen Alltag gängig eingesetzten Methoden wie Echokardiographie, Koronarangiographie mit Lävokardiographie liefern zwar ebenfalls Informationen über Perfusion und Motilität, sind aber nicht in der Lage Aussagen treffen zu können über den Stoffwechselzustand des Myokards. Die EKG-getriggerte, Fourier-basierte ¹⁸F-FDG-PET ist in der Lage zusätzlich zur regionalen Stoffwechsellage gleichzeitig Informationen zu liefern über

die Motilität der betroffenen Regionen bei Patienten mit KHK. Besonderes Augenmerk kann somit gerichtet sein auf die gesonderten Myokardzustandsbilder wie „Stunning“ und „Hibernating“, die nur unter der Hinzuziehung der Motilität als Zusatzinformation zur Stoffwechselsituation zu detektieren sind.

- Unter Zuhilfenahme dieser Zusatzinformation zeigte sich, dass bei insgesamt 10 Patienten aus diesem Kollektiv für den jeweiligen Patienten Entscheidungen getroffen werden konnten, die dessen Langzeitprognose maßgeblich beeinflussen. Bei einem Patienten ergab sich postoperativ keine Verbesserung der Motilität, obwohl sich präoperativ die Konstellation eines „Stunning“ ergeben hatte. In Zusammenschau aller Befunde ergibt sich jedoch keine Fehleinschätzung der PET-Untersuchung, da bei dem Patienten ein großes, die Vorderwandmotilität in erheblichem Masse beeinflussendes Vorderwandaneurysma bei Z. n. Vorderwandinfarkt gebildet hatte.
- Das Phänomen des Stunning wurde bei 3 von 49 Patienten (also bei 6 %) beobachtet.
- Das Phänomen des Hibernating wurde bei 3 von 49 Patienten (also bei 6 %) beobachtet.
- Die Motilitäts-Untersuchung als getriggerte FDG-PET erleichtert die Analyse erheblich, weil Stoffwechsel- und Motilitäts-Information unmittelbar räumlich zugeordnet zur Verfügung stehen.
- Es gibt für keinen Patienten einen belegten Vorteil der PET-Motilität für die Prognose-Bewertung im Vergleich zur

etablierten Kombination von FDG-PET, Perfusions-SPECT und Angiographie/ Lävokardiographie.

- Falls keine lävokardiographische Motilitäts-Information zur Verfügung steht, können die Motilitätsinformationen aus der FDG-PET und Stressechokardiographie, sowie in zunehmendem Umfang durchgeführter MRT-Untersuchungen durch Kombination von Funktions- und Perfusionsanalyse unter low-dose Dobutamin-Stimulation helfen bei der Detektion funktionsgestörter, jedoch vitaler Myokardareale.

5 Zusammenfassung

5.1 ZIEL

Die vorgelegte Arbeit untersucht die Beiträge der Motilitäts-Analyse aus der EKG-getriggerten ^{18}F -FDG- Myokard- PET zur Bewertung von Myokardvitalität und Erkrankungsschweregrad bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK.)

5.2 METHODIK

Patienten mit koronarer Herzkrankheit (=KHK) unterschiedlichster Ausprägungsgrade wurden mittels EKG getriggelter ^{18}F -FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) als Indikator für myokardialen Stoffwechsel mit der Zusatzinformation der regionalen Motilität und damit Vitalität im Vergleich zur Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) als Perfusions-anzeigendes Medium untersucht.

Zur Beurteilung der Stoffwechselaktivität wurden 49 Patienten mittels ^{18}F -FDG PET untersucht.

Bei 10 Patienten wurde eine zweite Untersuchung im Sinne einer Kontroll-PET durchgeführt.

Die Single-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) wurde zusätzlich als Perfusion-darstellende Referenzmethode durchgeführt, und stand bei 5 Personen nicht zur Verfügung.

Die bei der SPECT eingesetzten Perfusionsmarker waren:

- Thallium- 201
- $^{99\text{m}}$ Tc-Technetium-MIBI
- $^{99\text{m}}$ Tc-Tetrofosmin

Bei insgesamt 23 Personen wurden Revaskularisationsmassnahmen durchgeführt wie PTCA(=perkutane transluminale

Angioplastie), Implantation von Gefäßstützen (=Stents), sowie ACB (=aorto-koronarer Bypassoperation). Von diesen 23 Patienten wurden 10 Patienten Nachuntersuchungen unterzogen bezüglich einer möglichen Verbesserung des Krankheits-Geschehens im Sinne von verbesserter Stoffwechselaktivität, Motilität oder Perfusion.

Um zusätzlich zum metabolischen Status weitere Informationen bezüglich des funktionellen Status, wie der kontraktile Funktion zu erhalten, wurden Fourier-basierte, EKG-getriggerte, regionale PET-Motilitätsanalysen mit eingezeichneten Iso-Kontur-Linien durchgeführt. Die Motilität wurde semi-quantitativ nach frequenzabhängiger, räumlicher Glättung (FFT= Fast Fourier Transformation) einer „pixelorientierten Analyse“ unterzogen.

An 3 Patienten wurde keine gesonderte Motilitätsanalyse durchgeführt. An ihnen wurde das Kriterium der Herzmuskelvitalität lediglich anhand der Aufnahme von ^{18}F -FDG im PET in Korrelation mit der Tracer-Aufnahme in der Perfusion anzeigenden SPECT beurteilt.

5.3 ERGEBNISSE

Es zeigte sich, dass die EKG-getriggerte ^{18}F -FDG-PET in der prognostischen Signifikanz der SPECT überlegen ist. In 10 Fällen konnten mit der ^{18}F -FDG-PET weiter reichende Aussagen getroffen werden über den regionalen Metabolismus und damit der Vitalität des Myokards, als mit der SPECT als Perfusion anzeigendes Medium.

In 6 Fällen ergab sich eine differierende Vitalitätsaussage der SPECT im Bezug zu ^{18}F -FDG-PET. Es zeigte sich ein wesentlicher „Mismatch“ von dem Typ, dass die SPECT eine fragliche Vitalitätsaussage machte, das ^{18}F -FDG aber einen signifikant besseren Stoffwechsel anzeigte.

Die durch die ^{18}F -FDG-PET gestellte Prognose der Vitalität wurde durch eine in 4 Fällen durchgeführte operative Revaskularisation mit nachfolgender Konkordanz der Uptakes in PET und SPECT in den Kontrolluntersuchungen bestätigt. Die Vitalitätsaussage mittels ^{18}F -FDG-PET und die Einschätzung, dass die Patienten mit „Mismatch“ von einer operativen Revaskularisation profitieren, kann somit bestätigt werden.

Ferner war die Motilitäts-Bewertung der Schnittbilder mit „Movie-Konturen“ leicht verfügbar. Insgesamt erbrachte die Beurteilung der regionalen Motilität eine relevante, zusätzliche Information zur Vitalitätsbeurteilung in 7 Fällen und eine Bestätigung in fast allen.

Diese oben aufgeführten 7 Fälle, bei denen zusätzlich der Gesichtspunkt der Motilität eine entscheidende Rolle spielt, müssen unterteilt werden in 2 Untergruppen:

- 4 Patienten mit „Stunning“, d.h. analoges Verhalten von erhaltenem Stoffwechsel und ausreichender Perfusion (=“Match“) bei eingeschränkter Motilität (z.B. in der Reperfusionphase im Rahmen einer passageren oder chronischen Hypoperfusion)
- 3 Patienten mit „Hibernating“, d.h. konträres Verhalten von erhaltenem Stoffwechsel und deutlich eingeschränkter Perfusion (=“Mismatch“) bei eingeschränkter Motilität (z.B. im Rahmen einer chronischen Hypoperfusion)

Durch die zusätzliche Information der regionalen Motilität aus der EKG-getriggerten-¹⁸F-FDG-PET ergibt sich eine zusätzliche Aussagefähigkeit, die über das Konzept des „Mismatch“ hinausgeht. Es lassen sich 2 Zustände des Myokards weiter unterteilen, nämlich in „Stunning“ und „Hibernating“.

Die Prognose des „Stunning“ wurde in 1 Fall durch eine durchgeführte operative Revaskularisation mit nachfolgender weiterhin konstanter Konkordanz der Uptakes in PET und SPECT mit der postoperativ deutlichen Motilitätsverbesserung in den Kontrolluntersuchungen bestätigt.

Die Prognose des „Hibernating“ wurde in 2 Fällen durch eine durchgeführte operative Revaskularisation mit nachfolgender Konkordanz der Uptakes in PET und SPECT mit der postoperativ

deutlichen Verbesserung der Perfusion und Motilität in den Kontrolluntersuchungen bestätigt.

So ergab die Untersuchung der regionalen Motilität durch die EKG-getriggerte-¹⁸F-FDG-PET die Aussagemöglichkeit bezüglich des Funktionszustands des Myokards und dessen mögliche Prognose im Bezug auf eine in Frage kommende Revaskularisation. Durch die kombinierte regionale Information von Metabolismus und Motilität konnten die Patienten mit prognostisch relevantem Myokardzustand wie „Stunning“ und „Hibernating“ selektiert werden. Die PET ist somit in der Lage aus einem Set von Daten Aussagen treffen zu können über Metabolismus und Funktion. Aus den oben genannten Beispielen wird klar, dass die Information der Motilität wesentlich ist.

Das Konzept des „Stunning“ würde ohne die zusätzliche Information der Motilität ein „Match“ (erhaltene Perfusion und Stoffwechsel) aufzeigen und das Maß der Schädigung möglicherweise unterschätzen.

Ebenso wichtig ist die kombinierte Information von Motilität und Stoffwechsel beim Konzept des „Hibernating“. Die isolierte Verwertung der Informationen von SPECT, mit eingeschränkter Perfusion, und PET, mit eingeschränkter oder fehlender Motilität würde ohne die Einbeziehung der Information des Stoffwechsel möglicherweise den Verdacht einer Narbe induzieren. Das Verfahren der zusätzlichen Bewertung der Motilität bei der PET ist damit optimal für eine Prognosebeurteilung des Patienten und somit als Wegweiser zu adäquater, am individuellen Risiko orientierter Therapie gut geeignet.

6 Literaturverzeichnis

- (1) Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 309(6):331-336.
- (2) Akinboboye OO, Idris O, Cannon PJ, Bergmann SR. Usefulness of positron emission tomography in defining myocardial viability in patients referred for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1999; 83(8):1271-4, A9.
- (3) Anselmi M, Golia G, Maines M, Marino P, Goj C, Turri M et al. Comparison between low-dose dobutamine echocardiography and thallium-201 scintigraphy in the detection of myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2000; 73(3):213-223.
- (4) Baer FM, Voth E, Deutsch HJ, Schneider CA, Schicha H, Sechtem U. Assessment of viable myocardium by dobutamine transesophageal echocardiography and comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(2):343-353.
- (5) Baer FM, Voth E, Schneider CA, Theissen P, Schicha H, Sechtem U. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. *Circulation* 1995; 91(4):1006-1015.
- (6) Bailey DL. Is PET the future of nuclear medicine? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30(7):1047-1049.
- (7) Baumgartner H, Porenta G, Lau YK, Wutte M, Klaar U, Mehrabi M et al. Assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography, positron emission tomography and thallium-201 SPECT: correlation with

- histopathology in explanted hearts. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(6):1701-1708.
- (8) Bax JJ, Patton JA, Poldermans D, Elhendy A, Sandler MP. 18-Fluorodeoxyglucose imaging with positron emission tomography and single photon emission computed tomography: cardiac applications. *Semin Nucl Med* 2000; 30(4):281-298.
- (9) Bax JJ, Veening MA, Visser FC, van Lingen A, Heine RJ, Cornel JH et al. Optimal metabolic conditions during fluorine-18 fluorodeoxyglucose imaging; a comparative study using different protocols. *Eur J Nucl Med* 1997; 24(1):35-41.
- (10) Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E et al. Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in LVEF and heart failure symptoms. *J Nucl Med* 2001; 42(1):79-86.
- (11) Bax JJ, Wijns W, Cornel JH, Visser FC, Boersma E, Fioretti PM. 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* 1997; 30(6):1451-1460.
- (12) Beller GA. Noninvasive assessment of myocardial viability. *N Engl J Med* 2000; 343(20):1488-1490.
- (13) Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1991; 83(1):26-37.
- (14) Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66(6):1146-1149.

- (15) Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium". *J Am Coll Cardiol* 1986; 8(6):1467-1470.
- (16) Brunken R, Tillisch J, Schwaiger M, Child JS, Marshall R, Mandelkern M et al. Regional perfusion, glucose metabolism, and wall motion in patients with chronic electrocardiographic Q wave infarctions: evidence for persistence of viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography. *Circulation* 1986; 73(5):951-963.
- (17) Carrel T, Jenni R, Haubold-Reuter S, von Schulthess G, Pasic M, Turina M. Improvement of severely reduced left ventricular function after surgical revascularization in patients with preoperative myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6(9):479-484.
- (18) Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JF, Kawamura M, Jones AG, Holman BL et al. Subcellular distribution and analysis of technetium-99m-MIBI in isolated perfused rat hearts. *J Nucl Med* 1992; 33(8):1516-1522.
- (19) Chaitman BR, Fisher LD, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Maynard C et al. Effect of coronary bypass surgery on survival patterns in subsets of patients with left main coronary artery disease. Report of the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *Am J Cardiol* 1981; 48(4):765-777.
- (20) Depre C, Vanoverschelde JL, Melin JA, Borgers M, Bol A, Ausma J et al. Structural and metabolic correlates of the reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction in humans. *Am J Physiol* 1995; 268(3 Pt 2):H1265-H1275.
- (21) Di Carli M KSDMea. The value of PET for predicting improvement in heart failure symptoms in patients with coronary disease and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:129A.
- (22) Di Carli MF. Predicting improved function after myocardial revascularization. *Curr Opin Cardiol* 1998; 13(6):415-424.

- (23) Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, Brunken RC, Rokhsar S, Maddahi J. Relation of myocardial perfusion at rest and during pharmacologic stress to the PET patterns of tissue viability in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1998; 5(6):558-566.
- (24) Di Carli MF, Davidson M, Little R, Khanna S, Mody FV, Brunken RC et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994; 73(8):527-533.
- (25) Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, Schelbert HR, Bianco-Batlles D, Brunken RC et al. 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* 1998; 116(6):997-1004.
- (26) Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993; 87(1):1-20.
- (27) Dreyfus GD, Duboc D, Blasco A, Vigoni F, Dubois C, Brodaty D et al. Myocardial viability assessment in ischemic cardiomyopathy: benefits of coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(6):1402-1407.
- (28) Eitzman D, al Aouar Z, Kanter HL, vom DJ, Kirsh M, Deeb GM et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20(3):559-565.
- (29) Ellis SG, Henschke CI, Sandor T, Wynne J, Braunwald E, Kloner RA. Time course of functional and biochemical recovery of myocardium salvaged by reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1(4):1047-1055.
- (30) Ellis SG, Wynne J, Braunwald E, Henschke CI, Sandor T, Kloner RA. Response of reperfusion-salvaged, stunned

- myocardium to inotropic stimulation. *Am Heart J* 1984; 107(1):13-19.
- (31) Flameng W, Lesaffre E, Vanhaecke J. Determinants of infarct size in non-human primates. *Basic Res Cardiol* 1990; 85(4):392-403.
- (32) Franow A. EKG-getriggerte 18 F-FDG Positronenemissionstomographie (PET) zur segmentalen Beurteilung von Metabolismus und Motilität bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Tübingen, Univ., Diss., 2000; Med. Fak., 2000.
- (33) Garcia EV, Van Train K, Maddahi J, Prigent F, Friedman J, Areeda J et al. Quantification of rotational thallium-201 myocardial tomography. *J Nucl Med* 1985; 26(1):17-26.
- (34) Gerber BL, Ordoubadi FF, Wijns W, Vanoverschelde JL, Knuuti MJ, Janier M et al. Positron emission tomography using (18)F-fluoro-deoxyglucose and euglycaemic hyperinsulinaemic glucose clamp: optimal criteria for the prediction of recovery of post-ischaemic left ventricular dysfunction. Results from the European Community Concerted Action Multicenter study on use of (18)F-fluoro-deoxyglucose Positron Emission Tomography for the Detection of Myocardial Viability. *Eur Heart J* 2001; 22(18):1691-1701.
- (35) Gibson RS, Watson DD, Craddock GB, Crampton RS, Kaiser DL, Denny MJ et al. Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction: a prospective study comparing pre-discharge exercise thallium-201 scintigraphy and coronary angiography. *Circulation* 1983; 68(2):321-336.
- (36) Gould KL, Yoshida K, Hess MJ, Haynie M, Mullani N, Smalling RW. Myocardial metabolism of fluorodeoxyglucose compared to cell membrane integrity for the potassium analogue rubidium-82 for assessing infarct size in man by PET. *J Nucl Med* 1991; 32(1):1-9.
- (37) Haas F, Haehnel CJ, Picker W, Nekolla S, Martinoff S, Meisner H et al. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and

- postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(7):1693-1700.
- (38) Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975; 56(4):978-985.
- (39) Hoffmeister HM, Helber U, Franow A, Feine U, Bares R, Seipel L et al. ECG-gated 18F-FDG positron emission tomography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18(5):363-372.
- (40) Huitink JM, Visser FC, Bax JJ, van Lingen A, Groenveld AB, Teule GJ et al. Predictive value of planar 18F-fluorodeoxyglucose imaging for cardiac events in patients after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81(9):1072-1077.
- (41) Hunold P, Brandt-Mainz K, Freudenberg L, Vogt FM, Neumann T, Knipp S et al. [Evaluation of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging--comparison of the late enhancement technique with positron emission tomography]. *Rofo* 2002; 174(7):867-873.
- (42) Hurwitz GA, Clark EM, Slomka PJ, Siddiq SK. Investigation of measures to reduce interfering abdominal activity on rest myocardial images with Tc-99m sestamibi. *Clin Nucl Med* 1993; 18(9):735-741.
- (43) Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, Betteridge DJ, Ferrannini E, Camici PG. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes* 2002; 51(10):3020-3024.
- (44) Jain D, Wackers FJ, Mattera J, McMahon M, Sinusas AJ, Zaret BL. Biokinetics of technetium-99m-tetrofosmin: myocardial perfusion imaging agent: implications for a one-day imaging protocol. *J Nucl Med* 1993; 34(8):1254-1259.

- (45) Juergens KU, Wichter T, Renger B, Bruns HJ, Reimer P, Tombach B et al. [MRI study of left ventricular function in patients with coronary disease and myocardial dysfunction before and after coronary revascularization]. *Rofo* 2001; 173(3):211-217.
- (46) Kaiser W, Muller-Schauenburg W, Meinke J. [Planar imaging of emission-computed tomograms of the left ventricular myocardium using ²⁰¹Tl chloride]. *Nuklearmedizin* 1985; 24(1):16-17.
- (47) Kannel WB, GTDoHEaWWD. The Framingham Study: an epidemiological investigation of cardiovascular disease. 174-599. 1974.

Ref Type: Report

- (48) Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999; 100(19):1992-2002.
- (49) Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000; 343(20):1445-1453.
- (50) Knuuti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen U, Saraste M, Harkonen R, Ahonen A et al. Euglycemic hyperinsulinemic clamp and oral glucose load in stimulating myocardial glucose utilization during positron emission tomography. *J Nucl Med* 1992; 33(7):1255-1262.
- (51) Kuller LH. Epidemiology of cardiovascular diseases: current perspectives. *Am J Epidemiol* 1976; 104(4):425-496.
- (52) Landoni C, Lucignani G, Paolini G, Zuccari M, Galli L, Di Credico G et al. Assessment of CABG-related risk in patients with CAD and LVD. Contribution of PET with [¹⁸F]FDG to the assessment of myocardial viability. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40(3):363-372.

- (53) Leppo JA. Myocardial uptake of thallium and rubidium during alterations in perfusion and oxygenation in isolated rabbit hearts. *J Nucl Med* 1987; 28(5):878-885.
- (54) Liedtke AJ. Alterations of carbohydrate and lipid metabolism in the acutely ischemic heart. *Prog Cardiovasc Dis* 1981; 23(5):321-336.
- (55) Marinho NV, Keogh BE, Costa DC, Lammerstma AA, Ell PJ, Camici PG. Pathophysiology of chronic left ventricular dysfunction. New insights from the measurement of absolute myocardial blood flow and glucose utilization. *Circulation* 1996; 93(4):737-744.
- (56) Marshall RC, Tillisch JH, Phelps ME, Huang SC, Carson R, Henze E et al. Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography, 18F-labeled fluorodeoxyglucose and N-13 ammonia. *Circulation* 1983; 67(4):766-778.
- (57) Marwick TH, MacIntyre WJ, Lafont A, Nemec JJ, Salcedo EE. Metabolic responses of hibernating and infarcted myocardium to revascularization. A follow-up study of regional perfusion, function, and metabolism. *Circulation* 1992; 85(4):1347-1353.
- (58) Melon PG, de Landsheere CM, Degueldre C, Peters JL, Kulbertus HE, Pierard LA. Relation between contractile reserve and positron emission tomographic patterns of perfusion and glucose utilization in chronic ischemic left ventricular dysfunction: implications for identification of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(7):1651-1659.
- (59) Merhige ME, Ekas R, Mossberg K, Taegtmeyer H, Gould KL. Catecholamine stimulation, substrate competition, and myocardial glucose uptake in conscious dogs assessed with positron emission tomography. *Circ Res* 1987; 61(5 Pt 2):II124-II129.
- (60) Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT et al. Survival of medically treated

patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982; 66(3):562-568.

- (61) Niemeyer MG, Kuijper AF, Gerhards LJ, D'Haene EG, van der Wall EE. Nitrogen-13 ammonia perfusion imaging: relation to metabolic imaging. *Am Heart J* 1993; 125(3):848-854.
- (62) Nuutila P, Knuuti J, Ruotsalainen U, Koivisto VA, Eronen E, Teras M et al. Insulin resistance is localized to skeletal but not heart muscle in type 1 diabetes. *Am J Physiol* 1993; 264(5 Pt 1):E756-E762.
- (63) Pagano D, Townend JN, Littler WA, Horton R, Camici PG, Bonser RS. Coronary artery bypass surgery as treatment for ischemic heart failure: the predictive value of viability assessment with quantitative positron emission tomography for symptomatic and functional outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115(4):791-799.
- (64) Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, Killip T. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med* 1985; 312(26):1665-1671.
- (65) Paternostro G, Camici PG, Lammerstma AA, Marinho N, Baliga RR, Kooner JS et al. Cardiac and skeletal muscle insulin resistance in patients with coronary heart disease. A study with positron emission tomography. *J Clin Invest* 1996; 98(9):2094-2099.
- (66) Penell DJPE. Myocardial perfusion imaging; Table 1. *Nuclear cardiology. Clinicians guide to nuclear medicine.* 13. 1995.

Ref Type: Magazine Article

- (67) Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Dilsizian V, Maurea S, Frank JA, Bonow RO. Regional left ventricular wall thickening. Relation to regional uptake of 18fluorodeoxyglucose and 201Tl in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 1992; 86(4):1125-1137.

- (68) Phelps ME, Hoffman EJ, Selin C, Huang SC, Robinson G, MacDonald N et al. Investigation of [18F]2-fluoro-2-deoxyglucose for the measure of myocardial glucose metabolism. *J Nucl Med* 1978; 19(12):1311-1319.
- (69) Pierard LA dLCBCMPRPKHE. Identification of viable myocardium: dobutamine echocardiography versus positron emission tomography. *Cardiovasc Imaging by Ultrasound*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer 1993;143-157.
- (70) Rahimtoola SH. Coronary bypass surgery for chronic angina--1981. A perspective. *Circulation* 1982; 65(2):225-241.
- (71) Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 1985; 72(6 Pt 2):V123-V135.
- (72) Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117(1):211-221.
- (73) Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation* 2002; 105(2):224-229.
- (74) Rozanski A, Berman DS. The efficacy of cardiovascular nuclear medicine exercise studies. *Semin Nucl Med* 1987; 17(2):104-120.
- (75) Sawada S, Elsner G, Segar DS, O'Shaughnessy M, Khouri S, Foltz J et al. Evaluation of patterns of perfusion and metabolism in dobutamine-responsive myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(1):55-61.
- (76) Schelbert HR, Buxton D. Insights into coronary artery disease gained from metabolic imaging. *Circulation* 1988; 78(3):496-505.
- (77) Schoder H, Campisi R, Ohtake T, Hoh CK, Moon DH, Czernin J et al. Blood flow-metabolism imaging with positron emission tomography in patients with diabetes

- mellitus for the assessment of reversible left ventricular contractile dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(5):1328-1337.
- (78) Schroder O, Hor G, Hertel A, Baum RP. Combined hyperinsulinaemic glucose clamp and oral acipimox for optimizing metabolic conditions during ¹⁸F-fluorodeoxyglucose gated PET cardiac imaging: comparative results. *Nucl Med Commun* 1998; 19(9):867-874.
- (79) Schulze RA, Jr., Strauss HW, Pitt B. Sudden death in the year following myocardial infarction. Relation to ventricular premature contractions in the late hospital phase and left ventricular ejection fraction. *Am J Med* 1977; 62(2):192-199.
- (80) Schwaiger M, Brunken R, Grover-McKay M, Krivokapich J, Child J, Tillisch JH et al. Regional myocardial metabolism in patients with acute myocardial infarction assessed by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8(4):800-808.
- (81) Schwaiger M, Pirich C. [Positron emission tomography]. *Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 1:59-66.
- (82) Schwaiger M, Schelbert HR, Ellison D, Hansen H, Yeatman L, Vinten-Johansen J et al. Sustained regional abnormalities in cardiac metabolism after transient ischemia in the chronic dog model. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6(2):336-347.
- (83) Takahashi N, Tamaki N, Kawamoto M, Yonekura Y, Magata Y, Nohara R et al. Glucose metabolism in relation to perfusion in patients with ischaemic heart disease. *Eur J Nucl Med* 1994; 21(4):292-296.
- (84) Tamaki N, Kawamoto M, Takahashi N, Yonekura Y, Magata Y, Nohara R et al. Prognostic value of an increase in fluorine-18 deoxyglucose uptake in patients with myocardial infarction: comparison with stress thallium imaging. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(6):1621-1627.

- (85) Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, Ohtani H, Hirata K, Ban T et al. Prediction of reversible ischemia after coronary artery bypass grafting by positron emission tomography. *J Cardiol* 1991; 21(2):193-201.
- (86) Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K, Saji H, Magata Y, Senda M et al. Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1989; 64(14):860-865.
- (87) Tennant R WC. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935; 3:351-361.
- (88) Thaulow E, Guth BD, Heusch G, Gilpin E, Schulz R, Kroeger K et al. Characteristics of regional myocardial stunning after exercise in dogs with chronic coronary stenosis. *Am J Physiol* 1989; 257(1 Pt 2):H113-H119.
- (89) Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314(14):884-888.
- (90) Van der Wall E. BPNMPA. Cardiac Positron Emission Tomography . *Developments in cardiovascular medicine. Cardiac Positron Emission Tomography Developments in cardiovascular medicine* 1995; 166:11-13.
- (91) vom DJ, Eitzman DT, al Aouar ZR, Kanter HL, Hicks RJ, Deeb GM et al. Relation of regional function, perfusion, and metabolism in patients with advanced coronary artery disease undergoing surgical revascularization. *Circulation* 1994; 90(5):2356-2366.
- (92) vom DJ, Herman WH, Hicks RJ, Ortiz-Alonso FJ, Lee KS, Allman KC et al. Myocardial glucose uptake in patients with insulin-dependent diabetes mellitus assessed quantitatively by dynamic positron emission tomography. *Circulation* 1993; 88(2):395-404.
- (93) Weich HF, Strauss HW, Pitt B. The extraction of thallium-201 by the myocardium. *Circulation* 1977; 56(2):188-191.

- (94) Wisneski JA, Gertz EW, Neese RA, Gruenke LD, Morris DL, Craig JC. Metabolic fate of extracted glucose in normal human myocardium. *J Clin Invest* 1985; 76(5):1819-1827.
- (95) Yamagishi H, Akioka K, Hirata K, Sakanoue Y, Toda I, Yoshiyama M et al. Dobutamine-stress electrocardiographically gated positron emission tomography for detection of viable but dysfunctional myocardium. *J Nucl Cardiol* 1999; 6(6):626-632.
- (96) Yoshida K, Gould KL. 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* 1993; 22(4):984-997.
- (97) Zaret BL, Wackers FJ. Nuclear cardiology (1). *N Engl J Med* 1993; 329(11):775-783.

DANKSAGUNG

Danken möchte ich insbesondere:

Meinen Eltern Karin und Karl-Frieder Klein für ihre elterliche Fürsorge und Unterstützung.

Meiner Tante Renate Klein für ihre großzügige Hilfe während meines beruflichen Werdegangs.

Meiner Frau Pavlina und meinem Sohn Noah-Alexander, die meine tägliche Kraftquelle sind.

Herrn Professor Dr. Müller-Schauenburg für die Geduld und immer währende Hilfe die Arbeit zum Abschluss zu bringen.

Danke für Alles.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Klein
Vorname:	Wolfgang
Geburtsdatum/ -ort:	04. August 1966 in Pforzheim
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Schulbildung:

1973 bis 1977	Grundschule in Neuhausen
1977 bis 1978	Hauptschule in Neuhausen
1978 bis 1987	Theodor-Heuss-Gymnasium in Pforzheim
	Erwerb der allgemeinen Hochschulreife im Juni 1987

Berufsausbildung:

1988 bis 1990	Ausbildung als Offizieranwärter u.a. an der Offiziersschule der Luftwaffe, München Ausbildungsregiment der Luftwaffe, Roth
---------------	---

Hochschulbildung:

1991 bis 1999	Studium der Medizin an der Eberhardt-Karls-Universität Tübingen
3. November 1999	Ärztliche Prüfung

Praktisches Jahr:

1998 bis 1999	Radiologie, Chirurgie und Innere Medizin im Katharinenhospital Stuttgart
---------------	--

Arzt im Praktikum:

1999 bis 2001	Onkologie und Kardiologie im Katharinenhospital Stuttgart
---------------	---

Assistenzarzt:

seit 2001	Medizinische Klinik I (Kardiologie) im Klinikum Pforzheim
-----------	---