

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
HELIOS Klinikum Berlin Buch
Chefarzt: Prof. Dr. med. S. Dresel

**„Entwicklung und Verifizierung einer neuen Methode zur
Auswertung der myokardialen Wandverdickung mit Hilfe
der SPECT und deren Anwendung zur Diagnostik der
Koronaren Herzerkrankung“**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades an der medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katrín Markwardt
aus Berlin
2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Dresel

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Reinhold Tiling
Priv. Doz. Dr. med. Konstantin Nikolaou

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser, FACR

Tag der mündlichen Prüfung: 15.4.2010

Meiner Familie

1	Einleitung	7
2	Grundlagen	9
2.1	Anatomische und physiologische Voraussetzungen	9
2.1.1	Eigenschaften der Herzmuskulatur	9
2.1.2	Blutversorgung des Herzens	10
2.1.3	Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse	11
2.1.4	Durchblutungsstörungen des Herzens und ihre Folgen	14
2.2	Myokardszintigraphie	15
2.2.1	Prinzip von Myokardszintigraphie und getriggelter SPECT	15
2.2.2	Stellenwert der getriggerten Myokard-SPECT bei der Diagnostik kardiovaskulärer Ereignisse	16
2.2.3	Radiopharmakon	19
2.2.4	Bildrekonstruktion und Darstellung im 20-Regionen-Modell	20
2.2.5	Artefakte und Fehlerquellen	20
3	Patienten, Material und Methoden	24
3.1	Patienten	24
3.1.1	Gesamtkollektiv	24
3.1.2	Referenzkollektiv	24
3.1.3	Patienten mit koronarangiographisch nachgewiesener Eingefäßerkrankung	25
3.2	Material und Methoden	26
3.2.1	Radiopharmakon	26
3.2.2	Patientenuntersuchung	26
3.2.2.1	Kontraindikationen	26
3.2.2.2	Belastungsuntersuchung mit dem Ergometer	27
3.2.2.3	Pharmakologische Belastung	27
3.2.2.4	Ruheuntersuchung	28

3.2.3	Datenakquisition und –verarbeitung	28
3.2.3.1	Patientenlagerung für die Aufnahmen mit der Gammakamera	28
3.2.3.2	Gammakamera	29
3.2.3.3	Datenrekonstruktion und –auswertung	30
3.2.3.4	Qualitätskontrolle der Meßsysteme	33
3.2.4	Normierung und Klassifizierung des Datensatzes	33
3.2.4.1	Normierung der Wandverdickung	33
3.2.4.2	Die relative Wandverdickung	35
3.2.4.3	Klassifizierung der Wandverdickung	35
4	Ergebnisse	37
4.1	Referenzwerte	37
4.1.1	Absolute, relative und klassifizierte Werte	37
4.1.2	Unterschiede der Wandverdickung von Frauen und Männern	41
4.1.3	Unterschiede der Wandverdickung in Ruhe und nach Belastung	42
4.1.4	Wandverdickung des Ventrikels im zirkumferenten Vergleich	43
4.1.5	Einfluss der Normierung auf das Verhältnis der Kurzachsenscheiben zueinander	44
4.2	Koronarangiographisch nachgewiesene Gefäßerkrankungen	45
4.2.1	Wandverdickungseinbußen bei RIVA-Stenose	45
4.2.2	Wandverdickungseinbußen bei RCA-Stenose	47
4.2.3	Wandverdickungseinbußen bei LCX-Stenose	48
4.3	Szintigraphisch nachgewiesene Perfusionsdefizite	50
4.3.1	Korrelation zwischen Perfusion und Wandverdickung	50
4.3.2	Einfluss von Ischämie und Narben auf die Wandverdickung	51
5	Diskussion	54
5.1	Die myokardszintigraphisch ermittelte Wandverdickung des Herzens: Literaturüberblick	54

5.2	Andere Methoden zur Beurteilung der Wandverdickung des Herzens	59
5.3	Kritische Betrachtung des verwendeten Untersuchungsprotokolls	62
5.4	Referenzkollektivgewinnung	63
5.4.1	Die Rolle kardiovaskulärer Risikofaktoren bei der Definition des Referenzkollektivs	63
5.4.2	Problematik der Einbeziehung koronarangiographisch gesunder Patienten zur Bildung des Referenzkollektivs	64
5.5	Normierung und Klassifizierung	65
5.5.1	Notwendigkeit der Normierung des Datensatzes	65
5.5.2	Die Kugel als Modell des linken Ventrikels	66
5.6	Regionale Unterschiede der Wandverdickung im gesunden Herzen	68
5.7	Gefäßerkrankung und Perfusionsminderung	70
5.7.1	Einfluß von koronarangiographisch nachgewiesenen Eingefäßerkrankungen auf die Wandverdickung des linken Ventrikels	70
5.7.2	Zusammenhang zwischen Perfusionsdefiziten und der Wandverdickung des linken Ventrikels	72
5.8	Schlussfolgerungen	73
6	Zusammenfassung	75
7	Anhang	77
7.1	Abkürzungen	77
7.2	Abbildungen	77
7.3	Tabellen	78
7.4	Literatur	79
7.5	Danksagung	89

1 Einleitung

Im Jahre 1948 wurde eine der wichtigsten epidemiologischen Studien der Medizin und die bisher bedeutendste Studie über den Zusammenhang kardiovaskulärer Risikofaktoren mit der koronaren Herzerkrankung und dem Herzinfarkt in den USA begonnen. Zwei aufeinander folgende Generationen der Stadt Framingham im Bundesstaat Massachusetts nahmen an ihr Teil, die dritte Generation wird aktuell untersucht. Die erste Studie bestand aus 5209 Männern und Frauen zwischen 30 und 62 Jahren. Die Teilnehmer wurden sorgfältig körperlich untersucht und nahmen an umfangreichen Befragungen zu Lebensstil und Gewohnheiten teil. Die Probanden kamen alle zwei Jahre zu wiederholten körperlichen Untersuchungen, Anamnesen und Labortests.

Nach sorgfältiger Auswertung der gewonnenen Daten stellten sich heute dank der Framingham-Studie die allseits geläufigen kardiovaskulären Risikofaktoren klar heraus. Als Hauptrisikofaktoren gelten dabei ein hoher Blutdruck, hohes Blutcholesterin, Rauchen, Übergewicht, Diabetes mellitus und körperliche Inaktivität. Zusätzlich spielen die Höhe der Triglyzeride und des HDL-Cholesterins im Blut, das Alter, Geschlecht und psychosoziale Gegebenheiten eine bedeutende Rolle [1,2].

Die zu diesem Zeitpunkt revolutionären Erkenntnisse verdrängten bis dahin geltende Vorstellungen, die Atherosklerose sei unvermeidbar mit höherem Alter einhergehend und erzeuge konsekutiv einen hohen Blutdruck [2].

Heute bildet diese Studie die wichtigste Grundlage für die Prävention, Diagnostik und Therapie der koronaren Herzerkrankung und des Herzinfarktes, der in den industrialisierten Ländern wie Nordamerika und Europa weiterhin an Platz eins der Todesursachen steht und dort häufiger ist als alle anderen Todesursachen zusammen [1].

Aus diesem Grund kommt der Erforschung neuer Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten für kardiovaskuläre Erkrankungen ein hoher Stellenwert zu.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der nuklearmedizinischen Untersuchungsmethode der Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) des Herzens. Es handelt sich dabei um ein Schichtaufnahmeverfahren, welches mit Hilfe einer EKG-Triggerung in der Lage ist, das Herz in dreidimensionaler Form mit Zeitauflösung darzustellen.

Die SPECT-Myokardszintigraphie ist ein nicht invasives und damit für den Patienten schonendes Verfahren den Perfusions- und Funktionszustand des linken Ventrikels einzuschätzen. Der Parameter „Funktionszustand“ wird hierbei in Form der Ventrikelwandbewegung und –verdickung bestimmt und dargestellt. Dabei wird die Wandbewegung in Millimeter, die Verdickung jedoch in Prozentwerten angegeben. Da man davon ausgehen kann, dass sich die Herzmassen und Maße einzelner Personen, vor allem bei hypertrophischer und dilatativer Kardiomyopathie, aber auch bei Sportlern und nach längerer Bettlägerigkeit teilweise stark unterscheiden können [3-7], ist ein prozentualer Wert beim Vergleich und der Einordnung nach den Kriterien normal oder pathologisch nicht hilfreich.

Die Aufgabenstellung dieser Arbeit war es, die Wandverdickungswerte, welche im Rahmen der getriggerten Myokard-SPECT bestimmt werden zu normieren und damit zu einem vergleichbaren Parameter zu machen. Weiterhin sollten Referenzwerte geschaffen werden, die in der klassifizierten Form einen schnellen Überblick erlauben, ob sich gegebene Werte im Normalbereich befinden. Mit Hilfe dieser Referenzwerte sollten nun Grenzbereiche für die Verdickungsminderung bei koronaren Gefäßerkrankungen entstehen, mit Hilfe derer es möglich sein soll, bestimmte Verteilungsmuster der Wandverdickungsminderung einem Versorgungsgefäß zuzuordnen.

Im Weiteren soll das Verhalten der regionalen, systolischen Wandverdickung zu den regionalen Perfusionswerten, welche ebenfalls myokardszintigraphisch ermittelt werden, analysiert werden und im Hinblick auf den Nutzen für die Diagnostik von Ischämie und Narbe sowie von *Hibernating* und *Stunning* des Myokards beleuchtet werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es also den in Myokardszintigraphiebefunden erhaltenen Parameter Wandverdickung zu quantifizieren und verdickungsgeminderte Regionen des linken Ventrikels den entsprechenden Koronararterien zuzuordnen. Weiterhin soll es mit Hilfe des neuen Ansatzes möglich werden die Wandverdickung bei vorhandenen Perfusionsdefiziten im Herzmuskel bei der Unterscheidung zwischen Ischämie und Narbe zuverlässiger verwenden zu können.

2 Grundlagen

2.1 Anatomische und physiologische Voraussetzungen

2.1.1 Eigenschaften der Herzmuskulatur

Das Herz ist ein ca. 300 g schwerer, 15 cm langer Hohlmuskel, der mit einem Ruheminutenvolumen von 4,9 l für die Aufrechterhaltung einer konstanten Blutversorgung der Organe verantwortlich ist. Es schlägt idealerweise in Ruhe mit einer Frequenz von 60 bis 100 pro Minute sowie einem Blutdruck von $^{120}/_{80}$ mmHg [8].

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion beträgt normalerweise bei Frauen 67 ± 9 und bei Männern bei 59 ± 9 %. Frauen haben im Durchschnitt ein linksventrikuläres endsystolisches Volumen von 21 ± 13 ml sowie ein enddiastolisches von 62 ± 22 ml. Im Vergleich dazu zeigt sich bei Betrachtung des linken Ventrikels der Männer ein höheres endsystolisches Volumen, welches bei 40 ± 19 ml liegt und ein ebenfalls höheres enddiastolisches Volumen mit 95 ± 31 ml [9].

Das Herz hat die Form eines Kegels dessen Spitze nach vorn und links unten weist und besitzt konzentrische Ring- und Längsmuskulatur deren Myozytenanteil von der Herzspitze zur Basis kontinuierlich abnimmt [10].

Der innere Durchmesser des linken Ventrikels beträgt 3 bis 6 cm, echokardiographisch gemessen in Höhe des größten Papillarmuskelanteils [11]. Die mittlere enddiastolische Wanddicke im Bereich der Zirkumferenz in der Mitte des linken Ventrikels bewegt sich im Bereich von 9 bis 10 mm [12]. Im Bereich der Herzspitze beträgt die Wanddicke dagegen nur noch $1,3 \pm 0,7$ mm. Die epikardiale Fettschicht liegt an der Herzspitze bei 4,5 bis 4,7 mm und ist somit bis zu dreimal so dick wie die Muskulatur in diesem Bereich [13]. Bei der Kontraktion verdickt sich die Herzmuskulatur koronarangiographisch ermittelt um durchschnittlich 39,8% [14]. Magnetresonanztomographisch wurde die niedrigste mittlere prozentuale Wandverdickung mit 35 % im Bereich des hinteren Kammerseptums (inferoseptal) und die höchste mit 48 % anterolateral gefunden [12]. Mittels Myokardszintigraphie fanden sich maximale Verdickungen apikal mit signifikanter Abnahme in Richtung Basis. Die Werte liegen dabei an der Spitze bei 69 ± 13 % und basal bei 25 ± 11 %. Das Ausmaß der Wandbewegung des linken Ventrikels dagegen unterscheidet sich in der Zirkumferenz mit niedrigsten Werten inferoseptal mit $4,8 \pm 1,7$ mm und höchsten Werten im Bereich inferolateral mit $9,5 \pm 1,7$ mm [15].

2.1.2 Blutversorgung des Herzens

Die Herzmuskulatur wird über die Herzkranzgefäße, welche direkt nach der Aortenklappe aus der Aorta abgehen, versorgt. Man unterscheidet eine rechte (RCA) und eine linke Arterie (LCA). Die linke Koronararterie teilt sich in den Ramus circumflexus (LCX) und in den Ramus interventricularis anterior (RIVA) auf. Zu 60 – 80 % liegt der so genannte ausgeglichene Versorgungstyp vor. Dabei werden die Vorderwand des linken Ventrikels und der größte Teil des Kammerseptums von der linken Koronararterie versorgt, wobei die RIVA für die anterolaterale Vorderwand des Ventrikels und anteriore Bereiche des Kammerseptums und die LCX für die laterale Wand des linken Ventrikels zuständig ist. Das rechte Herzkranzgefäß versorgt den rechten Ventrikel, diaphragmale Anteile des Kammerseptums und die diaphragmale Hinterwand. Abweichend vom ausgeglichenen findet man in 10 – 20 % einen Rechts- oder einen Linksversorgungstyp [8].

Die Versorgungsbereiche der drei Hauptarterien definierten DEPASQUALE et al. 1988 mit Hilfe der SPECT (siehe Abb.1) [16].

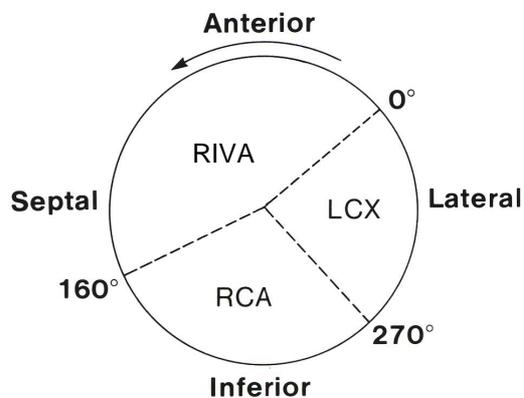


Abb. 1: Versorgungsbereiche von RIVA, RCA und LCX

Man unterscheidet vier Schweregrade einer Stenose. Dabei spricht man bei einer Querschnittsverminderung zwischen 50 und 74% von einer signifikanten (Grad 2) und zwischen 75 und 99 % von einer kritischen Stenosierung (Grad 3). Regionale Perfusionsstörungen sind erst ab einer Einengung von 50 % des Gefäßdurchmessers zu erwarten. Als Koronarreserve bezeichnet man die Differenz zwischen Blutversorgung in Ruhe und maximal möglicher Durchblutung der Koronarien. Sie ist normalerweise

das 3-4 fache des Ruhewertes. Überschreitet die Stenosierung 75 % des Gefäßdurchmessers, so ist bei Fehlen von kompensatorisch wirkenden Kollateralen die Koronarreserve leicht erschöpft und eine Angina pectoris kann in Erscheinung treten. Da der Sauerstoffbedarf der Herzmuskulatur in den Innenschichten aufgrund der größeren Druckbelastung am größten ist, manifestiert sich eine Ischämie zuerst subendokardial [8].

Betrachtet man den Aufbau der Koronarien genauer fallen drei verschiedene Abschnitte mit jeweils spezifischen Funktionen auf. Die langen epikardialen Koronarien bilden den proximalen Abschnitt und dienen als Kapazitätsgefäße, deren Widerstand sich nur wenig an den Blutfluss anpassen lässt. Ihr Durchmesser beläuft sich auf 0,5 – 5 mm. Gleich dahinter schließt sich das intermediäre Kompartiment an, bestehend aus Arteriolen mit einem Durchmesser um 0,1 – 0,5 mm. Sie sind für die Aufrechterhaltung eines konstanten Druckes (z. B. bei Drucksteigerung in der Aorta) verantwortlich. Dazu haben sie einen hohen Ruhetonus und reagieren sehr empfindlich auf freigesetzte Metabolite aus der Herzmuskulatur (als Zeichen eines verstärkten Sauerstoffverbrauches) mit Dilatation. Für die exakte Anpassung der myokardialen Blut- und Sauerstoffversorgung sind die intramuralen Arteriolen, welche das distale Kompartiment der Koronarien stellen, zuständig. Sie sind mit einem maximalen Durchmesser von 0,1 mm durch eine kontinuierliche Druckabnahme gekennzeichnet [17]. Neben dem Koronarwiderstand ist die Perfusion der Koronarien aber noch vom Perfusionsdruck während der Diastole und deren Dauer abhängig [8].

2.1.3 Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse

Die Arteriosklerose ist die wichtigste und häufigste Veränderung der Arterien, an deren Folgen die meisten Menschen in den westlichen Industrienationen versterben. Der Prozess der Atherogenese ist ein sehr komplexes Geschehen und in seinen Einzelschritten noch nicht vollständig verstanden. Verschiedene Entstehungshypothesen werden diskutiert, denen allen die fortschreitende Degeneration der Gefäßwand mit Bindegewebsproliferation, Einlagerung von Lipiden und Kalk gemeinsam ist. Im Verlauf kommt es dann zu Verhärtung und Verdickung der Gefäße und somit Elastizitätsverlust und Lumeneinengung was eine verminderte Durchblutung nachgeschalteter Stromgebiete zur Folge hat. Dabei werden jedoch nicht alle Abschnitte im

Koronarverlauf gleich stark betroffen. Es finden sich 66 % der hämodynamisch relevanten Einengungen im proximalen und 40 % im mittleren Drittel. Mit nur 16 % der Stenosen ist das distale Drittel des Herzkranzgefäßes am geringsten betroffen. Ursachen dafür sind die erhöhten Drücke und Scherkräfte, denen diese Gefäßsegmente ausgesetzt sind [18].

Die folgenden Risikofaktoren sind bekannt für ihre gefäßschädigende Wirkung.

1. Eine unbehandelte arterielle Hypertonie führt durch Hypertrophie der glatten Gefäßmuskelzellen und Formveränderungen der Endothelien zu einem erhöhten peripheren Widerstand und verzögerter Reaktion der Gefäße auf vasodilatatorisch wirkende Substanzen und zu erhöhter Gerinnungsneigung, was zusammen eine gestörte Gewebedurchblutung verursachen kann. Dies kann sogar im Fall einer akuten Blutdruckerhöhung bis hin zu Arteriolennekrosen und maligner Hypertonie mit Organversagen (v.a. Nierenversagen) führen [19]. Der erhöhte periphere Widerstand führt zu einer reduzierten Koronarreserve, was wiederum die Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse fördert [20]. Neben der Mikroangiopathie kann die chronische arterielle Hypertonie Ursache einer Kardiomyopathie sein, welche ebenfalls einen KHK begünstigenden Effekt hat. Im Anfangs- oder kompensierten Stadium mit konzentrischer linksventrikulärer Hypertrophie steht die reduzierte Koronarreserve aufgrund erhöhter extravaskulärer Kompression und gestörter Relaxation im Vordergrund. Später tritt aufgrund der erschöpften Anpassungsfähigkeit des Herzens auf die chronische Nachlasterhöhung eine teilweise massive Dilatation des linken Ventrikels mit progressiver Linksherzinsuffizienz hinzu [21].

2. Mit zunehmendem Alter wird das Risiko eines Rauchers für kardiovaskuläre Erkrankungen größer [22]. Dabei besteht ein gesicherter Zusammenhang zwischen Anzahl der pack years und Zahl der erkrankten Herzkranzgefäße [19] sowie Schweregrad der endothelialen Dysfunktion (beeinträchtigte Vasodilatation). Ein Grund dafür ist die direkt toxische Wirkung auf Endothelzellen durch u. a. große Mengen an freier werdenden Prooxidantien und Radikalen aus der Gasphase des Zigarettenrauches [23,24]. Weitere gefäßpathologische Veränderungen sind erhöhte Adhäsions- und Aggregationsneigung der Thrombozyten, erhöhter Fibrinogen- und erniedrigter Plasminogenspiegel im Blut, Vasospasmen und geringere Transportkapazität des Blutes für Sauerstoff [23]. Im Vergleich erkrankten Nichtraucher durchschnittlich 10 Jahre später an einer signifikanten KHK als Raucher [19].

3. Im Alter von > 40 Jahren haben mehr als 50% der Bevölkerung der westlichen Industrieländer erhöhte Cholesterinkonzentrationen im Plasma. Dabei vergrößern vor allem erhöhte IDL- und LDL- (besonders mit zusätzlich erhöhter Konzentration von Lp(a)) aber auch erhöhte VLDL- Konzentrationen sowie erniedrigte HDL-Konzentrationen das Atheroskleroserisiko [8,25]. Auch Triglyzeride scheinen bei der Atherogenese pathogenetisch wirksam zu sein. Die Ablagerung von Fetten und Cholesterin in kleinen Läsionen führt zum langsamen Verschluss des Gefäßes. Dem oxidierten LDL (oxLDL) kommt dabei eine besondere Funktion zu. OxLDL wird von Makrophagen der Gefäßwand aufgenommen und stimuliert dort die Produktion von Proteinen und Zytokinen, die weitere Monozyten anziehen und eine Entzündungsreaktion aufrechterhalten können. [26] Der HDL-Spiegel ist erniedrigt bei Adipositas und chronischem Rauchen proportional zur gerauchten Menge ab 20 oder mehr Zigaretten pro Tag [27] und erhöht bei regelmäßiger körperlicher Belastung [28].

4. Bei Gefäßschäden aufgrund von Diabetes mellitus können Makro- von Mikroangiopathien unterscheiden. Bei der Entstehung der Mikroangiopathie spielt die Glykosylierung von Basalmembranproteinen eine entscheidende Rolle, wobei die Dicke der Basalmembran mit der Dauer des Diabetes korreliert [8]. Die Makroangiopathie tritt bei Diabetikern häufig früher auf und ist schneller progredient als bei Nichtdiabetikern [21]. Patienten mit Diabetes mellitus haben außerdem eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einen plötzlichen Herztod oder Herzinfarkt zu erleiden [29].

5. Adipositas ist ein direkter Risikofaktor für die Entwicklung einer KHK. Dabei spielt die erhöhte Belastung des Herzens mit nachfolgender Hypertrophie der Herzmuskulatur eine wichtige Rolle. Jedoch auch indirekt, über die Entwicklung von Insulinresistenz, Hyperlipidämie oder Hypertonus finden sich Zusammenhänge mit der Volkskrankheit. Dabei spielt die Fettverteilung eine bedeutende Rolle wobei die hip-to-waist-ratio ein Mittel zur Risikoberechnung geworden ist. Je höher demnach der intraabdominelle Fettanteil, desto schlechter die Prognose bezüglich der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen [30].

6. Die Wahrscheinlichkeit für die Vererbung einer Arteriosklerose überschreitet 50% [31]. Damit ist jedoch nicht nur die polygene Vererbung einer erhöhten Anfälligkeit für kardiovaskuläre Erkrankungen gemeint, auch die Interaktion der erblichen Veranlagung mit Umwelt, Kultur und Verhaltensfaktoren fällt in diesen Bereich. [32] Besonders Mutationen des LDL-Rezeptors auf Chromosom 19 scheinen verantwortlich für das gehäufte Vorkommen der Atherosklerose innerhalb einer Familie zu sein [33].

7. An psychosozialen Risikofaktoren für die Entstehung einer KHK ist die so genannte Typ-A-Persönlichkeit erwähnenswert. Betroffene zeichnen sich vor allem durch folgendes Verhalten aus: gesteigerte Aggressivität, Ehrgeiz, stark ausgeprägter Konkurrenzsinn und ständige Zeitknappheit. Sie sind sehr kontrolliert und diszipliniert und neigen zu Somatisierungen [34,35].

Liegen mehrere Risikofaktoren gemeinsam vor, z.B. im Rahmen eines metabolischen Syndroms, potenziert sich die Gefahr kardiovaskulärer Ereignisse [36]. Als „tödliches Quartett“ wird dabei das gemeinsame Vorliegen der vier Hauptsymptome: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und Hypertriglyzeridämie bezeichnet.

2.1.4 Durchblutungsstörungen des Herzens und ihre Folgen

Die KHK oder auch ischämische Herzerkrankung ist die Manifestation der Atherosklerose in den Herzkranzgefäßen. Durch Stenosierungen und konsekutive Lumeneinengung kommt es zum Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf, d.h. zur Koronarinsuffizienz. Zum Infarkt führt dabei meist das Aufbrechen einer atherosklerotischen Plaque mit nachfolgendem thrombotischen Verschluss eines Gefäßes. Neben der Atherosklerose können aber auch Koronarspasmen, massive Hypertrophie des Herzens mit insuffizienter Blutversorgung und andere kardiale wie extrakardiale Faktoren zum klinischen Bild einer KHK führen. Folgen der Koronarinsuffizienz können neben einer stummen Ischämie, Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzmuskel-schädigung mit Linksherzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen bis hin zum plötzlichen Herztod sein [8].

Ebenfalls Auswirkungen einer reduzierten Durchblutung der Herzmuskulatur sind die Phänomene des „hibernating“ und „stunning“ Myokards. Eine Abnahme der Kontraktionskraft bei chronisch reduziertem Blutfluss in Ruhe bezeichnet man als winterschlafendes (hibernating) Myokard. Die Muskulatur versucht dadurch dem reduzierten Sauerstoffangebot und der nicht ausreichenden Nährstoffversorgung entgegenzutreten und sich vor Schäden durch Ischämie zu schützen. Dieser Zustand ist durch eine interventionelle Verbesserung der Blutversorgung aufzuheben. Im Gegensatz dazu kann auch ein akut reduzierter Blutfluss zu einer kontraktile Dysfunktion führen. Bei dem als Stunning (Betäubung) bezeichneten Phänomen kommt es nach einer ischämischen Phase mit jedoch vollständiger Wiederherstellung der Blut-

versorgung zu einer bleibenden Funktionsstörung. Diese kann sich im Laufe der Zeit (nach Tagen bis Wochen) zurückbilden. Auslösende Ereignisse können Herzchirurgie, Koronarangioplastie, akuter Gefäßverschluss mit sofortiger Thrombolyse, belastungsinduzierte– und instabile Angina pectoris sein [37].

2.2 Myokardszintigraphie

Zum Nachweis myokardialer Ischämie stehen verschiedene Methoden zur Verfügung wie Laboruntersuchungen, EKG, Koronarangiographie sowie nuklearmedizinische Verfahren.

Die Szintigraphie stellt eine der meistgebrauchtesten, nicht-invasiven Techniken zur Einschätzung von Perfusion und Funktion der Herzmuskulatur dar und liefert damit wertvolle Aussagen über Diagnostik und Prognose der Myokardischämie und des Myokardinfarktes [38].

Typische Indikationen für die Myokardszintigraphie sind daher: Diagnostik einer KHK (Nachweis, Lokalisation und Ausdehnung), Untersuchung der funktionellen Bedeutung einer KHK (bei Mehrgefäßerkrankungen Bestimmung der führenden Stenose), Differenzierung von Ischämie und Narbe, Vorhersage der Erfolgswahrscheinlichkeit einer Revaskularisierung sowie deren Therapiekontrolle [39,40].

2.2.1 Prinzip von Myokardszintigraphie und getriggertem SPECT

Die Single-Photon-Emissionscomputertomographie ist ein computergestütztes Schichtaufnahmeverfahren, das eine Aussage über die Radioaktivitätsverteilung in den untersuchten Organen in dreidimensionaler Form erlaubt. Eine oder zwei Gammakameras rotieren dazu in einem Bogen von 180° bzw. 360° um den Patienten um in bestimmten Winkelabschnitten Einzelmessungen der Aktivitätsverteilung vorzunehmen.

Die Grundlage der Gammakameras bilden Szintillationsdetektoren. Vom Organismus nach Injektion von Radiopharmaka emittierte Strahlung passiert zuerst den Kollimator, einen mit einer Vielzahl von dünnen parallelen Löchern durchbohrte Bleiplatte. So können nur Gammaquanten aus einer bevorzugten Richtung passieren, die im

rechten Winkel zu Kollimator liegt. Quanten aus anderen Richtungen, welche sonst zu einer unscharfen Darstellung führen könnten, werden im Blei absorbiert. Auf diese Weise passiert ca. 1% der vom Patienten emittierten Strahlen den Kollimator und gelangt zum Szintillationskristall, meist ein mit Thallium dotierter Natrium-Jodid-Kristall. Die Strahlung erzeugt im Szintillationskristall Photonen, wobei deren Anzahl proportional zu der im Kristall abgegebenen Strahlungsenergie ist. Die Photonen werden an die lichtempfindliche Schicht eines Sekundärelektronenvervielfachers, die Photokathode weitergegeben, die daraufhin Elektronen emittiert. Die freigesetzten Photoelektronen werden in einem elektrischen Feld beschleunigt und treffen auf Dynoden, aus deren Oberfläche jedes auftreffende Elektron mehrere Sekundärelektronen herausschlägt. So kann innerhalb kürzester Zeit die Anzahl der Elektronen auf 10^5 bis 10^6 vervielfacht werden. An der Anode kann dann ein gut messbarer Stromimpuls abgenommen werden, der dann nach Passage von Ortungselektronik, Impulshöhenanalysator und Analog-Digital-Wandler für die elektronische Datenverarbeitung zur Verfügung steht [37,38,41].

Die SPECT Untersuchung wird überwiegend EKG – getriggert vorgenommen. Das heißt, dass die Verteilung der Aktivität in jeder einzelnen Phase des Herzzyklus bestimmt wird. Dazu wird dieser in 16 gleich große zeitliche Abstände eingeteilt. Die verwendete Software muss dazu in der Lage sein, auf leichte Schwankungen des Sinusrhythmus zu reagieren, wobei Patienten mit schweren Arrhythmien von der getriggerten Untersuchung ausgeschlossen sind. Dadurch wird es möglich neben der Perfusion auch eine zusätzliche Aussage über die Funktion, also über systolische Wandverdickung und Wandbewegung zu treffen [38,42].

2.2.2 Stellenwert der getriggerten Myokard-SPECT bei der Diagnostik kardiovaskulärer Ereignisse

Mit Hilfe der Myokardszintigraphie können sowohl Diagnose als auch Prognose der koronaren Herzkrankheit zuverlässig eingeschätzt werden. Dabei wird die Sensitivität bei der Diagnostik der Mehrgefäßerkrankungen durch die Triggerung der SPECT und die nun mögliche zeitgleiche Einschätzung der linksventrikulären Funktion erhöht [43]. Die Genauigkeit der SPECT bei der Diagnostik der KHK spiegelt sich in einer Vielzahl von Arbeiten wider. Nach einer Metaanalyse von 33 Studien aus dem Jahr 2003 liegt die Sensitivität der KHK-Detektion mit Myokardszintigraphie bei 87%, die Spezifität

bei immerhin noch 73% [44]. SANTORO et al. konnten für Sestamibi eine im Vergleich zur Echokardiographie höhere Sensitivität für die Diagnostik einer Mehrgefäßerkrankung finden [45]. Zu denselben Ergebnissen kamen AMANULLAH et al. beziehungsweise MARWICK et al.. Sie konnten bei Frauen ohne KHK-Vorgeschichte Sensitivitätswerte für eine Mehrgefäßerkrankung von 91 und 81%, sowie Spezifitäten von 70 und 80% finden [46,47]. Obwohl die SPECT zu Beginn doppelt so teuer wie die Echokardiographie ist, ist sie auf lange Sicht kosteneffektiver [48].

Der KHK-Diagnostik kommt bei Patienten mit Diabetes mellitus eine besondere Bedeutung zu, da der Herzinfarkt in diesem Patientenkollektiv aufgrund von Mikroangiopathien häufiger, gleichzeitig aber oft symptomarm bis asymptomatisch verläuft [8]. Schon leichte Verschlechterungen der Perfusion können das kardiovaskuläre Risiko verdoppeln [49]. Daher eignet sich die SPECT speziell für diese Patientengruppe als Screeningmethode auf okkulte KHK bei asymptomatischen langjährigen Diabetikern [43].

Einen wertvollen Hinweis auf den Erfolg einer Revaskularisationstherapie bei stenosierenden Gefäßerkrankungen kann die systolische Wandverdickung des linken Ventrikels geben. PETRETTA et al. [50] fanden dazu eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit funktioneller Rehabilitation nach der Intervention bei Segmenten, welche trotz Perfusionsdefiziten eine noch wahrnehmbare Wandverdickung aufwiesen.

In einer Studie mit 2200 Patienten konnten auch HACHAMOVITCH et al. [51] zeigen, dass die Untersuchung der Perfusion mit der Belastungs-SPECT wertvolle Hinweise auf den zusätzlichen prognostischen Wert einer Revaskularisationstherapie gibt. Dabei zeigte sich, dass 76% der zur nuklearmedizinischen Untersuchung überwiesenen Patienten keine weiteren Interventionen im Bereich der Koronarien benötigt und mit konservativen Therapiemaßnahmen gut versorgt wäre, was auch für die Kosteneffektivität eine wichtige Rolle spielt. Über 80% der Patienten mit Perfusionsdefekten in der Myokardszintigraphie aber ohne koronare Vorerkrankungen zeigte laut ABOUL-ENEIN et al. eine kritische KHK in der Herzkatheteruntersuchung, was die SPECT zu einer sehr aussagekräftigen Methode bei der KHK-Diagnostik macht.

Dass die getriggerte SPECT auch für die Unterscheidung zwischen Infarkt und Artefakt bei Patienten mit Perfusionsdefiziten sehr hilfreich ist bewiesen FLEISCHMANN et al. 2004 mit ihrer Arbeit [52]. Dazu untersuchten sie 107 Patienten mit in Ruhe und

nach Belastung fixierten Perfusionsdefekten. Sie fanden 29 Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion, was bei zusätzlich fehlenden klinischen Zeichen für einen Myokardinfarkt auf Abschwächungsartefakte hinweist. Dabei zeigten die untersuchten Männer überwiegend Perfusionsdefekte inferior und die Frauen im anterioren Bereich. Ein weiterer Anwendungsbereich der getriggerten Myokardszintigraphie liegt in deren Fähigkeit Wandbewegungs- und -verdickungsveränderungen, die aufgrund inotroper Stimulation entstehen, zu entdecken und daraus die kontraktile Reserve des Myokards zu bestimmen [53]. Aber ebenso die Wirksamkeit eines Betablockers kann mit Hilfe der getriggerten SPECT gut eingeschätzt werden. Diese hängt laut FUKUCHI et al. bei Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie direkt von der Größe des Perfusionsdefektes ab [54]. Auch der Nutzen eines implantierten biventrikulären Schrittmachers kann mit Hilfe der SPECT anhand der ventrikulären Synchronität für den Patienten schonend überprüft werden [55].

Nach einer Bypassoperation kommt es bei einigen Patienten zu septalen Funktionsstörungen mit anteromedialer Bewegung des Herzens während der Systole, möglicherweise verursacht durch die Sterno- oder Perikardiotomie. GIUBBINI et al. [56] untersuchte und belegte 2004 die Fähigkeit der getriggerten SPECT, reproduzierbar zwischen paradoxer und pseudoparadoxe Septumbewegung bei betroffenen Patienten nach koronarem Bypass zu differenzieren. Paradoxe Bewegung bezeichnet dabei die gestörte Bewegung und Verdickung sowie Perfusion der Muskulatur mit erniedrigter Ejektionsfraktion, während pseudoparadoxe Wandbewegung einen Zustand mit gestörter Wandbewegung und erniedrigter Ejektionsfraktion aber erhaltener Perfusion und Wandverdickung beschreibt.

Bei der Diagnostik des *Stunnings* der Herzmuskulatur ist die SPECT, insbesondere mit EKG-Triggerung eine sehr nützliche Untersuchungsmethode, die vor und nach Reperfusionstherapie indiziert sein kann [57,58]. Dabei gilt, dass der Schweregrad der koronaren Erkrankung umgekehrt proportional zur linksventrikulären Funktion aufgrund des *Stunnings* ist [59]. Außerdem kommt der Diagnostik zugute, dass sich technetiummarkierte Radiopharmaka gut in perfusionsgemindertem aber lebendigem Herzmuskel anlagern, nekrotisches Gewebe bis auf einen zu vernachlässigenden Teil jedoch aussparen [60].

Auch für die Diagnostik und Prognose des *hibernating myocardium*, also der verminderten Funktionsfähigkeit der Herzmuskulatur aufgrund chronisch reduzierter Durchblutung kann die getriggerte SPECT von großem Nutzen sein [60]. Dabei ist die Be-

trachtung der kontraktile Reserve in Kombination mit der Perfusion des Ventrikels von großer Aussagekraft. Der nitratinduzierte Aktivitätsanstieg ist im winterschlafenden Myokard signifikant höher als in transmuralen oder nichttransmuralen Narben sowie im Myokard mit dem Zustand *stunning* [61]. Die Anwesenheit einer nitratinduzierten Aktivitätssteigerung, was die kontraktile Reserve beschreibt, lässt somit eine Aussage über die Durchblutungsverbesserung nach Revaskularisationstherapie zu und kann den Zustand des *hibernating* von dem des *stunning* der Muskulatur zu unterscheiden helfen. Wie sich aus einer anderen Studie ergibt, besitzt die SPECT mit 95% sehr hohe negativ prädiktive Werte für die Entdeckung eines *hibernating* [62]. Die Studienlage zeigt deutlich, dass die getriggerte SPECT eine besonders hilfreiche Untersuchung bei der Diagnostik der KHK, des postischämischen *Stunnings* und des winterschlafenden Herzmuskels ist, aber auch für andere Anwendungsbereichen wie zum Beispiel die Prognose einer Revaskularisationstherapie ein wertvolles Diagnostikum darstellt. Gleichzeitig ist sie für den Patienten ein wenig invasives und schonendes Verfahren aus dem Bereich der kardialen Funktionsdiagnostik.

2.2.3 Radiopharmakon

Das für die Myokard-SPECT im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendete Radiopharmakon ist ^{99m}Tc -Sestamibi, ein monovalenter kationischer Komplex, welcher aufgrund seiner 18 Methylgruppen sehr lipophil und damit in der Lage ist, schnell durch zelluläre Membranen passiv zu diffundieren. Er lagert sich an der inneren Mitochondrienmembran an und wird daher besonders in mitochondrienreichen Organen wie Herz, Leber und Niere angereichert. Der vorrangige Abbauweg ist hepatobiliär [63,64].

Das zur Herstellung verwendete Radionuklid ^{99m}Tc Technetium ist das Tochternuklid von ^{99}Mo Molybdän, welches durch Emission von β -Strahlung im Generator mit einer Halbwertszeit von 67 Stunden zu diesem metastabilen Zustand zerfällt. ^{99m}Tc Technetium hat eine Halbwertszeit von 6 Stunden und emittiert Energie in Form von Gammaquanten mit 140keV.

Sestamibi wird als Kit geliefert und bei Raumtemperatur aufbewahrt. Zur Markierung wird die erforderliche Menge an Technetiumpertechnetat ($^{99m}\text{TcO}_4$) zugefügt und für 10 Minuten im kochenden Wasser erhitzt. Die eingesetzte Aktivität beträgt beim

Zweitageprotokoll zweimal jeweils 750 MBq, beim Eintagesprotokoll zwischen 270 und 1000 MBq. Die Aufnahme von ^{99m}Tc -Sestamibi in die Herzmuskulatur nach intravenöser Injektion ist proportional zu Blutfluss und Funktionsfähigkeit des Gewebes. Hypoxisch geschädigte Bereiche der Muskulatur zeigen eine verminderte bis fehlende Anreicherung. Die myokardiale Aufnahme beträgt näherungsweise 1,2 bis 1,5 % der applizierten Aktivität bei einer Extraktionsfraktion von 65 % mit einem Maximum nach ca. 5 min. Aufgrund einer geringen Umverteilungsrate und minimalem Washout bleibt die Aktivität dann für die benötigte Zeit vor und während der Aufnahme in der Herzmuskulatur relativ stabil [37,38,39].

2.2.4 Bildrekonstruktion und Darstellung im 20-Regionen-Modell

Bei den für die Rekonstruktion der gewonnenen Daten bedeutendsten Algorithmen unterscheidet man die gefilterte Rückprojektion von der heute üblicheren iterativen Rekonstruktion [65]. Vorteile sind in der besseren Auflösung sowie im besseren Umgang mit fehlenden Projektionen (keine Streifenartefakte im Vergleich zur gefilterten Rückprojektion) zu sehen [66,67]. Ein Nachteil ist der wesentlich größere Rechenaufwand, der die Einführung des neuen Algorithmus zunächst erschwerte.

Nach der Rekonstruktion wird der linke Ventrikel zur Darstellung in Polarkoordinaten („bulls eye“) von der Spitze zur Basis in Scheiben geschnitten (sog. Kurzachsen-schnitte), welche dann in einem konzentrischen Kreis dargestellt werden. Diese werden dann weiter unterteilt in anteriore, anterolaterale, inferolaterale, inferiore, inferoseptale und anterosseptale Regionen. Die Ventrikelspitze wird lediglich in einen anterioren und einen posterioren Bereich eingeteilt.

2.2.5 Artefakte und Fehlerquellen

Viele Faktoren können die Qualität der Aufnahme bei einer Myokard-SPECT beeinflussen. Diese lassen sich in technische und in patientenbezogene Artefakte unterteilen [37,38]. Um die Zahl der Artefakte möglichst gering zu halten sind regelmäßige und sorgfältige Qualitätskontrollen nötig (siehe 3.2.4).

Technische Artefakte können folgende Ursachen haben:

1. Die fehlerhafte, schräg verlaufende Festlegung der Längsachse des Ventrikels kann zu falscher Aktivitätsverteilung zwischen Herzspitze und Basis sowie dem Septum zugunsten von Spitze und Septum führen. Weiterhin muss die Festlegung von Spitze und Basis für die Erstellung des Bulls Eye sehr sorgfältig erfolgen, da sich sonst die Grenzen der einzelnen Scheiben zu weit nach basal verschieben und Perfusionsdefekte vortäuschen könnten.

2. Wenn das Rotationszentrum der Kamera falsch ausgerichtet ist, kann es bei der Bildrekonstruktion mittels gefilterter Backprojektion zu fehlerhaften Ausrichtungen der Herzwände kommen. Dabei führt eine übermäßige Ausrichtung der Kamera nach rechts zu Artefakten im Bereich inferior apikal, während eine übermäßige Ausrichtung der Kamera nach links vor allem zu anterior apikalen Artefakten führt.

3. Da bei der getriggerten Untersuchung einzelne Herzzyklen von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden können, wenn sich die Herzfrequenz während der Untersuchung häufig stark ändert (z. B. bei Arrhythmien), kann das zu einer verminderten Anzahl von Aufnahmen in bestimmten Kamerapositionen und bestimmten EKG-Abschnitten Zeit führen und die Dauer der Untersuchung verlängern.

Wenn die Aufnahmen später in der Filmansicht betrachtet werden, kann ein Blinken durch die unterschiedlichen Dichten in den einzelnen Bildern wahrnehmbar sein [38]. Durch diese triggerungsbedingten Artefakte ist nicht nur die Rekonstruktion der Funktionsparameter wie Wandbewegung und Wandverdickung gestört. Auch kann es durch die unterschiedlichen Dichtewerte zu fehlerhafter Einschätzung der Perfusion des Myokards kommen. Die Wandverdickung ist dabei der sensitivste Parameter, während die Ejektionsfraktion weitestgehend unbeeinflusst von Arrhythmien bleibt [68].

Neben den technisch bedingten spielen auch die patientenbezogenen Artefakte eine wichtige Rolle und erfordern die Aufmerksamkeit sowohl des Technikers als auch des auswertenden Arztes:

1. Die Abschwächung der Strahlung durch den Körper des Patienten ist verantwortlich für einige der häufigsten Artefakte bei der Myokardszintigraphie [37]. Durch Abschwächung können Perfusionsdefekte vorgetäuscht werden, welche dann meist mild bis moderat sowohl im Ruhe als auch im Belastungsszintigramm zu finden sind [69]. Besonders das weibliche Brustgewebe, aber auch Gynäkomastie bei Männern sind häufige Ursachen für Weichteilabschwächung. Dabei werden in Abhängigkeit von Größe, Dichte und Position, sowie vorausgegangenen Operationen (Implantate, Mastekto-

mie) besonders anteriore, anterolaterale oder anteroseptale Perfusionsdefekte beobachtet. Um diese Einflüsse zu minimieren sollte der BH sowie gegebenenfalls eine Prothese vor der Untersuchung entfernt werden. Zusätzlich kann der Oberkörper mit einer strammen Binde umwickelt werden um die Lokalisation der Abschwächungsartefakte vorhersagbarer zu machen. Weiterhin ist es wichtig für die Ruhe und Belastungsuntersuchung des Patienten exakt dieselbe Liegeposition anzustreben, wobei dem über dem Kopf gelagerten linken Arm besondere Aufmerksamkeit zukommt [38].

Bei stark übergewichtigen Patienten kann das Fettgewebe an der seitlichen Brustwand, als auch im Bereich des Abdomens (hier besonders an der inferioren Herzwand) Abschwächungsartefakte erzeugen. Auch durch den Stand des Zwerchfells und durch Aktivität in Eingeweiden (besonders in Leber und Darm [69]) kann sich in Abhängigkeit von Ruhe- oder Belastungsuntersuchung ein fälschlicher inferiorer Perfusionsdefekt zeigen [38].

2. Bewegungen des Patienten während der Aufnahme können es erforderlich machen, die gesamte Untersuchung zu wiederholen. Dabei verursacht eine Bewegung unter 0,5 Pixel (3,25mm) noch keinen, Bewegungen über 2 Pixel jedoch sicher erkennbare Defekte. Weiterhin beeinflusst eine schnelle Bewegung, welche in der Mitte der Aufnahmezeit ausgeführt wird die Bildqualität stärker, als graduelle Bewegungen am Anfang oder am Ende der Untersuchung [37,65,69].

Vorbeugend sollte man den Patienten über Behandlungsablauf und -dauer sorgfältig aufklären und die Lagerung, besonders für Arme und Kopf so bequem wie möglich machen. Auch Gespräche und das Einschlafen des Patienten während der Untersuchung sollten vermieden werden [37].

Kleinere Bewegungsartefakte können auch durch minimale Wanderbewegungen des Herzens erfolgen, z.B. wenn die Untersuchung zu schnell (5-10 min) nach der Belastung durchgeführt wird und die Lungen des Patienten noch expandiert sind, oder die Patienten zu Beginn der Untersuchung aufgrund von Angst oder Beklemmungsgefühlen tiefer als sonst einatmen [69].

Werden die Daten nach der Untersuchung auf Artefakte geprüft, können „tails“ oder „hurricane signs“ sowie Unterbrechungen in der Rekonstruktion auf signifikante Bewegungen des Patienten hinweisen [37,69]. Durch die verwendete Software können Bewegungsartefakte jedoch in der Regel schon vor der Rekonstruktion erkannt und gegebenenfalls manuell korrigiert werden.

3. Beim Linksschenkelblock erfolgt die Reizleitung des linken Ventrikels im Bereich des Septums vom rechten Reizleitungssystem aus und ist etwas verzögert. Das kann zu paradoxen Bewegungen und behindertem diastolischen Blutfluss führen und im getriggerten SPECT als septaler Perfusionsdefekt in Erscheinung treten [38]. Neben Reizleitungsstörungen kann auch die hypertrophe Kardiomyopathie durch eine reduzierte Koronarreserve oder scheinbare generelle Minderperfusion aufgrund eines hypertrophierten Septums Artefakte liefern. Letzten Endes stellen auch die balancierte Ischämie und der Situs inversus Herausforderungen für den Befundenden dar, denen er sich bewusst sein muß.

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Gesamtkollektiv

Das gesamte Kollektiv besteht aus 825 konsekutiven Patienten aus den Jahren 2002 und 2003. Es setzt sich zusammen aus 256 Frauen und 569 Männern im Alter von 35 bis 87 Jahren. An Bluthochdruck litten zum Zeitpunkt der Datenerhebung 632 und eine Hyperlipidämie fand sich bei 526 Patienten. Das Gesamtkollektiv beinhaltet 90 Raucher sowie 252 Übergewichtige (BMI \geq 30). 225 Patienten waren zum Zeitpunkt der Datenerhebung an Diabetes mellitus erkrankt und 250 konnten über pektanginöse Beschwerden in der Vorgeschichte berichten. Ein Zustand nach Bypassoperation lag bei 111 und nach Stentimplantation bei 261 der Patienten des Gesamtkollektivs vor. Der Abstand von der koronarangiographischen zur szintigraphischen Untersuchung betrug bei allen Patienten maximal 3 Monate.

3.1.2 Referenzkollektiv

Für die in das Referenzkollektiv aufgenommenen Patienten galten folgende Kriterien: die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug mindestens 49 %, das enddiastolische Volumen maximal 150 ml, bei den Patienten fand sich keine ACVB- oder Stenttherapie in der Vorgeschichte. Weiterhin lag maximal ein kardiovaskulärer Risikofaktor wie Rauchen, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Übergewicht mit einem BMI von \geq 30 oder eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen vor.

Bei 59 von 126 Patienten wurde außerdem eine Koronarangiographie durchgeführt, die einen einwandfreien Gefäßzustand belegte. Da die Perfusions- und Verdickungswerte dieser Gruppe nicht signifikant von denen der anderen Gruppe abwichen, entschloss man sich beide Gruppen zusammenzuführen um das Kollektiv zu vergrößern und die Sicherheit der Referenzwerte zu erhöhen. Bei den anderen Patienten verzichtete man aus Gründen der Ethik und des Strahlenschutzes auf die zusätzliche koronarangiographische Untersuchung für die es aufgrund fehlender kardialer Symptome auch keine Indikation gab.

Das Referenzkollektiv setzt sich somit zusammen aus 63 Frauen und 63 Männern, insgesamt 126 Patienten im Alter von 35 bis 83 Jahren.

3.1.3 Patienten mit koronarangiographisch nachgewiesener Eingefäßerkkrankung

Zur Bestimmung von Wandverdickungseinbußen bei Eingefäßerkkrankung stehen drei Patientenkollektive zur Verfügung, deren Patienten eine hochgradige Stenose (> 70 %) entweder im Bereich des Ramus interventricularis anterior (RIVA), in der rechten Koronararterie (RCA) oder im Bereich des Ramus circumflexus (LCX) hatten. Siebzig Patienten im Alter von 41 bis 70 Jahren hatten eine hochgradige RIVA–Stenose. Darunter befanden sich 13 Raucher, 68 Hypertoniker, 44 Patienten mit Hyperlipidämie und 19 Diabetiker.

Eine Gefäßerkkrankung im Bereich des RCA lag bei 25 Patienten im Alter von 42 bis 72 Jahren vor. Darunter waren 5 Raucher, 19 Hypertoniker, 15 Patienten mit Hyperlipidämie und 10 Diabetiker.

An einer LCX–Stenose litten 24 Patienten im Alter von 43 bis 81 Jahren. Unter ihnen waren 5 Raucher, 22 Hypertoniker, 21 Patienten mit Hyperlipidämie und 8 Diabetiker.

	RIVA-Kollektiv	RCA-Kollektiv	LCX-Kollektiv
Anzahl	70	25	24
Alter	41 – 70	42 – 72	43 – 81
Raucher	13	5	5
Hypertonus	68	19	22
Hyperlipidämie	44	15	21
Diabetes	19	10	8

Tab. 1: Zusammensetzung der Patientenkollektive mit Eingefäßerkkrankung

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Radiopharmakon

Als Radiopharmakon wurde ^{99m}Tc -Sestamibi (Methyl-isobutyl-isonitril) verwendet, wobei an beiden Untersuchungstagen eine Aktivität von 800 MBq appliziert wurde.

Mussten Belastungs- und Ruheuntersuchung an einem Tag durchgeführt werden, betrug die verabreichte Aktivität bei Belastung 300 MBq und in anschließend Ruhe 1000 MBq.

3.2.2 Patientenuntersuchung

Für die pharmakologische Belastung mussten die Patienten Xanthin-enthaltende Medikamente (z. B. Bronchodilatoren) mindestens 36 h vor der Untersuchung abgesetzt haben, sowie mindestens 24 h auf die Einnahme von koffeinhaltigen Getränken und Medikamenten verzichten. Betablocker waren für 24 h abgesetzt. Die Nahrungskarenz von 8 h musste in jedem Fall eingehalten werden. Mit einer schriftlichen Einverständniserklärung kamen die Patienten zur Untersuchung.

Die Patienten wurden mit einem 2-Tages-Protokoll untersucht, wobei am ersten Tag die Belastungs- und am zweiten Tag die Ruheuntersuchung durchgeführt wurde. Die Richtlinien für die Vorbereitung und szintigraphische Untersuchung entstammen den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin.

3.2.2.1 Kontraindikationen

Kontraindikationen für die ergometrische Belastung waren z. B. instabile Angina pectoris mit vorausgegangener Angina in einem Zeitraum von weniger als 48 h, eine Herzinsuffizienz sowie ein Myokardinfarkt 2 Tage vor der Untersuchung.

Die pharmakologische Belastung mit Adenosin wurde nicht bei instabiler Angina pectoris oder kürzlich erlittenem Myokardinfarkt durchgeführt.

3.2.2.2 Belastungsuntersuchung mit dem Ergometer

Die Patienten bekamen vor der Untersuchung eine Blutdruckmanschette, ein Puls-oxymeter und EKG–Elektroden angelegt. Es wurde ein Ruhe–EKG abgeleitet, die Herzfrequenz und der Blutdruck bestimmt sowie ein intravenöser Zugang gelegt. Die Belastung startete abhängig von Lebensalter und Konstitution des Patienten mit 15-75 Watt und wurde alle 2 Minuten um 25 Watt erhöht. Blutdruck und Herzfrequenz wurden automatisch registriert und in einem dafür vorgesehenen Protokoll einmal pro Minute notiert; das EKG wurde überwacht.

Das Radiopharmakon wurde bei Erreichen der submaximalen Herzfrequenz (submaximale Herzfrequenz = $(220 - \text{Alter}) \cdot 0.85$) oder bei Abbruch der Belastung injiziert, der Zugang wurde danach mit 0,9 % NaCl-Lösung gespült. Danach wurde die Belastung 1,5 Minuten weitergeführt um eine optimale Verteilung des Medikaments im Herzmuskel zu gewährleisten.

Abbruchkriterien der Belastung waren Brustschmerzen, extreme Erschöpfung, Arrhythmien, fallender Blutdruck, ST-Streckenveränderungen u. a..

3.2.2.3 Pharmakologische Belastung

Eine Belastung des Herzens mit Hilfe von Koronarvasodilatoren (Adenosin, Dipyridamol) oder positiv ino- bzw. chronotropen Medikamenten (Dobutamin) kann unter folgenden Umständen angezeigt sein: periphere arterielle Verschlusskrankheit, orthopädische Erkrankungen (z. B. Arthritis, Extremitätenamputation), neurologische- oder psychiatrische Störungen (z. B. Schlaganfall, Lähmungen, Demenz), chronische Lungenerkrankungen (z. B. Asthma) oder ein schlechter Allgemeinzustand. Für die medikamentöse Belastung im Rahmen dieser Arbeit wurde Adenosin verwendet, wobei Nebenwirkungen hierbei Brust- und Kopfschmerzen, Blutdruckabfall, Schwindel und ST-Streckenveränderungen sein konnten.

Vor der Applikation des Medikamentes wurden Herzfrequenz und Blutdruck bestimmt sowie ein Ruhe-EKG abgeleitet. Analog zur ergometrischen Belastungsuntersuchung wurden Blutdruck und Herzfrequenz alle 1-2 min kontrolliert und protokolliert.

Adenosin wurde in einer Dosierung von 140 µg/kg/min über 6 min gegeben. 4 min nach erfolgter Infusion erfolgte die Injektion des Radiopharmakons.

3.2.2.4 Ruheuntersuchung

Vor der Injektion lagen die Patienten ca. 30 min auf einer Liege. Dabei wurde der Blutdruck bestimmt. Danach wurde das Radiopharmakon appliziert. Die Bildgebung bei der Ruheuntersuchung erfolgte weitere 60 min nach Verabreichung des Radiopharmakons.

3.2.3 Datenakquisition und Verarbeitung

3.2.3.1 Patientenlagerung für die Aufnahmen mit der Gammakamera

Die Patienten wurden mit angebrachten EKG-Elektroden auf einer schmalen Liege mit einem Kissen unter dem Kopf und unter den Knien gelagert. Damit die aus dem Körper des Patienten emittierenden Photonen nicht durch den linken Arm geschwächt wurden, lagerte man diesen oberhalb des Kopfes. Um Abschwächungsartefakte durch große Mammae zu vermeiden, wurde bei Frauen, wenn nötig auch bei Männern der Brustkorb mit einer elastischen Binde umwickelt. Die Patienten durften sich während der Aufnahme nicht bewegen. Um das Stillliegen zu unterstützen, wurde der rechte Arm der Patienten am Körper und der Körper an der Liege mit Hilfe einer Binde mit Klettverschluss fixiert.

3.2.3.2 Gammakamera

Die verwendete Kamera ist eine ADAC Dual Head Genesys (siehe Abbildung) mit einem 3/8 Zoll Rechteckkristall.



Abb. 2: ADAC Dual Head Genesys

Mit einer Matrix mit 64 x 64 Bildpunkten, einem Gesichtsfeld mit 38,1 cm x 50,8 cm und einem Zoom-Faktor von 1,46 ergibt sich eine Pixelgröße von 0,54. Der Low-Energy-High-Resolution-Kollimator sorgt zusammen mit einer Kombination aus Rampen- und Butterworthfilter der 2,5-fachen Ordnung mit einer Grenzfrequenz von 0,33 Perioden pro Bildpunkt für reduzierte Streustrahlung und eine verrauschungsarme Abbildung.

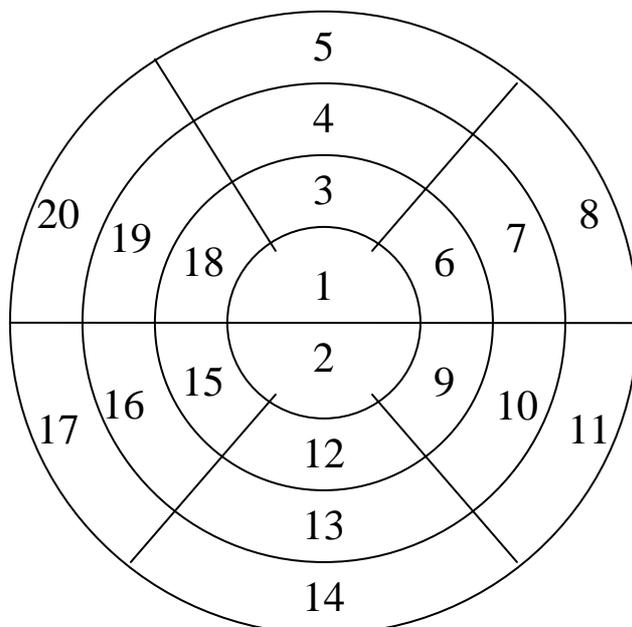
Die szintigraphische Aufnahme erfolgte 60 min nach Applikation des Radiopharmakons mit der getriggerten Myokard-SPECT. Auf einem 180° Kreisbogen wurden die planaren Einzelaufnahmen im „step and shoot“ Modus angefertigt. Die für die dreidimensionale Rekonstruktion notwendigen Einzelszintigramme wurden in Winkelabständen von 6° aufgenommen, was 30 Schritten entsprach. Für jede Detektorposition wurde eine Aquisitionszeit von 60 sek. eingestellt. Mit Hilfe der EKG-Triggerung wurde der Herzzyklus in 16 gleich große Zeitintervalle eingeteilt. Aufgrund von Kamerabewegungen und Verlängerung der Akquisitionszeit durch Arrhythmien betrug die

Gesamtaufnahmezeit mehr als 30 min, wobei Herzrhythmusstörungen mit R-R-Zeit-Schwankungen $\pm 30\%$ noch toleriert wurden, bei größeren Schwankungen wurden die jeweiligen Zyklen jedoch verworfen.

3.2.3.3 Datenrekonstruktion und -auswertung

Die mit der Szintillationskamera gewonnenen Daten wurden auf der Pegasys Workstation mit Hilfe der Softwarepakete Autospect der Firma ADAC (iterative Rekonstruktion) und AutoQuant von Cedars Sinai bzw. Germano et al. verarbeitet.

Vor der Befundung wurde eine mögliche Qualitätsminderung durch eventuelle Artefakte (z. B. Patientenbewegung) überprüft, was zur Wiederholung der Untersuchung geführt hat, falls die verwendete Software die Bewegungsartefakte nicht korrigieren konnte. Die Darstellung der Perfusions- und Wandverdickungswerte erfolgt nach herzachsengerechten Schnitten im so genannten Bullseye. In der vorliegenden Arbeit wurden für die einzelnen Regionen des linken Ventrikels folgende Bezeichnungen vorgenommen.



- 1 – apikal anterior
- 2 – apikal inferior
- 3 – anterior apikal
- 4 – anterior zentral
- 5 – anterior basal
- 6 – anterolateral apikal
- 7 – anterolateral zentral
- 8 – anterolateral basal
- 9 – inferolateral apikal
- 10 – inferolateral zentral
- 11 – inferolateral basal
- 12 – inferior apikal
- 13 – inferior zentral
- 14 – inferior basal
- 15 – inferoseptal apikal
- 16 – inferoseptal zentral
- 17 – inferoseptal basal
- 18 – anteroseptal apikal
- 19 – anteroseptal zentral
- 20 – anteroseptal basal

Abb. 3: „bulls eye“ Einteilung des linken Ventrikels

Die Darstellung der Wandverdickung erfolgt dabei in Prozentangaben, während die Perfusion in die Schweregrade 0-4 eingeteilt ist. Die Schweregrade geben das Ausmaß der Abweichung der Perfusion in Bezug auf die normale Durchblutung an.

Schweregrad 0 beschreibt demnach einen normalen Zustand, Schweregrad 4 den schlechtesten möglichen Fall mit nicht vorhandener Durchblutung. [70]

Zur Verwaltung der Datensätze standen Microsoft Access und Excel zur Verfügung. Die statistische Verarbeitung erfolgte mit „StatSoft's Statistica“.

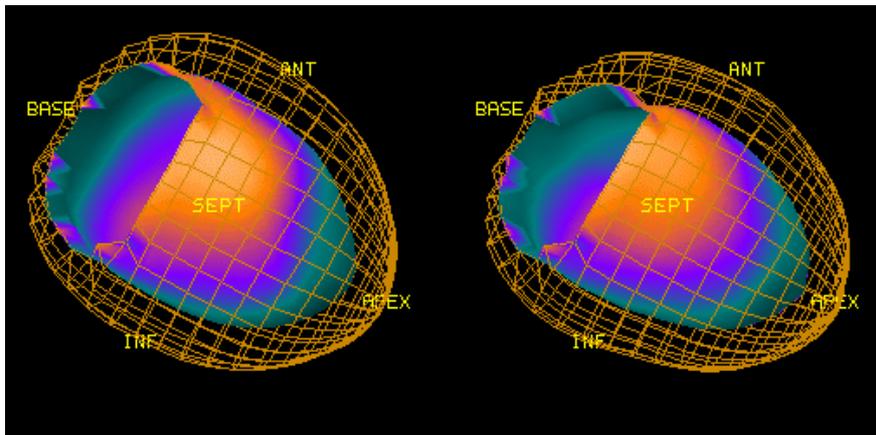


Abb. 4: Dreidimensionale Darstellung der Wandverdickungsveränderung während Systole und Diastole.

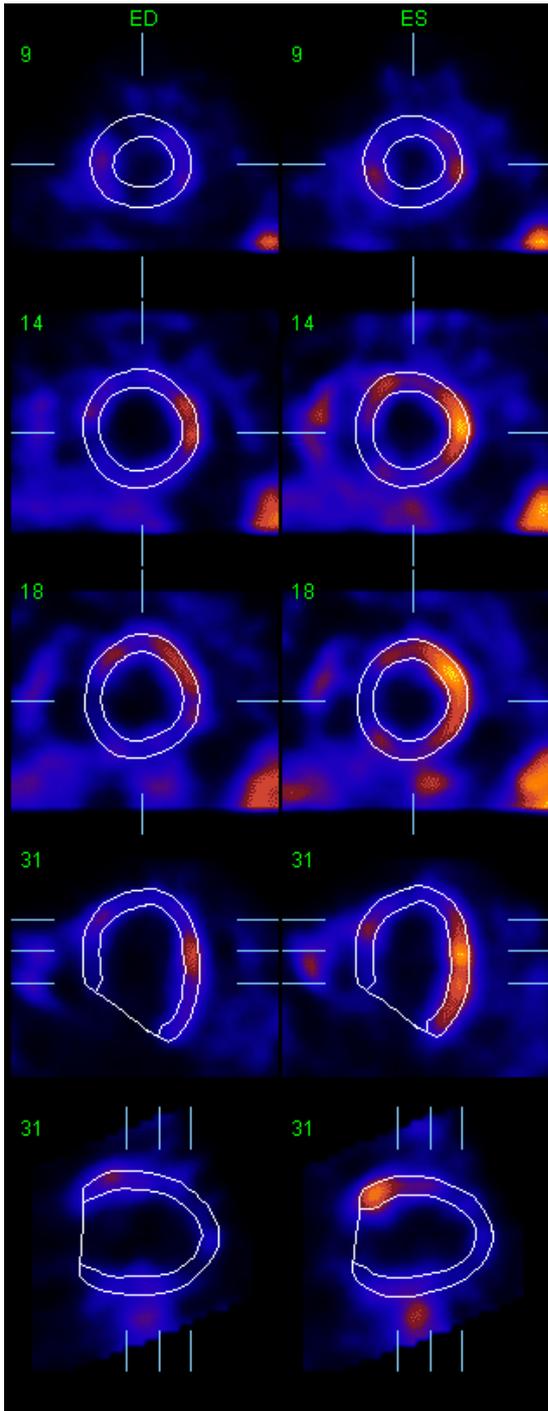


Abb. 5: Darstellung von Perfusionsdefiziten bei der Herzaktion in den vier transversalen Schnittebenen (siehe „bulls eye“) sowie in einer sagittalen Ansicht während Systole und Diastole

3.2.3.4 Qualitätskontrollen der Messsysteme

Vor Inbetriebnahme eines neuen ^{99m}Tc -Generators muß eine Prüfung auf ^{99}Mo -Durchbruch vorgenommen werden. Eine regelmäßige Überprüfung der Aktivimeter ist selbstverständlich.

Da sich die Homogenität des NaI-Kristalls durch Alterungsprozesse im Kristall oder durch Feuchtigkeitseintritt verschlechtern kann, ist eine wöchentliche Kontrolle unter identischen Bedingungen erforderlich. Zusätzlich müssen Kollimator und Photomultiplier wöchentlich mit einer Flächenquelle überprüft werden (= Systeminhomogenität bei SPECT-Geräten). Weiterhin wöchentlich muß mit einer Punkt- oder Linienquelle geprüft werden, ob sich der Kamerakopf exakt um das Rotationszentrum bewegt. Halbjährlich wird die Linearität durch Aufnahmen von Punktquellen und der Rastermaßstab geprüft.

Die Abbildungseigenschaften des gesamten SPECT-Systems werden ebenfalls halbjährlich mit Hilfe eines Volumenphantoms mit eingebrachten Kugeln (Durchmesser 10-40 mm) beurteilt. Dabei kann die tomographische Inhomogenität anhand der Abbildung homogener Schichten und der Kontrast anhand der Erkennbarkeit der Kugel kontrolliert werden.

3.2.4 Normierung und Klassifizierung des Datensatzes

3.2.4.1 Normierung der Wandverdickung

Die mit Hilfe der Myokard-SPECT ermittelten Wandverdickungswerte sind Prozentangaben. Um eine Aussage darüber treffen zu können, ob ein vorliegender Befund eine reguläre oder eventuell vermehrte oder verminderte Wandverdickung beschreibt, ist es nötig Vergleichswerte zu schaffen.

Bei der Normierung der Wandverdickung wird wie folgt vorgegangen: es wird ein Kugelmodell des linken Ventrikels angenommen. Für jeden Patienten wird mit Hilfe bestimmter Parameter (endsystolisches- und enddiastolisches Volumen, Wandvolumen) die mittlere Wandverdickung berechnet. Dabei wird die enddiastolische- zur endsystolischen Wanddicke ins Verhältnis gesetzt.

$$\text{Mittlere Wandverdickung} = \text{Wanddicke}_{\text{endsystolisch}} / \text{Wanddicke}_{\text{enddiastolisch}} * 100 - 100$$

Die einzelnen Wanddicken können berechnet werden, indem man endsystolisches und enddiastolisches Volumen jeweils zum Wandvolumen addiert, über das Kugelvolumen den endsystolischen und enddiastolischen Ventrikelradius bestimmt und davon dann die entsprechenden Radien von endsystolischem und enddiastolischem Volumen, ebenfalls über das Kugelvolumen berechnet, abzieht:

1) Berechnung des endsystolischen (V_{gesES}) und enddiastolischen (V_{gesED}) Gesamtvolumens

$$V_{\text{gesES}} = \text{ESV} + \text{WV}$$

$$V_{\text{gesED}} = \text{EDV} + \text{WV}$$

ESV = endsystolisches Volumen

EDV = enddiastolisches Volumen

WV = Wandvolumen

2.a) Berechnung des endsystolischen (r_{ES}) und enddiastolischen (r_{ED}) Radius

$$\text{Kugelradius: } r = \sqrt[3]{\frac{3 \cdot V}{4 \cdot \pi}} \quad \leftarrow \quad V = 4/3 \cdot \pi \cdot r^3$$

$$r_{\text{ES}} = \sqrt[3]{\frac{3 \cdot \text{ESV}}{4\pi}}$$

$$r_{\text{ED}} = \sqrt[3]{\frac{3 \cdot \text{EDV}}{4\pi}}$$

2.b) Berechnung des endsystolischen (r_{gesES}) und enddiastolischen (r_{gesED}) Gesamtradius

$$r_{\text{gesES}} = \sqrt[3]{\frac{3 \cdot V_{\text{gesES}}}{4\pi}}$$

$$r_{\text{gesED}} = \sqrt[3]{\frac{3 \cdot V_{\text{gesED}}}{4\pi}}$$

3) Berechnung der endsystolischen (D_{ES}) und enddiastolischen (D_{ED}) Wanddicke

$$D_{\text{ES}} = r_{\text{gesES}} - r_{\text{ES}}$$

$$D_{\text{ED}} = r_{\text{gesED}} - r_{\text{ED}}$$

3.2.4.2 Die relative Wandverdickung

Die relative Wandverdickung ist die szintigraphisch ermittelte Wandverdickung einzelner Regionen des linken Ventrikes im Verhältnis zu der durch die Normalisierung berechneten mittleren Wandverdickung (s. o.):

$$\text{Relative Wandverdickung} = \frac{\text{regionale Wandverdickung}}{\text{mittlere Wandverdickung}}$$

3.2.4.3 Klassifizierung der Wandverdickung

Durch eine Klassifizierung der Wandverdickung wird schnell ersichtlich, ob vorhandene Werte im Normbereich liegen.

Der Bereich von +1 bis -1 gibt den 95 % Vertrauensbereich an (Bereich zwischen dem 2,5- und dem 97,5 % Perzentil). Sind die Werte ≥ 1 bzw. ≤ -1 sind sie mit 95 %iger Wahrscheinlichkeit als signifikant verschieden vom Normalwert zu betrachten.

Die Klassifizierung wird nach folgendem Ansatz vorgenommen:

$$\text{Klassifizierte WT (z.B. apikal anterior)} = \frac{\text{relative WT (apikal anterior)} - \text{Median (Referenzkollektiv, Region apikal anterior)}}{((97,5 \% \text{ Perzentil} - 2,5 \% \text{ Perzentil})/2)}$$

WT = Wandverdickung

Man erreicht eine Klassifizierung indem man von der relativen Wandverdickung den Median des Referenzkollektivs der entsprechenden Region abzieht und das Ergebnis durch die halbierte Differenz der Perzentile der Region teilt.

Da nach der Klassifizierung teilweise noch signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen in einigen Regionen (siehe unten) festzustellen waren, wurden die Frauen mit Median und Perzentilen der relativen Wandverdickungen aller Frauen und die Männer mit Median und Perzentilen der relativen Wandverdickungen aller Männer des Referenzkollektivs klassifiziert. Das führte dazu, dass keine geschlechtsabhängigen Unterschiede der Wandverdickung mehr nachweisbar waren und die Daten fortan gleichberechtigt verwendet werden konnten.

4 Ergebnisse

4.1 Referenzwerte

4.1.1 Absolute, relativierte und klassifizierte Werte

Einen Überblick über die absoluten Wandverdickungen der einzelnen Regionen des linken Ventrikels geben die Tabellen 1 und 2.

Der Median der absoluten Wandverdickung aller Patienten des Referenzkollektives bewegte sich in Ruhe im Bereich von 20 bis 72 und 1 h nach Belastung zwischen 20 und 74 %. Die Mediane der Frauengruppe bewegten sich in Ruhe im Bereich von 21 bis 74 und 1 h nach Belastung von 23 bis 79 %. Die Mediane in der Gruppe der Männer sind mit 19 bis 70 % in Ruhe und 18 bis 73 % 1 h nach Belastung etwas niedriger angesiedelt. Im Gesamtkollektiv, in der Gruppe der Frauen als auch bei den Männern war die geringste Verdickung im Segment inferoseptal basal und die stärkste Verdickung apikal inferior zu beobachten. Es war eine Abnahme der Verdickung von der Spitze zur Basis des linken Ventrikels feststellbar.

Region	Alle (n=126) Mediane	Perzentile		Frauen (n=63) Mediane	Perzentile		Männer (n=63) Mediane	Perzentile	
		2,5	97,5		2,5	97,5		2,5	97,5
apikal ant.	69	40	101	71	44	113	66	35	101
apikal inf.	72	46	115	74	50	116	70	43	107
ant. apikal	61	37	88	63	37	91	60	38	84
ant. zentral	50	30	78	55	24	88	50	32	70
ant. basal	27	9	50	30	8	50	26	9	50
ant.lat. apikal	62	40	90	66	43	91	58	35	80
ant.lat. zentral	50	30	70	52	33	80	44	29	67
ant.lat. basal	23	6	47	27	3	47	21	9	40
inf.lat. apikal	60	32	81	62	39	85	57	30	80
inf.lat. zentral	49	31	75	51	34	80	45	29	62
inf.lat. basal	23	3	41	24	-1	43	23	8	40
inf. apikal	57	31	90	61	35	90	52	30	90
inf. zentral	41	24	68	50	26	85	35	20	60
inf. basal	20	2	41	21	0	41	19	5	43
inf.sept. apikal	60	37	89	65	35	100	59	38	88
inf.sept. zentral	43	24	71	50	29	80	39	18	60
inf.sept. basal	20	5	40	21	3	43	19	5	40
ant.sept. apikal	60	33	86	63	31	98	56	33	79
ant.sept. zentral	46	27	70	50	19	76	43	27	61
ant.sept. basal	22	7	46	28	6	50	20	7	38

Tab. 2: Absolute Wandverdickung in Ruhe in Prozent

Region	Alle (n=126) Mediane	Perzentile		Frauen (n=63) Mediane	Perzentile		Männer (n=63) Mediane	Perzentile	
		2,5	97,5		2,5	97,5		2,5	97,2
apikal ant.	70	40	112	76	44	122	70	32	90
apikal inf.	74	35	110	79	50	115	73	30	100
ant. apikal	63	36	90	63	36	92	61	37	81
ant. zentral	49	30	70	54	29	85	48	30	64
ant. basal	27	12	50	30	7	15	24	13	47
ant.lat. apikal	62	33	89	67	33	110	60	32	84
ant.lat. zentral	50	30	72	53	35	80	43	28	60
ant.lat. basal	25	8	48	29	4	49	22	8	37
inf.lat. apikal	63	39	83	67	41	88	59	39	80
inf.lat. zentral	50	30	70	54	36	72	46	30	60
inf.lat. basal	22	8	46	28	5	50	20	9	36
inf. apikal	60	35	87	62	43	90	53	32	78
inf. zentral	42	21	63	48	29	65	37	17	53
inf. basal	21	7	40	24	3	44	19	9	40
inf.sept. apikal	62	37	90	70	42	96	58	35	80
inf.sept. zentral	42	23	64	50	28	70	39	16	55
inf.sept. basal	20	7	43	23	6	48	18	7	43
ant.sept. apikal	60	34	83	64	39	87	59	30	80
ant.sept. zentral	45	26	65	50	28	70	41	26	60
ant.sept. basal	23	11	41	29	14	42	20	10	40

Tab. 3: Absolute Wandverdickung 1 h nach Belastung in Prozent

Die Mediane der, nach der Normalisierung der absoluten Werte, erhaltenen relativen Wandverdickungen aller Patienten des Referenzkollektives bewegten sich in Ruhe im Bereich von 0,45 (inferior basal) bis 1,56 (apikal anterior) sowie 1 h nach Belastung 0,46 (inferoseptal basal) bis 1,76 (apikal inferior). Die Mediane der Frauengruppe hatten ihren kleinsten Ruhewert inferior basal mit 0,46 und ihren größten Ruhewert apikal inferior mit 1,66. Eine Stunde nach Belastung lag der niedrigste Wert mit 0,47 inferoseptal basal und der höchste wiederum apikal inferior bei 1,71.

Die Mediane der Männergruppe bewegten sich in Ruhe im Bereich von 0,45 (inferior basal) bis 1,77 (apikal inferior) und 1 h nach Belastung von 0,43 (inferoseptal basal) bis 1,78 (apikal inferior).

Die Abnahme der Wandverdickung von der Spitze zu Basis des linken Ventrikels war auch nach der Normalisierung deutlich erkennbar.

Region	Alle (n=126) Mediane	Perzentile		Frauen (n=63) Mediane	Perzentile		Männer (n=63) Mediane	Perzentile	
		2,5	97,5		2,5	97,5		2,5	97,5
apikal ant.	1,56	1,1	2,12	1,56	1,13	2,23	1,56	0,99	2,06
apikal inf.	1,7	1,1	2,47	1,66	1,04	2,5	1,77	1,1	2,35
ant. apikal	1,4	0,99	1,83	1,39	0,99	1,83	1,42	0,96	1,84
ant. zentral	1,18	0,87	1,59	1,19	0,8	1,54	1,18	0,88	1,66
ant. basal	0,62	0,24	1,06	0,62	0,23	0,95	0,59	0,25	1,07
ant.lat. apikal	1,41	1,01	1,97	1,4	1,01	2,07	1,43	0,94	1,84
ant.lat. zentral	1,11	0,84	1,52	1,18	0,86	1,46	1,06	0,81	1,7
ant.lat. basal	0,53	0,13	0,96	0,58	0,12	0,96	0,52	0,27	0,99
inf.lat. apikal	1,36	0,9	1,82	1,39	1,03	1,82	1,29	0,9	1,88
inf.lat. zentral	1,12	0,82	1,65	1,19	0,83	1,8	1,06	0,74	1,57
inf.lat. basal	0,52	0,07	0,92	0,5	-0,03	0,96	0,54	0,19	0,89
inf. apikal	1,3	0,73	1,82	1,35	0,78	1,83	1,26	0,71	1,78
inf. zentral	0,94	0,64	1,54	1,03	0,76	1,57	0,84	0,62	1,26
inf. basal	0,45	0,06	0,88	0,46	0,0	0,92	0,45	0,15	0,85
inf.sept. apikal	1,42	0,9	1,88	1,45	0,84	2,17	1,39	0,9	1,81
inf.sept. zentral	0,99	0,65	1,44	1,06	0,76	1,59	0,92	0,46	1,42
inf.sept. basal	0,48	0,13	0,89	0,52	0,09	0,97	0,46	0,13	0,83
ant.sept. apikal	1,34	0,87	1,93	1,39	0,83	1,85	1,32	0,93	1,98
ant.sept. zentral	1,06	0,73	1,52	1,08	0,56	1,71	1,03	0,75	1,27
ant.sept. basal	0,53	0,19	0,93	0,56	0,2	1,0	0,48	0,17	0,91

Tab. 4: Relative Wandverdickung in Ruhe

Region	Alle (n=126) Mediane	Perzentile		Frauen (n=63) Mediane	Perzentile		Männer (n=63) Mediane	Perzentile	
		2,5	97,5		2,5	97,5		2,5	97,5
apikal ant.	1,67	1,07	2,2	1,62	1,16	2,21	1,72	0,69	2,2
apikal inf.	1,76	1,01	2,33	1,71	1,13	2,39	1,78	0,75	2,31
ant. apikal	1,42	1,03	1,84	1,38	0,98	1,84	1,47	1,12	1,87
ant. zentral	1,15	0,87	1,56	1,15	0,79	1,56	1,15	0,87	1,56
ant. basal	0,61	0,33	0,95	0,65	0,26	0,95	0,59	0,33	1,1
ant.lat. apikal	1,46	1,07	1,89	1,43	1,09	1,98	1,53	1,05	1,88
ant.lat. zentral	1,12	0,8	1,46	1,16	0,92	1,46	1,08	0,68	1,46
ant.lat. basal	0,55	0,2	0,94	0,61	0,14	0,94	0,53	0,2	1,03
inf.lat. apikal	1,41	0,96	1,84	1,41	1,0	1,75	1,42	0,9	1,85
inf.lat. zentral	1,13	0,81	1,5	1,17	0,81	1,63	1,08	0,74	1,5
inf.lat. basal	0,55	0,19	0,94	0,58	0,11	1,08	0,52	0,23	0,92
inf. apikal	1,33	0,83	1,91	1,35	0,93	1,8	1,3	0,75	2,02
inf. zentral	0,96	0,64	1,42	0,99	0,7	1,44	0,88	0,6	1,19
inf. basal	0,48	0,16	0,88	0,53	0,11	1,08	0,46	0,23	0,88
inf.sept. apikal	1,45	1,01	1,88	1,5	1,14	1,9	1,39	0,82	1,85
inf.sept. zentral	0,98	0,71	1,33	1,06	0,77	1,35	0,9	0,58	1,26
inf.sept. basal	0,46	0,21	0,81	0,47	0,22	0,81	0,43	0,2	0,92
ant.sept. apikal	1,36	0,95	1,74	1,35	0,93	1,72	1,39	0,95	1,75
ant.sept. zentral	1,03	0,77	1,33	1,06	0,78	1,41	1,01	0,76	1,31
ant.sept. basal	0,57	0,28	0,82	0,62	0,33	0,83	0,51	0,25	0,82

Tab. 5: Relative Wandverdickung 1 h nach Belastung

Durch die Klassifizierung der Wandverdickung wird schnell ersichtlich, ob vorhandene Werte im Normbereich (-1 bis 1) liegen oder nicht. Die folgenden beiden Tabellen zeigen die Verteilung der klassifizierten Werte, also deren Mediane und Perzentile. Während die Mediane erwartungsgemäß bei Frauen und Männern sowohl in Ruhe als auch 1 h nach Belastung bei 0 lagen, folgte die Verteilung der Perzentilgrenzen keinem erkennbaren Muster.

Region	Frauen (n=63) Mediane	Perzentile		Männer (n=63) Mediane	Perzentile	
		2,5	97,5		2,5	97,5
apikal ant.	0,0	-0,78	1,2	0,0	-1,07	0,93
apikal inf.	0,0	-0,84	1,14	0,0	-1,06	0,93
ant. apikal	0,0	-0,95	1,04	-0,01	-1,04	0,96
ant. zentral	0,0	-1,04	0,93	-0,01	-0,77	1,23
ant. basal	0,01	-1,08	0,91	0,0	-0,84	1,16
ant.lat. apikal	0,0	-0,73	1,26	0,0	-1,09	0,91
ant.lat. zentral	0,01	-1,05	0,92	0,0	-0,56	1,44
ant.lat. basal	0,0	-1,1	0,9	-0,01	-0,68	1,29
inf.lat. apikal	0,0	-0,9	1,08	0,0	-0,8	1,2
inf.lat. zentral	0,0	-0,74	1,24	0,01	-0,76	1,23
inf.lat. basal	0,0	-1,06	0,93	-0,01	-1,0	0,99
inf. apikal	0,0	-1,07	0,92	0,0	-1,03	0,97
inf. zentral	-0,01	-0,66	1,32	0,0	-0,69	1,31
inf. basal	0,0	-1	1,0	0,0	-0,86	1,15
inf.sept. apikal	0,0	-0,91	1,07	0,0	-1,08	0,93
inf.sept. zentral	0,0	-0,71	1,28	0,0	-0,96	1,03
inf.sept. basal	0,0	-0,98	1,01	-0,03	-0,96	1,03
ant.sept. apikal	0,0	-1,09	0,91	0,0	-0,74	1,26
ant.sept. zentral	0,0	-0,89	1,08	0,0	-1,09	0,92
ant.sept. basal	0,0	-0,9	1,1	0,0	-0,85	1,16

Tab. 6: Geschlechtsabhängig klassifizierte Wandverdickung in Ruhe

Region	Frauen (n=63) Mediane	Perzentile		Männer (n=63) Mediane	Perzentile	
		2,5	97,5		2,5	97,5
apikal ant.	-0,01	-1,37	1,12	0,0	-1,36	0,63
apikal inf.	0,0	-1,24	1,07	0,0	-1,31	0,68
ant. apikal	0,0	-1,41	1,07	0,0	-0,92	1,06
ant. zentral	-0,01	-0,99	1,06	0,0	-0,81	1,19
ant. basal	-0,01	-1,77	0,86	0,01	-0,67	1,31
ant.lat. apikal	-0,03	-1,44	1,22	0,0	-1,15	0,83
ant.lat. zentral	-0,02	-0,88	1,22	0,0	-1,02	0,97
ant.lat. basal	-0,01	-1,43	0,81	0,0	-0,78	1,2
inf.lat. apikal	-0,02	-1,33	0,91	0,0	-1,08	0,91
inf.lat. zentral	-0,02	-1,04	1,12	0,0	-0,89	1,09
inf.lat. basal	-0,01	-0,96	1,03	-0,01	-0,82	1,17
inf. apikal	0,0	-1,2	1,03	0,0	-0,86	1,13
inf. zentral	-0,02	-0,8	1,21	0,01	-0,93	1,04
inf. basal	0,0	-0,95	1,13	0,0	-0,69	1,29
inf.sept. apikal	-0,02	-1,1	1,03	0,0	-1,11	0,89
inf.sept. zentral	0,0	-1,17	1,01	0,0	-0,93	1,05
inf.sept. basal	0,0	-1,1	1,15	0,01	-0,64	1,37
ant.sept. apikal	-0,02	-1,14	0,93	0,0	-1,09	0,91
ant.sept. zentral	0,0	-1,07	1,11	0,0	-0,89	1,08
ant.sept. basal	0,0	-1,22	0,83	0,0	-0,91	1,07

Tab. 7: Geschlechtsabhängig klassifizierte Wandverdickung 1 h nach Belastung

4.1.2 Unterschiede der Wandverdickung von Frauen und Männern

Beim Vergleich der absoluten Wandverdickungen einzelner Regionen der Männer mit den entsprechenden der Frauen des Referenzkollektives waren 1 h nach Belastung in allen Regionen bis auf Region anterior apikal und in Ruhe in allen Regionen ausgenommen Region apikal anterior, anterior apikal und basal, anterolateral basal, inferolateral basal und inferior basal signifikante Unterschiede festzustellen (Die absoluten Wandverdickungen unterschieden sich bis auf wenige Ausnahmen abhängig vom Geschlecht.). Nach der Normalisierung waren nur noch bei ca. der Hälfte der Regionen sowohl in Ruhe als auch 1 h nach Belastung signifikante Unterschiede zu bemerken. Nach der Klassifizierung, welche mit den geschlechtsentsprechenden Werten vorgenommen wurde waren diese Unterschiede verschwunden. Die vorliegenden Referenzwerte können also gleichberechtigt verwendet werden.

Region	P-Niveau					
	Abs. WV in Ruhe	Abs. WV 1 h nach Belastung	Rel. WV in Ruhe	Rel. WV 1 h nach Belastung	Klass. WV in Ruhe	Klass. WV 1 h nach Belastung
apikal ant.	0,03	0,02	0,82	0,40	0,88	0,46
apikal inf.	0,08	0,03	0,51	0,27	0,21	0,97
ant. apikal	0,13	0,27	0,46	0,02	0,91	0,90
ant. zentral	0,01	0,01	0,53	0,91	0,78	0,88
ant. basal	0,09	0,00	0,59	0,12	0,73	0,56
ant.lat. apikal	0,02	0,01	0,75	0,21	0,32	0,39
ant.lat. zentral	0,00	0,00	0,00	0,00	0,91	0,91
ant.lat. basal	0,12	0,00	0,50	0,12	0,38	0,38
inf.lat. apikal	0,00	0,01	0,09	0,66	0,72	0,87
inf.lat. zentral	0,00	0,00	0,01	0,02	0,26	0,62
inf.lat. basal	0,60	0,02	0,54	0,51	0,68	0,26
inf. apikal	0,00	0,00	0,03	0,23	0,91	0,90
inf. zentral	0,00	0,00	0,00	0,00	0,69	0,82
inf. basal	0,29	0,01	0,91	0,26	0,87	0,25
inf.sept. apikal	0,00	0,00	0,41	0,02	0,39	0,33
inf.sept. zentral	0,00	0,00	0,00	0,00	0,84	0,51
inf.sept. basal	0,03	0,00	0,15	0,13	0,97	0,97
ant.sept. apikal	0,00	0,01	0,16	0,71	0,84	0,60
ant.sept. zentral	0,00	0,00	0,04	0,03	0,46	0,93
ant.sept. basal	0,01	0,00	0,05	0,00	0,72	0,32

Tab. 8: Vergleich der absoluten, relativen und klassifizierten Wandverdickung von Frauen mit der WV der Männer

4.1.3 Unterschiede der Wandverdickung in Ruhe und nach Belastung

Die Werte der Wandverdickung bei Ruhe und 1 h nach Belastung, getrennt nach Frauen und Männern (des Referenzkollektives), ermittelt mit Hilfe des Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben (Vergleich von zwei Variablen) waren weitestgehend gleich (die Wandverdickung hat sich 1 h nach Belastung wieder normalisiert).

Unterschiede bestanden bei Betrachtung der absoluten Wandverdickung der Frauen inferolateral (1 h nach Belastung: 28, in Ruhe: 24) und inferior basal (1 h nach Belastung: 24, in Ruhe: 21) sowie inferoseptal apikal (1 h nach Belastung: 70, in Ruhe: 65). Bei Betrachtung der relativen Wandverdickung fanden sich nur noch Wandverdickungsunterschiede in den Bereichen inferolateral (1 h nach Belastung: 0,58 auf Ruhe: 0,5) und inferior basal (1 h nach Belastung: 0,53, in Ruhe: 0,46).

Bei der Betrachtung der absoluten Wandverdickung der Männer fanden sich keine Unterschiede zwischen Ruhe und Belastung, nach der Normalisierung jedoch waren

in den Regionen apikal anterior (1 h nach Belastung: 1,72, in Ruhe: 1,56) und infero-lateral apikal (1 h nach Belastung: 1,42, in Ruhe: 1,29) Differenzen feststellbar.

4.1.4 Wandverdickung des Ventrikels im zirkumferenten Vergleich

Da sich die Ventrikelwandverdickungen der Kurz-Achsen-Scheiben (apikal, zentral, basal) sowohl bei den absoluten als auch bei den relativierten Werten zum einen sehr ähneln und sich zum anderen von den übrigen Kurz-Achsen-Scheiben abzugrenzen scheinen, wurde ein Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben zur Validierung durchgeführt. Der Test erfolgte mit den absoluten Wandverdickungswerten. Bei der Betrachtung der Frauen des Referenzkollektivs 1 h nach Belastung konnte herausgestellt werden, dass in der apikalen Zirkumferenz keine signifikanten Unterschiede in der Wandverdickung benachbarter Regionen (66 % absolute Wandverdickung) bestanden. In der zentralen Zirkumferenz unterschieden sich die septalen und das inferiore Segment (49 % Wandverdickung) vom Rest (54 % Wandverdickung). In der basalen Zirkumferenz wichen die inferioren und die inferoseptalen Segmente mit 24 % Wandverdickung mit mehr als 95 % Sicherheit vom Rest ab (29 % Wandverdickung).

Die zirkuläre Wandverdickung der linken Ventrikel der Frauen in Ruhe zeigte mit Ausnahme von Segment 14, welches zu keiner anderen Region Korrelationen aufwies eine komplette zirkuläre Abhängigkeit benachbarter Regionen (Wandverdickung apikal: 63 %, zentral: 54 %, basal: 26 %).

Der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben bei den Männern 1 h nach Belastung zeigte, dass in der apikalen Zirkumferenz keine signifikanten Unterschiede in der Wandverdickung benachbarter Regionen bestanden (58 %). In der zentralen Zirkumferenz wichen das inferiore und inferoseptale Segment (38 % Wandverdickung) vom Rest (46 %) ab. In der basalen Zirkumferenz zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen dem anterolateralen, inferolateralen und anteroseptalen Segment (21 %) sowie zwischen inferiorer und inferoseptaler Region (19 %).

Die Betrachtung der Männer des Referenzkollektivs in Ruhe zeigte in der apikalen Zirkumferenz in allen benachbarten Regionen, ausgenommen der inferioren signifikante Korrelationen (58 %), in der zentralen Zirkumferenz Korrelationen zwischen antero- und inferolateraler Region (45 % Wandverdickung) und in der basalen

Zirkumferenz in allen benachbarten Regionen (20 %), ausgenommen der anterioren. Zu Segmenten aus anderen Zirkumferenzen bestanden in keiner Gruppe signifikante Korrelationen.

Das Ergebnis unterstützt die Vorstellung von einer zirkulär gleichen Wandverdickung.

4.1.5 Einfluss der Normierung auf das Verhältnis der Kurzachsenscheiben zueinander

Im Rahmen der Qualitätskontrolle wurde untersucht, ob durch die Normalisierung das Verhältnis der einzelnen Kurz-Achsen-Scheiben zueinander grundlegend verändert wurde. Dabei wurde der prozentuale Anteil des apikalen, zentralen und basalen Bereiches von der Spitze bestimmt (in Klammern der Realwert).

absolute Wandverdickung				
	1 Stunde nach Belastung		In Ruhe	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Apex	100% (78)	100% (72)	100% (73)	100% (68)
Apikal	85%	81%	86%	84%
Zentral	67%	58%	70%	63%
Basal	35%	29%	34%	31%

relative Wandverdickung				
	1 h nach Belastung		in Ruhe	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Apex	100% (1.67)	100 % (1.75)	100% (1.61)	100% (1.67)
Apikal	84%	81%	87%	81%
Zentral	66%	58%	70%	61%
Basal	35%	29%	34%	31%

Tab. 9: Vergleich der Wandverdickungsverhältnisse vor und nach der Relativierung

Anhand der durchschnittlichen Prozentangaben aller in die Studie aufgenommenen Patienten lässt sich aufgrund der hohen Fallzahl ein Vergleich zum prozentualen Verhältnis der relativierten Werte aller Studienpatienten anstellen. Dabei zeigt sich eine fast vollständige Übereinstimmung des prozentualen Verhältnisses der einzelnen Regionen. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass sich durch die Normierung keine Veränderung des Verhältnisses der Kurzachsenscheiben zueinander ergeben hat.

4.2 Koronarangiographisch nachgewiesene Gefäßkrankungen

Um festzustellen, in welchen Regionen des linken Ventrikels sich eine Stenose eines der versorgenden Gefäße (RIVA, RCA, LCX) auswirkt, wurden gezielt Patienten mit einer Eingefäßkrankung ausgewählt. Mehrgefäßkrankungen wurden ausgeschlossen. Die einzelnen Ventrikelregionen dieser Patienten wurden gegen entsprechende Ventrikelregionen des Referenzkollektivs korreliert. (siehe Tabellen).

Signifikante Unterschiede (rot) zeigen, an welchen Stellen die Wandverdickung bei entsprechender Gefäßkrankung vom Referenzkollektiv abwich.

4.2.1 Wandverdickungseinbußen bei RIVA-Stenose

Bei Patienten mit RIVA-Stenose zeigten sich bei Betrachtung der klassifizierten Wandverdickung in Ruhe signifikante Unterschiede zum Referenzkollektiv, welche besonders an der Herzspitze (in den Regionen apikal anterior und inferior sowie anterior apikal), in den basalen Regionen inferolateral und inferior, weiterhin anteroseptal apikal und zentral deutlich wurden.

Region	Mediane (n=70)	Korrelation mit Referenzkollektiv (p-Niveau, signifikant ab $p \leq 0,01$)
apikal ant.	-0,24	$\leq 0,01$
apikal inf.	-0,2	$\leq 0,01$
ant. apikal	-0,38	$\leq 0,01$
ant. zentral	-0,18	0,02
ant. basal	0,02	0,42
ant.lat. apikal	-0,1	0,03
ant.lat. zentral	0,14	0,06
ant.lat. basal	0,14	0,02
inf.lat. apikal	0,11	0,86
inf.lat. zentral	0,07	0,43
inf.lat. basal	0,22	$\leq 0,01$
inf. apikal	0,03	0,95
inf. zentral	0,07	0,47
inf. basal	0,16	$\leq 0,01$
inf.sept. apikal	-0,16	0,02
inf.sept. zentral	-0,03	0,34
inf.sept. basal	0,04	0,25
ant.sept. apikal	-0,36	$\leq 0,01$
ant.sept. zentral	-0,29	$\leq 0,01$
ant.sept. basal	-0,09	0,28

Tab. 10: Klassifizierte Wandverdickung bei Patienten mit RIVA-Stenose in Ruhe

Eine Stunde nach Belastung fanden sich in größeren Ventrikelbereichen signifikante Unterschiede. Ausgenommen waren die Regionen anterolateral zentral, inferolateral apikal, inferior apikal, inferoseptal zentral und anteroseptal basal.

Region	Mediane (n=70)	Korrelation mit Referenzkollektiv (p-Niveau, signifikant ab $p \leq 0,01$)
apikal ant.	-0,05	$\leq 0,01$
apikal inf.	-0,29	$\leq 0,01$
ant. apikal	-0,77	$\leq 0,01$
ant. zentral	-0,46	$\leq 0,01$
ant. basal	0,13	0,01
ant.lat. apikal	-0,3	$\leq 0,01$
ant.lat. zentral	0,17	0,06
ant.lat. basal	0,26	$\leq 0,01$
inf.lat. apikal	-0,09	0,09
inf.lat. zentral	0,26	$\leq 0,01$
inf.lat. basal	0,47	$\leq 0,01$
inf. apikal	-0,03	0,08
inf. zentral	0,24	$\leq 0,01$
inf. basal	0,36	$\leq 0,01$
inf.sept. apikal	-0,45	$\leq 0,01$
inf.sept. zentral	-0,02	0,72
inf.sept. basal	0,31	$\leq 0,01$
ant.sept. apikal	-0,78	$\leq 0,01$
ant.sept. zentral	-0,34	$\leq 0,01$
ant.sept. basal	-0,01	0,98

Tab. 11: Klassifizierte Wandverdickung bei Patienten mit RIVA-Stenose 1 h nach Belastung

4.2.2 Wandverdickungseinbußen bei RCA-Stenose

Betrachtete man die klassifizierte Wandverdickung bei Patienten mit RCA-Stenose fanden sich in Ruhe signifikante Abweichungen von der Wandverdickung des Referenzkollektivs an folgenden Stellen: anterior zentral und basal, inferolateral apikal und zentral und inferior zentral.

Region	Mediane (n=24)	Korrelation mit Referenzkollektiv (p-Niveau, signifikant ab $p \leq 0,01$)
apikal ant.	0,21	0,56
apikal inf.	-0,16	0,24
ant. apikal	0,17	0,1
ant. zentral	0,24	0,01
ant. basal	0,57	$\leq 0,01$
ant.lat. apikal	-0,05	0,71
ant.lat. zentral	0,17	0,13
ant.lat. basal	0,32	0,07
inf.lat. apikal	-0,4	$\leq 0,01$
inf.lat. zentral	-0,19	0,1
inf.lat. basal	0,1	0,33
inf. apikal	-0,08	0,22
inf. zentral	-0,3	$\leq 0,01$
inf. basal	-0,15	0,15
inf.sept. apikal	0,3	0,17
inf.sept. zentral	0,03	0,77
inf.sept. basal	-0,11	0,65
ant.sept. apikal	0,22	0,04
ant.sept. zentral	0,44	$\leq 0,01$
ant.sept. basal	0,28	0,02

Tab. 12: Klassifizierte Wandverdickung bei Patienten mit RCA-Stenose in Ruhe

Eine Stunde nach Belastung waren Abweichungen im gesamten anterioren und inferolateralen Bereich festzustellen, sowie anterolateral basal, inferior apikal und zentral und anteroseptal zentral und basal.

Region	Mediane (n=24)	Korrelation mit Referenzkollektiv (p-Niveau, signifikant ab $p \leq 0,01$)
apikal ant.	0,04	0,76
apikal inf.	-0,12	0,17
ant. apikal	0,46	$\leq 0,01$
ant. zentral	0,36	$\leq 0,01$
ant. basal	0,36	$\leq 0,01$
ant.lat. apikal	-0,14	0,83
ant.lat. zentral	-0,17	0,47
ant.lat. basal	0,22	0,01
inf.lat. apikal	-0,62	$\leq 0,01$
inf.lat. zentral	-0,46	$\leq 0,01$
inf.lat. basal	0,23	$\leq 0,01$
inf. apikal	-0,28	0,01
inf. zentral	-0,63	$\leq 0,01$
inf. basal	0,07	0,33
inf.sept. apikal	-0,09	0,97
inf.sept. zentral	-0,11	0,53
inf.sept. basal	0,10	0,3
ant.sept. apikal	0,21	0,08
ant.sept. zentral	0,56	$\leq 0,01$
ant.sept. basal	0,32	$\leq 0,01$

Tab. 13: Klassifizierte Wandverdickung bei Patienten mit RCA-Stenose 1 h nach Belastung

4.2.3 Wandverdickungseinbußen bei LCX-Stenose

Bei Patienten mit LCX-Stenose waren signifikante Abweichungen von den mit Hilfe des Referenzkollektivs ermittelten klassifizierten Werten in Ruhe nur in der Region inferolateral zentral und 1 h nach Belastung in den Regionen inferolateral apikal und zentral zu beobachten.

Region	Mediane (n=25)	Korrelation mit Referenzkollektiv (p-Niveau, signifikant ab $p \leq 0,01$)
apikal ant.	0,07	0,48
apikal inf.	0,2	0,29
ant. apikal	0,12	0,27
ant. zentral	0,04	0,45
ant. basal	0,15	0,15
ant.lat. apikal	-0,19	0,56
ant.lat. zentral	0,05	0,53
ant.lat. basal	0,0	0,69
inf.lat. apikal	-0,03	0,87
inf.lat. zentral	-0,6	$\leq 0,01$
inf.lat. basal	-0,19	0,67
inf. apikal	0,08	0,56
inf. zentral	-0,18	0,03
inf. basal	0,02	0,81
inf.sept. apikal	0,34	0,08
inf.sept. zentral	0,0	0,77
inf.sept. basal	-0,06	0,41
ant.sept. apikal	0,27	0,07
ant.sept. zentral	-0,11	0,96
ant.sept. basal	-0,08	0,73

Tab. 14: Klassifizierte Wandverdickung bei Patienten mit LCX-Stenose in Ruhe

Region	Mediane (n=25)	Korrelation mit Referenzkollektiv (p-Niveau, signifikant ab $p \leq 0,01$)
apikal ant.	-0,02	0,52
apikal inf.	0,23	0,43
ant. apikal	0,41	0,04
ant. zentral	0,11	0,46
ant. basal	-0,08	0,66
ant.lat. apikal	-0,08	0,5
ant.lat. zentral	-0,34	0,11
ant.lat. basal	-0,07	0,57
inf.lat. apikal	-0,44	$\leq 0,01$
inf.lat. zentral	-0,83	$\leq 0,01$
inf.lat. basal	-0,22	0,42
inf. apikal	-0,1	0,15
inf. zentral	-0,23	0,15
inf. basal	-0,07	0,92
inf.sept. apikal	0,37	0,05
inf.sept. zentral	0,03	0,55
inf.sept. basal	0,07	0,95
ant.sept. apikal	0,26	0,14
ant.sept. zentral	0,41	0,25
ant.sept. basal	-0,18	0,81

Tab. 15: Klassifizierte Wandverdickung bei Patienten mit LCX-Stenose 1 h nach Belastung

4.3 Szintigraphisch nachgewiesene Perfusionsdefizite

4.3.1 Korrelation zwischen Perfusion und Wandverdickung

Vergleicht man Perfusion und klassifizierte Wandverdickung einzelner Regionen miteinander findet sich im gesamten linken Ventrikel, außer an den drei basalen Regionen anterior, inferoseptal und anteroseptal ein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Je schlechter also die Perfusion in einem Segment ist, desto schlechter ist dort auch die Wandverdickung.

Region	Alle Patienten in Ruhe Korrelationen signifikant ab $p < 0,05$	Alle Patienten 1 h nach Belastung Korrelationen signifikant ab $p < 0,05$
apikal ant.	< 0,05	< 0,05
apikal inf.	< 0,05	< 0,05
ant. apikal	< 0,05	< 0,05
ant. zentral	< 0,05	< 0,05
ant. basal	0,73	0,73
ant.lat. apikal	< 0,05	< 0,05
ant.lat. zentral	< 0,05	< 0,05
ant.lat. basal	< 0,05	< 0,05
inf.lat. apikal	< 0,05	< 0,05
inf.lat. zentral	< 0,05	< 0,05
inf.lat. basal	< 0,05	< 0,05
inf. apikal	< 0,05	< 0,05
inf. zentral	< 0,05	< 0,05
inf. basal	< 0,05	< 0,05
inf.sept. apikal	< 0,05	< 0,05
inf.sept. zentral	< 0,05	< 0,05
inf.sept. basal	0,19	0,26
ant.sept. apikal	< 0,05	< 0,05
ant.sept. zentral	< 0,05	< 0,05
ant.sept. basal	0,42	0,1

Tab. 16: Korrelationen zwischen Perfusion und klassifizierter Wandverdickung der entsprechenden Regionen am gesamten Patientenkollektiv

4.3.2 Einfluss von Ischämie und Narben auf die Wandverdickung

Zur Verdeutlichung der oben genannten Zusammenhänge wird nun am Beispiel der Region apikal anterior der Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Perfusionsminderung und der Einschränkung der systolischen Verdickung graphisch dargestellt.

Als Narbe wird im Folgenden eine Region bezeichnet, die bereits in Ruhe ein Perfusionsdefizit ausweist. Es werden vier Schweregrade definiert, die sich an den durch die verwendete Software (AutoQuant) quantifizierten Perfusionsdefiziten orientieren. Ein Perfusionsdefizit von 4 ist demnach der schlechteste mögliche Fall.

Als ischämisch wird eine Region bezeichnet, die nur nach Belastung eine verminderte Perfusion aufweist. Analog zur Narbe gibt es auch hier vier Schweregrade.

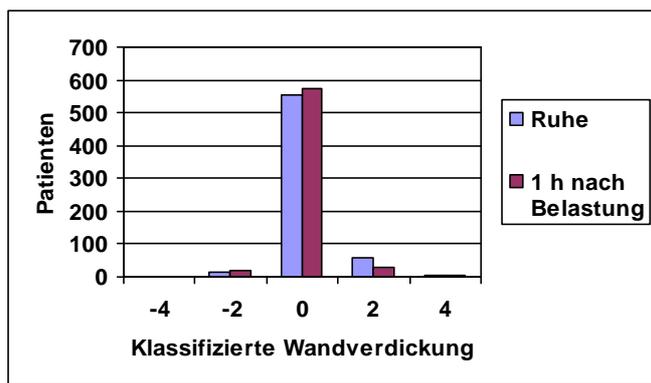


Abb. 6: gesamtes Patientenkollektiv (n=629) ohne Ischämie und ohne Narbe; Region: apikal anterior. Die Abbildung zeigt, dass sowohl in Ruhe als auch nach Belastung die Mehrzahl der Patienten, welche weder eine Ischämie noch eine Narbe aufweisen, im Normbereich liegt.

Mit steigender Perfusionseinschränkung durch die Narbe verschlechtert sich die Wandverdickung sowohl in Ruhe als auch nach Belastung und bewegt sich aus dem Referenzbereich heraus, wie im Folgenden dargestellt wird.

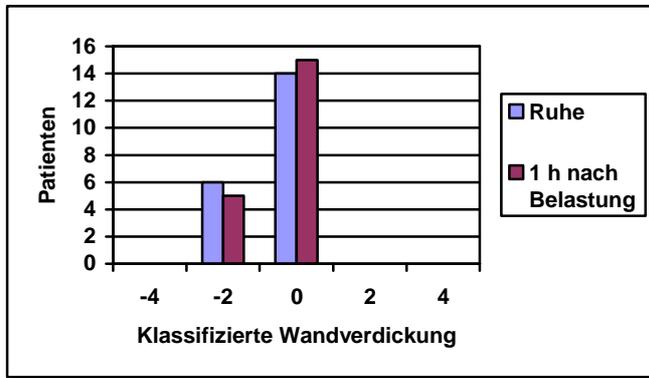


Abb. 7: alle Patienten mit einer Narbe mit Schweregrad von 1 (n=20); Region apikal anterior

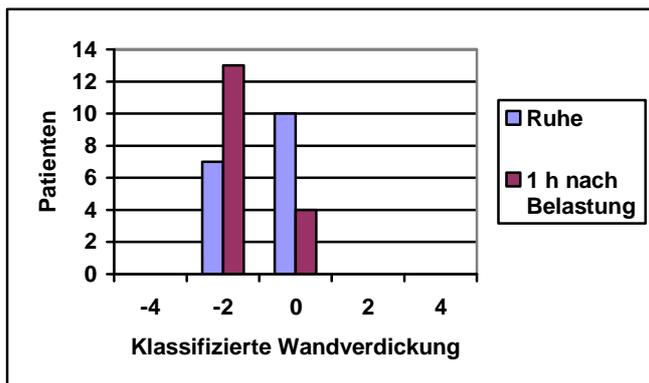


Abb. 8: alle Patienten mit einer Narbe mit Schweregrad von 2 (n=17); Region apikal anterior

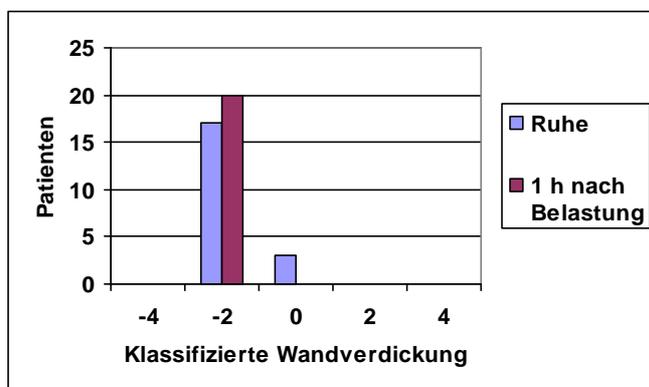


Abb. 9: alle Patienten mit einer Narbe mit Schweregrad von 3 (n=20); Region apikal anterior

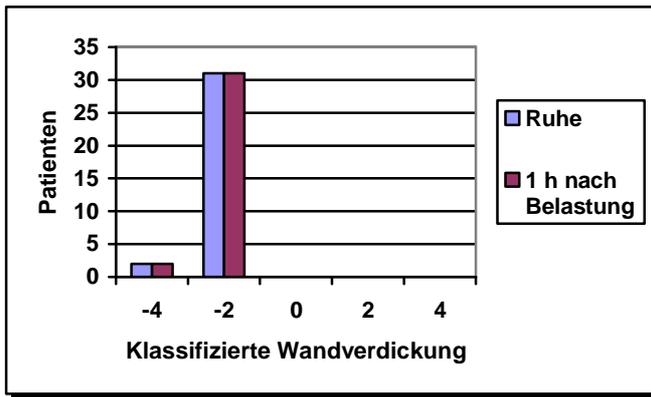


Abb. 10: alle Patienten mit einer Narbe mit Schweregrad von 4 (n=33); Region apikal anterior

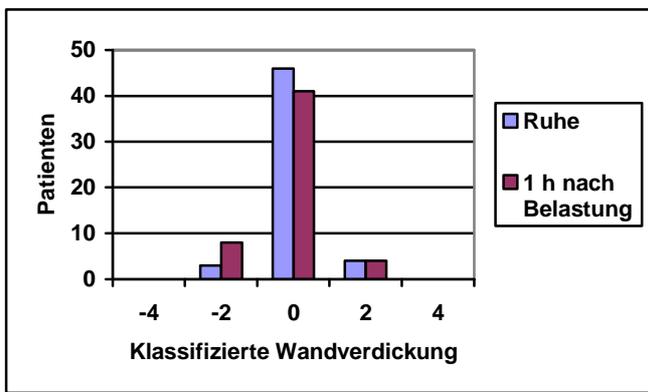


Abb. 11: alle Patienten mit normaler Perfusion in Ruhe und einer Ischämie mit Schweregrad von 1 und 2 nach Belastung (n=53); Region apikal anterior
Mit zunehmender Ischämie verschlechtert sich auch die Wandverdickung und bewegt sich aus dem Referenzbereich heraus.

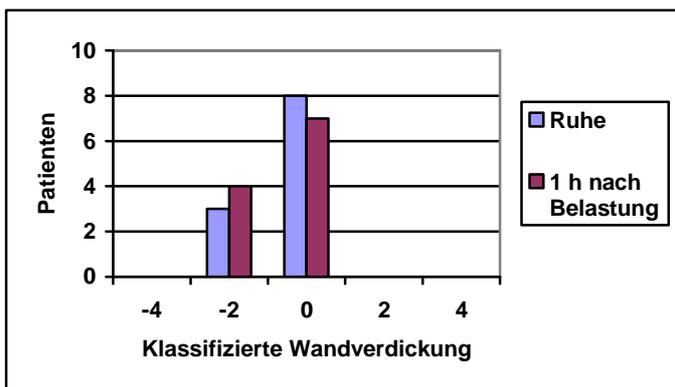


Abb. 12: alle Patienten mit Ischämie mit Schweregrad von 3 und 4 nach Belastung, in Ruhe normale Perfusion (n=11); Region apikal anterior. Diese Abbildung zeigt deutlich, dass auch die Ruhe-Wandverdickung bei Patienten mit Belastungsischämie beeinträchtigt ist.

5 Diskussion

5.1 Die myokardszintigraphisch ermittelte Wandverdickung des Herzens: Literaturüberblick

Der Nutzen einer Einschätzung der Wandverdickung des linken Ventrikels für die kardiologische Diagnostik wurde bereits von mehreren Arbeitsgruppen untersucht.

MARCASSA et al [71] gehörten 1990 zu den ersten Wissenschaftlern die der systolischen Verdickung des Herzens Aufmerksamkeit widmeten und Referenzwerte auf der Basis myokardszintigraphisch ermittelter Daten entwickelten. Dazu untersuchten sie 10 Freiwillige mit niedrigem KHK-Risiko, gemessen an unauffälligem Röntgen-Thorax, Echokardiografie und Belastungs-EKG. Die Wandverdickung wurde nach folgendem Ansatz berechnet: enddiastolisches- minus endsystolisches Aktivitätsprofil, geteilt durch enddiastolisches Aktivitätsprofil plus die Aktivität des Bildhintergrundes, multipliziert mit 100. Mit den erhaltenen Werten legten sie zehn anatomische Regionen des linken Ventrikels fest, wobei sich ein Verdickungsmaximum mit 35% inferoapikal und ein Minimum mit 27% proximal anterior zeigte. Dieser ersten Arbeit liegt ein Referenzkollektiv mit sehr geringer Fallzahl vor. Auch die Einteilung des Ventrikels in lediglich 10 Bereiche kann nur einen Überblick über Verdickungsverhältnisse liefern.

MOCHIZUKI et al [72] versuchten 1991 ebenfalls Referenzwerte zu schaffen und das Verhalten der Wandverdickung bei kardialen Erkrankungen zu beschreiben. Dazu setzten sie die endsystolischen und enddiastolischen Dicken der entsprechenden Ventrikelregion einzelner Patienten zueinander ins Verhältnis und bestimmten somit das mittlere systolische Verdickungsverhältnis mit einfacher Standardabweichung des gesamten linken Ventrikels mit $0,53 \pm 0,05$.

Bei Patienten mit vorausgegangenen nichttransmuralen Infarkten war das mittlere Verhältnis der Verdickungen in infarzierten Bereichen $0,33 \pm 0,9$ und in nicht-infarzierten Bereichen $0,47 \pm 0,06$. Bei Patienten mit transmuralen Infarkten war das mittlere systolische Verdickungsverhältnis in den infarzierten Bereichen $0,14 \pm 0,05$ während es in nicht infarzierten Bereichen derselben Person bei $0,47 \pm 0,1$ lag. Die hypertrophische Kardiomyopathie zeigte in hypertrophierten Bereichen ein Wandverdickungsverhältnis von $0,23 \pm 0,7$. Ein größere Verdickung fand sich bei diesen Patienten in nicht-hypertrophierten Bereichen mit durchschnittlich $0,56 \pm 0,11$. Bei

Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie betrug das mittlere systolische Verdickungsverhältnis $0,19 \pm 0,02$. Leider hat diese Studie mit insgesamt nur 28 untersuchten Patienten eine sehr geringe Fallzahl. Sie erlaubt keine Aussage über die Verdickung in den einzelnen Regionen, beachtet aber durch Verwendung der individuellen Dicken Größenunterschiede der verschiedenen Herzen. Auch sind die Regionen welche aufgrund des Infarktes hinsichtlich ihrer Wandverdickung beurteilt wurden anatomisch nicht eindeutig festgelegt. Unterschiede in der Wandverdickung von der Ventrikelspitze zur -basis sind nicht beschrieben.

Ebenfalls mit Hilfe eines auf der Impulszahl basierten Ansatzes untersuchten EVERAERT et al. [73] 1999 die systolische Wandverdickung des Herzens. Dazu schufen sie ein Referenzkollektiv aus 20 Patienten mit geringer KHK-Wahrscheinlichkeit, gemessen an Ruhe- und Belastungs-EKG, Röntgen und Echokardiographie. Um die Verdickung des Myokards zu berechnen, subtrahierten sie die diastolische maximale Impulszahl von der systolischen und dividierten danach durch die maximale Aktivität im Myokard am Ende der Diastole. Als normal betrachtete man den Bereich innerhalb des zweieinhalbfachen der Standardabweichung der gemittelten Werte des Referenzkollektivs. Es wurden Grenzwerte definiert für jeden Bereich des linken Ventrikels. Dabei fanden sich signifikant höhere Wandverdickungswerte apikal und anterolateral, was sich auch in der vorliegenden Arbeit bestätigte. Der mit Hilfe der Standardabweichung bestimmte Normbereich berücksichtigt jedoch nicht die individuellen Größenunterschiede des Herzens, abhängig von Geschlecht, Trainingsgrad und kardialer Vorerkrankung.

Durch Messung der Impulsdichteänderung in 24 definierten Bereichen des linken Ventrikels gelangte SHEN et al. [74] 1999 zu einer automatischen Auswertung der Wandverdickungswerte. Zur Validierung der neuen Methode untersuchten sie die systolischen Verdickungswerte an 20 Patienten, welche ein niedriges KHK Risiko aufwiesen. Die durchschnittliche Untergrenze der Wandverdickung an der Spitze betrug demnach 25 - 30%, 19 - 24% in der Ventrikelmitte und 13 - 20% an der Basis. Weitere in die Studie aufgenommene 20 Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt hatten in den betreffenden Regionen Verdickungen im Bereich von durchschnittlich $5,4 \pm 5,5\%$ verglichen mit einer Verdickung von $30,1\% \pm 9,1\%$ bei gesunden Individuen entsprechender Regionen und somit deutliche Verminderungen. Zwei Jahre früher, 1997 wurde ein Algorithmus zur automatischen quantitativen Auswertung der SPECT Tomogramme von GERMANO et al. [12] am Cedar's Sinai

Medical Center in Kalifornien eingeführt, welcher auch die Auswertungsgrundlage der vorliegenden Arbeit darstellt. Die vormals semiquantitative Auswertung der Szintigramme durch visuelle Analyse eines fachlichen Experten wurde dadurch reproduzierbarer und unabhängiger von der Subjektivität des Untersuchers [75].

SHARIR et al. [15] erarbeiteten im Jahr 2001 mit dieser neuen Methode als Erste Referenzwerte für die Normbereiche der Wandbewegung und Wandverdickung des Herzens sowie die Grenzen zur Gefäßerkrankung. Dazu schufen sie ein Referenzkollektiv mit niedriger KHK-Wahrscheinlichkeit und ermittelten so die absoluten Wandverdickungs- und Wandbewegungswerte für 20 Regionen des linken Ventrikels. Die niedrige KHK-Wahrscheinlichkeit wurde anhand der Parameter Alter, Geschlecht, EKG-Befunde und Symptome einer KHK bestimmt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Vorhofflimmern, Rechtsschenkelblock und Herzschrittmacher. Die durchschnittliche Verdickung bewegte sich hier in einem Bereich von 20 +/- 9% in der Region inferoseptal basal und 69 +/- 13 % apikal inferior. Weiterhin zeigte sich ein beträchtlicher Spitze - Basis - Gradient mit einer Wandverdickungsabnahme von der Spitze mit 68 +/- 14% zur Basis mit 24 +/- 10%. Die Verdickungsunterschiede in der Zirkumferenz waren nur gering. Um diese Werte jetzt zu Gefäßerkrankungen abzugrenzen wurden weitere 101 Patienten mit koronarer Herzerkrankung in die Untersuchung einbezogen. Diese Grenzwerte wurden in Anzahl der Standardabweichungen vom Referenzbereich angegeben und lagen in den meisten Fällen um zwei Standardabweichungen darunter.

Die Gruppe konnte mit dieser Arbeit eine deutliche Abhängigkeit zwischen Gefäßstatus und Wandverdickung zeigen, wobei jedoch die Zahl der betroffenen Gefäße und der Schweregrad der Perfusionsminderung nicht in die Betrachtung einbezogen wurde. Sie entwickelten Referenzwerte für die Normbereiche der Wandverdickung, verwendeten dafür jedoch prozentuale Verdickung des linken Ventrikels als Grundlage der statistischen Analyse. Dabei bleiben interindividuelle Variationen der Herzgröße unbeachtet. Weiterhin ist die diagnostische Wertigkeit der Ergebnisse noch eingeschränkt, da zwar eine generelle Wandverdickungsminderung eine Aussage über den Zustand der Koronarien zulässt, aber die Veränderungen, die eine Eingefäßerkrankung bei der systolischen Verdickung hervorruft nicht gesondert betrachtet wurde.

2003 beschäftigten sich MALBUCHI et al. [76] mit dem Stellenwert der Wandverdickung bei der Einschätzung der funktionellen Erholung der Herzmuskulatur nach koronarer

Bypassbehandlung. Dazu wurden Patienten mit Koronarstenosen direkt vor und drei Monate nach der Revaskularisierung mit der getriggerten SPECT untersucht. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass der Funktionsparameter Wandverdickung die Erholungsfähigkeit des Myokards im Vergleich zu Wandbewegung und Perfusion am besten einschätzen kann. Durch den engen Zusammenhang zwischen der Perfusion und der linksventrikulären Wandverdickung, welcher sich in der vorliegenden Arbeit aufgrund guter Korrelationen zeigte, konnten sich diese Erkenntnisse bestätigen.

Den Zusammenhang zwischen der durch Myokardszintigraphie bestimmten Perfusion des linken Ventrikels und der systolischen Wandverdickung wurde von BAVELAAR-CROON et al. im Jahr 2001 [58] ebenfalls genauer betrachtet. Sie untersuchten dazu bei 55 Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt aber ohne Hinweis auf Linksschenkelblock oder Arrhythmien sowie 20 Patienten ohne Myokardinfarkt die Perfusion und Wandverdickung in allen 20 Bereichen des linken Ventrikels.

Dabei fand sich in der Hälfte der Segmente bei Patienten nach Myokardinfarkt eine verminderte bis fehlende Perfusion aber eine erhaltene Wandverdickung. Dies kann durch die demnach noch grenzwertige Lebendigkeit des Gewebes ein prognostischer Hinweis auf den möglichen Erfolg einer Revaskularisationstherapie sein. Bei Patienten ohne vorausgegangenem Infarkt könnte diese Konstellation an einen Artefakt denken lassen und ist somit ein wichtiges differentialdiagnostisches Mittel zur Abgrenzung der Nekrose bei in Ruhe und nach Belastung persistierenden Perfusionsdefekten.

Bei der anderen Hälfte der Segmente der Patienten nach Myokardinfarkt war zwar eine gut erhaltene Perfusion aber verminderte Wandverdickung zu beobachten, was an *Stunning* denken lässt und hilfreich bei der Diagnostik persistierender Beschwerden ohne Perfusionsminderung ist. Neben den oben genannten Zusammenhängen konnte diese Arbeitsgruppe gute Korrelationen zwischen der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der Wandverdickung nachweisen sowie nicht ganz so gute aber noch signifikante Korrelationen zwischen Perfusion und Ejektionsfraktion.

Das alleinige Unterscheidungskriterium Myokardinfarkt verzerrt jedoch die oben genannten Ergebnisse insofern, dass Patienten mit koronaren Stenosen möglicherweise ebenfalls in der Kontrollgruppe zu finden waren. Interpretiert man Perfusionseinbußen in dieser Gruppe als Artefakt, lässt man das Vorliegen einer KHK trotz fehlendem Myokardinfarkt außer acht.

Ebenfalls mit dem diagnostischen Wert der Wandverdickung für die Diagnostik des *Stunning* beschäftigten sich 2002 PAUL et al. [57]. Sie fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Ischämie und Wahrscheinlichkeit eines *Stunnings* nach Belastung. Die Wandverdickung erwies sich dabei als sensitiver als die Messung der globalen Funktion z.B. durch Bestimmung der Ejektionsfraktion. Auch dem Linksschenkelblock wurde im Laufe der Zeit größere Aufmerksamkeit gewidmet, da er leicht zu artifiziell verminderten Perfusionsergebnissen führen kann.

SUGIHARA et al. [77] kamen 1997 zu der Feststellung, dass eine verminderte Wandverdickung bei Linksschenkelblock eine septale Hypoperfusion aufgrund des partiellen Volumeneffekts simulieren kann. Dazu untersuchten sie 12 Patienten mit Linksschenkelblock und einer niedrigen KHK-Wahrscheinlichkeit, welche vorwiegend an klinischen Parametern festgemacht wurde. Von diesen Patienten zeigten 10 in nicht-getriggerten Tomogrammen und 11 in der endsystolischen Darstellung eines getriggerten Tomogrammes septale Perfusionsdefekte. Dagegen war in der enddiastolischen Darstellung nur bei zwei Patienten eine verminderte Durchblutung in diesem Bereich feststellbar. Auch war der Impulsanstieg von der Enddiastole zur Endsystole des Herzzyklus in septalen Bereichen geringer als lateral, was auf eine verminderte Wandverdickung septal hinweist.

Die Bedeutung der myokardialen Wandverdickung bei Erregungsleitungsstörungen untersuchten die folgenden Arbeitsgruppen. So machten sich AFZAL et al. 2006 [78] zum Ziel, den Nutzen der getriggerten SPECT bei der korrekten Einschätzung der Myokardperfusion bei Patienten mit Linksschenkelblock zu evaluieren. Dazu untersuchten sie 10 gesunde und 25 Patienten mit Linksschenkelblock und niedriger KHK-Wahrscheinlichkeit. Bei 19 dieser Patienten zeigten sich auf der nichtgetriggerten Aufnahme septale Durchblutungsdefekte während enddiastolisch nur bei einem Patienten diese Defekte sichtbar waren. Sie verglichen dann die systolische Verdickung der Patienten mit Erregungsleitungsstörung mit der Verdickung koronargesunder Patienten und konnten mit $21.83 \pm 10.86\%$ im Vergleich zu $66.32 \pm 20.15\%$ signifikante Unterschiede der Wandverdickung im Bereich des Septums nachweisen.

Dass ein Linksschenkelblock auch Perfusions- und Funktionseinbußen außerhalb der septalen Regionen verursachen kann, wiesen BAVELAAR-CROON et al. [79] im Jahr 2001 mit ihrer Arbeit nach. Sie untersuchten 37 Patienten ohne Vorgeschichte eines Herzinfarktes, was sie zusätzlich mit Echokardiographie und Koronarangiographie verifizierten. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Auswirkungen eines Links-

schenkelblockes die Durchblutung und Funktion des gesamten linken Ventrikels betreffen, jedoch die Schwere der verminderten Perfusion nicht direkt in Verbindung mit der Schwere der linksventrikulären Dysfunktion steht.

Die Beurteilung der Wandverdickung im Zusammenhang mit einem Linksschenkelblock erfolgte jedoch bei keiner der oben genannten Arbeitsgruppen unter Berücksichtigung der individuellen Größen- und Massenunterschiede sondern lediglich anhand des Befundes der Myokardszintigraphie. Dabei ist nicht auszuschliessen, dass sich eine Anpassung der einzelnen Werte nach Normierung und Klassifizierung der prozentualen Wandverdickungen ergeben sollte.

5.2 Andere Methoden zur Beurteilung der Wandverdickung des Herzens

Die Einführung der EKG-Triggerung hat auch im Bereich der Magnetresonanztomographie große Fortschritte in Bezug auf Einschätzung der linksventrikulären Funktion bedeutet. So untersuchten SECHEM et al. [80] 1986 in einer häufig zitierten Arbeit 32 Patienten mit kardialen Vorerkrankungen und verglichen diese Werte mit denen Gesunder. Demnach ist die Wanddicke in der Zirkumferenz des linken Ventrikels annähernd gleich mit 9 mm im Bereich des hinteren Septums bis zu 10 mm an der Hinterwand. Die Vorderwand ist dagegen in Spitzennähe signifikant dünner im Vergleich zur Ventrikelmitte. Die Wandverdickung ist im herzgesunden Referenzkollektiv im Bereich des hinteren Septums mit 35% am niedrigsten und am höchsten an der anterolateralen Wand mit 48%. Insgesamt rangiert die systolische Verdickung zwischen 18 und 100%. Bei Patienten mit hypertrophischer Kardiomyopathie bewegt sich die Wandverdickung insgesamt im normalen Bereich, ist jedoch erniedrigt in der Nähe des hypertrophierten Septums. Bei der dilatativen Kardiomyopathie fanden sich erniedrigte systolische Verdickungen in allen analysierten Segmenten der linken Kammer. Infarzierte Segmente zeigten sowohl bei der absoluten, als auch bei der prozentualen Verdickung Einbußen, oftmals zusätzlich mit diastolischer Verdünnung der Muskulatur.

Die normale Wandverdickung in einer Kurzsachsenscheibe in der Mitte des linken Ventrikels bestimmten FISHER et al. [81] mit Hilfe der getriggerten MRT 1985. Sie untersuchten dazu 9 gesunde Freiwillige und konnten Wandverdickungswerte für das

Septum mit 0,4 cm bzw. 40%, für die Vorderwand mit 0,61 cm bzw. 73% und für die Seite des Ventrikels mit 0,53 cm und 57% Verdickung festlegen.

In einer weiteren Studie 1988 wurden Wandverdickungswerte einer Kurzachsenscheibe bei gesunden Personen und bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung per bis dato neuem rapid-cine-MR untersucht. PFLUGFELDER et al. [82] fanden dabei im Referenzkollektiv normale Wanddicken von $8,5\pm 1,1$ mm posterior, $11,4\pm 1,9$ mm posterolateral und $15,9\pm 2,1$ mm anterolateral. Die normale Wandverdickung betrug im vorderen Bereich des linken Ventrikels $5,4\pm 2,3$ mm bzw. $59\pm 31\%$, anterolateral betrug die Werte $4,6\pm 2,3$ mm bzw. $42\pm 25\%$ sowie anteroseptal $4,5\pm 1,9$ mm und $49\pm 23\%$. Im hinteren Bereich des linken Ventrikels lagen die Werte bei $5,5\pm 2,6$ mm bzw. $66\pm 29\%$, posterolateral $4,5\pm 2,6$ mm bzw. $42\pm 30\%$ und posteroseptal $3,2\pm 1,7$ mm und $33\pm 17\%$. Bei den Patienten mit ischämischer Herzerkrankung lagen die Wandverdickungswerte der nicht-ischämischen Bereiche in der Nähe derer gesunder Personen. Die Werte der systolischen Verdickung in ischämischen Bereichen lagen deutlich unter den oben Genannten, sie wurden jedoch nicht in die einzelnen Bereiche der Kurzachsenscheibe sondern in hypo-, a- und dyskinetisch aufgeteilt. So lag die mittlere Verdickung in diesen Bereichen bei $0,3\pm 1,7$ mm bzw. $0\pm 22\%$.

HOLMAN et al. [83] untersuchten die Auswirkungen eines Vorderwandinfarktes auf die Wandverdickung des linken Ventrikels mittels MRT. Dazu verglichen sie die Verdickung von 25 Patienten nach Vorderwandinfarkt und PTCA mit denen eines gesunden Referenzkollektivs mit unauffälliger Vorgeschichte, EKG und Echokardiogramm. Dabei war die Verdickungsminderung im Versorgungsbereich der RIVA am auffälligsten mit $46\pm 8,2\%$ im Vergleich zu $87\pm 3,5\%$ des Normalkollektivs. Jedoch auch im Versorgungsgebiet der anderen Koronarhauptäste fand sich eine verminderte Funktion des Myokards. Diese war im Bereich der LCX mit $85,8\pm 9\%$ im Vergleich zu Normalkollektiv mit $98,5\pm 3,5\%$ größer als im Versorgungsbereich der RCA mit $82\pm 8,4\%$ im Vergleich zu $90,1\pm 3,9\%$.

Einen Vergleich von SPECT und MRT in Bezug auf die Ejektionsfraktion und Wandverdickung führten 1997 STOLLFUSS et al. [85] durch. Sie untersuchten dazu 21 Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung und konnten bei der Bestimmung der Ejektionsfraktion keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Methoden feststellen. Die Übereinstimmung der systolischen Verdickungen war umso besser, je geringer der Stenosegrad der Gefäße war. Zu beachten ist jedoch, dass bei dieser Arbeit nach eigenen Angaben keine Abschwächungskorrektur durchgeführt wurde.

Weiterhin erfolgte die Auswertung und Einschätzung der Verdickung visuell und nicht quantitativ. Der Einfluß dieser Tatsachen auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse ist zu hinterfragen. [84] Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch WAHBA et al. 2000, die der SPECT-Wandverdickung und -bewegung eine hohe Übereinstimmung mit MRT-Werten bescheinigten, eine bessere Korrelation jedoch in Segmenten mit nur geringgradig verminderter Perfusion fanden.

Den Zusammenhang zwischen der ¹⁸Fluordesoxyglucoseaufnahme bei der PET sowie der ²⁰¹Thalliumaufnahme bei der SPECT, mit der MRT-ermittelten Wandverdickung bestimmten PERRONE-FILARDI et al. [86] 1992. Sie untersuchten dazu 25 Patienten mit stabiler KHK mit den drei oben genannten Methoden und konnten sichere Zusammenhänge aufzeigen. So hatten Regionen mit leicht reduzierter FDG-Aufnahme im Vergleich zu welchen mit stark reduzierter Aufnahme eine größere enddiastolische Wanddicke und größere Wandverdickung. Ebenso war die magnetresonanztomographisch ermittelte Wandverdickung in Regionen mit normaler Thalliumaufnahme besser als in szintigraphisch ermittelten perfusionsgestörten Bereichen.

Auch durch die Analyse von Echokardiogrammen konnten Unterschiede in der Wandverdickung des linken Ventrikels beobachtet werden, die sich vor allem in den Kurzachsenbildern bemerkbar machte und die Zirkumferenzen nicht so stark betraf. So untersuchten PANDIAN et al. [87] 1983 zwölf gesunde Patienten im Alter von 19-27 Jahren und fanden große Unterschiede zwischen den einzelnen Segmenten mit Verdickungsunterschieden von 30-70% und zwischen den verschiedenen Patienten. So lag die mittlere Wandverdickung bei 54% mit einem Bereich von 0 bis 150%. Sie fertigten Kurzachsenbilder in vier Ebenen an, wovon jede Ebene in 12 Segmente zur Auswertung eingeteilt wurde. Leider fanden sie jedoch eine sehr hohe Variabilität zwischen zwei Analysen desselben Untersuchers, was die diagnostische Wertigkeit massiv einschränkt. Auch konnte kein signifikanter Spitze-Basis-Gradient nachgewiesen werden. Dieser wurde in einer anderen echokardiographischen Arbeit von HAENDCHEN et al. [88] 1983 gefunden. Demnach stieg die Verdickung und Verkürzung der Muskelfasern bei Patienten des gesunden Referenzkollektivs von der Mitralklappe in Richtung Ventrikelspitze deutlich an.

5.3 Kritische Betrachtung des verwendeten Untersuchungsprotokolls

Die diagnostischen und prognostischen Informationen, die man bei Untersuchungen mit ^{99m}Tc -Sestamibi erhält sind vergleichbar mit denen von $^{201}\text{Thallium}$, besitzen jedoch eine höhere Qualität und bessere Genauigkeit bei der Interpretation [91]. Dies wird unter anderem durch die höhere Energie des Technetiums erreicht, wodurch eine geringere Abschwächung der Strahlung im Gewebe erfolgt und durch einen reduzierten Comptoneffekt [38,89]. Die mit 6 Stunden im Vergleich zu 73 Stunden viel kürzere Halbwertszeit des Technetiums und die besseren Strahlungseigenschaften erlauben eine Verabreichung einer zehnmal höheren Aktivität bei technetium-markierten Radiopharmaka. Daraus resultieren eine bessere Bildqualität und eine kürzere Aufnahmezeit [38]. Außerdem ist der myokardiale Auswascheffekt, also die Rückdiffusion des Stoffes in die Blutbahn bei Thallium viel höher als bei Technetium mit 20% des Wertes [89,90]. Voraussetzung für optimale Untersuchungsergebnisse bleibt aber in jedem Fall die ausreichende Belastung des Patienten bei der Applikation des Radiopharmakons. Wenn die submaximale Herzfrequenz vom Patienten nicht erreicht wird, kann sich die Sensitivität der Methode durch eine schlechtere Verteilung des Radiopharmakons signifikant verändern [91].

Vergleicht man Sensitivität und Spezifität von Ein- und Zweitagesprotokollen, lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen [92]. Ein Vorteil des Eintagesprotokolls ist die schnellere Verfügbarkeit. Als Nachteil zu betrachten ist, dass die applizierte Aktivität bei der Ruheuntersuchung nur etwa ein Drittel der Aktivität des Zweitagesprotokolls sein darf und damit die Bildqualität deutlich schlechter wird. Mit der Verminderung der Aktivität soll vermindert werden dass bei der Belastungsuntersuchung die Restaktivität der vorangegangenen Ruheuntersuchung miterfasst wird und so belastungsinduzierte Ischämien verdeckt werden können [38].

Trotzdem die Sensitivität und Spezifität von pharmakologischer und ergometrischer Belastung vergleichbar sind, hilft die Ergometeruntersuchung besser, den Gesamtzustand des Patienten aufgrund der Belastungstoleranz, eventuelle ST-Senkung und adäquater hämodynamischer Anpassungsreaktion einzuschätzen [43].

5.4 Referenzkollektivgewinnung

5.4.1 Die Rolle kardiovaskulärer Risikofaktoren bei der Definition des Referenzkollektivs

Die Ursache einer KHK kann in verschiedenen Faktoren wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Rauchen, veränderte Cholesterinkonzentrationen im Blut, positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Ereignisse, linksventrikuläre Hypertrophie sowie in psychosozialen Faktoren liegen [1,2].

Den Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und der Entwicklung eines kardialen Ereignisses mit Notaufnahme oder Krankenhauseinweisung untersuchten DIMSDALE et al. [93] 1981 anhand eines großen Patientenkollektivs. Die vorhersagekräftigsten Risikofaktoren für eine zukünftige Krankheitsanfälligkeit waren demnach unter anderem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, positive Familienanamnese und niedriges Serumcholesterin, insbesondere HDL.

Aufgrund dieser Tatsachen erscheint es sinnvoll, die kardiovaskulären Risikofaktoren bei der Definition eines gesunden Referenzkollektivs genau zu betrachten und sie weitestgehend auszuschließen, wie es in der vorliegenden Arbeit geschehen ist.

Ähnliche Ansätze verfolgten bereits mehrere Arbeitsgruppen im Vorfeld. So verwendeten SHARIR et al. [15] 2001 für ihre Referenzgruppe unter anderem die Framingham-Risikofaktoren um eine niedrige Wahrscheinlichkeit für koronare Erkrankungen zu erhalten.

POORNIMA et al. [94] untersuchten die prognostische Bedeutung eines Fahrradergometertests für das Eintreten kardiovaskulärer Ereignisse anhand des dabei abgeleiteten EKGs und der klinischen Befunde. Dazu definierten sie Patienten mit niedrigem KHK-Risiko anhand klinischer Parameter wie männlichem Geschlecht, Herzinfarkt in der Vorgeschichte, Diabetes mellitus und Insulingebrauch, Zeichen einer Angina pectoris und Alter.

Einen Fünf-Punkte-Risiko-Score entwickelten HUBBARD et al. [95] zur Einschätzung des Schweregrades einer KHK mit Hilfe von Risikofaktoren. Dazu gehörten Angina-pectoris-Symptomatik, Alter, Diabetes, Geschlecht und anamnestische und elektrokardiographische Hinweise auf einen Myokardinfarkt. Mit Hilfe dieser Variablen lassen sich die Patienten laut der Studie sicher in drei verschiedene Risikoschweregrade

einteilen, anhand derer schon vor invasiver Untersuchung eine Aussage über das Vorhandensein einer KHK getroffen werden kann.

In das Referenzkollektiv der vorliegenden Arbeit wurde Patienten aufgenommen, die maximal einen der oben genannten Risikofaktoren aufwiesen, denn einer Arbeit von CRIQUI et al. [96] zufolge erhöht sich das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse stark mit zunehmender Zahl an Risikofaktoren aus der Gruppe: Höhe des Cholesterinspiegels, Triglyceride, Bluthochdruck, Übergewicht und Rauchen.

Um Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie auszuschließen, die laut Framingham-Studie ebenfalls ein Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung ist [96], wurden nur Patienten, welche ein maximales enddiastolisches Volumen von 150ml aufwiesen als normal betrachtet [97]. Weiterhin wurde auf der Grundlage einer Untersuchung von ROZANSKI et al. [97] eine Ejektionsfraktion von mindestens 49% als Grenzwert für die Aufnahme ins Referenzkollektiv betrachtet.

5.4.2 Problematik der Einbeziehung koronarangiographisch gesunder Patienten zur Bildung des Referenzkollektivs

Die Schaffung eines Referenzkollektivs mit Hilfe gesunder Freiwilliger ist oft technisch, finanziell und ethisch schwierig, besonders bei belastenden oder sehr teuren Untersuchungen. Also müssen aus dem Patientenkollektiv diejenigen Patienten ausgewählt werden, die für das zu untersuchende Merkmal mit hoher Wahrscheinlichkeit Normalbefunde aufweisen.

Die Koronarangiographie ist dabei als Methode etabliert herzgesunde Patienten für Referenzkollektive und Normwerte zu finden [98].

Bei dem Vergleich einer Referenzgruppe mit niedriger Wahrscheinlichkeit einer KHK gemessen an Alter, Geschlecht, Symptomen, Belastungs-EKG im Vergleich zu einer Referenzgruppe mit nichtpathologischen Koronarangiogrammen fanden sich jedoch in einer Untersuchung von 1984 in der ersten Gruppe bei den Parametern Radionuklid-ventrikulographie, Ejektionsfraktion und Wandbewegung weniger abnormale Befunde als in der Koronarangiographiegruppe [99]. Das deutet darauf hin, dass eine nicht-pathologische Koronarangiographie noch kein Garant für Herzgesundheit ist. Deutlicher wird das bei Betrachtung der Tatsache, dass zur invasiven Untersuchung der Herzkrankgefäße eine klare Indikation vorliegen muss wie Angina pectoris, Ischämiezeichen und typischen Beschwerden, Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit gemess-

sen an Risikofaktoren (PROCAM-Score) ohne zuverlässigen Ausschluss einer KHK [100]. Daraus ergibt sich, dass Patienten trotz normaler Koronarangiographie nicht zwingend gesund sind und zum Beispiel an Vasospasmen, reduzierter Koronarreserve oder okkulten Kardiomyopathie sowie mikrovaskulären- und nicht-kardialen Erkrankungen leiden können [101].

Aus den oben angeführten Gründen und zur Erhöhung der Aussagekraft der Normalwerte wurde in der vorliegenden Arbeit eine Kombination aus beiden Möglichkeiten, ein Referenzkollektiv zu schaffen gewählt. Die Patienten besitzen ein geringes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung (s. o.), ihre Ejektionsfraktion und das enddiastolische Volumen bewegt sich in engen, definierten Grenzen um eine Linksherzhypertrophie auszuschließen. Weiterhin besitzen alle Patienten im Referenzkollektiv, welche die Indikation für eine Koronarangiographie besaßen nichtpathologische Befunde. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Patienten ohne Herzkatheteruntersuchung den behandelnden Ärzten keinen Anhaltspunkt für deren Notwendigkeit in Form von entsprechenden Symptomen oder Ischämiezeichen gaben.

5.5 Normierung und Klassifizierung

5.5.1 Notwendigkeit der Normierung des Datensatzes

Die Architektur der Herzen verschiedener Menschen ist nicht gleich. Während bei Leistungssportlern [3,4] und Patienten mit hypertrophischer oder dilatativer Kardiomyopathie eher mit größeren Herzen und / oder einer dickeren Muskelschicht zu rechnen ist, werden kleine Menschen und Frauen [6] sowie Bettlägerige [5] tendenziell kleinere Ventrikelausmaße besitzen. Auch Adipositas scheint eine Auswirkung auf die Masse des linken Ventrikels zu haben [6].

Dass sich auch mit zunehmendem Alter die Ventrikeleigenschaften ändern, bestätigen TAFT et al. [7] 1997, indem sie die Aktivitätsanreicherung im Herzen verschiedener Altersklassen mit Hilfe der SPECT untersuchen. Dabei fanden sich sowohl geschlechts- als auch altersabhängig deutliche Unterschiede. Besonders im anterioren Bereich des linken Ventrikels war mit zunehmendem Alter ein deutlicher Aktivitätsanstieg zu erkennen.

Um ein gleiches Volumen zu transportieren, werden sich demzufolge auf der Grundlage verschiedener Muskeldicken sowie Herz- bzw. Ventrikelgrößen selbst bei koronarer und sonstiger kardialer Gesundheit unterschiedliche systolische Wandverdickungswerte finden. Schon PANDIAN et al. fanden 1983 mit Hilfe der Echokardiographie große Unterschiede zwischen den absoluten Wandverdickungswerten der einzelnen Patienten [87]. Dies deutet darauf hin, dass ein absoluter (Prozent-) Wert, wie man ihn im Befund einer SPECT-Untersuchung findet nur begrenzt aussagekräftig sein kann.

Um dieses Problem zu lösen, wurde in dieser Arbeit versucht ein Modell des linken Ventrikels zu schaffen, welches sich an den individuellen Parametern endsystolisches- und enddiastolisches Volumen sowie Volumen der Herzwand orientiert. Dadurch können interindividuelle Unterschiede wie zum Beispiel Herzmuskelhypertrophie und ein dilatierter linker Ventrikel bereinigt werden und die nun relativierten und später klassifizierten Werte miteinander verglichen und gleichberechtigt behandelt werden.

Eine Klassifizierung der normierten Werte erfolgte zum einen aus Gründen der Praktikabilität, zum anderen wurde damit die Gültigkeit der Werte durch eine geschlechtsspezifische Klassifizierung erhöht. Wie auch in Tabelle 7 im Abschnitt 4.1.2 ersichtlich ist, konnten durch Normierung und Klassifizierung mit getrenntgeschlechtlichen Referenzwerten letzte Unterschiede, welche durch die verschiedenen Ventrikel-eigenschaften von Frauen und Männern bedingt sind, beseitigt werden.

5.5.2 Die Kugel als Modell des linken Ventrikels

Um eine Normierung der Wandverdickungen der einzelnen Patienten durchzuführen, war es erforderlich, einen geometrischen Körper zu bestimmen, der als Modell für den linken Ventrikel dienen kann. Mit Hilfe dieses Modells wurden die individuellen Maße des Ventrikels bestimmt, die dann als Grundlage für die Einordnung der prozentualen Verdickung und deren Relativierung dienen.

Der linke Ventrikel besitzt eine komplizierte Architektur, die zwar annähernd die Form eines Rotationsellipsoiden zu haben scheint, jedoch eine fehlende Verdickungsfähigkeit in der Klappenebene sowie eine graduelle Verdünnung der Muskulatur in Richtung Herzspitze aufweist [102].

Zur Prüfung, welches geometrische Modell für eine Normierung am besten geeignet ist, wurde die gesamten Verdickungswerte aller in die Arbeit aufgenommenen Patienten nach dem Modell der Wand eines halbierten Rotationsellipsoiden und nach dem Modell einer Kugelwand (Formel siehe 3.2.4.1) normiert.

Um sicherzugehen dass das gewählte Modell geeignet ist, eine Normierung herbeizuführen, die von Parametern wie dem enddiastolischen Volumen und der Ejektionsfraktion und damit der individuellen Herzgröße unabhängig ist, wurden entsprechende Korrelationen durchgeführt. Hier zeigte sich, dass das Modell des halbierten Rotationsellipsoiden einen engeren Zusammenhang mit dem enddiastolischen Volumen aufwies als das Kugelmodell. Das bedeutet, dass nach der Normierung der Wandverdickungswerte bei dem Modell des halbierten Rotationsellipsoiden der Einfluß der Herzgröße auf die

Verdickungswerte noch nicht ausreichend eliminiert werden konnte. Das Kugelmodell besaß dabei schlechtere Korrelationen zwischen normierter Wandverdickung und Herzgrößenparametern was auf eine erfolgreichere Normierung hinweist.

Bei zusätzlicher Beachtung der Tatsache, dass mit zunehmender Masse [103] oder vermehrter Dilatation [104] die Form des linken Ventrikels einer Kugel immer ähnlicher wird, und Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und niedriger Ejektionsfraktion eine rundere Ventrikelform besitzen als Patienten mit derselben Herzerkrankung aber normaler Ejektionsfraktion [105], entschied man sich nach sorgfältiger Abwägung aller Vor- und Nachteile für das Kugelmodell als Grundlage für die Normierung der Wandverdickungswerte.

Die Normierung wurde dann wie folgt vorgenommen.

Das Volumen der Muskulatur des linken Ventrikels bildet zum einen mit dem endsystolischen zum anderen mit dem enddiastolischen Volumen des linken Ventrikels insgesamt zwei Kugeln.

Dabei hat also die endsystolische Kugel einen Radius, welcher sich aus endsystolischem Volumen und Muskulaturvolumen zusammensetzt, die enddiastolische Kugel setzt sich dagegen aus enddiastolischem Volumen und Muskulaturvolumen zusammen.

Da die Kugeloberfläche in der Diastole größer ist als in der Systole, ist bei gleichem Muskulaturvolumen des linken Ventrikels die Schichtdicke in der Diastole geringer als in der Systole. Aus dem Quotienten der systolischen und der diastolischen Dicke ergibt sich auf diese Weise die mittlere Wandverdickung des linken Ventrikels.

Die normierten Werte der 20 Regionen des linken Ventrikels des entsprechenden Patienten liefert nun der Quotient aus regionaler absoluter Wandverdickung (durch die Untersuchung als Prozentwert ermittelt) und mittlerer Wandverdickung des linken Ventrikels (s.o.).

Da das statistische Material nicht normverteilt war, wurden Median und das 95%-Vertrauensintervall bestimmt, um die Grenzen für normale Wandverdickung statistisch sicher zu erfassen und die Referenzbereiche festzulegen.

Diese Referenzbereiche können nun die Bewertungsgrundlage für Wandverdickungsabweichungen bei allen mit getriggelter SPECT untersuchten Patienten bilden.

Dazu folgte zur weiteren Übersichtlichkeit eine Klassifizierung der Daten, mit Hilfe derer nun schnell erkennbar ist, ob sich die normierten Werte des interessierenden Patienten im Normbereich bewegen.

5.6 Regionale Unterschiede der Wandverdickung im gesunden Herzen

Im Referenzkollektiv befinden sich die Maximalwerte der absoluten Wandverdickung des linken Ventrikels an der Spitze des linken Ventrikels und bewegen sich im Bereich von 69 bzw. 72 Prozent in Ruhe und 70 bzw. 74 Prozent eine Stunde nach Belastung. Die niedrigsten Verdickungen finden sich basal mit durchschnittlich 22,5 Prozent in Ruhe und einem Maximum anterior sowie eine Stunde nach Belastung mit durchschnittlich 23 Prozent ebenfalls mit einem Verdickungsmaximum anterior.

Dabei liegen die Werte der Frauen in Ruhe durchschnittlich um 6,35 Prozent und nach Belastung 7,5 Prozent höher als die der Männer, was vermutlich auf die unterschiedlichen Ventrikelmassen und/oder –größen zwischen den Geschlechtern (s.o.) zurückzuführen ist. Der ausgeprägte Spitze-Basis-Gradient, welcher für die SPECT-Untersuchung auch von anderen Forschergruppen beschrieben wurde [15,73,74], hat seine Ursache möglicherweise in einer graduellen Verdünnung des Ventrikels in Richtung Spitze [11,102]. Dadurch, dass die Einschätzung der Wandverdickung mit Hilfe der getriggerten SPECT auf einem Impulsdichte-Wanddicken-Verhältnis beruht, welches für dünnere Bereiche größer ist, zeigt die Ventrikelspitze einen stärkeren systolischen Anstieg der Impulsdichte als basale Bereiche, was dann als höhere Verdickungswerte möglicherweise fehlgedeutet wird [15,106].

SHARIR et al. schufen Referenzwerte der absoluten Wandverdickung eine Stunde nach Belastung [15]. Dabei beriefen sie sich auf eine Studie ihrer Arbeitsgruppe, nach der sich die Wandbewegung bestmöglich in der Belastungsuntersuchung beurteilen lässt [107] und übertragen diese Ergebnisse auf die systolische Verdickung. Die gewonnenen Referenzwerte liegen nur in der absoluten Form vor und entbehren somit der Angleichung an individuelle Unterschiede der Ventrikelkonfiguration. Im Vergleich mit den absoluten Verdickungswerten der vorliegenden Arbeit eine Stunde nach Belastung finden sich gute Übereinstimmungen mit einer maximalen Abweichung von 6 Prozent im Bereich inferolateral basal, die besten Übereinstimmungen finden sich anteroseptal in allen 3 Kurzachschichten mit insgesamt nur einem Prozent Abweichung in der apikalen Schicht. Die durchschnittliche Abweichung der Werte der vorliegenden Arbeit von der SHARIRS beträgt lediglich 1,8 Prozent.

SECHEM et al. [80] fanden mit Hilfe der Magnetresonanztomographie im Bereich anterolateral mit 48% die höchsten und im Bereich des hinteren Septums mit 35% die niedrigsten Verdickungswerte des linken Ventrikels, was auch mit den vorliegenden Daten übereinstimmt. So finden sich hier die höchsten systolischen Verdickungen sowohl in Ruhe als auch nach Belastung in den Bereichen anterior und anterolateral mit durchschnittlich 46 bzw. 45 Prozent, die niedrigsten dagegen eher im Bereich des Septums, vor allem inferior mit durchschnittlich 40% und inferoseptal mit 41%, was dem hinteren Septum entspricht.

Die Referenzwerte von SHEN et al. [74] sind mit 25 - 30% an der Spitze, 19 - 24% in der Ventrikelmitte und 13 - 20% an der Basis im Vergleich zu 57 - 63% an der Spitze, 41 - 50% in der Ventrikelmitte und 20 - 27% basal insgesamt niedriger, zeigen jedoch ebenfalls den deutlichen Spitze-Basis-Gradienten. Die Ursache für die niedrigeren Werte dieser Arbeitsgruppe ist möglicherweise in der verwendeten Auswertungsmethode zu finden, welche von der der vorliegenden Arbeit abweicht.

Mit den Referenzwerten von MARCASSA et al. [71], die ein Verdickungsmaximum mit 35% inferoapikal und ein Minimum mit 27% proximal anterior fanden können jedoch weder mit der vorliegenden- noch mit anderen vergleichbaren Arbeiten Übereinstimmungen gefunden werden.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die absoluten systolischen Verdickungen des Referenzkollektivs dieser Arbeit schon vorhandenen Daten anderer Arbeitsgruppen sehr ähnlich sind und ihnen auch in ihrer Verteilung über den Ventrikel mit einem Verdickungsmaximum apikal und der geringsten Verdickung basal entsprechen.

Betrachtet man die relativierten / normierten Werte der systolischen Wandverdickung so ist der Spitze-Basis-Gradient in Ruhe und nach Belastung bei den Frauen und Männern sowie im gesamten Referenzkollektiv erhalten geblieben. Jedoch gibt es vor allem in der zentralen Kurzachsenschicht noch signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Mit Hilfe der Klassifizierung der Verdickung wird es möglich einen schnellen Überblick zu bekommen, ob sich vorhandene bzw. zu prüfende Werte im normalen Bereich bewegen. Vergleicht man die geschlechtsabhängig klassifizierten Referenzwerte der Frauen mit denen der Männer, lassen sich nun keine signifikanten Unterschiede mehr feststellen.

5.7 Gefäßkrankung und Perfusionsminderung

5.7.1 Einfluß von koronarangiographisch nachgewiesenen Eingefäßkrankungen auf die Wandverdickung des linken Ventrikels

Patienten mit Eingefäßkrankung im Bereich RIVA, RCA und LCX wurde gezielt aus dem Patientenkollektiv ausgewählt und hinsichtlich Wandverdickungsveränderungen in den betreffenden Versorgungsgebieten ausgewertet.

Die Versorgungsbereiche der drei Hauptarterien definierten DEPASQUALE et al. 1988 mit Hilfe der SPECT (siehe Abb. 1) [16]. Die LAD entspricht dabei dem in der vorliegenden Arbeit als RIVA bezeichneten Ast.

Der Ramus interventricularis anterior (RIVA) versorgt, wie die Bezeichnung andeutet die anterolaterale Wand des Ventrikels und vordere Teile des Ventrikelseptums [16,8]. Bei Betrachtung der Korrelationen des RIVA-Kollektivs mit der Referenzgruppe zeigen sich Unterschiede besonders an der Ventrikelspitze und im seitlichen Bereich des Ventrikels sowie im vorderen Teil des Septums, die auf das Versorgungsgebiet der Arterie hindeuten. Jedoch finden sich hier auch Verdickungsdefizite in basalen Anteilen der Ventrikelhinterwand, welche durch die Durchblutungsminderung der Vorderwand in ihrer Funktion trotz einer getrennten Blutversorgung offenbar ebenso in Mitleidenschaft gezogen werden. Nach Belastung betreffen die Wandverdickungseinbußen weite Teile des Ventrikels, sparen jedoch unter anderem apikale Bereiche der Ventrikelhinterwand aus sowie Regionen, die keinem spezifischen Muster zu folgen scheinen.

DUNN et al. [108] untersuchten 1980 ebenfalls den Zusammenhang zwischen signifikanter RIVA-Stenose (>70%) und Perfusionsdefekten und versuchten als eine der wenigen Forschergruppen die genauen Versorgungsbereiche des Gefäßes zu definieren. Dabei zeigten sich Defektschwerpunkte besonders in den Regionen apikal, septal und anteroseptal sowie anterior, was mit den Durchblutungsdefiziten des vorliegenden RIVA-Kollektivs weitgehend übereinstimmt.

Das Versorgungsgebiet der RCA dehnt sich auf die diaphragmale Hinterwand des linken Ventrikels sowie die hintere Wand des Ventrikelseptums aus [16,8]. Die Patienten mit RCA-Stenose zeigen sowohl in Ruhe als auch nach Belastung deutliche Verdickungseinbußen im inferioren und inferolateralen Bereich, jedoch auch eine verminderte Funktionsfähigkeit im anterioren und anteroseptalen Bereich, was nicht mit dem klassischen Versorgungsbereich des ausgeglichenen Versorgungstypen übereinstimmt. Die LCX ist dagegen für die Blutversorgung der lateralen, freien Wand des linken Ventrikels verantwortlich [16,8]. Im LCX-Kollektiv der vorliegenden Arbeit finden sich systolische Verdickungseinbußen in Ruhe und nach Belastung ebenfalls im inferolateralen Bereich und zeigen damit eine sehr gute Übereinstimmung mit dem Versorgungsbereich.

Bei DUNN et al. [108], welche in ihrer Arbeit die RCA- und LCX-Gruppe zusammenfassten, zeigen sich Perfusionsdefizite bei Ausfall der beiden Gefäße vor allem in den Bereichen inferior bzw. posterior sowie apikal. Im lateralen Bereich wurde jedoch nur bei 12% der Gruppe ein Durchblutungsdefizit entdeckt, was jedoch in der Literatur klassischerweise als LCX-Versorgungsgebiet definiert ist [16,8].

SLOMKA et al. fanden in ihrer Arbeit über die Entwicklung von Schablonen der Perfusionsdefizite bei Eingefäßerkrankungen signifikante Überlappungen zwischen den Versorgungsgebieten der einzelnen Gefäße, besonders bei Männern zwischen RCA und LCX [106]. Diese Tatsache könnte auch bei den teilweise abweichenden Verdickungseinbußen von den erwarteten Versorgungsgebieten der entsprechenden Koronargefäße eine Rolle spielen.

5.7.2 Zusammenhang zwischen Perfusionsdefiziten und der Wandverdickung des linken Ventrikels

Um den Zusammenhang des Funktionsparameters Wandverdickung mit der myokardszintigraphisch ermittelten Perfusion zu beleuchten, wurden die Perfusionswerte aller 825 in die Studie aufgenommenen Patienten in allen Bereichen des linken Ventrikels mit den entsprechenden Wandverdickungswerten korreliert.

Dabei zeigte sich in allen Regionen bis auf die drei basalen anterior, anteroseptal und inferoseptal ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Daraus lässt sich schließen, dass eine Perfusionsminderung immer auch mit einer Wandverdickungsminderung im entsprechenden Bereich einhergeht und umgekehrt. Die systolische Verdickung scheint damit ein sicherer Indikator für die Perfusionsminderung des linken Ventrikels zu sein.

Mit Hilfe der Diagramme aus 4.3.2 soll nun deutlich gemacht werden, dass die Wandverdickung auch für die Diagnostik und Differenzierung zwischen Ischämie und Narbe und im weiteren auch für die Funktionsminderungen *hibernating* und *stunning* des Myokards ein wertvoller Parameter ist. Dazu wurden am Beispiel der Region apikal anterior die Verdickungswerte von Patienten untersucht, die entweder eine Narbe oder eine belastungsinduzierte Ischämie mit Schweregrad 1-4 in diesem Bereich aufwiesen.

Dabei zeigt sich, dass sich die Wandverdickung mit steigender Perfusions einschränkung durch eine Narbe sowohl in Ruhe als auch nach Belastung verschlechtert und sich aus dem Referenzbereich herausbewegt.

Dies spielt auch bei der Diagnostik des *hibernating* Myokards eine entscheidende Rolle, da hier eine gestörte Durchblutung zu einem Herunterfahren der Funktion führt und durch den engen Zusammenhang zwischen Perfusionsminderung und Wandverdickungseinschränkung, welcher in der vorliegenden Arbeit deutlich wird diese Störung gut nachweisbar werden kann.

Bei Patienten mit belastungsabhängiger Ischämie verschiedener Schweregrade konnte gezeigt werden, dass auch die Wandverdickung in Ruhe beeinträchtigt ist und sich in schweren Fällen ebenfalls aus dem Referenzbereich herausbewegt. Somit kann eine Wandverdickungsanalyse bei symptomatisch unauffälligen Patienten schon in der Ruheuntersuchung pathologische Befunde erbringen und zu weiterführender Diagnostik überleiten. Aber auch die Diagnostik des *stunnings* wird so erleichtert.

Hierbei kommt es trotz wiederhergestellter Perfusion zu einer verzögerten Erholung der Funktion, was sich analog zur belastungsinduzierten Ischämie dann anhand der systolischen Verdickungsverhältnisse ablesen lassen könnte.

5.8 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung der systolischen Wandverdickung des linken Ventrikels, welche mit Hilfe der getriggerten SPECT bestimmt wird genauer betrachtet und auf ihren Nutzen für die Diagnostik der koronaren Gefäßerkrankungen untersucht. Es gibt bisher sehr wenige Ansätze, diesen Parameter zu quantifizieren, Grenzwerte für den Normalbereich zu definieren oder ihn als Abgrenzungskriterium des Normalzustandes von der Gefäßerkrankung in die Diagnostik einzubeziehen.

Durch eine mit 825 sehr hohe Fallzahl von in die Studie aufgenommenen Patienten und einem Referenzkollektiv mit der ebenfalls hohen Zahl von 126 aufgenommenen Patienten erreicht diese Arbeit eine Datenmenge, die sichere Werte hervorbringt.

Da davon auszugehen ist, dass sich die Herzgrößen- und Massen einzelner Personen je nach Krankheits- und Trainingszustand stark voneinander unterscheiden können, wurden die Rohdaten in Form der absoluten, prozentualen Wandverdickung auf der Grundlage der individuellen Herzvolumina normiert. Die nun erhaltenen Verdickungswerte spiegeln das tatsächliche Verhalten des Herzmuskels wider und machen es erst möglich, vergleichbare Grenzwerte für die Abweichung von der Normalität festzulegen. Die einzige weitere Arbeit, in der Grenzwerte für Normalität in einer annähernden Genauigkeit wie in der vorliegenden Arbeit geschaffen wurden, verzichtete auf den Schritt der Normierung der Werte [15]. Weiterhin wurden zwar Grenzen zur Abweichung vom Normalzustand definiert, diese wurden jedoch nicht gefäßspezifisch vorgenommen, wie es in dieser Arbeit geschehen ist und liefern so nur eine sehr vage Aussage in welchem Gefäßbereich mit einer Durchblutungsminderung zu rechnen ist.

Die vorliegende Arbeit liefert Rechenansatz, Referenzwerte und Grenzbereiche für die RIVA-, RCA- und LCX-Stenosierungen. Damit wird es möglich, Wandverdickungseinbußen in ihrem Schweregrad einzuordnen und bestimmten Gefäßanschnitten zuzuordnen, wodurch auch die Entscheidung zur invasiven Diagnostik wie der Koronarangiographie erleichtert werden kann. Weiterhin hat sich die systolische

Verdickung des linken Ventrikels als hilfreicher Parameter für die Diagnostik des Myokards im Zustand *hibernating* oder *stunning* erwiesen. Dabei kann entweder die chronisch verminderte Durchblutung an der verminderten Funktion erkannt oder die verminderte Funktion bei wieder normaler Blutversorgung augenfällig werden. Dies gelingt jedoch nur sicher, wenn für die individuellen Ventrikelausmaße genau definierte Grenzbereiche für den Normalzustand existieren, wie sie im Rahmen dieser Arbeit entstanden sind.

Mit den gewonnenen Erkenntnissen der vorliegenden Arbeit wird es möglich, den Parameter Wandverdickung genau zu quantifizieren, in ihrer Verdickung geminderte zusammenhängende Regionen dem Versorgungsbereich einzelner Koronararterien besser zuzuordnen und besser zwischen Ischämie und Narbe sowie mit Hilfe des Funktionsparameters zu unterscheiden sowie die Myokardzustände *hibernating* und *stunning* zu identifizieren.

6 Zusammenfassung

Da die koronare Herzerkrankung eine der häufigsten Erkrankungen ist und in den Industrienationen zur häufigsten Todesursache führt [1], hat die Entwicklung neuer Diagnostik- und Therapiestrategien in diesem Bereich eine besondere Bedeutung.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Stellenwert der, in der Myokard-SPECT ermittelten systolischen Wandverdickung des linken Ventrikels und seiner Bedeutung für die Diagnostik der koronaren Herzerkrankung.

Durch eine EKG-Triggerung wird es möglich, bei der Single Photon Emissions Computertomographie neben der Perfusion auch die Funktion in Form der Wandbewegung und -verdickung einzuschätzen. Da die Wandverdickung jedoch in Prozentwerten angegeben ist und sich die Ventrikelausmaße und -massen verschiedener Personen abhängig vom Ausmaß einer Hypertrophie oder Dilatation der Herzmuskulatur, Trainingszustand und Alter zum Teil erheblich voneinander unterscheiden können [3-7], ist es nötig die Verdickungswerte einer Normierung zu unterziehen bevor sie vergleichbar werden und Referenzwerte und Grenzen zur Gefäßerkrankung bestimmt werden können.

Dazu wurde ein Referenzkollektiv aus Patienten geschaffen, welche ein niedriges Risiko einer koronaren Herzerkrankung aufwiesen. Mit Hilfe des Referenzkollektives, welches aus 126 Patienten bestand wurden Referenzwerte für die gesunde systolische Verdickung des linken Ventrikels bestimmt. Dazu wurde der Datensatz einer Normierung und Klassifizierung unterzogen. Bewegen sich nun also die klassifizierten Verdickungswerte in einem Bereich von -1 bis 1 sind sie als normal zu betrachten.

Mit Hilfe der Referenzwerte konnten nun Patientenkollektive mit koronaren Eingefäß-erkrankungen hinsichtlich ihrer Verdickungseinbußen untersucht werden. Dabei ergaben sich für die drei, den linken Ventrikel versorgenden Gefäße RIVA, RCA und LCX spezifische Wandverdickungsmuster anhand derer man wiederum Rückschlüsse auf das versorgende Gefäß ziehen kann und so gegebenenfalls die Koronarangiographie umgehen kann.

Letztlich wurde die Wandverdickung einzelner Regionen des linken Ventrikels zu den szintigraphisch bestimmten Perfusionswerten ins Verhältnis gesetzt. Dabei ergaben sich statistisch signifikante Korrelationen in fast jedem der 20 Segmente, in die der Ventrikel im Rahmen dieser Arbeit unterteilt wurde. Das bedeutet, dass eine Perfusionsminderung in einem Bereich des linken Ventrikels unmittelbar mit Verände-

rungen der Wandverdickung einhergeht. Dieses enge Verhältnis ist bei der Diagnostik von Narbe und Ischämie sowie des Myokards im Zustand des *hibernating* oder *stunning* hilfreich. So wird der Zustand des hibernating (Verminderung der Kontraktionskraft bei chronisch reduziertem Blutfluss) sowohl von Perfusions- als auch von Verdickungseinbußen begleitet, das stunning zeigt sich hingegen durch eine (zum Beispiel nach Revaskularisation bei erfolgtem Gefäßverschluss) wiederhergestellte Perfusion bei jedoch noch eingeschränkter Wandverdickung.

Die Wandverdickung des Herzens wurde im Vorfeld von mehreren Arbeitsgruppen untersucht, jedoch nicht mit der Genauigkeit, wie es in der vorliegenden Arbeit geschehen ist. Am nächsten kommt dem die Arbeit von SHARIR et al. mit Referenzwerten von 20 Regionen des linken Ventrikels und deren Abgrenzung zur Abnormalität [15]. Auch die Magnetresonanztomographie bietet die Möglichkeit, Wandverdickungswerte zu bestimmen. Arbeitsgruppen, welche sich mit der Schaffung von Referenzwerten mit Hilfe des MRT beschäftigten, unterteilten den Ventrikel jedoch meist nur sehr grob in 3-6 Bereiche [80-82], kamen aber insgesamt ebenfalls zu guten Übereinstimmungen mit den Werten der vorliegenden Arbeit.

Der Schritt der Normierung und Klassifizierung zur Vermeidung individueller konstitutionsbedingter Unterschiede wurde jedoch bisher von keiner anderen Arbeitsgruppe durchgeführt.

Diese Arbeit stellt somit eine neue Methode vor, den Nutzen der Myokardszintigraphie und speziell den des Parameters Wandverdickung deutlich zu erhöhen. Durch die Einbeziehung individueller Herzgrößen und -volumina und die Bestimmung von Normbereichen wird es möglich genaue Aussagen zu treffen, ob sich Wandverdickungswerte im Normbereich befinden. Darüber hinaus ist es aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nun möglich, bei vorliegender Verdickungsminderung eine Zuordnung zu den versorgenden Koronararterien zu treffen und damit vor allem in Hinblick auf eine anstehende Revaskularisation zusätzliche Entscheidungskriterien einzusetzen. Nicht zuletzt bei der Unterscheidung zwischen Narben und Ischämien bei perfusionsgeminderten linksventrikulären Bereichen ist der Einsatz der Wandverdickung ein guter prognostischer Indikator und ein hilfreiches klinisches Werkzeug.

7 Anhang

7.1 Abkürzungen

HDL	High Density Lipoprotein
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
RCA	(=ACD) Arteria coronaria dextra
LCX	(= RCX) Ramus circumflexus
RIVA	(= LAD) Ramus interventricularis anterior
KHK	Koronare Herzkrankheit
MBq	Mega Bequerel
MRT	Magnetresonanztomographie
PTCA	Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie
PET	Positronen Emissions Tomographie
FDG	Fluordesoxyglukose

7.2 Abbildungen

- Abb. 1: Versorgungsbereiche von RIVA / LAD, RCA und LXC
- Abb. 2: ADAC Dual Head Genesys
- Abb. 3: „bulls eye“ Einteilung des linken Ventrikels
- Abb. 4: Dreidimensionale Darstellung der Wandverdickungsveränderung während Systole und Diastole.
- Abb. 5: Darstellung von Perfusionsdefiziten bei der Herzaktion in den vier transversalen Schnittebenen (siehe „bulls eye“) sowie in einer sagittalen Ansicht während Systole und Diastole

- Abb. 6: gesamtes Patientenkollektiv (n=629) ohne Ischämie und ohne Narbe;
Region: apikal anterior
- Abb. 7: alle Patienten mit einer Narbe mit Schweregrad von 1 (n=20);
Region apikal anterior
- Abb. 8: alle Patienten mit einer Narbe mit Schweregrad von 2 (n=17);
Region apikal anterior
- Abb. 9: alle Patienten mit einer Narbe mit Schweregrad von 3 (n=20);
Region apikal anterior
- Abb. 10: alle Patienten mit einer Narbe mit Schweregrad von 4 (n=33);
Region apikal anterior
- Abb. 11: alle Patienten mit normaler Perfusion in Ruhe und einer Ischämie mit
Schweregrad von 1 und 2 nach Belastung (n=53); Region apikal anterior
- Abb. 12: alle Patienten mit Ischämie mit Schweregrad von 3 und 4 nach
Belastung, in Ruhe normale Perfusion (n=11); Region apikal anterior

7.3 Tabellen

- Tab. 1: Zusammensetzung der Patientenkollektive mit Eingefässerkrankung
- Tab. 2: Absolute Wandverdickung in Ruhe in Prozent
- Tab. 3: Absolute Wandverdickung 1 h nach Belastung in Prozent
- Tab. 4: Relative Wandverdickung in Ruhe
- Tab. 5: Relative Wandverdickung 1 h nach Belastung
- Tab. 6: Geschlechtsabhängig klassifizierte Wandverdickung in Ruhe
- Tab. 7: Geschlechtsabhängig klassifizierte Wandverdickung 1 h nach Belastung
- Tab. 8: Vergleich der absoluten, relativen und klassifizierten Wandverdickung
von Frauen mit der WV der Männer
- Tab. 9: Vergleich der Wandverdickungsverhältnisse vor und nach der
Relativierung
- Tab. 10: Klassifizierte Wandverdickung bei Patienten mit RIVA-Stenose in Ruhe
- Tab. 11: Klassifizierte Wandverdickung bei Patienten mit RIVA-Stenose 1 h nach
Belastung

7.4 Literatur

- 1 Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB
Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study)
Am J Cardiol. 1987;59(14):G91-G94
- 2 <http://www.framingham.com/heart/>
- 3 Urhausen A, Kindermann W
Echocardiographic findings in strength- and endurance-trained athletes.
Sports Med. 1992;13(4):270-84
- 4 Urhausen A, Monz T, Kindermann W
Echocardiographic criteria of physiological left ventricular hypertrophy in combined strength- and endurance-trained athletes.
Int J Card Imaging. 1997;13(1):43-52
- 5 Dorfman TA, Levine BD, Tillery T, Peshock RM, Hastings JL, Schneider SM, Macias BR, Biolo G, Hargens AR
Cardiac atrophy in women following bed rest
J. Appl. Physiol. 2007;103:8-16
- 6 Hense HW, Gneiting B, Muscholl M, Broeckel U, Kuch B, Doering A, Riegger GA, Schunkert H
The associations of body size and body composition with left ventricular mass: impacts for indexation in adults.
J Am Coll Cardiol. 1998;32(2):451-7
- 7 Toft J, Hesse B, Rabol A, Carstensen S, Ali S
Myocardial sestamibi single-photon emission tomography: variations in reference values with gender, age and rest versus stress?
Eur J Nucl Med 1997;24:509-14
- 8 (Hrsg.) Herold G
Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung (2005)
- 9 Rozanski A, Nichols K, Yao S-S, Malholtra S, Cohen R, DePuey EG
Development and Application of Normal Limits for Left Ventricular Ejection Fraction and Volume Measurements from 99mTc-Sestamibi Myocardial Perfusion Gated SPECT
J Nucl Med 2000; 41:1445-1450
- 10 Nichols K, Tamis J, DePuey EG, Mieres J, Malhotra S, Rozanski A
Relationship of gated SPECT ventricular function parameters to angiographic measurements
J Nucl Cardiol 1998;5:295-303
- 11 Clausen M, Bice AN, Civelek C, Hutchins GM, Wagner HN
Circumferential wall thickness measurements of the human left ventricle: reference data for thallium 201 single-photon emission computed tomography
Am J Cardiol 1986;26:827-31
- 12 Sechtem U, Sommerhoff BA, Markiewicz W, White RD, Cheitlin MD, Higgins CB
Regional left ventricular wall thickening by magnetic resonance imaging:

- evaluation in normal persons and patients with global and regional dysfunction**
Am J Cardiol 1987; 59:145-151
- 13 Bradfield JWD, Beck G, Vecht RJ
Left ventricular apical thin point
Br Heart J 1977;39:806-809
- 14 Hugenholtz PG, Kaplan E, Hull E,
Determination of Left Ventricular Wall Thickness by Angiocardiology
Am Heart J 1969; 78:513-522
- 15 Sharir T, Berman TS, Waechter PB, Areeda J, Kavanagh PB, Gerlach J,
Kang X, Germano G
**Quantitative analysis of regional motion and thickening by gated myocardial
perfusion SPECT: normal heterogeneity and criteria for abnormality**
J Nucl Med 2001;42:1630-1638
- 16 DePasquale EE, Nody AC, De Puey E, Garcia EV, Pilcher G, Bredlau C,
Roubin G
**Quantitative rotational thallium-201 tomography for identifying and localizing
coronary artery disease**
Circ 1988; 77(2):316-327
- 18 Hochman JS, Phillips WJ, Ruggieri D, Ryan SF
**The distribution of atherosclerotic lesions in the coronary arterial tree: relation
to cardiac risk factors**
Am Heart J. 1988 Nov;116(5 Pt 1):1217-22
- 19 Herbert WH
Cigarette smoking and arteriographically demonstrable coronary artery disease
Chest. 1975 Jan;67(1):49-52
- 20 Brush JE, Cannon RO, Schenke WH, Bonow RO, Leon MG, Maron BJ,
Epstein SE.
**Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without
left ventricular hypertrophy.**
N Engl J Med 1988;319:1302-1307
- 21 Wilson PW
Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study
Am J Hypertens. 1994;7(7 Pt 2):7-12
- 22 Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH.
Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals
Circulation. 1992 Nov;86(5):1664-9
- 23 Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D
**Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible
impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults**
Circulation 1993;88:2149-2155
- 24 Kaufmann PA, Gneccchi-Ruscione T, di Terlizzi M, Schäfers KP, Löscher TF,
Camici PG
**Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary
microcirculatory function.**

- Circulation 2000;102:1233-1238
- 25 Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR.
High Density Lipoprotein As a Protective Factor Against Coronary Heart Disease: The Framingham Study
Am J Med 1977;82:707-714.
- 26 Le NA, Walter MF
The role of hypertriglyceridemia in atherosclerosis
Curr Atheroscler Rep. 2007 Aug;9(2):110-5
- 28 Williams PT, Wood PD, Haskell WL, Vranizan K
The effects of running mileage and duration on plasma lipoprotein levels.
JAMA 1982;247: 2674-79
- 29 Kang X, Berman DS, Lewin HC, Cohen I, Friedman JD, Germano G, Hachamovitch R, Shaw LJ
Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus
Am Heart J 1999;138:1025-1032
- 30 Brochu M, Poehlmann ET, Ades PA
Obesity, body fat distribution, and coronary artery disease
J Cardiopulm Rehabil. 2000 Mar-Apr;20(2):96-108
- 31 Lusic AJ, Mar R, Pajukanta P
Genetics of atherosclerosis
Annu Rev Genomics Hum Genet. 2004;5:189-218
- 32 Scheuner MT
Genetic evaluation for coronary artery disease
Genet Med 2003; 5(4): 269-85
- 33 Mallika V, Goswami B, Rajappa M
Atherosclerosis Pathophysiology and the Role of Novel Risk Factors: A Clinicobiochemical Perspective
Angiology 2007; 58: 513-22
- 34 He Y
Type-A behavior and coronary artery disease
Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 1991 Aug;19(4):214-6, 267
- 35 Criqui MH
Epidemiology of atherosclerosis: an updated overview
Am J Cardiol. 1986 Feb 12;57(5):18C-23C
- 36 Chobanian AV
Vascular effects of systemic hypertension
Am J Cardiol. 1992 Apr 30;69(13):3E-7E
- 37 Crawford, Husain
Nuclear Cardiac Imaging
Society of Nuclear Medicine
- 38 (Hrsg) DePuey EG, Garcia EV, Berman DS

Cardiac SPECT Imaging

Lippincott Williams & Wilkins

- 39 Schicha, Schober
Nuklearmedizin Basiswissen und klinische Anwendung
Schattauer Verlag
- 40 Leitlinien: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II-na/031-006.htm>
- 41 (Hrsg) Buchta, Höper, Sönnichsen
Das Erste
Urban und Fischer Verlag, 3. Auflage
- 42 Cullom SJ, Case JA, Bateman TM
Electrocardiographically gated myocardial perfusion SPECT: technical principles and quality control considerations
J Nucl Cardiol 1998;5:418-25
- 43 Clark AN, Beller GA
The present role of nuclear cardiology in clinical practice
Q J Nucl Med Mol Imaging 2005;49:43-58
- 45 Santoro GM, Sciagra R, Buonamici P, Consoli N, Mazzoni V, Zeraushek F, Bisi G, Fazzini PF
Head-to-head comparison of exercise stress testing, pharmacologic stress echocardiography, and perfusion tomography as first-line examination for chest pain in patients without history of coronary artery disease.
J Nucl Cardiol. 1998;5:19-27
- 46 Amanullah AM, Berman DS, Erel J, Kiat H, Cohen I, Germano G, Friedman JD, Hachamovitch, R
Incremental prognostic value of adenosine myocardial perfusion single-Photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease
Am J Cardiol 1998;82:725-30
- 47 Marwick TH, Anderson T, Williams MJ, Haluska B, Melin JA, Pashkow F, Thomas JD
Exercise echocardiography is an accurate and cost-efficient technique for detection of coronary artery disease in women.
J Am Coll Cardiol. 1995;26:335-41
- 48 Lee DS, Jang MJ, Cheon GJ, Chung JK, Lee MC
Comparison of the cost-effectiveness of stress myocardial SPECT and stress echocardiography in suspected coronary artery disease considering the prognostic value of false-negative results.
J Nucl Cardiol. 2002;9:515-22
- 49 Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, Shaw LJ, Amanullah AM, Germano G, Hachamovitch R
Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management.
J Am Coll Cardiol. 2003;41:1125-33

- 50 Petretta M, Storto G, Acampa W, Sansone V, Evangelista L, Spinelli L, Cuocolo A
Relation between wall thickening on gated perfusion SPECT and functional recovery after coronary revascularisation in patients with previous myocardial infarction
 Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:1599-605
- 51 Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, Diamond GA
Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease
 Circulation 1996;93:905-914
- 53 Sciagra R, Leoncini M
Gated single-photon emission computed tomography. The present-day "one-stop-shop" for cardiac imaging.
 Q J Nucl Med Mol Imaging. 2005;49:19-29
- 54 Fukuchi K, Yasumura Y, Kiso K, Hayashida K, Miyatake K, Ishida Y
Gated myocardial SPECT to predict response to beta-blocker therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy.
 J Nucl Med 2004;45:527-31
- 55 Tsurugaya H, Tada H, Toyama T, Naito S, Adachi H, Seki RT
Usefulness of quantitative gated single-photon emission computed tomography to evaluate ventricular synchrony in patients receiving biventricular pacing
 Am J Cardiol 2004;92:127-30
- 56 Giubbini R, Rossini P, Bertagna F, Bosio G, Paghera B, Pizzocaro C, Canclini S, Terzi A, Germano G
Value of gated SPECT in the analysis of regional wall motion of the interventricular septum after coronary artery bypass grafting
 Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31:1371-1377
- 57 Paul AK, Hasegawa S, Yoshioka J, Mu X, Maruyama K, Kusuoka H, Nishimura T
Characteristics of regional myocardial stunning after exercise in gated myocardial SPECT.
 J Nucl Cardiol. 2002;9:388-94
- 58 Bavelaar-Croon CD, Atsma DE, van der Wall EE, Dibbets-Schneider P, Zwinderman AH, Pauwels EK
The additive value of gated SPET myocardial perfusion imaging in patients with known and suspected coronary artery disease.
 Nucl Med Commun 2001;22:45-55
- 59 Johnson LL, Verdesca SA, Aude WY, Xavier RC, Nott LT, Campanella MW, Germano G
Postischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on post-stress gated sestamibi tomograms
 J Am Coll Cardiol 1997;30:1641-8
- 60 Dilsizian V, Bonow RO
Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium

- Circulation 1993;87:1-20
- 61 Sciagra R, Leoncini M, Mennuti A, Dabizzi RP, Pupi A
Classification of ischemic dysfunctional myocardium combining perfusion quantification and contractile reserve evaluation using nitrate-enhanced gated single photon emission computed tomography with dobutamine test
Q J Nucl Med Mol Imaging. 2004;48(1):4-11
- 62 Barrington SF, Chambers J, Hallett WA, O'Doherty MJ, Roxburgh JC, Nunan TO
Comparison of sestamibi, thallium, echocardiography and PET for the detection of hibernating myocardium
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31(8):1209
- 63 Beller GA, Watson DD
Physiological basis of myocardial perfusion imaging with the technetium 99m agents.
Semin Nucl Med. 1991 Jul;21(3):173-81
- 64 Piwnicka-Worms D, Kronauge JF, Delmon L, Holman BL, Marsh JD, Jones AG
Effect of metabolic inhibition on technetium-99m-MIBI kinetics in cultured chick myocardial cells
J Nucl Med 1990 Apr;31(4):464-72
- 65 Cooper JA, Neumann PH, McCandless BK
Effect of patient motion on tomographic myocardial perfusion imaging.
J Nucl Med. 1992;33:1566–1571
- 66 Stefanie Maria Fadgyas, geb. Heun
Vergleich der Emissionscomputertomographie (ECT): Gefilterte Rückprojektion versus dreidimensional iterativen Algorithmus
Dissertation
- 67 Wallis JW, Miller TR
Rapidly Converging Iterative Reconstruction Algorithms in Single-Photon Emission Computed Tomography
J Nucl Med 1993; 34:1793-1800
- 68 Nichols K, Dorbala S, DePuey EG, Yao S-S, Sharma A, Rozanski A
Influence of arrhythmias on gated SPECT myocardial perfusion and function quantification
J Nucl Med. 1999;40:924–934
- 69 Burrell S, MacDonald A
Artifacts and Pitfalls in Myocardial Perfusion Imaging
J Nucl Med Technol. 2006 Dec;34(4):193-211
- 70 AutoQUANT Users Manual- A manual for using AutoQUANT to review, analyze and quantify myocardial perfusion SPECT images
ADAC Laboratories
- 71 Marcassa C, Marzullo P, Parodi O, Sambuceti G, L'Abbate A
A new method for noninvasive quantitation of segmental myocardial wall thickening using Technetium-99m 2-Methoxy-isobutylisonitrile scintigraphy - Results in normal subjects

- J Nucl Med 1990;31:173-177
- 72 Mochizuki T, Murase K, Fujiwara Y, Tanada S, Hamamoto K, Tauxe WN
Assessment of systolic thickening with thallium-201 ECG-gated single-photon emission computed tomography: a parameter for local left ventricular function
 J Nucl Med 1991;32:1496-1500
- 73 Everaert H, Vanhove C, Schoors D, Dendale P, Franken PR
Quantitative assessment of regional dysfunction from gated single photon emission tomography myocardial perfusion studies: A non-segmental approach
 Nucl Med Commun. 1999; 20(4):335-43
- 74 Shen MY, Liu YH, Sinusas AJ, Fetterman R, Bruni W, Drozhinin OE, Zaret BL, Wackers FJ
Quantification of regional myocardial wall thickening on electrocardiogram-gated SPECT imaging
 J Nucl Cardiol. 1999;6:283-95
- 75 Paeng JC, Lee DS, Cheon GJ, Lee MM, Chung JK, Lee MC
Reproducibility of an automatic quantitation of regional myocardial wall motion and systolic thickening on gated 99m-Tc sestamibi myocardial SPECT
 J Nucl Med 2001;42:695-700
- 76 Mabuchi M, Kubo N, Morita K, Makino Y, Matsui Y, Murashita T, Yasuda K, Tsukamoto E, Tamaki N.
Prediction of functional recovery after coronary bypass surgery using quantitative gated myocardial perfusion SPECT.
 Nucl Med Commun. 2003 Jun;24(6):625-31
- 77 Sugihara H, Tamaki N, Nozawa M, Ohmura T, Inamoto Y, Taniguchi Y, Aoki E, Mitsunami K, Kinoshita M
Septal Perfusion and Wall Thickening in Patients with Left Bundle Branch Block Assessed by Technetium-99m-Sestamibi Gated Tomography
 J Nucl Med 1997; 38:4545-547
- 78 Afzal MS, Imran MB, Aslam N, Khurshid SJ, Khan MA, Irfan J, Farooq UI, Shoaib M, Akhtar MS, Muhammad K, Nadeem A
Gated spect myocardial perfusion scintigraphy for identifying septal perfusion artifacts in left bundle branch block
 J Coll Physicians Surg Pak. 2006;16:504-8
- 79 Bavelaar-Croon CD, Wahba FF, Van Hecke MV, Atsma DE, Stokkel MP, Pauwels EK, Van der Wall EE
Perfusion and functional abnormalities outside the septal region in patients with left bundle branch block assessed with gated SPECT
 Q J Nucl Med 2001;45:108-14
- 80 Sechtem U, Sommerhoff BA, Markiewicz W, White RD, Cheitlin MD, Higgins CB
Regional left ventricular wall thickening by magnetic resonance imaging: evaluation in normal persons and patients with global and regional dysfunction
 Am J Cardiol 1987; 59:145-151
- 81 Fisher MR, von Schulthess GK, Higgins CB

- Multiphasic cardiac magnetic resonance imaging: normal regional left ventricular wall thickening.**
AJR Am J Roentgenol. 1985;145(1):27-30
- 82 Pflugfelder PW, Sechtem UP, White RD, Higgins CB
Quantification of regional myocardial function by rapid cine MR imaging.
AJR Am J Roentgenol. 1988;150(3):523-9
- 83 Holman ER, Buller VG, de-Roos A, van der Geest RJ, Baur LHB, van der Laarse A, Brusckhe AVG, Reiber JHC, van der Wall EE
Detection and quantification of dysfunctional myocardium by magnetic resonance imaging. A new three dimensional method for quantitative wall thickening analysis
Circulation 1997;95:924-931
- 84 Stollfuss JC, Haas F, Matsunari I, Neverve J, Nekolla S, Schneider-Eicke S, Schricke U, Ziegler S, Schwaiger M
Regional myocardial wall thickening and global ejection fraction in patients with low angiographic left ventricular ejection fraction assessed by visual and quantitative resting ECG-gated 99mTc-tetrofosmin single-photon emission tomography and magnetic resonance tomography
Eur J Nucl Med 1998;25:522-30
- 85 Wahba FFM, Lamb HJ, Bax JJ, Dibbets-Schneider P, Bavelaar-Croon CDL, Zwinderman AH, Pauwels EKJ, Van der Wall EE
Assessment of regional myocardial wall motion and thickening by gated 99Tcm-tetrofosmin SPECT: a comparison with magnetic resonance imaging
Nucl Med Comm 2001;22:663-671
- 86 Perrone-Filardi P, Bacharach SL, Dilsizian V, Maurea S, Frank JA, Bonow RO
Regional left ventricular wall thickening. Relation to regional uptake of 18flourdesoxyglucose and 201-Tl in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction
Circulation 1992;86:1125-1137
- 87 Pandian NG, Skorton Dj, Collins SM, Falsetti HL, Burke ER, Kerber RE
Heterogeneity of left ventricular segmental wall thickening and excursion in 2-dimensional echocardiograms of normal human subjects
Am J Cardiol 1983;51:1667-73
- 88 Haendchen RV, Wyatt HL, Maurer G, Zwehl B, Bear M, Meerbaum S, Corday E
Quantitation of regional cardiac function by two-dimensional Echocardiography: 1. Patterns of contraction in the normal left ventricle
Circ 1983;67:1234-1245
- 89 DePuey EG, Parmett S, Ghesani M, Rozanski A, Nichols K, Salensky H
Comparison of Tc-99m sestamibi and Tl-201 gated perfusion SPECT
J Nucl Cardiol 1999;6:278-85
- 90 Stirner H, Buell U, Kleinhans E, Bares R, Grosse W
Myocardial kinetics of 99Tcm hexakis-(2-methoxy-isobutyl-isonitrile) (HMIBI) in patients with coronary heart disease: a comparative study versus 201Tl with SPECT.
Nucl Med Commun. 1988;9(1):15-23

- 91 Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E
Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: analysis of 461 patients.
J Am Coll Cardiol. 1989;14(6):1477-86
- 92 Berman DS, Kiat H, Van Train KF, Germano G, Maddahi J, Friedman JD
Myocardial perfusion imaging with Technetium-99m-Sestamibi: Comparative analysis of available imaging protocols
J Nucl Med 1994;35:681-688
- 93 Dimsdale JE, Gilbert J, Hutter AM Jr, Hackett TP, Block PC
Predicting cardiac morbidity based on risk factors and coronary angiographic findings.
Am J Cardiol. 1981;47:73-76
- 94 Poornima IG, Miller TD, Christian TF, Hodge DO, Bailey KR, Gibbons RJ
Utility of myocardial perfusion imaging in patients with low-risk treadmill scores
J Am Coll Cardiol 2004;43:194-9
- 95 Hubbard BL, Gibbons RJ, Lapeyre AC, Zinsmeister AR, Clements IP
Identification of severe coronary artery disease using simple clinical parameters
Arch Intern
Med 1992;152:309-12
- 96 Criqui MH, Barrett-Connor E, Holdbrook MJ, Austin M, Turner JD
Clustering of cardiovascular disease risk factors.
Prev Med. 1980;9(4):525-33
- 97 Rozanski A, Nichols K, Yao S-S, Malholtra S, Cohen R, DePuey EG
Development and application of normal limits for left ventricular ejection fraction and volume measurements from 99mTc-Sestamibi myocardial perfusion gated SPECT
J Nucl Med 2000;41:1445-1450
- 98 Toft J, Lindahl D, Ohlsson M, Palmer J, Lundin A, Edenbrandt L, Hesse B
The optimal reference population for cardiac normality in myocardial SPET in the detection of coronary artery stenoses: patients with normal coronary angiography or subjects with low likelihood of coronary artery disease?
Eur J Nucl Med. 2001;28(7):831-5
- 99 Rozanski A, Diamond GA, Forrester JS, Berman DS, Morris D, Swan HJ.
Alternative referent standards for cardiac normality. Implications for diagnostic testing.
Ann Intern Med. 1984;101(2):164-71
- 100 <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II-na/019-001.htm>
- 101 Niemeyer M, Laarmann G, Lelbach S
Quantitative thallium-201 myocardial exercise scintigraphy in normal subjects and patients with normal coronary arteries
Eur J Radiol 1990;10:19-27
- 102 Beyar R, Shapiro EP, Graves WL, Rogers WJ, Guier WH, Carey GA, Soulen RL, Zerhouni EA

- Quantification and Validation of Left Ventricular Wall Thickening by a Three-Dimensional Volume Element Magnetic Resonance Imaging Approach.**
Circulation 1990;81(1):297-307
- 103 Harjai KJ, Edupuganti R, Nunez E, Turgut T, Scott L, Pandian NG
Does left ventricular shape influence clinical outcome in heart failure?
Clin Cardiol. 2000;23(11):813-9
- 104 Yamazoe M, Tamura Y, Matsubara T, Igarashi Y, Tanabe Y, Aizaki T, Fujita T, Hori T, Shibata A
Circularity index of left ventricular shape in the assessment of heart disease
J Cardiol. 1995;26(2):99-105
- 105 D'Cruz IA, Aboulatta H, Killam H, Bradley A, Hand RC
Quantitative two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular shape in ischemic heart disease
J Clin Ultrasound. 1989;17(8):569-72
- 106 Slomka PJ, Hurwitz GA, St Clement G, Stephenson J
Three-dimensional demarcation of perfusion zones corresponding to specific coronary arteries: application for automated interpretation of myocardial SPECT.
J Nucl Med. 1995;36(11):2120-6
- 107 Sharir T, Bacher-Stier C, Dhar S, Lewin HC, Miranda R, Friedman JD, Germano G, Berman DS
Identification of severe and extensive coronary artery disease by postexercise regional wall motion abnormalities in Tc-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography.
Am J Cardiol. 2000;86(11):1171-5
- 108 Dunn RF, Freedman B, Bailey IK, Uren RF, Kelly DT
Exercise thallium imaging: location of perfusion abnormalities in single-vessel coronary disease
J Nucl Med. 1980;21(8):171-22

7.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dresel ganz herzlich bedanken für die freundliche Annahme meiner halbfertigen Arbeit und die wertschätzend formulierten Korrekturhinweise, Dank gilt auch Herrn Prof. Bähre, der mich durch die Anfangszeit meiner Arbeit begleitet hat und mir die unendlichen Weiten des Textverarbeitungsprogrammes MicrosoftWord aufgezeigt hat, sowie meinem Vater, der mit viel Sachverstand und statistischem Wissen wertvolle Hilfe bei dem Konzept der Arbeit und der Auswertung der Daten geleistet hat.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. Mischke für die technischen und physikalischen Hintergrundinformationen, Herrn Dr. Herzig für die Bereitstellung der Befundabbildungen und den Mitarbeitern der Nuklearmedizin sowohl an der Universität Lübeck als auch im HELIOS Klinikum Berlin Buch für die freundliche und hilfsbereite Unterstützung ganz herzlich danken.

Meiner Familie danke ich nicht zuletzt für die Anteilnahme und die Motivationsarbeit die sie in meinem Sinne geleistet haben.