

Aus der
Medizinischen Poliklinik
der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. Detlef Schlöndorff)

**Intrakoronare Druckdrahtmessung, Dobutamin-
Stressechokardiographie und Myokardszintigraphie bei
Patienten mit angiographisch mittelgradigen
Koronararterienstenosen. Ein Methodenvergleich**

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

vorgelegt von
Isabelle Erhard

aus
München

2005

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. Volker Klauss

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Hoffmann
PD Dr. Michael Weis

Mitbetreuung durch den
Promovierten Mitarbeiter: Dr. Johannes Rieber

Dekan: Prof. Dr. Dietrich Reinhardt

Tag der mündlichen
Prüfung: 30.06.2005

Meiner Schwester und meinen Eltern

I. Einleitung	7
I.1. Die Bedeutung der koronaren Herzkrankheit in den Industrienationen	7
I.2. Nicht invasive Untersuchungsmethoden	7
I.2.1. Stressechokardiographie	7
I.2.2. Myokardszintigraphie	9
I.3. Invasive Untersuchungsmethoden	10
I.3.1. Koronarangiographie: Beurteilung der Morphologie	10
I.3.2. Der Druckdraht als Mittel zur Beurteilung der hämodynamischen Relevanz	11
I.4. Zielsetzung und Fragestellung	12
II. Methodik	13
II.1. Patienten	13
II.1.1. Einschlußkriterien	13
II.1.2. Ausschlußkriterien	13
II.1.3. Risikofaktoren	14
II.1.3.1. Diabetes mellitus	14
II.1.3.2. Arterielle Hypertonie	14
II.1.3.3. Hypercholesterinämie	14
II.1.3.4. Familiäre Disposition	14
II.1.3.5. Nikotinabusus	14
II.1.4. Medikamente, CK- und LDH-Werte	14
II.1.5. Angina Status	15
II.2. Studienprotokoll	16
II.3. Grundlagen und technische Voraussetzungen	16
II.3.1. Stressechokardiographie	16
II.3.1.1. Apparative Technik	16
II.3.1.2. Medikamente	17
II.3.1.2.1. Dobutamin	17
II.3.1.2.2. Kontrastmittel	17
II.3.1.3. Belastungsprotokoll	18
II.3.1.5. Wandbewegungsanalyse	20
II.3.2. Myokardszintigraphie	24
II.3.2.1. Apparative Voraussetzungen und verwendete Materialien	24
II.3.2.1.1. Medikamente	24
II.3.2.1.2. Apparative Voraussetzungen	24
II.3.2.2. Praktische Durchführung und Untersuchungsprotokoll	24
II.3.2.3. Auswertung	25
II.3.4. Koronarangiographie, Lävokardiographie	26
II.3.4.1. Apparative Voraussetzungen und verwendete Materialien	26
II.3.4.2. Durchführung	26
II.3.4.2.1. Selektive Koronarangiographie	26
II.3.4.3. Qualitative und semiquantitative angiographische Bildauswertung	27
II.3.3. Intrakoronare Druckdrahtmessung	29
II.3.3.1. Grundlagen; Parameter der intrakoronaren Druckdrahtmessung	29
II.3.3.1.1. Myokardiale Fraktionierte Flußreserve (FFR)	29
II.3.3.2. Gerät und verwendete Materialien	31
II.3.3.2.1. Katheter: Führungskatheter mit Mikromanometerspitze	31

II.3.3.2.2.	Adenosin als vasodilatierendes Agens	31
II.3.3.3.	Untersuchungsablauf	32
II.3.3.4.	Auswertung	33
II. 4.	Statistik	33
III. Ergebnisse		34
III.1.	Patientencharakteristika	34
III.2.	Laborwerte	36
III.3.	Dobutamin-Stressechokardiographie	36
III.3.1.	Terminierungsgründe	36
III.3.2.	Beurteilbarkeit/Bildqualität	36
III.3.3.	Hämodynamik	36
III.3.4.	Wandbewegungsstörungen	37
III.4.	Myokardszintigraphie	38
III.4.1.	Ischämisch bedingte Perfusionsstörungen	38
III.5.	Sensitivität und Spezifität der nicht-invasiven Untersuchungsmethoden	38
III.5.1.	Gesamtsensitivität und –spezifität bei FFR 0,75	39
III.5.	Dobutamin-Stressechokardiographie	39
III.5.1.2.	Myokardszintigraphie	39
III.5.2.	Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von der Anzahl der betroffenen Gefäße (1,2,3)	39
III.5.2.1.	Dobutamin-Stressechokardiographie	39
III.5.2.2.	Myokardszintigraphie	40
III.5.3.	Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von vorausgegangenem Infarkt allgemein und in der Zielregion	40
III.5.3.1.	Dobutamin-Stressechokardiographie	40
III.5.3.2.	Myokardszintigraphie	41
III.5.4.	Sensitivität und Spezifität bei arterieller Hypertonie	41
III.5.4.1.	Dobutamin-Stressechokardiographie	41
III.5.4.2.	Myokardszintigraphie	41
III.5.5.	Sensitivität und Spezifität bei Diabetes	42
III.5.5.1.	Dobutamin-Stressechokardiographie	42
III.5.5.2.	Myokardszintigraphie	42
III.5.6.	Sensitivität und Spezifität von Stressechokardiographie und/oder Myokardszintigraphie	42
III.5.7.	Sensitivität und Spezifität der Dobutamin-Stressechokardiographie und der Myokardszintigraphie für verschiedene Werte der FFR	43
III.6.	Koronarangiographie	44
III.6.1.	Qualitative Beurteilung	44
III.6.2.	Semiquantitative Analyse	44
III.7.	Intrakoronare Druckdrahtmessung	45
III.7.1.	Patienten	45
III.7.2.	Parameter der intrakoronaren Druckmessung	45
III.8.	Korrelation der einzelnen Untersuchungsmethoden	45
III.8.1.	Korrelation zwischen Koronarangiographie und FFR	45
III.8.2.	Übereinstimmung zwischen FFR und Ergebnissen der Dobutamin-Stressechokardiographie und Myokardszintigraphie	46

IV. Diskussion	47
IV.1. Studienpopulation	47
IV.2. Dobutamin-Streßechokardiographie	47
IV.2.1. Sicherheit und Durchführbarkeit der Dobutamin-Stressechokardiographie	47
IV.2.2. Beurteilbarkeit/Bildqualität	48
IV.2.3. Diagnostische Wertigkeit von Dobutamin-Stressechokardiographie und Mykardszintigraphie	50
IV.2.3.1. Vergleich von früheren Publikationen mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie	50
IV.2.3.1.1. Dobutamin-Stressechokardiographie	51
IV.2.3.1.2. Mykardszintigraphie	53
IV.2.3.2. Dobutamin-Streßechokardiographie und Mykardszintigraphie im Vergleich	55
IV.3. Koronarangiographie	58
IV.4. Intrakoronare Druckdrahtmessung	58
IV.4.1. Patienten	58
IV.4.3. Übereinstimmung der einzelnen Untersuchungsmethoden bei verschiedenen Grenzwerten der FFR	59
V. Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Arbeit	61
VI. Literatur	63
VII. Abkürzungsverzeichnis	74
VIII. Danksagung	74
IX. Lebenslauf	76

I. Einleitung

1.1. Die Bedeutung der koronaren Herzkrankheit in den

Industrienationen

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist in den westlichen Industrieländern die häufigste Todesursache mit einer Prävalenz von bis zu 20 % der Männer im mittleren Lebensalter. Statistiken des Statistischen Bundesamtes ergaben für die koronare Herzerkrankung eine Mortalität von 78 pro 100.000 im Jahre 1999. Den aktuellen Daten des Statistischen Bundesamtes zufolge starben im Jahre 1999 70.149 Menschen an den Folgen eines akuten und 6.812 an den Folgen des rezidivierenden Myokardinfarktes [Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4, Todesursachen in Deutschland. Metzler-Poeschel, 1996]. Als diagnostische Methoden für die Erkennung der KHK stehen sowohl nicht invasive als auch invasive Untersuchungen zur Verfügung. Nichtinvasive Ischämiediagnostik kann unter anderem mittels Belastungselektrokardiographie, Dobutamin-Stressechokardiographie oder Myokardszintigraphie durchgeführt werden. Zu den invasiven Methoden gehört die Koronarangiographie.

Die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) stellt eine wichtige invasive Therapieform der koronaren Herzerkrankung dar. Neuere Untersuchungen haben jedoch ergeben, daß bis zu 40% dieser Interventionen möglicherweise nicht sicher indiziert waren [Topol et al. 1993; Kern et al. 1995]. Mögliche Ursachen hierfür können fehlende oder falsch eingeschätzte klinische Symptomatik (die betroffene Stenose verursacht nicht die Symptomatik) oder unzureichende Sensitivität und Spezifität der Untersuchungsmethoden sein [Topol et al. 1993; Kern et al. 1995].

1.2. Nicht invasive Untersuchungsmethoden

I.2.1. Stressechokardiographie

Ende der 70er Jahre verwendeten Wann und Mitarbeiter [Wann et al. 1979] erstmals die zweidimensionale Echokardiographie zur Beurteilung des linksventrikulären Kontraktionsverhaltens unter Belastung. Mangelndes räumliches Auflösungsvermögen und die Tatsache, daß Ruhe- und Belastungsaufnahmen nicht direkt verglichen werden konnten, erschwerten damals jedoch die Beurteilung der Bilder. Dies ließ die Anwendung der Stressechokardiographie im klinischen Alltag problematisch erscheinen. Entscheidend für

eine weit verbreitete Anwendung der Belastungsechokardiographie war die Verbesserung der Bildqualität der Echokardiographiegeräte und die Möglichkeit der digitalen Abspeicherung echokardiographischer Aufnahmen. Dies ermöglichte die Darstellung der Bilder im Cine-Loop-Format (Endlosschleife), wodurch Ruhe- und Belastungsaufnahmen verglichen werden konnten. Heute ist die Stressechokardiographie eine weitverbreitete Methode zur Erkennung und Risikoeinschätzung der koronaren Herzkrankheit [Berthe et al. 1986; Sawada et al. 1991; Cohen et al. 1991; Mazeika et al. 1992; Marwick et al. 1993].

Das Prinzip der Stressechokardiographie beruht auf der belastungsinduzierten Zunahme der myokardialen Kontraktilität, der Herzfrequenz und der linksventrikulären Wandspannung. Unter Belastung steigt der myokardiale Sauerstoffverbrauch und bewirkt beim gesunden Patienten eine vermehrte Koronarperfusion mit verstärkter homogener Kontraktion [L'Abbate 1991]. Bei Vorliegen einer hämodynamisch relevanten Koronarstenose wird der myokardiale Blutfluß unzureichend gesteigert, wodurch eine Ischämieaktion ausgelöst wird [Tyberg et al. 1970; Carlson et al. 1988; Heusch et al. 1993], die echokardiographisch dargestellt werden kann [Marcovitz et al. 1991]. Erkennbar sind dann eine Hypo-, A-, oder Dyskinesie (verminderte, keine oder veränderte Beweglichkeit) der betroffenen myokardialen Wandabschnitte. Somit können durch die Stressechokardiographie schon die frühesten Veränderungen der Ischämiekaskade festgehalten werden: nach Beginn der Myokardischämie treten innerhalb der ersten 20 Sekunden regionale diastolische linksventrikuläre Funktionsstörungen auf. Wenige Sekunden danach beginnt die Störung der systolischen linksventrikulären Funktion. Erst nach 25-35 Sekunden werden ST-Streckenveränderungen im Oberflächen-EKG sichtbar. Angina pectoris tritt erst am Ende der Kaskade auf [Hauser et al. 1985].

Neben der körperlichen Belastung durch Ergometer oder Laufband ist die pharmakologische Belastung mit Dipyridamol oder Dobutamin gebräuchlich [Previtali et al. 1993; van Ruge et al. 1992]. In der vorliegenden Studie wurde die pharmakologische Belastung mit Dobutamin angewandt.

Dobutamin erhöht den myokardialen Sauerstoffverbrauch durch positiv-inotrope und – chronotope Effekte. Bei Vorliegen einer Ischämie kommt es zu einem Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und –bedarf [van Ruge et al. 1992]. So kann Dobutamin eine dynamische Belastung simulieren, jedoch ist der Anstieg der Herzfrequenz unter der Belastung mit Dobutamin geringer als unter dynamischer Belastung [Kisacik et al. 1996].

Dobutamin löst im Vergleich zu Dipyridamol ausgeprägtere Inhomogenitäten in der myokardialen Durchblutung und dadurch eher ischämisch bedingte regionale Wandbewegungsstörungen aus [Fung et al.1987], was vorteilhaft erscheint für die Beurteilung des myokardialen Kontraktionsverhaltens.

Unter der Belastung mit Dobutamin treten bei 10-25% aller Patienten nichtkardiale Nebenwirkungen wie Palpitation, Schwindel, Übelkeit, Tremor und motorische Unruhe auf [Zahn et al. 1996; Mertes et al. 1993]. Ein Abfall des systolischen Blutdrucks um ≥ 10 mmHg wird bei ca. 40 % aller Untersuchungen beobachtet, während ein Blutdruckabfall von ≥ 20 mmHg bei etwa 20 % aller Untersuchungen auftritt [Marcovitz et al. 1993; Rosamund et al. 1992].

Gegenüber anderen Untersuchungsmethoden, die zur Beurteilung einer KHK herangezogen werden, hat die Stressechokardiographie viele Vorteile. Zum einen handelt es sich um eine nichtinvasive Methode ohne Strahlenbelastung. Die Investitions- und Betriebskosten sind relativ gering. Darüberhinaus sind die Ergebnisse schnell verfügbar und die Untersuchung beliebig oft wiederholbar.

Von Nachteil ist die subjektive Beurteilung nach qualitativen Kriterien. Die Untersuchung ist stark abhängig von dem Training und der Erfahrung des Untersuchers. Selbst bei geübten Untersuchern muß in Einzelfällen mit einer signifikanten Variabilität der Beurteilung stressechokardiographischer Befunde gerechnet werden [Bjornstad et al. 1996; Hoffmann et al. 1996].

I.2.2. Myokardszintigraphie

Mitte der 70er Jahre wurde die Myokardszintigraphie als nicht-invasive Methode zur Beurteilung der hämodynamischen Wirkung von Koronarstenosen eingeführt. Nach der intravenösen Gabe eines Radiopharmakons werden mit einer Gammakamera Aufnahmen in Ruhe und unter Belastung gemacht. Die Myokardszintigraphie ermöglicht das Erkennen von regionalen Unterschieden der Myokardperfusion. Diese Methode erwies sich als sehr sensitiv bei der Erkennung, Ausdehnung und Lokalisation der koronaren Herzkrankheit [Detrano et al.1988]. Es können reversible von irreversiblen ischämischen Arealen unterschieden werden. Nachteile sind hohe Kosten, der apparative Aufwand und die Strahlenbelastung.

I.3. Invasive Untersuchungsmethoden

I.3.1. Koronarangiographie: Beurteilung der Morphologie

Seit ihrer Einführung gegen Ende der 50er Jahre gilt die Koronarangiographie als diagnostischer Goldstandard zur Erkennung von Koronararterienstenosen [Sones et al.1962; Judkins.1967]. Das Verfahren beruht auf der Injektion von röntgendichtem Kontrastmittel in die Koronararterien. Das erhaltene "Luminogramm" ermöglicht es dem Untersucher, Diameterveränderungen im Gefäßverlauf der herzversorgenden epikardialen Arterien relativ einfach zu erkennen. In Verbindung mit der Möglichkeit mittels der "Laevokardiographie" den linken Ventrikel darzustellen und linksventrikuläre Drucke zu messen, bietet diese Methode eine große Breite an diagnostisch wertvollen Informationen. Durch die Einführung der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTCA) vor nahezu zwei Jahrzehnten [Gruntzig et al. 1979] und der intrakoronaren Stent-Implantation [Erbel et al. 1989, Schömig et al. 1993] gewann die Koronarangiographie zusätzlich an therapeutischen Nutzen.

Wie schon erwähnt, führte die große Anzahl an Prozeduren in den letzten Jahren zu hohen Kosten. Ein weiterer Nachteil der PTCA ist die hohe Inzidenz von Restenosen [Gruntzig et al. 1987; Serruys et al. 1988]. Obwohl die Restenoserate durch das Einsetzen eines Stents (koronare Gefäßstütze) vermindert werden konnte, bleibt ein Restrisiko für einige Patienten vorhanden (22% Restenosen nach Stentimplantation gegenüber 32% Restenosen nach PTCA) [Serruys et al. 1994; Fischman et al. 1994; Serruys et al. 1998]. Daher ist es wichtig herauszufinden, welche Patienten von einer Intervention profitieren würden und welche nicht. Sowohl die quantitative als auch die qualitative Angiographie haben sich hierbei als unzureichend erwiesen [Rensing et al. 1993; Strauss et al. 1994].

Die eingeschränkte Beurteilbarkeit einer Koronarstenose ist eine weitere Limitation der Koronarangiographie. In einigen Studien wurde von Unterschieden zwischen dem angiographisch festgehaltenen Stenosegrad und post-mortem Messungen berichtet [Grondin et al. 1974; Arnett et al. 1979; Isner et al. 1976]. So werden in der Angiographie Stenosen mittleren Grades systematisch unterschätzt und hochgradige Stenosen überschätzt. Zusätzlich wurde in einigen Studien von einer großen Inter- und Intraobserver Variabilität berichtet [Beauman et al.1990; De Rouen et al. 1977; Zir et al. 1976]. Dies konnte verbessert werden durch die Einführung der quantitativen Analyse des Koronarangiogramms [Brown et al. 1977; Gould et al. 1982; Reiber et al.1985] .

Von Nachteil ist jedoch sowohl bei der qualitativen wie auch der quantitativen Koronarangiographie, daß sie zwar eine Beschreibung des morphologischen Zustandes des koronarvaskulären Systems ermöglichen, jedoch keine unmittelbare Aussage über die physiologischen Konsequenzen einer Stenose geben können [Iskandrian 1991]. Darüberhinaus berücksichtigt die Koronarangiographie den Beitrag von Blutfluß in den Kollateralen nicht. Es stellt sich die Frage, ob eine gegebene epikardiale Stenose flußlimitierend und damit auch verantwortlich für die Beschwerden des Patienten sein kann. Aufgrund dieser Limitationen ergab sich die Forderung, nach Untersuchungsmethoden zu suchen, die die funktionellen Auswirkungen einer Koronarstenose erfassen.

I.3.2. Die Druckdrahtmessung als Mittel zur Beurteilung der hämodynamischen Wirksamkeit

Die Druckdrahtmessung schien schon in den Anfangszeiten der perkutanen transluminalen Koronarangiographie (PTCA) eine vielversprechende Methode zu sein, um die hämodynamische Relevanz von mittelgradigen Koronarstenosen zu beurteilen und damit den Informationsgewinn der Koronarangiographie zu erweitern. Aufgrund technischer Mängel erschienen solche Messungen jedoch als ungenau und von begrenztem prognostischen Wert. Mit der Entwicklung von Führungsdrähten, die intrakoronare Drucke messen können, Anfang der 90er Jahre, konnten diese Probleme überwunden werden. In den folgenden fünf Jahren wurde das Konzept der fraktionierten Flußreserve (FFR) Schritt für Schritt in Tierversuchen und auch am Menschen validiert [De Bruyne B et al. 1993, 1994, 1996; Pijls et al. 1993, 1995, 1995, 1996; van de Voort et al. 1996].

Die fraktionierte Flußreserve ist definiert als das Verhältnis zwischen mittlerem poststenotischen zu mittlerem aortalen Blutdruck unter Hyperämie. Sie repräsentiert also den Anteil des normalen Blutflusses, der trotz der Stenose noch aufrecht erhalten werden kann. Bei Druckgleichheit zwischen Aorta und dem Messpunkt in der Koronararterie kann der Zahlenwert maximal 1,0 betragen [Pijls et al. 1995]. Dagegen konnte gezeigt werden, daß FFR-Werte $< 0,75$ eine hämodynamisch wirksame Stenose anzeigen [Pijls et al. 1996]. Der Schweregrad einer Koronarstenose wird durch die Koronarangiographie nur morphologisch anhand der Durchmesserreduktion qualitativ und quantitativ bewertet. Durch die Einführung der druckdrahtgesteuerten Messung der FFR ist es zusätzlich möglich geworden, die hämodynamische Relevanz der Läsionen zu beurteilen.

Von Vorteil ist, daß die FFR unabhängig von Veränderungen des systemischen Blutdrucks, der Herzfrequenz und des myokardialen Blutflusses ist [Pijls et al. 1993; De Bruyne et al. 1994]. Es konnte gezeigt werden, daß Patienten mit symptomatischer und angiographisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit und einer FFR $>0,75$, bei denen von einer initial geplanten Intervention abgesehen wurde, in einem Beobachtungszeitraum von 10 Monaten keine Erhöhung der Rate an unerwünschten kardialen Ereignissen im Vergleich zur Kontrollgruppe aufwiesen [Chamuleau et al. 2002; Pijls et al. 1995].

Von Nachteil ist, daß die Beurteilbarkeit des Schweregrades einer Stenose durch die Bestimmung der FFR eingeschränkt wird durch die Anwesenheit von mikrovaskulären Veränderungen, diffuse Atherosklerose und linksventrikuläre Hypertrophie [Pijls et al. 1993, De Bruyne et al. 1994]. Diese Faktoren behindern die Zunahme des Blutflusses nach pharmakologischer Vasodilatation. Der dadurch bedingte verminderte Druckgradient kann dazu führen, daß der Schweregrad der Stenose unterschätzt wird.

1.4. Zielsetzung und Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Dobutamin-Stressechokardiographie und die Myokardszintigraphie als nicht-invasive Methoden bei der Diagnostik von intermediären Koronarstenosen zu beurteilen und mit den Ergebnissen der Druckdrahtmessung zu vergleichen. Darüberhinaus sollte der FFR-Wert von 0,75 als Grenzwert für hämodynamisch relevante Stenosen validiert werden.

Dabei lagen die Schwerpunkte auf folgenden Fragen:

- Wie hoch ist die diagnostische Wertigkeit beider Methoden?
- Wie sensitiv sind beide Untersuchungstechniken in der Detektion individueller Koronararterienstenosen?
- Lassen sich Sensitivität und/oder Spezifität durch einen unterschiedlichen Grenzwert optimieren?
- Wie korrelieren die Methoden untereinander?

II. Methodik

II.1. Patienten

Die Studiengruppe bestand aus 48 symptomatischen Patienten (19 Frauen, 29 Männer), die sich zwischen 1998 und 2001 zur diagnostischen Herzkatheteruntersuchung in der Medizinischen Klinik der Universität München vorgestellt hatten und bei denen eine mittelgradige Koronarstenose in der konventionellen Angiographie festgestellt worden war. Bei allen Patienten war eine weiterführende Diagnostik zur Klärung der hämodynamischen Relevanz der Koronarstenose indiziert.

II.1.1. Einschlusskriterien

Als Voraussetzung für die Auswahl der Patienten galt das Vorliegen einer koronaren Ein-, Zwei- oder Dreifäßerkrankung mit einer angiographisch faßbaren Zielläsion, die eine 50-75% Diameterstenose ausmacht.

Die Durchführung einer Druckdrahtmessung im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung mußte technisch einwandfrei möglich sein.

Es sollte keine Intervention an den übrigen Herzkranzarterien geplant sein.

Außerdem durfte zum Zeitpunkt der Untersuchung keine bekannte Erkrankung vorliegen, die die Beobachtungszeit limitieren würde.

Es musste von jedem Patienten das schriftliche Einverständnis für die geplanten Untersuchungen vorliegen.

II.1.2. Ausschlußkriterien

Als Ausschlußkriterien galten äußerst schlechte echokardiographische Darstellbarkeit, so daß bei verwendeter Technik eine ausreichende Beurteilung der linksventrikulären Wandbewegung in Ruhe und unter Belastung nicht möglich war, eine Hauptstammstenose oder proximale Stenose der rechten Koronararterie (RKA) bei Rechtsversorgungstyp, mehrere höhergradige Stenosen in verschiedenen Gefäßen, die aller Wahrscheinlichkeit nach während der Dauer des Beobachtungszeitraumes symptomatisch werden konnten, die Unmöglichkeit der Nachverfolgung und herztransplantierte Patienten.

II.1.3. Risikofaktoren

Es wurden Alter und Geschlecht notiert.

Bei jedem Patienten wurden zum Zeitpunkt der Indexprozedur (siehe II. 2.) die folgenden Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung erhoben.

II.1.3.1. Diabetes mellitus

Bezüglich des Diabetes mellitus erfolgte eine Einteilung nach der Notwendigkeit und Art der Therapie in drei Gruppen: Patienten mit diätetischer, mit oraler antidiabetischer oder Insulinbedürftiger Therapie.

II.1.3.2. Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie galt als vorhanden, wenn bei einer 24 h-Stunden-Blutdruckmessung der systolische Blutdruck 140 mmHg und der diastolische Blutdruck 90 mmHg im Mittel überschritten wurde, bzw. wenn die Patienten bereits antihypertensiv behandelt wurden.

II.1.3.3. Hypercholesterinämie

Eine Hypercholesterinämie lag vor, wenn das Gesamtcholesterin den Wert 235 mg/dl bei wiederholten Messungen überschritt, bzw. eine cholesterinsenkende Therapie bereits eingeleitet worden war.

II.1.3.4. Familiäre Disposition

Von einer familiären Disposition wurde ausgegangen, wenn bei männlichen Familienmitgliedern im Alter unter 55 Jahren und bei weiblichen Familienmitgliedern im Alter von unter 65 Jahren ein Ereignis im Sinne einer koronaren Herzerkrankung auftraten.

II.1.3.5. Nikotinabusus

Der Nikotinabusus wurde eingeteilt in Nichtraucher, früherer Raucher (> 2 Jahre), leichter Raucher (< 1 Packung/ Tag), starker Raucher (> 1 Packung/Tag).

II.1.4. Medikamente, CK- und LDH-Werte

Es wurde die medikamentöse Therapie (β -Blocker, Nitrate, Kalziumantagonisten, bzw. Kombinationen von diesen drei Medikamenten) zum Zeitpunkt der Indexprozedur festgehalten sowie CK-, ggf. CK-MB- und LDH- Werte erhoben.

II.1.5. Angina Status

Der Angina Status wurde nach Tabelle 1 zum Zeitpunkt der Indexprozedur erhoben.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der stabilen Angina pectoris nach CCS (= Canadian Cardiovascular Society)

CCS-Klassifikation der Angina pectoris (CCS = Canadian Cardiovascular Society)	
Stadium 0	Stumme Ischämie
Stadium I	Keine Angina bei normaler körperlicher Belastung, Angina bei schwerer körperlicher Anstrengung
Stadium II	Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch Angina pectoris
Stadium III	Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch Angina pectoris
Stadium IV	Angina bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

Tabelle 2: Stadieneinteilung der instabilen Angina pectoris nach Braunwald

Klassifikation der instabilen Angina (nach Braunwald)			
	Klasse I	Klasse II	Klasse III
Klinik	Crescendo-Angina, neue Angina bei geringer Belastung, keine Ruheangina	Subakute Ruhe-A.p., Ruheschmerz im letzten Monat, aber nicht in den letzten 48 h.	Akute Ruhe-A.p., Ruheschmerz in den letzten 48 h.
A: extrakardiale Auslöser (z.B. Anämie)	IA	IIA	IIIA
B: keine auslösenden Ursachen	IB	IIB	IIIB
C: nach Infarkt (max. 2 Wochen)	IC	IIC	IIIC

II.2. Studienprotokoll

Zum Zeitpunkt der Indexprozedur mußte eine Druckdrahtmessung im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden. Es wurden Anginastatus, antianginöse Therapie und Risikoprofil der Patienten erhoben.

Zusätzlich wurde in zeitlich engem Zusammenhang ein Dobutamin-Stressechokardiogramm und eine Myokardszintigraphie durchgeführt.

II.3. Grundlagen und technische Voraussetzungen

II.3.1. Stressechokardiographie

II.3.1.1. Apparative Technik

Die stressechokardiographischen Untersuchungen wurden mit einem Echokardiographiegerät vom Typ Vingmed System V (Vingmed Sound, Horten, Norwegen) unter Verwendung der harmonischen Bildgebung und Nutzung eines 1,7/3,4 MHz phased-array Schallkopfes durchgeführt. Harmonische Bildgebung ist mittlerweile Standard in den meisten Echolaboren: die Verwendung eines relativ niedrigen Ultraschall-Frequenz-Pulses ermöglicht ein verbessertes Durchdringen des Gewebes durch die Schallwelle. Es entstehen eine verbesserte Bildqualität und weniger Artefakte [Ward et al. 2003]. Mittels integriertem EKG konnte eine herzyklussynchrone Triggerung durchgeführt werden.

Das Gerät ermöglicht die digitale Speicherung der gewonnenen Bildsequenzen und deren Gegenüberstellung im "Quad-screen"-Format, d.h. 4 Bildsequenzen können jeweils auf einem Bildschirm synchronisiert dargestellt werden. Der zeitliche Ablauf der Einzelbilder der unterschiedlichen Belastungsstufen wird synchronisiert, so daß die Bewegung aller Einzelsequenzen simultan erfolgt. Dadurch wird die vergleichende Beurteilung von linksventrikulärer Wandbewegung sowie Wanddickenzunahme in unterschiedlichen Schallkopfpositionen und unterschiedlichen Belastungsstufen erleichtert.

Diese zweidimensionalen Sequenzen einzelner Herzyklen wurden auf CD-ROM digital gespeichert. Zusätzlich wurden die Bilder auf einem Sony-SVO-9500MDP-Videorecorder auf S-VHS-Videokassetten aufgezeichnet.

Die Anlotung erfolgte in Standardebenen in Linksseitenlage. Als Belastungsverfahren wurde die pharmakologische Belastung mit Dobutamin eingesetzt.

Auf jeder Belastungsstufe wurden Blutdruck und 12-Kanal-EKG registriert und überwacht. Dobutamin wurde über ein Perfusorsystem über eine periphere Verweilkanüle verabreicht.

Das Vorhandensein des üblichen Notfallinstrumentariums (Notfallmedikamente, diverse i.V. Zugänge, Intubationsbesteck, Defibrillator) war ebenso wie die Anwesenheit einer zweiten, in der Notfallmedizin geschulten Person Voraussetzung für die Untersuchung.

II.3.1.2. Medikamente

II.3.1.2.1. Dobutamin

Für die pharmakologische Belastung wurde Dobutamin (Dobutamin Solvay® 250mg/50ml Infusionslösung) verwendet. Dobutamin ist ein N-p-Hydroxyphenyl-Isobutyl-Derivat des Dopamins. Es handelt sich um ein Sympathomimetikum, das dosisabhängig überwiegend durch Stimulation von β_1 -Rezeptoren wirkt. β_2 - und α - Rezeptoren werden nur gering stimuliert. Da die Stimulation von β_2 - und α - Rezeptoren gegensätzlich wirkt, ist der Nettoeffekt der Dobutaminwirkung auf das systemische Gefäßbett gering. Die überwiegende Stimulation von β_1 -Rezeptoren führt bereits in kleinen Dosen zu einer positiv inotropen Wirkung. Eine Frequenzsteigerung (positiv chronotrope Wirkung) und eine Dilatation der peripheren Arterien werden erst bei hohen Dobutamindosen ($> 20\mu\text{g/kg/min}$) beobachtet. Entscheidend für die Auslösung einer Ischämiereaktion ist die positiv chronotrope Wirkung. Da die Plasma-Halbwertszeit der Substanz bei 2 Minuten liegt, muß eine kontinuierliche intravenöse Zufuhr über ein Perfusorsystem erfolgen.

II.3.1.2.2. Kontrastmittel

Zur Verbesserung der Beurteilbarkeit von linksventrikulärer Endokardgrenze, segmentalem Kontraktionsverhalten, Herzminutenvolumen sowie der Ejektionsfraktion durch Kontrastverstärkung wurden die lungengängigen Ultraschallkontrastmittel Optison (Amersham Health, Princeton, NJ, USA) oder Sonovue (Bracco Diagnostics Inc., Princeton, NJ, USA) verwendet. Optison besteht aus Albumin Mikrosphären, die mit Octafluoropropangas gefüllt sind. Sie haben einen Durchmesser von 2,0-4,5 μm und bleiben stabil während der Lungenpassage. 0,5-1,0ml werden intravenös injiziert. Folgende Nebenwirkungen sind möglich: es können leichte Kopfschmerzen und Wärmegefühl während der Untersuchung auftreten. Bei Patienten, die eine allergische Disposition gegenüber Blut, Blutprodukten oder Albumin zeigen, sollte Optison nicht angewandt werden. Sonovue enthält 8 μl Schwefelhexafluorid Mikrobläschen pro ml Injektionslösung.

II.3.1.3. Belastungsprotokoll

Abbildung 1 zeigt die Belastungsuntersuchung in schematischer Darstellung.

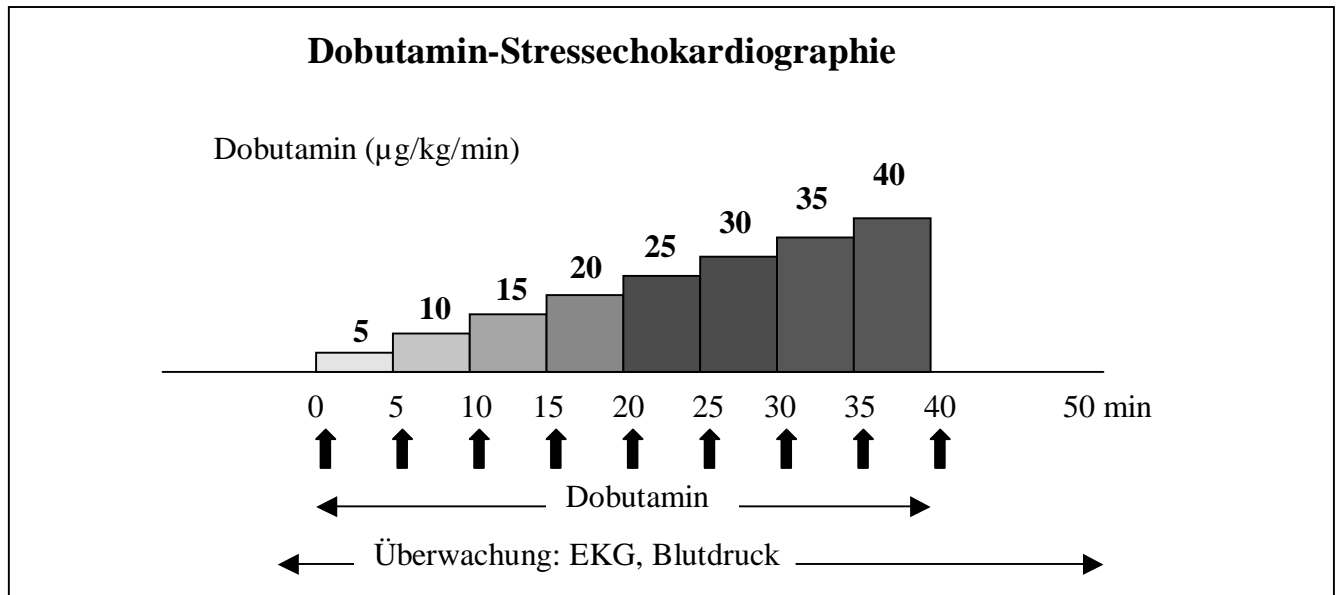


Abb. 1: Belastungsschema der Dobutamin-Stressechokardiographie

Vor Durchführung der Untersuchung mußten alle antianginösen Medikamente vorübergehend abgesetzt werden. Entsprechend der Halbwertszeit der Medikamente erfolgte die letzte Einnahme von β -Blockern 72 Stunden, Kalzium-Antagonisten 48 Stunden und von Nitraten 24 Stunden vor der Untersuchung.

Die Dobutamin-Stressechokardiographie wurde nach dem in Abbildung 1 skizzierten Untersuchungsschema durchgeführt. Dobutamin wurde kontinuierlich über ein Perfusorsystem intravenös in eine Cubitalvene des rechten Armes in aufsteigender Dosierung appliziert. Begonnen wurde mit einer Dosierung von $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Alle 3 min wurde die Dosis in Schritten von jeweils $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ erhöht bis entweder die Ausbelastungsfrequenz, die Maximaldosis von $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ oder ein anderes Abbruchkriterium erreicht waren. Die Ausbelastungsfrequenz wurde mit folgender Formel berechnet:

$$(220 - \text{Lebensalter}) \times 0,85$$

Die echokardiographischen Aufzeichnungen erfolgten grundsätzlich in den gleichen 5 Anlotungsebenen entsprechend der Empfehlung durch die American Society of Echokardiography [Schiller NB et al.]: der apikale 4-, 2- und 3- Kammerblick sowie die

parasternale Darstellung des linken Ventrikels in der langen und kurzen Achse. Damit wurde die Darstellung aller 16 Segmente gewährleistet.

Abbildung 2 zeigt eine schematische Darstellung der Schnittebenen.

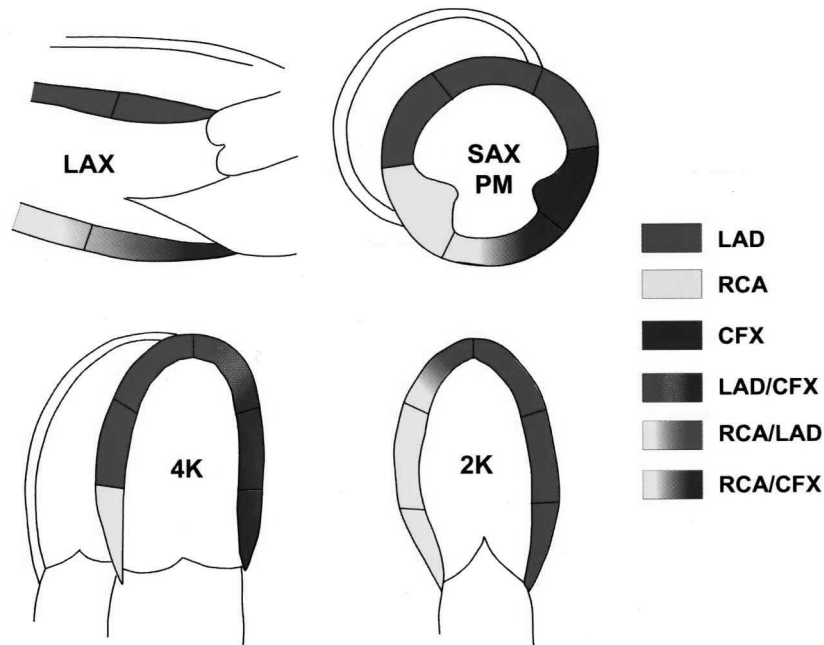


Abb. 2: Schematische Darstellung des 2- und 4-Kammerblicks sowie der parasternalen kurzen und langen Achse. LAD = left anterior descending artery (Ramus descendens anterior) , RCA = right coronary artery (Arteria coronaria dextra), CFX = circumflex artery (Ramus circumflexus); 4K = Vierkammerblick, 2K = Zweikammerblick, LAX = parasternale lange Achse, SAX PM = parasternale kurze Achse

Um eine vergleichende Gegenüberstellung der gewonnenen Aufnahmen in den verschiedenen Belastungsstufen zu ermöglichen, mußte auf identische Anlotungsebenen und identische Reihenfolge in Ruhe und unter Belastung geachtet werden. Darüberhinaus wurde je in Ruhe und unter maximaler Belastung Kontrastmittel injiziert und einzelne Herzzyklen aufgezeichnet, nachdem das Kontrastmittel den linken Ventrikel erreicht hatte.

Jeweils in Ruhe, 3 Minuten nach jeder Dobutamin-Dosissteigerung sowie 3 Minuten, 5 Minuten und 10 Minuten nach Belastung wurden das 12-Kanal-EKG aufgezeichnet und der Blutdruck kontrolliert.

Die Kriterien für einen Abbruch der Untersuchung wurden nach den AHA/ACC-guidelines definiert und sind in Tabelle 3 aufgeführt:

Tabelle 3: Abbruchkriterien:

1. Ausbelastung nach Herzfrequenz
2. Maximale Dobutamin-Dosis (40 μ g/kg/min)
3. Wandbewegungsstörungen
4. RR-Anstieg > 250/150 mmHg
5. Relevanter RR-Abfall > 20 mmHg
6. Herzfrequenz-Abfall/ kein weiterer Herzfrequenz-Anstieg
7. Rhythmusstörungen
8. Angina pectoris

II.3.1.5. Wandbewegungsanalyse

Die Auswertung der gespeicherten Bildsequenzen erfolgte durch zwei erfahrene Untersucher in Unkenntnis des angiographischen Befundes und der FFR.

Für die Analyse der regionalen linksventrikulären Funktion in Ruhe und unter Belastungsbedingungen wurde der linke Ventrikel nach der Konvention der "American Society of Echocardiography" in 16 Segmente unterteilt, die in Tabelle 4 beschrieben und ihrer Gefäßversorgung zugeordnet sind.

Abbildung 3 zeigt die Segmente in einzelnen Schnittebenen von apikal bis basal in einer Ebene (sog. Bull's eye).

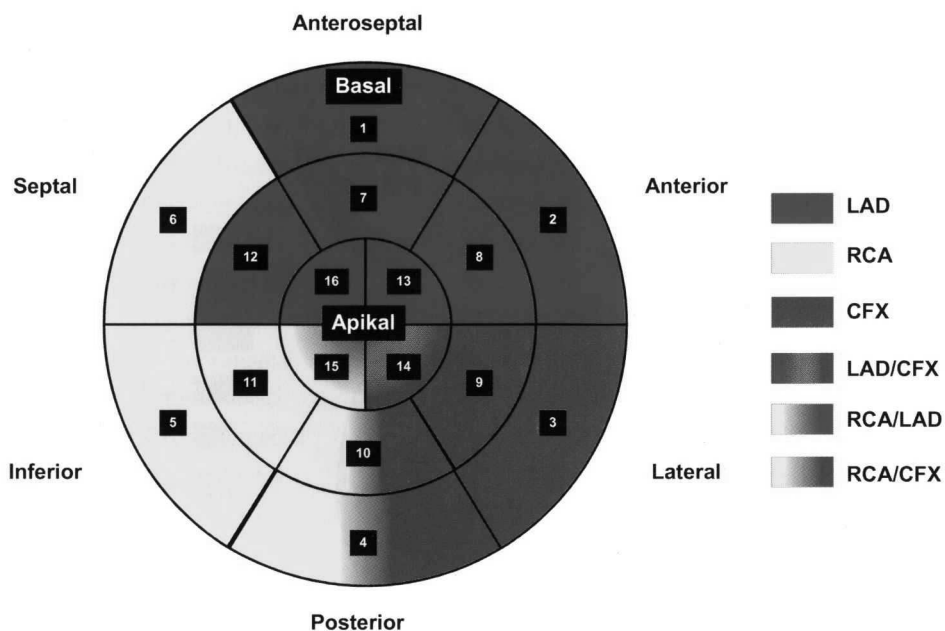


Abb. 3: “Bull’s eye” zur Darstellung der 16 Segmente. LAD = left anterior descending artery (Ramus descendens anterior) , RCA = right coronary artery (Arteria coronaria dextra), CFX = circumflex artery (Ramus circumflexus)

Mit Hilfe der sogenannten Quad-Screen-Darstellung (vier unterschiedliche Bildsequenzen werden auf einem Computermonitor gleichzeitig dargestellt) wurden nun die Aufnahmen in Ruhe, submaximaler Belastung, maximaler Belastung und nach der Erholungsphase gegenübergestellt. Als qualitative Analyse der linksventrikulären Kinetik erfolgte die visuelle Beurteilung der regionalen Wandbewegung. Eine Ischämiereaktion stellt sich durch eine Kombination von reduzierter systolischer Wandbewegung und reduzierter systolischer Wanddickenzunahme dar. Als Normalreaktion kann eine gleichmäßige Hyperkinesie aller Wandabschnitte unter Belastungsbedingungen gewertet werden.

Für die qualitative Beurteilung wurden folgende Begriffe verwendet:

- Normokinesie:** normales Kontraktionsverhalten eines Wandsegments
- Hypokinesie:** reduzierte Wandbewegung und/oder reduzierte systolische Wanddickenzunahme eines Segments (endokardiale Einwärtsbewegung < 5 mm)
- Akinesie:** fehlende Wandbewegung und fehlende systolische Wanddickenzunahme eines Segments (endokardiale Einwärtsbewegung < 2 mm)
- Dyskinesie:** Systolische Auswärtsbewegung und unveränderte oder abnehmende systolische Wanddicke im Vergleich zur Ventrikeldiastole

Jedem Wandsegment wurde ein Zahlenwert gemäß folgendem Schema zugeordnet:

Normokinesie = 1, Hypokinesie = 2, Akinesie = 3, Dyskinesie = 4, nicht beurteilbar = 9.

Als pathologisch galten die Segmente, die in submaximaler und/oder maximaler Belastung einen Zahlenwert erreichten, der größer als der in Ruhe war mit Ausnahme von nicht beurteilbaren Segmenten. Darüberhinaus wurde die Beurteilbarkeit eingeteilt in 1 = gut, 2 = mäßig, 3 = schlecht, 4 = sehr schlecht.

Tabelle 4: Segmentierung des linken Ventrikels nach der Konvention der American Society of Echocardiography und Zuordnung der Segmente zu den versorgenden Koronargefäßen.

Segmentnummer	Segmentname	Gefäßversorgung
1	Anterioseptal basal	LAD
2	Anterior basal	LAD
3	Lateral basal	CFX
4	Posterior basal	CFX, RCA
5	Inferior basal	RCA
6	Septum basal	RCA
7	Anteroseptal medial	LAD
8	Anterior medial	LAD
9	Lateral medial	CFX
10	Posterior medial	CFX, RCA
12	Septum medial	LAD
13	Anterior apikal	LAD
14	Lateral apikal	LAD, CFX
15	Inferior apikal	RCA, LAD
16	Septum apikal	LAD

LAD = Left anterior descending (Ramus interventricularis anterior), CFX = Circumflex artery (Ramus circumflexus), RCA = Right coronary artery (Arteria coronaria dextra)

II.3.2. Myokardszintigraphie

II.3.2.1. Apparative Voraussetzungen und verwendete Materialien

II.3.2.1.1. Medikamente

Als Radiopharmakon wurde Tc-99m-Metoxy-Isopropyl-Isonitril (99m Tc-MIBI) verwendet. 99m Tc-MIBI ist eine lipophile Substanz mit einer physikalischen Halbwertszeit von 6 Stunden. Nachteil dieses Pharmakons ist seine dominante Anreicherung im Gastrointestinalbereich. Die Ausscheidung erfolgt über die Galle.

Die Berechnung der zu applizierenden Belastungs- und Ruheaktivität des 99m Tc-MIBI erfolgte gewichtsabhängig (Belastung: 4 MBq / kg Körpergewicht (KG); Ruhe: 10 MBq / kg KG).

II.3.2.1.2. Apparative Voraussetzungen

Zur Darstellung der myokardialen Radioaktivität wurde ein SPECT-Kamerasystem (Gammakamera) bestehend aus drei Kameraköpfen (Picker Prism 3000 XP 3-Kopf-Kamera in SPECT-Technik; 360° Kreisbogen) verwendet. Die für die dreidimensionale Rekonstruktion notwendigen Basisaufnahmen wurden schrittweise aufgezeichnet (120 Projektionen in Winkelabständen von 3°). Simultan wurden Transmissionsmessungen (Gd153-Linien) durchgeführt. Die Aquisitionszeit für jede einzelne Detektorposition betrug 10 sec. Als Kollimator diente ein Low-Energy-Cardio-Fan-Kollimator.

II.3.2.2. Praktische Durchführung und Untersuchungsprotokoll

Vor Untersuchungsbeginn wurden die Patienten sowohl über Ziel und Ablauf, als auch über mögliche Komplikationen und Risiken der Untersuchungsmethode aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Myokard-Perfusions-Szintigraphie wurde als 1-Tagesprotokoll durchgeführt. Zunächst erfolgten die Belastungs- und anschließend die Ruheaufnahmen. Die Patienten mußten nüchtern sein, β -Blocker wurden mindestens 48h vor Durchführung der Belastung abgesetzt. Die Belastungsaufnahmen wurden im Anschluß an die Dobutamin-Stressechokardiographie (Belastungsschema: II.3.1.3.) gemacht: bei Erreichen der geforderten Endpunkte (Abbruchkriterien: II.3.1.3., Tabelle 3) erfolgte die Injektion des Radiopharmazeutikums 99m Tc-MIBI als Bolus mit 20ml Kochsalzlösung.

Zwischen jeder Injektion und der zugehörigen SPECT (unter Belastungs- und Ruhebedingungen) wurden die Patienten angehalten, eine fettreiche Mahlzeit zu sich zu nehmen, um die Entleerung des biliodigestiven Systems zu beschleunigen und damit Bildartefakte, hervorgerufen durch intestinale Aktivitätsanreicherung, zu vermeiden. Die Belastungsaufnahmen erfolgten ca. 60 min nach Injektion nach bequemer Lagerung des Patienten. Die Ruheinjektion erfolgte mindestens 60 min nach den Belastungsaufnahmen. Zur Vermeidung von prolongierten Ischämien wurde allen Patienten bei einem arteriellen Blutdruck $> 120/80$ 10 min vor der Ruheinjektion 1 Kps. Nitrolingual verabreicht. Die Ruheaufnahmen erfolgten wiederum ca. 60 min nach Injektion.

II.3.2.3. Auswertung

Zur Bildbearbeitung wurden die Rohdaten der einzelnen Kameraköpfe aufaddiert und iterativ rekonstruiert. Der transversal rekonstruierte Rohdatensatz wurde nach dem Einsatz eines Post-Filters (Low-Pass, Cut-Off: 0,26) und eines Off-Center Zooms (64x64 Matrix) in transversal-oblique, sagittale und coronare Schnitte reformatiert. Anschließend wurden die Bildserien aus Belastung und Ruhe trunciert und auf ihr jeweiliges myokardiales Aktivitätsmaximum normiert. Gleiche Schichten der verschiedenen Schnittebenen wurden getrennt nach Belastungs- und Ruheuntersuchung zur Auswertung auf Filme ausgedruckt.

Eine signifikante Koronarstenose führt zu einer regional verminderten Aufnahme des Radiopharmazeutikums im entsprechenden poststenotischen Versorgungsgebiet. Ist das regionale Aktivitätsdefizit nach Injektion des Radiopharmazeutikums unter Belastung ausgeprägter als nach Injektion in Ruhe, so kann davon ausgegangen werden, daß es sich um ein Myokardareal mit belastungsinduzierter Ischämie handelt. Bleibt das Aktivitätsdefizit unter Belastungs- und Ruhebedingungen gleich, so handelt es sich um eine Narbe. [AWMF: Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin]

Als pathologisch galten Myokardareale mit unter Belastung neu aufgetretenen oder zunehmenden Aktivitätsdefiziten. In die Datenerhebung ging ein, ob die pathologischen Areale im Versorgungsgebiet des Zielgefäßes (das Gefäß, in dem auch die Druckdrahtmessungen durchgeführt wurden) lagen. Weiterhin wurde festgehalten, ob es sich um eine Narbe oder Narbe mit Randischämie handelte.

II.3.4. Koronarangiographie, Lävokardiographie

II.3.4.1. Apparative Voraussetzungen und verwendete Materialien

Für die Sondierung des Ostiums und der rechten und linken Koronararterie wurden 7 F Koronarkatheter (JR 4/ JL 4 Cordis, Haan) verwandt. Mit Hilfe eines 7 F Pigtail-Katheters (Cordis, Haan, Deutschland) und nachfolgender automatischen Injektion (LF- Angiomat 3000, Liebel-Flarsheim, Cincinnati, Ohio, USA) von Röntgenkontrastmittel, erfolgte die Darstellung des linken Ventrikels. Als Röntgenkontrastmittel wurde sowohl für die Koronarangiographie als auch für die Ventrikulographie Iopromid (Ultravist 370, Schering AG, Berlin) benutzt. Für die Auswertung der Ejektionsfraktion stand ein digitales Auswertungssystem zur Verfügung (DCI-SX Vers. 4.1, Philips, Eindhoven, Holland). Zur Durchführung der Koronarangiographie und Lävokardiographie wurde eine digitale biplane Röntgenanlage vom Typ Polydiagnost C LARC (Philips, Eindhoven, Holland) verwandt.

II.3.4.2. Durchführung

II.3.4.2.1. Selektive Koronarangiographie

Nach steriler Abdeckung und lokaler Infiltrationsanästhesie der Leistenregion mit 1% Xylokainlösung wurde in der von Seldinger/Judkins [Judkins 1967] beschriebenen Technik die Femoralarterie punktiert und eine 6F-Schleuse eingebracht. Um möglichen thromboembolischen Komplikationen vorzubeugen, erfolgte die intravenöse Applikation von durchschnittlich 5000 IE Heparin. Alle angeschlossenen Systeme wurden sorgfältig entlüftet. Blutdruck und EKG wurden ständig überwacht. Unter Durchleuchtungskontrolle wurde dann ein rechter / linker Koronarkatheter zum Ostium der Koronararterien vorgeschoben. Die maximale Weitstellung der Gefäße erfolgte durch intrakoronare Applikation von 0,25mg Nitroglyzerin. Zur Darstellung der Gefäße wurde über den Katheter im Durchschnitt jeweils 7-12 ml Röntgenkontrastmittel manuell als Bolus injiziert. Durch multiple, standardisierte Angulationen und Rotationen der zwei Durchleuchtungsebenen rechts anterior oblique (RAO) und links anterior oblique (LAO) wurde versucht, eine verkürzungs- und überlagerungsfreie Darstellung der betreffenden Koronarsegmente zu erzielen. Die so erhaltenen über mehrere Herzzyklen andauernden Angiographiesequenzen wurden sowohl konventionell auf 35 mm Cineangiofilm als auch digital mit 12,5 Bildern pro Sekunde gespeichert.

II.3.4.3. Qualitative und semiquantitative angiographische Bildauswertung

Die angiographische Bildauswertung fand geblendet und ohne Kenntnis der Vorbefunde statt.

Nach sorgfältiger Durchsicht der Cineangiosequenzen erfolgte die qualitative Analyse.

Um die Lokalisation der Stenose detaillierter zu beschreiben, wurden die epikardialen Abschnitte des Koronarsystems nach einem etablierten Schema [Galbraith et al.1978] in 15 Segmente anhand anatomischer Orientierungspunkte unterteilt, die in Abbildung 4 dargestellt sind.

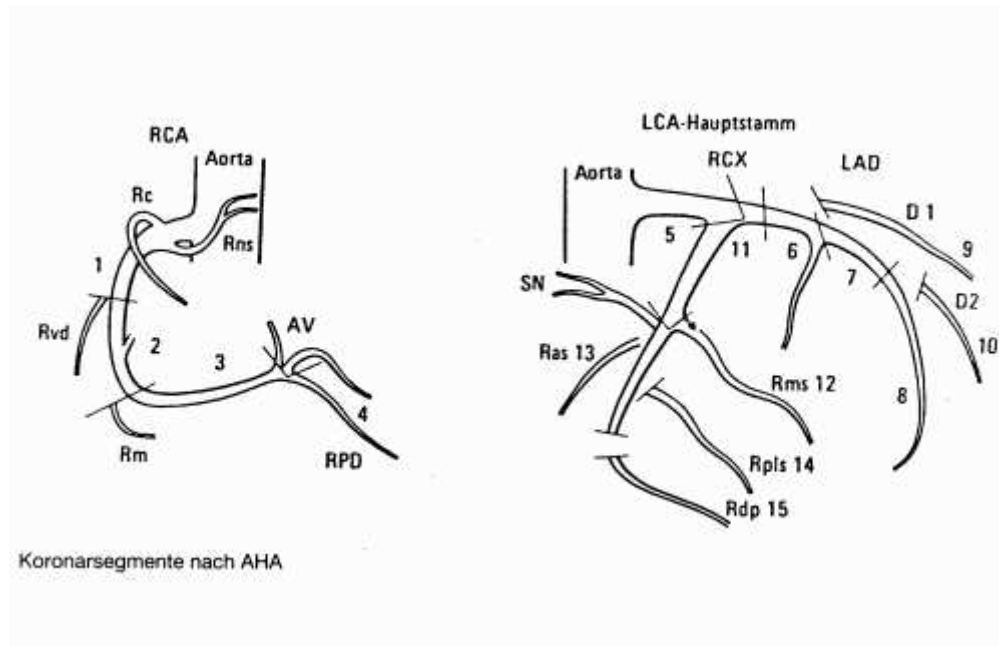


Abb. 4: schematische Darstellung der Segmente nach CASS (AHA/ACC)

Weiter wurde die jeweils zu beurteilende Stenose in vier unterschiedliche Typen der Läsionsmorphologie eingeteilt (Tab.5).

Tabelle 5: Einteilungsschema der angiographischen Befunde nach ACC/AHA.

Typ A	Kurz (<1-2 cm Länge), konzentrisch, gut erreichbar, Angulation <45°, glatte Kontur, keine oder nur geringe Kalzifikation, kein kompletter Verschuß, kein Bezug zum Ostium, kein Bezug zu einem großen Seitenast, kein Thrombus
Typ B1/B2	Tubulär (1-2 cm Länge), exzentrisch, leichte Angulierung des proximalen Segments, >= 45°, < 90°, unregelmäßige Kontur, mittelgradige bis schwere Kalzifikation, Verschuß < 3 Monate, ostiale Lokalisation, Bifurkationsläsion, Thrombus Bei nur einem Kriterium: B1, bei mehr als einem Kriterium: B2
Typ C	Diffus (>= 2 cm Länge), exzessive Angulierung des proximalen Segment >= 90°, Verschuß > 3 Monate, Protektion von großen Seitenästen nicht möglich, Degenerierte Seitenäste

Ebenso wurde der Blutfluß an der betroffenen Stelle in vier unterschiedliche Grade eingeteilt (Tab.6).

Tabelle 6: Einteilung des Flusses nach TIMI

Grad 1	Penetration ohne Perfusion. Kontrastmittel dringt über den Verschuß hinaus, bleibt aber dort liegen. Das distal des Verschlusses gelegene Gefäßbett wird während der Filmszene nicht vollständig angefärbt.
Grad 2	Partielle Perfusion. Kontrastmittel passiert die Stenose und färbt das distal gelegene Gefäßbett vollständig an. Die Geschwindigkeit des Kontrastmitteleinstroms in das distale Gefäßbett oder die Auswaschgeschwindigkeit oder beide unterscheiden sich jedoch eindeutig von nicht obstruierten Gefäßabschnitten.
Grad 3	Vollständige Perfusion. Der Einstrom des Kontrastmittels in das Gefäßbett distal der Obstruktion erfolgt mit gleicher Geschwindigkeit wie proximal. Der Ausstrom des Kontrastmittels aus dem betroffenen Gefäßabschnitt erfolgt mit gleicher Geschwindigkeit wie in einem nicht betroffenen Gefäßabschnitt

Semiquantitativ wurde das Ausmaß der Lumeneinengung anhand der am stärksten betroffenen Stelle in Prozent ermittelt. Als Referenzsegmente dienten die unmittelbar angrenzenden proximalen und distalen Segmente, die als unverändert erachtet wurden.

II.3.3. Intrakoronare Druckdrahtmessung

II.3.3.1. Grundlagen; Parameter der intrakoronaren Druckdrahtmessung

II.3.3.1.1. Myokardiale Fraktionierte Flußreserve (FFR)

Die fraktionierte Flußreserve (FFR) wurde mittels intrakoronarer Druckdrahtmessung ermittelt. Sie repräsentiert den Anteil des maximalen Blutflusses, der distal einer Stenose noch aufrechterhalten werden kann.

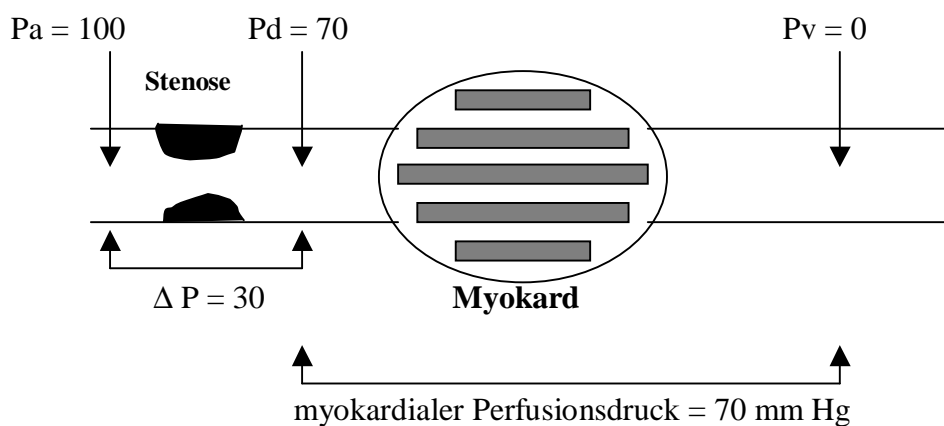


Abb. 5 zeigt in vereinfachter Darstellung eine Koronararterie und das von ihr versorgte Myokard. Pa = mittlerer Druck in der Aorta; Pd = mittlerer Druck im distalen Abschnitt der Koronararterie unter Hyperämie; Pv = mittlerer zentralvenöser Druck unter Hyperämie.

In diesem Beispiel wäre der myokardiale Perfusionsdruck 100 mmHg bei maximaler Hyperämie, wenn keine Stenose vorhanden wäre. Aufgrund der Stenose (in Abbildung 3 dargestellt durch zwei ausgefüllte Halbkreise) beträgt der Perfusionsdruck nur noch 70 mmHg. Daraus läßt sich das Verhältnis von maximal erreichbarem Fluß in Anwesenheit der Stenose zu normalem maximalen Fluß folgendermaßen herleiten: $(70-0)/(100-0)$. Dieses Verhältnis stellt den Teil des normalen maximalen Blutflusses dar, der trotz Stenose aufrechterhalten werden kann. Er wird fraktionierte Flußreserve, kurz FFR_{myo} genannt.

Daraus ergibt sich die Formel:

$$\text{FFR}_{\text{myo}} = \frac{\text{Maximaler myokardialer Blutflu\ss in Anwesenheit einer Stenose}}{\text{Normaler maximaler Blutflu\ss}}$$

Der normale maximale myokardiale Blutflu\ss (Q) ergibt sich aus:

$$Q = \frac{(P_a - P_v)}{R}$$

Der maximale Blutflu\ss in Anwesenheit einer Stenose ist:

$$Q = \frac{(P_d - P_v)}{R}$$

Der Widerstand des myokardialen Gef\ssbetts ist aufgrund der maximalen Vasodilatation sehr gering und konstant (Pijls et al, C.P.). Daher l\asst sich die FFR_{myo} folgenderma\ssen ableiten:

$$\text{FFR}_{\text{myo}} = \frac{P_d - P_v}{P_a - P_v}$$

Da der zentralven\ose Druck im Verh\altnis zum arteriellen Blutdruck niedrig ist, kann dieser Wert vernachl\assigt und die Gleichung weiterhin vereinfacht werden:

$$\text{FFR}_{\text{myo}} = \frac{P_d}{P_a}$$

R = myokardialer Widerstand; P_a = mittlerer Druck in der Aorta; P_v = mittlerer zentralven\oser Druck; P_d = distal koronarer Druck unter Hyper\amie.

II.3.3.2. Gerät und verwendete Materialien

II.3.3.2.1. Katheter: Führungskatheter mit Mikromanometerspitze

Für die Druckdrahtmessung wurde ein intrakoronarer Druckdraht mit einem integrierten elektronischen Drucksensor (PressureWire™ sensor; Radi Medical Systems, Uppsala, Schweden) verwendet. Der Funktionsbereich des Sensors liegt zwischen –30 bis 300 mmHg, bei einem Frequenzbereich von 0 bis > 200 Hz. Der Druckdraht hat einen Durchmesser von 0,014in (0,36 mm) und eine Länge von 175 cm. Der Drucksensor ist 3 cm von der Spitze des Druckdrahtes entfernt. Über ein Interface wird der Druckdraht mit der Basiseinheit im Katheterlabor verbunden. In der Basiseinheit können Signale der Sensoreinheit verarbeitet und in Druckwerte umgerechnet werden. So können poststenotischer und aortaler Blutdruck parallel registriert werden. Der aortale Druck wird über einen an dem flüssigkeitsgefüllten Führungskatheter angeschlossenen Druckwandler des Hämodynamikmessplatzes (Schwarzer, Cardis-HEADBOX 4-18) aufgezeichnet.

II.3.3.2.2. Adenosin als vasodilatierendes Agens

Viele Koronarstenosen weisen in Ruhe keine oder nur geringe Druckgradienten auf. Zur Ermittlung des maximalen Druckgradienten und damit der hämodynamischen Wirksamkeit einer Stenose muß die FFR_{myo} unter maximaler Hyperämie bestimmt werden [Pijls et al. Coronary Pressure, S. 50].

Zu diesem Zweck wurde Adenosin intravenös injiziert. Über Adenosinrezeptoren (A1 und A2), die auf dem Gefäßendothel und auf glatten Muskelzellen sitzen, bewirkt Adenosin eine Hemmung des langsamen Kalziumeinstroms, Aktivierung der Adenylatzyklase und eine Reduktion der Kalziumaufnahme, was wiederum eine Stimulation von K⁺-Kanälen und zu einer Relaxation der glatten Muskulatur bewirkt. [T. Hoffmann, Stressechok., S.5,70,75]. Der Wirkungseintritt erfolgt sofort in weniger als 10 Sekunden, die Halbwertszeit beträgt 10 Sekunden. Adenosin erhöht den koronaren Blutfluß ohne den Sauerstoffbedarf zu erhöhen und zeigt keinen vasodilatierenden Effekt auf die großen Arterien.

Aufgrund des schnellen Wirkungseintritts und der kurzen Dauer von maximaler Hyperämie (5-10 Sekunden), muß das Signal des aortalen Blutdrucks nach der Injektion von Adenosin schnell wieder hergestellt werden, um ein zuverlässiges Meßergebnis zu erhalten.

In der vorliegenden Studie wurden 140µg/kg/min Adenosin (Adrekar®; Sanofi Winthrop, München) intravenös appliziert. Intravenös injiziertes Adenosin führt innerhalb weniger Minuten zu einer gleichmäßigen maximalen Hyperämie, dieser Effekt läßt in weniger als einer Minute nach Beendigung der Administration des Pharmakons nach. Nebenwirkungen sind ein Angina-ähnliches brennendes Gefühl in Brust und Hals, die jedoch nicht Anzeichen einer Ischämie und damit harmlos sind [Wilson et al. 1990]. In seltenen Fällen können kurzfristige, selbstlimitierende AV-Blockierungen auftreten.

II.3.3.3. Untersuchungsablauf

Nach erfolgter Angiographie wurde der Druckdraht über einen Führungskatheter vorgeschoben und so positioniert, daß dessen Drucksensor in der Nähe der Spitze des Führungskatheters lag. Daraufhin wurde sichergestellt, daß Führungskatheter und Druckdraht in dieser Position die gleichen Drucksignale aufzeichneten.

Nun wurde der Druckdraht in die Koronararterie und über die Stenose vorgeschoben. Dabei war es möglich, den Druckabfall, der gegebenenfalls schon in Ruhe auftritt, wenn der Sensor die Stenose passiert, zu registrieren.

Nachdem der Sensor an der Stenose vorbeigeschoben worden war, wurden 140µg/kg/min Adenosin intravenös injiziert. Die resultierenden Druckkurven (Abbildung 6 zeigt ein Beispiel) wurden aufgezeichnet.

Nach jedem Untersuchungsvorgang wurde noch einmal kontrolliert, ob Sensor und Führungsdraht in Ostiumnähe die gleichen Drucksignale messen. Die Abweichung sollte < 5 mmHg/h betragen.

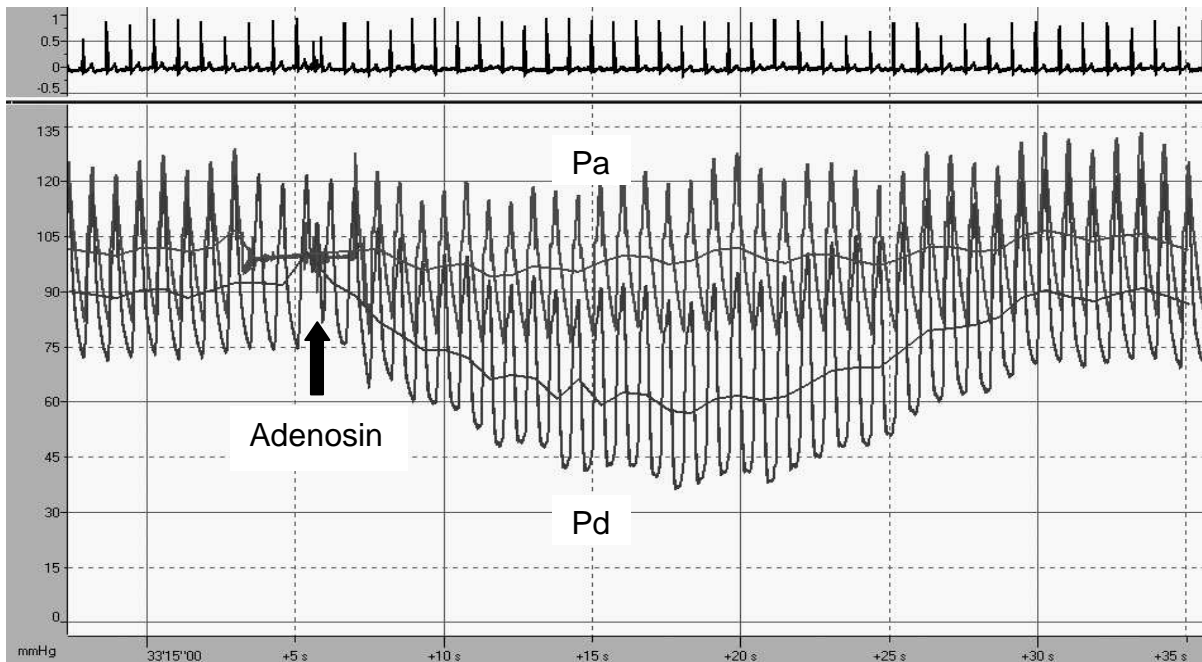


Abb. 6: Beispiel aufgezeichneter Druckkurven: die obere Kurve repräsentiert den aortalen Druck (Pa), die untere den Druck, der distal der Stenose gemessen wurde (Pd). In der Mitte sind die entsprechenden gemittelten Werte dargestellt.

II.3.3.4. Auswertung

In die Datenerhebung gingen sowohl die phasischen als auch die gemittelten Werte in Ruhe, nach Injektion von 16 μ g Adenosin und unter maximaler Dosierung ein. Die FFR_{myo} wurde aus den gemittelten Werten berechnet.

II. 4. Statistik

Alle Meßwerte wurden als rechnerisches Mittel mit Standardabweichung sowie Maximum und Minimum angegeben. Vergleiche zwischen einzelnen Gruppen wurden bei zwei Gruppen mit Hilfe des t-Test für unabhängige Stichproben, Vergleiche von zwei verschiedenen Zeitpunkten an einem Probanden mit Hilfe des t-Test für gepaarte Stichproben untersucht. Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen der einzelnen Untersuchungstechniken und den übrigen untersuchten Parametern wurden über die Spearman-Rang-Reihen-Korrelation getestet.

Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ angenommen.

III. Ergebnisse

III.1. Patientencharakteristika

Das Studienkollektiv bestand aus 48 Patienten (29 männliche, 19 weibliche), mit einem mittleren Alter von $64,44 \pm 9,72$ (42-80) Jahren. 7 (14,6%) Patienten hatten eine koronare Eingefäßerkrankung. Bei der größten Anzahl der Patienten (21, entsprechend 43,8%) lag eine koronare Zweigefäßerkrankung vor. Drei Gefäße waren bei 20 (41,7%) betroffen.

Bei 54,2% der Patienten lag ein Zustand nach Myokardinfarkt vor. 11 (22,9%) der Patienten hatten einen Infarkt in der Zielregion, d.h. in der Region, die von dem mittels Druckdraht untersuchten Gefäß versorgt wird. 21,7% der Patienten hatten keine pectanginösen Beschwerden. Tabelle 7/8 zeigt das Vorliegen einer stabilen/instabilen Angina in Prozent nach der CCS-Klassifikation/Braunwald

Tabelle 7: Vorliegen einer stabilen Angina nach der CCS-Klassifikation

Stadium 0	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
21,7%	26,1%	39,1%	2,2%	10,9%

Tabelle 8: Vorliegen einer instabilen Angina nach Braunwald

keine	1A	1B	1C	2B
72,7%	2,3%	11,4%	4,5%	9,1%

Die Häufigkeiten von kardiovaskulären Risikofaktoren sind in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Tabelle 9: Risikofaktoren

Arterielle Hypertonie	68,8%
Diabetes	20,9%
davon Diät	8,3%
davon orale AD	6,3%
davon Insulin	6,3%
Hypercholesterinämie	79,2%
Familiäre Disposition	53,5%
Nikotinabusus	51,1%
davon ehem. Raucher	40,0%
davon leichte Raucher	2,2%
davon starke Raucher	8,9%

Legende: Diät = diätetisch behandelte Patienten; orale AD= Behandlung mit oralen Antidiabetika; Insulin= Insulintherapie; ehem.Raucher = Nikotinabstinenz > 2 Jahre, leichter Raucher = Nikotinabusus < 1 Schachtel/d, starker Raucher = Nikotinabusus > 1 Schachtel/d.

Die Art der antianginösen Therapie ist in Tabelle 10 zusammengefaßt.

Tabelle 10: Antianginöse Therapie:

Nitrate	62%
Betablocker	70%
Kalziumantagonisten	28%

III.2. Laborwerte

Der Mittelwert der CK lag bei $33,94 \pm 37,53$ (5-263) U/l, die LDH bei $165 \pm 31,81$ (119-339) U/l, das Cholesterin bei $198,76 \pm 42,3$ (119-339) mg/dl.

III.3. Dobutamin-Streßechokardiographie

III.3.1. Terminierungsgründe

Die maximale Dobutamindosis lag im Mittel bei $27,43 \pm 11,82$ (10-75) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{KG}$. 59,4% der Patienten wurden nach der Herzfrequenz ausbelastet. Bei 12,5% der Patienten wurde die maximale Dobutamindosis ($40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{KG}$) vor Erreichen der maximalen Herzfrequenz erreicht. 3,1% der Patienten wiesen entweder einen Abfall der Herzfrequenz oder keinen weiteren Anstieg der Herzfrequenz auf, weshalb die Untersuchung abgebrochen wurde. Bei 15,6% der Patienten waren pectanginöse Beschwerden der Grund für einen Abbruch der Untersuchung. In 9,4% (3 Patienten) der Fälle mußte die Untersuchung aus anderen Gründen abgebrochen werden. Bei einem dieser Patienten traten bei maximaler Belastung Übelkeit und Erbrechen auf. Diese Symptome waren jedoch innerhalb von Minuten nach Abbruch der Belastung rückläufig.

III.3.2. Beurteilbarkeit/Bildqualität

Nach Kontrastmittelgabe waren unter Belastung nur 25 (3,4%) von 736 Segmenten schlecht beurteilbar im Vergleich zu 95 (12,9%) Segmenten ohne Kontrastmittelgabe ($p < 0,0001$).

III.3.3. Hämodynamik

Während der mittlere systolische Blutdruck von $133,29 \pm 16,22$ (100-165) mmHg in Ruhe auf $153,43 \pm 18,82$ (105-220) mmHg unter maximaler Belastung signifikant anstieg ($p < 0,0001$), fiel der diastolische Blutdruck von $72,0 \pm 9,87$ (50-90) mmHg auf $59,86 \pm 11,15$ (35-85) mmHg ab ($p < 0,0001$). Die Messung der Herzfrequenz verzeichnete einen deutlichen Anstieg von $74,8 \pm 15,12$ (41-120) in Ruhe auf $128,37 \pm 19,43$ (75-180) Schläge/min bei maximaler Belastung ($p < 0,0001$).

III.3.4. Wandbewegungsstörungen

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der Bewertung der Wandbewegungsstörungen unter Berücksichtigung der Parameter alle Segmente oder die Segmente im Bereich des Zielgefäßes und Aufnahmen mit Kontrastmittel oder nativ.

Tabelle 11: Wandbewegungsstörungen

	1	2	3	4	5	6
WBST im Zielgefäß Kontrast	40,0%	17,8%	20,0%	8,9%	13,3%	0%
WBST im Zielgefäß nativ	41,3%	17,4%	10,9%	10,9%	17,4%	2,2%
WBST alle Segmente Kontrast	24,4%	15,6%	35,6%	13,3%	11,1%	0%
WBST alle Segmente nativ	30,4%	13,0%	30,4%	8,7%	15,2%	2,2%

Legende:

WBST= Wandbewegungsstörung

1= normal (keine WBST); 2= Ruhe normal, aber belastungsinduzierte WBST; 3= WBST in Ruhe und Belastung (Ruhe < Belastung); 4= WBST in Ruhe und Belastung (Ruhe = Belastung); 5= WBST in Ruhe und Belastung (Ruhe > Belastung); 6= nicht beurteilbar.

III.4. Myokardszintigraphie

III.4.1. Ischämisch bedingte Perfusionsstörungen

Insgesamt konnten 43 der 48 Patienten in der Szintigraphie ausgewertet werden.

Bei 37% der Patienten wurde die Szintigraphie als pathologisch bewertet. 30% von allen untersuchten Patienten zeigten Perfusionsstörungen im Bereich des Zielgefäßes, d.h. in dem Gefäß, in dem auch die Druckdrahtmessung durchgeführt wurde.

III.5. Sensitivitäten und Spezifitäten der nicht-invasiven

Untersuchungsmethoden

Abbildung 7 a und b zeigt einen Überblick über die Sensivitäten für die Dobutamin-Stressechokardiographie und die Myokardszintigraphie bei Patienten mit Ein-, Zwei- und Dreigefäßerkrankungen (a) und bei verschiedenen Subgruppen (b).

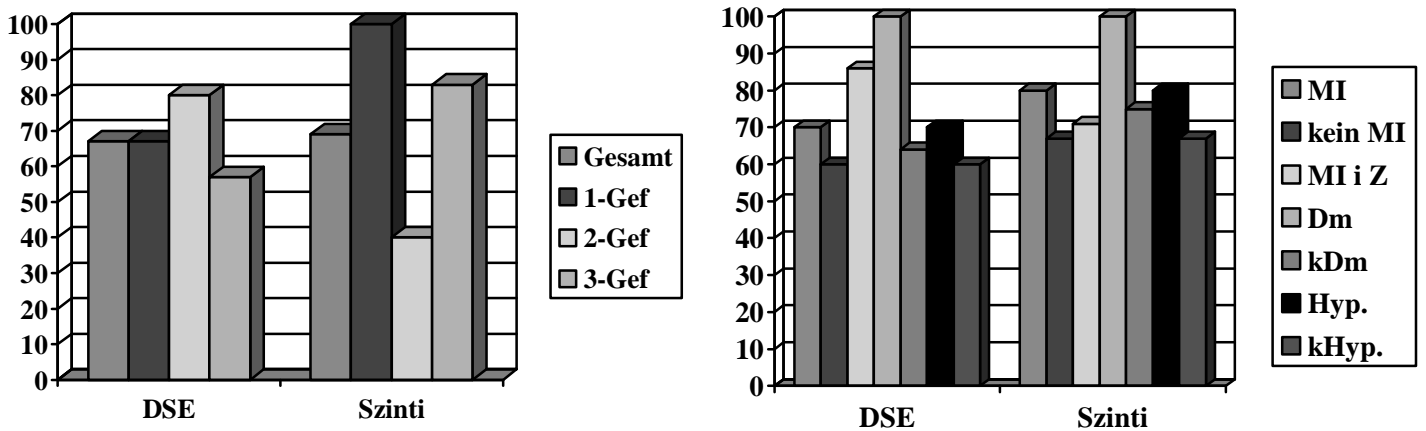


Abb. 7 a/b : Sensitivitäten für Dobutamin-Stressechokardiographie und Myokardszintigraphie bei 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankung (a) und für die verschiedenen Subgruppen vorausgegangener Myokardinfarkt, Diabetes und Hypertonie (b).

III.5.1. Gesamtsensitivität und –spezifität bei FFR 0,75

III.5. Dobutamin-Stressechokardiographie

Für die Bewertung wurden die stressechokardiographischen Bilder verwendet, die mit Kontrastmittel gewonnen wurden. Diese wurden dann auf Wandbewegungsstörungen im vom Zielgefäß versorgten Gebiet untersucht.

Zwei Patienten konnten nicht bewertet werden. So ergibt die Wandbewegungsanalyse für die 46 ausgewerteten Patienten folgendes:

Von den 15 (33%) Patienten, die eine pathologische FFR ($\leq 0,75$) aufwiesen, wurden 10 (22%) in der Dobutamin-Stressechokardiographie als positiv befundet (Sensitivität 67%). Von den 33 (67%) Patienten mit einer FFR $> 0,75$ erschienen 24 (52%) Patienten auch in der Dobutamin-Stressechokardiographie als unauffällig (Spezifität 77%).

5 (11%) Patienten mit einer pathologischen FFR wurden von der Dobutamin-Stressechokardiographie nicht erkannt (falsch-negativ).

7 (15%) entwickelten ischämische Kontraktionsstörungen, obwohl sie eine FFR $> 0,75$ hatten (falsch-positiv).

III.5.1.2. Myokardszintigraphie

Als pathologisch galten die Myokardszintigraphien, die Perfusionsstörungen im Bereich des Zielgefäßes zeigten.

Von den 43 untersuchten Patienten wurden 9 (21%) von 13 (30%) als richtig pathologisch erkannt (Sensitivität 69%). Von den 30 (70%) Patienten, die eine FFR $> 0,75$ hatten, wurden 26 (61%) auch in der Myokardszintigraphie als unauffällig beschrieben (Spezifität 87%).

4 (9%) Patienten wurden falsch-negativ und 4 (9%) falsch-positiv befundet.

III.5.2. Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von der Anzahl der betroffenen Gefäße (1,2,3)

III.5.2.1. Dobutamin-Stressechokardiographie

Betrachtet man die sechs Patienten mit einer Eingefäßerkrankung, von denen drei eine pathologische FFR aufwiesen, so wurden von der Dobutamin-Stressechokardiographie 2 (33%) richtig erkannt (Sensitivität 67%). Die Spezifität lag bei 100%.

Von den 21 Patienten mit einer Zweigefäßerkrankung wurde bei 5(24%) eine pathologische FFR gemessen. Davon zeigten auch 4 (20%) Patienten Wandbewegungsstörungen (Sensitivität 80%). Die Spezifität lag bei 81%.

Unter den 19 Patienten mit einer Dreigefäßerkrankung wiesen 7 (37%) eine pathologische FFR auf. 4 (21%) zeigten auch verstärkte Wandassynnergien (Sensitivität 57%). Die Spezifität lag bei 67%.

III.5.2.2. Myokardszintigraphie

Alle 6 Patienten mit einer koronaren Eingefäßerkrankung zeigten in der Myokardszintigraphie den Druckdrahtwerten entsprechende Ergebnisse (Sensitivität und Spezifität 100%).

19 der untersuchten Patienten hatten eine Zweigefäßerkrankung. Von den 5 (26%) Patienten, die eine pathologische FFR aufwiesen, zeigten 2 (11%) eine belastungsinduzierte Perfusionsstörung (Sensitivität 40%). 11(58%) von 14 (74%) wurden als unauffällig beschrieben (Spezifität 79%).

Bei den 18 Patienten mit einer Dreigefäßerkrankung wurden 5 (28%) von 6 (33%) als pathologisch gewertet (Sensitivität 83%), und 11 (61%) von 12 (67%) als unauffällig beschrieben (Spezifität 92%).

III.5.3. Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von vorausgegangenem Infarkt allgemein und in der Zielregion

III.5.3.1. Dobutamin-Stressechokardiographie

Unter den 26 Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt, wurde bei 10 (38%) eine pathologische FFR bestimmt. Darunter wurden 7 (27%) richtig von der Dobutamin-Stressechokardiographie erkannt (Sensitivität 70%). Von den 16 (62%) Patienten mit einer $FFR > 0,75$ waren auch 13 (50%) in der Dobutamin-Stressechokardiographie unauffällig (Spezifität 81%).

Bei den 20 untersuchten Patienten, die keinen Infarkt in der Vorgeschichte hatten, wurden 3 (15%) von 5 (25%) Patienten richtig als pathologisch erkannt (Sensitivität 60%) und 11 (55%) von 15 (75%) als richtig unauffällig erkannt (Spezifität 73%).

11 der untersuchten Patienten hatten einen Infarkt im Zielgebiet (es war das Gebiet betroffen, welches von dem mittels Druckdraht untersuchten Gefäß versorgt wird). 6 (55%) von 7 (64%) wurden als richtig pathologisch erkannt (Sensitivität 86%).

15 Patienten hatten einen Infarkt, jedoch nicht in der Zielregion. Hier lag die Sensitivität bei 34% und die Spezifität bei 75%.

III.5.3.2. Myokardszintigraphie

24 der untersuchten Patienten hatten einen vorausgegangenen Myokardinfarkt. Von den 10 (42%) Patienten, die eine $FFR \leq 0,75$ hatten, zeigten auch 7 (29%) Perfusionsstörungen (Sensitivität 70%). Von den 14 (58,3%) Patienten mit einer $FFR > 0,75$ wurden 10 (42%) in der Myokardszintigraphie als unauffällig erkannt (Spezifität 71%).

Bei den Patienten ohne Infarkt lag die Sensitivität bei 67% und die Spezifität bei 100%.

Unter den 11 Patienten mit Zustand nach einem Infarkt im Zielgebiet, hatten 7 (64%) eine pathologische FFR. Davon zeigten auch 5 (46%) Patienten Perfusionsstörungen (Sensitivität 71%). Die Spezifität lag bei 100%.

Bei den 13 untersuchten Patienten, die keinen Infarkt in der Zielregion hatten, lag die Spezifität für die Myokardszintigraphie bei 60%. Die Sensitivität lag bei 67%.

III.5.4. Sensitivität und Spezifität bei arterieller Hypertonie

III.5.4.1. Dobutamin-Stressechokardiographie

Von den untersuchten Patienten hatten 32 eine arterielle Hypertonie. In dieser Patientengruppe lag die Sensitivität für die Dobutamin-Stressechokardiographie bei 70% und die Spezifität bei 72%.

Demgegenüber lagen Sensitivität und Spezifität bei den Patienten ohne arterielle Hypertonie bei 60% und 89%.

III.5.4.2. Myokardszintigraphie

31 der untersuchten Patienten hatten eine arterielle Hypertonie. Davon wurde bei 10 (32%) Patienten eine pathologische FFR gemessen, wobei 7 (21%) Patienten auch Perfusionsstörungen zeigten (Sensitivität 70%). 19 (61%) von 21 (68%) Patienten mit einer $FFR > 0,75$ wurden auch von der Myokardszintigraphie als unauffällig erkannt (Spezifität 90%).

Bei den Patienten ohne arterielle Hypertonie lagen Sensitivität und Spezifität bei 67% und 78%.

III.5.5. Sensitivität und Spezifität bei Diabetes

III.5.5.1. Dobutamin-Stressechokardiographie

Ein Patient (11%) mit Diabetes hatte eine pathologische FFR und wurde auch von der Dobutamin-Stressechokardiographie als pathologisch erkannt (Sensitivität 100%).

Von den neun untersuchten Patienten mit Diabetes wurden 4 (44%) von 8 (89%) als richtig unauffällig bewertet (Spezifität 50%).

Bei den 37 Patienten ohne Diabetes lag die Sensitivität bei 64% und die Spezifität bei 87%.

III.5.5.2. Myokardszintigraphie

9 der untersuchten Patienten hatten einen Diabetes mellitus. Davon wurde bei 8 (89%) Patienten eine $FFR > 0,75$ gemessen, wobei alle 8 Patienten auch in der Myokardszintigraphie unauffällig waren (Spezifität 100%). Die Sensitivität lag bei 100%.

Von den 34 untersuchten Patienten ohne Diabetes hatten 12 (35%) eine pathologische FFR. Davon zeigten auch 8 (24%) in der Myokardszintigraphie Perfusionsstörungen (Sensitivität 67%). Von den 22 (65%) Patienten mit einer $FFR > 0,75$ war bei 18 (53%) auch die Myokardszintigraphie unauffällig (Spezifität 82%).

III.5.6. Sensitivität und Spezifität von Stressechokardiographie und/oder Myokardszintigraphie

5 (11%) von 13 (28%) Patienten mit einer pathologischen FFR zeigten sowohl Wandbewegungs- als auch Perfusionsstörungen (Sensitivität 39%). Die Spezifität für beide Untersuchungsmethoden gemeinsam lag bei 90%.

Von den 31 (67%) Patienten mit einer $FFR > 0,75$ zeigten 21 (46%) Patienten weder Wandbewegungsstörungen noch Perfusionsstörungen (Spezifität 68%). 14 (30%) von 15 (31%) Patienten, die eine pathologische FFR aufwiesen, zeigten entweder Wandbewegungs- oder Perfusionsstörungen (Sensitivität 93%).

III.5.7. Sensitivität und Spezifität der Dobutamin-Stressechokardiographie und der Myokardszintigraphie für verschiedene Werte der FFR

Abbildung 8a und b zeigt die Sensitivitäten (a) und Spezifitäten (b) für die Dobutamin-Stressechokardiographie und die Myokardszintigraphie bei verschiedenen Grenzwerten der FFR (0,70; 0,75; 0,80; 0,85).

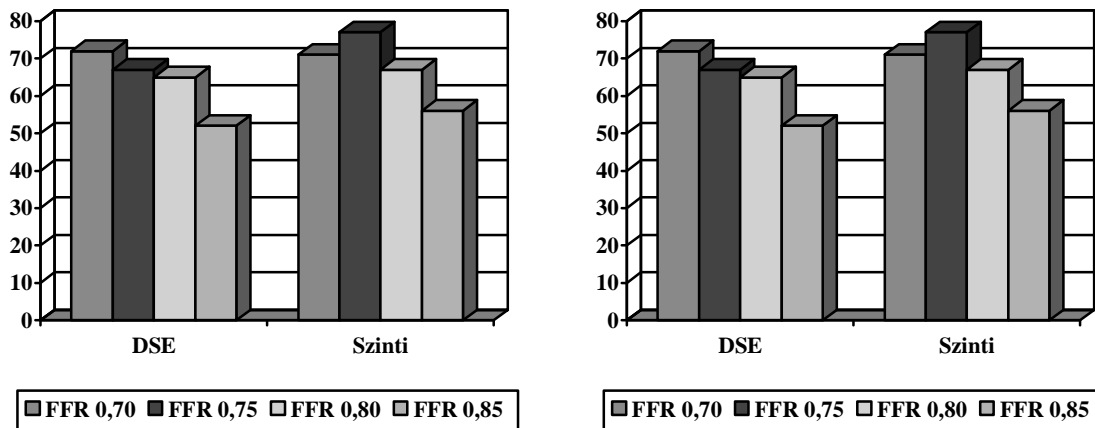


Abb. 8a zeigt die Sensitivität in %, Abb. 8b zeigt die Spezifität in %, DSE= Dobutamin-Stressechokardiographie, Szinti= Myokardszintigraphie

III.6. Koronarangiographie

III.6.1. Qualitative Beurteilung

Tabelle 12: Anzahl der betroffenen Segmente nach CASS:

Segmente nach CASS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Anzahl Läsionen	4	4	2	1	1	7	9		4	1	7	2	5			1

Tabelle 12 zeigt die Anzahl der betroffenen Segmente nach CASS. Dementsprechend betrafen 11 (22,9%) der Stenosen die RCA, 22 (45,9%) die LAD und 15 (31,3%) die RCX.

In 19,1% der Fälle lag eine Tandemstenose vor. 36 (75%) der Stenosen waren neu aufgetretene Stenosen, 12 (25%) waren Restenosen.

Die qualitative Analyse der angiographisch beurteilbaren Koronarmorphologie anhand des von der ACC/AHA etablierten Klassifikationsschemas zeigte bei 34,9% Veränderungen des Typ A. Auf Typ B1 entfielen 37,2% der Stenosen, auf Typ B2 23,3%. Typ C zeigten lediglich 4,7% der Stenosen.

Nach der Einteilung des Blutflusses an der betroffenen Stelle nach TIMI entfielen 9,1% auf Grad 2 und 90,9% der Stenosen auf Grad 3.

III.6.2. Semiquantitative Analyse

Der mittlere Stenosediameter betrug $1,2 \text{ mm} \pm 0,53$ (0,5-3,7). Der Mittelwert der Stenosen in Prozent lag bei $59,85 \pm 10,1$ (29,4-89,0) (siehe auch Tabelle 12).

Tabelle 12: Stenoseparameter

	Mittelwert \pm SD	Minimum	Maximum
Läsionslänge (in mm)	$8,81 \pm 6,53$	1,6	37,0
Proximaler Referenzdiameter (in mm)	$3,0 \pm 0,82$	1,7	4,8
Distaler Referenzdiameter (in mm)	$2,79 \pm 0,68$	2,0	4,0
Prozent Stenose (in %)	$59,9 \pm 10,1$	29,4	89,0
Stenosediameter			

III.7. Intrakoronare Druckdrahtmessung

III.7.1. Patienten

Bei allen 48 der in die Studie eingeschlossenen Patienten erfolgte die Bestimmung der fraktionierten Flußreserve. Es traten keine wesentlichen Komplikationen auf.

III.7.2. Parameter der intrakoronaren Druckmessung

Tabelle 13 zeigt die Mittelwerte der FFR bei 16µg Adenosin und maximaler Adenosingabe.

Tabelle 13: Druckdrahtparameter

	Mittelwert ± SD	Minimum	Maximum
FFR in Ruhe	0,88 ± 0,14		
FFR unter maximaler Adenosingabe	0,78 ± 0,14	0,4	0,9
FFR min	0,80 ± 0,13	0,41	1,0

Legende: FFR min = niedrigster erreichter Wert der FFR.

III.8. Korrelation der einzelnen Untersuchungsmethoden

III.8.1. Korrelation zwischen Koronarangiographie und FFR

Für die Ergebnisse der Koronarangiographie (Stenose in Prozent) und der Bestimmung der FFR ergab sich eine geringe gegenläufige Korrelation ($r = -0,25$), die nicht signifikant war ($p = 0,1$).

III.8.2. Übereinstimmung zwischen FFR und Ergebnissen der Dobutamin-Stressechokardiographie und Myokardszintigraphie

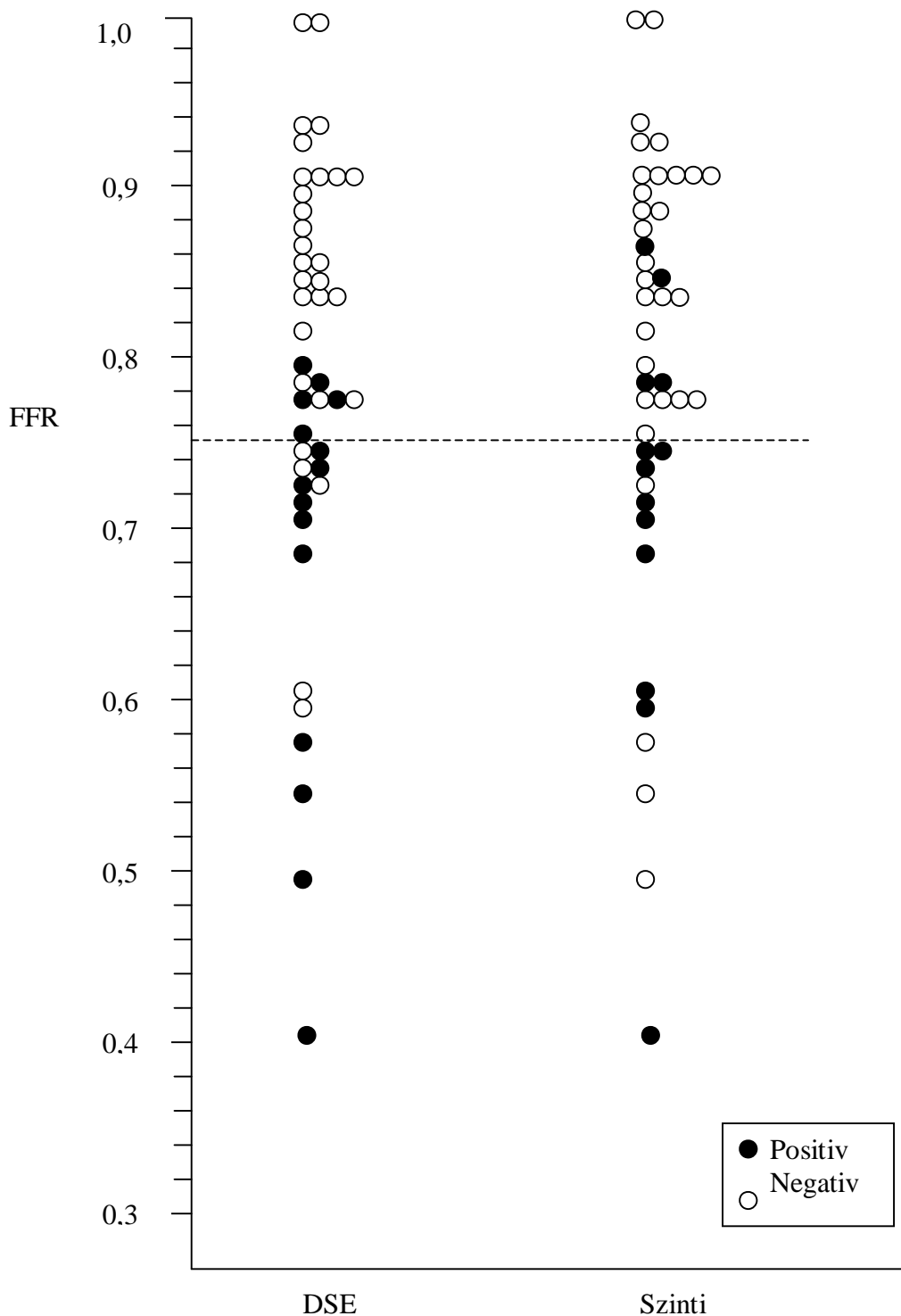


Abb. 10: Zusammenhang zwischen der FFR und den Ergebnissen der Myokardszintigraphie und der Dobutamin-Stressechokardiographie. Für jeden Patienten wurde entsprechend der FFR angegeben, ob das Ergebnis der Dobutamin-Stressechokardiographie bzw. der Szintigraphie positiv oder negativ war. DSE = Dobutamin-Stressechokardiographie; Szinti = Myokardszintigraphie. Die gestrichelte Linie bei FFR = 0,75 stellt die Trennlinie zwischen pathologisch und nicht pathologisch nach Pijls et al. (1996) und Bartunek et al. (1996) dar.

IV. Diskussion

IV.1. Studienpopulation

Alle dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungen wurden zwischen 1998 und 2001 durchgeführt. Das Studienkollektiv bestand aus 48 Koronarpatienten, die sich zur diagnostischen Herzkatheteruntersuchung bei symptomatischer koronarer Herzerkrankung in der Medizinischen Klinik der Universität München vorgestellt hatten. Es handelt sich somit um eine monozentrische prospektive Studie an einem selektierten Patientengut.

Bezüglich des Geschlechtsverhältnisses sind in der von unserem Zentrum untersuchten Patientenpopulation die männlichen Patienten überrepräsentiert. Die weiblichen Patienten stellen jedoch im Vergleich mit anderen vergleichbaren Studien [De Bruyne et al. 1995; Tron et al. 1995; Bartunek et al. 1996] einen relativ hohen Anteil dar. In den angegebenen Studien beträgt das Verhältnis 57/3 bzw. 55/7 und 67/8.

Die Anzahl der untersuchten Patienten, die Anzahl der Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt, die Verteilung der Risikofaktoren, die Art der Therapie und die Verteilung der Anzahl der jeweils untersuchten Gefäße (LAD > RCX > RCA) sind mit anderen klinischen Studien auf diesem Gebiet vergleichbar [De Bruyne et al. 1995; Bartunek et al. 1997; Pijls et al. 1996; Tron et al. 1995].

Bei der Anzahl der betroffenen Gefäße unterscheidet sich die vorliegende Studie von einigen vergleichbaren Studien: während bei uns die meisten Patienten eine Zweigefäßerkrankung hatten, hatten bei Tron et al. 53% der Patienten eine Eingefäßerkrankung und Bartunek et al. (1996) schlossen nur Patienten mit einer Eingefäßerkrankung in ihre Studie ein. Die Bedeutung dieses Unterschiedes bei den Einschlusskriterien wird unter IV.2.3.1.1. und IV.2.3.1.2. erläutert.

IV.2. Dobutamin-Stressechokardiographie

IV.2.1. Sicherheit und Durchführbarkeit der Dobutamin-Stressechokardiographie

Im Gegensatz zu physiologischen Belastungsformen läßt Dobutamin als pharmakologischer Stressor eine höhere Nebenwirkungsrate vermuten. Diese lassen sich in nichtkardiale und kardiale Nebenwirkungen einteilen. Zu den nichtkardialen, die selten zum Abbruch der Untersuchung zwingen, gehören Palpitationen, Übelkeit, Schwindel, Tremor und motorische Unruhe. Sie treten bei 10-25% aller Patienten auf [Merte et al. 1993; Zahn et al. 1996;

Marcovitz et al. 1993; Rosamond et al. 1992]. Kardiale Komplikationen äußern sich vor allem in Bradykardien, die mit einer Häufigkeit zwischen 0,3 und 14% angegeben werden [Mertes et al. 1993; Mazeika et al. 1992], und ventrikuläre oder supraventrikuläre Tachykardien.

In einer Studie von Zahn et al. (1996) wurden 1000 Patienten untersucht, bei welchen eine Dobutamin-Stressechokardiographie mit einer mittleren Dobutamin-Maximaldosis von $41,4 \pm 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durchgeführt wurde. Dabei traten in 209 (20,9%) Fällen Nebenwirkungen auf, die meist von milder Natur waren und nur in 6,6% zum Abbruch der Untersuchung führten. Ein Patient mußte aufgrund einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie (erfolgreich) defibrilliert werden.

Marcovitz et al. (1991) führten bei 600 Patienten eine Dobutamin-Stressechokardiographie bis zu einer Maximaldosis von $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ durch. Dabei mußte ebenfalls nur in einem Fall defibrilliert werden. Neben vereinzelt supraventrikulären Arrhythmien traten bei etwa 50% der Patienten typische, dobutamin-induzierte Nebenwirkungen wie Palpitationen, Flush, Kopfschmerzen oder Übelkeit auf.

Bei unseren Patienten trat in einem Fall Übelkeit auf. In 4 Fällen mußte abgebrochen werden, da die maximale Dobutamindosis vor Erreichen der Zielfrequenz erlangt wurde. Bei 5 Patienten mußte die Untersuchung wegen pectanginöser Beschwerden unterbrochen werden.

Marcovitz et al. (1993) untersuchten 586 Patienten auf das Phänomen der paradoxen Hypotension während Dobutamin-Stressechokardiographie. Dabei fiel bei 20% der Patienten der Blutdruck um mehr als 20mmHg ab. Es konnte jedoch keine statistische Korrelation zwischen Hypotension und der Präsenz einer koronaren Herzkrankheit festgestellt werden. Bei uns trat dieses Phänomen nicht auf, was jedoch möglicherweise durch die geringe Fallzahl bedingt sein könnte.

Insgesamt kann die Dobutamin-Stressechokardiographie als eine sichere Methode zur Ischämiediagnostik gesehen werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind selten. Sie machen jedoch die Bereitstellung von Sicherheitsmaßnahmen (Defibrillator; für Notfälle geschultes Personal) notwendig.

IV.2.2. Beurteilbarkeit/Bildqualität

Broderick et al. (1989) versuchten in einer Studie an 50 Patienten das gesamte linksventrikuläre Endokard darzustellen. Dabei konnte bei 30% der Patienten mindestens ein Segment nicht dargestellt werden.

Auch in unserer Studie wurde zur Beurteilbarkeit eine Segmenteinteilung des linksventrikulären Myokards vorgenommen. Im Mittel waren in Ruhe ohne Kontrastmittel

2,67 ± 2,24 Segmente (5,8%) und unter Belastung ohne Kontrastmittel 2,09 ± 2,4 Segmente (4,6%) nicht beurteilbar.

Bei Crouse et al. (1992 und 1993) und Porter et al. konnte gezeigt werden, daß die Beurteilbarkeit durch die Gabe von Kontrastmittel verbessert werden kann.

Porter et al. führten an 50 Patienten eine Dobutamin-Stressechokardiographie durch und beurteilten die Auflösung der endokardialen Grenze der sechs Segmente im Vierkammerblick sowohl vor als auch nach Kontrastmittelgabe. Ohne Kontrastmittel war bei 37 der 50 Patienten das Endokard in mindestens einem Segment schlecht beurteilbar. Von diesen 37 Patienten konnte durch Kontrastmittelgabe in 93% unter Ruhebedingungen und in 95% unter Belastung die Beurteilbarkeit verbessert werden.

Bei Crouse et al. (1993) wurden bei 87 von 175 Patienten Unsicherheiten bei der Beurteilung von regionalen Wandbewegungsstörungen angegeben. Die Gabe von Kontrastmittel konnte die Beurteilbarkeit bei 67 von diesen 87 Patienten verbessern.

Auch in der vorliegenden Studie wurde die Beurteilbarkeit durch Kontrastmittelgabe signifikant verbessert. Nach Kontrastmittelapplikation waren es in Ruhe nur noch 0,39 ± 0,86 Segmente (0,8%) und unter Belastung 0,56 ± 1,42 Segmente (1,2%), die nicht interpretierbar waren.

IV.2.3. Diagnostische Wertigkeit von Dobutamin-Stressechokardiographie und Myokardszintigraphie

IV.2.3.1. Vergleich von früheren Publikationen mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie

Tabelle 14: Auflistung von Sensitivität und Spezifität der Dobutamin-Stressechokardiographie, Szintigraphie und des Belastungs-EKGs in verschiedenen Studien mit der FFR als Referenzmethode

Autor	Jahr	Patientenzahl	Ischämietest	FFR	Sensitivität(%)	Spezifität(%)	PV (%)	NV (%)
De Bruyne et al.	1995	60	Belastungs-EKG	<0,72	100	87
Tron et al.	1995	62	Szinti	<0,69	66	69	71	63
Bartunek et al.	1996	75	DSE	<0,75	76	97	98	61
Pijls et al.	1996	45	DSE, Szinti oder Belastungs-EKG	<0,75	88	100	100	88
			nur DSE		53	100		
			nur Szinti		57	96		
Bartunek et al.	1997	37	DSE	<0,68	95	90
Vorliegende Studie	48		DSE	<0,75	67	77		
			Szinti	<0,75	69	87		
			DSE oder Szinti	<0,75	93	68		

Legende: PV= Positiver Vorhersagewert, NV= Negativer Vorhersagewert, DSE= Dobutamin-Stressechokardiographie, Szinti= Myokardszintigraphie

IV.2.3.1.1. Dobutamin-Stressechokardiographie

Es ist bekannt, daß gewisse Parameter der Patientenauswahl und der Art der Durchführung der Untersuchung die Sensitivität der Dobutamin-Stressechokardiographie steigern. Dazu gehören eine erhöhte Anzahl von Patienten mit abgelaufenem Myokardinfarkt, das frühzeitige Absetzen der antianginösen Therapie vor der Untersuchung, eine große Anzahl von Patienten mit Mehrgefäßerkrankung [Sawada et al. 1991; Cohen et al. 1991; Mazeika et al. 1992; Segar et al. 1992] und der Einsatz von hohen Dosen Dobutamin [Marwick et al. 1993]. Ob die digitale Speicherung der Bilder zu einer Verbesserung der Sensitivität führt, wird noch diskutiert [Attenhofer et al. 1994].

Bartunek et al. (1996 und 1997) erzielten für die Dobutamin-Stressechokardiographie in zwei Studien die in Tabelle 14 jeweils aufgeführten Sensitivitäten 76% und 95%, wobei in letzterer Studie der Grenzwert für eine pathologische FFR niedriger angesetzt wurde ($FFR < 0,68$). Setzten wir den Grenzwert der FFR in der vorliegenden Studie bei 0,70 an, erhielten wir für die Dobutamin-Stressechokardiographie eine Sensitivität von 72%.

Die Spezifitäten für die beiden Studien ergaben jeweils 97% und 90%. Bartunek et al. (1996) begründen die falsch-negativen Ergebnisse zum einen mit der Tatsache, daß Dobutamin im Vergleich zu intracoronar appliziertem Adenosin die myokardiale Flußreserve nicht vollständig ausschöpft [Wilson et al. 1990]. Das Produkt aus Blutdruck und Frequenz war in ihrer Studie niedriger als unter maximaler körperlicher Belastung. Frühere tierexperimentelle Studien konnten zeigen, daß Herzfrequenz, Blutdruck, koronarer Fluß durch Dobutamin-Gabe geringer gesteigert wurden als durch körperliche Belastung [Vatner et al. 1974].

Möglicherweise ist die durch Belastung ausgelöste Wandbewegungsstörung unter Dobutamin geringer als durch körperliche Belastung

[Marwick et al. 1994]. Zum anderen schlossen Bartunek et al. (1996) nur Patienten mit koronarer Eigefäßerkrankung in ihre Studie ein. Dadurch war das von der Ischämie betroffene myokardiale Areal relativ klein. Geringe Wandbewegungsstörungen in einem kleinen Segment, die zwischen zwei normal kontraktile Arealen gelegen sind, könnten von der Dobutamin-Stressechokardiographie sowohl aufgrund ihrer geringen Ausdehnung als auch aufgrund eines Effekts, den man "Tethering" nennt, nicht erkannt werden: inotrope Stimulation führt zu einer verstärkten Einwärtsbewegung des normalen Myokardgewebes. Dadurch können ischämische Segmente passiv von den benachbarten hyperkontraktilen Segmenten nach innen gezogen werden. Bartunek et al. führten ihre echokardiographischen Analysen nicht anhand von digital gespeicherten Bildern aus, was zusätzlich zu einer Herabsetzung der Sensitivität geführt haben könnte.

Pijls et al. berechneten die Sensitivität und Spezifität für den Fall, dass mindestens eine der Untersuchungen, Dobutamin-Stressechokardiographie, Szintigraphie oder das Belastungs-EKG, positiv war und erhielten 88% (53% für die Dobutamin-Stressechokardiographie und 57% für die Szintigraphie) für die Sensitivität und 100% (100% für die Dobutamin-Stressechokardiographie und 96% für die Szintigraphie) für die Spezifität. Die höhere Sensitivität könnte dadurch bedingt sein, daß Pijls et al. Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung nicht ausschlossen. Die maximale Dobutamindosis lag mit $50\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ höher als bei Bartunek et al. (1996). Jedoch waren die Sensitivitäten für die einzelnen Untersuchungen vergleichsweise niedrig.

In unserer Studie erzielten wir im Vergleich zu den in Tabelle 14 aufgeführten Studien für die Dobutamin-Stressechokardiographie mit 67% die niedrigste Sensitivität, wobei zu berücksichtigen ist, dass Pijls et al. ihre Sensitivität für mindestens einen positiven Test angaben (s.o.) Wir berechneten getrennt die Sensitivitäten für Patienten mit koronarer Ein-, Zwei- und Dreifgefäßerkrankung. Diese lagen bei je 67%, 80% und 57%. Damit war die Sensitivität bei Patienten mit koronarer Zweifgefäßerkrankung am höchsten und am niedrigsten bei Patienten mit koronarer Dreifgefäßerkrankung. Ebenso untersuchten wir die Sensitivität bei Patienten mit stattgehabtem Myokardinfarkt ($n=26$). Diese lag mit 70% deutlich höher als bei Patienten ohne vorausgegangenem Infarkt ($n=20$; Sensitivität 60%). Noch höher lag die Sensitivität bei Patienten, die einen Infarkt im Zielgebiet hatten ($n=11$; Sensitivität 86%), im Gegensatz zu Patienten, die zwar einen Infarkt, jedoch nicht im Zielgebiet hatten ($n=15$; Sensitivität 34%). Die Sensitivität bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie lag mit 70% deutlich höher als bei Patienten ohne Hypertonie (Sensitivität 60%). Bei der Patientenuntergruppe mit Diabetes erzielten wir eine Sensitivität von 100% gegenüber 64% bei Patienten ohne Diabetes. Jedoch war in der Gruppe der Patienten nur ein Patient mit einer pathologischen FFR und damit ist das gute Ergebnis für die Sensitivität nicht verwertbar. Die entsprechenden Spezifitäten lagen bei 50% gegenüber 87%. Eine mögliche Ursache für die falsch positiven Befunde könnte die Erfassung von mikrovaskulären Schäden durch die Dobutamin-Stressechokardiographie sein. Diese werden durch die Messung der FFR nicht berücksichtigt.

Wir führten die Beurteilung der echokardiographischen Bilder wie Pijls et al. anhand von digital gespeicherten Bildern durch. Es ist jedoch fraglich, ob dadurch die Sensitivität gesteigert werden konnte.

Auch die maximale Dobutamindosis war mit $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ identisch mit der Dosis bei Pijls et al.

IV.2.3.1.2. Myokardszintigraphie

Einflußnehmend auf die Sensitivität sind auch bei der Myokardszintigraphie ein vorausgegangener Myokardinfarkt und ein hoher Anteil an Patienten mit Mehrgefäßerkrankung [Mahmarian et al. 1991].

Tron et al. berechneten in ihrer Studie für die Myokardszintigraphie eine Sensitivität von nur 66% (Positiver Vorhersagewert 71%, negativer Vorhersagewert 63%). Die niedrige Sensitivität begründen Tron et al. damit, daß sie einen 2,7F Katheter zur Bestimmung des Druckgradienten verwendeten. Dieser Katheter führt während der Messung zu einer größeren Obstruktion der Koronararterie als ein 0,018-inch Führungsdraht. Dadurch kommt es zu einer Überschätzung des Druckgradienten und konsekutiv zu einer Unterschätzung der FFR. Dies führt zu einer vermehrten Anzahl von falsch negativen Werten für die Myokardszintigraphie und damit zu einer Reduktion der Sensitivität. Darüberhinaus verwendeten Tron et al. intravenös appliziertes Adenosin und Dipyridamol als pharmakologische Stressoren für die Myokardszintigraphie. Möglicherweise ist die dadurch verursachte myokardiale Perfusionsstörung bei Patienten mit epikardialen Stenosen nicht gleichzusetzen mit körperlicher oder Dobutamin-Belastung [Wilson et al. 1990]. Tron et al. schlossen Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt aus der Studie aus. Der Anteil der Patienten mit einer Eingefäßerkrankung lag bei 53%. Die Spezifität lag bei Tron et al. bei 69%. Tron et al. erklären ihre falsch positiven Befunde dadurch, daß die Myokardszintigraphie im Gegensatz zur FFR auch Perfusionsstörungen, die durch mikrovaskuläre Veränderungen bedingt sind, erfaßt.

Pijls et al. erzielten eine Sensitivität (Myokardszintigraphie, Belastungs-EKG oder Dobutamin-Stressechokardiographie) von 88% (57% für die Myokardszintigraphie). Die Spezifität lag bei 100% (96% für die Myokardszintigraphie). Sie verwendeten einen 0,018-inch Führungsdraht und schlossen auch Patienten mit Mehrgefäßerkrankung und stattgehabtem Myokardinfarkt in ihre Studie ein. Für die Myokardszintigraphie wurden die Patienten mit dem Fahrradergometer belastet. Falsch positive Ergebnisse erklären Pijls et al. dadurch, daß die Bestimmung der FFR eingeschränkt wird durch mikrovaskuläre Veränderungen und linksventrikuläre Hypertrophie. In solchen Fällen kann der Blutfluß durch ein entsprechendes Pharmakon nicht ausreichend gesteigert werden, was zu einer Unterschätzung der FFR und damit zu falsch positiven Ergebnissen führt.

In der vorliegenden Studie erzielten wir mit 69% im Vergleich zu den in Tabelle 14 aufgeführten Studien eine geringfügig höhere Sensitivität für die Myokardszintigraphie. Im

Gegensatz zu Tron et al. schlossen wir Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt in unsere Studie mit ein. Außerdem verwendeten wir für die Bestimmung der FFR einen Druckdraht mit einem Durchmesser von 0,014-in (0,36mm), wodurch eine Überschätzung des Druckgradienten wie oben beschrieben minimal sein sollte. Die Spezifität war mit 87% verglichen mit Tron et al. den oben genannten Studien relativ hoch, jedoch niedriger als bei Pijls et al. Wir analysierten wiederum die Sensitivitäten und Spezifitäten getrennt für Ein- und Mehrgefäßerkrankungen. Dabei lagen Sensitivität und Spezifität mit jeweils 100% bei Patienten mit koronarer Eingefäßerkrankung (n=6) am höchsten. Für Patienten mit koronarer Zweigefäßerkrankung, die bei uns den größten Anteil ausmachten (n=19) erzielten wir nur eine Sensitivität von 40% und eine Spezifität von 79%. Bei koronarer Dreigefäßerkrankung (n=18) stiegen die Werte wieder (Sensitivität=83%, Spezifität=92%). Möglicherweise ist das sehr gute Ergebnis bei Patienten mit koronarer Eingefäßerkrankung jedoch durch die geringe Fallzahl bedingt. Wie aus III.5.3.2. ersichtlich, war die Sensitivität bei Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt höher als bei Patienten ohne diese Voraussetzung. Die Spezifität verhielt sich gegensätzlich. Bei Patienten mit einem vorausgegangenem Myokardinfarkt im Zielgebiet war die Sensitivität geringfügig höher (71%), die Spezifität jedoch bei 100%. Eine etwas höhere Sensitivität und Spezifität errechneten wir bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie als bei Patienten ohne Hypertonie. Patienten mit Diabetes zeigten eine deutlich höhere Sensitivität (100%) im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes, wobei die hohe Sensitivität ist hier aufgrund der geringen Patientenzahl schlecht zu bewerten ist.

Die erhöhte Anzahl an falsch positiven Befunden bei Patienten mit Diabetes läßt sich möglicherweise wiederum dadurch erklären, daß die Szintigraphie mikrovaskuläre Veränderungen erfaßt, was durch die FFR nicht möglich ist.

IV.2.3.2. Dobutamin-Stressechokardiographie und Myokardszintigraphie im Vergleich

Es ist anzunehmen, daß bei der Myokardszintigraphie eine regionale Konzentrationsdifferenz des Radionuklids von 50% erforderlich ist, um szintigraphisch eine Störung der Myokardperfusion nachweisen zu können [Gould et al. 1978]. Demgegenüber können reversible Kontraktionsstörungen stressechokardiographisch erkannt werden, wenn der koronare Blutfluß um mindestens 50% in mindestens 5% des Myokardgewebes reduziert ist [Armstrong et al. 1988].

Anfang der 90iger Jahre begannen sich einige Untersucher mit der Frage auseinanderzusetzen, in welchem Ausmaß die Myokardszintigraphie und die Dobutamin-Stressechokardiographie vergleichbare Informationen liefern. Tabelle 15 zeigt eine Zusammenfassung von Studien, in denen die Dobutamin-Stressechokardiographie mit der Myokard-Perfusionsszintigraphie verglichen wurde.

Tabelle 15: Direkter diagnostischer Vergleich der Dobutamin-Stressechokardiographie mit der Myokardszintigraphie

Autoren	n	Belastung		Sens.(%)	S-1G (%)	S-MG (%)	Spez. (%)
Grünalp	19	Dobu 30	Echo	70	71	67	89
			Szinti	90	86	100	89
Marwick	217	Dobu 40	Echo	72	66	77	83
			Szinti	76	74	78	67
Forster	21	Dobu 40	Echo	75	25	100	89
			Szinti	83	75	88	89
Senior	61	Dobu 40	Echo	93	86	97	94
			Szinti	95	86	100	71
Unsere Studie	48	Dobu 40	Echo	67	67	80	77
			Szinti	69	100	83	87

Legende: Sens. = Sensitivität, S-1G = Sensitivität bei koronarer Eingefäßerkrankung, S-MG = Sensitivität bei koronarer Mehrgefäßerkrankung (für unsere Studie wurden Sensitivität und Spezifität jeweils für die Anzahl von betroffenen Gefäßen angegeben, für die erstere am höchsten lagen), Spez. = Spezifität, Dobu = Dobutamin (Dosis in µg/kg/min.).

Als Goldstandart für die Sensitivitäten und Spezifitäten der in Tabelle 15 aufgeführten Studien wurde in den meisten Fällen die Koronarangiographie angenommen. Unsere Ergebnisse beziehen sich jedoch auf die Druckdrahtmessung, da ein Vergleich mit der Koronarangiographie aufgrund der Einschlusskriterien (mittelgradige Stenosen) und daher mangelhafter Normalverteilung nicht sinnvoll erschien.

Marwick et al. (1993) führten an 217 Patienten sowohl eine Dobutamin-Stressechokardiographie als auch eine Myokardszintigraphie durch. Ihre Ergebnisse zeigten für beide Untersuchungen vergleichbare Sensitivitäten (siehe Tabelle 15). Das Ausmaß von Perfusions- und Wandbewegungsstörungen wiesen eine annähernd ähnliche Korrelation mit dem anatomischen Ausmaß der Koronargefäßerkrankung auf. Bei Vorliegen einer koronaren Eingefäß-Erkrankung erwies sich die Szintigraphie als sensitiver als die Dobutamin-Stressechokardiographie. Dagegen war letztere spezifischer bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie oder Linksschenkelblock. Ihre falsch negativen Ergebnisse bei der Dobutamin-Stressechokardiographie erklären Marwick et al. zum einen durch den Einschluß von Patienten mit submaximaler Belastung in ihre Studie. Zum anderen korrelierten eine schwächere Antwort auf den pharmakologischen Stressor Dobutamin (niedrigere Spitzenwerte für Herzfrequenz und Blutdruck) mit den falsch negativen Befunden. Es zeigte sich auch eine Korrelation von falsch negativen Befunden mit koronaren Eingefäßerkrankungen, was auch die erhöhte Anzahl falsch-negativer Befunde bei weiblichen Patienten (geringeres Ausmaß der Koronargefäßerkrankung) ausgemacht haben könne. Die Einnahme von β -Blockern am Tag der Untersuchung könne auch als Ursache gesehen werden.

Forster et al. verwendeten nicht die Koronarangiographie als Goldstandart, sondern verglichen die funktionellen Folgen von Myokardischämien, die durch die zwei nicht invasiven Methoden, Dobutamin-Stressechokardiographie und Myokardszintigraphie, erfasst werden konnten. Die Studiengruppe bestand aus 105 Patienten. Bei 21 Patienten wurde dennoch eine Koronarangiographie durchgeführt. Dabei erhielten Forster et al. eine bessere Sensitivität (83%) für die Szintigraphie als für die Dobutamin-Stressechokardiographie (75%). Die Sensitivität für Szintigraphie oder Dobutamin-Stressechokardiographie lag bei 92%, die Spezifität wurde durch die Kombination beider Methoden jedoch verringert (89% vs. 78%). Die Übereinstimmung beider Methoden lag bei 74% und bei 84% bei Patienten ohne vorausgegangenem Myokardinfarkt. Forster et al. fanden bei 38 von 102 (37%) Patienten Wandbewegungsstörungen gegenüber 45 (44%) Patienten, bei denen Perfusionsstörungen vorlagen. Als Ursachen für nicht übereinstimmende Ergebnisse zwischen Szintigraphie und

Dobutamin-Stressechokardiographie fanden Forster et al. das Vorliegen eines vorausgegangenen Myokardinfarktes, unterschiedliche Ischämiepattern (reversible Wandbewegungsstörung vs. irreversibler Perfusionsstörung oder irreversible Wandbewegungsstörung vs. reversible Perfusionsstörung), das Auftreten von pathologischen Veränderungen in benachbarten Segmenten und das Vorliegen einer mäßigen distalen Stenose der LAD.

Mit der FFR als Goldstandard erwies sich in der vorliegenden Studie die Myokardszintigraphie wie auch in den in Tabelle 15 aufgeführten Studien als sensitivere Methode als die Dobutamin-Stressechokardiographie (69% vs. 67%). Im Gegensatz zu den anderen Studien war in der vorliegenden Studie auch die Spezifität der Myokardszintigraphie höher (87% vs. 77%). Die Dobutamin-Stressechokardiographie zeigte bei Patienten mit einer koronaren Zweigefäßerkrankung die größte Sensitivität und Spezifität (80%/81% vs. 60%/43%). Dagegen war bei Patienten mit koronarer Eingefäßerkrankung die Sensitivität der Myokardszintigraphie wie bei Marwick et al. deutlich höher (100% vs. 67%).

Die Aufteilung der Patienten in zwei Gruppen, Patienten mit und ohne vorausgegangenen Myokardinfarkt, zeigte eine verbesserte Sensitivität (70% vs. 60%) und Spezifität (81% vs. 73%) für die Dobutamin-Stressechokardiographie. Demgegenüber sank die Spezifität der Myokardszintigraphie in der Gruppe mit vorausgegangenen Myokardinfarkt (71% vs. 100%). Veränderungen von regionaler Perfusion gehen der Entwicklung einer Ischämie voraus, was ursächlich sein könnte für die größere Anzahl an positiven Befunden bei der Myokardszintigraphie.

Durch die Kombination von Dobutamin-Stressechokardiographie und Myokardszintigraphie sank die Sensitivität auf 39%, die Spezifität konnte auf 91% erhöht werden. Wie bei Forster et al. konnte die Sensitivität auch in unserer Studie durch die Kombination von Dobutamin-Stressechokardiographie oder Myokardszintigraphie erhöht werden (93%), jedoch zu Ungunsten der Spezifität (68%).

Marwick et al. untersuchten die Kombination von Dobutamin-Stressechokardiographie und Szintigraphie noch differenzierter. Durch die Durchführung beider Tests bei allen Patienten konnte die Sensitivität maximiert werden (89%), jedoch sank die Spezifität (52%) wie auch in der vorliegenden Studie. Wenn nur bei solchen Patienten ein Szintigramm angefertigt wurde, die nur submaximal belastet wurden und einen negativen Befund bei der Dobutamin-Stressechokardiographie zeigten, konnte die Anzahl der Szintigramme gesenkt werden und die Sensitivität erhöht werden ohne gleichzeitig die Spezifität in gleichem Maß zu senken.

IV.3. Koronarangiographie

IV.4. Intrakoronare Druckdrahtmessung

IV.4.1. Patienten

Zur Bestimmung der FFR wurden repetitiv 16µg, 32µg und 40µg Adenosin appliziert. Dies wurde von den Patienten subjektiv und objektiv gut toleriert. Aufgrund der geringen systemischen Gabe der Substanz konnten relevante Nebenwirkungen wie das Auftreten einer symptomatischen Bradykardie, "Flush-" oder Angina-pectoris-Symptomatik vermieden werden.

Auch Pijls et al. (1995) konnten in ihrer Studie an insgesamt 65 Patienten keine wesentlichen Nebenwirkungen feststellen. Zum Erreichen einer maximalen koronaren Hyperämie applizierten Pijls et al. das Adenosin intravenös. Ein Großteil der Patienten zeigte daraufhin leichte Angina-pectoris-ähnliche Beschwerden oder ein brennendes Gefühl im Nackenbereich. Bei einigen Patienten trat eine Verlängerung des PR-Intervalls auf, es wurde jedoch kein AV-Block II. Grades beobachtet. Pijls et al. (1995) erwähnten zusätzlich, daß sie bei ihren Erfahrungen an ca. 300 Patienten keine Komplikationen während der Einführung des Druckdrahtes in die Koronararterie beobachten konnten.

Insgesamt kann die Bestimmung der FFR durch erfahrene Untersucher jedoch als eine sichere Methode angesehen werden [Wilson et al. 1990; Pijls et al. 1995; De Bruyne et al. 1993].

IV.4.2. Übereinstimmung der intrakoronaren Druckmessung mit der Koronarangiographie

Es ist bekannt, daß die Koronarangiographie in ihrer Aussagekraft wesentlich eingeschränkt ist durch die schlechte Korrelation mit dem funktionellen Schweregrad einer Stenose [White CW et al. 1984]. Allein durch die angiographische Quantifizierung einer Stenose kann die hämodynamische Relevanz nicht beurteilt werden [Nissen SE et al. 1990].

De Bruyne et al. (1993) untersuchten den Zusammenhang zwischen Druckgradienten und der Stenosefläche in Prozent. Die Relationskurve zeigte einen steilen Anstieg des Gradienten ab einer Stenosefläche >80%. Der Zusammenhang war zwar signifikant, jedoch relativ schwach ($r^2 = 0,67$). Es zeigten sich teilweise deutlich unterschiedliche Druckwerte bei Stenosen mit ähnlichem angiographischem Schweregrad.

Tron et al. fanden eine Korrelation zwischen der FFR und dem Durchmesser der Stenose in Prozent ($r = 0,73$; $p < 0,0001$).

In der vorliegenden Studie lag nur eine geringe Korrelation zwischen den Parametern Stenose in Prozent und FFR ($r = -0,25$; $p = \text{NS}$).

Eine mögliche Ursache für diese abweichenden Ergebnisse kann zum einen die Tatsache sein, daß noch andere Faktoren außer die Fläche der Stenose den Blutfluß durch eine Stenose beeinflussen. Zum anderen könnte eine Ungenauigkeit bei den quantitativen angiographischen Messungen ursächlich für unterschiedliche Ergebnisse des Druckgradienten für ähnliche Stenoseschweregrade sein. Zuletzt könnte auch eine Überschätzung des Druckgradienten, verursacht durch den im Stenosebereich liegenden Führungsdraht, abweichende Ergebnisse bedingen.

IV.4.3. Übereinstimmung der einzelnen Untersuchungsmethoden bei verschiedenen Grenzwerten der FFR

Um die klinische Entscheidungsfindung zu erleichtern, war es wichtig, einen Grenzwert für die FFR zu bestimmen, der die Einteilung von Stenosen in pathologisch bzw. nicht pathologisch erlaubt.

In Studien von De Bruyne et al. (1995) und Pijls et al. (1995) wurden die Ergebnisse der Druckdrahtmessung mit den Ergebnissen von nicht-invasiven Tests verglichen.

De Bruyne et al. untersuchten 60 Patienten und fanden, daß bei keinem Patienten mit einer $\text{FFR} > 0,72$ eine reversible Ischämie durch nicht-invasive Belastungstests induzierbar war.

In der Studie von Pijls et al. wurden 60 Patienten mit koronarer Eingefäßerkrankung untersucht. In dieser Studienpopulation erwies sich ein FFR-Wert von 0,74 als optimal, um zu unterscheiden, ob Stenosen mit einer reversiblen Ischämie assoziiert sind oder nicht. Es fand sich nur eine geringe Grauzone im Bereich von 0,74 und 0,75, in der sich pathologische und nicht-pathologische Werte überschneiden.

In einer weiteren Studie von Pijls et al. (1996) wurden bei 45 Patienten mit intermediären anatomischen Läsionen die Ergebnisse von Belastungs-EKG, Myokardszintigraphie und Dobutamin-Stressechokardiographie mit denen der FFR verglichen. Hier erwies sich ein FFR-Wert von 0,75 als geeignet für die Trennung von Läsionen, die eine reversible Ischämie verursachen von solchen, die negative Ergebnisse in den Belastungstests zeigten.

In der vorliegenden Studie untersuchten wir Sensitivität und Spezifität der Dobutamin-Stressechokardiographie und der Myokardszintigraphie bei den FFR-Werten 0,70; 0,75; 0,8 und 0,85. Abbildung 8 a/b in III.6. zeigt eine Übersicht der Ergebnisse. Die Sensitivität der Dobutamin-Stressechokardiographie nahm mit 72% bei einer FFR von 0,70 den höchsten Wert an. Darauf folgen die Sensitivitäten bei 0,75 (67%) und 0,80 (65%). Für die

Myokardszintigraphie war die Sensitivität bei 0,75 (69%) deutlich am höchsten. Die deutlich beste Spezifität erreichten beide Untersuchungen (Dobutamin-Stressechokardiographie: 91%; Myokardszintigraphie: 91%) bei einem FFR-Wert von 0,80. Damit decken sich unsere Ergebnisse mit den oben genannten Studien und der beste Grenzwert für die FFR liegt bei 0,75.

Abbildung 10 in III.9.2. verdeutlicht noch einmal den Zusammenhang der Ergebnisse der beiden nicht-invasiven Studien mit den Ergebnissen der Druckdrahtmessung. Setzt man die Grenze bei $FFR = 0,75$ an, waren 5 Ergebnisse der Dobutamin-Stressechokardiographie falsch-positiv und 5 falsch-negativ. 4 Ergebnisse der Myokardszintigraphie waren falsch-positiv und 4 falsch negativ. Bei einer $FFR < 0,76$ war dabei in jedem Fall mindestens ein nicht invasiver Test positiv. Im Vergleich dazu war bei Pijls et al. (1996) bei einer $FFR < 0,74$ mindestens einer der Tests (Dobutamin-Stressechokardiographie, Myokardszintigraphie oder Belastungs-EKG) positiv.

V. Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden die Dobutamin-Stressechokardiographie und die Myokardszintigraphie auf diagnostische Wertigkeit im Sinne von Sensitivität und Spezifität bei Patienten mit mittelgradigen Koronarstenosen verglichen. Als Goldstandard galt die mittels Druckdraht bestimmte fraktionierte Flußreserve.

Außerdem wurden die drei Methoden auf Übereinstimmung bei verschiedenen Grenzwerten für die FFR analysiert.

Hierzu wurden 48 Patienten prospektiv untersucht. In der Mehrzahl (86%/n = 41) handelte es sich um Patienten mit einer Mehrgefäßerkrankung, davon 44% (n = 21) mit einer Zweigefäßerkrankung und 42% (n = 20) mit einer Dreigefäßerkrankung. Bei den restlichen 14% (n = 7) lag eine koronare Eingefäßerkrankung vor. 54% (n = 26) der Patienten hatten einen vorausgegangenen Myokardinfarkt. Bei 69% (n = 33) lag eine arterielle Hypertonie vor, 21% (n = 10) hatten einen Diabetes mellitus.

Die Streßechokardiographie wurde mittels Dobutamin bis zu einer Maximaldosis von 40 µg/kg/min durchgeführt. Die szintigraphischen Aufnahmen erfolgten im Anschluß an die Belastung mit Dobutamin.

Beurteilt wurden bei der Dobutamin-Stressechokardiographie Wandbewegungsstörungen der linken Herzkammer, die in ein 16-Segment-Modell eingeteilt wurden bzw. bei der Myokardszintigraphie Perfusionsstörungen im Zielgebiet. Als Zielgebiet galt das Areal, das von der mittels Druckdraht untersuchten Koronararterie versorgt wird.

Die Durchführbarkeit der Dobutamin-Stressechokardiographie lag ähnlich wie bei anderen Studien bei 94% (n = 45). Das Ausbleiben ernsterer Komplikationen bestätigte erneut die Sicherheit der Anwendung des pharmakologischen Stressors Dobutamin.

Die Beurteilbarkeit der echokardiographischen Aufnahmen war gut, konnte jedoch durch die Gabe von Kontrastmittel wesentlich gesteigert werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von vorausgegangenen Studien, die sich mit diesem Thema auseinandersetzten.

Die Gesamtsensitivität bei der Dobutamin-Stressechokardiographie für die 45 befundeten Patienten betrug 67%. Die Spezifität lag bei 77%. Damit war die Sensitivität etwas schwächer als bei vergleichbaren Studien.

Übereinstimmend mit den bisher publizierten Studien erwies sich die Myokardszintigraphie als sensitivere (69%) Methode. Der Unterschied zur Dobutamin-Stressechokardiographie fiel

bei uns jedoch nur gering aus. Desweiteren war die Spezifität der Myokardszintigraphie, im Gegensatz zu vergleichbaren Studien, in der vorliegenden Studie besser (87%) als die der Dobutamin-Stressechokardiographie.

Die Dobutamin-Stressechokardiographie wies beim Erkennen von koronaren Zweigefäßerkrankungen bessere Ergebnisse (Sensitivität 80%) auf als beim Aufdecken von Eingefäßerkrankungen. Dabei zeigte die Myokardszintigraphie die höchste Sensitivität bei koronaren Eingefäßerkrankungen, was jedoch bei der geringen Anzahl von Patienten mit diesem Kriterium kritisch zu bewerten ist. Beim Erkennen von Stenosen bei Patienten mit vorausgegangenem Myokardinfarkt wiesen beide Untersuchungen bessere Ergebnisse auf als bei Patienten ohne vorausgegangenem Myokardinfarkt. Dies konnte bei der Dobutamin-Stressechokardiographie noch gesteigert werden, wenn der Infarkt im Zielgebiet lag (Sensitivität 86%). Für beide Untersuchungen war bei diesen Patienten auch die Spezifität erhöht. Sowohl bei Patienten mit Diabetes als auch mit einer arteriellen Hypertonie war die Sensitivität beider Untersuchungsmethoden ebenfalls besser im Vergleich zu den Patienten ohne Diabetes bzw. arterielle Hypertonie, jedoch auf Kosten der Spezifität.

Bei der Durchführung der Druckdrahtmessung traten keine wesentlichen Nebenwirkungen auf und die Bestimmung der FFR kann insgesamt als eine sichere Methode angesehen werden. Damit konnten die Ergebnisse früherer Studien bestätigt werden.

Die Übereinstimmung der FFR mit den Ergebnissen der Koronarangiographie fiel gering aus. In vergleichbaren Studien war die Korrelation zwar besser, jedoch ebenfalls schwach. Bei der Analyse des günstigsten Grenzwertes für die FFR, erwies sich wie schon in vorausgegangen Studien ein Wert von 0,75 als vorteilhaft.

Insgesamt zeigen Dobutamin-Stressechokardiographie und Myokardszintigraphie eine vergleichbare diagnostische Wertigkeit bei der Aufdeckung von reversiblen Ischämien. Die Übereinstimmung der FFR mit dem angiographisch bestimmten Schweregrad der Stenosen war gering. Möglicherweise beeinflussen noch andere Faktoren außer die Fläche der Stenose den Blutfluß durch eine Stenose. Eine Ungenauigkeit bei den quantitativen angiographischen Messungen könnte außerdem ursächlich für unterschiedliche Werte des Druckgradienten bei ähnlichen Stenoseschweregraden sein.

Um eine Aussage zu treffen, ob eine Stenose hämodynamisch relevant ist oder nicht, sollte der Grenzwert der FFR bei 0,75 angesetzt werden.

VI. Literatur

1. Armstrong WF. Echocardiography in coronary artery disease. *Progr. Cardiovasc.Dis.* 1988;30:267-288
2. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cine angiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979;91:350-356
3. Attenhofer CH, Pelikka PA, Oh JK, Roger VL, McCully RB, Seward JB: Comparison of frame-grabbed cine-loop images and videotape record in stress echocardiography: a prospective study. *Circulation* 1994;90 Suppl I:I-391
4. AWMF: Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin: Nuklearmedizin 1999;38/6a:226
5. Bartunek J, Marwick TH, Rodrigues AC, Vincent M, Schuerbeek E van, Sys SU, Bruyne B De: Dobutamine-induced wall motion abnormalities: correlations with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1429-1436
6. Bartunek J, Schuerbeck E Van, Bruyne B De. Comparison of exercise electrocardiography with invasively assessed myocardial fractional flow reserve in evaluation of severity of coronary arterial narrowing. *Am J Cardiol.* 1997;79:478-481
7. Beauman GJ, Vogel RA. Accuracy of individual and panel visual interpretations of coronary arteriograms: implications for clinical decisions. *J AM Coll Cardiol* 1990;16:108-113
8. Berthe C, Pierard LA, Hiernaux M. Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol* 1986;58:1167-1172

9. Bjornstad K, al Amri M, Lingamanaicker J, Oqaili I, Hatle L. Interobserver and intraobserver variation for analysis of left ventricular wall motion at baseline and during low- and high-dose dobutamine stress echocardiography in patients with high prevalence of wall motion abnormalities at rest. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9(3):320-328
10. Broderick TM, Bourdillon PDV, Ryan T, Feigenbaum H, Dillon JC, Armstrong WF. Comparison of regional and global left ventricular function by serial echocardiograms after reperfusion in acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;92:939-48
11. Brown BG, Bolson E, Frimer M, Dodge HT. Quantitative coronary angiography: estimation of dimensions, hemodynamic resistance and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriogram and digital computation. *Circulation* 1977;53:329-337
12. Bruyne B De, Pijls NH, Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Sys SU, Heyndrickx GR: Transstenotic coronary pressure gradient measurement in humans: in vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:119-126
13. Bruyne B De, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W: Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation*. 1994;89:1013-1022
14. Bruyne B De, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR: Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1995;92:39-46
15. Bruyne B De, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W: Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation*. 1996;94:1842-1849

16. Bruyne B De, Pijls NH, Heyndrickx GR, Hodeige D, Kirkeeide R, Gould KL: Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardial stenoses. Theoretical basis and animal validation. *Circulation*. 2000;101:1840-1847
17. Carlson RE, Kavanaugh KM, Buda AJ. The effect of different mechanisms of myocardial ischemia on left ventricular function. *Am Heart J* 1988;116:536-545
18. Chamuleau SA, van Eck-Smit BL, Meuwissen M, Piek JJ: Adequate patient selection for coronary revascularization: an overview of current methods used in daily clinical practice. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002;18(1):5-15
19. Cohen JL, Greene TO, Ottenweller J, Binenbaum SZ, Wilchfort SD, Kim CS. Dobutamine digital echocardiography for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1311-1318
20. Crouse LJ: Sonicated serum albumin in contrast echocardiography: improved segmental wall motion depiction and implications for stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1992;69(20):42h-45h
21. Crouse L: Opacification and border delineation improvement in patients with suboptimal border definition in routine echocardiography: results of the phase III Albunex multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1494-1500
22. De Rouen TA, Murray JA, Owen W. Variability in the analysis of the coronary angiograms. *Circulation* 1977;55:324-328
23. Detrano R, Janosi A, Lyons KP, Marcondes G, Abbasi, Froelicher V. Factors affecting sensitivity and specificity of a diagnostic test: the exercise thallium scintigram. *Am J Med* 1988;84: 699-710
24. Erbel R, Schatz R, Dietz U, Nixdorff U, Hause M, Aichinger S, Pop T, Meyer J. Ballondilatation und koronare Gefäßstützenimplantation. *Z Kardiol* 1989;78:71-77

25. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Heuser R, Almond D, Teirstein P, Fish D, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shaknovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*.1994;331:496-501
26. Forster T, Mc Neill AJ, Salustri A, Reijs AE, el Said ES, Roelandt JR, Fioretti PM: Simultaneous dobutamine stress echocardiography and technetium-99m isonitrile single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(7):1591-1596
27. Fung AY, Gallagher KP, Buda AJ. The physiological basis of dobutamine as compared with dipyridamole stress interventions in the assessment of critical coronary stenosis. *Circulation* 1987;76:943-951
28. Galbraith JE, Murphy ML, de Soyza N: Coronary angiogram interpretation. Interobserver variability. *JAMA* 1978;240:2053-2056
29. Gould KL. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. Physiologic basis and experimental validation. *Am J Cardiol* 1978;41:267-278
30. Gould KL, Kelly KO, Bolson EL. Experimental validation of quantitative coronary angiography for determining pressure flow characteristics of coronary stenosis. *Circulation* 1982;66:930-937
31. Grondin CM, Dydra I, Pasternac A, Campeau L, Bourassa MG, Lesperance J. Discrepancies between cine angiography and post-mortem findings in patients with coronary artery disease and recent revascularization. *Circulation* 1974;49:503-708
32. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilation of coronary artery stenosis: percutaneous transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1979;301:61-68

33. Gruentzig AR, King SB III, Schlumpf M, Siegenthaler W. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the early Zurich experience. *N Engl J Med.* 1987;316:1127-1132
34. Günalp B, Dokumaci B, Uyan C: Value of dobutamine Technetium-99m-Sestamibi SPECT and echocardiography in detection of coronary artery disease compared with coronary angiography. *J Nucl Med* 1993;34:889-894
35. Hauser AM, Vellappilil G, Ramos AG. Sequence of mechanical, electrocardiographical and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: echocardiographic observations during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 5: 193-197
36. Heusch G, Schulz R. Chronische Myokardischämie-Hibernating Myocardium: Merkmale und Grenzen. *Z Kardiol* 1993; 82 (Suppl 5):133-141
37. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Arnese M, Fioretti P, Pingitore A, Picano E, Buck T, Erbel R, Flachskampf FA, Hanrath P. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(2):330-336
38. Hoffmann T: Stressechokardiographie Zur Ischämie- und Vitalitätsdiagnostik. Novartis Pharma GmbH. Nürnberg;1998
39. Iskandrian AS. Cardiac Imaging: Which Test, When, and Why? *AM J Cardiac Imaging* 1991;5 (No 3, Suppl 1):2-6
40. Isner JM, Kishel J, Kent KM. Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. *Circulation* 1976;53:627-632
41. Judkins MP, Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral approach. *Radiology* 1967;89:815-824

42. Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV. Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translesional pressure-flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:178-187
43. Kisacik HL, Ozdemir K, Altinyay E, Oguzhan A, Kural T, Kir M, Kutuk E, Goksel S. Comparison of exercise stress testing with simultaneous dobutamine stress echocardiography and technetium-99m isonitrile single-photon emission tomography for diagnosis of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1996;17(1):113-119
44. L'Abbate A. Pathophysiological basis for noninvasive functional evaluation of coronary stenosis. *Circulation* 1991; 83 (Suppl III):2-7
45. Mahmarian JJ, Verani MS. Exercise Thallium-201 Perfusion Scintigraphy in the Assessment of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 1991;67:2D-11D
46. Marcovitz PA, Armstrong WF, Dobutamine Stress Echocardiography: diagnostic utility. *Herz* 1991;16(5):372-378
47. Marcovitz PA, Bach DS, Mathias W, Shayna V, Armstrong WF. Paradoxical hypotension during dobutamine stress echocardiography: clinical and diagnostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1080-1086
48. Marwick TH, D'Hondt AM, Baudhuin T. Optimal use of dobutamine stress for the detection and evaluation of coronary artery disease: combination with echocardiography or scintigraphy, or both? *J Am Coll Cardiol* 1993;22:159-167
49. Marwick TH, Willemart B, D'Hondt AM. Selection of the optimal nonexercise stress for the evaluation of ischemic regional myocardial dysfunction and malperfusion. *Circulation* 1993;57:345-354
50. Marwick TH, D'Hondt AM, Mairesse GH, Baudhuin T, Wijns W, Detry JM. Comparative ability of dobutamine and exercise stress in inducing myocardial ischemia in active patients. *Br Heart J* 1994;72:31-8

51. Mazeika PK, Nadazin A, Oakley CM. Clinical significance of abrupt vasodepression during dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1992;69(17): 1484-1486
52. Mazeika PK, Nadazin A, Oakley CM. Dobutamine stress echocardiography for detection and assessment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1203-1211
53. Mertes H, Sawada SG, Ryan T, Segar DS, Kovacs R, Foltz J, Feigenbaum H. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1993;88:9-15
54. Nissen SE, Gurley JC. Assessment of the functional significance of coronary stenosis: is digital angiography the answer? *Circulation* 1990;81:1431-1435
55. Pijls NH, Son JA van, Kirkeeide RL, Bruyne B De, Gould L: Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993;86:1354-1367
56. Pijls NH, Bech GJ, El Gamal MI, Bonnier HJ, De Bruyne B, Van Gelder B, Michels HR, Koolen JJ. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1522-1528
57. Pijls NH, De Bruyne B. Practice and interpretation of intracoronary pressure recordings and calculation of flow reserve. In: Bertrand M, Serruys PW, Sigwart U, eds. *Handbook of Interventional Cardiology*. London, UK: Churchill Livingstone;1995
58. Pijls NH, Gelder B van, Voort P van der, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, Gamal MI: Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995;92:3183-3193
59. Pijls NH, Bruyne B De, Peels K, Voort PH van der, Bonnier HJ, Bartunek J, Koolen JJ: Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-1708

60. Pijls NH, Kern MJ, Yock PG, Bruyne B De: Practice and potential pitfalls of coronary pressure measurement. *Cathet Cardiovasc Interv* 2000;49:1-16
61. Porter TR: Improved endocardial border resolution during dobutamine stress echocardiography with intravenous sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(6):1440-1443
62. Previtalli M, Lanzarini R, Fetiveau R, Poli A, Ferrario M, Falcone C, Mussini A. Comparison of dobutamine stress echocardiography, dipyridamole stress echocardiography and exercise stress testing for diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;72:865-870
63. Reiber JHC, Serruys PW, Kooijman CJ, Wijns W, Slager CJ, Gerbrands JJ, Schuurbijs JHC, den Boer A, Hugenholtz PG. Assessment of short-, medium-, and long-term variations in arterial dimension from computer assisted quantification of coronary cine angiograms. *Circulation* 1985;71:280-288
64. Rensing BJ, Hermans WR, Vos J, Tijssen JG, Rutsch W, Danchin N, Heyndrickx GR, Mast EG, Wijns W, Serruys PW, for the Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane Antagonism (CARPORT) Study Group. Luminal narrowing after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a study of clinical, procedural, and lesional factors related to long-term angiographic outcome. *Circulation*. 1993;36:710-717
65. Rosamund TL, Vacek JL, Hurwitz A, Rowland AJ, Beauchamp GD, Crouse LJ. Hypotension during dobutamine stress echocardiography: initial description and clinical relevance. *Am Heart J* 1992;123:403-407
66. Sawada SG, Segar DS, Ryan T. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991;83:1605-1614
67. Schiller NB et al., Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: p.358-367

68. Schömig A, Seyfarth M, Kastrati A. Neue Interventionsverfahren: Laser, Atherektomie, Stents. *Z Kardiol* 1993;82(Suppl 5):127-131
69. Segar DS, Brown SE, Sawada SG, Ryan T, Feigenbaum H. Dobutamine stress echocardiography: correlation with coronary lesion severity as determined by quantitative angiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1197-202
70. Senior R, Sridhara BS, Anagnostou E, Handler C, Raftery EB, Lahiri A: Synergistic value of simultaneous stress dobutamine sestamibi single-photon emission computerized tomography and echocardiography in detection of coronary artery disease. *Am Heart J* 1994;128:713-718
71. Serruys PW, Luijten HE, Beatt KJ, Geuskens R, De Feyter PJ, Van den Brand M, Reiber JHC, Ten Katen HJ, Van Es GA, Hugenholtz PG. Incidence of restenosis after successful coronary angioplasty: a timerelated phenomenon: a quantitative angiographic study in 342 consecutive patients at 1, 2, 3, and 4 months. *Circulation* 1988;361-371
72. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Van den Heuvel P, Delcan J, Morel MA. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1994;331:489-495
73. Serruys PW, Van Hout B, Bonnier H, Legrand V, Garcia E, Macaya C, Sousa E, Van der Giessen W, Colombo A, Seabra-Gomes R, Kiemeneij F, Ruygrok P, Ormiston J, Emanuelsson H, Fajadet J, Haude M, Klugmann S, Morel MA. Randomised comparison of implantation of heparin-coated stents with balloon angioplasty in selected patients with coronary artery disease (BENESTENT II). *Lancet.*1998;97:1298-1305
74. Sones FM, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Med Concepts Cardiovasc Dis* 1962;31:735-738
75. Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4, Todesursachen in Deutschland. Metzler-Poeschel, 1996

76. Strauss BH, Escaned J, Foley DP, Di Mario C, Haase J, Keane D, Hermans WRM, De Feyter PJ, Serruys PW. Technologic considerations and practical limitations in the use of quantitative angiography during percutaneous coronary recanalization. *Prog Cardiovasc Dis.* 1994;36:343-362
77. Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM. Analysis of coronary angioplasty practise in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation* 1993;87:1489-1497
78. Tron C, Donohue TJ, Bach RG, Aguirre FV, Caracciolo EA, Wolford TL, Miller DD, Kern MJ: Comparison of pressure-derived fractional flow reserve with poststenotic coronary flow velocity reserve for prediction of stress myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1995;130:723-733
79. Tyberg JV, Yeatman LA, Parmley WW, Urschel CW, Sonnenblick EH. Effects of hypoxia on mechanics of cardiac contraction. *Am J Physiol* 1970;218:1780-1788
80. Van Ruge FP, Wall van der EE, Bruschke AVG. New developments in pharmacological stress imaging. *Am Heart J* 1992;124:468-485
81. Van der Voort PH, Van Hagen E, Hendrix G, Van Gelder B, Bech GJ, Pijls NH. Comparison of intravenous to intracoronary papaverine for calculation of pressure-derived fractional flow reserve. *Cath Vardiop Diagn* 1996;39:120-125
82. Vatner SF, McRitchie RJ, Maroko PR, Patrick, TA, Braunwald E. Effects of catecholamines, exercise and nitroglycerin on the normal and ischemic myocardium in conscious dogs. *J Clin Invest* 1974;54:563-75
83. Wann LS, Fairs JV, Childress RH, Dillon JC, Weyman AE, Feigenbaum H. Exercise cross-sectional echocardiography in ischemic heart disease. *Circulation* 1979;60:1300-1308
84. Ward R, Lang RM: Innovations in Transesophageal Echocardiographic Imaging. *Echocardiography* 2003;20(8):755-761

85. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastman CL, Harrison DG, Marcus ML. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiological importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984;310:819-824
86. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990;82:1595-1606
87. Zahn R, Lotter R, Nöhl H, Schiele R, Bergmeier C, Zander M, Seidl K, Senges J. Praktikabilität und Sicherheit der Dobutamin-Stressechokardiographie: Erfahrungen bei 1000 Untersuchungen. *Zeitschrift für Kardiologie* 1996;85:28-34
88. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RF, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary arteriography. *Circulation* 1976;53:627-632

VII. Abkürzungsverzeichnis

DSE	Dobutamin-Stressechokardiographie
FFR	Fraktionale Flussreserve
HDL	„high density lipoprotein“
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Ramus interventrikularis anterior der linken Koronararterie
LAO	Links anterior oblique
LAX	Parasternale lange Achse
LDL	„low density lipoprotein“
MI	Myokardinfarkt
MIBI	Metoxy-Isopropyl-Isonitril
Pa	Mittlerer Druck in der Aorta
Pd	Distal koronarer Druck unter Hyperämie
Pv	Mittlerer zentralvenöser Druck
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
Q	Maximaler myokardialer Blutfluß
R	Widerstand
RAO	Rechts anterior oblique
RCA	Arteria coronaria dextra
RCX	Ramus circumflexus der linken Koronararterie
SAX PM	Parasternale kurze Achse
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
WBST	Wandbewegungsstörung

VIII. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde von 1998 bis 2001 in der Kardiologischen Abteilung der Medizinischen Poliklinik der Universität München, Klinikum Innenstadt angefertigt.

Herrn Prof. Dr. K. Theisen danke ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in seiner Abteilung.

Besonders danken möchte ich Herrn PD Dr. V. Klauss für die Stellung des Themas und die wohlwollende Unterstützung der Arbeit.

Mein Dank gilt außerdem Herrn Dr. J. Rieber, der diese Arbeit in vorbildlicher Weise betreut hat. Seine Kompetenz bei der Erstellung des Studienprotokolls, Durchführung der Untersuchungen sowie der Datenanalyse hat entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Darüberhinaus möchte ich mich bei den weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe „Invasive Kardiologie“, Herrn Dr. A. König, Dr. Th. Schiele, Frau M. Baylacher und den Schwestern des Herzkatheterlabors sowie den Mitarbeitern des Echolabors, insbesondere Dr. Ph. Jung, unter der Leitung von Frau Prof. Dr. C. Angermann bzw. Herrn PD Dr. U. Stempfle bedanken. Sie alle haben mich stets geduldig und tatkräftig unterstützt.

IX. Lebenslauf

25. Dezember 1976	Geburt in München als Tochter der Eltern: Yvonne Erhard , geb. den Hartog Dr. Walter Erhard
1996	Abitur am Witelbacher Gymnasium, München
1996 – 2003	Studium der Humanmedizin an der Ludwig- Maximilians-Universität in München
10. April 2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
15. Aug. 2003 – 30. Sep. 2004	Ärztin im Praktikum an der Medizinischen Klinik der Universität München, Klinikum Innenstadt
01. Oct. 2004 – heute	Assistenzärztin an der Medizinischen Poliklinik der Universität München, Klinikum Innenstadt