

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR NUKLEARMEDIZIN  
DER LUDWIG- MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
DIREKTOR: PROF. DR. MED. BARTENSTEIN

**EFFEKTE VON PERIPHERER, VASKULÄRER INTERVENTION UND  
BELASTUNGSINDUZIERTER ISCHÄMIE  
AUF ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN**

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

vorgelegt von  
Esin Akcakoyunlu  
aus Bochum

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Marcus Hacker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang-Michael Franz  
Priv. Doz. Dr. Thomas M. Schiele

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. Marcus Hacker

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

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Oktober 2010

*In Liebe für meine Eltern & meinen Bruder*

# INHALTSVERZEICHNIS

---

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	5
1.1. Übersicht und Einteilung der Atherosklerose.....	5
1.1.1. Die koronare Herzkrankheit (KHK).....	8
1.1.2. Die peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK).....	8
1.1.3. Die zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit (ZVK).....	11
1.2. Diagnostik und Therapie der koronaren Herzkrankheit.....	12
1.2.1. (Belastungs-) EKG.....	12
1.2.2. Myokard- Perfusionsszintigraphie.....	14
1.2.3. Laborchemische Ischämiemarker.....	16
1.2.4. Invasive Koronarangiographie.....	23
1.3. Diagnostik und Therapie der peripher arteriellen Verschlusskrankheit.....	26
1.3.1. Allgemeine Diagnostik.....	26
1.3.2. Perkutane transluminale Angioplastie.....	27
1.4. Studienziele.....	28
<b>2. METHODIK</b> .....	29
2.1. Studiendesign.....	29
2.2. Myokard- Perfusionsszintigraphie.....	30
2.2.1. Durchführung.....	30
2.2.2. Auswertung.....	32
2.3. Invasive Koronarangiographie.....	33
2.4. Perkutane transluminale Angioplastie (PTA).....	35
2.5. IMA – Messungen.....	36
2.5.1. Verfahren.....	36
2.5.2. Ergebnisse und Interpretation.....	38
2.5.3. Auswertung.....	40
2.6. Statistik.....	40
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	41
3.1. Patientencharakteristika.....	41
3.2. Ergebnisse der IMA- Messung in der Kontroll- und PTA- Gruppe.....	42
3.3. Ergebnisse der Myokard- Perfusionsszintigraphie.....	48
3.4. Infarktpatienten.....	53
3.5. Korrelation zwischen IMA und weiteren Laborparametern.....	55
<b>4. DISKUSSION</b> .....	58
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	67
<b>6. LITERATURANGABEN</b> .....	70
<b>7. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN</b> .....	79
<b>8. TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	82
<b>9. DANKSAGUNG</b> .....	84
<b>10. LEBENSLAUF</b> .....	85

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Übersicht und Einteilung der Atherosklerose

Unter *Atherosklerose* versteht man sämtliche Veränderungen der arteriellen Gefäßwand, welche zu einer Verhärtung derer führt, ungeachtet welcher Genese.

Mit Hinweis auf Virchow`s Zitat „Der Mensch ist so alt wie seine Gefäße“, ist festzuhalten, dass die *Atherosklerose* die Liste der Todesursachen alter Menschen heutzutage anführt. Das Initialstadium ist allerdings bereits auch bei Jugendlichen zu finden und die exakte Pathogenese bleibt noch immer nicht gänzlich geklärt. Das heutige Konzept zur *Atherosklerose* bekennt, dass sie sich zum einen langsam und chronisch, zum anderen auch plötzlich entwickeln kann. Sie kann als eine Stoffwechselerkrankung oder als entzündlich-inflammatorische Erkrankung gesehen werden und sowohl generalisiert als auch lokal begrenzt sein.

Gemäß der WHO ist die *Atherosklerose* definiert als variable Kombination aus Intima- und Mediaveränderungen, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Calcium und Bindegewebe in großen und mittleren Arterien, sowohl elastischen als auch muskulären Typs.

Dem hinzuzufügen ist, dass es nach heutigem Kenntnisstand durch die anatomischen und strukturellen Unterschiede in den einzelnen Gefäßprovinzen auch zu unterschiedlichen Ausprägungen und Lokalisationen der atherosklerotischen Läsionen kommt. Beispielhaft dafür ist die Tatsache, dass Koronargefäße vom muskulären und Karotiden vom elastischen Gefäßtyp sind und letztere durch Struktur und topografischer Lage in jedem Herzzyklus besonders starken Druckkräften ausgesetzt sind. Die Beinarterien dagegen sind ständigen orthostatischen Druckverhältnissen ausgesetzt.

In der Framingham- Studie wurde unter anderem der Risikograd einer *Atherosklerose* erwogen, indem einzelne Gefäßprovinzen durch ihre unterschiedlichen Lokalisationen auch eine unterschiedliche Wertigkeit erhielten [61]. Die Manifestationen in Herz-, Hals- und Beinschlagadern gelten im Vergleich zum Normalkollektiv demzufolge als prognostisch ungünstig. Es liegt außerdem auch eine hohe Koinzidenz von atherosklerotischen Läsionen in den verschiedenen Gefäßregionen vor und besonders ungünstig ist die Prognose für Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits relevante Stenosen in mehreren Gefäßgebieten haben.

Als Folge der Systemerkrankung *Atherosklerose* ergibt sich die kardiovaskuläre Krankheit (KVK), welche 3 klinische Ausprägungen umfasst:

- (1.) Die koronare Herzkrankheit (**KHK**)
- (2.) Die peripher arterielle Verschlusskrankheit (**pAVK**)
- (3.) Die zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit (**ZVK**)

Bereits lange bekannt ist die Koinzidenz zwischen diesen Subtypen [58]; neben pathologisch-anatomischen Untersuchungen liegt eine Vielzahl überwiegend nicht-invasiver, bildgebender Untersuchungen vor, die diese Koinzidenz belegen [4, 20, 50, 47].

Die *Atherosklerose* steht in engem Zusammenhang mit dem Lebensstil der betroffenen Personen und ist dabei verbunden mit „modifizierbaren“ Faktoren, wie etwa arterieller Hypertonus, Hyperurikämie, Adipositas, Diabetes mellitus, einhergehend mit dem metabolischen Syndrom, Zigarettenkonsum und Hypercholesterinämie [43]. Bei der familiären Hypercholesterinämie können bereits im Kindesalter schwere Atherosklerosefälle auffallen und zum plötzlichen Herztod führen. Auch ein erhöhter Homocysteinspiegel, welcher häufig auf einen genetisch bedingt gestörten Aminosäurestoffwechsel beruht, führt zu einem erhöhten Atheroskleroserisiko, wobei die genauen pathogenetischen Grundlagen hierzu noch fehlen [54]. Chronisches Nierenversagen und Organtransplantationen seien ebenso als mögliche Ursachen erwähnt.

Unbeeinflussbare Faktoren sind nebst: das männliche Geschlecht, familiäre Disposition und Lebensalter.

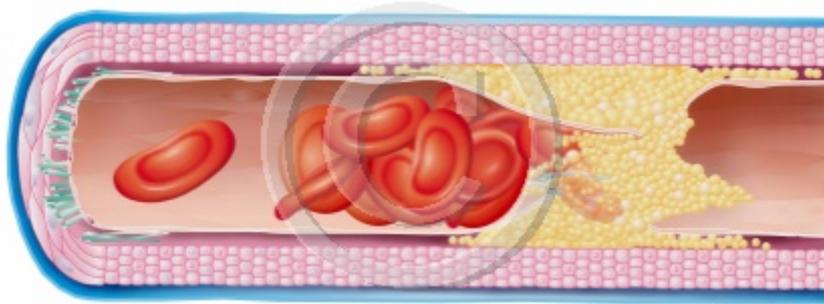
Die durch diese Faktoren begünstigte Entstehung von Arteriosklerose lässt sich letztlich nicht als nosologische Einheit betrachten, sondern stellt einen Symptomkomplex als Folge verschiedener schädigend wirkender Noxen dar [24].

---

So sehr die pathogenetischen Verhältnisse im Detail noch immer umstritten sind, gibt es eine auf diversen Studien beruhende, weitgehend einheitliche Vorstellung über das Zustandekommen der atherosklerotischen Thromben [86, 48].

Man geht von Gefäßwandläsionen im Bereich der Intima als ursprüngliche Ursache des Geschehens aus, wodurch mit dem Einstrom von Blut und seinen Bestandteilen Lipide oder Proteine in die Media bzw. Subintima gelangen. Dort erfolgt dann schrittweise deren

Phagozytose und die dabei zugrundegehenden Phagozyten („Schaumzellen“) bilden sogenannte Atherome als Gefäßwandablagerungen. In Folge dessen werden Fibroblasten induziert und es findet eine konsekutive Bindegewebsvermehrung statt, Kalkablagerungen und unter Umständen auch Verknöcherungen im Sinne einer knöchernen Metaplasie. Wenn die Atheromdeckplatte rupturiert, entleert sich der atheromatöse Inhalt in das entsprechende Gefäßlumen, sodass ein Ulkus entsteht und dadurch die Gewebsthrombokinase frei wird. Das Ulkus wird anschließend von einem „weißen“ Abscheidungsthrombus (aggregierte Thrombozyten mit Fibrin) bedeckt und sekundär durch den lokal gestörten Blutfluss von einem „roten“ Gerinnungsthrombus. Morphologisch lässt sich letztlich ein heller "Kopf" (weißer Thrombus) von einem dunklen "Schwanz" (roter Thrombus) abgrenzen.



**Abb.1: Intravasal obliterierender Thrombus**

Ein solcher Thrombus kann prinzipiell durch das Fibrinolysesystem wieder abgebaut werden, wobei die Vollständigkeit dessen maßgeblich von Alter und Zusammensetzung abhängig ist. Zur Forcierung bedient man sich unter Umständen einer therapeutischen Thrombolyse. Verbleibt aber der Thrombus im Gefäß, so kann dieser je nach Größe und Lokalisation entweder klinisch zu keiner Manifestation führen, den Blutzufuß bzw. – abfluß behindern oder aber die Perfusion komplett stoppen mit den entsprechenden Folgen von Organschäden. Ein weiteres Risiko ist das Ablösen von Thrombuspartikeln, welche dem Blutstrom folgend dann in englumigere Gefäßabschnitte verschleppt werden, wo sie Verschlüsse hervorrufen können. Herzinfarkt, Apoplex, Lungenembolien sind beste komplikative Beispiele hierzu.

Das Ausmaß dieser erosiven Prozesse wird vor allem durch chronisch inflammatorische Ereignisse via Makrophagen und Lymphozyten bestimmt [78], vor allem durch deren Freisetzung vasoaktiver Substanzen. Die Vasokonstriktion führt zu einer Dynamisierung und damit Erhöhung der Thrombusvulnerabilität.

Genau diese entzündlichen Reaktionsmuster mit der Anhäufung von T- Lymphozyten werden auch argumentativ dazu genutzt, um die hohe Korrelationsfähigkeit zwischen Antikörpertitern, insbesondere gegen Chlamydia pneumoniae, aber auch gegen Herpes- und Zytomegalieviren, und der Arteriosklerose zu erklären. Diese noch eher als mutmaßlich einzustufende infektiöse

Beteiligung bei der Ausbildung von Atherosklerose bleibt aktuell noch Gegenstand von Studien.

#### 1.1.1. Die Koronare Herzkrankheit

In den Industrieländern stellt die *koronare Herzkrankheit* mit ihren klinischen Manifestationen (Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt) die häufigste Todesursache dar [62]. Die genaue Prävalenz der KHK in Deutschland ist nicht bekannt, jedoch ist nach US-amerikanischer Datenlage von einer Prävalenz um 4 % auszugehen, entspricht etwa 3,2 Millionen Erkrankten [35, 34]. Zwischen dem 30. – 59. Lebensjahr kommen auf einen weiblichen Herzinfarktträger mehr als vier männliche, zwischen dem 60. – 79. Lebensjahr beträgt dieses Verhältnis nur noch etwa 1 zu 1,5.

In epidemiologischen Untersuchungen ist die Letalität („case-fatality-rate“) beim akuten Herzinfarkt mit 62,3% bei Frauen im Alter 60 bis 64 Jahren und 53,4% im Alter 55 bis 59 Jahren und bei Männern in den entsprechenden Altersgruppen mit 50,7% und 44,1% immer noch sehr hoch [32]. Zwei Drittel dieser Todesfälle ereignen sich vor Klinikaufnahme.

Der oben beschriebene Pathomechanismus spielt sich hier im Bereich der Koronargefäße ab. Durch die sukzessive oder aber auch möglicherweise plötzliche Verengung des Gefäßlumens wird das entsprechend betroffene Myokard sauerstoffminderversorgt. Wird das Koronargefäß vollständig verschlossen, so führt dies im weiteren Verlauf zu einer ischämisch bedingten Myokardnekrose (Herzinfarkt), wobei entweder die gesamte Wanddicke betroffen ist (transmuraler Infarkt) oder nur eine subendokardiale Schicht (nicht transmural = „non Q-wave-infarct“). Nachfolgend sind die Patienten vor allen Dingen dann gefährdet, wenn das betroffene Myokardareal im Bereich des Reizleitungssystems lokalisiert ist und es dann fakultativ zu Kammerflimmern kommt. Andere Komplikationen, die die Prognose auch nach Überleben eines Infarktes heute noch limitieren, sind der plötzliche Herztod, die Ausbildung einer Herzinsuffizienz, der kardiogene Schock bei myokardialem Pumpversagen, oder der Papillarmuskelabriss. Rund 20% derjenigen Patienten, die einen Herzinfarkt überleben, versterben im darauffolgenden Jahr.

#### 1.1.2. Die peripher arterielle Verschlusskrankheit

Das entsprechende Korrelat für die Extremitäten versorgende Arterien bzw. der Aorta ist die peripher arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Die Beschwerden der betroffenen Patienten reichen von absoluter Beschwerdefreiheit (asymptomatisches Stadium) über

belastungsinduzierte Beschwerden mit konsekutiver Einschränkung der Gehstecke (Claudicatio intermittens) bis zur amputationspflichtigen Gangrän. Gemäß den Daten der Deutschen Gesellschaft für Angiologie leiden derzeit rund 4.5 Millionen Menschen an der pAVK.

Basierend auf objektive Testformen im Rahmen von mehreren epidemiologischen Studien, bewegt sich die totale Erkrankungsprävalenz in der Größenordnung von 3 – 10%, ansteigend auf 15 – 20% der Klientel von über 70- Jährigen [18, 44, 83]. In Deutschland geht man von 11 prozentiger Prävalenz aus [44, 83, 52], aufgrund des demografischen Wandels bedeutet dies in Zahlen ausgesprochen rund 3.5 bis 5 Millionen pAVK- Kranke.

Mehrere Studien konnten eine erhöhte Mortalität sowohl bei asymptomatischen als auch bei symptomatischen Patienten mit pAVK nachweisen, welche durch ein erhöhtes Risiko eines allgemein vaskulären Todes (vor allem durch koexistente Myokardinfarkte) begründbar ist. Dieses Risiko liegt in dem Kollektiv etwa doppelt so hoch verglichen mit der Normalbevölkerung [29] und die allgemeine Lebenserwartung ist um etwa 10 Jahre vermindert. Die Morbidität und Mortalität steigt dabei mit der Schwere der pAVK.

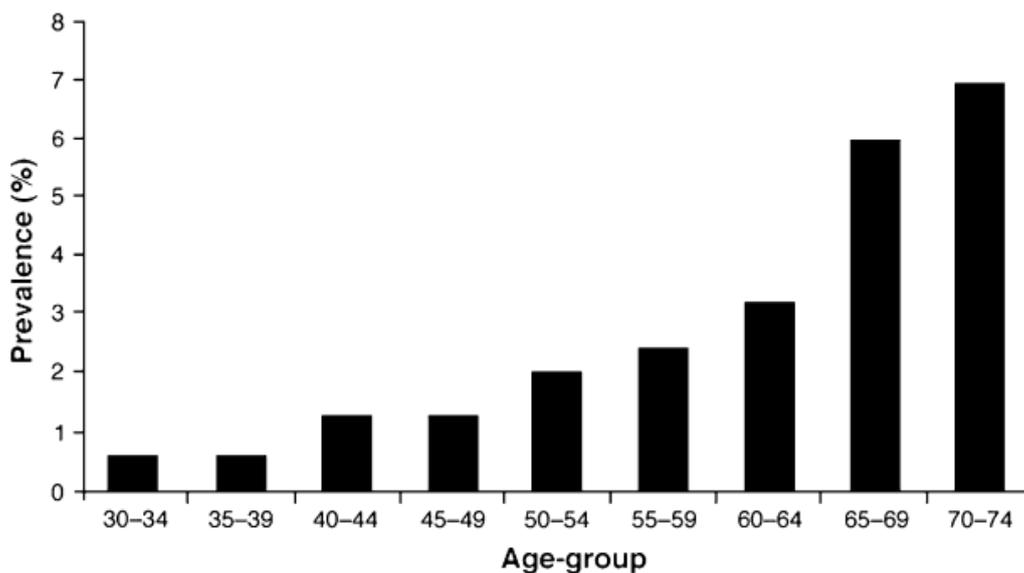
Diese Prävalenzdaten, die Asymptomatiker einbeziehen, können nur mit Hilfe von nicht-invasiven Testverfahren abgeschätzt werden. Die in diesem Zusammenhang am meisten verwendete Messung ist die des Knöchel- Arm- Index. Dabei wird ein Ruhe- Index von  $\leq 0.9$  durch eine hämodynamisch signifikante, arterielle Stenose verursacht.

Möchte man die Häufigkeit derjenigen ermitteln, welche sich in einem symptomatischen Stadium befinden, so zieht man gewöhnlich das Hauptsymptom der Claudicatio intermittens (CI) heran. Das Vorliegen einer CI kann anamnestisch durch die Angabe von muskulären Beinschmerzen während körperlicher Belastung mit nachfolgender kurzer Pause eruiert werden.

<b>I</b>		<i>Beschwerdefreiheit, aber fehlende Arterienpulse</i>
<b>II</b>	<b>a</b>	<i>Beschwerdefreie Gehstrecke &gt; 200m</i>
	<b>b</b>	<i>Beschwerdefreie Gehstrecke &lt; 200m</i>
<b>III</b>		<i>Ruheschmerz</i>
<b>IV</b>		<i>Trophische Störungen (trockene/feuchte Gangrän ...)</i>

Abb.2: Stadieneinteilung nach Fontaine

Bei dieser Klassifizierung ist anzumerken, dass ein Ruheschmerz auftritt, wenn es sich um einen Gefäßverschluss von  $> 90\%$  handelt. Und obwohl es sich dabei um ein Hauptsymptom der pAVK handelt, kann trotzdem keine definitive Vorhersage bezüglich Präsenz oder Abwesenheit einer tatsächlich vorliegenden Verschlusskrankheit gemacht werden. Ein Patient mit schwerwiegender pAVK mag je nach ischämischer Reserve keine CI aufweisen, weil zum Beispiel gewisse Umstände eine Belastung einschränken. Andererseits kann das klinische Bild einer scheinbaren CI ätiologisch auch auf einer Spinalkanalstenose basieren und nicht auf arterielle Verschlüsse. Desgleichen gibt es Fälle, bei denen Patienten mit eigentlich milder pAVK eine CI nur entwickeln, sobald sie sich physisch außerordentlich aktivieren. Diverse Bevölkerungsstudien haben sich mit der Prävalenz der CI befasst und das Diagramm im Folgenden zeigt eine Darstellung für die mittleren Prävalenzraten basierend auf großen Populationsstudien:



**Abb.3: Mittlere Prävalenzraten der CI bezogen auf unterschiedliche Altersgruppen [68]**

In den relativ jungen Altersgruppen ist die CI gewöhnlich eher unter den Männern präsent als unter den Frauen, wobei dieser Unterschied dann in den höheren Altersklassen nivelliert wird. Überraschend ist auch die Tatsache, dass zwischen 10 und 50% aller Symptomatischer mit CI nie einen Arzt konsultieren [68]. Es muss davon ausgegangen werden, dass nur ein Drittel bis die Hälfte der Patienten mit symptomatischer pAVK überhaupt diagnostiziert wird und die Risikofaktoren einer pAVK folglich signifikant schlechter behandelt werden als diejenigen einer koronaren Herzerkrankung oder zerebrovaskulären Krankheit.

### 1.1.3. Die zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit

Die zerebrovaskuläre Krankheit ist das Pendant zu den zwei zuvor beschriebenen Formen der Arteriosklerose und soll hier nur der Vollständigkeit halber kurz erläutert werden.

Die dabei verursachte Funktionsstörung des Gehirns beruht nicht auf eine gestörte Erregbarkeit der einzelnen Neuronen, sondern eben auf eine Durchblutungsstörung des zentralen Nervensystems. Entweder durch arteriosklerotische Ablagerungen in den hirnersorgenden Arterien oder durch verschleppte Thromben aus der Peripherie kommt es zu einer konsekutiven Verengung bzw. Verschluss in den Gefäßen, was eine Ischämie zur Folge hat.

Minderdurchblutungen, welche weniger als 24h andauern werden als transitorische ischämische Attacke (TIA) bezeichnet und können für gewöhnlich einige Minuten andauern, vor allem aber rezidivierend auftreten. Der Begriff (*prolongiertes*), *reversibles*, *neurologisches Defizit* „*PRIND/RIND*“ entspricht einer länger als 24h aber weniger als 3 Wochen andauernden Symptomatik, sollte nach den neuen Leitlinien aber nicht mehr verwendet werden, weil dieses Ausprägungsmaß bereits als Schlaganfall zu betrachten ist [38].

Im Gegensatz zum klassischen *ischämischen Schlaganfall* kann eine Hirnblutung mit hämorrhagischem Insult sekundär durch die raumfordernde Wirkung der Blutung auch zu einer Minderdurchblutung angrenzender Hirnareale führen. Die Unterscheidung zwischen Minderdurchblutung oder Blutung an sich lässt sich anhand computertomografischer oder magnetresonanztomografischer Diagnostik durchführen, wobei insbesondere im Falle des primär ischämischen Insultes eine gewisse Latenz bis zum Auftreten auffälliger Befunde zu erwarten ist [38].

Anzeichen für einen vorliegenden Schlaganfall können sein:

Sehstörungen wie Gesichtsfeldausfälle oder Doppelbilder (entweder ein Auge oder beide betreffend), Neglect, wobei es zur fehlenden Wahrnehmung eines Teils der Umwelt kommt, Sensibilitätsstörungen im Sinne von Taubheitsgefühl, Schwindel, Ataxie, Koordinations- und Gleichgewichtsstörungen, faziale Lähmungen, Schwäche in Armen, Beinen oder einer ganzen Körperhälfte, verwirrte Sprache oder Schrift, starke Kopfschmerzen, plötzliche Blutdruckkrisen.

Zur Diagnostik sollte nach einer stattgehabten TIA neben einer neurologischen und internistischen Basisabklärung eine weiterführende Bildgebung dienen. Hierbei ist grundsätzlich die Magnetresonanztomografie mit Diffusionsgewichtung allen anderen Methoden hinsichtlich der Detektion frischer zerebralischemischer Läsionen überlegen und

daher dem Computertomogramm vorzuziehen. Zum Ausschluss einer Blutung ist letztere Bildgebung allerdings ausreichend [53]. Weitere Maßnahmen sind die Durchführung einer extra- oder transkraniellen Duplexsonografie, EKG, Echokardiografie (transthorakal, eventuell auch transoesophageal) zum Ausschluss von kardialen Emboliequellen.

## 1.2. Diagnostik und Therapie der koronaren Herzkrankheit

### 1.2.1. Belastungs-EKG

Jeder Herzschlag folgt einem kleinen Strom im Myokard, der jeweils ungefähr 1/1000 Volt entspricht. Beim Elektrokardiogramm wird diese elektrische Aktivität des Herzens in der Summe an unterschiedlichen Stellen mittels Elektroden abgeleitet und als Kurvenverlauf im Kardiogramm aufgezeichnet. Es drückt also den Verlauf der Herzerregung aus.

Beim Belastungs- EKG wird der Patient zusätzlich körperlich belastet, so dass bei Arbeitsleistung auftretende Herz-Kreislauf Veränderungen beurteilt werden können. Es wird hiermit unter anderem möglich, eine eventuell unzureichende Durchblutung während dieses Sauerstoffmehrbedarfs der Myokardzellen zu erfassen. Man spricht in diesem Zusammenhang von einem „Defizit an Koronarreserven“. Die Arbeitsleistung wird dabei in Watt gemessen und die Intensität alle 2 Minuten um 25 bis 50 Watt erhöht. Die Aktivität des Patienten kann wie folgt eingestuft werden:

- 25 bis 50 Watt entspricht normalem Gehen
- 75 bis 100 Watt ist gleich zügigem Gehen, Treppensteigen, langsamem Radfahren, Schwimmen
- 150 Watt entspricht Joggen oder schnellem Radfahren

Das Belastungs- EKG dient der Diagnostik von [33]:

- Koronarer Herzkrankheit (KHK)
- Belastungsinduzierter Herzrhythmusstörungen
- Belastungshypertonie
- Beurteilung der medikamentösen Therapie von KHK und Hypertonie
- Abschätzung der Belastbarkeit nach Infarkt oder Herzoperationen

Der Untersucher registriert EKG und Blutdruck mindestens einmal am Ende jeder Belastungsstufe. Etwa 6 bis 10 Minuten nach Belastungsende werden EKG und Blutdruck alle 2 Minuten erfasst.

Die Untersuchung muß vorzeitig beendet werden bei Eintreten folgender Situationen:

- Angina Pectoris
- Neu aufgetretene EKG- Veränderungen und Rhythmusstörungen
- Einem systolischen Blutdruck >240 mmHg bzw. diastolischen Blutdruck >120 mmHG
- Fehlender RR- Anstieg unter Belastung
- Blutdruckabfall
- Atemnot, Schwindel, Blässe
- Muskuläre Erschöpfung

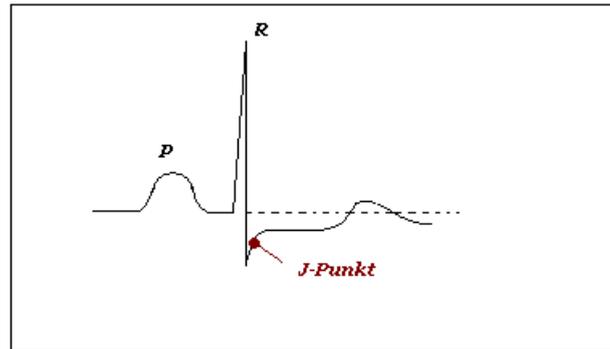
Der Endpunkt eines Belastungs- EKGs ist die submaximale Herzfrequenz ( $220 - \text{Lebensalter} \times 0,85$ ), damit überhaupt ein aussagekräftiges Untersuchungsergebnis erzielt werden kann. Wenn nicht wenigstens die submaximale Herzfrequenz erreicht wird, hat ein unauffälliges Belastungs- EKG keinen hohen diagnostischen Wert. Bei submaximaler Frequenz ist mit 20% falsch negativen Ergebnissen zu rechnen. Die Sensitivität steigt außerdem, je zahlreicher und ausgeprägter Koronarstenosen vorliegen.

Die Spezifität des Belastungs- EKGs wird mit ca. 80% geschätzt, wobei falsch positive Ergebnisse meist aus dem Vorliegen einer linksventrikulären Hypertrophie resultieren.

Liegt eine solche vor, ist die Diagnose „KHK“ nicht immer einwandfrei zu stellen. Hat noch kein Infarkt stattgefunden, erweisen sich die Ruhe- EKGs im Rahmen einer koronaren Herzkrankheit in bis zu 50% der Fälle als unauffällig. Oft treten aber bereits kleine Infarkte vor allem in den Herzwandinnenschichten auf, welche zu unspezifischen EKG-Veränderungen führen: z.B. T- Abflachung, T- Negativierung.

Bei dem Belastungs- EKG sind folgende ST- Streckenveränderungen als typisch aufzufassen:

- (1.) Horizontale oder deszendierende reversible ST- Streckensenkungen (mindestens 0,1mV in den Extremitätenableitungen, mindestens 0,2mV in den Brustwandableitungen).
- (2.) Unspezifischer für eine Ischämie ist eine langsam aszendierende ST- Strecke, bei der das Niveau 80msec nach dem J-Punkt (= Übergangspunkt zwischen S- Zacke und ST- Strecke) unterhalb der Nulllinie verläuft.



**Abb.4: Streckenveränderungen im EKG**

- (3.) ST- Hebungen über 0,1mV können sichtbar werden, sobald Koronarspasmen auftreten  
 → Prinzmetal- Angina

Zu beachten ist, dass eine Digitalis- Medikation auch zu ST- Streckensenkungen führen kann. Digoxin sollte 1 Woche und Digitoxin 3 Wochen pausiert werden.

Liegt die Kombination pathologisches Belastungs- EKG, klinisches Bild einer Angina Pectoris, aber normale Koronarangiographie vor, so spricht man vom Syndrom X. Es fasst Patienten einer heterogenen Gruppe zusammen.

### 1.2.2. Myokard- Perfusionsszintigrafie

Die Nuklearkardiologie erfasst den funktionellen Aspekt einer koronaren Herzerkrankung, was bedeutsamen Einfluss auf Prognostik und Therapieplanung hat. Dabei ist es auf nicht invasivem Wege möglich, Aussagen nicht nur über Kontraktilität, sondern auch über Perfusion und Metabolismus zu machen. Die Analyse der Myokardperfusion ist das klinisch führende Konzept der nuklearkardiologischen Diagnostik und bedient sich dem perfusionsabhängigen Verteilungsmuster von Radiopharmaka.

Ein solches Radiopharmakon besitzt grundsätzlich und allgemein formuliert dann ideale Eigenschaften, wenn es in die physiologischen oder pathologischen Stoffwechselprozesse des zu analysierenden Organgewebes einbezogen wird, diese Prozesse aber dabei nicht maßgeblich stört oder beeinflusst. Als sogenannte „Tracer“ werden sie zusätzlich mit radioaktiven Nukliden markiert, sodass nach i.v.- Applikation eine Verteilungsmessung anhand von speziellen Kamerasystemen ( $\gamma$ - Kamera, ein NaI- Kristall) erfolgen kann. Seit den 70er Jahren findet ein Kalium- Analogon, nämlich das  $^{201}\text{Thallium}$  ( $^{201}\text{Tl}$ ), seine Verwendung, welches proportional zum lokalen Blutstrom von der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ - ATPase zellulär aufgenommen wird. Bei hoher Extraktionsrate, aber insgesamt eher suboptimalen Eigenschaften (lange

Halbwertszeit, niedrige Gammaenergie), wurde das Thallium zunehmend ersetzt durch  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Radiopharmaka (Metoxy- Isopropyl- Isonitril= MIBI, Tetrofosmin). Diese sind wegen der hohen Lipophilität, was eine raschere transzelluläre Diffusion mit sich bringt, der hohen Verfügbarkeit, der kurzen Halbwertszeit und der günstigeren Emissionsenergie deutlich von Vorteil auf dem Gebiet der Myokardperfusionsszintigrafie. Nach i.v.-Applikation erfolgt durch passive Diffusion eine rasche Aufnahme des  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Pharmakons aus dem Blut in die einzelnen Myokardzellen. Es wird danach nur langsam wieder ausgewaschen, sodass keine maßgebliche Redistribution mehr stattfindet, im Gegensatz zum Thallium, das nach etwa 3-4 Stunden stark umverteilt vorliegt. Die intrazelluläre Akkumulation hängt entscheidend vom Funktionszustand der Myozyten ab, also von dessen Perfusionsreserve. Daraus schlussfolgernd liegt nahe, dass sich an minderperfundierten Arealen eine deutlich verminderte Anreicherung vorfindet und im Bereich von Nekrosen entsprechend gar keine. Andererseits wird durch Belastungsbedingungen, gleich ob körperlicher oder medikamentöser Art, eine Mehranreicherung durch die dann erhöhte Perfusion provoziert. Wegen der fehlenden Redistribution von  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Radiopharmaka muss eine zweite Injektion nach weitgehendem Abklingen der myokardialen Restaktivität nach der Belastungsaufnahme erfolgen, um Ischämiegebiete ausfindig machen zu können. Bei weniger als 24 Stunden Zeitintervall ist bei der Zweitinjektion eine deutlich höhere Aktivität zu wählen. Wenn sich ein Defekt in der Ruhephase reversibel wieder auffüllt, so darf man von einer relativen Minderperfusion im Sinne einer belastungsinduzierten Ischämie sprechen, bei der die Koronarreserven nur in Stresssituationen nicht ausreichen.

#### *Kamerasysteme und Prinzip der SPECT*

Für die Messung der Radioaktivität erfolgt statt einer planaren Akquisition, bei der die Aktivitätsverteilung aus einer Richtung registriert wird, bei kardiologischen Fragestellungen eine überlagerungsfreie und dreidimensionale Darstellung mittels rotierenden  $\gamma$ -Kamerasystemen (Einzelphotonen- Emissions- Computertomografie - SPECT). Diese Systeme bestehen meistens aus 2 bis 3 Kameraköpfen, die sich um den Patienten drehen und die Bildinformationen aus verschiedenen Blickrichtungen erfassen können. Spezielle Rekonstruktionsalgorithmen sind in der Lage diese Informationen zu ganzen Schnittbildern zu verrechnen. Mit dieser Technik können die Verteilungsmuster der Radiopharmaka im linksventrikulären Myokard erstellt werden. Dabei werden Aussagen immer über *relative Perfusionen*, verglichen mit Referenzarealen, gemacht.

Die Treffsicherheit der Myokardperfusionsszintigrafie wird hauptsächlich beeinträchtigt durch inhomogene Strahlenschwächung (Absorption) im Bereich des Thorax (Mammæ, Lungen, Leber, Diaphragma etc.), so dass es zu einer scheinbaren, aber dennoch für den Betrachter signifikanten, Reduktion der Aktivitätsanreicherungen in solch stark von Schwächung betroffenen Myokardwandabschnitten kommen kann. Zusätzlicher Fakt ist, dass viele der  $\gamma$ -Quanten ihre ursprüngliche Flugrichtung verlieren, da physikalische Effekte wie der Compton- oder Photoeffekt zutage treten, und diese Quanten dadurch entweder gar nicht mehr oder mit nur noch niedrigerer Energie von dem Kamerasystem registriert werden.

Absorptionskorrekturen mögen dies verbessern, indem eine externe Strahlenquelle die integralen Absorptionsfaktoren im Thorax des Patienten entlang jeder Projektionsrichtung der Rotation neu misst, eine Rekonstruktion im Schwächungstomogramm stattfindet und im Anschluss die Emissionstomogramme der SPECT- Akquisition damit korrigiert werden.

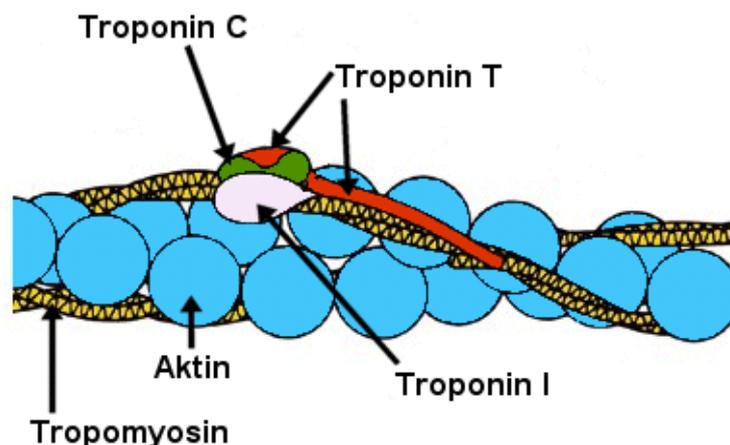
Ein zusätzlicher Störfaktor entsteht durch Artefakte bei Radioaktivität benachbarter Organe. Anhand adäquater Patientenvorbereitung (Nüchterninjektion und Verabreichung einer Mahlzeit im Anschluss an die Injektion des Radiopharmakons zur Reduktion der Leberaktivität) [93] kann dieses Störpotential reduziert werden.

### 1.2.3. Laborchemische Ischämie marker

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl von Biomarkern in der kardialen Ischämiediagnostik zum regelhaften Einsatz gebracht, welche heute eine akute Risikostratifizierung und bessere Therapiesteuerung erlauben. Die überwältigende Datenlage zu diesem Thema trug dazu bei, dass das Verständnis für die recht komplizierten Verhältnisse in der Pathophysiologie des akuten koronaren Syndroms immer mehr wachsen konnte. Eine herausragende Bedeutung erlangten dabei die kardialen Troponine, nicht nur wegen ihrer außerordentlichen Kardiospezifität, sondern auch wegen ihrer Sensitivität. Daher wurden andere Biomarker wie die Kreatinkinase oder CK-MB weitgehend abgelöst und Troponine spielen die zentrale Rolle in der kardialen Ischämiediagnostik. Sie etablierten sich in den internationalen und nationalen Leitlinien als einzige Marker zur akuten Risikoeinschätzung thrombotischer Ereignisse.

## *Troponin*

Das *Troponin* ist ein myofibrilläres Protein der Herzmuskelzelle. Sein Komplex besteht aus 3 Untereinheiten (Troponin I, T, C), die allesamt am dünnen Filament des Aktin- Myosin-Komplexes lokalisiert sind und die Interaktion zwischen dünnen und dicken Filamenten regulieren. Das Troponin I hemmt diese Wechselwirkung während der Kontraktion, das Troponin C stellt die calciumbindende Untereinheit dar und das Troponin T bindet den Troponinkomplex an das dünne Filament. Die drei Untereinheiten werden von drei verschiedenen Genen kodiert, wobei in den unterschiedlichen Muskeltypen (schnelle, langsame Skelettmuskulatur, Herzmuskulatur) jeweils eigene Isoformen präsent sind [25]. Eine bildhafte Darstellung des Troponin-Tropomyosin-Komplexes an einem dünnen Filament eines Kardiomyozyten:



**Abb.5: Troponin- Tropomyosin- Komplex**

Troponin C verhindert bei Fehlen von Kalziumionen den Ablauf einer Kontraktion. Es existiert sowohl in Herzmuskelzellen als auch im Skelettmuskel in identischer Molekularform, so dass es sich hier um kein kardiospezifisches Protein handelt und es keine Aussage zu Myokardschäden im Speziellen erlaubt.

Das Troponin T dagegen existiert in zwei Isoformen, von denen eine kardialen Ursprungs ist (cTnT) und die andere Isoform in Skelettmuskulatur vorkommt (sTnT). Seine Funktion besteht in der Bindung des Troponin- Komplexes an das dünne Filament. Mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern ist es möglich im Rahmen von Testverfahren einen Konzentrationsanstieg von cTnT zu detektieren und dadurch Aussagen über Myokardzellschäden treffen zu können. Patienten mit Muskeldystrophie oder bestehender Myopathie, auch niereninsuffizienzbedingt, müssen dabei ausgeschlossen werden. Unter solchen Umständen nämlich findet eine Bildung von cTnT auch im Skelettmuskel statt und

ein Konzentrationsanstieg kann nicht mehr ausschließlich auf einen Myokardzelluntergang zurückgeführt werden.

Der häufig auch von niedergelassenen Ärzten durchgeführte TroponinT- Schnelltest sei an dieser Stelle erwähnt. Troponin T liegt zum einen im Zytosol vor und zum anderen strukturgebunden. Der zytosolische Teil wird sofort nach Zellschädigung frei und damit zusammen mit dem CK-MB im Blut nachweisbar. Das strukturgebundene Troponin aber ist verantwortlich dafür, dass selbst nach 10 Tagen noch der Schnelltest positiv ausfallen kann, ein wesentlicher Vorteil dieses Biomarkers gegenüber den nachfolgend aufgeführten Markern. Ein positiver TroponinT- Schnelltest erfordert aus der Sicht eines niedergelassenen Arztes die Einweisung in eine Klinik.

Von dem Regulatorprotein Troponin I gibt es drei Isoformen: das langsame und schnelle Troponin I im Skelettmuskel (sTnI, fTnI) und das herzspezifische (cTnI). Der Aminosäureunterschied zwischen den drei Isoformen beträgt ungefähr 40%. Außerdem besitzt das cTnI am N-Terminus einen Zusatz von 31 Aminosäuren, wodurch seine hohe Herzspezifität begründet ist.

Anzumerken ist aber auch, dass ein positiver Ausfall von Troponinen im Blut durch andere Gegebenheiten begründet sein kann als ein durch kardiale Ischämie verursachter Zelluntergang. Dazu zählen z.B. Herzinsuffizienz, Myokarditis, Vorhofflimmern, Contusio cordis, perkutane oder chirurgische Herzeingriffe sowie Elektrokardioversion. Sogar eine Lungenembolie kann über die Rechtsherzbelastung zu einem Troponinanstieg führen.

Madrid et al. [60] studierte in seiner klinischen Arbeit die Wertigkeit von Troponin I im Vergleich zu den zuvor herkömmlich verwendeten Markern CK, CK-MB und Myoglobin. Basierend auf der Tatsache, dass im Rahmen von Radiofrequenzablationen immer eine lokalisiert endomyokardiale Nekrose verursacht wird, wurden die Anstiege der einzelnen Serummarker in Relation mit dem anzunehmenden Nekroseausmaß gesetzt. Für letzteres wurden z.B. die Anzahl der Frequenzpulse herangezogen. Für Troponin I ergab sich mit 92% die höchste Sensitivität, verglichen mit 63% für CK-MB, 30% für CK und 67% für Myoglobin [60].

Nach der neuen Infarktdefinition von 2000 gilt Troponin als der biochemische Goldstandard für Klassifikation und Risikoabschätzung des akuten koronaren Syndroms [87]. Trotzdem gibt es immer noch akzeptierte Indikationen für die Bestimmung der CK bzw. CK-MB, so z.B. die Datierung eines subakuten Infarkts oder Reinfarkts in den ersten 48 Stunden nach dem Ereignis. Der CK- Spiegel normalisiert sich im Blut spätestens nach 48 Stunden, während die Troponinwerte noch Tage darüber hinaus erhöht bleiben [96].

## Kreatinkinase

Die *Kreatinkinase* ist ein dimeres Enzym der Skelett- und Herzmuskelzellen (in geringen Mengen auch im Gehirn vertreten) und katalysiert die Bildung von ATP aus ADP und Kreatinphosphat in einer magnesium- oder mangan(II)-ionenabhängigen reversiblen Reaktion, daher auch oft bezeichnet als Kreatin- Phosphokinase.

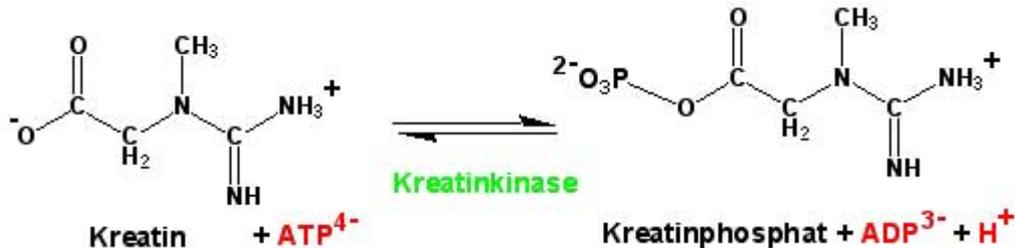


Abb.6: Reaktionsabfolge der Kreatinkinase [11]

In umgekehrter Richtung kann die Kreatinkinase unter ATP- Verbrauch Kreatinphosphat bilden, welches spontan (nichtenzymatisch) zu Kreatinin und damit über den Urin ausscheidungsfähig wird. In diesem Sinne ist auch die direkte Proportionalität zwischen ausgeschiedenem Kreatinin und Muskelmasse zu verstehen.

Man unterscheidet 4 Isoenzyme, welche jeweils in speziellen Geweben vertreten sind:

CK-MM (Skelettmuskel), CK-MB (Herzmuskel), CK-BB (Gehirn), CK-Mi (Mitochondrien).

Dem ist hinzuzufügen, dass die CK-MB in viel geringerer Konzentration aber auch im Skelettmuskel vertreten ist, sodass Muskelerkrankungen stets differentialdiagnostisch abzuklären sind.

Folgende Grafik gibt Aufschluss über die Verteilungsverhältnisse der CK- Isoenzyme [66]:

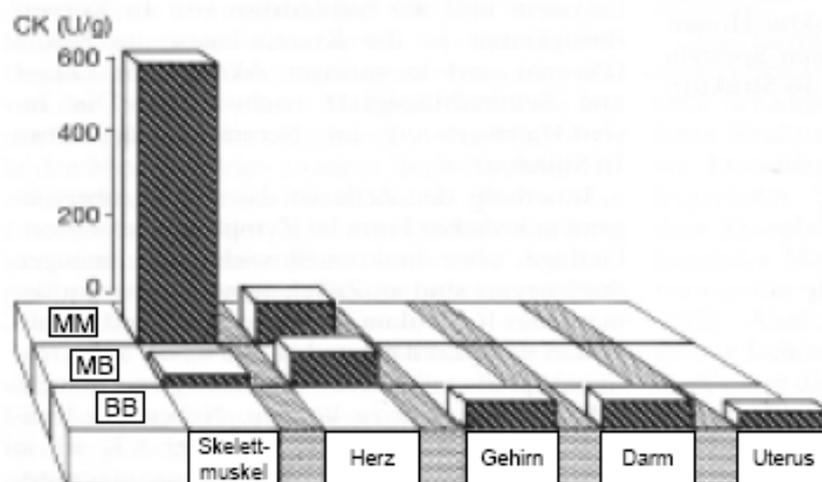


Abb.7: CK- Isoenzyme und deren Verteilung

Im Rahmen der Herzdiagnostik korreliert der CK-Anstieg mit der Infarktgröße. Als es noch nicht möglich war Troponine zu bestimmen, ging man erst bei einer CK-Aktivitätszunahme >10%, charakteristischer Klinik und positivem EKG-Befund von einem Infarkt aus, um bei der geringen Spezifität des Enzyms andere Ursachen als kardiale weitgehend ausschließen zu können. Die Differenzialdiagnose „Lungenembolie“ geht ohne CK- Anstieg einher. Bei allgemeinen Muskelerkrankungen, progressiver Muskeldystrophie oder Myositis sind die CK- Werte meistens extrem erhöht (>25 000 U/l), wo hingegen bei einem Herzinfarkt die Werte nicht >7500 U/l steigen [58, 67].

Weitere Ursachen für einen CK- Anstieg sind: Exzessiver Sport, Operationen, intramuskuläre Injektionen, Verletzungen, epileptische Anfälle, Entbindung, Reanimation, arterielle Verschlüsse/ Embolie, Alkoholismus, nekrotisierende Pankreatitis, akute Leberzellnekrose, Malignome, Hypothyreose (2/3 der Patienten), Hyperparathyreoidismus, Therapie mit trizyklischen Antidepressiva.

Es kann zum einen eine Messung der CK- Aktivität erfolgen, zum anderen die der CK- Masse. Bei der Aktivitätsbestimmung bedient man sich der Immuninhibitionsmethode, bei der eine Hemmung der CK-M-Untereinheiten durch Antikörper erfolgt. Die Restaktivität wird verdoppelt, um die ursprüngliche Gesamtaktivität der CK-MB-Isoenzyme zu erhalten. Der Referenzbereich liegt bei <6% Anteil von der Gesamt- CK- Aktivität bzw. <24 U/L. Ein Aktivitätsanteil von 6-20 % innerhalb der ersten 6-36h nach infarktverdächtigem Ereignis spricht für eine Enzymfreisetzung aus Herzmuskelgewebe. Differentialdiagnosen sind unter anderem: Myokarditis, Herzkontusion, Herz-OP.

Für die Massenbestimmung liegt der Referenzbereich bei <5 ng/ml. Die Sensitivität ist hierbei höher und der Anstieg erfolgt schon eher (2–6h).

Bei CK-MB- Aktivitäten über 25%, geht man heute von sogenannten Makro-CK-Komplexen aus. Es handelt sich bei der Typ-1-Variante (Makro-CK1) um Immunkomplexe aus CK-BB und IgG, welche bei ca. 1% der älteren Menschen auftritt, insbesondere bei Frauen, ohne Krankheitswert. Bei der Makro-CK2 liegt eine Assoziation mehrerer CK-MiMi-Moleküle im Sinne einer Oligomerisierung vor, z.B. im Rahmen von malignen Tumoren oder nekrotisierenden Lebererkrankungen.

#### *Alanin- Aminotransferase (ALT)*

*Alanin- Aminotransferase (ALT)*, auch bezeichnet als Glutamat- Pyruvat- Transaminase (GPT), ist ein in zahlreichen Gewebesorten vertretenes Enzym, wobei die Hauptquelle die Leber darstellt. Aus diesem Grunde findet die Aktivitätsbestimmung dieses Enzyms in erster

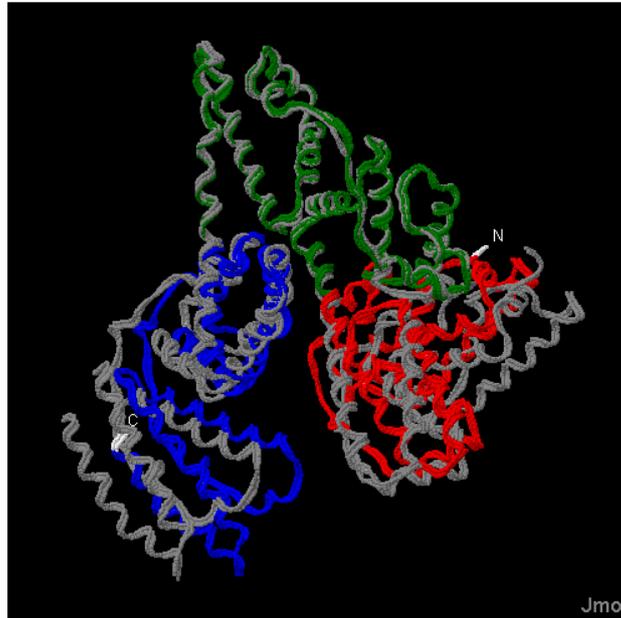
Linie in der Diagnosestellung von Lebererkrankungen ihre Anwendung. Erhöhte Serumwerte finden sich im Zusammenhang von: Hepatitis, Leberzirrhose, obstruktionsbedingter Ikterus, Leberkarzinom, chronischer Alkoholabusus. ALT ist nur in geringem Ausmaß erhöht bei Patienten mit unkompliziertem Myokardinfarkt. Obwohl sowohl die Aktivität von ALT als auch die von Aspartat- Aminotransferase (AST) im Rahmen von Erkrankungsprozessen, welche die Leber affektieren, im Serum ansteigen, gilt ALT als leberspezifischer. Außerdem bleibt das Niveau von ALT im Vergleich zu AST länger erhöht.

Bei Patienten mit Vitamin- B6- Mangel besteht die Wahrscheinlichkeit, dass die Aktivität der Aminotransferasen erniedrigt ist, was am ehesten auf den daraus resultierenden, verminderten Gehalt an Pyridoxalphosphat bei solchen Patienten zurückzuführen ist. Das Pyridoxalphosphat fungiert normalerweise als prosthetische Gruppe und ist unerlässlich für die enzymatische Struktureinheit des Holoenzym.

Die Aspartat- Aminotransferase (AST) ist ein weit verbreitetes Enzym, prinzipiell aber vertreten in Leber, Herz, Muskel, Nieren. Somit werden erhöhte Serumwerte nachweisbar im Zusammenhang mit Erkrankungen dieser genannten Gewebesorten. Nach einem abgelaufenen Myokardinfarkt erreichen die Serumwerte einen Peak ungefähr zwei Tage nach Manifestation. Auch hier besteht die Möglichkeit, dass bei Patienten mit Vitamin- B6- Mangel oder solchen, die unter Nierendialysetherapie stehen, verminderte Werte von AST im Serum vorliegen. Ebenfalls liegt hier ein Mangel an Pyridoxalphosphat zugrunde. Es sind zwei Isoenzyme von AST bekannt, zum einen das zytoplasmatische und zum anderen das mitochondriale. Basierend auf dieser Tatsache weiß man, dass zytoplasmatische Isoenzyme auch in Seren gesunder Patienten nachweisbar sind, während die Kombination aus zytoplasmatischen und mitochondrialen Isoenzymen nur in Seren von Patienten vorliegen, die an koronarer Herzkrankheit oder hepatobiliären Krankheiten leiden.

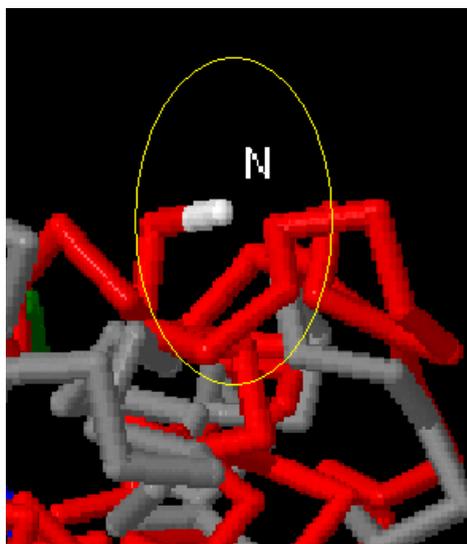
### *Ischemia- modified- Albumin (IMA)*

Humanes Serum Albumin bindet Kupfer und weitere Übergangsmetalle mit hoher Affinität am N-Terminus. Albumin, dessen N-Terminus beschädigt ist, wird als IMA bezeichnet.



**Abb.8: Humanes Serumalbumin in 3D- Darstellung**

Man geht davon aus, dass die Affinität am N-Terminus für Kobalt und weitere Übergangsmetalle durch reaktiv gebildete Sauerstoffradikale herabgesetzt wird, indem diese die Konformation an der genannten Stelle des Proteins verändern. Zu den an diesem Vorgang beteiligten Radikalen zählen vermutlich  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\cdot\text{O}_2^-$ , vor allem aber  $\cdot\text{OH}$  [80].



**Abb.9: Bindungsstelle für Kobalt**

Im Rahmen einer kardialen Ischämie treten bekanntermaßen anaerobe Metabolismen auf, wodurch Laktat vermehrt produziert wird und der PH entsprechend sinkt. Eine Reduktion des PHs wiederum verursacht die Freisetzung von Metallen (Kupfer, Eisen) sowohl aus Proteinen als auch aus intrazellulären Speichern. Dadurch kommt es eben zur Bildung von reaktiven Sauerstoff-Radikalen, die wohlmöglich Proteine wie Albumin, Lipide und DNA-Strukturen beschädigen könnten.

Auf dieser Grundlage postulierte man in diversen Studien, dass durch ischämisches Myokard zirkulierendes Serum- Albumin zum Teil auf diese Weise in IMA umgewandelt wird, sodass ischämische Patienten proportional mehr IMA aufweisen sollten als Nicht- Ischämische. IMA ist im Gegensatz zum Albumin nicht mehr in der Lage Übergangsmetalle wie z.B. Kobalt am veränderten N-Terminus zu binden. Der sogenannte ACB-Test, der im methodischen Teil näher erläutert werden soll, nutzt diese Tatsache aus, indem er diese Abnahme an Bindungskapazität misst und dann proportional dazu den IMA-Level bestimmt.

Der ESC/ACC Konsensus definierte in seinem Dokument von 2000 den Myokardinfarkt neu als ein Geschehen mit Anstieg und Fall von biochemischen Markern (Troponin oder CK-MB) im klinischen Kontext einer Ischämie mit darauf folgender Nekrose des betroffenen Gewebeareals.

Die bereits seit längerem gestellte Hypothese in den Literaturdaten, die Kombination von IMA- und Troponinmessung könne die Sensitivität für Früherkennung myokardialer Ischämie noch vor signifikantem Myokardzelluntergang erhöhen, ist Gegenstand der hier präsentierten Studie.

Ein positives Ergebnis beider Marker würde jedenfalls die Notwendigkeit für eine weiterführende Diagnostik indizieren.

#### 1.2.4. Invasive Koronarangiographie

1929 führte der damals noch 25-jährige Assistenzarzt Werner Forßmann im Selbstversuch zum ersten Mal in der Geschichte eine Herzkatheterisierung durch, indem er sich einen Harnkatheter durch die Ellenbogenvene bis in das rechte Herz vorschob. Er erhielt 1956 zusammen mit zwei Amerikanern den Nobelpreis.

Mit Rückblick auf diese damals aus ethischen Gründen sehr umstrittenen Taten, stellt die invasive Koronarangiographie heutzutage den absoluten Goldstandard für die Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit dar. Ausschließlich mit ihr ist es möglich Engstellen im Sinne von Stenosen an Koronargefäßen eindeutig zu detektieren und diese dann auch zu

quantifizieren. Sie ist unverzichtbar für Entscheidungen im Rahmen des therapeutischen Procedere. Hierzu zählt die Fragestellung, ob eine Ballondilatation, Stentimplantation, Bypassanlage oder medikamentöse Versorgung im betrachteten Einzelfall Therapie der Wahl ist.

Eine Herzkatheteruntersuchung bietet aber neben einer selektiven Darstellung der Koronargefäße auch weitere Untersuchungsmöglichkeiten:

- Darstellung und Ausmessung beider Ventrikel und Vorhöfe mit Beurteilungsmöglichkeit von Blutfluss, Blutdrücken, Blutvolumen und Herzmuskelkraft
- Ventrikulographie: Beurteilung der Wandbewegung, Diagnostik von Wandbewegungsstörungen in Systole (Hypokinesie, Dyskinesie, Akinesie, Aneurysmen), Ermittlung des enddiastolischen Volumens, systolischen Volumens und des Auswurfs → Ejektionsfraktion (EF)
- Druck- und Sauerstoffmessung in der Aorta
- Beurteilung der Herzklappen hinsichtlich Verkalkungsgrad, Öffnungsfläche und Schließfähigkeit
- Darstellung der Herzkranzgefäße mit Graduierung der Einengungen
- Darstellung angeborener Herzfehler
- Detektion von Tumoren

Ein eminenter Vorteil der Koronarangiographie ist die Kombinationsmöglichkeit mit therapeutischen Eingriffen, z.B. Ballondilatation oder Stentimplantation.

Als Gegenargument an dieser Stelle könnte man die Tatsache erwähnen, dass nur jede zweite Koronarangiographie zu einer Revaskularisierung führt [82], also die übrigen praktisch durch andere diagnostische Verfahren ersetzbar wären.

Außerdem ist unbedingt festzuhalten, dass mit einer Herzkatheteruntersuchung ausschließlich der Gefäßinnenraum beurteilbar ist, nicht jedoch die Wandstruktur, mit den möglicherweise darin enthaltenen Ablagerungen.

Man unterscheidet grundsätzlich den Rechtsherzkatheter vom Linksherzkatheter. Bei ersterem wird eine Vene in der Leistenbeuge punktiert (Judkins- Technik) oder über einen kleinen Hautschnitt freigelegt und im Anschluss punktiert. Nach Entfernung der Punktionsnadel wird durch die noch an der Stelle befindliche Kanüle eine elastische Führungssonde eingeführt. Dann kann auch die Kanüle entfernt und über die Führungssonde der Katheter eingeführt

werden (Seldinger- Technik). Per Röntgenkontrolle wird der Katheter bis zum Einbringen in die rechte Herzkammer und den Lungengefäßen verfolgt.

Nach Bestätigung der korrekten Lage, können schließlich über den Katheter Röntgenkontrastmittel gegeben, die Druckverhältnisse im rechten Ventrikel und der Pulmonalarterie gemessen und auch Blut entnommen werden.

Die Einführungsmethodik des Linksherzkatheters entspricht derjenigen des Rechtsherzkatheters, mit dem Unterschied, dass hierbei eine Schlagader in Leistenregion punktiert wird (A. Femoralis). Dieser Zugang ist der heute am häufigsten angewendete.



**Abb.10: Punktion der A. Femoralis**

Zur Darstellung der Herzkranzgefäße wird der Katheter am rechten bzw. linken Koronargefäßabgang positioniert, um dort nach Kontrastmittelgabe eine selektive Darstellung des entsprechenden Gefäßes zu erzeugen.

Die Komplikationsrate einer KA liegt schätzungsweise bei <1%. Im Rahmen einer weltweiten Statistik liegt die Häufigkeit für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses bei 2,4 pro 1000 Katheteruntersuchungen. Dabei stehen Häufigkeit und Schwere der Komplikation im engen Zusammenhang zu Ausmaß der Erkrankung des Patienten. Die möglichen Risiken sind dabei nicht unerheblich. Sie beziehen sich bei den sehr seltenen Fällen auf Herzrhythmusstörungen oder Herzinfarkte. Lungenembolie, Schlaganfall, Thrombosegefahr, Haut- Weichteil- und Nervenverletzungen seien ebenfalls erwähnt. Häufiger treten lokale Komplikationen auf wie Blutergüsse, Gefäßverletzungen an der Punktionsstelle und herzkatheterunspezifische Folgen wie Kontrastmittelallergie, Schilddrüsenfunktionsstörungen und Nierenversagen.

Besonders gefährdet sind im Allgemeinen Patienten mit erhöhtem oder erniedrigtem Körpergewicht, solche weiblichen Geschlechts, mit arterieller Hypertonie, nach verlängerter postinterventioneller Gabe von Heparin, bei Verabreichung von Glykoprotein IIb/IIIa-Inhibitoren, unter Medikation von Marcoumar oder bei Zustand nach Thrombolyse.

Die Katheteruntersuchung ist insgesamt jedoch ein Routine- Verfahren der Herzdiagnostik und gilt als technisch ausgereift. Aufgrund der erwähnten Komplikationen bleibt jedoch stets eine strenge Indikationsstellung und Vordiagnostik nötig.

### 1.3. Diagnostik und Therapie der Peripheren Arteriellen Verschlusskrankheit

#### 1.3.1. Allgemeine Diagnostik

Ein wichtiges Standbein und Grundvoraussetzung für die Früherkennung und Primärdiagnostik ist die exakte Anamneseerhebung, sowie Ermittlung des ABI (entspricht dem Knöchel- Arm- Index wie unter 1.1. bereits erwähnt). Die dopplersonografische Druckmessung ist eine einfach durchzuführende diagnostische Methode bei Patienten mit pAVK zur Abschätzung und Dokumentation des Schweregrades. Der ABI wird durch Messung des systolischen Blutdruckes an einer Unterschenkelarterie im Knöchelbereich und dem systolischen Blutdruck am Arm bei liegendem Patienten bestimmt. Der Quotient aus beiden Werten, ergibt den ABI:

$$\text{ABI} = \frac{\text{ syst. RR Knöchel }}{\text{ syst. RR Arm }}$$

In der Regel ist ein ABI zwischen 1.0 und 1.3 als normal zu werten und ein ABI <0.9 pathologisch. Sobald ein pathologischer Wert vorliegt und im Einklang mit Klinik und Risikofaktoren steht, ist eine weiterführende Diagnostik unabdingbar. Zu berücksichtigen bleibt, dass der ABI bei Patienten mit Diabetes mellitus einen falsch hohen Wert liefern kann und damit scheinbar normal ist, wohlmöglich bedingt durch mediasklerotische Veränderungen.

Es bieten sich weiterhin diverse klinische Funktionstests, auf welche an dieser Stelle nur kurz eingegangen werden soll, da nichtinvasive radiologische Verfahren einen heutzutage viel größeren Stellenwert erlangt haben. Durch Fragen bezüglich Gehstrecken und Erholungszeit bzw. Schmerzdauer/ -charakter lässt sich ein ungefähres Stadium (nach Fontaine) abschätzen, wie bereits unter 1.1. aufgeführt wurde. Die „Ratschow- Lagerungsprobe“ soll die arteriellen Durchblutungsstörungen der Beine erfassen. Dabei hält der Patient in Rückenlage beide Beine

senkrecht in der Luft und bewegt für ca. 2min die Füße. Gemessen werden: Zeitpunkt bis zum Auftreten erster Ischämiezeichen, Zeit bis zur Venenauffüllung (pathologisch >10 Sek) und die Zeit bis zur reaktiven Hyperämie (pathologisch >5 Sek)

Bei der „Faustschlussprobe“ werden auf ähnliche Weise Durchblutungsstörungen der Arme erfasst. Hier hält der Patient beide Arme in der Luft und führt wiederholt Faustschlüsse durch. Wird der Test beendet, tritt im Normalfall eine sofortige Rötung in den Handinnenflächen auf. Ist dies nicht der Fall, ist von einer Durchblutungsstörung auszugehen.

Beim „Kältetest“ kann durch ein 10-minütiges Wasserbad in 12°C kaltem Wasser ein Raynaud-Anfall ausgelöst werden.

An erster Stelle der nicht invasiven Abklärungsmöglichkeiten steht nach Ermittlung des ABI die Doppler- Sonographie zur Untersuchung der Hämodynamik. Diese apparative Methode behilft sich dem Doppler-Phänomen, bei dem durch die Reflexion von Ultraschallwellen auf Geschwindigkeit und Richtung des Blutflusses geschlossen werden kann. Die graphische bzw. akustische Darstellung kann durch Farbkodierung ergänzt werden, sodass auch Richtung und Flussintensität bewertet werden können. Durch den Grad an Strömungsverlangsamung hinter der Stenose, kann auf den Grad der Verengung des Gefäßabschnittes geschlossen werden. Außerdem sind exakte Blutdruckmessungen per Doppler-Sonographie möglich und damit eine genaue Klassifizierung des Schweregrades. Im Falle von AV-Fisteln oder einer Karotisstenose kann mit dieser Untersuchungstechnik die Strömungsqualität in deren Richtung genauer beurteilt werden. Bei der Duplex-Sonographie handelt es sich um die Kombination aus Ultraschall und Doppler. Es können hierbei Plaquemorphologie (glatt / exulzeriert), Wandbeschaffenheit und Gefäßinnenraum beurteilt werden.

Zu den bildgebenden Verfahren zählt neben der Angiographie, welche an nachfolgender Stelle näher erläutert werden soll, auch die konventionelle Sonographie. Diese ist besonders gut geeignet zur Detektion von Aneurysmen z.B. im Bereich der abdominalen Aorta.

Die Computertomographie (CT) wird vor allem zur genauen Lokalisation von Aneurysmen an Stellen durchgeführt, die der Sonografie nicht ohne weiteres zugänglich sind.

Die Magnetresonanztomographie (MRA) hat in den letzten Jahren mehr und mehr Aufmerksamkeit erlangt. Trotz insgesamt noch wenig existierender Studien, scheint dieses bildgebende Verfahren nach heutigem Kenntnisstand zur Stuserhebung als nichtinvasives Screeningwerkzeug durchaus anwendbar. Die Angiographie bleibt dennoch der absolute Goldstandard für ein definitives Assessment [88, 59].

### 1.3.2. Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA)

Die Angiographie stellt heutzutage die wichtigste Untersuchung zur exakten Diagnostik therapiebedürftiger Durchblutungsstörungen dar. Beurteilt werden sowohl Lokalisation und Ausmaß der Stenosierung, als auch Wandbeschaffenheit und Ausbildung von Kollateralkreisläufen im betroffenen Gefäßgebiet. Bei der digitalen Subtraktionsangiographie ist es zudem möglich, umliegendes Weichteilgewebe und Knochen zu digitalisieren, um sie später von den Angiographiebildern zu „subtrahieren“. Auf diese Weise erhält man eine verbesserte Darstellung und man benötigt weniger Kontrastmittel. Übliche Punktionsstelle ist die A. Femoralis, seltener die A. Brachialis oder A. Axillaris, von wo aus der Katheter antegrad in die betroffene Gefäßregion vorgeschoben wird.

Bei einer interventionellen Gefäßtherapie (PTA) befindet sich am Ende des Katheters zusätzlich ein aufblasbarer Ballon, welcher in die Stenose hineingeschoben wird, um dann mit einem Druck von 8-12 atü aufgeblasen zu werden. Die Engstelle wird auf diese Weise aufgeweitet. Im Falle von langstreckig befallenen Gefäßabschnitten muss der Therapieerfolg noch durch das Einbringen eines Stents gesichert werden.

Ein alternatives therapeutisches Verfahren wäre die Katheterthrombolyse, bei der durch einen direkt in den Thrombus des verschlossenen Gefäßabschnittes platzierten Katheter eine lokale Thrombolyse vorgenommen werden kann. Der Vorteil hierbei ist eine geringere systemische Blutungsneigung.

Zu den möglichen Komplikationen einer PTA zählen: Hämatom- oder Aneurysmabildung, Infektion, Embolie, akutes Nierenversagen bei vorbestehender Niereninsuffizienz (Kreatinin  $>2\text{mg/dl}$ ). Im letzteren Fall bieten sich eine CO<sub>2</sub>- Angiographie oder Magnetresonanztomographie (MRA) an, wobei bei diesen Alternativen die Bildqualität nicht der einer Angiographie entspricht.

### 1.4. Studienziele

Ziel der vorliegenden Arbeit war die klinische Evaluation von „Ischemia Modified Albumin“ (IMA) in der kardialen Ischämiediagnostik. Dabei sollte im Speziellen differenziert werden, ob IMA im Rahmen von myokardialen Ischämien entsteht oder eine IMA-Erhöhung im peripheren Blut mit plaquedynamischen Prozessen assoziiert ist. Zur Klärung dieser Fragen wurde eine ergometrische oder medikamentöse Belastung an KHK- Patienten durchgeführt und die IMA-Dynamik im Verlauf beurteilt. Zum Vergleich wurde an Patienten

mit bekannter pAVK, welche sich einer perkutanen transluminalen Angioplastie unterzogen, der IMA-Verlauf bewertet.

## 2. METHODIK

### 2.1. Studiendesign

In das Studienprotokoll wurden insgesamt 117 Patienten aufgenommen und prospektiv untersucht. Jeder Patient gab vor Beginn der Untersuchungen sein Einverständnis zur Abnahme von Serumproben für die IMA- Auswertungen.

Das Kollektiv wurde in 2 Gruppen unterteilt:

- *Gruppe A* bestand aus 96 Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit.
- *Gruppe B* setzte sich aus 21 Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit zusammen, bei denen aufgrund vorliegender höhergradiger Gefäßverengungen die Durchführung einer Perkutanen Transluminalen Angioplastie (PTA) terminiert war.

Gruppe A erhielt eine Myokard- Perfusions- Szintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI unter Belastungs- und Ruhebedingungen. Die Belastung erfolgte entweder ergometrisch oder medikamentös mit Dipyridamol (Persantin®).

Die dabei erstellten SPECT- Aufnahmen wurden in Einstimmigkeit von 2 Mitarbeitern ausgewertet.

Blutproben für die IMA-Messung wurden jeweils kurz vor, 30 Minuten nach und 3 Stunden nach Belastung abgenommen, so dass insgesamt 3 Werte verglichen werden konnten.

Gruppe B erhielt eine PTA und eine Blutabnahme zur Bestimmung klinisch relevanter Parameter einen Tag vor der geplanten Intervention.

Die PTA wurde an der A. femoralis superficialis, A. poplitea und an Arterien in tieferen Kompartimenten durchgeführt. Eine zusätzliche angiographische Darstellung erfolgte nur dann, wenn zuvor keine Bildgebung durchgeführt worden war.

Für die IMA- Auswertung wurden jeweils eine Blutprobe vor, 30 Minuten nach und 3 Stunden nach der ersten Ballondilatation bzw. Stentimplantation abgenommen

Alle Blutproben wurden für die IMA- Studie innerhalb von einer Stunde verarbeitet und ausgewertet gemäß den Handhabungsvorschriften von Roche Diagnostics AG (Rotkreuz, Schweiz).

## 2.2. Myokard Perfusions- Szintigraphie

### 2.2.1. Durchführung

Die Myokard- Perfusions- Szintigraphie (MPS) wurde als 1-Tages-Protokoll zunächst unter Belastung, dann in Ruhe mit dem Radiopharmazeutikum  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI durchgeführt:

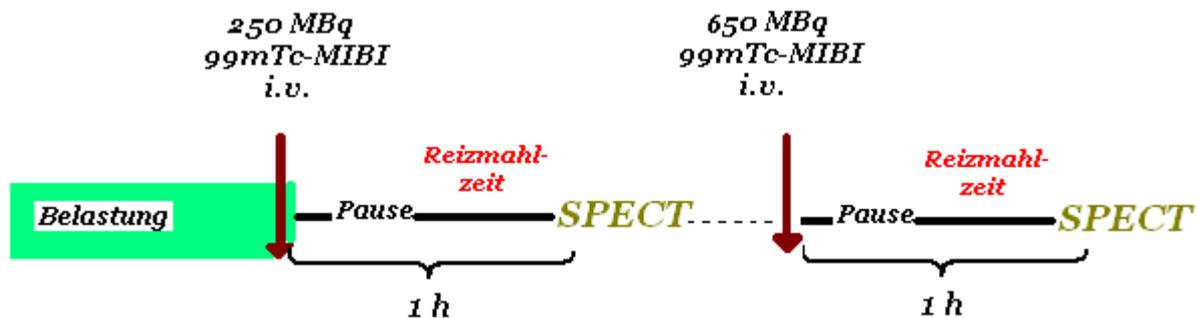


Abb.11: Studienprotokoll

Die Patienten hatten ihre antianginöse Medikation mindestens 36 Stunden zuvor abzusetzen.

Die Belastung erfolgte im Nüchternzustand durch medikamentöse Vasodilatation mittels Dipyridamol (Persantin®) bei 80 Patienten. Die Körpergewichts- abhängig zu verabreichende Dipyridamoldosis erstreckte sich bei diesen Patienten von 28 mg bis 50 mg.

Eine ergometrische Belastung wurde am Fahrradergometer im Sitzen bei 13 Patienten unternommen, wobei die maximale Belastbarkeit als Endpunkt über die Herzfrequenz registriert werden konnte. Die Grenze ist dabei definiert als  $(220 - \text{LA}) \times 0,85$ .

Eine weitere Möglichkeit bestand in einer kombinierten, medikamentös- ergometrischen Belastung. Diese ist hier bei 3 Patienten eingesetzt worden.

Zur Überwachung der Herzaktion diente ein 12- Kanal- Elektrokardiogramm. Der Blutdruck wurde sowohl in Ruhe als auch unter Belastung in regelmäßigen Abständen von ca. 3 min kontrolliert.

Die Untersuchung wurde umgehend unterbrochen bei ersten Anzeichen von Angina pectoris, neu aufgetretenen Arrhythmien, Erregungsrückbildungsstörungen (ERBS), signifikanten Blutdruck- Veränderungen oder Nebenwirkungen anderer Art.

Die zu applizierende Menge an  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI für jeweils Ruhe- und Belastungsstudie errechnet sich aus dem Körpergewicht. Allgemein kann aber gemäß dem Untersuchungsprotokoll von einer Menge von 250 MBq bei Belastung ausgegangen werden und einer 2-3 fachen Aktivität in Ruhe, also 650 MBq. Damit summiert sich die Gesamtaktivität auf ca. 900 MBq. Sobald eine Ausbelastung erreicht worden war, erfolgte die Injektion des Radiopharmazeutikums mit 20ml Kochsalzlösung. Die Belastung wurde ungefähr 1-2 min nach Injektion fortgesetzt. Die Patienten erhielten daraufhin eine Reizmahlzeit zur Reduktion der hepatobiliären und intestinalen Aktivitätsanreicherung.

Eine Stunde nach Injektion erfolgten die SPECT- Aufnahmen an einer 3-Kopf-Kamera im  $360^\circ$  Kreisbogen (Prism 3000XP, Fa. PICKER/MARCONI jetzt Philips, Eindhoven, Niederlande). Mindestens 2 Stunden nach der ersten Injektion erhielten die Patienten die zweite Injektion für die Ruhe-Studie. Ein zeitlicher Abstand von einer Stunde bis zu den abschließenden Aufnahmen wurde auch hier beibehalten.

Die Bearbeitung der Rohdaten erfolgte schrittweise mit einer 3-D-Post-Filterung (Low-Pass, Cut-off 0,32) in 3 aufeinander senkrecht stehenden Ebenen entlang der individuellen Herzachsen: der Kurzachse, der Horizontalachse und der longitudinalen Vertikalachse mit dem Ergebnis entsprechender sagittaler, transversaler und koronarer Schnittbilder. Diese konnten dann jeweils korrespondierend aus Belastungs- und Ruhestudie für die Auswertung durch Gegenüberstellung evaluiert werden.

Es wurden im Anschluss sogenannte Polartomogramme generiert, für die das Myokard in 20 Segmente unterteilt wird.

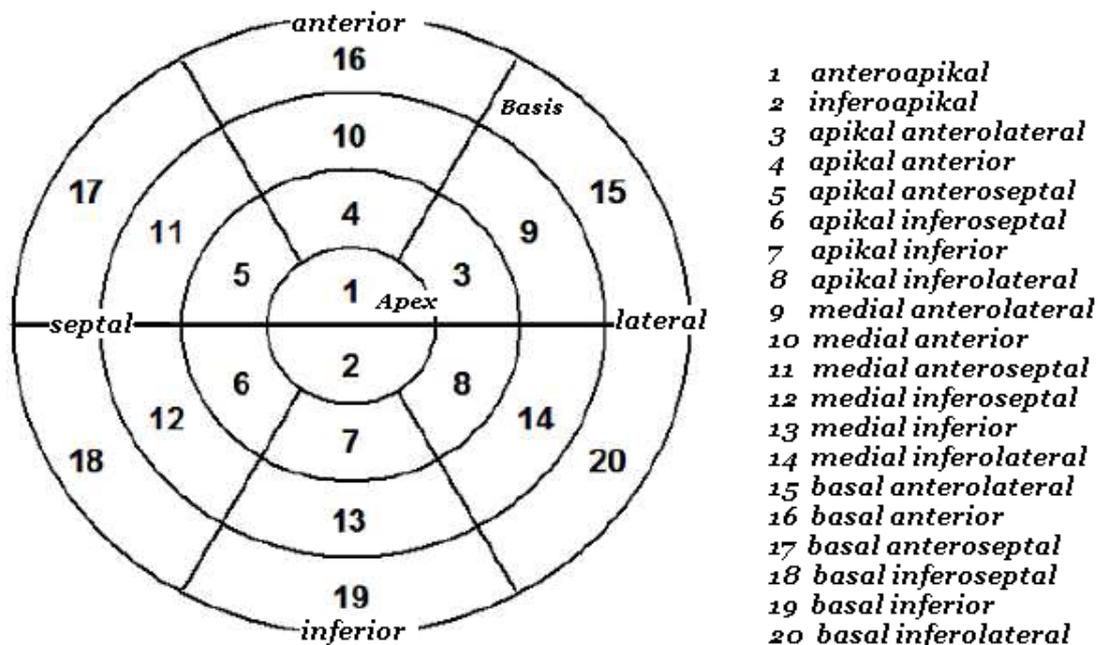


Abb.12: Polartomogramme („Bull`s eye“)

Entsprechend lassen sich die Segmente den einzelnen Wandabschnitten des linken Myokards zuordnen:

<i>Wandabschnitte</i>	<i>Segmente</i>
Apex	1, 2
Vorderwand	4, 10, 16
Lateralwand	3, 8, 9, 14, 15, 20
Septum	5, 6, 11, 12, 17, 18
Hinterwand	7, 13, 19

**Abb.13: Myokardwandabschnitte und ihre Segmente**

### 2.2.2. Auswertung

Die Szintigramme wurden bei jedem einzelnen Patienten von zwei Mitarbeitern unabhängig voneinander bewertet, denen zum Zeitpunkt dieser Auswertung nicht Ergebnisse anderer Untersuchungen wie EKG, Echokardiographie oder Herzkatheter bekannt waren. In den meisten Fällen lagen jedoch szintigraphische Bilder aus Voruntersuchungen vor, welche mit den aktuellen korreliert oder als Verlaufsbeurteilung verwendet werden konnten.

Bei der Analyse der Gated- SPECT- Studie wurde die Kontraktilität beurteilt. Ein eventueller Anhalt für eine Einschränkung ist in diesem Zusammenhang vereinbar mit narbentypischen Defekten und wurde mit den szintigraphischen Befunden korreliert.

Die rein qualitative Auswertung erfolgte visuell. Es wurde unterschieden zwischen dem *Normalbefund*, ohne Anhalt für hämodynamisch wirksame Perfusionsstörungen, den *belastungsinduzierten Ischämien* und den *persistierenden Defekten* im Sinne von Infarktarealen. Bei letzteren wurden die Gefäße angegeben, auf die die irreversiblen Minderdurchblutungen zurückzuführen waren. Für das Ausmaß bzw. Muster von ischämisch bedingten Perfusionsstörungen wurde weiter differenziert zwischen solchen mit „inhomogenem Verteilungsmuster“ (meist im Zusammenhang mit einer diabetischen Angiopathie), „geringgradigem“, „intermediärem“ oder „schwergradigem“ Perfusionsdefekt. Eine quantitative Auswertung wurde im Anschluss zu jeder visuellen Auswertung durchgeführt, um eine Erhöhung der Analysesicherheit zu gewährleisten. Dies diente der stichprobenartigen Qualitätskontrolle des primär definierten, oben erläuterten, qualitativen Auswerteverfahrens. Dazu wurde eine dedizierte Software angewendet (Hermes Perfit®,

Nuclear Diagnostics, Stockholm, Schweden), bei der die Pixelwerte pro Bildausschnitt (entspricht der „Region of Interest“ ROI) mit einem Normkollektiv, welches als konstantes Äquivalent eines idealen Aktivitätsverteilungsmusters betrachtet werden kann, verglichen wurde. Die dabei resultierende Differenz der regelrecht perfundierten Volumina eines jeden Patienten zum Normkollektiv sollte mit den visuell ermittelten Ergebnissen weitgehend in Einklang stehen.

Ein Beispiel für eine szintigraphische Auswertung eines Patienten:

Name	Art der Belastung		Beschwerden	Auswertung Ischämie visuell				
	Persantin	ergometrisch		normal	inhomogen	gering	intermediate	schwer
Patientencode 26	-	150	keine	-	-	ja (RCA)	-	-

Infarkt Versorgungsgebiet	EF	
	Ruhe	Belastung
-	57	59

*Abb.14: Szintigrammauswertung - visuell*

### 2.3. Invasive Koronarangiographie

Die Herzkatheteruntersuchungen wurden von Kollegen der Kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt durchgeführt.

Nach steriler Abdeckung und lokaler Infiltrationsanästhesie, erfolgte eine retrograde Punktion der A. femoralis in Judkins- Technik mit darauf folgender Sondierung der zentralen Herzgefäßabschnitte. In der Regel wurden neben Druckmessung eine linksventrikuläre Lävokardiographie in 2 Ebenen und eine selektive Koronarangiographie durchgeführt. Je nach Status folgten weitere Maßnahmen wie eine Ballondilatation (PTCA) und ggf. Stenteinlage.

Im Rahmen der biplanar durchgeführten Lävokardiographie wurden Größe des linken Ventrikels, Funktionszustand anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) und Wandbewegung, mit Fragestellung eines Vorliegens segmentaler Myokardinfarkte, ermittelt. Auch Klappenbewegungsstörungen im Sinne einer Insuffizienz oder Stenose wurden im Einzelfall auffällig. Eine Klassifikation von Wandbewegungsstörungen wird folgendermaßen getroffen:

<b><i>Schweregrad</i></b>	<b><i>Beschreibung</i></b>
0	normale Wandbewegung
1	geringe Hypokinesie
2	mäßige Hypokinesie
3	Hypo- bis Akinesie
4	Akinesie

**Abb.15: Graduierung der Wandbewegungsstörungen**

Bei der selektiven Koronarangiographie wurde nach Applikation von 5000 IE Heparin unter Durchleuchtungskontrolle jeweils ein Katheter für die rechte und für die linke Herzkranzarterie verwendet. Dabei handelte es sich um konventionelle ein- bis mehrlumige, flüssigkeitsgefüllte, mit antithrombogenem Kunststoff beschichtete Katheter.

Nach Gabe von Röntgenkontrastmittelbolus wurde durch Rotation und Angulation versucht eine weitgehend überlagerungsfreie Darstellung der zu betrachtenden Segmente zu erzielen.

Bei den Bildauswertungen richtete man sich für die Graduierung der Lumeneinengung an die am stärksten betroffenen Gefäßabschnitte. Abzugrenzen sind dabei Wandunregelmäßigkeiten ohne relevante Stenose von solchen mit relevanter Stenose. Letztere können folgendermaßen unterteilt werden:

**Gradeinteilung der Lumeneinengung:**

Grad0 →	keine Stenose oder Stenose <50%	Grad3 →	≥90 und ≤99%
Grad1 →	Stenose ≥50% und < 70%	Grad4 →	100% Verschluss
Grad2 →	Stenose ≥70% und <90%		

Für die IMA- Studie waren solche Befunde von besonderem Interesse, welche auf signifikante bis hochgradige Lumenreduktionen hinwiesen (mindestens Grad2).

Für die Klassifikation entsprechend der koronaren Versorgungsgebiete, wurden die Stenosen der LAD, RCX oder RCA zugeordnet.

Das Prozedere richtete sich im Einzelfall nach Stenosegrad und klinischem Gesamtbild der Patienten. Zur Revaskularisation wurden bei den meisten betroffenen Patienten noch in gleicher Sitzung eine Vordilatation mittels Ballon (PTCA) und anschließender Stentimplantation durchgenommen. Selten wurden die Patienten für eine elektive Intervention zu einem späteren Zeitpunkt mit medikamentöser Vorbehandlung erneut einbestellt.

Bei 2 Patienten wurde die Indikation für eine interventionelle Revaskularisation mittels maximaler Bypass- Versorgung gestellt und bei einem der beiden wurde zusätzlich eine Aortenklappe bei Stenose (II°) ersetzt. Für diese Eingriffe mussten diese Patienten in die Herzchirurgische Klinik Großhadern überwiesen werden.

Zum Abschluss der Untersuchung wurde ein Termin zur Wiedervorstellung (ggf. zur Kontrollangiographie) vereinbart und das medikamentöse Therapiekonzept besprochen.

Falls im Einzelfall mehrere Koronarangiographien durchgeführt worden waren, sind nur solche in die Auswertung einbezogen worden, die im engsten zeitlichen Zusammenhang mit der szintigraphischen Untersuchung standen.

#### 2.4. Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA)

Alle Patienten der Gruppe B erhielten eine Perkutane transluminale Angioplastie (PTA) in der Abteilung für Radiologie des Universitätsklinikums. Falls es erforderlich war wurde zuvor eine diagnostische angiographische Darstellung durchgeführt.

Nach steriler Abdeckung und lokaler Infiltrationsanästhesie, erfolgte die antegrade Punktion der A. femoralis bzw. superficialis und das Einführen einer Schleuse (6F). Nach der Positionierung wurde über diese Schleuse die erste Blutprobe für die IMA- Messung abgenommen. Die Patienten erhielten im nächsten Schritt unfraktioniertes Heparin von 5000IE intraarteriell. Mit einem steuerbaren Führungsdraht, dessen Auswahl sich nach Größe und Morphologie der entsprechenden Läsion richtete, wurde diese Engstelle des Gefäßabschnittes so überbrückt, dass der Ballon im zunächst kollabierten Zustand genau im Bereich der Stenose platziert und dilatiert werden konnte, mit dem Effekt einer Gefäßerweiterung und Innenwandglättung. Dieser Vorgang konnte bei Bedarf wiederholt werden. Zusätzlich, wenn im Einzelfall indiziert, wurde eine Stentimplantation vorgenommen. Die PVI wurde insgesamt bei jedem Patienten so lange fortgeführt bis ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht werden konnte. Ballons und Stents wurden nach den Kriterien „Gefäßgröße“ und „Morphologie“ ausgesucht. 30 Minuten nach der ersten Ballondilatation erfolgte die zweite Blutabnahme für die IMA- Auswertungen.

Abschließend wurde die Schleuse entfernt und die Punktionsstelle nach manueller Kompression mit einem Druckverband für 24 Stunden versorgt.

3 Stunden nach Beendigung der PTA wurde die 3. Blutprobe für IMA aus venösem Zugang abgenommen.

## 2.5. IMA- Messungen

### 2.5.1. Verfahren

#### *Der Albumin Cobalt Binding (ACB) Test - Reagent Pack, Roche/Hitachi Modular P*

Der ACB Test ist ein quantitativer diagnostischer *in-vitro*-Test, welcher IMA detektiert indem er die Kobalt- Bindungskapazität misst. Dem Serum wird hierzu generell eine Kobalt-Lösung zugefügt. Kobalt, welches nicht am N-Terminus von Albumin gebunden ist, wird durch den Farb-Indikator Dithioreitol (DTT) kenntlich gemacht. Im Serum gesunder Patienten, wird Kobalt am N-Terminus von Albumin gebunden und nur ein geringer Anteil des Kobalts bleibt ungebunden und reagiert mit DTT zu einem Farbprodukt. Im Gegensatz dazu, wird im Serum von Patienten mit vermehrtem IMA ein beträchtlicher Teil des Kobalts nicht gebunden, mit der Folge, dass bei der Reaktion mit DTT wegen der größeren Menge an freiem Kobalt eine noch dunklere Farbe entsteht.

Der ACB Test ist auf das Roche/Hitachi MODULAR P Instrument konfiguriert. Das Test-Serum unseres Patientenkollektivs und eine fixe Menge an Kobalt in Form von Kobaltchloriden wurden inkubiert. Dann erst fügte man DTT hinzu, um den nicht-gebundenen Kobalt- Anteil spektroskopisch zu erfassen. Die Absorption wurde photospektroskopisch bei 505 nm gemessen.

Gemäß Handhabungshinweisen des Herstellers:



**Abb.16: Reagenzkomponenten**

Menge	Inhalt	Bestandteile	Volumen	Lagerung
1	Reagens R2 (R2)	Kobalt-Chloride	12,5 ml	gekühlt (2-8°C)/Raumtemperatur (18-27°C)
1	Reagens R4 (R4)	Dithiorethanol-Konzentrat (DTT)	4 ml	gekühlt (2-8°C)

2	R4 Verdün- nungsmittel	Verdünnungsmittel	4 ml	gekühlt (2-8°C)
1	Puffer (R1)	MOPS (Puffer)	15 ml	gekühlt (2-8°C)/Raum- temperatur (18-27°C)
1	MiniPet TM	Pipette mit Spitzen	20 µl	

**Tab.1: ACB Test Reagens Paket, Roche/Hitachi Modular P 100 Test (REF ACB460)**

Das R4 DTT Konzentrat wurde zunächst verdünnt, indem mit Pipette zunächst 20µl in das Verdünnungsmittelfläschchen gegeben worden sind. Mit dem durch leichtes Schütteln gut durchmischten Inhalt sollte dann eine offene Position auf der Reagenz-Platte beschickt werden.

#### *Probenkollektiv und Analysenvorbereitung*

Humanes Serum, abgenommen in separaten Serumröhrchen („Serum Separator Tubes SST“), ist allgemein das Mittel der Wahl für den ACB-Test und war in dieser Studie Inhalt des Probenkollektivs.

Entsprechend den Richtlinien der **National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)** wurden die Proben nach Zuwarten der Gerinselbildung zentrifugiert und durch diese Prozessierung von Erythrozyten, freiem Fibrin und anderen Partikeln befreit.

Nach Blutabnahme, wurde der Test innerhalb 2,5 Stunden vollständig. Andernfalls ist darauf geachtet worden, dass die Proben schnellstmöglich (spätestens 1 Std. nach Abnahme) tiefgekühlt worden (bei - 20 °C) sind. Nach Schmelzen erfolgte durch Wirbeln oder Schütteln eine gründliche Durchmischung.

Aus dem Eisschrank herausgenommen, lagen die Ergebnisse gemäß den Vorschriften innerhalb von 1,5 Stunden vor.

#### *Kalibration*

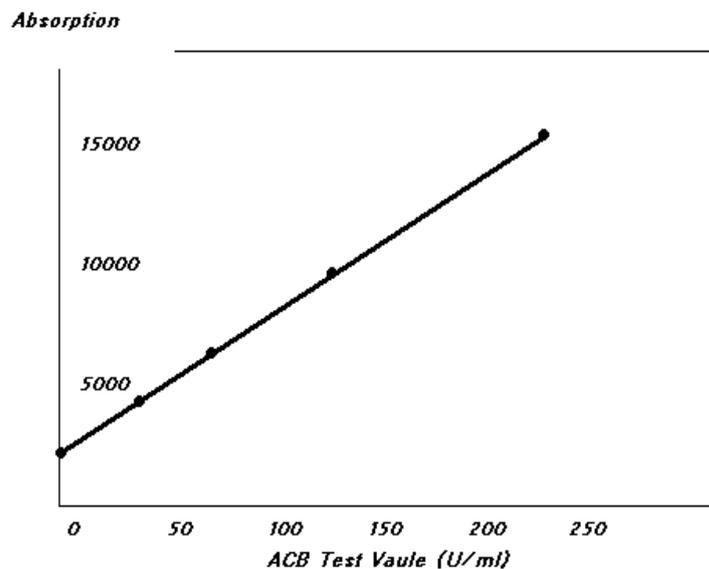
Eine Kalibration ist grundsätzlich erforderlich und wurde mit den ACB Test Kalibratoren (REF ACB030) durchgeführt, ein Set aus 5 Kalibratoren. Bei dieser Methode wird immer ein linearer Regressions-Algorithmus verwendet, um die Kalibrationskurve zu erzeugen.

Eine Kalibration war erforderlich bei:

- Installation der ACB Test Instrumente
- Jedes Mal wenn das Reagenz R4 DTT Konzentrat verdünnt wurde
- Wenn ein neuer Reagenzbehälter verwendet wurde

- Wenn bei Qualitätskontrollen die Resultate nicht mehr im linearem Zusammenhang erschienen

**Typischer Verlauf einer Eichkurve:** Es herrscht ein lineares Abhängigkeitsverhältnis im Eichintervall.



**Abb.17: Eichkurvenverlauf bei Test- Kalibration**

### 2.5.2. Ergebnisse und Interpretation

ACB Test Ergebnisse werden immer in „Units per ml (U/ml) angegeben, welche im Verhältnis mit den zuvor bestimmten Werten der Eichkurve stehen müssen.

In einem Studien- Kollektiv aus 283 gesunden Probanden (bei ungefähr gleichem Anteil aus Männern und Frauen, Altersgrenzen 35-98), erstreckten sich die Ergebnisse im ACB Test, laut der Herstellerfirma „Roche“, von 52,76 bis 116,56 U/ml und waren normalverteilt [2].

Für „gesund“ wurden davon die Probanden bezeichnet, die folgende Bedingungen erfüllten: nicht Schwanger, negative Anamnese für KHK oder zerebraler Gefäßkrankheit, keine unbehandelte Hyperlipidämie, kein akutes Fieber oder Anhalt für das Bestehen einer Infektion; kein Diabetes, kein Krebsleiden, keine Nieren- oder Lebererkrankungen; keine Einnahme kardiovaskulärer Pharmaka, kein Drogenabusus.

Das oberste 95.Perzentil der Normalverteilung liegt damit bei 85 U/ml!

Groborientierend wird ein Testergebnis im Normbereich mit „negativ“ (-) bezeichnet und ein Ergebnis, welches größere Werte aufweist als die obere Grenze des Normbereichs mit „positiv“ (+).

### Allgemeine Limitationen des Tests

Erhöhte Gerinnungszeiten können bei Patientenserum auftreten, wenn diese im Zeitraum der Abnahme oder auch vorher unter Antikoagulation oder thrombolytischer Therapie stehen. Wenn eine Probe nicht innerhalb von 30 min bei Raumtemperatur (18-19 °C) adäquat gerinnt, so sind die Testergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

ACB Test Resultate sind außerdem auch dann zu hinterfragen, wenn die Serum-Albumin-Konzentration extrem niedrig (< 3.0 g/dl) oder extrem hoch ist (> 5.5 g/dl).

Lipämisch oder ikterisch erscheinende Seren gelten ebenfalls als ungeeignet.

IMA Levels können erhöht vorliegen im Rahmen von aktivem Krebsleiden, bakterieller oder viraler Infektion, Endstadien von Nierenleiden, Leberzirrhose und Gehirn-Perfusionsstörungen.

Wir waren bemüht sämtliche der genannten Faktoren in unserem Patientenkollektiv auszuschließen, soweit dies möglich war.

### Leistungskennlinien

Bei einer von Roche ausgeführten Versuchsreihe wurden verschiedene Substanzen jeweils zu 3 Serumproben unterschiedlicher Albumin-Kobalt-Bindungskapazität zugefügt, um mögliche signifikante Effekte auf die Testergebnisse zu prüfen. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass bei physiologischen Konzentrationen dieser Substanzen von keiner Interferenz ausgegangen werden kann:

Material	Maximale Konzentration ohne Interferenz	Physiologischer/pharmakologischer Bereich
Acetaminophen	1 mg/ml	0,01-0,03 mg/ml
Ascorbinsäure	100 mg/ml	4-15 mg/l
Bilirubin	60 mg/l	0,3-1,3 mg/dl
Buspar	60 ng/dl	1-6 ng/ml
Captopril	78 µg/ml	0,13-9 µg/ml
Cholesterol	1000 mg/ml	<200 mg/dl
Fluoxetine (Prozac)	1430 ng/ml	55 ng/ml
Furosemide	200 mg/dl	1-40 mg/dl
Hämoglobin (hämolyziert)	1000 mg/dl	-
Ibuprofen	40 mg/dl	1-5 mg/dl
Lactat	1500 mg/dl	4,5-19,8 mg/dl
Procainamide	50 µg/ml	4-10 µg/ml
Salicyl-Säure	50 mg/dl	10-30 mg/dl
Heparin	10 U/ml	<4 U/ml
Proteine	13,8 g/dl	6-7,8 g/dl
Triglyceride	779 mg/dl	<250 mg/dl
Warfarin (Coumadin)	50 µg/ml	1-10 µg/ml

Tab.2: Substanzliste, deren Bestandteile nicht zu einer Interferenz mit ACB-Test führen

Die **analytische Sensitivität** des Tests beträgt gemäß Roche 10,6 U/ml. Sie wurde ermittelt indem 20 Durchläufe für den niedrigsten Kalibrator (Kalibrator 1) wiederholt wurden und daraus die Summe aus arithmetische Mittelwert und 2 Standardabweichungen errechnet wurde. Dieses Limit ist der für den ACB- Test niedrigste messbare Wert.

Die **analytische Spezifität** spiegelt die Genauigkeit des Tests wieder, die Kobalt-Bindungskapazität tatsächlich ausschließlich für Humanes Serum Albumin zu messen.

In einer ebenso durch Roche durchgeführten Messreihe von verschiedenen konzentrierten Lösungen mit humanem Serumalbumin (2-10 g/dl) kommt eine entsprechende Dosis-Wirkungs- Kurve zur Darstellung, welche die Tatsache widerspiegelt, dass eine umso höher an Albumin konzentrierte Lösung auch proportional mehr Kobalt bindet als eine niedriger konzentrierte. Zusätzlich wurden auch Versuche zur Ermittlung der Spezifität durchgeführt, bei denen gewöhnliche im humanen Serum vorkommende Proteine verwendet wurden. Dabei konnte kein Dosis- bezogenes Abhängigkeitsverhältnis im erprobten Konzentrationsbereich nachgewiesen werden.

### 2.5.3. Auswertung

Ein unabhängiges, geblindetes Team war für die Messung von IMA zuständig. Dazu wurde der Albumin Cobalt Binding (ACB) Test mit dem Roche Hitachi Modular P Analyser verwendet. So wie in der Herstelleranleitung erstrecken sich Normalwerte von 52 bis 116 kU/l mit dem 95.Perzentil bei 85 kU/l [81, 93].

Alle anderen Parameter wurden mit Hilfe von dem Roche COBAS Integra 800 Analyser (Roche Diagnostics, Rotkreuz Switzerland) ermittelt. Es handelt sich hierbei auch um ein photometrisches Analysegerät der neueren Generation.

### 2.6. Statistik

Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS Software Paket (Version 12.1, SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA). Um zu prüfen, ob die Proben jeweils aus einer normalverteilten Grundgesamtheit stammen, kam der Shapiro- Wilk- Test zur Anwendung. Wenn als Nullhypothese ( $H_0$ ) angenommen wird, dass eine Normalverteilung der Messreihe vorliegt und als Alternativhypothese ( $H_1$ ) eine Normalverteilung bestritten wird, so wird die Nullhypothese  $H_0$  bei einer Signifikanz von  $p < 0.05$  mittels dieses Tests widerlegt.

Die Ergebnisse für die normalverteilten stetigen Größen präsentiert diese Studie als Mittelwert +/- Standardabweichung (SD). Die Veränderungen von IMA im zeitlichen Verlauf werden hier in absoluten Aktivitätsangaben wiedergegeben (Einheit: U/ml).

Die IMA- Messreihen wurden mehrfach mit Hilfe des T-Tests verglichen. Dabei wurde im engeren Sinne die gestellte Hypothese über den Erwartungswerten der normalverteilten Grundgesamtheit getestet.

Die Korrelation zwischen den Blutparametern Alanin- Aminotransferase, Aspartat- Aminotransferase, Kreatinkinase, Kreatinkinase- MB, Cholesterol, Triglyzeride, Albumin, Gesamtproteingehalt, Kreatinin und C-reaktivem Protein (CRP) sowie der linksventrikulären Ejektionsfraktion bewertet der Pearson`s Produkt- Moment- Korrelationkoeffizient, welcher das Ausmaß eines linearen Zusammenhangs zwischen zwei Variablen ermitteln kann.

Außerdem wurde der Kendall`s Tau Koeffizient herangezogen, welcher als Rangkorrelationkoeffizient die Anzahl konkordanter oder diskordanter Paare erfassen sollte. Für die multivariate Datenanalyse der kontinuierlichen Variablen erfolgte eine schrittweise Regressionsanalyse. Zur Sigifikanzermittlung wurde ein 95%- Konfidenzintervall gewählt, um die Nullhypothese abzuweisen und P- Werte  $< 0.05$  sind für eine statistische Signifikanz des Unterschieds betrachtet worden.

### **3. ERGEBNISSE**

#### **3.1. Patientencharakteristika**

Alle 117 beteiligten Patienten wurden über die Hintergründe der Studie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis ab. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

96 Patienten (53 Männer, 43 Frauen), welche sich zur Myokard- Perfusionsszintigraphie in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin einfanden, wurden als **Gruppe A** definiert. Das mittlere Lebensalter betrug hier zum Zeitpunkt der Untersuchung  $66 \pm 12,0$  Jahre.

Patienten mit instabiler Angina pectoris wurden nicht in die Studie aufgenommen. Bei den Aufnahmegesprächen wurden aktuelle Beschwerdesymptomatik, körperliches Allgemeinbefinden und Belastbarkeit erfragt. Dazu wurden bereits durchgeführte Voruntersuchungen, Klinikaufenthalte in der Vorgeschichte, Vorerkrankungen, vor allem kardiovaskulärer Art, Medikamenteneinnahme und Familienanamnese erfasst.

Das ursprüngliche Patientengut A hatte eine Anzahl von 105, hierbei mussten aber 6 im Vorfeld bei vorliegender instabiler Angina pectoris ausgeschlossen werden (Pat.-Codes: 5; 25;

35; 42; 89; 103). Bei weiteren 3 Patienten musste der Belastungstest vorzeitig abgebrochen werden, d.h. noch vor Applikation des Radiopharmakons, aufgrund von Angina- pectoris-Beschwerden, Dyspnoe oder. muskulärer Erschöpfung (Pat. -Codes: 2; 59; 79).

Die Unterteilung der Gruppe A in Patienten mit ischämischem Perfusionsmuster und solchen ohne Ischämie bezog sich auf die Ergebnisse in der Perfusionsszintigrafie. Die Differenzierung zwischen Patienten mit „gesicherter KHK“ und „Verdacht auf KHK“ dagegen auf die Ergebnisse der 25 vorliegenden Herzkatheterbefunde.

Bei **Gruppe B** der Studie wurden PTA- Untersuchungsergebnisse von 21 Patienten (12 Männer, 9 Frauen) aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik Innenstadt mit einem mittleren Alter von  $68.2 \pm 13.3$  Jahren evaluiert. Die interventionelle Untersuchung wurde in der Klinik für Radiologie durchgeführt.

	Gruppe A	Gruppe B
Männer	53 (55)	12 (57)
Frauen	43 (45)	9 (43)
Arterielle Hypertension	73 (76)	15 (71)
Diabetes mellitus	24 (25)	10 (48)
Niereninsuffizienz	24 (25)	12 (57)

**Tab.3: Patientencharakteristika der Gruppe A und B. Die Werte sind in Anzahl (Prozent) angegeben**

### 3.2 Ergebnisse der IMA- Messungen in der Kontroll- und PVI- Gruppe

#### *Basiswerte in beiden Gruppen*

113 von den 117 untersuchten Patienten zeigten IMA- Konzentrationen oberhalb des vorgeschlagenen Basiswertes (<85 U/ml):  $103,1 \pm 14.6$  U/ml;  $p < 0.0001$ . Zwischen den PVI- Patienten und der Kontrollgruppe gab es diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede.

	PVI- Gruppe n = 21	Kontrollgruppe	
		n = 86 (nicht ischäm.)	n = 10 (ischäm.)
IMA	$116.6 \pm 19.1$	$103.5 \pm 11.4$	$98.5 \pm 10.5$
CRP	$16.5 \pm 28.0$	$17.1 \pm 13.0$	$16.9 \pm 5.2$

**Tab.4: Gegenüberstellung von IMA und CRP bei beiden Gruppen**

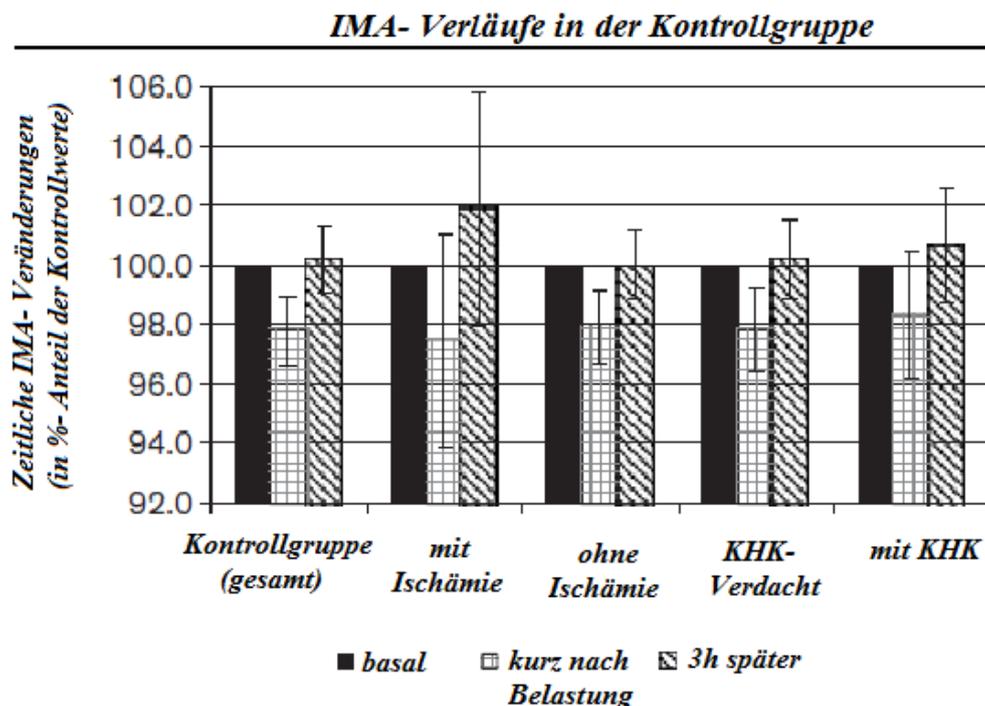
### IMA- Verlaufsergebnisse in der Kontrollgruppe

Kurz nach der kardialen Stressuntersuchung sank IMA leichtgradig von  $103 \pm 11$  U/ml auf  $100,2 \pm 11,6$  U/ml ( $-2,2 \pm 1,2\%$ ,  $p < 0,05$ ) und kehrte 3h nach Belastung nahe zum Basalspiegel zurück ( $101,8 \pm 10,3$  U/ml,  $+2,4 \pm 1,1\%$  verglichen mit kurz nach Belastung und mit basalen Werten). Die Ergebnisse zwischen ischämischen und nicht-ischämischen Patienten blieben ohne signifikanten Unterschied. ( $103,5 \pm 11,4$  vs.  $98,5 \pm 10,5$ U/ml basal,  $100,6 \pm 11,6$  vs.  $96,9 \pm 10,9$  U/ml kurz nach Belastung,  $-2,5 \pm 3,6\%$  vs.  $-2,1 \pm 1,2\%$  und  $101,9 \pm 10,0$  vs.  $100,7 \pm 13,3$  3h nach Belastung,  $+4,4 \pm 3,9\%$  vs.  $+2,1 \pm 1,2\%$ ). Auch der Vergleich der Werte zwischen Patienten mit gesicherter KHK und den Patienten mit bestehendem Verdacht auf eine KHK ließ keine Unterschiede erkennen ( $103,0 \pm 11,0$  vs.  $103,9 \pm 10,8$ U/ml basal,  $100,2 \pm 11,6$  vs.  $100,8 \pm 11,6$  kurz nach Belastung,  $-2,2 \pm 1,4\%$  vs.  $-2,5 \pm 2,1\%$  und  $101,8 \pm 10,3$  vs.  $102,3 \pm 10,5$  3h nach Belastung,  $+2,4 \pm 1,3\%$  vs.  $+2,3 \pm 1,9\%$ ).

Patienten, welche ergometrisch belastet worden sind, zeigten gleiche Verläufe wie diejenigen mit medikamentöser Belastung.

IMA	Gesamt	Ischämie		KHK	
		Nein (n=86)	Ja (n=10)	gesichert(n=34)	Verdacht(n=62)
basal	$103.0 \pm 11.0$	$103.5 \pm 11.4$	$98.5 \pm 10.5$	$103 \pm 11$	$103.9 \pm 10.8$
Kurz nach Belastung	$100.2 \pm 11.6$	$100.6 \pm 11.6$	$96.9 \pm 10.9$	$100.2 \pm 11.6$	$100.8 \pm 11.6$
3h später	$101.8 \pm 10.3$	$101.9 \pm 10$	$100.7 \pm 13.3$	$101.8 \pm 10.3$	$102.3 \pm 1.5$

Tab.5: IMA- Ergebnisse in der Kontrollgruppe zu den 3 gemessenen Zeitpunkten



**Abb.18: IMA- Veränderungen als prozentualer Anteil der Kontrollwerte mit Standardabweichungen über die Zeit, bei den Patienten mit kardialer Stressuntersuchung und unterteilt in die einzelnen Untergruppen.**

Die Ergebnisse im Einzelnen:

Pat.- Codes	IMA			Pat.- Codes	IMA		
	Basal	Kurz nach Belastung	3h später		Basal	Kurz nach Belastung	3h später
1	97	93	96	56	108	90	108
3	100	96	97	57	109	108	105
4	101	98	91	58	93	101	115
6	107	103	110	60	111	111	97
7	112	99	113	61	117	95	104
8	123	113	117	62	98	98	105
9	91	93	98	63	112	117	98
10	97	95	103	64	104	113	113
11	88	84	95	65	106	131	127
12	98	77	79	66	109	105	98
13	109	93	99	67	105	93	98
14	104	102	107	68	92	99	93
15	97	95	98	69	119	98	96
16	88	87	98	70	97	96	106
17	94	85	84	71	96	99	85
18	96	92	94	72	95	79	96
19	102	98	103	73	98	78	81
20	94	85	95	74	100	82	90
21	96	88	104	75	86	100	118
22	93	84	91	76	101	105	92
23	82	80	86	77	84	100	106
24	119	94	90	78	122	103	114
26	95	95	99	80	98	105	96
27	102	94	109	81	107	108	81
28	94	94	97	82	85	97	112
29	84	88	98	83	106	98	95
30	89	89	96	84	116	85	97
31	96	92	106	85	92	91	106
32	90	96	96	86	109	104	108
33	88	99	94	87	92	109	105
34	104	110	104	88	97	94	105
36	105	129	121	90	93	104	101
37	135	121	124	91	126	90	115
38	120	106	110	92	96	100	99
39	116	112	103	93	101	88	112
40	108	108	107	94	99	101	96
41	117	125	107	95	104	96	97
43	106	100	114	96	99	97	96
44	111	115	91	97	99	85	110
45	99	106	110	98	99	115	95
46	105	100	100	99	93	115	101

47	108	131	102	100	122	93	97
48	136	105	130	101	100	100	109
49	111	116	109	102	102	84	84
50	111	115	114	104	96	102	99
51	115	110	118	105	104	96	97
52	113	113	111				
53	94	112	118				
54	107	112	111				
55	115	109	97				

**Tab.6: Einzelne IMA- Ergebnisse in der Kontrollgruppe (Die schraffierten Reihen entsprechen den ausgefallenen Patienten)**

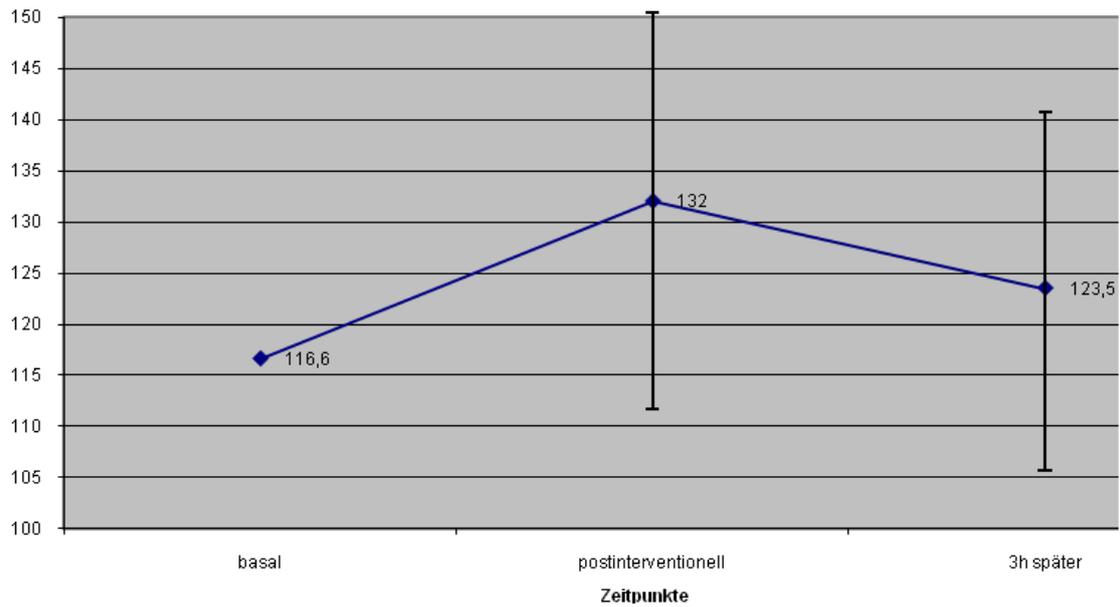
*IMA- Verlaufsergebnisse in der PTA- Gruppe*

Bei den Patienten, welche sich einer peripher vaskulären Intervention unterzogen haben, konnte eine signifikante IMA- Dynamik nachgewiesen werden. Von basal 116.6+/-19.1 U/ml erfuhr IMA einen Anstieg auf 132.0+/-19.3U/ml 30min nach Intervention (+14.4 +/- 3.4%, p < 0.001, n=21) und eine Verminderung auf 123.5+/-17.8 U/ml 3h später (-5.7+/-2.3%. p < 0.001 verglichen mit postinterventionell und p < 0.001 verglichen mit den basalen Spiegeln).

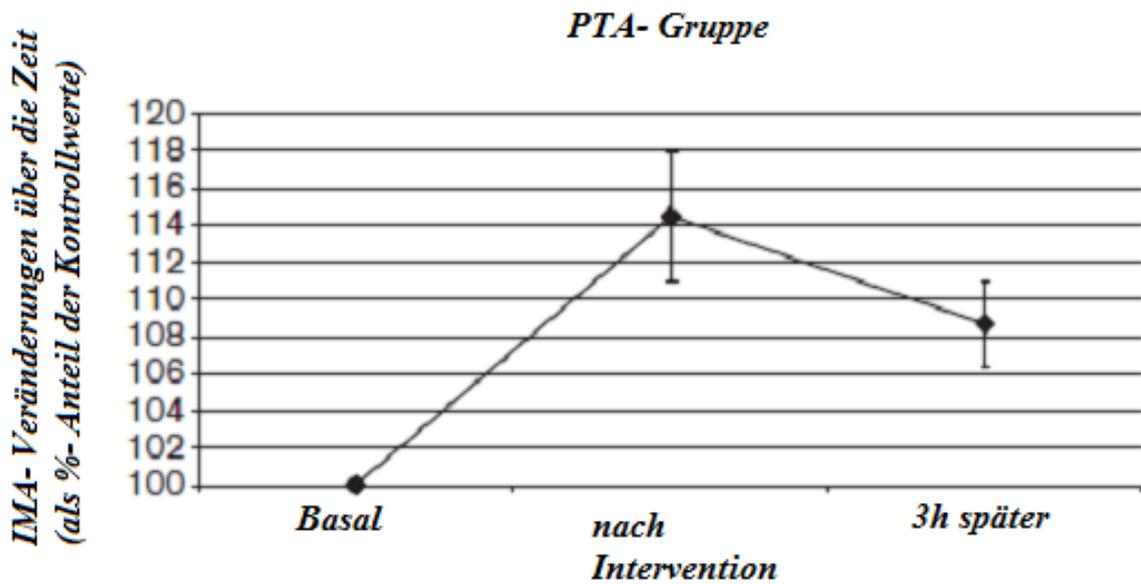
	basal	postinterventionell	3h später
IMA	116.6 ± 19.1	132.0 ± 19.3	123.5 ± 17.8

**Tab.7: IMA- Dynamik in der PTA- Gruppe**

*IMA- Verlauf in der PTA- Gruppe*



*Abb.19: IMA- Dynamik in der PTA- Gruppe*



*Abb.20: IMA- Veränderungen über die Zeit in der PTA- Gruppe als prozentualer Anteil der Kontrollwerte (n=21; mit Standardabweichungen)*

Im Einzelnen konnten in der PTA- Gruppe folgende IMA- Werte gemessen werden:

Pat.- Codes	IMA		
	präinterventionell	postinterventionell	3h später
1	125	152	141
2	99,5	143,5	102
3	107	164,5	113,5
4	112,5	132,5	122
5	94	119,5	117,5
6	99,5	134,5	107,5
7	114	143,5	131
8	95	104	104,5
9	130	145,5	130,5
10	113,5	123	130
11	131,5	121,5	127,5
12	114	124	121,5
13	118,5	126	131
14	124	123	105,5
15	99	117,5	126
16	109	123,5	116
17	113	117,5	121,5
18	181,5	188,5	186
19	137,5	132,5	130
20	110	109,5	109
21	120,5	126,5	121

**Tab.8: Einzelne IMA- Werte in der PTA- Gruppe**

### 3.3. Ergebnisse der Myokard- Perfusionsszintigraphie

#### *Belastungstest*

13 von 96 Kontrollpatienten wurden im Rahmen der Myokard- Perfusionsszintigraphie ergometrisch belastet und 80 Patienten erhielten Dipyridamol zur medikamentösen Belastung. Bei 3 Patienten wurde kombiniert ergometrisch und medikamentös belastet.

Patienten- codes	Art der Belastung		Patienten- codes	Art der Belastung	
	Persantin [mg]	Ergometrie [Watt]		Persantin [mg]	Ergometrie [Watt]
1	36		54	37	
3	39		55		100
4	35		56	35	
6	44		57	43	
7	37		58	50	
8	35		60	49	
9	45		61	49	
10	41		62	50	
11		175	63	42	
12	45		64	50	
13	39		65		175
14	50		66	44	
15	45		67	46	
16	39		68	43	
17	38		69	47	
18	48		70	50	
19	32		71	39	
20	28		72	40	
21	35		73		150
22	45		74	35	
23		125	75	40	
24	40		76	33	
26	50		77		100
27	39		78	50	
28	50		80	43	
29	32		81	48	
30	43		82	48	
31	42		83	40	
32	38		84	45	
33	40	150	85	36	
34	39		86	42	
36		125	87	50	
37	33		88	32	
38		175	90	43	
39	35		91	30	
40	38		92	45	
41	50		93	50	
43	34		94	35	
44	50		95	30	
45	42		96	20	150
46	32		97		150

47	40		98	48	
48	40		99	35	
49	39		100	50	
50	35		101	50	75
51		100	102		
52	50		104	50	
53		175	105	43	

**Tab.9: Dokumentation der medikamentösen / ergometrischen Belastung. (Die schraffierten Reihen entsprechen den ausgefallenen Patienten)**

*Ergebnisse der visuellen Auswertung*

Bei 10 von 96 Patienten (10,4%) konnten in der SPECT- Untersuchung Perfusionsdefekte im Sinne einer myokardialen Ischämie dokumentiert werden. Entsprechend erfolgten in Tab.4 und Tab.5 die Unterteilungen der IMA- Ergebnisse für den „ischämischen“ und „nicht-ischämischen“ Anteil der Kontrollgruppe.

In der unten präsentierten Form der Tabelle sind die Szintigrammergebnisse der Patienten mit myokardialer Ischämie gekennzeichnet durch die Bezeichnung „intermediäre“ bzw. „schwere“ Perfusionsstörungen. Ein Patient musste also szintigraphisch mindestens intermediäre Perfusionsstörungen aufweisen, um in die Gruppe der „ischämischen“ Befunde zugeordnet zu werden.

17 weitere Patienten zeigten leichtgradige oder nicht relevante, reversible Perfusionsstörungen und bei 19 Patienten konnte ein inhomogenes Perfusionsmuster verzeichnet werden, was in all diesen Fällen mit einer diabetogenen Stoffwechsellage in Zusammenhang gebracht werden konnte.

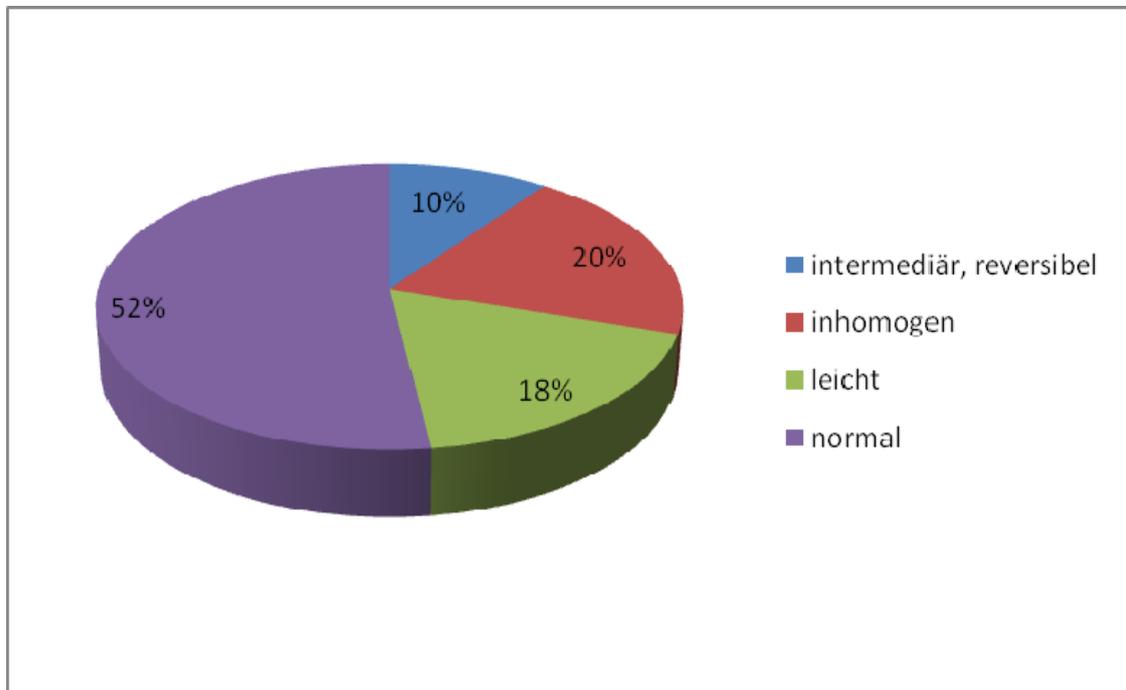
Patient-Codes	Visuelle Auswertung				
	Normal	Inhomogen	Gering	Intermediate	Schwer
1	Ja				
3			ja (RCA)		
4		ja			
6	Ja				
7	Ja				
8	Ja				
9				ja (RCA/RCX)	
10					ja (RCX)
11			ja (RCX)		
12					LAD

13	Ja				
14				RCA	
15		ja			
16			ja (LAD)		
17		ja			
18	Ja				
19	Ja				
20	Ja				
21	Ja				
22				LAD	
23	Ja				
24	Ja				
26		ja			
27			ja (RCA / LAD)		
28			ja (LAD)		
29	ja				
30			ja (RCX)		
31				ja (LAD / RCX)	
32	ja				
33	ja				
34		ja			
36					
37	ja				
38	ja				
39	ja				
40	ja				
41	ja				
43				ja (LAD)	
44			ja (RCX)		
45	ja				
46	ja				
47	ja				
48	ja				
49	ja				
50	ja				
51	ja				
52	ja				
53				ja (RCA)	
54	ja				
55			ja (Seitenwand)		
56	ja				
57		ja			
58			ja (LAD)		
60		ja			
61					
62		ja			

63	ja				
64		ja			
65		ja			
66	ja				
67	ja				
68		ja			
69			ja (LAD)		
70		ja			
71	ja				
72		ja			
73			ja (RCA)		
74	ja				
75	ja				
76	ja				
77			ja (RCX)		
78		ja			
80		ja	ja (RCX)		
81					ja (RCA)
82	ja				
83					
84		ja			
85	ja				
86	ja				
87		ja			
88	ja				
90	ja				
91	ja				
92	ja				
93	ja				
94	ja				
95					
96					
97	ja				
98					
99	ja				
100			ja (RCX)		
101			ja (RCX)		
102				LAD, RCX	
104	ja				
105	ja				

**Tab.10: Ergebnisse der visuellen Auswertung der Myokard- Perfusionsszintigraphie in der Kontrollgruppe**

In Zusammenschau:



**Abb.19: Anteile der verschiedenen Schweregrade reversibler Perfusionsdefekte**

Zum Vergleich liegen bei 6 der Patienten mit „intermediären Perfusionsstörungen“ koronarangiografische Ergebnisse vor.

Code	Indikation	Befund/Therapie	Szinti-Befund visuell
9	Jahreskontrolle bei Z.n. HTX	Transplantatvaskulopathie + 50%steno.RCX --> Indikation für Szinti	"intermed."Ischämie (RCA/RCX)
10	AP-Beschwerden bei bekannter KHE	R.desc.ant. 90%steno., RCA 50%steno, RPLD 100%steno--> R.desc- Stent	"schwere" Ischämie (RCX) + Narbe (RCA/RCX)
12	Kontrolle bei Z.n. Stent RCA (02/2002)	50% Rezidivstenose re Herzkranzarterie + 30% li Hauptstamm	„schwere“ Ischämie (LAD) + Narbe (LAD)
31	V.a. KHE	R.desc. ant. 75% Stenose + RCA 30-75% Stenosen--> LAD-Stent	"intermed."Ischämie (LAD + RCX)
53	HK+ Intervention bei auffälligem Szinti	75%Stenose R.descendens, LCA + RIVP ostial verschlossen! --> 2xStent	"intermed." Ischämie (RCA) + Narbe (RCA)
81	bekannte KHE, Z.n.VWI 1995	A.desc.ant. 30-50% Stenose, A.cx 30-50%, RCA peripher verschlossen	"schwere" Ischämie (RCA)

**Tab.11: Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchungen bei Patienten mit intermediären Perfusionsstörungen und deren Szintigraphie- Befunde zum Vergleich.**

### 3.4. Infarktpatienten

19 der untersuchten 96 Patienten zeigten persistierende Perfusionsdefekte, d.h. solche, die sowohl unter Belastung als auch in Ruhe vorlagen. Dies war in allen Fällen mit bereits stattgehabten Infarkten unterschiedlicher Lokalisationen vereinbar und konnte anhand von ehemaligen Berichten aus Krankenakten überprüft werden.

Codes	Infarkt LAD/RCA/RCX	Codes	Infarkt LAD/RCA/RCX
1	RCA (nicht transm.)	55	RCA (nicht transm.) RCX
3		56	
4		57	
6		58	
7		59	
8		60	
9		61	
10		RCA / RCX	
11	LAD	63	
12		64	
13		65	
14		66	

15		67	
16		68	
17		69	
18	LAD / RCA	70	
19		71	
20		72	
21		73	
22	RCX	74	
23		75	RCA
24		76	
26		77	
27	LAD / RCA	78	
28		80	
29		81	
30		82	
31		83	RCA
32		84	
33	LAD / RCX	85	
34		86	LAD,RCA,RCX
36		87	
37		88	
38		90	
39	RCX	91	
40		92	
41		93	
43	LAD	94	
44		95	RCA
45		96	RCA
46		97	
47		98	RCX
48		99	
50		100	
51	RCA, Septum	101	
52		102	
53	RCA	104	
54		105	

**Tab.11: Auflistung der Patienten mit Zustand nach Infarkt und den entsprechenden Lokalisationen gemäß Szintigraphie- Befund**

Fünf dieser 19 Infarktpatienten sind aufgrund von zusätzlichen belastungsinduzierten Ischämien Bestandteil der Gruppe der Szintigraphien mit „intermediären bis schweren“ Perfusionsstörungen.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass von den 10 Patienten, welche in der visuellen Auswertung der Myokardszintigraphien mittel- bis schwergradige Perfusionsstörungen aufwiesen, fünf dabei waren, welche einen Myokardinfarkt hinter sich hatten. Letzteres wird bei drei dieser fünf Patienten durch koronarangiografische Untersuchungen bestätigt (siehe *Tab.11*). Bei den restlichen fünf der 10 Patienten mit mittel- bis schwergradigen Perfusionsstörungen zeigte sich eine Reversibilität der Minderdurchblutung. Die entsprechend betroffenen Koronargefäße und deren Stenosegrad konnten anhand der uns bei drei dieser Patienten vorliegenden, koronarangiografischen Befunden herausgefunden werden (siehe *Tab.11*).

Patienten mit Ischämie		HK- Befund vorhanden	IMA [U/ml] Zeitpunkt 1	2	3
Gesamtanzahl	10	6			
Zustand nach Infarkt	5	3			
Patienten- Codes	10		97	95	103
	12		98	77	79
	22		93	84	91
	43		106	100	114
	53		94	112	118
reversible Perf.-störung	5	3			
Patienten- Codes	9		91	93	98
	14		104	102	107
	31		96	92	106
	81		107	108	81
	102		102	84	84

Zeitpunkt 1 --> vor Belastung

Zeitpunkt 2 --> kurz nach Belastung

Zeitpunkt 3 --> 3h nach Belastung

**Tab.12: Zusammenfassende Aufstellung der Patienten mit Ischämie gemäß Szintigraphie und deren IMA- Verläufe**

### 3.5. Korrelation zwischen IMA und weiteren Laborparametern

Für beide Gruppen (A und B) wurde ein etwaiger Zusammenhang zwischen IMA und anderen Laborparametern untersucht. Dazu gehörten Albumin, Gesamtprotein, Kreatinin, C-reaktives Protein, Kreatinkinase, Cholesterol und Triglyceride. Auch Alter und Geschlecht wurden korreliert, ergaben aber kein Abhängigkeitsverhältnis mit IMA.

Eine signifikante Korrelation mit IMA ergab sich für Kreatinin ( $p= 0,04$ ) und dem C-reaktiven Protein ( $p= 0,02$ ). Es ergab sich keine Korrelation für Albumin ( $p= 0,62$ ) und dem Gesamtprotein ( $p= 0,67$ ). Ebenso verhielt sich IMA unabhängig zu den Aminotransferasen, CK, Cholesterol und den Triglyceriden.

Pat.- Codes Gruppe A	Kreatinin $\mu\text{mol/L}$	Pat.- Codes Gruppe A	Kreatinin $\mu\text{mol/L}$	Pat.- Codes Gruppe A	Kreatinin $\mu\text{mol/L}$	Pat.- Codes Gruppe A	Kreatinin $\mu\text{mol/L}$	Pat.- Codes Gruppe B	Kreatinin mg/dL
1	183,6	29	92,7	54	109,3	82	94,1	1	0,9
2	78,3	30	66,7	55	78,3	83	85,5	2	1,8
3	107,9	31	53,8	56	99,2	84	56,6	3	0,7
4	535,0	32	85,5	57	76,8	85	83,3	4	1,0
5	87,0	33	84,8	58	84,8	86	71,0	5	1,0
6	97,8	34	88,4	59	56,6	87	77,6	6	1,1
7	70,4	35	88,4	60	117,2	88	47,3	7	kein Wert
8	66,7	36	101,4	61	70,4	89	83,3	8	0,7
9	915,9	37	88,3	62	107,9	90	131,7	9	1,2
10	142,5	38	77,6	63	71,07	91	65,3	10	0,8
11	94,1	39	74,0	64	158,4	92	123,7	11	1,3
12	101,4	40	83,3	65	102,8	93	74,7	12	1,2
13	94,9	41	93,4	66	50,1	94	145,4	13	0,9
14	63,1	42	81,9	67	161,3	95	63,9	14	1,1
15	177,9	43	69,6	68	113,6	96	92,7	15	1,1
16	118,0	44	58,8	69	67,5	97	71,0	16	1,4
17	587,0	45	60,2	70	65,3	98	91,3	17	1,4
18	76,1	46	109,3	71	80,5	99	427,5	18	12,2
19	75,4	47	116,5	72	66,0	100	71,8	19	1,1
20	58,8	48	89,1	73	87,7	101	264,4	20	kein Wert
21	64,6	49	113,6	74	108,6	102	95,6	21	6,6
22	94,2	50	71,8	75	84,0	103	84,0		
23	88,4	51	74,7	76	90,6	104	80,5		
24	85,5	52	84,0	77	76,8	105	kein Wert		
25	128,8	53	110,0	78	146,8				
26	58,8			79	68,2				
27	86,9			80	103,5				
28	123,7			81	83,3				

**Tab.12: Gemessene, basale Kreatininwerte für Gruppe A und B (Korrelation mit IMA:  
p=0.04)**

Pat.- Codes Gruppe A	CRP mg/L	Pat.- Codes Gruppe A	CRP mg/L	Pat.- Codes Gruppe A	CRP mg/L	Pat.- Codes Gruppe A	CRP mg/L	Pat.- Codes Gruppe B	CRP mg/L
1	1,27	29	0,49	55	4,25	82	3,25	1	0,7
3	9,56	30	20,18	56	27,8	83	0,1	3	1,78
4	2,07	31	4,11	57	2,74	84	1,66	4	1,58
6	4,83	32	1,08	58	7,08	85	6,28	6	kein Wert
7	1,37	33	2,23	60	34,88	86	7,28	7	0,21 kein Wert
8	8,4	34	3,85	61	0,63	87	3,94	8	Wert
9	6,38	36	17,26	62	2	88	0,36	9	0,07 kein Wert
10	3,53	37	2,68	63	4,25	90	8,07	10	Wert
11	1,96	38	1,33	64	30,99	91	1,81	11	0,38
12	0,89	39	0,66	65	0,57	92	69,62	12	2,72
13	2,21	40	0,67	66	0,86	93	8,63	13	0,33
14	2,25	41	1,13	67	16,04	94	1,52	14	0,08
15	44,23	43	15,2	68	1,3	95	1,04	15	0,11
16	4,48	44	9,57	69	4,85	96	2,42	16	6,84
17	0,85	45	5,46	70	1,37	97	1,03	17	0,87
18	0,51	46	16,62	71	4,9	98	6,58	18	10,4
19	1,09	47	9,79	72	0,62	99	2,9	19	0,58
20	1,45	48	1,15	73	0,62	100	4,02	20	0,05
21	0,91	49	1,33	74	8,77	101	2,62	21	18,6
22	6,68	50	2,05	75	12,55	102	0,63		
23	0,84	51	1,27	76	2,07	104	1,64 kein Wert		
24	2,04	52	12,37	77	11,36	105	Wert		
26	1,12	53	0,29	78	1,38				
27	3,43	54	0,22	80	4,48				
28	8,04			81	0,41				

**Tab.13: Gemessene, basale CRP- Wert für Gruppe A und B. (Korrelation mit IMA:  
p=0.02)**

	<i>PVI- Gruppe</i>	<i>Kontrollgruppe</i>	
	n=21	nicht ischäm. n=86	ischäm. n=10
Alter (in J)	68±13.3	66±12.2	65±10.1
Männer	12 (57)	46 (53)	7 (70)
Cholesterol (<5.2mmol/l)	5.1±1.1	4.8±1.0	5.4±1.1
Triglyzeride (<2.3mmol/l)	1.4±0.8	2.3±1.7	1.6±0.7
Totalproteine (66-87 g/l)	73.6±6.0	65.8±6.8	68.3±3.9
Kreatinkinase			
(Männer <170 U/l)	82.1±20.2	80.1±47.0	72.0±24.1
(Frauen <142 U/l)	67.7±41.2	65.1±30.3	66.9±31.8
Albumin (3.5-5 g/dl)	4.1±0.4	4.1±0.4	4.2±0.2
Serumkreatinin (50-95 µmol/l)	105.4±103.8	109.4±15.8	92.1±28.6
CRP (<5mg/l)	16.5±28	17.1±13.0	16.9±5.2

**Tab.14: Zusammenfassung aller gemessenen Laborparameter, die mit IMA korreliert wurden.**

#### **4. DISKUSSION**

Der klinische Nutzen eines Serummarkers hängt entscheidend von dessen Fähigkeit ab einen signifikanten Anteil der zu evaluierenden Erkrankung zu detektieren, dabei möglichst genau und zuverlässig zu sein, ein hohes Maß sowohl an Sensitivität als auch an Spezifität zu liefern, eine hohe prädiktive Wertigkeit zu besitzen und für eine breite Anwendung gut verfügbar zu sein.

Am besten etabliert für Diagnose und Klassifikation von akuten Koronarsyndromen bleiben noch immer die Troponine, welche in den Behandlungsrichtlinien des akuten Koronarsyndroms ohne ST- Streckenhebung implementiert sind.

Wenn es aber darum geht, direkt nach einem ischämischen Vorfall Markermessungen vorzunehmen, so sind die traditionellen CK-MB-, cTroponin- und Myoglobin-Tests unzuverlässig im Zeitraum von 6- 24h nach Ereignis [7]. Diese scheinen aus intrazellulären Quellen von Myozyten auch nur dann freigesetzt zu werden, wenn bereits ein irreversibler, zellulärer Schaden aufgetreten ist bzw. die interzelluläre Integrität im betroffenen Gewebe gestört ist. Derartige Infarktzone bilden sich jedoch zeitabhängig aus, so dass diese durchaus sensitiven und spezifischen Marker bei Patientenaufnahme zunächst negativ und erst im Verlauf mit entsprechendem zeitlichen Verzug positiv ausfallen. Kürzer andauernde und weniger schwere Episoden von Ischämien führen dabei nicht unbedingt zu einem Anstieg

dieser Myokardinfarktmarker [13,41]. Tritt dieser dennoch auf, beträgt die Latenzzeit bis zur Detektion abnormer Spiegel auch hier in der Regel einige Stunden. Die Nützlichkeit dieser Standardbiomarker zum Ausschluss eines Infarktes und zur Erkennung reversibler Ischämien bleibt nach wie vor begrenzt. Auch EKG- Untersuchungen zeigen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom nur selten positive Ergebnisse und fallen in mindestens der Hälfte der Fälle normal, also falsch negativ aus [84].

Es gibt bisher keinen zuverlässigen Bluttest, welcher im akuten Stadium schnell und sicher eine akkurate Diagnose für Notfallpatienten mit akuten Thoraxschmerzen erlaubt, sodass zu lange Beobachtungszeiträume und teure, sequenzielle Untersuchungen nötig sind um myokardiale Infarkte ausschließen zu können.

In den letzten Jahren standen einige neu identifizierte Biomarker in Diskussion und Konkurrenz, haben aber noch keinen genügenden Evidenzgrad erreicht, um in die offiziellen Leitlinien aufgenommen zu werden. Dazu zählen unter anderem inflammatorische Marker (CRP, sCD-40-Ligand, Myeloperoxidase) und natriuretische Peptide (NT- proBNP, BNP).

Als Kandidat mit potentiellen Markereigenschaften für die Detektion von myokardialen Ischämien in frühklinischen Phasen wurde auch das hier behandelte Ischämie- modifizierte Albumin (IMA) in der Fachliteratur evaluiert [9]. Während einer Ischämieepisode sollen verschiedene Prozesse eine Veränderung am N- terminalen Ende des humanen Albuminmoleküls herbeiführen, was in einer verminderten Bindungskapazität von Übergangsmetallen resultiert. IMA weist bei einem cut- off von 90U/ml eine Sensitivität von 80% für die Detektion ischämischer Prozesse auf, kann allerdings mit nur 31% als wenig spezifisch angesehen werden. Der negativ prädiktive Wert beträgt 92% [3]. Bei einem festgesetzten Optimum von 75 U/ml liegen Sensitivität und Spezifität bei 83% und 69%, der negativ prädiktive Wert bei 96% und der positiv prädiktive Wert bei 33%. Man hat im Laufe der letzten Jahre das IMA in erster Linie hinsichtlich seines Potentials zur Ausschlussdiagnostik von myokardialen Infarktgeschehen untersucht, mit der Vorstellung es ähnlich wie das D- Dimer, das in der heutigen Klinik zum Ausschluss von Lungenembolien dient, einsetzen zu können. Awaruddin *et al.* war es, der 2005 die Kombination der üblich verwendeten Marker (CK-MB, cTn-I und Myoglobin) zusammen mit IMA als frühklinisches Screening vorschlug und dies anhand von 193 Patienten in seiner Studie testete [3]. Die Myoglobin- (CK-MB)- TnI- Triade wies bei der Ischämiedetektion eine Sensitivität von nur 57% auf, die Kombination derselben mit IMA hingegen 97% bei negativ prädiktivem Wert von 92%. Bei der hier umgesetzten Idee, die hohe Sensitivität und den negativen prädiktiven Wert des IMA auszunutzen, wurde die geringe Spezifität von IMA vor allen Dingen durch das

cTn-I kompensiert. Myoglobin erwies sich im Vergleich zur CK- MB als sensitiver in der Frühdiagnostik, sodass letztlich die Latte IMA- Myoglobin und cTn-I zur Ausschlussdiagnostik passabel erschien.

In einer 2006 durchgeführten Metaanalyse von Peacock *et al.* [70] wurde ein negativer Triple-Vorhersage- Test vorgeschlagen, bei dem eine unauffälliges Elektrokardiogramm, in Kombination mit nicht erhöhten Troponin- und IMA- Spiegel als Ausschlusstest für ein akutes koronares Syndrom bzw. zu dessen Risikostratifizierung vorgeschlagen wurde. 8 Studien mit >1800 Patienten, welche die Eingangskriterien erfüllten, waren dabei einbezogen. Die Sensitivität für die Detektion eines akuten koronaren Syndroms lag bei 94.4% und der negativ prädiktive Wert bei 97.1%, für längerfristige Verlaufsbeobachtungen bei 89.2% bzw. 94.5%. Dies erschien insgesamt vielversprechend, denn ein wesentliches Ziel war, falsch negative Ergebnisse bestmöglichst auszuschließen.

Die hauptsächliche Limitation von IMA bestand aber nach wie vor in seiner geringen Spezifität, sodass die Möglichkeit begrenzt blieb IMA alleine anzuwenden, ohne Kombination mit anderen Markern oder Diagnostika. Bis dahin nahm man allerdings auch an, daß Symptome eines akuten koronaren Syndroms alleine genügen, um einen IMA- Anstieg zu erwarten, obschon der genaue Pathomechanismus, welcher Anlass für den eigentlichen Anstieg gab, noch ungeklärt war. Daß dieser Pathomechanismus in anderen Zusammenhängen oder Lokalisationen möglicherweise präsent sein könnte, blieb einerseits noch ungeachtet, andererseits führte dies auch zu einer relativ unspezifischen Anwendung von IMA.

Anlass für die hier zu diskutierende Studie war, dass im Rahmen von elektiven Koronarinterventionen (PTCA) bei Patienten mit stabiler Angina [72, 85], instabiler Angina [31] oder akutem koronarem Syndrom [79, 3] mehrfach IMA- Anstiege beobachtet wurden. Mit diesen PTCA- Interventionen erhoffte man sich ein Modell für milde Ischämiezustände in vivo zu schaffen. Die damals noch vorläufige Studie von Bar- Or *et al.* [7] im Jahr 2001 zeigte bereits, dass das humane Albumin kurz nach koronarer Okklusionsbehandlung im Rahmen einer PTCA eine signifikante Reduktion in seiner Bindungskapazität zu Kobalt erfährt, noch vor Anstieg der Serummarker CK-MB, Myoglobin, cTn-I. Dabei ist besonderes Augenmerk darauf zu legen, dass in der dortigen Kontrollgruppe, bei der lediglich eine elektive Koronarangiographie *ohne Ballondilatation* durchgeführt wurde, kein signifikanter IMA- Anstieg nachzuweisen war. Diese Resultate gaben damals zur Vermutung Anlass, dass die Elevationen tatsächlich auf die Okklusionsbehandlung an sich zurückzuführen waren.

Pathogenetisch erklärte man die Situation so, dass durch die Okklusionsbehandlungen per Ballondilatation nachhaltig Reperfusionserhältnisse ausgelöst werden, die zu einer Freisetzung von freien Radikalen, Eisen und Kupfer führen, welche insgesamt zu einer maßgeblichen Konformationsänderung im Albuminmolekül führen [8]. Albumin könnte somit als ein sich selbstopfernder Antioxidant fungieren, um lokalisierte Verletzungen während Reperfusion auf diese Weise zu reduzieren [7].

Auf dieser Grundlage entstand die Überlegung der hier vorliegenden Studie, die Modifikation des Albumins im peripheren Blut könne durch Plaque-dynamische Prozesse verursacht werden. Solche treten zum Beispiel auch im Rahmen von Ballondilatationen auf, was die erwähnten Sachverhalte der bisher bekannten Studienergebnisse bestätigen würde. Bei Instabilität oder Ruptur vorbestehender Plaques, zum Beispiel mechanisch durch einen Katheter, kann davon ausgegangen werden, dass eine Vielzahl von Sauerstoffradikalen freigesetzt wird. Nachdem die oxidative Stresskaskade auf diese Weise initiiert werden könnte, werden vermutlich auch zirkulierende oder angeheftete Leukozyten aktiviert. Diese Prozesse sind nach heutigem Kenntnisstand dafür verantwortlich, dass Albumin seine Modifikation am N-Terminus erfährt und daraufhin eine geringere Kobalt- Bindungskapazität im ACB- Test aufweist.

Frühere Artikel berichteten immer wieder über IMA als einen Marker myokardialer Ischämien, welche auch durch perkutane, koronare Intervention (PCI) induziert sein können [31, 72]. Bei Patienten mit ausgebildeter Kollateralversorgung war ein verminderter IMA-Spiegel während solcher Ballondilatationen zu finden [31], was man als protektive Eigenschaft der Kollateralgefäße interpretierte. Die durch uns vorgestellte Betrachtungsweise ist gänzlich neu, dass diese Ergebnisse eher in Einklang zu bringen sind mit einem Modell, in dem die Ballondilatation mehr eine ausschlaggebende Plaquedynamik als eine Ischämie animiert.

Der Konzentrationsanstieg von IMA bei einem akuten koronaren Syndrom oder einem Infarkt könnte grundsätzlich ebenfalls bedingt sein durch die dabei auftretenden instabilen Plaque-Ruptur- Mechanismen wie oben beschrieben, sei es verursacht durch koronarspastische Reaktionen oder durch spontane Ruptur.

Es gelang bereits koronarspastische Zustände mit Hilfe von intrakoronarer Ergometrinapplikation zu erzeugen, ein akutes koronares Syndrom also sozusagen nachzuahmen, und im Rahmen dessen eine Zunahme an IMA zu registrieren [27].

Unsere Studie stellt die Hypothese auf, dass die temporäre Gestalt von IMA während PTCA- Interventionen also Folge der Plaque- Manipulation ist und eben nicht Folge relevanter Ischämie. Interessanterweise evaluierte Borderie *et al.* [12] in einer Studie 2004 IMA- Spiegel an Patienten, welche an systemischer Sklerose unterschiedlichen Schweregrades und Krankheitsdauer litten. Hierbei nutzte er sozusagen die Tatsache aus, dass im Laufe des Fibosierungsprozesses dieser Erkrankung ständig vasospastische Zustände auftreten, in denen Reperfusionen und Freisetzung von freien Radikalen nachweisbar sind. Dabei sind Plaquedynamiken natürlich konsekutiv. Dies bietet somit ein ideales Patientenklintel für die Untersuchung von IMA, insbesondere um zu eruieren wie sich IMA- Spiegel bei den vermuteten Auslösefaktoren verhält, die nicht kardialen Ursprungs sind, sondern bei der systemischen Sklerose eben von jedem Organ ausgehen können. Dabei fiel auf, dass IMA- Werte nicht mit szintigraphisch beurteilten Perfusionsverhältnissen zu korrelieren waren, wohl aber mit der Aktivität der Erkrankung. D.h. je jünger die Erkrankung war, desto höhere IMA- Spiegel lagen vor. Letztere ließen sich auch mit Konzentrationen von Karbonylgruppen korrelieren, einer speziellen Sorte von oxidativen Stressmolekülen, welche vor allem in frühen Krankheitsphasen der systemischen Sklerose erhöht vorliegen.

IMA wurde bis zu diesem Zeitpunkt lediglich an selektierten Populationen untersucht, die sich durch kardiale Beteiligung auszeichneten. Dabei wurden diese aber unabhängig von anderen klinischen Konditionen betrachtet. Andere Organsysteme scheinen jedoch hiernach sehr wohl eine Rolle zu spielen. IMA- Konzentrationen hängen schlussfolgernd eben gerade nicht nur von kardialer Beteiligung ab, sondern weisen Anstiege im Rahmen von Reperfusionen und bei der damit verbundenen Plaquedynamik auf, welches Organ auch immer dabei betroffen sein mag. Also kann IMA nicht als ein kardial spezifischer Marker betrachtet werden, insbesondere dann nicht, wenn gleichzeitig Erkrankungen vorliegen, die mit oxidativem Stress einhergehen. Dieser Aspekt der Unspezifität wird durch die Ergebnisse unserer Gruppe B mit peripher arteriellen Interventionen unterstützt.

Um dies weiter auszuführen, ist eine Arbeit von Troxler *et al.* zu erwähnen, die basale IMA- Spiegel bei 15 Patienten mit intermittierenden Claudicatio- Beschwerden und Revaskularisationstherapie tiefer Wadenarterien, als signifikant oberhalb der empfohlenen Richtwerte beschrieben. Ein auch signifikanter Anstieg wurde während der OP detektiert, was dort als Ischämie- abhängige Reaktion interpretiert wurde. Ein direkter Bezug zu alternierenden Plaqueprozessen konnte letzten Endes nicht völlig ausgeschlossen werden [89]. Eine der zentralen Aussagen war hierbei aber, dass bei IMA- Evaluationen zur mutmaßlichen

Identifizierung kardialer Ischämien eine ischämische Skelettmuskulatur ausgeschlossen werden müsse. Also spiegelt sich auch hier eine Unspezifität wieder.

Roy *et al.* zeigten in ihrer Studie [81] bei 23 Patienten mit pAVK, Stadium II nach Fontaine, während „exercise treadmill test“ (ETT) einen signifikanten Abfall des IMA- Spiegels kurz nach Belastung und einen Wideranstieg 1h später. Zuvor wurden kardiale Ischämien oder Wandbewegungsstörungen per Dobutamin induzierter Stress- Echokardiographie bei diesem Klientel ausgeschlossen. Dies deckt sich mit der Vorgehensweise hinsichtlich der 96 Patienten aus unserer Kontrollgruppe A. Im Gegensatz dazu allerdings wurden in deren Studie die pAVK- Kranken einer belastungsinduzierten, reinen Ischämie ausgesetzt, ohne plaquemanipulative Prozesse am Ort des Geschehens auszulösen. Ihr Ergebnis für den IMA-Verlauf fiel daher negativ aus.

In einer weiteren kleinen Studie von Zapico *et al.* wurde an 10 freiwilligen Gesunden ein IMA- Abfall nach induzierter Ischämie am Unterarm registriert [94]. Trotz kleinem Patientengut zeigte sich auch hier ein negativer Ausfall für IMA unter den genannten Bedingungen. Dort vermuteten die Autoren einen Zusammenhang mit der Produktion von Laktat während Ischämieprozessen, was zu Interferenzen bei IMA- Messungen führen könnte. Ihre Absicht bestand dabei, die Hypothese zu verteidigen, IMA steige bei Ischämien generell an. Dass es beim standardisierten „treadmill exercise test“ zu einer Mehrbildung an Laktat kommt, hatten Duprez *et al.* [27] bereits lange zuvor festgestellt. Sie quantifizierten den Anstieg an Laktat, indem sie eine zweifache Erhöhung kurz nach Belastung und Rückkehr zum Basalwert 30min später beschrieben. Roy *et al.* führten aufgrund logistischer Probleme zwar keine Laktatmessungen durch, jedoch ist aufgrund der Datenlage davon auszugehen, dass auch in ihrer Studie der Abfall an IMA- Konzentrationen kurz nach Belastung auf erhöhte Laktatspiegel rückführbar sein kann.

Auch in der hiesigen Studie wäre ein Verlauf des Laktatspiegels interessant zu beurteilen gewesen, hätte aber keinen bedeutenden Einfluss auf die hier gestellte Gesamtaussage gehabt und wurde daher auch nicht explizit untersucht. Wichtig ist an dieser Stelle zumindest hypothetisch festzuhalten, dass im Rahmen von akuten koronaren Syndromen und gleichzeitig bestehender pAVK, welche häufig genug koexistent sind, es möglicherweise nicht nur zur Subsummierung von IMA bei Plaquerupturprozessen verschiedenen Ursprungs kommt, sondern auch zu Interferenzen bei dessen Messungen wegen produziertem Laktat bei peripherer Ischämie. Damit werden falsch- negative Ergebnisse im Rahmen eines Risiko-Screenings eher wahrscheinlich. Also gilt es während IMA- Messungen zur Abschätzung

akuter kardialer Ereignisse eine gleichzeitig bestehende periphere Ischämie weitgehend auszuschließen oder zumindest diese Fälle als kritisch zu betrachten.

Unsere Studie gibt direkte Evidenz darüber, dass Plaquerupturprozesse sogar ohne präexistente Ischämie bzw. Reperfusion mit vorübergehendem und starkem IMA- Anstieg assoziiert sein kann. Die Studie zeigt, dass akute Plaquerupturprozesse *per se* einen signifikanten Anstieg von Serum- IMA bei Patienten mit intermittierenden Claudicatio-Beschwerden nach einer PTA verursachen. Ein hochsignifikanter IMA- Anstieg von 14.4+/- 3.4% konnte kurz nach PTA beobachtet werden, während bei dem Kontrollkollektiv - bestehend aus 96 stabilen Patienten mit gesicherter oder Verdacht auf KHK ohne interventionellem Vorgehen - eine verminderte Konzentration von IMA nach Belastungstest nachgewiesen wurde. Letzteres zeigte sich unabhängig davon, ob Ischämien präsent oder nicht präsent waren. Auch der Schweregrad einer bestehenden Ischämie hatte keinen Einfluss. Da der IMA- Spiegel bei Patienten mit dokumentierter Arteriosklerose basal höher lag, wäre eine Korrelation zwischen IMA – Werten und der totalen arteriosklerotischen Plaque- Last vorstellbar. Es ist bereits bekannt, dass Patienten mit peripher vaskulärer Erkrankung und damit einhergehender systemischer Arteriosklerose auch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre ischämische Ereignisse bzw. plötzlichem Tod [19] bergen. Dementsprechend gibt diese Studie Grund zur Annahme, dass erhöhte IMA- Basiswerte beschleunigte Plaqueformationen reflektieren und damit wiederum ein erhöhtes Risiko für zukünftige vaskuläre Ereignisse [69] wiedergeben. Nichts desto trotz wurde dieser Aspekt hier nicht im Speziellen untersucht.

Dieser Gedanke einer möglichen Anwendbarkeit im Bereich der Risikostratifizierung lässt sich auch in Einklang bringen mit Studienergebnissen, welche der Frage nachgegangen sind, inwiefern IMA das Ausmaß bzw. den Schweregrad einer Ischämie nach PTCA wiedergibt [72]. Es ist bereits bekannt, dass IMA- Spiegel im Verlauf einer PTCA mit verschiedenen Interventionsvariablen korrelierbar sind. Dazu gehören die Anzahl an Balloninflation, Inflationsdruck und Inflationsdauer. Auch Koronargefäßdissektionen periinterventionell führen zu einem signifikanten IMA- Anstieg [28]. Eine derartige Variation beim PTA-Vorgehen in unserer Testgruppe wäre ein gutes Kriterium gewesen, um einen Zusammenhang zwischen IMA und dem Ausmaß an Plaquemanipulation herzustellen. Wenn man davon ausgehen darf, dass bei erhöhtem Druck, Dauer und vermehrter Anzahl an Balloninflation auch vermehrt Plaquerupturmechanismen ausgelöst und dadurch entsprechend höhere IMA-

Spiegel verursacht werden können, wäre die Beziehung zwischen Plaquelast und IMA nachvollziehbar.

Dabei muß allerdings berücksichtigt bleiben, dass aufgrund der Unspezifität eines IMA-Anstieges sich diese Plaque- Last mutmaßlich aus der Summe aller relevanter Organsysteme ergibt.

Im Stroke- Center der Unikliniken Paris wurden erstmals IMA- Verläufe bei Patienten mit akuten Apoplexanfällen analysiert und mit einem Kollektiv aus Patienten, die nach Infarkt Hämorrhagien aufwiesen, verglichen [7]. Es fand sich ein signifikanter Anstieg von IMA nach zerebral ischämischem Insult, aber keine Veränderung der Konzentration im Falle eines hämorrhagischen Verlaufs. Somit wurde damals die Annahme gestellt, IMA könne als Biomarker für akute Stroke- Anfälle Einsatz finden. Da der Pathomechanismus idem ist und auch bei apoplektischen Ereignissen Plaquedynamiken vorliegen, decken sich diese Ergebnisse mit der Aussage unserer Studie.

Im Gegensatz zu IMA war das CRP in beiden Gruppen (A und B) der vorliegenden Studie erhöht und konnte mit IMA signifikant korreliert werden. Von der jetzigen Datenlage auszugehen, wird angenommen, dass es sich bei dem CRP um einen Biomarker für niedriggradige systemische Inflammation handelt, welcher verschiedene Aspekte der Arteriogenese und auch Plaquivulnerabilität mit einbezieht [90].

Das C- reaktive Protein, ein zirkulierendes Pentraxin- Molekül, spielt grundsätzlich eine entscheidende Rolle in Prozessen der angeborenen Immunantwort [26]. Obwohl das CRP in erster Linie in Leberzellen als Teil der Akute- Phase- Antwort produziert wird, exprimieren wohl auch glatte Muskelzellen in arteriosklerotisch veränderten Arterien CRP [14]. Dies erklärt den Zusammenhang zu Arteriogenese und auch Plaquivulnerabilität [76, 75, 22]. Inflammationsvorgänge wie Expression von adhäsiven Molekülen, Induktion von Stickoxiden, modifizierte Komplementfunktion und die Inhibition intrinsischer Fibrinolyse [92, 21] führen einerseits zum Anstieg von "second messenger" wie das C- reaktive Protein, das Serumamyloid A und weiterer Akute- Phase- Proteine, andererseits auch zur Destabilisierung von Plaques [57, 30]. Dies ist selbst dann der Fall, wenn Troponinspiegel negativ ausfallen, so dass Grund zur Annahme besteht, Inflammationsprozesse könnten selbst dann mit Plaquivulnerabilitäten assoziierbar sein, wenn keine myokardiale Nekrose präsent ist [57, 65, 55]. Die Korrelation zwischen dem C- reaktiven Protein und der Plaqueinstabilität wiederum legt die Vermutung eines Zusammenhanges zu IMA nahe, bestätigt mittels Signifikanz der hier präsentierten Korrelationsergebnisse ( $P = 0,02$ ).

Unter Patienten mit akut koronarem Syndrom haben sich Plasmaspiegel von CRP auch einheitlich mit dem Risiko des Wiederauftretens kardiovaskulärer Ereignisse assoziieren lassen [74, 40, 73], nachweislich auch bei Patienten, welche sich einer elektiven Angioplastie bzw. operativen Koronarrevaskularisation [23, 63] unterzogen. Hierbei ergab sich sogar eine Proportionalität zwischen Akute- Phase- Proteinspiegel und Wiederauftretensrate [49].

Die „Centers of Disease Control and Prevention“ und die „American Heart Association“ befürworten, auf diesen Kenntnissen basierend, den Gebrauch von CRP als ein Mittel zur globalen Risikoabwägung, speziell unter Patienten mit intermediärem Risiko [71].

Ähnliches Anwendungsprofil erhoffen wir uns durch das IMA, wobei man hier eher auf Patienten mit höherem Risikoprofil hinzielt, weil ein Anstieg dessen im Rahmen schon fortgeschrittener Plaqueinstabilität angenommen werden darf (siehe Gruppe B) und einzig inflammatorische Prozesse, induziert durch Arteriosklerose (siehe Gruppe A), zwar das CRP erhöhen, für einen IMA- Anstieg aber mutmaßlich nicht genügen.

#### *Studienlimitationen*

Es ist festzustellen, dass das Patientengut der PTA- Gruppe in seiner Anzahl deutlich geringer war als die Kontrollgruppe, sich allerdings relativ homogen zusammensetzte.

Durch die Beurteilung der szintigrafischen Ergebnisse und der EKG- getriggerten SPECT- Aufnahmen sowie des automatisierten Quantifizierungsverfahrens gelang es in der Kontrollgruppe mit zufriedenstellender Sicherheit eine relevante koronare Herzkrankheit im Einzelfall auszuschließen und den Patienten im Einzelfall ein maximales Risiko mit qualitativem Schweregrad „intermediär“ oder „schwer“ zuzuschreiben. Jedoch gibt es diverse Faktoren, die einen Einfluss auf die IMA- Produktion gehabt haben können, wie zum Beispiel Kollateralgefäße oder Perfusionsstörungen, die im Rahmen von Diabetes mellitus eher „diffuser“ Art sind. Letztere können zwar in den Myokardszintigraphien durchaus detektiert werden und von einer Herzkrankheit mit Affektion von nur einzelnen Koronarien abgegrenzt werden, jedoch bleibt fraglich inwiefern diese Differenzierung relevant für die IMA- Dynamik ist. Letzten Endes kann aber die relativ große Anzahl der Patienten, welche der Gruppe A angehörten, diese vermutete Limitation entkräftigt haben.

Desweiteren ist die Durchführbarkeit des ACB Tests laut Roche- Anleitung bei Patienten, die ergometrisch belastet werden, noch nicht hinreichend untersucht. Als Gegenargument ist hierbei zu sagen, daß wir in der Gruppe A keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten, welche ergometrische belastet worden sind, und solchen, die medikamentös belastet worden sind, nachweisen konnten.

Fraglich ist auch, ob die Abstände der Blutentnahmezeitpunkte hier zu groß gewählt wurden bzw. zu wenige Entnahmen an sich vorlagen. Aufgrund des Studiendesigns konnten in jedem einzelnen Fall deswegen nur zwei Proben mit dem Basiswert verglichen werden und der Spitzenwert von IMA ist vielleicht nicht registriert worden. In der Zeitspanne zwischen 30min und 6h nach Intervention bzw. Belastung wären weitere Werte auch für die Verlaufsanalyse durchaus interessant gewesen, allerdings lag dieser Aspekt nicht im eigentlichen Interesse des Studiendesigns.

Im aktuellen Format des ACB- Tests wird das Ischämie- modifizierte Albumin nicht direkt gemessen, sondern indirekt, indem die nicht gebundene Menge an Kobalt registriert wird. Es bleibt der Zukunft überlassen, ob Tests entwickelt werden, welche in der Lage sind das humane Albumin in modifizierter Form auch direkt zu messen.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Ischemia-. Modified- Albumin (IMA) wurde in der Vergangenheit vorzugsweise als ein früher Marker von kardialen Ischämiezuständen angesehen. Die initiale Euphorie, es könne sich um einen solchen potentiellen Marker handeln, basierte auf der Feststellung, dass es infolge von Ergometrie oder transluminaler Koronarangioplastie zu einem IMA- Anstieg kommt [30, 5]. Im Einklang mit der hier behandelten Arbeit belegten dann aber nachfolgende Studien, dass die Mehrbildung von IMA eher auf die oxidative Stresssituation zurückzuführen ist und nicht auf die Ischämie per se [12].

Solche Situationen sind bei Plaqueinstabilitäten zu finden und können somit bei PCI, akutem Koronarsyndrom oder Myokardinfarkt auftreten. In oxidativen Stresssituationen, gleich welcher Genese, kommt es dann im Rahmen reaktiv gebildeter Sauerstoffspezies zu einer Konformationsänderung im humanen Albuminmolekül und gleichzeitig zu einer verminderten Bindungskapazität von Kobalt. Der dadurch erhöhte Anfall an ungebundenem Kobalt (entsprechend bei IMA) lässt sich mit dem Kobaltbindungs- Test (ACB) messen.

### *Zielsetzung, Ergebnisse*

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel Patienten zu untersuchen, welche bekannterweise peripher, vaskulär erkrankt waren und sich einer PTA unterzogen, also einer plaquealternierenden Prozedur ohne nachweislich vorliegender Gewebischämie.

In dieser Patientengruppe stieg IMA von  $116,6 \pm 19,1$  U/ml basal auf  $132,0 \pm 29,3$  U/ml 30 Minuten nach Intervention ( $+ 14,4 \pm 15,7$  %,  $P < 0,001$ ) und fiel wieder ab auf  $123,5 \pm 17,8$

U/ml 3 Stunden später ( $-5,7 \pm 10,5\%$ ,  $P < 0,001$  verglichen mit postinterventionell,  $P < 0,001$  verglichen mit Basiswert). Die Kontrollgruppe setzte sich aus 96 Patienten zusammen und unterzog sich einer ergometrisch oder medikamentös induzierten Belastungssituation, um eine funktionell relevante kardiale Arteriosklerose auszuschließen. Hier zeigte IMA zwar einen leichten, doch aber signifikanten Abfall von  $103,0 \pm 11,0$  auf  $100,2 \pm 11,6$  U/ml kurz nach Belastung ( $-2,2 \pm 11,5\%$ ,  $P < 0,05$ ) und ging drei Stunden später wieder knapp zum Ausgangswert zurück ( $101,8 \pm 10,3$  U/ml,  $+2,4 \pm 10,9\%$ ,  $P = \text{NS}$ , verglichen mit den Werten kurz nach Belastung und mit dem Basalwert).

In beiden Gruppen konnte keine Korrelation zwischen IMA und Albumin (basal  $P = 0,62$ ) und dem Totalprotein ( $P = 0,67$ ) nachgewiesen werden, doch aber zwischen IMA und dem CRP ( $P = 0,02$ ) und dem Kreatinin ( $P = 0,04$ ). Zusätzlich verhielt sich IMA unabhängig von Alter, Geschlecht, CK, Cholesterolemie und Triglyceriden.

### *Schlussfolgerung*

Diese Studie zeigte also rekapitulierend einen Zuwachs an IMA nach Durchführung einer peripher vaskulären Intervention bei Patienten mit bekannter pAVK. IMA- Spiegel stiegen kurz nach Intervention kurzzeitig an, was einen engen Zusammenhang zwischen IMA-Konzentrationen und plaquedynamischen Prozessen wie Plaqueruptur oder -einrissen suggeriert.

Im Anbetracht der Tatsache, dass verschiedene Variablen der Intervention, wie z.B. Balloninflationsdauer oder Inflationsdruck in einem engen Verhältnis zum ausgelösten IMA-Anstieg zu stehen scheinen [28], kann man davon ausgehen, dass das Ausmaß der Instabilität von Plaques sich auch in der IMA- Höhe widerspiegelt. Mit anderen Worten lässt sich per IMA vermutlich eine Aussage über die Plaque- Last eines Patienten treffen und damit vermutlich auch eine Risikoabschätzung für das Auftreten eines kardialen Ereignisses.

Das C- reaktive Protein (CRP) konnte in dieser Studie als unabhängiger Prädiktor für IMA-Konzentrationen identifiziert werden. Als Biomarker für niedriggradige systemische Inflammationen bezieht das CRP Aspekte der Arteriogenese und Plaquevulnerabilität mit ein [90] und ist mit dem Maß an Plaqueinstabilität korrelierbar [57]. Es war in beiden Gruppen dieser Studie erhöht.

### *Ausblick*

Inwiefern sich IMA in der Zukunft durchsetzen wird, ist noch nicht klar. Dessen Alltagstauglichkeit in der Notaufnahme und der Intensivstation, die Anwendungsart, die Kosteneffektivität und die therapeutischen Konsequenzen sollten durch weitere prospektive Studien evaluiert werden. Dabei sollte insbesondere der potentielle Nutzen zur Detektion vulnerabler, plaquealternierender Prozesse und damit die Anwendbarkeit zur Risikostratifizierung geprüft werden.

## 6. LITERATURANGABEN

1. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, Mazighi M, Dehoux M, Benessiano J, Steg PG, Amarenco P. *Ischemia-modified albumin in acute stroke*. Cerebrovasc Dis. 2007;23(2-3):216-20. Epub 2006 Dec 1.
2. Albumin Cobalt Binding (ACB®) Test Reagent Pack, Roche/Hitachi MODULAR P, (*Herstellerinformationen*) Januar 2004, page 7
3. Anwaruddin S, Januzzi JL Jr, Baggish AL, Lewandrowski EL, Lewandrowski KB. *Ischemia- modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myokardial ischemia in the emergency department setting*. Am J Clin Pathol 2005; 123:140-145
4. Aronow WS, Ahn C. *Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease and atherothrombotic brain infarction in men and women > or = 62 years of age*. Am J Cardiol. 1994; 74(1):64-5.
5. Autiero M, Lutun A, Tjwa M, Carmeliet P. *Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders*. J Thromb Haemost 2003; 1: 1356-1370
6. Bar-or D, Lau E, Winkler JV. *A novel assay for cobalt- albumin binding and its potential as a marker for myokardial ischemia: a preliminary report*. J Emerg Med 2000; 19:311-315
7. Bar- Or D, Winkler J, Van Benthuyzen K., Harris L., Lau E., Hetzel F. *Reduced Cobalt Binding of Human Albumin with Transient Myokardial Ischemia Following Elective Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Compared to CK-MB Myoglobin and Troponin I*. Am Heart J 2001 141 985-991
8. Berenshtein E, Mayer B, Goldberg C et al. *Patterns of mobilization of copper and iron following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury*. J mol Cell Cardiol 1997;29:3025-4
9. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, et al. *Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction*. Clin Chem 2003;49:581-5.
10. Biagini E, Shaw LJ, Poldermans D, Schinkel AF, Rizzello V, Elhendy A, Rapezzi C, Bax JJ. *Accuracy of non-invasive techniques for diagnosis of coronary artery disease and prediction of cardiac events in patients with left bundle branch block: a meta-analysis*. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006 Jul 18
11. *“Biochemische Praktika für Studierende der Medizin“* des Biochemischen Instituts der Universität Zürich (Department of Biochemistry, Head: Prof. Peter Sonderegger, M. D.); letzte Änderung, PI, 12.08.2005

12. Borderie D, Allanore Y, Meune C, Devaux JY, Ekindjian OG, Kahan A. *High ischemia- modified Albumin concentration reflects oxidative stress but not myokardial involvement insystemic sclerosis*. Clin Chem 2004; 50:2190-2193
13. Brogan GX, Hollander JE, McCukey CF. Etal. *Evaluation of a new assay for cardiac troponin I vs. Creatine kinase- MB for the diagnosis of acute myokardial infarction*. Acad Emerg Med 1997;4:6-12
14. Calabro P, Willerson JT and Yeh ET. *Inflammatory cytokines stimulated C- reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells*. Circulation 108 (2003), pp. 1930–1932.
15. Cho DK, Choi JO, Kim SH, Choi J, Rhee I, Ki CS, Lee SC, Gwon HC. *Ischemia- modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm*. Coron Artery Dis. 2007 Mar;18(2):83-7.
16. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P et al. *Charakteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study*. Clin Chem 2001; 47:464-470
17. Creutzig A. (1998) *Krankheiten der GefäÙe*. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K. (Hrsg.): Innere Medizin. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 4. Auflage 1053 – 1082
18. Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber Mr, Gabriel S, Goodman D. *The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population*. Circulation 1985;71(3):510e551.
19. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR; McCann TJ et al. *Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease*. N Engl J Med 1992; 326:381-386
20. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. *Coronary disease and stroke in patients with large-vessel peripheral arterial disease*. Drugs. 1991;42 Suppl. 5:16-21.
21. Danenberg HD , Szalai AJ and Swaminathan RV et al. *Increased thrombosis after arterial injury in human C-reactive protein-transgenic mice*. Circulation 108 (2003), pp. 512–515.
22. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. *C-reactive protein and other circulation markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease*. N Engl J Med 2004; 350: 1387-97
23. De Winter RJ., Koch KT and van Straalen JP et al. *C-reactive protein and coronary events following percutaneous coronary angioplast*. Am J Med 115 (2003), pp. 85–90.
24. Diehm C, Weiss T. (2000): *AVK-Fibel: Arterielle Verschlusskrankheit*. LinguaMed Verlag, Neu-Isenburg, 3. Auflage

25. *Differential Diagnosis in Internal Medicine*. Siegenthaler, Walter. 2007 Georg Thieme Verlag  
3-13-142141-X
26. Du Clos TW. *Function of C-reactive protein*. Ann Med 32 (2000), pp. 274–278.
27. Duprez D, De Buyzere M., Van Wassenhove A, Clement D. *Evaluation of the metabolic compensation after treadmill test in patients with peripheral occlusive arterial disease*. Angiology 1992;43:126-33
28. Dusek J, St'asek J, Tichy M, Bis J, Gregor J, Vojacek J et al. *Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention*. Clin Chim Acta 2006; 367:77-80
29. Federman DG, Kravetz JD, Bravata DM, et al. *Peripheral arterial disease. A marker of morbidity and mortality*. Postgrad Med. 2006;119(2):21-7.
30. Frey N, Dietz A, Kurowski V, Giannitsis E. et al. *Angiographic correlates of a positive troponin T test in patients with unstable angina*. Crit Care Med 2001; 29: 1130-113617
31. Garrido IP, Roy D, Calvino R, Vazquez-Rodriguez JM, Aldama G, Cosin-Sales J. et al. *Comparison of ischemia-modified albumin levels in patients undergoing percutaneous coronary intervention for unstable angina pectoris with versus without coronary collaterals*. Am J Cardiol 2004;93:88-90.
32. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* [Gesundheit, Statistik, GBE], 30.09.2009
33. Gibbons RJ et al. *Ergometrie-Leitlinie der ACC/AHA*. Circulation 2002; 106:1883-92
34. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al.: *ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines*. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 159–168.
35. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J et al.: *ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina)*. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 2092–2197.
36. Hacker M, Jakobs T, Hack N, Nikolaou K, Becker C, von Ziegler F et al. *Sixty-four slice spiral CT angiography does not predict the functional relevance of coronary artery stenoses in patients with stable angina*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007; 34:4-10
37. Hahn D, Kenn W, Witenberg G, Krause U, Schultz G. (2000): *Nichtinvasive Gefäßdiagnostik – Fortschritt für den Patienten*. In: Dt Ärzteblatt 2000; 97 (39): 2527-2532

38. Hamann G.F., Siebler M., von Scheidt W. *Schlaganfall: Klinik, Diagnostik, Therapie, Interdisziplinäres Handbuch*. ecomed Verlagsgesellschaft 2002
39. Harrison TR, Fauci AS, Braunwald E, Dietel M, Dudenhausen J, Suttorp N. (2003): *Harrisons Innere Medizin*. ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft mbH, Berlin, 15. Auflage
40. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB and European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina*. Lancet 349 (1997), pp. 462–466.
41. Hedges JR, Swanson JR, Heeter C, Sherer M. *Prospective assessment of presenting serum markers for cardiac risk stratification*. Acad Emerg Med 1996;3:27-33
42. Heeschen C, van DenBrandMJ, Hamm CW, Simoons ML. *Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status*. Circulation 1999; 100: 1509-1514
43. Hense HW. *Risk factor scoring for coronary heart disease*. BMJ. 2003 Nov 29; 327(7426):1238-9.
44. Hiatt W<sub>r</sub>, Hoag S, Hamman R<sub>f</sub>. *Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study*. Circulation 1995;91(5):1472e1479.
45. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. *Peripheral arterial disease detection, awareness and treatment in primary care*. JAMA. 2001; 286(11):1317-24
46. Hirsch AT, Haskai ZJ, Hertzler NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL et al. *ACC/AHA Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations of Vascular Surgery/ Society for Vascular surgery, Society of Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease) summary of recommendations*. J Vasc Interv Radiol 2006; 17: 1383-1397; quiz 1398
47. Hofmann R.: *Routine-Koronarangiographie bei Patienten mit perkutaner Karotisintervention: Hohe Inzidenz einer signifikanten koronaren Herzkrankheit*. Journal für Kardiologie 2008; 15 (3-4), 57-59
48. Hornbostel H., Kaufmann W., Siegenthaler W. et al.: *Innere Medizin in Praxis und Klinik*. Hrsg. von H. Hornbostel, W. Kaufmann, W. Siegenthaler. 4. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1992: 1.394, 1.50, 2.2, 2.7-2.9, 16.4
49. James SK, Lindahl B, Siegbahn A. et al. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial*

- infarction in patients with unstable coronary artery disease.* Circulation 2003; 108: 275-281
50. Kanwar M, Rosman HS, Fozo PK, Fahmy S, Vikraman N, Gardin JM, Bess RL, Cohen GI. *Usefulness of carotid ultrasound to improve the ability of stress testing to predict coronary artery disease.* Am J Cardiol 2007; 99: 1196–200.
  51. Knapp WH. *Leitlinie zur Myokardperfusionsszintigraphie.* Nuklearmedizin 1999; 38:226-9
  52. Kullo IJ, Bailey KR, Karda SL, Mosley Jr TH, Boerwinkle E, Turner ST. *Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study.* Vasc Med 2003; 8(4): 237-242
  53. Lees KR, Bath PMW, Naylor AR. *Secondary prevention of transient ischaemic attack and stroke.* BMJ 2000;320: 991–4.
  54. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ, Bhopatkar MY, Faraci FM, Malinow MR, Heistad DD. *Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst(e)inemia.* J Clin Invest. 1996 Jul 1;98(1):24-9.
  55. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P and Wallentin L. *Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease.* N Engl J Med 343 (2000), pp. 1139–1147.
  56. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. *Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia?* Int J Cardiol. 2006; 108:410-411
  57. Liuzzo G, Biasucci LM and Gallimore JR et al. *The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina.* N Engl J Med 331 (1994), pp. 417–424.
  58. Lothar Thomas: *Labor und Diagnose*, Frankfurt/Main, TH-Books, 2005 ISBN 3-980-52155-9
  59. Ma JY, Qian JY, Ge JB, Yang S, Ge L, Liu XB, Lin JY, Hu XY, Zhang F, Zhang SH, Huang RC, Li YL, Shi HY, Fan B. *The role of first pass and delayed contrast-enhancement magnetic resonance imaging in patients with myocardial infarction.* Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2005 Nov;33(11):1027-30
  60. Madrid A.H, Del Rey J.M., Rubi J, Ortega J, Gonzalez Rebollo J.M., Seara J.G., Ripoll E., Moro C. *Biochemical markers and cardiac troponin I release after radiofrequency catheter ablation: Approach to size of necrosis.* American Heart Journal 1998, Volume 136, Number 6, 950-955

61. *Manifestationen der Atherosklerose in verschiedenen Gefäßregionen. Zeitschrift „Medizinische Klinik“, Urban & Vogel. Volume 97, Number 4 / April 2002. Seiten 221-228*
62. McMurray JJ, Stewart S: *Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. Heart* 2000; 83: 596–602.
63. Milazzo D, Biasucci LM and Luciani N. et al. *Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic event. Am J Cardiol* 84 (1999), pp. 459–461.
64. Mikheev NN, Zharikova MV. *Value of Various Criteria of Assessment of a Test in Stress Echocardiography in Diagnosis of Ischemic Heart Disease. Kardiologija.* 2006;46(7):15-19
65. Morrow DA, Rifai N. and Antman EM et al. *C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis In Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 31 (1998), pp. 1460–1465.
66. Neumeier D. *Tissue specific distribution of CK isoenzymes. In: Lang, Ed. Creatine Kinase Isoenzymes, Springer Verlag 1981, S. 85-109*
67. Neumeister, Besenthal, Liebrich: *Klinikleitfaden Labordiagnostik, München/Jena, Urban&Fischer, 2003 ISBN 3-437-22231-7*
68. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA and FGR. *Fowkes on behalf of the TASC II Working Group. Inter- Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg* 33, S1-S70 (2007)
69. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston- Miller N, *34<sup>th</sup> Bethesda Conference: task force # 1- identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? J Am Coll Cardiol* 2003; 41 1863-1874
70. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO, Goddacre SW et al. *Meta- analysis of ischemia modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency departement. Am Heart J* 2006; 152:253-262
71. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. *Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practise: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation* 2003;107;499-511
72. Quiles J, Roy D, Gaze D, Garrido IP, Avanzas P, Sinha M, et al. *Relation of ischemia-modified albumin (IMA) levels following elective angioplasty for stable angina pectoris to duration of balloon-induced myocardial ischemia. Am J Cardiol* 2003;92:322-4.
73. Retterstol L, Eikvar L, Bohn M, Bakken A, Erikssen J and Berg K. *C-reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction- a 10-year follow-up study. Atherosclerosis* 160 (2002), pp. 433–440.

74. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. and Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Investigators. *Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels*. *Circulation* 98 (1998), pp. 839–844.
75. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. *Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women*. *Circulation* 1998; 98: 731-3
76. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. *C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction*. *Circulation* 1998; 97: 2007-11
77. Ritter M. *Kontrast- Stress- Echokardiographie: Die moderne Ultraschallvariante der nicht- invasiven Ischämiesuche*. Jahresbericht 2003 vom Herzzentrum Zürich Hirslanden
78. Ross R. *Atherosclerosis - an inflammatory disease*. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126
79. Roy D, Quiles J, Aldama G, Sinha M, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. *Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T*. *Int J Cardiol* 2004;97:297-301.
80. Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P, Kaski JC and Baxter GF. *Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin*. *Heart* 2006; 92; 113-114
81. Roy D, Quiles J, Sharma R, Sinha M, Avanzas P, Gaze D, et al. *Ischemia-modified albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia*. *Clin Chem* 2004;50:1656-60. Epub 2004 Jul 20.
82. Sandstede J, Beer M, Pabst T, Köstler H, Hahn D. *Primary Diagnosis of CoronaryArteryDisease by MRI and CT*. *Thieme Connect* 2003; 10.1055/ s-2003-38448
83. Selvin E, Erlinger Tp. *Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999e2000*. *Circulation* 2004;110(6):738e743.
84. Singer AJ, Brogan GX, Valentine SM, McCuskey C, Khan S, Hollander JE. *Effect of duration from symptom onset on the negative predictive value of a normal ECG for exclusion of acute myocardial infarction*. *Ann Emerg Med*. 1997 May;29(5):575-9.
85. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. *Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention*. *Circulation* 2003;107:2403-5. Epub 2003 May 12.
86. Stobbe H., Baumann G. *Innere Medizin, Grundlagen und Klinik innerer Krankheiten*. Hrsg. von H. Stobbe, G. Baumann. 7., überarbeitete und erweiterte Auflage. Berlin, Wiesbaden: Ullstein Mosby, 1996: 265-269,

87. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. *Myocardial infarction redefined - A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction*. Eur Heart J 2000; 21: 1502-1513
88. Tomanek AI, Coutts SB, Demchuk AM, Hudon ME, Morrish WE, Sevick RJ, Simon JE, Frayne R, Buchan AM, Hill MD. *MR angiography compared to conventional selective angiography in acute stroke*. Can J Neurol Sci. 2006 Feb;33(1):58-62
89. Troxler M, Thompson D, Homer- Vanniasinkam S. *Ischemia skeletal muscle increases serum ischemia modified albumin*. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006; 31:164-169
90. Tsimikas S, Willerson JT, Ridker PM. *C- reactive protein and other emerging blood biomarkers to optimize risk stratification of vulnerable patients*. J Am Coll Cardio 2006; 47(8 Suppl): C19-C131
91. Van der Zee PM, Verberne HJ, van Straalen JP, Sanders GT, Van Eck-Smit BL, de Winter RJ, et al. *Ischemia-modified albumin measurements in symptom-limited exercise myocardial perfusion scintigraphy reflect serum albumin concentrations but not myocardial ischemia*. Clin Chem 2005;51:1744-6.
92. Verma S, Wang CH. and Li SH et al. *A self-fulfilling prophecy C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis*. Circulation 106 (2002), pp. 913–919.
93. Wu AH, Morris DL, Fletcher DR, Apple FS, Christenson RH, Painter PC. *Analysis of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test as an adjunct to cardiac troponin I for the early detection of acute myocardial infarction*. Cardiovasc Toxicol 2001;1:147-51.
94. Zapico- Muniz E, Santalo- Bel M, Merce-Muntanola J, Montiel JA, Martinez-Rubio A, Ordonez-Llanos J. *Ischemia- modified albumin during skeletal muscle ischemia*. Clin Chem 2004;50:1063-5
95. Zapico-Muniz E, Santalo-Bel M, Merce-Muntanola J, Montiel JA, Martinez-Rubio A, Ordonez-Llanos J. *Ischemia-modified albumin during skeletal muscle ischemia*. Clin Chem 2004;50:1063-5.
96. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R, Davis B, Habib G, Roberts R. *Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction*. Circulation. 2000 Aug 8;102(6):E40.

## 7. VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

ABI	“ankle- brachial- index“= Knöchel- Arm- Index
ACC	American College of Cardiology
ACB	Albumin Cobalt binding Test
A.desc.ant.	Arteria descendens anterior = LAD
ADP	Adenosin- Diphosphat
ALT	Alanin- Amino- Transferase
AST	Aspartat- Amino- Transferase
ATP	Adenosin- Triphosphat
BNP	N-terminal pro brain natriuretic peptide
CI	Claudicatio intermittens
CK	Kreatinkinase
DTT	Dithioreitol
EF	Ejektionsfraktion
ERBS	Erregungsrückbildungsstörungen
ESC	European Society of Cardiology
ETT	exercise treadmill test
FP- RNV	First- Pass- Radio- Nuklid- Ventrikulographie
GTP	Glutamat- Pyruvat- Transaminase
IMA	Ischemia- modified- Albumin
intermed.	Intermediär
Ischäm.	Ischämisch
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Lebensalter
LAD = RIVA	„left anterior descending“ = Ramus interventricularis anterior

LCA	„left coronary artery“= linke Koronararterie
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MBq	Megabecquerel
MIBI	Metoxy- Isopropyl- Isonitrit
MPS	Myokard- Perfusions- Szintigraphie
MRA	Magnetresonanzangiografie
NaI	Natrium- Iodid
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
Pat.	Patienten
pAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
Perf.-störung	Perfusionsstörung
PRIND	prolongiertes, reversibles, neurologisches Defizit
PTA	perkutane transluminale Angioplastie
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
PVI	„peripheral vascular intervention“= Periphere vaskuläre Intervention
RCA	“right coronary artery”= rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RPLD	Ramus posterolateralis
RR	Blutdruck nach Riva- Rocci [mmHg]
ROI	Region of interest
SD	“standard deviation”= Standardabweichung
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
steno.	stenosiert
Tc	Technetium
TI	Thallium
TIA	transitorische ischämische Attacke

Tn	Troponin
transm.	transmural
VWI	Vorderwandinfarkt
WHO	World Health Organization
ZVK	zerebrovaskuläre Krankheit

## **8. TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

*Abb.1:* Intravasal obliterierender Thrombus (Copyright © medicalpicture GmbH)

*Abb.2:* Stadieneinteilung nach Fontaine

*Abb.3:* Mittlere Prävalenzraten der CI bezogen auf unterschiedliche Altersgruppen

*Abb.4:* Streckenveränderungen im EKG

*Abb.5:* Troponin- Tropmyosin- Komplex

*Abb.6:* Reaktionsabfolge der Kreatinkinase

*Abb.7:* CK- Isoenzyme und deren Verteilung

*Abb.8:* Humanes Serumalbumin in 3D- Darstellung

*Abb.9:* Bindungsstelle für Kobalt

*Abb.10:* Punktion der A. Femoralis

*Abb.11:* Studienprotokoll

*Abb.12:* Polartomogramme („Bull's eye“)

*Abb.13:* Myokardwandabschnitte und ihre Segmente

*Abb.14:* Szintigrammauswertung – visuell

*Abb.15:* Graduierung der Wandbewegungsstörungen

*Abb.16:* Reagenzkomponenten

*Abb.17:* Eichkurvenverlauf bei Test- Kalibration

*Abb.18:* IMA- Veränderungen als prozentualer Anteil der Kontrollwerte mit Standardabweichungen über die Zeit, bei den Patienten mit kardialer Stressuntersuchung und unterteilt in die einzelnen Untergruppen.

*Abb.19:* IMA- Dynamik in der PVI- Gruppe

*Abb.20:* IMA- Veränderungen über die Zeit in der PVI- Gruppe als prozentualer Anteil der Kontrollwerte (n=21; mit Standardabweichungen)

*Tab.2:* Substanzliste, deren Bestandteile nicht zu einer Interferenz mit ACB-Test führen

*Tab.3:* Patientencharakteristika der Gruppe A und B

*Tab.4:* Gegenüberstellung von IMA und CRP bei beiden Gruppen

*Tab.5:* IMA- Ergebnisse in der Kontrollgruppe als Mittelwerte und Standardabweichungen zu den 3 gemessenen Zeitpunkten

*Tab.6:* Einzelne IMA- Ergebnisse in der Kontrollgruppe (Die schraffierten Reihen entsprechen den ausgefallenen Patienten)

*Tab.7:* IMA- Dynamik in der PVI- Gruppe

*Tab.8:* Einzelne IMA- Werte in der PVI- Gruppe

*Tab.9:* Dokumentation der medikamentösen / ergometrischen Belastung. (Die schraffierten Reihen entsprechen den ausgefallenen Patienten)

*Tab.10:* Ergebnisse der visuellen Auswertung der Myokard- Perfusionsszintigraphie in der Kontrollgruppe

*Tab.11:* Auflistung der Patienten mit Zustand nach Infarkt und den entsprechenden Lokalisationen gemäß Szintigraphie- Befund

*Tab.12:* Gemessene, basale Kreatininwerte für Gruppe A und B (Korrelation mit IMA  $p=0.04$ )

*Tab.13:* Gemessene, basale CRP- Wert für Gruppe A und B. (Korrelation mit IMA:  $p=0.02$ )

## 9. DANKSAGUNG

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn PD Dr. med. Marcus Hacker für die stetige Unterstützung und Übernahme der Betreuung dieser Arbeit. Für Fragen war er stets offen und stand mir immer sehr hilfsbereit zur Seite. Ich lernte durch ihn die Herangehensweise und Ausgestaltung eines wissenschaftlichen Projektes, sowie Konzentration auf das Wesentliche. Er trug zu meiner heutigen Begeisterung an wissenschaftlichem Arbeiten sehr bei und ihm verdanke ich den Abschluss dieser Dissertation.

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Reinhold Tiling, möchte ich für die Überlassung des Themas und Bereitstellung der Mittel sehr danken.

Desweiteren danke ich Herrn Dr. med. Hans X. Hoyer für die Initiierung des Projektes und anfänglichen Betreuung. Trotz seines Arbeitsstellenwechsels blieb er mir unterstützend und zeigte großes Engagement für das Weiterführen der Arbeit auch in kritischen Phasen.

Vielen Dank auch an Herrn Dr. med. Christian la Fougere, der mir große Hilfe leistete bei der Auswertung der szintigraphischen Befunde und dabei viel Geduld zeigte.

Herrn PD Dr. med. Hae- Young Sohn danke ich für die erfolgreiche und entscheidende Zusammenarbeit.

Mein abschließender Dank gilt meinen lieben Eltern und Bruder, die mich in jederlei Hinsicht während meines gesamten Studiums vollumfänglich unterstützt haben und mir meinen Erfolg ermöglichten. Meinem Vater danke ich herzlich für sein außerordentliches Engagement zu meinem Besten und auch für die konstruktiven Auseinandersetzungen.

## 10. LEBENSLAUF

**Name:** Akcakoyunlu  
**Vorname:** Esin  
**Geburtsdatum:** 31.12.1981  
**Familienstand:** ledig

### Schulbildung

1988 – 1992 Claudius- Grundschule, Herne  
1992 – 2001 Pestalozzi-Gymnasiums in Herne, bilingual (englisch-deutsch)  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (1.2)

### Universitärer Werdegang

10/2001 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians- Universität in München  
09/2003 Ärztliche Vorprüfung  
2006/2007 Praktisches Jahr  
11/2007 Staatsexamen, LMU München

### Beruflicher Werdegang

2007 Approbation als Ärztin  
03/2008 – 03/2009 Assistenzärztin in der Abteilung für Unfallchirurgie am Universitätsspital Zürich, Schweiz  
(Leitung: Prof. Dr. med. O. Trentz, Prof. Dr. med. H.-P. Simmen)  
Seit 03/2009 Assistenzärztin in der Abteilung für Orthopädie an der Uniklinik Balgrist in Zürich, Schweiz  
(Leitung: Prof. Dr. Ch. Gerber)