

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. S. Massberg)

**Intrakoronare Druckdrahtmessung vs.
Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT):
Ischämiediagnostik bei koronarer Mehrgefäßerkrankung. Ein Methodenvergleich.**

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

vorgelegt von
Nino Hadjamu

aus Wuppertal

2013

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

Berichterstatter:

Prof. Dr. Volker Klauss

Mitberichterstatter:

Priv. Doz. Dr. Carsten Rist

Mitbetreuung durch die
Promovierte Mitarbeiterin:

Dr. Isabelle Erhard

Dekan:

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

Tag der mündlichen
Prüfung:

14.11.2013

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis:

I. Einleitung	6
I.1 Invasive oder nicht-invasive Ischämiediagnostik vor Koronarintervention?	6
I.2 Die koronare Herzkrankheit (KHK)	7
I.2.1 Zur Geschichte der koronaren Herzkrankheit	8
I.2.2 Die Epidemiologie der Koronaren Herzkrankheit	10
I.2.3 Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit	11
I.2.4 Die koronare Artherosklerose	12
I.3 Intrakoronare Druckdrahtmessung und Myokardszintigraphie (SPECT)	13
I.3.1 Die intrakoronare Druckdrahtmessung	13
I.3.2 Die Myokard-Perfusions-Szintigraphie	16
I.3.3 Die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)	16
I.4 Zielsetzung und Fragestellung	17
II. Methodik	19
II.1 Patienten	19
II.1.1 Einschlusskriterien	19
II.1.2 Ausschlusskriterien	19
II.1.3 Risikofaktoren	20
II.1.3.1 Diabetes Mellitus	20
II.1.3.2 Arterielle Hypertonie	20
II.1.3.3 Hypercholesterinämie	20
II.1.3.4 Familäre Disposition	20
II.1.3.5 Nikotinabusus	21
II.1.3.6 medikamentöse Therapie	21
II.1.3.7 Angina pectoris	21
II.2 Studienprotokoll	21
II.3 Grundlagen und technische Voraussetzung	22
II.3.1 Koronarangiographie	22
II.3.1.1 Materialien und Apparaturen	22
II.3.1.2 Durchführung	22
II.3.2. Intrakoronare Druckdrahtmessung	23
II.3.2.1. Grundlagen; Parameter der intrakoronaren Druckdrahtmessung	23
II.3.2.1.1. Myokardiale Fraktionierte Flussreserve (FFR)	23
II.3.2.2. Geräte und Materialien	26
II.3.2.2.1. Führungskatheter	26
II.3.2.2.2. Adenosin als Vasodilatator	26
II.3.2.3. Untersuchungsablauf	27
II.3.2.4. Datenauswertung	28
II.3.3 Myokardszintigraphie (SPECT)	29
II.3.3.1 Materialien und apparative Voraussetzungen	29
II.3.3.1.1 Apparative Voraussetzungen	29
II.3.3.1.2 Pharmaka	29
II.3.3.2. Durchführung und Untersuchungsprotokoll	29
II.3.3.3. Auswertung	31
II. 4. Statistik	34

III. Ergebnisse	35
III.1. Patientenmerkmale	35
III.2 Myokardszintigraphie - deskriptiv	37
III.3 FFR – deskriptive Darstellung	38
III.4 Angiographische Ergebnisse	39
III.5. FFR und Ergebnisse der Szintigraphie	40
III.6 Statistische Auswertung	41
III.6.1 Überprüfung der Sensitivität und Spezifität mittels Vierfeldertafel	41
III. 6.2 4-Felder- χ^2 -Test	42
III.6.3 Abhängigkeitsprüfung mittels Mantel-Haenszel-Test, Likelihood Ratio und Yate's Test bzw. Wilcoxon Rangsummen-Test	42
III.6.4 Zusammenhang im Rahmen der Pearson-Korrelation	43
III.6.5 Binärlogistische Regressionsanalyse.....	43
III.6.6 Receiver-operating-Characteristic-Curve (ROC).....	45
III.6.7 Interkorrelationsmatrix von Risikofaktoren	47
III.6.8 T-Test zur Berechnung von Mittelwertsunterschieden von angiographischem Ergebnis und FFR-Wert	48
III.6.9 Pearson-Korrelation für FFR und Stenosegrad	49
III.6.10 Wilcoxon-Test für FFR und Stenosegrad.....	49
III.6.11 Spearman-Korrelation zur Überprüfung eines Zusammenhangs	50
Stenosenlänge und FFR-Wert	50
III.6.12 Subgruppenanalyse.....	51
III.6.12.1 Sensitivität und Spezifität der Patienten mit Diabetes mellitus	51
III.6.12.2 Sensitivität und Spezifität der Patienten mit arteriellen Hypertonus	51
III.6.12.3 Sensitivität und Spezifität der Patienten mit koronarer 2-Gefäßerkrankung	52
III.6.12.4 Sensitivität und Spezifität der Patienten mit koronarer 3-Gefäßerkrankung	52
III.6.12.5 Sensitivität und Spezifität der Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt	53
III.6.12.6 Sensitivität und Spezifität der Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt im Zielgebiet.....	53
III.6.12.7 Sensitivität und Spezifität für die Subgruppe der weiblichen Patienten	54
III.6.12.8 Sensitivität und Spezifität für die Subgruppe der männlichen Patienten	54
IV. Diskussion	55
IV.1. Zur Studienpopulation.....	55
IV. 2 SPECT vs. Druckdrahtmessung – Sensitivität und Spezifität im Vergleich.....	55
IV.3 Subgruppenanalyse	59
IV.4 Studienlimitationen	60
IV.5 Klinische Relevanz bzw. Kosteneffektivität der Druckdrahtmessung.....	61
V. Zusammenfassung und Ausblick.....	63
VI. Literaturverzeichnis	66
VII. Abkürzungsverzeichnis.....	77
VIII. Danksagung	78
IX. Lebenslauf	78

I. Einleitung

I.1 Invasive oder nicht-invasive Ischämiediagnostik vor Koronarintervention?

Die Entscheidung für oder gegen eine Koronarintervention unterliegt verschiedenen Einflussfaktoren. Eine wichtige Rolle spielt hier neben der Beschwerdesymptomatik des Patienten das Vorliegen eines objektiven Ischämienachweises bzw. in der Akutsituation elektrokardiographische oder laborchemische Zeichen einer myokardialen Ischämie.

Vor allem aber im Falle von mittelgradigen Stenosierungen besteht ein ausgeprägtes Interesse an einem Verfahren, welches reproduzierbar und objektiv Aufschluss über die hämodynamische Signifikanz einer Stenose gibt, wenn Ischämienachweise nicht vorliegen bzw. nicht eindeutig sind. Bislang fällt in der großen Mehrzahl der diagnostizierten Intermediär-Stenosen bezüglich der Höhe des Stenosegrades bzw. seiner hämodynamischen Wirkung die Entscheidung zur Katheter-gestützten Revaskularisation oft alleine aufgrund der visuellen Einschätzung eines einzelnen Untersuchers. Schon kurz, nachdem die Koronarangiographie Einzug in die kardiologische Funktionsdiagnostik gehalten hatte, kam deshalb die Fragestellung nach einer Vergleichbarkeit der Ergebnisse bzw. der Untersucherabhängigkeit des Verfahrens auf. [Grüntzig et. al. 1979, Zir et al. 1976, DeRouen et al. 1977, White et al. 1984 bzw. Trask et al. 1984]. Hier zeigten sich vor allem in der Beurteilung des Stenosegrades von RCA- und RCX-Stenosen große Unterschiede auch unter erfahrenen Untersuchern. Wie weiterhin post-mortem Studien gezeigt haben, erfolgt zudem häufig eine Unterschätzung von Intermediärstenosen bzw. eine Überschätzung von hochgradigen Stenosen [Grondin et al. 1974, Arnett et al. 1979]. Auch wenn im Laufe der Zeit mit dem Einzug der digitalen Koronarangiographie Fortschritte bei der Eliminierung der Untersucherabhängigkeit erzielt wurden [Vas et al. 1985], bleibt dies eine Schwäche des Verfahrens.

Als zu Beginn der 90er Jahre die intrakoronare Druckdrahtmessung Teil der klinischen Forschung wurde, fand sich somit ein neuer invasiver Ansatz zur Evaluation von Intermediär-Stenosen. Analog hierzu wurden bildgebende Verfahren wie die Streßechokardiographie, Myokardszintigraphie oder auch das Cardio-MRT in immer größerem Umfang zur

myokardialen Ischämiediagnostik herangezogen. Hohe Korrelationen, insbesondere mit der Koronarangiographie, wiesen die ersten Studien vor allem im Bereich der linken Koronararterie (LAD) auf. [Califf et al. 1983, Klein et al. 1986, Dunn et al. 1980, Emmet et al. 2002, Toba et al. 2004]. Doch im Laufe der nachfolgenden Studien, welche häufig ein zunehmend heterogenes Patientenkollektiv untersuchten, zeigte sich eine Diskrepanz zwischen unauffälligem szintigraphischem Befund und den Ergebnissen der intrakoronaren Druck- und Flussmessungen im Falle von Mehrgefäßerkrankungen [Chamuleau et al. 2001]. Dieses Phänomen soll die vorliegende Studie näher beleuchten.

I.2 Die koronare Herzkrankheit (KHK)

Die koronare Herzkrankheit stellt die häufigste Todesursache in Deutschland [Statistisches Bundesamt, Fachserie 12/Reihe 4, Bonn, 2010 und nahezu der gesamten westlichen Welt dar. Auch die Inzidenz in den Entwicklungsländern nimmt, aufgrund der Übernahme des westlichen Lebens- und Ernährungsstils in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich zu [Yusuf S, 2001]. Nicht zu vergessen ist in diesem Zusammenhang auch die seit Anfang des 20. Jahrhunderts fast um das Doppelte gestiegene Lebenserwartung. Angesichts der wachsenden Zahl an immer jüngeren Patienten mit metabolischem Syndrom oder Diabetes Typ II ist für die kommenden Jahrzehnte trotz verbesserter Behandlungsmöglichkeiten mit keiner signifikanten Reduktion der KHK-Inzidenz und –Mortalität zu rechnen [Dankner et. al, 2003; Davidsen et. al., 2001; Gerdes et. al., 2002]. Dieser beträchtliche Anteil an der Gesamtmortalität bzw. -morbidity macht neben einer adäquaten Therapie eine effiziente Diagnostik nötig, die zu entscheiden hilft, zu welchem Zeitpunkt welcher therapeutische Weg beschritten werden soll. Angesichts leerer Kassen im Gesundheitswesen ist es nicht nur von volkswirtschaftlicher Bedeutung, ob ein Patient einer Bypass-Operation, einem Herzkathetereingriff oder einer konservativen Behandlung zugeführt wird. Auch der Blick auf intra- und postoperative bzw. -interventionelle Risiken fordern im Interesse des Patienten die gezielte Abwägung aller Möglichkeiten auf der Basis einer aussagekräftigen Diagnostik.

I.2.1 Die Erforschung der koronaren Herzkrankheit

Auch wenn der genaue Zeitpunkt der Entdeckung der koronaren Herzkrankheit unklar bleibt, so wissen wir doch, dass es kein anderer als Leonardo da Vinci war, welcher hier Pionierarbeit leistete. Als im Jahre 1506 ein angeblich hundertjähriger Patient da Vincis ohne äußerlich sichtbare Erkrankung verstarb, entdeckte er im Rahmen der Obduktion des verstorbenen Patienten, dass die „Koronarien in schmierigem Material eingebettet sind“ und vermutete eine mangelnde Durchlässigkeit. [Mac Curdy, 1954]. Tragischerweise harrten die meisten wissenschaftlichen Ergebnisse da Vincis ihrer Verbreitung und fanden nicht Eingang in die aktuelle medizinische Lehre ihrer Zeit. [Buhrer, 1974].

Bahnbrechende Fortschritte auf dem Gebiet der Anatomie wie die 1628 durch William Harvey in seinem Werk „Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus“ Beschreibung des geschlossenen Blutkreislaufs und die Entdeckung der Kapillaren durch Malpighi im Jahre 1674 sorgten für ein tiefergehendes Verständnis auch der pathologischen Abläufe des Herzens. So beschrieb Malpighi sogenannte Herzpolypen. Diese „Herzpolypen“ waren nichts anderes als thrombotische Verschlüsse. So schreibt er: „Bei einem Herzstillstand, der durch seine Symptome dem Schlaganfall ähnelt, findet man in reichem Maße Polypen in Herz und Lunge“ [Meli, 2001].

Auch William Heberden und Edward Jenner sind als Pioniere herauszuheben. Heberden zeichnete mit seinem Werk „Some account of a disorder in the breast“ (1772) als Erster für eine detaillierte klinische Darstellung der Angina pectoris verantwortlich. Als schließlich Edward Jenner im gleichen Jahr einen Patienten, der kurz vor seinem Tode über ein Engegefühl in der Brust geklagt hatte, obduzierte, entdeckte er eine Veränderung der Koronararterien hin zu „knöchernen Kanälen“. Er schloss folgerichtig hieraus, dass die Angina pectoris des Patienten von einer Minderversorgung des Herzmuskels mit Blut und Sauerstoff rühre [Khan, 2002]. Im 19. Jahrhundert begannen schließlich Wissenschaftler wie Scarpa (1804), Lobstein (1833) und Virchow (1852) die makro- und mikroskopischen Veränderungen der Koronargefäße näher zu ergründen und zu beschreiben. Der Elsässer Jean Lobstein, der 1833 als Erster den Begriff der Artherosklerose prägte, sah die Ursache der veränderten Koronararterien in einer Kombination aus Induration und Kondensation [Hanke et. al., 2001]. Die zweite Hälfte des 19. Jahrhunderts war in der Folgezeit von einer heftigen

wissenschaftlichen Diskussion zwischen Karl Rokitansky, dem Kopf der Wiener Schule, und Rudolf Virchow geprägt. Rokitansky propagierte 1852 seine These der Inkrustation, nach der die Intimaproliferation eine Folge des Umbaus durch Fibroblasten und nachfolgender Akkumulation von Lipiden sei. Virchow stellte dem seine Hypothese von der gesteigerten Einlagerung von Lipiden in Intima und Media entgegen [Ackerknecht, 1977; Lüscher, 2004]. Eine weitere entscheidende Figur war William Osler. Er betrachtete die Angina Pectoris nicht mehr als Krankheit sondern als Symptom der koronaren Herzkrankheit. Von ihm stammt der Satz: „it begins where other diseases end – in death“. James B. Herrick beschrieb ferner 1912 den Zusammenhang der Entstehung von Kollateralkreisläufen und koronarer Minderperfusion. 1918 entdeckte er zudem die infarkttypischen EKG-Veränderungen [Schott, 1993].

Zum Pionier der invasiven kardialen Diagnostik wurde im Jahre 1929 Werner Forßmann durch seinen berühmten Selbstversuch bei dem er sich selber über die rechte Ellbogenvene einen Ureteren-Katheter bis ins rechte Herz vorschob und das ganze mittels eines Röntgenbildes dokumentierte [Berry, 2006]. Neben Forßmann sind vor allem Hellems, Dexter und Haynes zu nennen die 1947 an einem Hund die erste Linksherzkatheterisierung, über die Karotis kommend, durchführten [Hellems et al, 1948]. Die Geburtsstunde der Koronarangiographie wurde schließlich die Darstellung der rechten Koronararterie durch Mason Sones in Cleveland. Der ursprünglich in der Aorta eines 26-jährigen platzierte Katheter hatte Sones unbeabsichtigt in die rechte Kranzarterie vorgeschoben und versehentlich das komplette Kontrastmittel injiziert [Bourassa, 2005].

Bahnbrechend für die Entwicklung der interventionellen Kardiologie sollte schließlich die im Jahre 1977 erstmals an einem Menschen durchgeführte Ballonangioplastie durch Andreas Grüntzig sein. Grüntzig hatte im Jahr zuvor zwar schon im Tierversuch und im Rahmen einer Bypass-Operation am offenen Herzen entsprechende Versuche gemacht. Auf dem Jahrestreffen der American Heart Association die Ergebnisse von insgesamt vier Patienten mit erfolgreicher PTCA vorstellte, war die Fachwelt begeistert [Leimgruber/Grüntzig, 1985; Müller/Samborn 1995].

I.3.2 Die Epidemiologie der Koronaren Herzkrankheit

Die KHK bzw. die mit ihr verbundenen Krankheitsbilder der chronisch ischämischen Herzkrankheit, des akuten Myokardinfarkts und der Herzinsuffizienz (in 54-70 Prozent eine Folge der KHK) sind in der Bundesrepublik Deutschland mit einem Anteil von 23,7 Prozent an der Gesamtbevölkerung immer noch mit deutlichen Vorsprung vor den bösartigen Erkrankungen von Lunge, Darm und Mamma die häufigsten Todesursachen [Statistisches Bundesamt, Fachserie 12, Reihe 4, Todesursachen in Deutschland. Bonn 2010]. Die weiteren persönlichen und ökonomischen Folgen beschreibt die von der WHO verwendete Bezeichnung der Disability-adjusted life years (DALYs). Hiermit werden die verlorenen gesunden Lebensjahre bezeichnet. Die globale Last („Global burden of coronary heart disease“) der koronaren Herzkrankheit trägt mit ca. 60 Prozent zu einem größeren Teil die Dritte Welt, jedoch relativ gesehen beträgt der Anteil der KHK an allen DALYs in den entwickelten Ländern 18 Prozent im Gegensatz zu 10 Prozent in den Entwicklungsländern. Die Weltgesundheitsorganisation geht weiterhin davon aus, dass sich die Zahl der „DALYs“ global von 47 Millionen im Jahre 1990 auf 82 Millionen im Jahre 2020 erhöhen wird. Erwartet wird in diesem Zusammenhang vor allem eine steigende Inzidenz in den sich rasch industrialisierenden Ländern China und Indien [Mackay, 2004]. Auch wenn in den letzten Jahrzehnten teilweise beeindruckende Erfolge in der Behandlung der KHK-assoziierten Erkrankungen erzielt werden konnten [Ford et al. 2007], bedarf es, wie die Zahlen der WHO beweisen, noch großer Anstrengungen um den Anstieg der Inzidenz zu limitieren.

Auch in den Untersuchungen zu den Kosten der KHK innerhalb des deutschen Gesundheitswesens offenbart sich deren Bedeutung. Im Bereich der direkten Kosten – hierzu zählt jeder Mittelverbrauch der direkt mit einer medizinischen und pflegerischen Leistung bzw. einer Präventions- und Rehabilitationsmaßnahme verbunden ist – entstanden hierzulande im Jahre 2002 34,5 Milliarden Euro durch Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, hiervon ungefähr sieben Milliarden Euro alleine durch die koronare Herzkrankheit und darunter 1,2 Milliarden Euro auf den akuten Myokardinfarkt. Anteilig fielen 60,1 % (beim akuten Myokardinfarkt waren es 62,8%) der entstandenen Kosten auf die Behandlung von Männern. Auffällig in diesem Zusammenhang ist bei weiterer Differenzierung nach Art der medizinischen Einrichtung die Tatsache, dass in den Akutkrankenhäusern 65,8 % der

Kosten durch Männer verursacht werden, wohingegen 71,9% der Kosten für stationäre und teilstationäre Pflege auf Frauen entfielen. In diesem Zusammenhang spielt hier sicherlich das höhere Erkrankungsalter der Frauen als auch die Tatsache, dass in einem größeren Anteil Frauen Pflegeaufgaben bei Ihren erkrankten Ehemännern bzw. Lebenspartnern übernehmen, als Männer dies machen.

Die sogenannten indirekten Krankheitskosten – den Verlust an Ressourcen den einer Gesellschaft durch Arbeitsunfähigkeit bzw. Tod des Patienten entstehen- lassen sich bislang nur schwer erfassen. Volkswirtschaftlich gesehen wurden im Jahr 2002 alleine 0,9% aller Fehltage durch Arbeitsunfähigkeit, Invalidität oder vorzeitigen Tod im Rahmen des akuten Myokardinfarkts verursacht. Dies entsprach 48.000 Jahren, die, wiederum aufgrund des früheren Erkrankungsalters und der damit verbundenen Erwerbsquote, zu 85,4% auf Männer entfielen. Betrachtet man die Gesamtbevölkerung, d. h. mit Einbeziehung der nicht-erwerbstätigen Bevölkerung, so verursacht die koronare Herzerkrankung alleine in Deutschland 17,0 Millionen verlorene Lebensjahre. [Statistisches Bundesamt 2006].

Die Prävention, Diagnostik und Behandlung dieses wichtigen Krankheitsbildes sollte deshalb auch in Zukunft eine der großen Herausforderungen unseres Gesundheitswesens bleiben. Bei der zunehmenden Zahl an invasiv-kardiologischer Therapie ist deshalb die Evaluation des Krankheitsgrades für die adäquate Indikationsstellung von wachsender, auch volkswirtschaftlicher, Bedeutung.

I.2.3 Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit

Einen Meilenstein in der Erforschung der Risiken, die zu einem gehäuften Auftreten von koronarer Herzkrankheit führen, war die 1948 im gleichnamigen Städtchen Framingham/Massachusetts begonnene prospektive Studie an der über fünftausend Person zwischen 30 und 60 Jahren teilnahmen. 1971 wurden die Kinder der ersten Probanden miteinbezogen. Die Framingham-Studie war und ist die bedeutendste epidemiologische Studie der Vereinigten Staaten. Auch europäische Studien wie die Münster Heart Study (Procam) oder das MONICA-Projekt der Weltgesundheitsorganisation halfen die

Risikofaktoren der KHK zu erfassen und verstehen [Castelli 1984; Assmann et al. 1998; Evans et al. 2001].

Schon früh war klar, dass es sich bei der koronaren Herzkrankheit um ein multifaktorielles Geschehen handelt. Es stellte sich aber auch heraus, dass das gleichzeitige Auftreten mehrerer Risikofaktoren überadditiv wirkt [Anderson et al., 1991; Foucan et al., 2001]. Gleichzeitig wurde deutlich, dass aufgrund verschiedener Lebensstile die Risikoverteilung sowohl geographisch als auch im Ablauf der Zeit große Unterschiede aufweist und deshalb regelmäßige Untersuchungen nötig sind [Hense, 2003; Smith, 2007; Anderson et. al., 1991].

Vom klinischen Aspekt aus wird heute zwischen beeinflussbaren und unbeeinflussbaren Risikofaktoren unterschieden. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählen vor allem ein erhöhter Cholesterinspiegel, Zigarettenrauchen, Bluthochdruck und Diabetes mellitus. Diese vier Faktoren werden als beeinflussbare Risikofaktoren 1. Ordnung bezeichnet. Als beeinflussbare Risikofaktoren 2. Ordnung gelten Übergewicht, Bewegungsmangel und psychosozialer Stress. Die unbeeinflussbaren Risikofaktoren sind familiäre Prädisposition, Alter sowie männliches Geschlecht [Dietz/Rauch, 2003].

I.2.4 Die koronare Artherosklerose

Die offizielle Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) lautet: „Atherosklerose ist eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus herdförmiger Ansammlung von Fettsäuren, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“.

Die atherosklerotischen Veränderungen betreffen am Herzen zumeist die epikardialen Gefäße. Diese Veränderungen der Gefäßwand können sowohl isoliert als auch diffus verteilt sein. Sie beruhen auf verschiedenen Pathomechanismen und werden durch verschiedenste Risikofaktoren begünstigt. Aufgrund der flußlimitierenden Stenosen entsteht so ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und –angebot. In neun von zehn Fällen sind die extramuralen Herzgefäße betroffen, während in 10 Prozent Veränderungen des intramuralen Strombettes vorliegen.

Wie schon oben erwähnt waren die Kenntnisse über die Ursachen der Atherosklerose bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts sehr begrenzt. Erst die wissenschaftlichen Arbeiten von Rokitansky und Virchow belebten die Diskussion. Rokitanskys Inkrustationshypothese versucht die Atherosklerose durch eine Intimaverdickung aufgrund von Fibrinablagerungen zu erklären. Nach seinem Modell werden Fibrinkonglomerate schließlich durch Fibroblasten organisiert und expandieren zusätzlich durch die Einlagerung von Lipiden. Rudolf Virchow dagegen erklärte sich den Prozess vor allem durch die Einlagerung von zirkulierenden Blutlipiden in die Intima und Media, welche dort transduziert und mit sauren Mukopolysacchariden Komplexe eingehen würden. Er sah als Erster hierin eine Verletzung des Gefäßes und sprach in diesem Zusammenhang von einer entzündlichen Reaktion [Hort, 1999; Lüscher, 2004].

Durch die Arbeiten von Ross wurde in Form der „response-to-injury“-Theorie die Inkrustationshypothese und die Lipidhypothese miteinander in Einklang gebracht [Ross/Glomset 1976; Ross, 1986]. Diese wurde aber mittlerweile, auch von Ross selber, dahingehend modifiziert, dass es nicht zwangsläufig einer Verletzung, also einer Änderung der anatomischen Integrität, bedarf, sondern auch alleine eine funktionelle Zustandsänderung des Endothels ausreicht. In diesem Zusammenhang spricht man von einer „endothelialen Dysfunktion“, bei der es schon in der Frühphase zu einer Einschränkung der Koronarreserve kommt [Ross, 1999, Verma et. al. 2003, Schächinger et. al. 2000].

I.3 Intrakoronare Druckdrahtmessung und Myokardszintigraphie (SPECT)

I.3.1 Die intrakoronare Druckdrahtmessung

Sichere Indikationen zur Durchführung einer Revaskularisierung sind eine angiographisch gesicherte Stenose kombiniert mit pektanginösen Symptomen beziehungsweise der Ischämienachweis im Versorgungsgebiet. Doch häufig sind die Befunde nicht eindeutig. Vor allem bei, mittelgradigen Stenosen ist eine Abschätzung der hämodynamischen Relevanz schwierig. Die Notwendigkeit für eine objektivierbare Einschätzung der funktionellen

Bedeutung einer epikardialen Stenose ist deshalb gegeben. Schon Andreas Grüntzig, der Pionier der interventionellen Kardiologie und Erfinder der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA), suchte nach einer Möglichkeit, den Blutfluss durch eine Koronarstenose quantitativ zu beurteilen. Die Idee war auch damals schon, anhand des transstenotischen Druckgradienten Hinweise auf die hämodynamische Relevanz der Stenose zu gewinnen. Doch der zum damaligen Zeitpunkt zu große Durchmesser der Katheterdrähte verfälschte den gemessenen Druckgradienten zu sehr. Durch die Entwicklung von Führungsdrähten mit einem Durchmesser von nur 0,014 inch (0,36 mm) konnte dieses Problem Anfang der 90er Jahre gelöst werden. Diese technische Weiterentwicklung ebnete den Weg der koronaren Druckdrahtmessung hin zum Goldstandard in der Beurteilung des koronaren Flusses.

Zur Bestimmung des koronaren Flusses dient hierbei die Myokardiale Fraktionierte Fluss Reserve (FFR_{myo}). Sie bezeichnet den maximalen myokardialen Fluss bei Anwesenheit einer Stenose innerhalb der entsprechenden Herzkranzarterie, dividiert durch den angenommenen maximal möglichen Blutfluß bei Abwesenheit der Stenose. Die Messung erfolgt deshalb im Zustand der maximalen Vasodilatation, die durch Applikation von Adenosin herbeigeführt wird. Die FFR als läsionsspezifische Größe des funktionellen Schweregrades zeichnet sich durch den Vorteil der Unabhängigkeit von Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen sowie Kontraktilität aus. Ebenso berücksichtigt das Verfahren die Wirkung kollateraler Blutversorgung im Zielgefäß.

Die Fraktionierte Flussreserve setzte sich so im Laufe der folgenden Jahre auch gegen den Ansatz der Ermittlung der Koronaren Flussreserve (CFR) durch. Die (absolute) CFR, definiert als Verhältnis von hyperämischen Koronarfluss zum Ruhefluss welcher mittels Doppler-Führungsdraht volumetrisch detektiert wird, zeigte sich jedoch im Rahmen verschiedener Untersuchungen unter anderem zu sehr durch Herzfrequenz und unterschiedliche Füllungsdrücke beeinflusst [Gould et al. 1990, Hongo et al. 1994, Uren et al. 1994]. Auch der Einsatz der sogenannten relativen CFR, als hyperämischer Fluss in der stenosierten Arterie im Verhältnis zu einer normalen Referenzarterie stößt im Falle der Abwesenheit eines nicht-stenosierten Vergleichsgefäßes und bei Störungen der Mikrozirkulation vor allem in Infarktgefäßen somit an seine Grenzen [Gould et al. 1990]. Da beide Verfahren (relative und absolute CFR) im Gegenzug zur FFR wie oben schon erwähnt

den Kollateralfloss im Bereich einer Stenose nicht mit einbeziehen konnten, sorgten so vor allem die Arbeiten von De Bryne und Pijls dafür, dass das Prinzip der Fraktionierten Flussreserve (FFR), mit seinem mittlerweile etabliertem cut-off-Wert von 0,75-0,80, zum neuen Goldstandard in der invasiven Ischämiediagnostik wurde [De Bruyne B et al. 1993, 1994, 1996; Pijls et al. 1993,1995 (1),1995 (2), 1996; van de Voort et al. 1996].

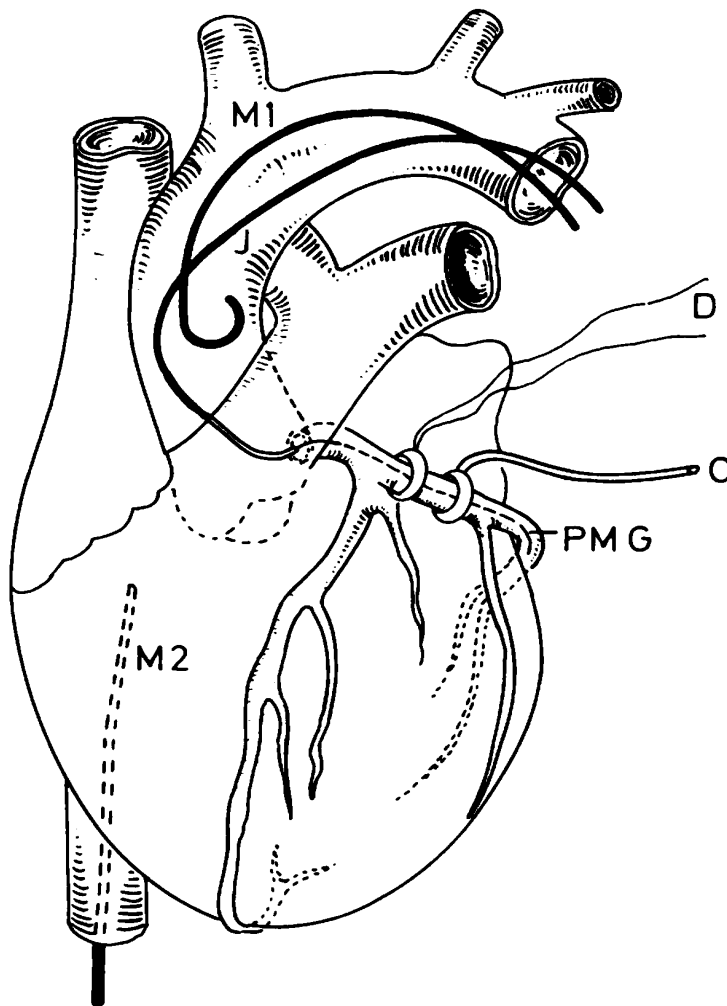


Abb. 1: Schematische Darstellung der Druckdrahtmessung am Tiermodell.

(D= Dopplersonde; J= 6F linker Judkins-Katheter; M1= Millar-Katheter in der Aorta ascendens; M2=Millar-Katheter im rechten Vorhof; O= Ballonokkluder; PMG (pressure-monitoring guide wire)= Druckdraht mit Spitze 3-5 cm distal des Ballonokkluders. (nach Pijls et al. 1993)

I.3.2 Die Myokard-Perfusions-Szintigraphie

Die Myokardszintigraphie ist ein nuklearmedizinisches Verfahren welches mittels verschiedener Radiopharmaka physiologische und pathologische Stoffwechselprozesse des Herzmuskels abbildet. Die Detektion dieser Radiopharmaka, welche idealerweise die Stoffwechselprozesse nicht beeinflussen, erfolgt über eine sogenannte γ -Kamera.

Die Myokardszintigraphie ist eine sich seit den 1970er Jahren zunehmend etablierende Technik zur nicht-invasiven Darstellung und Quantifizierung der Myokardperfusion als Folge der koronaren Gefäßkrankheit und hilft dem Untersucher bei der Fragestellung ob eine invasive Diagnostik notwendig ist [Elhendy, et al. 2000]. Sie ist in diesem Zusammenhang der Dobutamin-Echokardiographie in der Frage der Untersucherunabhängigkeit überlegen, andererseits sind die Patienten einer Strahlenbelastung ausgesetzt.

I.3.3 Die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

Das Prinzip der SPECT beruht auf der intravenösen Gabe eines Radiopharmakons dessen Gammastrahlung von mehreren Kameraköpfen detektiert wird. Idealerweise sind die Radiopharmaka, wie das von uns verwendete ^{99m}Tc -MIBI, Substanzen die an den Stoffwechselvorgängen des Organismus teilnehmen ohne sie effektiv zu beeinflussen. Dank der geringen Menge an appliziertem ^{99m}Tc -MIBI wird diese Bedingung erfüllt. Das Radiopharmakon erfüllt in diesem Sinne zwei Aufgaben. Einerseits lassen sich Rückschlüsse auf den myokardialen Blutfluss ziehen und andererseits erhalten wir Hinweise auf die Integrität der Herzmuskelzellen. Das von uns verwendete ^{99m}Tc -MIBI ist ein lipophiles Molekül, dem die Eigenschaft der schnellen Permeation durch die Zellmembran ins Zellinnere zugrunde liegt. Neben der dreidimensionalen Darstellung des Myokards und der möglichen Berechnung verschiedener kardialer Parameter wie der Auswurffraktion, beweist die SPECT im Rahmen der Diagnostik der Koronaren Herzkrankheit eine hohe Sensitivität. Aufgrund der sehr schnellen Elimination des radioaktiven Moleküls aus dem Blut und raschen Aufnahme in die Myokardzelle lässt sich auf die regionale myokardiale Perfusion

schliessen. Dem entsprechend sinkt die anteilige ^{99m}Tc -MIBI-Anreicherung in ischämischen Zellen bzw. nekrotische Areale nehmen kein ^{99m}Tc -MIBI auf. Wird der Patient bei der Untersuchung belastet, steigt die Aufnahme des ^{99m}Tc -MIBI parallel zur Zunahme des koronaren Blutflusses. Gleichzeitig lässt sich so, aufgrund der quantitativen Unterschiede, eine belastungsinduzierte Ischämie bei verminderter koronarer Perfusionsreserve in der Zielregion feststellen.

I.4 Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die SPECT-Myokardszintigraphie in ihrer Sensitivität und Spezifität für die Detektion einer Ischämie in einer Zielgefäßregion mit den Ergebnissen der Druckdrahtmethode zu vergleichen. Hierbei wurde postuliert, dass einem FFR-Wert von unter 0,75 eine hämodynamisch relevante Stenose zugrunde liegt und somit im Bereich des Zielgebiets eine Ischämie vorläge. Ein somit pathologischer FFR-Wert ($<0,75$) entspricht einer belastungsinduzierten Ischämie in der SPECT-Untersuchung („summed-difference-score“ = SDS). Schon früh hatte sich eine hohe Korrelation der Ergebnisse von FFR- und SDS-Wert im Falle von koronaren Eingefäßerkrankungen gezeigt. Ein jedoch von Untersuchern gleichzeitig beobachtetes Phänomen war die Diskrepanz der Ergebnisse von myokardialer SPECT und der Druckdrahtmessung bei koronaren Mehrgefäßerkrankungen. Die Zuordnung von Perfusionsdefekten zu einer spezifischen epicardialen Koronararterie insbesondere im Bereich der sogenannten „watershed regions“, als überlappende Versorgungsgebiete verschiedener Koronarien, sowie im Falle eines in der jeweiligen Region stattgehabten Myokardinfarkts stellte sich schwierig dar [Chamuleau, et. al., 2001].

Das Hauptaugenmerk lag somit auf folgenden Fragestellungen:

- Wie hoch ist die diagnostische Wertigkeit der SPECT-Myokardszintigraphie im Vergleich zum Goldstandard, der intrakoronaren Druckdrahtmessung?

- Welche Unterschiede zeigen sich in der Subgruppen-Analyse, u. a. im Vergleich von 2- zu 3-Dreigefäßerkrankungen, im Falle des Vorliegens eines Diabetes mellitus, im Falle eines vorangegangenen Myokardinfarkts, im Bereich der einzelnen Zielgefäßregionen oder auch bei bekannter arterieller Hypertonie?

Daraus leiten sich folgende Hypothesen ab:

- Haupthypothese: Es gibt nur eine geringe Prädiktion eines Befundes der SPECT-Untersuchung auf den Goldstandard, den FFR-Wert, im Falle von Mehrgefäßerkrankungen.
- Nebenhypothese: Myokardiale Infarzierung beeinflusst die Validität des Testverfahrens SPECT.
- Nebenhypothese: Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie beeinflussen das Testverfahren (SPECT).

II. Methodik

II.1 Patienten

Die untersuchte Gruppe an Patienten umfasste 82 Patienten (32 Frauen und 50 Männer), die sich im Zeitraum von Juni 1999 und Juni 2005 zur Koronarangiographie einschließlich Druckdrahtmessung in die Medizinische Poliklinik, Klinikum Innenstadt, der Ludwigs-Maximilians-Universität (LMU) begaben, beziehungsweise sich einer SPECT-Untersuchung des Herzens in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Klinikums Innenstadt der LMU unterzogen.

II.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen in die Untersuchung wurden Patienten mit einer Zwei- oder Dreigefäßerkrankung. An dem zu untersuchenden Gefäß durfte vor der zeitlich nachfolgenden SPECT keine Intervention stattfinden. Das gleiche galt für den Fall, dass die SPECT zeitlich vor der Druckdrahtmessung positioniert war. Grundsätzlich wurde ein maximaler zeitlicher Abstand der zwei Untersuchungen von sechs Monaten festgelegt.

Die technische Durchführung der Druckdrahtmessung und des SPECT musste technisch problemlos möglich gewesen sein. Voraussetzung für die geplanten Untersuchungen war zudem das schriftliche Einverständnis der Patienten.

II.1.2 Ausschlusskriterien

Es wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen aufgrund von Kontraindikationen eine volle Adenosinbelastung im Rahmen der Druckdrahtmessung nicht durchgeführt werden konnte. Ebenfalls nicht eingeschlossen wurden Patienten mit Zustand nach koronarer Bypass-Operation.

II.1.3 Risikofaktoren

Im Rahmen der Untersuchung wurde jede Patient/in auf die untenstehenden Risikofaktoren untersucht beziehungsweise befragt.

II.1.3.1 Diabetes Mellitus

Das Patientenkollektiv wurde in Bezug auf den Risikofaktor Diabetes Mellitus in vier Gruppen eingeteilt. Es wurde unterschieden zwischen Patienten ohne Diabetes Mellitus sowie Patienten mit Diabetes Mellitus, die jeweils diätetisch, oral medikamentös oder mit Insulin therapiert werden.

II.1.3.2 Arterielle Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie galt als gegeben, sobald bei dem einzelnen Patienten im Rahmen einer Hypertoniediagnostik ein systolischer Blutdruck von höher als 140 mmHg und ein diastolischer Blutdruck von höher als 90 mmHg festgestellt wurde beziehungsweise eine antihypertensive Therapie bereits durchgeführt wurde.

II.1.3.3 Hypercholesterinämie

Sollte der Gesamtcholesterin-Wert eines Patienten die Höhe von 235 mg/dl in mehreren Messungen überschritten haben oder wurde bereits eine lipidsenkende Therapie eingeleitet, wurde der Risikofaktor Hypercholesterinämie festgestellt.

II.1.3.4 Familiäre Disposition

Eine familiäre Prädisposition wurde festgestellt, wenn ein männliches oder weibliches Familienmitglied ersten Grades ein kardiales Krankheitsereignis im Lebensalter unter 55 bzw. 65 Jahren, auf dem Boden der koronaren Herzkrankheit vorzuweisen hatte.

II.1.3.5 Nikotinabusus

Im Falle des Nikotinkonsums wurde unterschieden zwischen Nichtrauchern, ehemaligen Rauchern (>2 Jahre Nikotinverzicht), leichter Raucher (<1 Packung/Tag) und starker Raucher (>1 Packung/Tag).

II.1.3.6 Medikamentöse Therapie

Auch die medikamentöse Therapie wurde erfasst. Es wurden Gruppen gebildet von Patienten, die entweder β -Blocker, Nitrate, Kalziumantagonisten beziehungsweise Kombinationen davon einnahmen.

II.1.3.7 Angina pectoris

Es wurde unterschieden zwischen Angina pectoris „ja“ oder „nein“, in zeitlicher Nähe zur Druckdrahtmessung.

II.2 Studienprotokoll

Zum Zeitpunkt der Indexprozedur mußte eine Druckdrahtmessung im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung durchgeführt werden. Es wurden Angina-Status, antianginöse Therapie und Risikoprofil der Patienten erhoben. Zusätzlich wurde in zeitlich engem Zusammenhang – in einem Intervall von maximal 6 Monaten vor beziehungsweise nach der Druckdrahtmessung – eine Myokardszintigraphie (SPECT) durchgeführt. Zwischen den einzelnen Untersuchungen wurden selbstverständlich keine Interventionen durchgeführt

II.3 Grundlagen und technische Voraussetzung

II.3.1 Koronarangiographie

II.3.1.1 Materialien und Apparaturen

Die Koronarangiographie und Lävokardiographie wurde mit einer digitalen biplanen Röntgenanlage vom Typ Polydiagnost C LARC (Philips, Eindhoven, Holland) durchgeführt. Die Sondierung des Ostiums und der rechten und linken Koronararterie geschah mittels eines 7 F Koronarkatheter (JR 4/ JL 4 Cordis, Haan). Mit einem 7 F Pigtail-Katheter (Cordis, Haan, Deutschland) und anschließender automatischer Injektion (LF- Angiomat 3000, Liebel-Flarsheim, Cincinnati, Ohio, USA) von Röntgenkontrastmittel, erfolgte die Darstellung des linken Ventrikels. Sowohl für die Koronarangiographie als auch die Ventrikulographie verwendete man das Kontrastmittel Iopromid (Ultravist 370, Schering AG, Berlin). Für die Auswertung der Ejektionsfraktion stand ein digitales Auswertungssystem zur Verfügung (DCI-SX Vers. 4.1, Philips, Eindhoven, Holland).

II.3.1.2 Durchführung

Die lokale Infiltrationsanästhesie der Leiste erfolgt nach Schaffung eines sterilen Umfelds mittels 1%iger Xylokainlösung. Dann wurde in der durch Seldinger/Judkins [Judkins 1967] entwickelten Technik die Arteria femoralis punktiert und eine 6F-Schleuse platziert. Zur Prophylaxe von thrombembolischen Ereignissen wurde eine Heparinisierung mit im Mittel 5000 IE Heparin durchgeführt. Die Vitalwerte wie Blutdruck und Herzrhythmus wurden währenddessen ständig kontrolliert. Vor dem Eingriff erfolgte die Entlüftung aller Systeme und danach wurde unter Röntgenkontrolle wurde dann der Koronarkatheter bis zum Ostium der Koronararterien vorgeschoben. Im nächsten Schritt wurden per Katheter zirka 7-12 ml Kontrastmittel manuell als Bolus appliziert und die Koronargefäße dargestellt. Zur optimalen Gefäßdilatation wurde intrakoronar 0,25 mg Nitroglyzerin injiziert. Die entsprechenden Koronarsegmente wurden in standardisierter Rotation und Angulation der

Durchleuchtungsebenen rechts anterior oblique (RAO) und links anterior oblique (LAO) überlagerungs- und verkürzungsfrei dargestellt. Die Datensicherung der Kathetersequenzen erfolgte bis zum Jahr 2002 auf 35mm Cineangiofilm und in den Folgejahren digital mit 12,5 Bildern pro Sekunde. Die qualitative und semiquantitative Auswertung der Angiographie fand geblindet ohne Kenntnis der medizinischen Vorgeschichte des Patienten statt. Anhand des Vergleichs der Referenzdiameter mit dem in der Stenose minimal gemessenen Diameters kann so der prozentuale Grad der Einengung ermittelt werden.

II.3.2. Intrakoronare Druckdrahtmessung

II.3.2.1. Grundlagen; Parameter der intrakoronaren Druckdrahtmessung

II.3.2.1.1. Myokardiale Fraktionierte Flussreserve (FFR)

Als myokardiale fraktionierte Flussreserve bezeichnet man den Quotient aus maximal erreichbarem, myokardialen Fluss distal einer Koronarstenose und dem hypothetischen Maximalfluss bei Abwesenheit der Stenose. Die Bestimmung der FFR als läsionsspezifische Kennzahl besitzt Eigenschaften, die sie unabhängig von potentiellen Einflussfaktoren wie Blutdruck, Frequenzänderungen und Kontraktilität macht.

Die entsprechende Formel lautet:

Myokardiale Fraktionierte Flussreserve (FFR_{myo}) =

$$\frac{\text{Tatsächlicher Maximalfluss}}{\text{Normaler Maximalfluss}} = \frac{\text{Distaler hyperämischer Koronardruck}}{\text{Arterieller Druck}} = \frac{P_d}{P_a}$$

Resultierend ist der normale maximale myokardiale Blutfluß (Q):

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

Bei Vorhandensein einer Stenose ist der maximale Blutfluß:

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

Der Widerstand der myokardialen Strombahn unter maximaler induzierter Vasodilatation zeigte sich in den Untersuchungen von Pijls und De Bruyne als konstant und von geringer Ausprägung. Diese Annahme fließt ein in die Berechnung der myokardialen fraktionierten Flussreserve (FFR_{myo}):

$$FFR_{myo} = \frac{P_d - P_v}{P_a - P_v}$$

Eine weitere Vereinfachung erfährt die Formel durch die Vernachlässigung des in Relation zum zentralarteriellen Druck niedrigen zentralvenösen Drucks (P_v):

$$FFR_{myo} = \frac{P_d}{P_a}$$

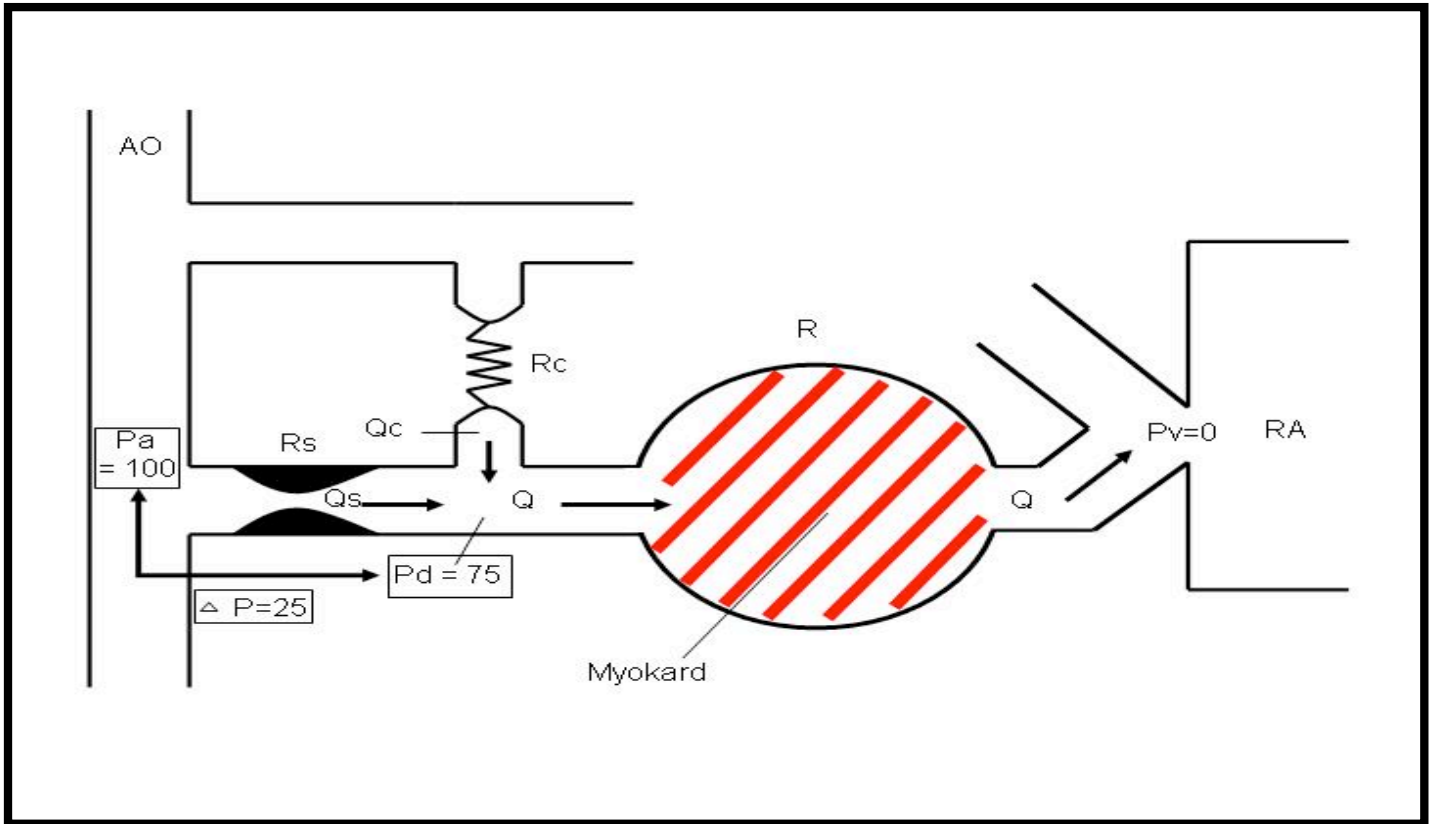


Abb. 2: Schema der koronaren Zirkulation (n. Gould 1988); hier wird deutlich, dass der Perfusionsdruck der o. a. Kranzarterie aufgrund der Stenose von 100 mmHg auf 75 mmHg gesunken ist. Der Quotient aus der Differenz von distalem Koronardruck (Pd) und arteriellem Druck (Pa) wird als Fraktionierte Flussreserve bezeichnet (FFR_{myo}).

AO = Aorta

Pa = Arterieller Druck

Pd = Distaler Koronardruck

Pv = Venöser Druck

Q = Blutfluss durch das gesamte Myokard

Qc = Kollateralfluß

Qs = Blutfluss durch das stenosierte Gefäß

R = Widerstand des gesamten Myokards

Rc = Widerstand des Kollateralflusses

Rs = Widerstand der Koronarstenose

RA = Rechter Vorhof

R = myocardialer Widerstand

Pa = mittlerer Druck in der Aorta

Pv = mittlerer zentralvenöser Druck

Pd = distal koronarer Druck unter Hyperämie.

II.3.2.2. Geräte und Materialien

II.3.2.2.1. Führungskatheter

Der intrakoronare Druckdraht der Firma Radi Medical Systems, der mit einem elektronischen Drucksensor versehen ist, besitzt einen Funktionsbereich von -30 bis 300 mmHg bei einer möglichen Frequenz von 0 bis >200 Hz. Der Druckdraht hat eine Länge von 175 cm, einen Durchmesser von 0,014 in (0,36 mm) und verfügt über einen elektronischen Drucksensor zirka 3 cm proximal der Spitze. Die vom Drucksensor gelieferten Signale werden über ein Interface an die Basiseinheit im Katheterlabor übertragen. Dort werden sie in Druckwerte umgerechnet. Der so ermittelte poststenotische Blutdruck wird parallel und zeitgleich mit dem aortalen Blutdruck registriert. Der aortale Blutdruck wird über einen Druckwandler des flüssigkeitsgefüllten Führungskatheters registriert und am Hämodynamikmessplatz (Schwarzer, Cardis-HEADBOX 4-18) aufgezeichnet.

II.3.2.2.2. Adenosin als Vasodilatator

Zur Standardisierung der Druckdrahtmessung sind replizierbare Bedingungen unabdingbar. Definitionsgemäß wird die myokardiale Flussreserve (FFR_{myo}) unter maximaler Hyperämie detektiert. [Pijls et. al., 1995a] Mittel der Wahl ist hierbei die intravenöse Injektion des Vasodilatators Adenosin. Die Wirkung des Adenosins, welches an den Adenosinrezeptoren (A₁ und A₂) des Gefäßendothels angreift, ist die Blockade des langsamen Kalziumseinstroms, gleichsam die Aktivierung der Adenylatzyklase sowie eine Stimulation von Kalium-Kanälen und so konsekutiv eine Vasodilatation. Auch im Vergleich zu Papaverin als alternative vasodilatatorische Substanz zeigte sich Adenosin aufgrund seiner geringeren arrhythmogenen Wirkung – in seltenen Fällen wurden passagere, kurzdauernde AV-Blockierungen beschrieben – in der praktischen Anwendung überlegen. Adenosin überzeugt

auch aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit von nur zehn Sekunden, bei gleichzeitiger Wirkungsentfaltung von weniger als zehn Sekunden. Da es den koronaren Blutfluss ohne erhöhten Sauerstoffbedarf steigert, sind passagere Beschwerden im Sinne eines Brennens in Brust und Hals oder Atemnot als harmlos anzusehen. Im hier angeführten Kollektiv wurden 140µg/kg/min Adenosin (Adrekar®; Sanofi Winthrop, München) intravenös appliziert. [van der Voort, et al. 1996; Wilson et. al. 1990]

II.3.2.3. Untersuchungsablauf

Der eigentlichen Druckdrahtmessung geht immer zuerst eine konventionelle Koronarangiographie voraus, um die entsprechenden Stenosen zu identifizieren. Im nächsten Schritt wird der Druckdraht, an dessen Spitze der Drucksensor befestigt ist, über einen Führungskatheter in das zu untersuchende Gefäß vorgeschoben. Vor Einführen des Druckdrahtes in das Gefäß erfolgt ein Druckabgleich zwischen den Drucken des Führungskatheters und des Druckdrahtes. Auch am Ende der Prozedur sollte immer eine Überprüfung der gemessenen Druckwerte über den Führungskatheter und Druckdraht erfolgen. Die gemessenen Druckwerte sollten sich nicht mehr als 5 mmHg/h unterscheiden.

Als nächstes wird der Druckdraht weiter in Richtung der Stenose und schließlich durch sie hindurch bis in das distale Gefäßsegment vorgeführt. Danach erfolgt die Applikation von 140µg/kg/min Adenosin. Dann, unter Hyperämie, wird der Druckdraht durch die Stenose zurückgezogen und die gemessenen Druckwerte in einer Druckkurve abgebildet.

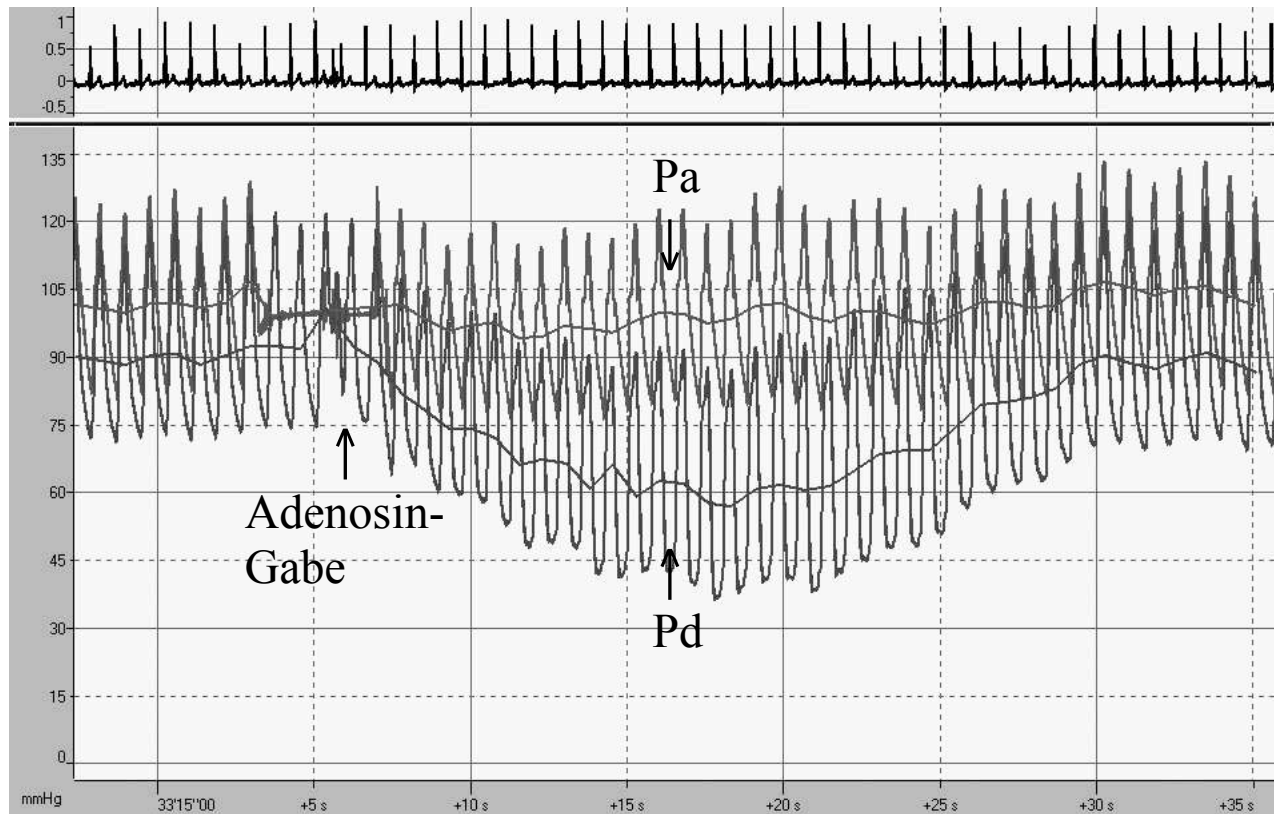


Abb. 3: Beispiel entsprechender Druckkurven: die obere Kurve bildet den aortalen Druck (Pa), die untere den Druck, der distal der Stenose gemessen wurde (Pd) ab.

II.3.2.4. Datenauswertung

Erhoben wurden sowohl phasische wie gemittelte Werte im Ruhezustand, nach intraarterieller Applikation von Adenosin in einer Dosierung von $140 \mu\text{g/kg/min}$. Die Berechnung der myokardialen FFR erfolgte aus den entsprechenden Mittelwerten.

II.3.3 Myokardszintigraphie (SPECT)

Die myokardszintigraphischen Untersuchungen wurden durch die Kollegen der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin im Klinikum Innenstadt durchgeführt.

II.3.3.1 Materialien und apparative Voraussetzungen

II.3.3.1.1 Apparative Voraussetzungen

Die Darstellung der Anreicherung des Radionuklids erfolgte mittels eines SPECT-Kamerasystems, einer sogenannten Gammakamera, welche aus drei Kameraköpfen (Picker Prism 3000 XP 3-Kopf-Kamera in SPECT-Technik; 360° Kreisbogen) besteht. Es wurden 120 Projektionen in Winkelständen von 3° aufgezeichnet, bei einer Aquisitionszeit von 10sec pro Detektorposition. Als Kollimator diente ein Low-Energy-High-Resolution Parallelloch-Kollimator.

II.3.3.1.2 Radiopharmakon

Das verwendete Radiopharmakon war Tc-99m-Metoxi-Isopropyl-Isonitril (99m Tc-MIBI), als lipophile Substanz mit einer physikalischen Halbwertszeit von 6 Stunden. Die Elimination erfolgt über die Leber. Die nötige Menge wird körperlsgewichtsabhängig berechnet und beträgt 4 MBq/kg Körpergewicht (KG) bei Belsatung und 10 MBq/kg KG in Ruhe.

II.3.2.2. Durchführung und Untersuchungsprotokoll

Zu Beginn jeder Untersuchung wurde der Patient einerseits über mögliche Risiken und Komplikationen aufgeklärt und zum anderen über die Art und den zeitlichen Ablauf der Untersuchung informiert. Hiernach gab jeder Patient sein schriftliches Einverständnis zu der Untersuchung.

Die myokardiale SPECT-Untersuchung wurde als 1-Tagesprotokoll durchgeführt, in

welchem zuerst die Belastungsuntersuchung und nachfolgend die Ruheuntersuchung erfolgten. Vor Beginn der Belastungsaufnahme wurde sichergestellt, dass in den vorangegangenen 48 Stunden keine β -Blocker-Gabe stattgefunden hatte und der Patient nüchtern war. Eingangs wurden die Patienten mittels Dobutamin oder fahrradergometrisch stufenweise belastet. Unter elektrokardiographischer Kontrolle und dreiminütiger Blutdruckmessung wurde mittels Perfusor nach initialer Gabe von $5\mu\text{g/kg/KG}$ alle 5 Minuten die Dosis um weitere $5\mu\text{g/kg/min}$ erhöht. Endpunkte der Belastung entsprechend der internationalen Guidelines waren die Ausbelastung nach Herzfrequenz ($\text{max. } 220\text{-Lebensalter} \times 0,85$), das Erreichen der maximalen Dobutamin-Dosis ($40\mu\text{g/kg/min}$), typische pectanginöse Beschwerden, signifikante Erregungsrückbildungsstörungen, neu aufgetretene Herzrhythmusstörungen (ventrikulär wie supraventrikulär), eine Blutdruckerhöhung auf über $240/120\text{ mmHg}$ bzw. ein –abfall um mehr als 40 mmHg sowie kein weiterer Herzfrequenzanstieg bzw. –abfall [Cheitlin et al. 1997, s. a. Tabelle].

Tabelle 3: Abbruchkriterien gemäß Cheitlin et al. 1997:

1. Ausbelastung nach Herzfrequenz ($220\text{-Lebensalter} \times 0,85$)
2. Maximale Dobutamin-Dosis ($40\mu\text{g/kg/min}$)
3. Wandbewegungsstörungen
4. RR-Anstieg $> 240/120\text{ mmHg}$
5. Relevanter RR-Abfall $> 40\text{ mmHg}$
6. Herzfrequenz-Abfall/ kein weiterer Herzfrequenz-Anstieg
7. Rhythmusstörungen
8. Angina pectoris

Mit Erreichen des jeweiligen Endpunkts erfolgte die Gabe von 99m-Tc-MIBI , dessen Menge sich nach dem Körpergewicht des Patienten (Belastung: 4 MBq/kg/KG , mindestens jedoch 300 MBq ; Ruhe: 10 MBq/kg KG , mindestens 700 MBq) richtete. Post-injectionem wurde die Dobutamin-Belastung noch für 60 Sekunden fortgeführt. Nachdem die Untersuchung abgeschlossen war, erhielten die Patienten eine fettreiche Reizmahlzeit, um Artefakte, entstehend durch intestinale und hepatobiliäre Anreicherung, zu mindern. Die nachfolgende

Belastungsaufnahme erfolgte 60 Minuten nach Applikation bzw. nach weiteren 60 Minuten die entsprechende Ruheaufnahme. Zur Vermeidung einer prolongierten Ischämiesituation wurde jedem Patienten, der einen Ruhe-Blutdruck von über 120/80 mmHg besaß, 0,8 mg Nitroglycerin in Kapselform verabreicht.

Nach Aufnahmeende wurden die Rohdaten mittels gefilterter Rückprojektion ohne Schwächungskorrektur rekonstruiert. Nach einer Filterung des transversal rekonstruierten Datensatzes mit einem 3D-Post-Filter (Low-Pass, Cut-Off: 0,26) und Verwendung eines Off-Center Zooms (64x64 Matrix) in transversal-oblique, sagittale und koronare Schnitte reanguliert und eine Beurteilung entlang der Herzachse ermöglicht. Abschließend erfolgte die Normierung der Bildserien aus Ruhe und Belastung auf das Maximum sowie zur Auswertung ein Ausdruck auf Film.

II.3.2.3. Auswertung

Im Rahmen der Auswertung liegt das Augenmerk auf der Detektion einer Verteilungsstörung des applizierten Radiopharmakons im poststenotischen Versorgungsgebiet aus dem sich somit indirekt eine hämodynamische Relevanz ableiten lässt. Zeigt sich weiterhin eine Zunahme des regionalen Aktivitätsdefizits unter Belastung, so ist von einer belastungsinduzierten Ischämiesituation auszugehen. So wird primär qualitativ zwischen einem unauffälligen Befund, belastungsinduzierten Defekten, persistierenden Defekten und isolierten Ruheperfusionsstörungen differenziert. In diesem Sinne kann bei gleichbleibendem Aktivitätsdefizit unter Ruhe- und Belastungsbedingungen von einer Narbe ausgegangen werden [AWMF: Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin]. Als pathologisch im Sinne der Fragestellung unserer Studie galten Myokardareale mit unter Belastung neu aufgetretenen oder zunehmenden Aktivitätsdefiziten. Im Rahmen der Datenerhebung wurde ferner unterschieden ob die pathologischen Areale im Versorgungsgebiet des in der begleitenden Druckdrahtmessung untersuchten Zielgefäßes lagen. Es erfolgte ebenso eine Dokumentation narbiger Veränderungen bzw. Narben mit einer Randischämie. In der anschließenden semiquantitativ-visuellen Auswertung wurde das Myokard des linken Ventrikels in 20 Segmente unterteilt – der sogenannten Bull's Eye-

Darstellung [s. a. Abb. 20-Segment-Modell nach Hachamovitch et. al.]. Jedes der einzelnen Segmente erhielt einen Punktwert der von 0 bis max. 4 reichte. Hierbei entsprach 0 einer regelhaften Perfusion und 4 einer fehlenden Myokardperfusion. Die Werte 1, 2 und 3 wiesen auf eine geringe, moderate bzw. schwere Perfusionstörung hin. Indem die einzelnen Segmente der jeweiligen Belastungsuntersuchung summiert werden, ergab sich der sogenannte „Summed Stress Score“ (SSS) bzw. im Falle der jeweiligen Ruheuntersuchung der „Summed Rest Score“ (SRS). Der sogenannte „Summed Difference Score“ stellt die Summe der Differenzen der einzelnen Segmente des SRS und SSS dar und gibt einen Hinweis auf die Ausprägung einer belastungsinduzierten Ischämie bzw. einer isolierten Ruheperfusionsstörung. Theoretisch können so die Werte für SSS, SSR, und SDS zwischen 0 und 80 liegen.

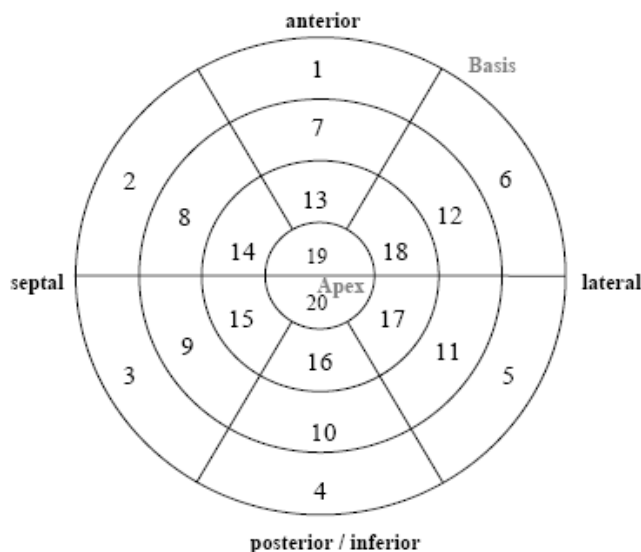


Abb. 4: 20-Segment-Modell nach Hachamovitch et. al.

Perfusions-Score je Segment [0-4]:

0 = normale Perfusion

1 = geringe Perfusionsminderung

2 = moderate Perfusionsminderung

3 = schwere Perfusionsminderung

4 = keine / fehlende Perfusion

„Summed Stress Score“ (SSS) = Summe aller Segment-Scores [0-80] bei Belastung:

0 = homogene bis 80 = keinerlei Perfusion

„Summed Rest Score“ (SRS) = Summe aller Segment-Scores [0-80] in Ruhe:

0 = homogene bis 80 = keinerlei Perfusion

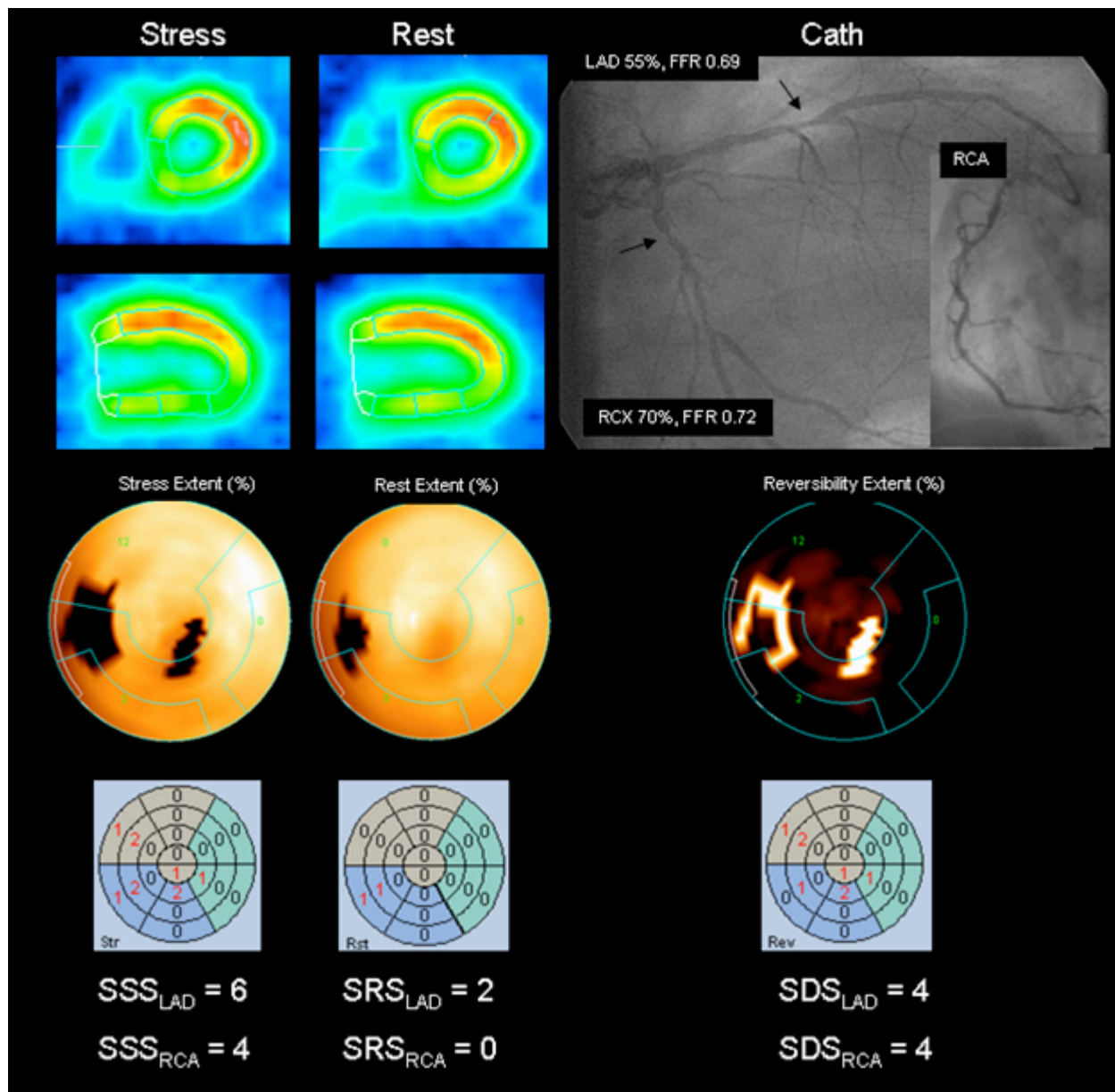


Abb. 5: Gegenüberstellung pathologischer Szintigraphien und Druckdrahtmessungen (mit freundlicher Genehmigung von M. Hacker/München)

II. 4. Statistik

Einleitend folgt im nächsten Kapitel die deskriptive Statistik, in der unter anderem die Verteilungsmuster bestimmter Patientenmerkmale (z. B. 2- und 3-Gefäßerkrankung) dargestellt bzw. ein Überblick über die Ergebnisse der einzelnen Verfahren gegeben werden. In der Auswertung wurden alle Messwerte als arithmetisches Mittel mit Standardabweichung und Range angegeben. Die Haupthypothese eines nur geringen Zusammenhangs zwischen Fraktionierter Flussreserve bzw. den Ergebnissen der Myokardszintigraphie im Falle von koronaren Mehrgefäßerkrankungen wurde mittels 4-Felder- χ^2 -Test überprüft. Dieses interferenzstatische Testverfahren berechnet, ob zwei dichotome Merkmale stochastisch unabhängig voneinander sind. Danach wurde mittels Mantel-Haenszel-Test, Likelihood Ratio und Yate's-Test die statistische Signifikanz erneut überprüft. Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Verteilungen wurde ein Homogenitätstest in Form des Wilcoxon-Rangsummen-Tests angewendet. Im Rahmen der näheren Betrachtung des statistischen Zusammenhangs wurde eine Pearson-Korrelation durchgeführt bzw. um eine Aussage über die Richtung des Zusammenhangs zu erhalten zusätzlich eine binärlogistische Regressionsanalyse. Mittels einer ROC-Kurven-Analyse wurde versucht, die Sensitivität und Spezifität weiter zu verdeutlichen. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Interkorrelationen ausgewählter Risikofaktoren und einen Test zum Vergleich des angiographischen Ergebnisses mit den jeweiligen FFR-Werten. In der abschließenden Subgruppen-Analyse wurden Sensitivitäten und Spezifitäten für die Subgruppe der Diabetiker bzw. Hypertoniker betrachtet bzw. das Kollektiv in Patienten mit 2- bzw. 3-Gefäßerkrankung unterteilt und überprüft. Weiterhin erfolgte eine Gegenüberstellung der Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten bzw. Patienten mit bzw. ohne stattgehabtem Myokardinfarkt.

III. Ergebnisse

III.1. Patientenmerkmale

Das untersuchte Kollektiv setzte sich aus 82 Patienten (50 männliche und 32 weibliche) zusammen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 65,8 Jahre (SD 10,2, R=43). Davon zeigten 34 (41,5%) Patienten eine koronare Zweigefäßerkrankung. Dementsprechend hatten 48 (58,5%) eine koronare Dreigefäßerkrankung. Bei insgesamt 32 von 82 (39%) Patienten lag ein Zustand nach Myokardinfarkt vor. 70,7 Prozent der untersuchten Patienten hatte zudem pectanginöse Beschwerden.

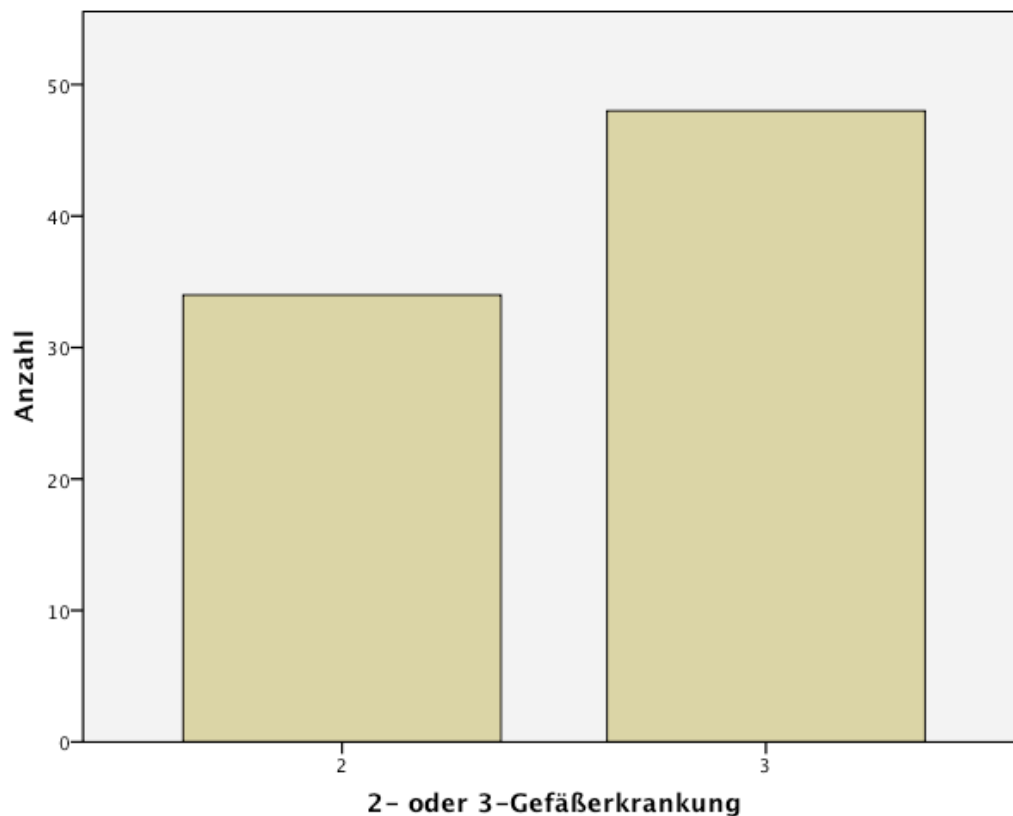


Abb 6: Verteilung von Zwei- zu Dreigefäßerkrankung

Tabelle 1: Übersicht kardiovaskulärer Risikofaktoren

Arterielle Hypertonie	82,3 %
Diabetes	38,0 %
Diät	
orale AD	5,6 %
Insulin	12,2 %
	20 %
Nikotinabusus	50,7 %
hiervon ehem. Raucher	30,1
hiervon leichte Raucher	6 %
hiervon starke Raucher	13,3
Familiäre Disposition	58,3 %
Hypercholesterinämie	77,2 %

Tabelle 2: Antianginöse Therapie

Nitrate	58%
β-Blocker	77%
Calciumantagonisten	27%

III.2 Myokardszintigraphie - deskriptiv

Es konnten alle Untersuchungen der 82 Patienten ausgewertet werden. Davon wurden im Rahmen der szintigraphischen Untersuchung 30, also 36,6 % der untersuchten Zielgebiete als pathologisch (=SDS>0) bewertet.

Der sog. Summed-Difference-Score (SDS) verteilt sich wie in unten stehender Grafik dargestellt:

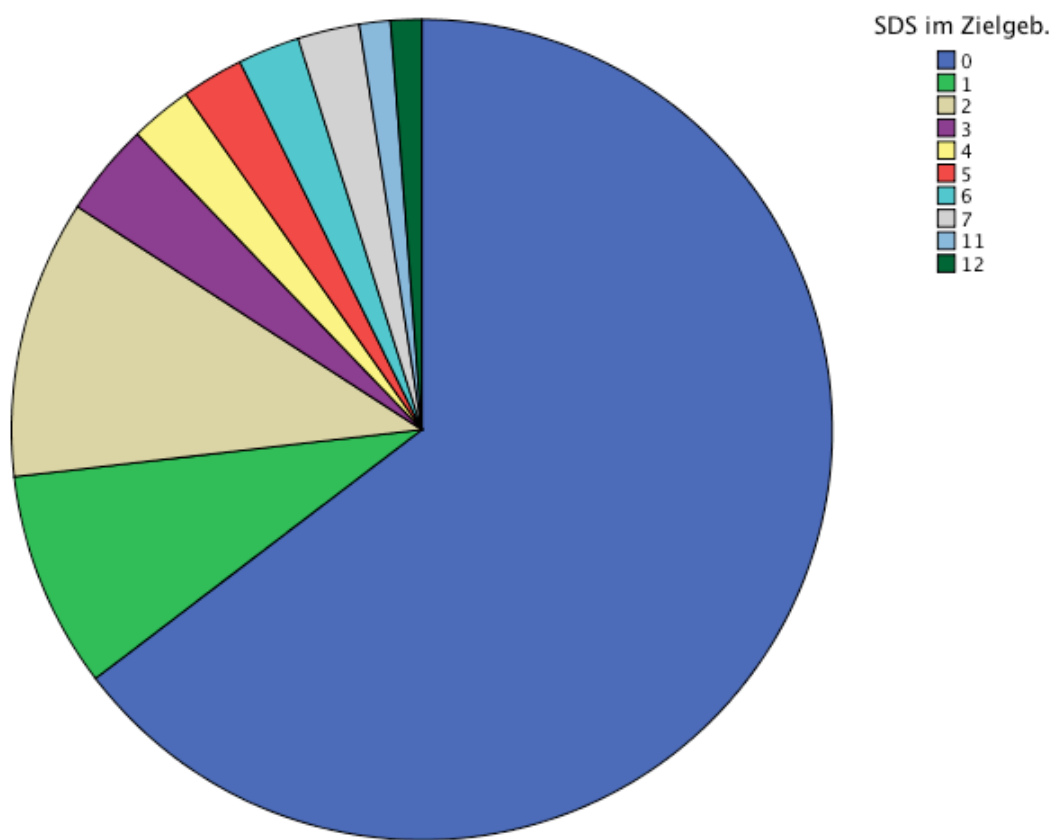


Abb. 7: Kreisdiagramm zur Verteilung der des Gesamt-SDS-Wertes im untersuchten Kollektiv

III.3 FFR – deskriptive Darstellung

Die FFR-Werte verteilen sich wie unten aufgeführt:

Tab. 3 FFR-Verteilung

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
FFR-Wert	82	,44	1,00	,7730	,12596
Gültige Werte	82				

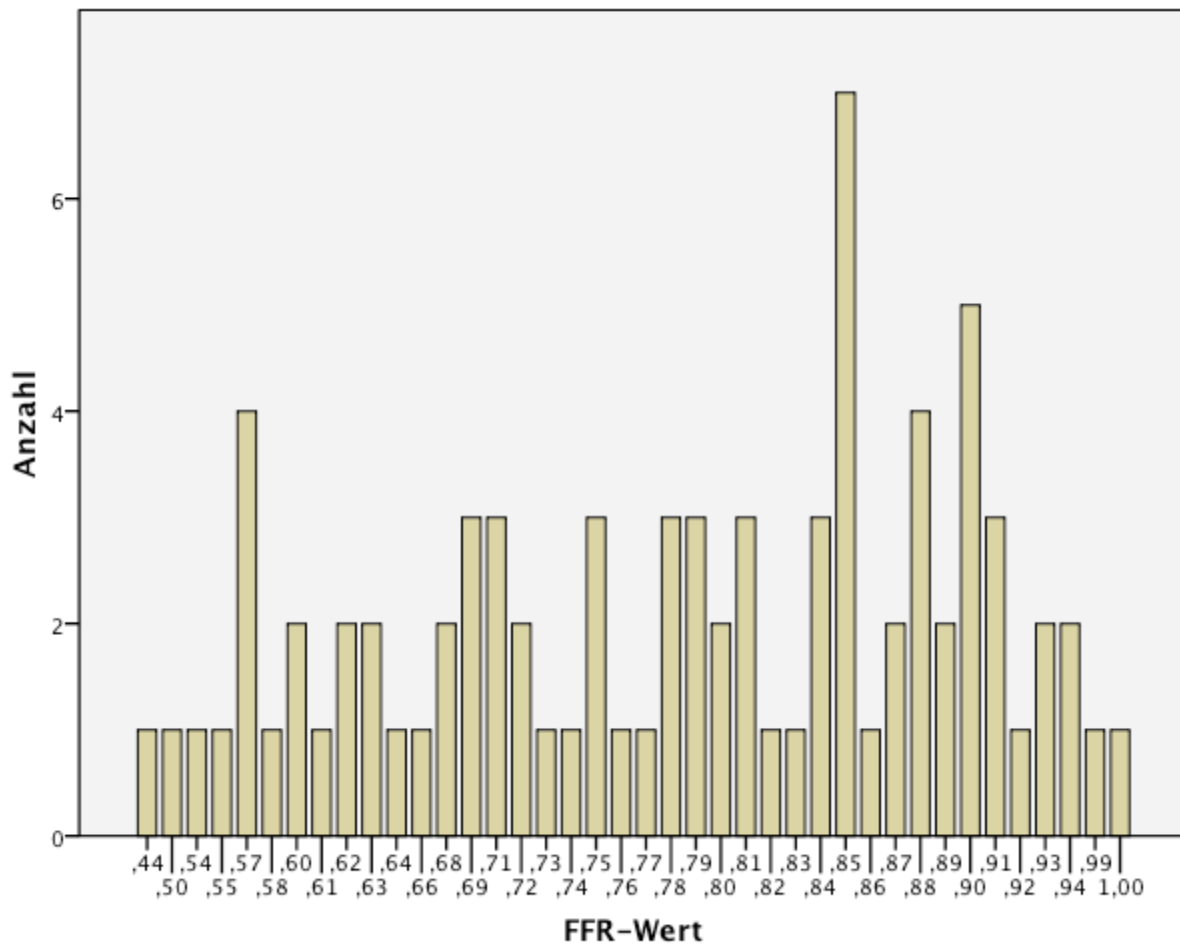


Abb. 8 Verteilung der einzelnen FFR-Werte im untersuchten Kollektiv

III.4 Angiographische Ergebnisse

In den koronarangiographischen Untersuchung konnte ein Mittelwert der Stenosenlänge von 11,7 mm ermittelt werden. Die Standardabweichung betrug 6,2 mm. Die mittlere Stenose betrug 61,01 Prozent bei einer Standardabweichung von 6,4 Prozent.

Deskriptive Beschreibung der Stenosenlänge:

Tab. 4 Angiographie

	Mittelwert +/- SD	Minimum	Maximum
Stenosenlänge (in mm)	11,70	2,30	28,30
Proximaler Diameter (in mm)	2,93	1,30	6,27
Distaler Diameter (in mm)	2,80	1,32	6,97
Stenose in Prozent (in %)	61,02	50,0	74,63

III.5. FFR und Ergebnisse der Szintigraphie

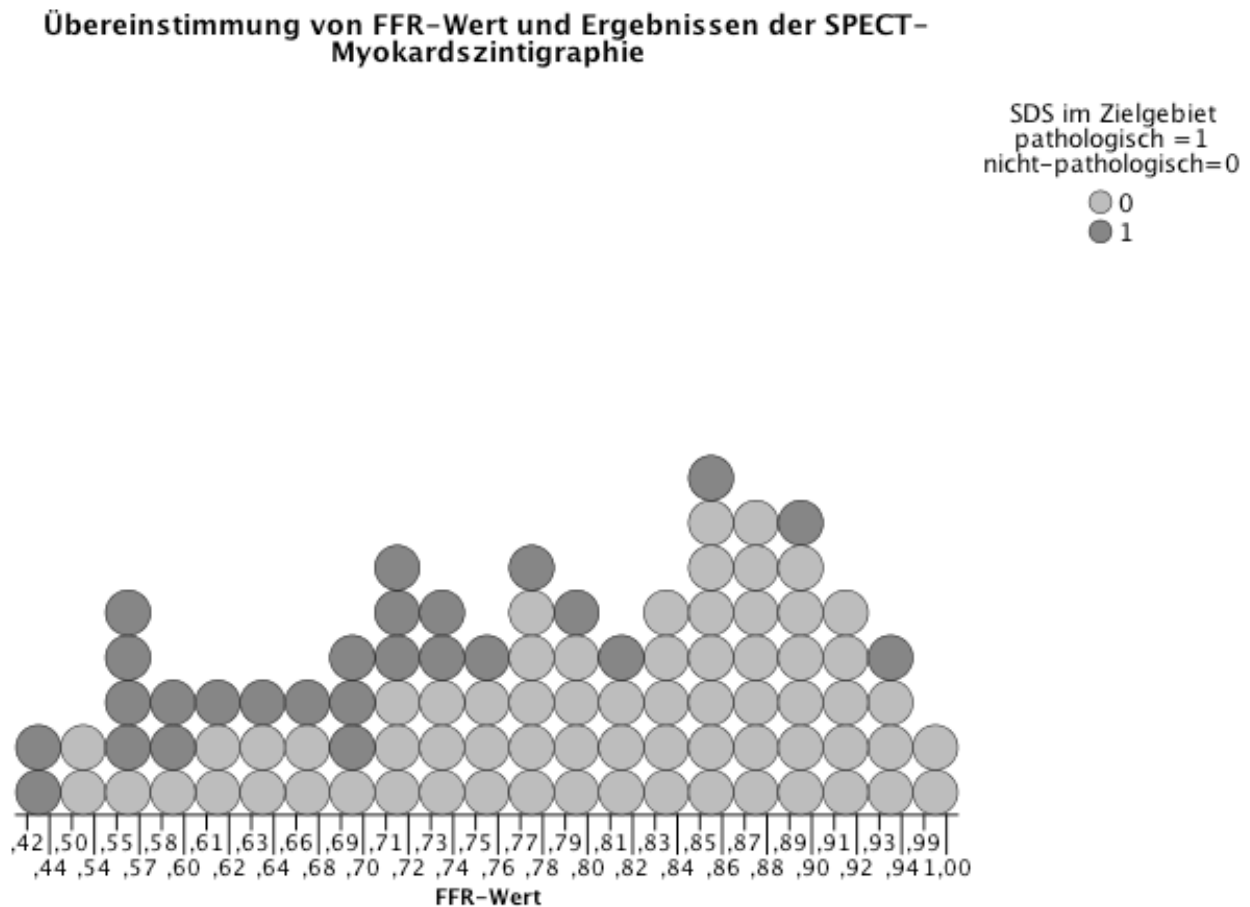


Abb. 8: Übereinstimmungen von FFR-Wert und Ergebnissen der SPECT-Myokardszintigraphie

III.6 Statistische Auswertung

III.6.1 Überprüfung der Sensitivität und Spezifität mittels Vierfeldertafel

Mittels einer Vierfeldertafel werden die pathologischen und nicht-pathologischen Fälle der Druckdrahtmessung und Szintigraphie aufgeschlüsselt:

Tab. 5 Vierfeldertafel

		Szintigraphie		Gesamt
		nicht-pathologisch	pathologisch	
FFR	nicht-pathologisch	45	7	52
	pathologisch	14	16	30
Gesamt		59	23	82

Die nicht-pathologischen Fälle werden zu 86,54 % (Spezifität) richtig erkannt, wohingegen die pathologischen Fälle nur zu 53,3 % (Sensitivität) richtig erkannt werden.

III. 6.2 4-Felder- χ^2 -Test

Zur Überprüfung der Nullhypothese, ob sich die Ergebnisse der Druckdrahtmessung und die Ergebnisse der SPECT-Myokardszintigraphie gemäß der Fragestellung einer Ischämiesituation im Zielgebiet signifikant von einander unterscheiden, wurde der 4-Felder- χ^2 -Test durchgeführt.

Tab. 6 Chi-Quadrat-Test

	FFR	Szintigraphie
Chi-Quadrat	4,742 ^a	18,075 ^a
df	1	1
Asymptotische Signifikanz	,029	,000

a. Bei 0 Zellen (,0%) werden weniger als 5 Häufigkeiten erwartet. Die kleinste erwartete Zellenhäufigkeit ist 46,5.

Mit $\chi^2 = 4,742$ und $p = .029$ findet sich ein signifikantes Testergebnis.

III.6.3 Abhängigkeitsprüfung mittels Mantel-Haenszel-Test, Likelihood Ratio und Yate's Test bzw. Wilcoxon Rangsummen-Test

Auch mittels nicht-parametrischer Testverfahren wie Mantel-Haenszel-Test, Likelihood Ratio und Yate's-Test zeigt sich eine statistisch hochsignifikante Abhängigkeit beider Methoden auf dem 1-Prozent-Signifikanzniveau:

Tab. 7 Tests auf bedingte Unabhängigkeit

	Chi-Quadrat	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Mantel-Haenszel	17,773	1	<.001
Likelihood Ratio	17,955	1	<.001
Yate's	16,012	1	<.001

Tab. 8 Wilcoxon-Rangsummen-Test

	Szintigraphie - FFR
Z	-2,041 ^a
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,041

III.6.4 Zusammenhang im Rahmen der Pearson-Korrelation

Diese oben aufgeführten Test-Ergebnisse lassen jedoch keinen Rückschluss darauf zu, wie stark der Zusammenhang beider Methoden ist.

Zur genauen Analyse des Zusammenhangs zwischen absolutem SDS-Wert im Zielgebiet und absolutem FFR-Wert im Zielgefäß wurde eine Korrelation berechnet:

Tab. 9 Pearson-Korrelation

	FFR-Wert	SDS im Zielgeb.
FFR-Wert		
Korrelation nach Pearson	1	-,243 ^{**}
Signifikanz (2-seitig)		,008
N	82	82

^{**}. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Mit $r_{\text{pears}} = -.243$ und $p = .008$ ergibt sich ein hochsignifikanter, aber in der Ausprägung nur ein schwacher, negativer Zusammenhang.

III.6.5 Binärlogistische Regressionsanalyse

Da eine Korrelation keine Aussage über die Richtung des Zusammenhangs liefert, muss die tatsächliche Wirkungsrichtung im Sinne eines Einflusses einer Variablen auf die andere zusätzlich bestimmt werden. Zur Beurteilung, ob die Höhe des Summed-Difference-Scores

im Zielgebiet einen Einfluss auf den FFR-Wert des Zielgefäßes hat, wurde noch eine binärlogistische Regressionsanalyse durchgeführt:

Tab. 10 Binärlogistische Regressionsanalyse

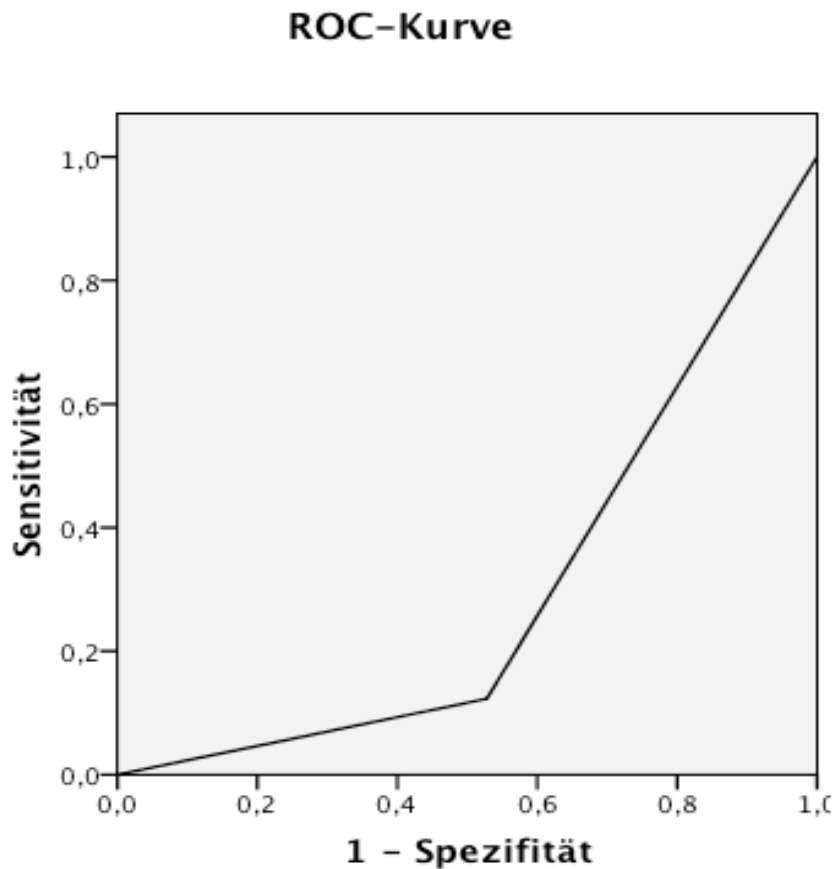
Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
-,593	,192	9,514	1	,002	,553

Mit $\beta = -.593$ und $p = .002$ hat der SDS einen signifikant negativen Einfluss auf die FFR des Zielgefäßes.

Zusätzlich wurde der Determinationskoeffizient berechnet, um den Anteil der Varianz von SDS auf FFR näher zu bestimmen. Mit $R^2 = .059$ zeigt sich, dass nur 5,9% der Varianz aufgeklärt werden können.

III.6.6 Receiver-operating-Characteristic-Curve (ROC)

Mittels einer ROC-Kurven-Analyse wird die Sensitivität und Spezifität weiter verdeutlicht. Hier werden sensitive versus spezifische Items gegeneinander abgetragen und in einer Kurve dargestellt. Sensitive Items liegen links oberhalb der Geraden wohingegen spezifische Items links unten liegen:



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abb. 10 ROC-Kurve

Tab. 11 Fläche unter der ROC-Kurve

Fläche	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,298	,059	,001	,183	,412

Tab. 12 Koordinaten der ROC-Kurve

Positiv, wenn größer oder gleich ^a	Sensitivität	1 - Spezifität
-1,00	1,000	1,000
,50	,123	,528
2,00	,000	,000

Auch hier ist die SPECT-Myokardszintigraphie mit einer Signifikanz von $p = .001$ einer Zufallentscheidung überlegen; jedoch zeigt sich, wie eingeschränkt die Sensitivität ist.

III.6.7 Interkorrelationsmatrix von Risikofaktoren

Tab. 13 Interkorrelation verschiedener Risikofaktoren

		FFR -Wert	Angina ja/nein	Infarkt ja/nein	familiäre Disposition	Diabetes mellitus	Hyper- cholesterinämie
FFR-Wert	Korrelation n. Pearson	1	-,003	-,124	-,272*	,070	-,043
	Signifikanz (2-seitig)		,978	,242	,015	,514	,689
	N	82	79	80	67	79	78
Angina ja/nein	Korrelation n. Pearson	-,003	1	,196	,167	,361**	,352**
	Signifikanz (2-seitig)	,978		,069	,140	,001	,001
	N	78	78	76	68	77	77
Infarkt ja (1)/ nein (0)	Korrelation n. Pearson	-,124	,196	1	,135	-,160	-,011
	Signifikanz (2-seitig)	,242	,069		,238	,135	,922
	N	80	77	80	77	79	76
familiäre Disposition	Korrelation n. Pearson	-,272*	,167	,135	1	,037	,050
	Signifikanz (2-seitig)	,015	,140	,238		,742	,660
	N	80	79	78	80	80	80
Diabetes mellitus	Korrelation n. Pearson	,070	,361**	-,160	,037	1	,353**
	Signifikanz (2-seitig)	,514	,001	,135	,742		,001
	N	79	77	77	69	79	78
Hyper- cholesterinämie	Korrelation n. Pearson	-,043	,352**	-,011	,050	,353**	1
	Signifikanz (2-seitig)	,689	,001	,922	,660	,001	
	N	82	81	80	74	82	82

Nach einer Bonferoni-Adjustierung liegt das Signifikanzniveau für $p=.05$ bei $p=.0083$; für diese Werte sind nur die Korrelationen zwischen Angina pectoris und Hypercholesterinämie, zwischen Angina pectoris und Diabetes mellitus sowie zwischen Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus signifikant.

III.6.8 T-Test zur Berechnung von Mittelwertsunterschieden von angiographischem Ergebnis und FFR-Wert

Tab. 14 T-Test

	Testwert = 1					
					95% Konfidenzintervall der Differenz	
	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Untere	Obere
Prozent Stenose	62,867	82	,000	61,24011	59,3051	63,1751
FFR-Wert	-17,643	82	,000	-,23022	-,2561	-,2043

Mit $p<.001$ finden sich signifikante Mittelwertsunterschiede von FFR-Wert und Stenose in Prozent.

III.6.9 Pearson-Korrelation für FFR und Stenosegrad

Zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen Stenosegrad (Stenose in Prozent) und FFR-Wert wurde die Pearson-Korrelation angewandt:

Tab. 15 Pearson-Korrelation für FFR und Stenosegrad

		FFR-Wert	Prozent_Stenose
FFR-Wert	Korrelation nach Pearson	1	-,165
	Signifikanz (2-seitig)		,116

Es gibt mit $r = -.165$; $p = .116$ keinen signifikant negativen Zusammenhang zwischen Stenose und FFR.

III.6.10 Wilcoxon-Test für FFR und Stenosegrad

Bei der Berechnung des Wilcoxon-Tests ergaben sich folgende Werte, die das Ergebnis bestätigen:

Tab. 16 Wilcoxon-Test für FFR und Stenosegrad

	Prozent_Stenose - FFR-Wert
Z	-8,329 ^a
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

III.6.11 Spearman-Korrelation zur Überprüfung eines Zusammenhangs

Stenoselänge und FFR-Wert

Zur Überprüfung eines Zusammenhangs zwischen Stenoselänge und FFR wurde die Spearman-Korrelation herangezogen:

Tab. 17 Spearman-Korrelation von Stenoselänge und FFR-Wert

		FFR-Wert	Stenose_Länge_ mm
Spearman FFR-Wert -Rho	Korrelationskoeffizient	1,000	-,212*
	Sig. (2-seitig)	.	,042
	N	82	82
Stenose_Länge_mm	Korrelationskoeffizient	-,212*	1,000
	Sig. (2-seitig)	,042.	
	N	82	82

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Es ergibt sich mit $r = -.212$, $p = .042$ ein signifikant negativer Zusammenhang, der aufgrund seiner geringen Ausprägung aber vernachlässigbar ist.

III.6.12 Subgruppenanalyse

III.6.12.1 Sensitivität und Spezifität der Patienten mit Diabetes mellitus

Tab. 18 Kreuztabelle Diabetiker

		Szintigraphie		Gesamt
		nicht-pathologisch	pathologisch	
FFR	nicht-pathologisch	19	1	21
	pathologisch	4	6	10
Gesamt		23	7	30

Die Sensitivität liegt bei 60,0 Prozent, die Spezifität bei 90,5 Prozent.

III.6.12.2 Sensitivität und Spezifität der Patienten mit arteriellen Hypertonus

Tab. 19 Kreuztabelle Arterieller Hypertonus

		Szintigraphie		Gesamt
		nicht-pathologisch	pathologisch	
FFR	nicht-pathologisch	38	5	43
	pathologisch	12	10	22
Gesamt		50	15	65

Die Sensitivität liegt bei 45,5 Prozent bzw. die Spezifität bei 88,4 Prozent.

III.6.12.3 Sensitivität und Spezifität der Patienten mit koronarer 2-Gefäßerkrankung

Tab. 20 Kreuztabelle Koronare 2-Gefäßerkrankung

		Szintigraphie		Gesamt
		nicht-pathologisch	pathologisch	
FFR	nicht-pathologisch	20	3	23
	pathologisch	4	7	11
Gesamt		24	10	34

Die Sensitivität liegt bei 63,5 Prozent bzw. die Spezifität bei 87,0 Prozent.

III.6.12.4 Sensitivität und Spezifität der Patienten mit koronarer 3-Gefäßerkrankung

Tab. 21 Kreuztabelle Koronare 3-Gefäßerkrankung

		Szintigraphie		Gesamt
		nicht-pathologisch	pathologisch	
FFR	nicht-pathologisch	25	4	29
	pathologisch	10	9	19
Gesamt		35	13	48

Die Sensitivität liegt bei 47,4 Prozent bzw. die Spezifität bei 86,2 Prozent.

III.6.12.5 Sensitivität und Spezifität der Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt

Tab. 22 Kreuztabelle vorangegangener Myokardinfarkt

		Szintigraphie		Gesamt
		nicht-pathologisch	pathologisch	
FFR	nicht-pathologisch	14	5	19
	pathologisch	6	7	13
Gesamt		20	12	32

Die Sensitivität liegt bei 53,8 Prozent bzw. die Spezifität bei 73,7 Prozent.

III.6.12.6 Sensitivität und Spezifität der Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt im Zielgebiet

Tab. 23 Kreuztabelle vorangegangener Myokardinfarkt im Zielgebiet

		Szintigraphie		Gesamt
		nicht-pathologisch	pathologisch	
FFR	nicht-pathologisch	1	5	6
	pathologisch	3	3	6
Gesamt		4	8	12

Die Sensitivität liegt bei 50 Prozent bzw. die Spezifität bei 16,7 Prozent.

III.6.12.7 Sensitivität und Spezifität für die Subgruppe der weiblichen Patienten

Tab. 24 Kreuztabelle weibliche Studienteilnehmer

		Szintigraphie		Gesamt
		nicht-pathologisch	pathologisch	
FFR	nicht-pathologisch	17	3	20
	pathologisch	5	7	12
Gesamt		22	10	32

Die Sensitivität liegt bei 58,3 Prozent bzw. die Spezifität bei 85,0 Prozent.

III.6.12.8 Sensitivität und Spezifität für die Subgruppe der männlichen Patienten

Tab. 25 Kreuztabelle männliche Studienteilnehmer

		Szintigraphie		Gesamt
		nicht-pathologisch	pathologisch	
FFR	nicht-pathologisch	28	4	32
	pathologisch	9	9	18
Gesamt		37	13	50

Die Sensitivität liegt bei 50 Prozent bzw. die Spezifität bei 87,5 Prozent.

IV. Diskussion

IV.1. Zur Studienpopulation

Sämtliche dieser Studie zugrundeliegenden Untersuchungen wurden zwischen 1999 und 2005 an der Medizinischen Poliklinik (Campus Innenstadt) und der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin durchgeführt. Die Studiengruppe bestand aus insgesamt 82 Patienten mit bekannter koronarer Mehrgefäßerkrankung. Aufgrund des Studiendesigns handelte es sich um eine monozentrische und prospektive Studie.

Das Geschlechterverhältnis zeigte, wie auch in den meisten anderen Studien auf diesem Gebiet [De Bruyne et al. 1995; Tron et al. 1995; Bartunek et al. 1996, Aanoudse et al. 2003, Leeser et al. 2003, Ragosta et al. 2007], eine Überrepräsentation des männlichen Geschlechts mit einer im Vergleich jedoch geringeren Ausprägung als in den oben angeführten Untersuchungen. Auch die Ausprägung weiterer Patientenmerkmale wie die Verteilung der Zielgefäßregionen (LAD, RCX, RCA) und die Ausprägung von Risikofaktoren liegt im Bereich der oben genannten Arbeiten. Der im Vergleich jedoch überproportionale Anteil von 2- bzw. 3-Gefäßerkrankungen – wie oben angegeben schlossen wir Patienten mit koronarer 1-Gefäßerkrankung aus – und der hier wiederum hohe Anteil der Patienten mit drei betroffenen Gefäßen unterscheidet diese Studie von anderen Arbeiten. Weiterhin findet sich in unserer Studie eine tendenziell höhere Zahl der Studienteilnehmer, die sich durch einen stattgehabten Myokardinfarkt auszeichnen.

IV. 2 SPECT vs. Druckdrahtmessung – Sensitivität und Spezifität im Vergleich

In unseren Untersuchungen zeigte sich, wie im Ergebnisteil beschrieben, zwar ein signifikantes Ergebnis im Falle der Ergebnisse der myokardialen SPECT und der Druckdrahtmessungen bzw. FFR des Zielgefäßes und SDS des Zielgebietes. Auch mittels Mantel-Haenszl-Test und Cochran-Test konnte eine statistisch signifikante Abhängigkeit

beider Testverfahren nachgewiesen werden. Doch in der näheren Analyse zur diagnostischen Wertigkeit offenbarte sich im Rahmen des Vierfelder-Tests nur eine schwache Sensitivität von 53%. Diese Zahlen liegen damit leicht unter denen der Arbeiten von Pijls et al. aus dem Jahr 1996 und Ragosta et al. (2007) (Sensitivität: 57% bzw. 59%), jedoch deutlich unter den Ergebnissen der Studien von Chamuleau et al., Tron et al. und Erhard et al. aus den Jahren 2001, 1995 und 2005 (Sensitivität: 69%, 66% bzw. 69%). Sie unterscheiden sich aber vor allem deutlich von den Arbeiten von Usui et al. (2003) und Yanagisawa et al. (2002), in denen sich Sensitivitäten von jeweils 79% zeigten. Bezüglich der Spezifität lag der Wert von 87% im Bereich der Ergebnisse der Studien von Erhard (87%) und Ragosta (85%). Die Spezifität bei Chamuleau (79%) und Usui (79%) fiel geringfügig niedriger aus. Noch weniger spezifisch zeigten sich die Untersuchungen von Yanagisawa (73%) und Tron (69%).

Hier stellt sich wiederum die Frage nach dem jeweiligen Patientenkollektiv. Wie oben schon angesprochen, findet sich in unserer Studie ein Patientenkollektiv mit ausschließlich koronarer Mehrgefäßerkrankung sowie ein Einschluss von Infarktpatienten. Der Anteil der Patienten mit koronarer Drei-Gefäßerkrankung übersteigt mit 58,5 Prozent sogar den Anteil der Patienten mit Zwei-Gefäßerkrankung (41,5%). Einen ebenfalls hohen Anteil an Patienten mit 2- bzw. 3-Gefäßerkrankungen (58% bzw. 42%) bot bislang nur die Studie von Ragosta, auch wenn diese Studie aus dem Jahr 2008 als einzige der oben aufgeführten Arbeiten und auch im Gegensatz zu unserer Arbeit Patienten mit chronisch verschlossenen Gefäßen in Ihre Untersuchungen mit einbezog. Dies erschwert die Vergleichbarkeit, da im Falle von Ragosta et al. die Patienten mit chronisch verschlossener Arterie in der Zielgefäßregion mit in die Gruppe der Zielgefäße mit einem FFR $<0,75$ eingeschlossen wurden. Die weiteren Studien mit einem Einschluss von Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen wie Tron et al. 1995, Usui et al. 2003, Yanagisawa et al. 2002 oder Erhard et al. 2005 zeigen deutlich geringere Anteile von 2- bzw. 3-Gefäßerkrankungen bei gleichzeitigem Einschluss von Patienten mit koronarer Eingefäßerkrankung (siehe Tabelle 8). Ausnahmen stellen die Studien von Chamuleau et al. aus dem Jahre 2001 und De Bruyne et al. aus dem Jahre 2000 dar, da hier nur Patienten mit koronarer Ein- bzw. Zweigefäßerkrankung eingeschlossen wurden.

Es wird somit deutlich, dass bei einem steigenden Anteil von Mehrgefäßerkrankungen am Kollektiv eine sinkende Sensitivität bei jedoch nahezu konstanter Spezifität zu beobachten ist. Analog hierzu ist die höchste Sensitivität in der Studie von De Bruyne et al. 2000 (82%)

zu verzeichnen, in der nur Patienten mit koronarer Eingefäßerkrankung bei gleichzeitigem Ausschluss von Infarktpatienten aufgenommen wurden.

Somit bestätigt sich in unserem Patientenkollektiv die Studienhypothese einer abnehmenden Sensitivität der myokardialen SPECT-Untersuchung bei Vorhandensein eines höheren Anteils an Patienten mit einer 2- bzw. 3-Gefäßerkrankung. In Betrachtung der jeweiligen cut-off-Werte für die Fraktionierte Flussreserve sei erwähnt, dass fünf der mit unserer Studie verglichenen Untersuchungen eine FFR von $<0,75$ ansetzten sowie in einer Studie (Chamuleau et al. 2001) ein Wert von $<0,74$ verwendet wurde. Im Rahmen zahlreicher Arbeiten, Vorreiter waren hier Pijls et al. 1995, hatte sich der cut-off von $<0,75$ als ein sicherer Schwellenwert für eine in ihrer Hämodynamik signifikante Koronarstenose bewährt. Um so mehr fällt die Verwendung eines cut-offs von $<0,69$ durch Tron et al. im Jahre 1995 aus dem Rahmen. In der Studie verdeutlicht der Wert von 0,69 den Schnittpunkt von Sensitivität und Spezifität in der ROC-Kurven-Darstellung [Tron et al. 1995]. Der Autor bezieht sich weiterhin auf eine Arbeit von Bartunek et al. aus dem Jahr 1994, in der als cut-off ein Wert $<0,7$ verwendet wurde [Bartunek et al. 1994]. Betrachtet man die entsprechende ROC-Kurve, so liegt die Sensitivität bei einem cut-off-Wert von $<0,75$ weiterhin bei ca. 70% jedoch sinkt die Spezifität deutlich auf nur ca. 45%.

Tab. 27: Vergleich von Sensitivität und Spezifität der Myokardszintigraphie im Rahmen verschiedener Studien mit der Druckdrahtmessung (FFR) als Referenzmethode

Autor	Jahr	Patientenzahl	0/1/2/3-VD (%)	MI	FFR-cut-off	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PV (%)	NV (%)
Tron et al.	1995	62	-/53/34/13		<0,69	66	69	71	63
Pijls et al.	1996	45	-/100/-/-	n	<0,75	57	96	-	-
De Bruyne et al.	2000	52	-/100/-/-	j	<0,75	82	87	-	-
Chamuleau et al.	2001	127	-/-/100/-	n	<0,74	69	79		
Yanagisawa et al.	2002	165	24/76 (SVD/MVD)	j	<0,75	79	73		
Usui et al.	2003	167	21/55/18/5	j	<0,75	79	79	82	76
Erhard et al.	2005	48	-/15/42/42	j	<0,75	69	87	-	-
Vorliegende Studie	2009	82	-/-/48/34	j	<0,75	53	87	70	75

PV= Positiver Vorhersagewert

NV= Negativer Vorhersagewert

MI= Myokardinfarkt

n= nein, j= ja

IV.3 Subgruppenanalyse

Im Rahmen der Subgruppenanalyse zeigt die Auswertung der Patienten mit Diabetes mellitus (s. Tabelle 19) – in der ein höherer Anteil Patienten mit koronarer Mikroangiopathie vermutet wird – ein vergleichbares Ergebnis wie das des Gesamtkollektivs. Ein negativer Einfluss auf die Sensitivität bzw. Spezifität lässt sich nicht erkennen. Im Gegenteil zeigt sich sowohl die Sensitivität mit 60,0 Prozent als auch die Spezifität mit 90,5 Prozent etwas höher.

In der großen Gruppe der Patienten mit arterieller Hypertonie (s. Tabelle 20) zeigt sich jedoch mit 45,5 Prozent bzw. 88,4 Prozent eine signifikant niedrigere Sensitivität bei vergleichbarer Spezifität zum Gesamtkollektiv. Inwiefern hier mikroangiopathische Veränderungen bzw. bei Hypertonikern häufig beobachtete Myokardhypertrophie eine Rolle spielen, bleibt offen und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Im Rahmen der weiteren Aufteilung des Kollektivs der Mehrgefäß-Patienten in 2- bzw. 3-Gefäß-Patienten lässt sich eindrucksvoll der vermutete Effekt des Schweregrades einer koronaren Herzerkrankung auf die Sensitivität beobachten. So sieht man, dass in der Gruppe der Patienten mit 2-Gefäßerkrankung (s. Tabelle 21) die Sensitivität von 63,5 Prozent signifikant höher liegt als im Vergleich zum Gesamtkollektiv, während im Bereich der Patienten mit 3-Gefäßerkrankungen (s. Tabelle 22) mit 47,4 Prozent eine weitere deutliche Verschlechterung der Sensitivität vorliegt. Die Spezifität liegt mit 87,0 Prozent (2-Gefäßerkrankte) und 86,2 Prozent (3-Gefäßerkrankte) nah beieinander und im Bereich des Gesamtkollektivs.

Betrachtet man die Patienten mit vorangegangenen Myokardinfarkt (s. Tabelle 23), so fällt mit 73,7 Prozent vor allem eine deutlich niedrigere Spezifität auf. Hier zeigt sich also eine vergleichsweise hohe Zahl der falsch positiven szintigraphischen Ergebnisse. Die Sensitivität von 53,8 Prozent liegt im Bereich des Gesamtkollektivs. Betrachtet man die Ergebnisse der Patienten mit vorangegangenen Infarkt im Zielbereich (s. Tabelle 24) so sieht man einen noch deutlicheren Abfall der Spezifität auf nur 16,7 Prozent. Dieses Ergebnis ist vor dem Hintergrund der sehr kleinen Fallzahl von nur 12 Patienten kritisch zu sehen. Hier bedarf es gegebenenfalls Studien mit deutlich höheren Patientenzahlen. Es könnte jedoch als weiteres Indiz auf die Schwäche der Szintigraphie angesehen werden, eine belastungsinduzierte Ischämie im Versorgungsgebiet eines Gefäßes zu detektieren, in dessen Bereich vormals ein Infarkt stattgefunden hat. Sucht man nach geschlechterspezifischen Unterschieden, so sieht

man in der Gruppe der Patientinnen (s. Tabelle 26) mit 58,3 Prozent im Gegensatz zu 50,0 Prozent bei den männlichen Studienteilnehmern (s. Tabelle 25) eine höhere Sensitivität, die Spezifität ist mit 85,0 Prozent (Frauen) und 87,5 Prozent vergleichbar. Dies Ergebnis ist um so erstaunlicher da in unserem Kollektiv der Anteil der 3-Gefäßerkrankungen in der Gruppe der weiblichen Patienten mit 65,6 zu 54,0 Prozent signifikant höher liegt als in der Gruppe der männlichen Patienten. Inwiefern der hohe Anteil an untersuchten linken Koronararterien im weiblichen im Vergleich zum männlichen Kollektiv (78,1 Prozent zu 54,0 Prozent) hier eine entscheidende Rolle spielt, bleibt offen.

IV.4 Studienlimitationen

Unsere Studie hat ein selektiertes Patientenkollektiv, welches im Vergleich zum Gesamtkollektiv der Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium aufweist. Der Ausschluss von Patienten mit koronarer Eingefäßerkrankung und der Einschluss und hohe Anteil der Patienten mit vorangegangenen Myokardinfarkt verdeutlichen dies. Im Sinne der Fragestellung nach einer Korrelation bzw. positiven Prädiktion der SPECT-Myokardszintigraphie auf eine hämodynamisch relevante Stenose im Falle unserer Studienpopulation bildet die vorliegende Studie jedoch wiederum ein heterogenes Patientengut ab. Im Rahmen der Studie wurde zum Abschluss beider Untersuchungen (SPECT und Druckdrahtmessung) ein maximaler zeitlicher Abstand von sechs Monaten akzeptiert. In diesem Zusammenhang stellt sich natürlich die Frage nach einem Disease-Progression-Bias. In der näheren Analyse der einzelnen Befunde zeigt sich jedoch nur im Falle von sieben untersuchten Patienten ein Untersuchungsabstand von mehr als 3 Monaten Dauer. Die Masse der Untersuchungen fand in einem engen zeitlichen Rahmen von wenigen Tagen oder Wochen statt. In diesem Sinne ist hier von einer allenfalls geringen Beeinflussung des Ergebnisses auszugehen.

Ein in zahlreichen Studien diskutiertes Thema sind Auswirkungen von mikrovaskulären Veränderungen einerseits auf die Sensitivität der Myokardszintigraphie und andererseits auf die epikardiale koronare Resistance. Ein weiterer möglicher Bias der Studie ist der

sogenannte Technical Progression-Bias. Aufgrund des langen Studienzeitraums von ca. sechs Jahren ist hier natürlich eine potentielle Verzerrmöglichkeit zu sehen. Im Rahmen der Untersucher-bezogenen Analyse der szintigraphischen Befunde ist dieser als nicht relevant anzusehen, da sämtliche Untersuchungen blind in einem Zeitraum von wenigen Wochen neu bewertet wurden. Im Falle der Druckdrahtmessung dürfte sowohl der materialtechnische bzw. personenspezifische Bias zu vernachlässigen sein.

Weitere mögliche Gründe für falsch positive SPECT-Ergebnisse - welche auch häufig mit pectanginösen Beschwerden verbunden sein können - sind das Vorhandensein von Myokardbrücken, hypertrophe Kardiomyopathie, Vasospasmen, rechts- oder linksschenkelblockartige Weiterleitungsstörungen oder natürlich von Artefakten [Wieneke et al. 1999, Demir et al. 2003, Schindler et al. 2003]. Dies würde insbesondere auf die Spezifität einen entscheidenden Einfluss haben, auch wenn in unserer Studie mit 87 % ein vergleichsweise hoher Wert erzielt wurde.

Die in den Anfangsjahren verwendeten Druckdrähte mit Durchmessern von 2,7 French warfen häufig die Frage nach einer Überbewertung des Druckgradienten und so von falsch niedrigen FFR-Werten aufgrund der intraluminalen Obstruktion auf [Tron et al. 1995].

Im Bereich der falsch-negativen Szintigraphie-Ergebnisse stellt sich ferner die Frage inwiefern eine falsche Zuordnung des Perfusionsdefektes zu einer Zielgefäßregion zu einer Verfälschung des Ergebnisses führt. Hier haben neuere Arbeiten, insbesondere im Bereich von Zielgefäßregionen mit fixierten Perfusionsdefekten gezeigt, dass es hier gehäuft zu einer falschen regionären Zuordnung kommt [Förster et al. 2009].

IV.5 Klinische Relevanz bzw. Kosteneffektivität der Druckdrahtmessung

Bei dem zentralen Ergebnis der vorliegenden Studie in Form einer nur eingeschränkten Vorhersagekraft der SPECT-Untersuchung auf die Ergebnisse des Goldstandards der Druckdrahtmessung stellt sich die Frage nach einer therapeutischen Konsequenz der Erkenntnisse. Angesichts der hohen Inzidenz von Intermediärstenosen stellt sich die Frage nach einer adäquaten Evaluation und einer sicheren Indikationsstellung für eine Angioplastie

bzw. Stentimplantation. Hier hat in der jüngsten Vergangenheit insbesondere die sogenannte FAME-Studie eindrucksvoll gezeigt, dass die Druckdrahtmessung ein adäquates Verfahren ist, um nach vorhergehender Evaluation der hämodynamischen Relevanz einer Stenose, mittels sich hieran orientierender gezielter Angioplastie bzw. Stentimplantation einerseits die Rate größerer kardialer Ereignisse zu senken und andererseits über eine Reduktion der Interventionen auch eine Kosteneffektivität zu erreichen [Tonino et al. 2009]. Weitere Arbeiten betrachteten Einzelaspekte wie die Signifikanz von Hauptstammstenosen und die Therapieentscheidung für oder gegen eine chirurgische Revaskularisation anhand der Ergebnisse der Druckdrahtmessung. Auch hier gab es Hinweise, dass die Fraktionierte Flussreserve ein wirkungsvolles Instrument in der Entscheidungsfindung darstellt [Lindstaedt et al. 2006, Hamilos et al. 2009].

Die Arbeit von Chamuleau et al. hat hier erste Hinweise darauf gegeben, dass die Druckdrahtmessung im Vergleich mit der SPECT-Myokardszintigraphie im Bereich der Risikostratifizierung für Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen eine überlegene Methode ist [Chamuleau et al. 2002]. Leesar et al. haben zudem dargestellt, dass die Druckdrahtmessung auch im Falle von Patienten mit instabiler Angina pectoris bzw. nach Nicht-ST-Hebungsinfarkt in der Lage ist, Kosten zu senken und Krankenhausaufenthalte zu verkürzen, ohne gleichzeitige Erhöhung der Ereignis-Rate, der Behandlungsdauer bzw. Exposition gegenüber Röntgenstrahlung [Leesar et al. 2003]. Die Studie von Fearon et al. aus dem Jahr 2003 verglich in einem Modell die Druckdrahtmessung sowohl mit der Myokardszintigraphie als auch mit einer Gruppe, in der jede Intermediärstenose mittels PTCA und Stenting versorgt wurde. Auch hier zeigte sich ein Kostenersparnis für die Gruppe, welche gezielt erst nach Evaluation mittels Druckdrahtmessung versorgt wurde. Inwiefern die Kostenverteilung jedoch auf das deutsche Gesundheitswesen und seine Kostenstrukturen übertragbar ist, bedarf einer näheren Überprüfung [Fearon et al. 2003].

Wenn in den kommenden Jahren die intrakoronare Druckdrahtmessung auf breiter Ebene Einzug in die klinische Praxis findet, ist zudem bei höheren Produktionszahlen und einer veränderten Wettbewerbssituation aufgrund von neuen Marktteilnehmern von niedrigeren Materialkosten auszugehen.

V. Zusammenfassung und Ausblick

Schon früh, seit Einführung der koronaren Druckdrahtmessung, ergaben sich Hinweise auf einen begrenzten Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Myokardszintigraphie und den Messungen der fraktionierten Flussreserve (FFR) bei Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung. Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb darzustellen, wie sich die diagnostische Wertigkeit der myokardialen SPECT-Untersuchung zum Nachweis von belastungsinduzierten Ischämien – unter Annahme der Druckdrahtmessung als Goldstandard – im Sinne von Spezifität und Sensitivität verhält.

Im Rahmen unserer prospektiven Studie wurden insgesamt 82 Personen untersucht. Jeder der untersuchten Patienten wies eine koronare Mehrgefäßerkrankung auf. 48 Patienten (58%) zeigten das Bild einer koronaren Drei-Gefäßerkrankung bzw. 34 Patienten (42%) einer koronaren Zwei-Gefäßerkrankung. Bei 82% lag eine arterielle Hypertonie vor, 38% hatten einen nachgewiesenen Diabetes mellitus und 39% hatten bislang einen Myokardinfarkt erlitten.

Mittels der SPECT-Myokardszintigraphie wurde nuklearmedizinisch das jeweilige Zielgebiet des zuvor durch die Druckdrahtmessung untersuchten Koronargefäßes auf eine belastungsinduzierte Ischämie untersucht. Ein summed-difference-Score von > 1 galt in diesem Zusammenhang als pathologisches Ergebnis, analog wurde im Falle der fraktionierten Flussreserve (FFR) ein cut-off-Wert von 0,75 festgelegt.

Anhand der Ergebnisse konnte aufgezeigt werden, dass es zwar einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Druckdrahtmessung und Myokardszintigraphie gab, dass dieser jedoch nur schwach ausgeprägt war. Im Rahmen des Vierfelder-Tests zeigte sich ferner eine im Vergleich zu vorangegangenen Studien nur niedrige Sensitivität bei aber gleichzeitig hoher Spezifität. Die Sensitivität der Myokardszintigraphie lag bei 53% und die Spezifität erreichte einen Wert von 87%.

Diese Resultate – insbesondere die deutlich erniedrigte Sensitivität - sind jedoch bei näherer Betrachtung des herangezogenen Patientenkollektivs mit den Untersuchungsergebnissen anderer Studien konsistent. So liegt in unserem Falle aufgrund des Ausschlusses von Patienten mit einer koronaren Eingefäßerkrankung bzw. des sehr hohen Anteils an Patienten

mit einer koronaren Dreigefäßerkrankung ein Patientengut mit einer weiter fortgeschrittenen koronaren Herzerkrankung vor.

Im Rahmen der Subgruppenanalyse konnte analog hierzu dargestellt werden, dass sich die Sensitivität der Myokardszintigraphie in der Gruppe der Patienten mit Dreigefäßerkrankung (47%) im Vergleich zur Gruppe mit Zweigefäßerkrankung (63%) weiter verschlechterte. Die Spezifität der beiden Subgruppen bewegte sich aber auf ähnlichem Niveau (87% bzw. 86%). Auch der hohe Anteil an Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt (38%) - in dieser Subgruppe hatte sich eine Sensitivität von nur 54% gezeigt – hat in unserem Fall möglicherweise einen Einfluss auf die insgesamt niedrige Sensitivität gehabt.

Diese Ergebnisse verdeutlichen die Schwäche der Myokardszintigraphie in der Detektion einer hämodynamisch wirksamen Stenose bei Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung. Angesichts der hohen Sicherheit und der erprobten Technik der intrakoronaren Druckdrahtmessung und der sich in ersten Studien abzeichnenden Vorteile im Bereich der klinischen Ereignisrate nach Druckdraht-gesteuerter Koronarintervention bzw. möglicher Kostenersparnisse ist zu hoffen, dass dieses Verfahren breiten Einzug in die klinische Praxis hält.

Eine Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Ischämiediagnostik könnte die Etablierung alternativer und der Myokardszintigraphie potentiell überlegener bildgebender Untersuchungsmethoden wie zum Beispiel der kardialen MRT-Untersuchung sein [Rieber et al. 2006, Costa et al. 2007]. Auch neue Techniken im Bereich der Druckdrahtmessungen wie der pressure-drop coefficient (CDPe) als ein Versuch der simultanen Druck- und Flussmessung lassen hoffen, dass es zunehmend besser gelingt, interventionsbedürftige Koronarstenosen zu identifizieren [Banerjee et al. 2009].

Die hochauflösende radiologische Darstellung der Koronararterien mit detaillierter Abbildung des Koronarlumens könnte ferner bei gleichzeitiger Verwendung neuester Strömungssoftware, welche in der Lage ist sowohl Strömungsverläufe als auch Druckverhalten abzubilden, eine nicht-invasive Bestimmung der Fraktionierten Flussreserve ermöglichen. Aufgrund der aktuell noch bestehenden technischen Limitationen – der geringe Durchmesser der Koronararterien und Bewegungsartefakte des schlagenden Herzens

verhindern eine suffiziente Darstellung des Koronarlumens - sind solche Modelle bislang nur bei großen Gefäßen wie im Falle von Aortenstenosen oder auch Stenosen der Karotiden oder Nierenarterien in der technischen Erprobung. Die Entwicklung neuer 320-Schicht-CT's könnte hier möglicherweise für weiteren Fortschritt sorgen.

VI. Literaturverzeichnis

1. Ackerknecht E: Geschichte der Medizin. Stuttgart, 1977.
2. Anderson, K, Kannel, W, Odell, P and Wilson, P: An updated coronary risk profile. *Circulation* 1991 83, 357-363.
3. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC: Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med* 1979; 91: 350-356.
4. Aarnoudse WH, Botman KJ, Pijls NH: False-negative myocardial scintigraphy in balanced three-vessel disease, revealed by coronary pressure measurement. *Int J Cardiovasc Intervent* 2003; 5: 67–71.
5. Assmann, G, Cullen, P and Schulte, H: The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998, 19 (Suppl A), A2-A11.
6. Banerjee RK, Ashtekar KD, Effat MA, Helmy TA, Kim E, Schneeberger EW, Sinha RA, Gottliebson WM, Back LH: Concurrent assessment of epicardial coronary artery stenosis and microvascular dysfunction using diagnostic endpoints derived from fundamental fluid dynamics principles. *J Invasive Cardiol*. 2009 Oct; 21(10): 511-7.
7. Bartunek J, Rodrigues AC, Pijls NHJ, De Bruyne B: Dobutamine echocardiography in single vessel coronary artery disease: relationship with fractional flow reserve and quantitative coronary angiography Abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1994; (February special issue) 15A
8. Berry D: History of cardiology: Werner Forssmann, MD. *Circulation* 2006; 113 (7): 27-8

9. Bourassa MG: The history of cardiac catheterization. *Can J Cardiol.* 2005 Oct; 21 (12): 1011-4.
10. Buhner EM, ed.: *The unknown Leonardo.* London, 1974.
11. Califf RM, Tomabechi Y, Lee KL, Phillips H, Pryor DB, Harrell FE Jr., Harris PJ, Peter RH, Behar VS, Kong Y, Rosati RA: Outcome in one-vessel coronary artery disease. *Circulation* 1983; 67: 283–290.
12. Castelli WP: Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984, 76 (2A), 4-12.
13. Chamuleau SA, Meuwissen M, van Eck-Smit BL, Koch KT, de Jong A, de Winter RJ, Schotborgh CE, Bax M, Verberne HJ, Tijssen JG, Piek JJ: Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Apr; 37 (5): 1316-22.
14. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation*, 1997, 95 (6): 1686-744.
15. Costa MA, Shoemaker S, Futamatsu H, Klassen C, Angiolillo DJ, Nguyen M, Siuciak A, Gilmore P, Zenni MM, Guzman L, Bass TA, Wilke N: Quantitative magnetic resonance perfusion imaging detects anatomic and physiologic coronary artery disease

- as measured by coronary angiography and fractional flow reserve. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 7; 50 (6): 514-22. Epub 2007 Jul 23.
16. Dankner R, Boyko V, Goldbourt U, Reicher-Reiss H: Predictors of cardiac and noncardiac mortality among 14697 patient with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2003, 91 (2), 121-127.
 17. Davidsen M, Bronnum-Hansen H, Gerdes L, Jorgensen T, Madsen M, Osler M, Schroll M: Trends in incidence, case-fatality and recurrence of myocardial infarction in the Danish MONICA population 1982-1991. *Eur J Epidemiology* 2001, 17 (12): 1139-1145.
 18. Demir H, Erbay G, Kir KM, Omurlu K, Berk F, Aktolun C: Clinical validation of technetium-99m MIBI-gated single-photon emission computed tomography (SPECT) for avoiding false positive results in patients with left bundle-branch block: comparison with stress-rest nongated SPECT, *Clin Cardiol* 2003 Apr; 26 (4): 182-7.
 19. DeRouen TA, Murray JA, Owen W: Variability in the analysis of coronary arteriograms. *Circulation* 1977 Feb; 55 (2):324-8.
 20. Dietz, R., Rauch, B.: Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK), *Z Kardiologie* 92:501–521 (2003)
 21. Dunn R. F., Freedman B., Bailey I. K., Uren R. F., Kelly D. T.: Exercise thallium imaging: location of perfusion, *J Nucl Med* 1980; 21:717–722.
 22. Elhendy A, Sozzi F. B., Van Domburg R. T., Bax J. J. Geleijnse M. L., Valkema R., Krennig E. P., Roelandt J.: Accuracy of exercise stress technetium 99m sestamibi SPECT imaging in the evaluation of the extent and location of coronary artery disease

- in patients with an earlier myocardial infarction, *Journal of Nuclear Cardiology*; 7: 432-8 (2000)
23. Elhendy A, Schinkel AF, van Domburg RT, Bax JJ, Feringa HH, Noordzij PG, Schouten O, Poldermans D: Prognostic implications of stress Tc-99m tetrofosmin myocardial perfusion imaging in patients with left ventricular hypertrophy. *J Nucl Cardiol*. 2007 Jul; 14 (4): 550-4.
 24. Emmett L, Iwanochko RM, Freeman MR, Barolet A, Lee DS, Husain M, Reversible regional wall motion abnormalities on exercise technetium-99m-gated cardiac single photon emission computed tomography predict high-grade angiographic stenoses. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Mar 20; 39 (6): 991-8.
 25. Erhard I, Hadjamu N, Hacker M, Rieber J, König A, Schiele T, Theisen K, Klauss V: Validity of Tc-99m sestamibi SPECT compared to Fractional Flow Reserve in patients with Coronary Multi-Vessel-Disease with and without prior myocardial infarction, *Clin Res Cardiol* 95: Suppl 5 (2006)
 26. Evans, A, Ferrario, M, Hense, HW, Kuulasmaa, K, Sans, S and Tolonen, H (2001): Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *Int J Epidemiol*. 2001 Oct; 30 Suppl 1:S35-40.
 27. Fearon WF, Yeung AC, Lee DP, Yock PG, Heidenreich PA: Cost-effectiveness of measuring fractional flow reserve to guide coronary interventions. *Am Heart J*. 2003 May; 145 (5): 882-7.
 28. Ford, ES, Ajani, UA, Croft, JB, Critchley, JA, Labarthe, DR, Kottke, T, Giles, WH, Capewell, S.: Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. *New Engl. J. Med*. 2007, Vol. 356, 2388-2398

29. Förster S, Rieber J, Ubleis C, Weiss M, Bartenstein P, Cumming P, Klauss V, Hacker M: Tc-99m sestamibi single photon emission computed tomography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease: a comparison with quantitative coronary angiography and fractional flow reserve. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2009 Sep 16. [Epub ahead of print]
30. Foucan, L, Bangou-Bredent, J, Deloumeaux, J, Ekouevi, D, Kangambega, P and Roset, J: Hypertension and combinations of cardiovascular risk factors. An epidemiologic case-control study in an adult population in Guadeloupe. *Eur J Epidemiology* 2001 17 (12), 1089-1095.
31. Fuster V, Ross R, Topol EJ: Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia, New York, 1996
32. Gerdes, LU, Bronnum-Hansen, H., Jorgensen, T., Madsen, M., Osler, M. and Schroll, M: Trends in lifestyle coronary risk factors in the Danish MONICA population 1982-1992. *Public Health* 2002 116 (2), 81-88.
33. Gould KL: Identifying and measuring severity of coronary artery stenosis: Quantitative coronary arteriography and positron emission tomography. *Circulation* 1988; 78: 237-245
34. Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M: Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 15: 459-474.
35. Grondin CM, Dyrda I, Pasternac A, Campeau L, Bourassa MG, Lesperance J. Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation* 1974; 49: 703-708.

36. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med.* Jul 12 1979; 301(2): 61-68
37. Hamilos M, Muller O, Cuisset T, Ntalianis A, Chlouverakis G, Sarno G, Nelis O, Bartunek J, Vanderheyden M, Wyffels E, Barbato E, Heyndrickx GR, Wijns W, De Bruyne B.: Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided treatment in patients with angiographically equivocal left main coronary artery stenosis. *Circulation.* 2009 Oct 13; 120 (15): 1505-12. Epub 2009 Sep 28.
38. Hanke, H, Finking, G and Lenz, C: The discovery of the pathophysiological aspects of atherosclerosis - a review. *Acta Chir Belg* 2001 101 (4), 162-169.
39. Hellems et al.: Pulmonary Capillary Pressure in animals estimated by venous and arterial catheterization. *Am J Physiol.* 1948; 155: 98-105
40. Hense, Hans-Werner: Risk factor scoring for coronary heart disease. *BMJ* 2003; 327:1238-1239
41. Hongo M, Nakatsuka T, Watanabe N, Takenaka H, Tanaka M, Kinoshita O, Okubo S, Sekiguchi M. Effects of heart rate on phasic coronary blood flow pattern and flow reserve in patients with normal coronary arteries: a study with an intravascular Doppler catheter and spectral analysis. *Am Heart J.* 1994; 127: 545-551.
42. Hort, W. (Hrsg.): *Pathologische Anatomie des Herzens und seiner Hüllen II Band 22/II - Pathologie des Endokard, der Kranzarterien und des Myokard*, New York, Berlin, Heidelberg, 1999.
43. Khan, I. A., Mehta, N.J.: Initial historical descriptions of the angina pectoris. *J Emerg Med.* 2002 Apr; 22 (3):295-8.

44. Klein LW, Weintrub WS, Agarwal JB, Seclaus PA, Katz RI, Helfant R. H.: Prognostic significance of severe narrowing of the proximal portion of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 1986;58:42–46.
45. Leimgruber PP, Gruentzig AR: Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *Z Kardiol.* 1985; 74 Suppl 6:107-10.
46. Lichtlen, PR: History of coronary heart disease. *Z Kardiol* 91: Suppl 4, IV/56–IV/59 (2002)
47. Lindstaedt M, Yazar A, Germing A, Fritz MK, Holland-Letz T, Mügge A, Bojara W.: Clinical outcome in patients with intermediate or equivocal left main coronary artery disease after deferral of surgical revascularization on the basis of fractional flow reserve measurements. *Am Heart J.* 2006 Jul; 152 (1): 156.e1-9.
48. Lüscher, TF: Und Virchow hatte trotzdem Recht.... *Herz* 29, 2004, 731-732
49. Mac Curdy E: The notebooks of Leonardo da Vinci, Vol 1-3, London, 1954.
50. Mackay, J, Mensah, GA: The Atlas of Heart Disease and Stroke, Genf, 2004
51. Meli, DB: Blood, monsters, and necessity in Malpighi's *De Polypo Cordis*. *Med Hist.* 2001 October; 45 (4): 511–522.
52. Müller RL, Sanborn TA: The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J.* 1995 Jan; 129 (1): 146-72.
53. Pijls NH, De Bruyne B: Practice and interpretation of intracoronary pressure recordings and calculation of flow reserve. In: Bertrand M, Serruys PW, Sigwart U,

- eds. Handbook of Interventional Cardiology. London, UK: Churchill Livingstone; 1995 (1)
54. Pijls NHJ, Bech GJW, El Gamal MIH, Bonnier JJRM, De Bruyne B, Van Gelder B, Michels HR, Koolen JJ. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious man and its potential to predict future ischemic events. J Am Coll Cardiol. 1995 (2); 25: 1522-1528.
 55. Pijls, NH, Kern, MJ, Yock, PG, De Bruyne, B: Practice and Potential Pitfalls of Coronary Pressure Measurement, Catheterization and Cardiovascular Interventions 49:1–16 (2000)
 56. Rieber J, Huber A, Erhard I, Mueller S, Schweyer M, Koenig A, Schiele TM, Theisen K, Siebert U, Schoenberg SO, Reiser M, Klauss V.: Cardiac magnetic resonance perfusion imaging for the functional assessment of coronary artery disease: a comparison with coronary angiography and fractional flow reserve. Eur Heart J. 2006 Jun; 27 (12): 1465-71. Epub 2006 May 23.
 57. Ross, R: Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med 1999, 340, 115-126.
 58. Ross, R, Glomset, JA: The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). N Engl J Med 1976, 295, 369-377.
 59. Ross, R: The pathogenesis of atherosclerosis : An update. N. Engl. J. Med. 1986, 314, 488-500.
 60. Rullière, R: Geschichte der Kardiologie im 19. und 20. Jahrhundert. In: Toellner, R.: Illustrierte Geschichte der Medizin. Andreas Verlag Salzburg 1990

61. Schachinger V, Britten M, Zeiher AM: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000, 101: 1899-1906.
62. Schindler TH, Nitzsche E, Magosaki N, Brink I, Mix M, Olschewski M, Solzbach U, Just H: Regional myocardial perfusion defects during exercise, as assessed by three dimensional integration of morphology and function, in relation to abnormal endothelium dependent vasoreactivity of the coronary microcirculation. *Heart*. 2003 May; 89 (5): 517-26.
63. Schott, H: *Die Chronik der Medizin*. Dortmund 1993
64. Smith, SC Sr.: Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med*. 2007 Mar; 120 (3 Suppl 1): S3-S11.
65. Statistisches Bundesamt, Fachserie 12/Reihe 4, Bonn, 2004.
66. Statistisches Bundesamt (2004) *Krankheitskosten 2002*. Wiesbaden
67. Toba M, Kumita S, Cho K, Ibuki C, Kumazaki T, Takano T. *J Nucl Cardiol*. Usefulness of gated myocardial perfusion SPECT imaging soon after exercise to identify postexercise stunning in patients with single-vessel coronary artery disease. 2004 Nov-Dec; 11 (6): 697-703.
68. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15; 360 (3): 213-24.

69. Trask N, Califf RM, Conley MJ, Kong Y, Peter R, Lee KL, Hackel DB, Wagner GS: Accuracy and interobserver variability of coronary cineangiography: a comparison with postmortem evaluation. *J Am Coll Cardiol.* 1984 May;3(5):1145-54.
70. Tron C, Donohue TJ, Bach RG, Aguirre FV, Caracciolo EA, Wolford TL, Miller DD, Kern MJ: Comparison of pressure-derived fractional flow reserve with poststenotic coronary flow velocity reserve for prediction of stress myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1995; 130:723-733
71. van der Voort, PH, van Hagen, E, Hendrix, G, van Gelder, B, Bech, JW, and Pijls, N: Comparison of Intravenous Adenosine to Intracoronary Papaverine for Calculation of Pressure-Derived Fractional Flow Reserve, Catheterization and Cardiovascular Diagnosis 1996, 39: 12&125
72. Vas R, Eigler N, Miyazono C, Pfaff JM, Resser KJ, Weiss M, Nivatpumin T, Whiting J, Forrester J.: Digital quantification eliminates intraobserver and interobserver variability in the evaluation of coronary artery stenosis. *Am J Cardiol.* 1985 Nov 1;56 (12):718-23.
73. Verma S, Buchanan M, Anderson TJ: Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation.* 2003; 108: 2054–2059
74. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastman CL, Harrison DG, Marcus ML. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiological importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984; 310: 819-824
75. Wieneke H, Zander C, Eising EG, Haude M, Bockisch A, Erbel R: Non-invasive characterization of cardiac microvascular disease by nuclear medicine using single-photon emission tomography. *Herz.* 1999 Nov; 24 (7): 515-21.

76. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S, Laxson DD: Effects of adenosine on human coronary arterial circulation, *Circulation* 1990; 82: 1595-1606
77. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001; 104: 2746-53.
78. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RF, Gilbert JP, Harthorne JW: Interobserver variability in coronary arteriography. *Circulation* 1976; 53: 627-632

VII. Abkürzungsverzeichnis

AO Aorta
DALY Disability-adjusted life years
EKG Elektrokardiogramm
FFR Fraktionale Flussreserve
CFR Koronare Flussreserve
CDPe pressure-drop coefficient
HDL „high density lipoprotein“
KHK Koronare Herzkrankheit
LAD Left anterior descending
LDL „low density lipoprotein“
MI Myokardinfarkt
MVD Multi-Vessel-Disease (=Mehrgefäßerkrankung)
NV Negativer Vorhersagewert
Pa Mittlerer Druck in der Aorta
Pd Distaler koronarer Druck unter Hyperämie
Pv Mittlerer zentralvenöser Druck
PV Positiver Vorhersagewert
PTCA Perkutane transluminale Koronarangioplastie
Q Maximaler myokardialer Blutfluß
Qc Kollateralfluß
Qs Blutfluss durch das stenosierte Gefäß
R Widerstand des gesamten Myokards
RA Rechter Vorhof
Rc = Widerstand des Kollateralflusses
RCA Arteria coronaria dextra
Rs = Widerstand der Koronarstenose
RCX Ramus circumflexus
SPECT Single Photon Emission Computed Tomography
SVD Single-Vessel-Disease (=Eingefäßerkrankung)

VIII. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde von 2007 bis 2012 in der Kardiologischen Abteilung der Medizinischen Poliklinik der Universität München, Klinikum Innenstadt (seit 01.01.2012 Medizinische Klinik I) angefertigt.

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

Besonders danken möchte ich mich aber bei Herrn Prof. Dr. V. Klauss für die Stellung des Themas und die wohlwollende Unterstützung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Frau Dr. I. Jacobson, welche mich entscheidend unterstützte.

Weiterhin gehört mein Dank Herrn Dr. U. Wesemann der mich insbesondere in Fragen der statistischen Auswertung stets tatkräftig und geduldig unterstützte.