

4 Diskussion

4.1 Ergebnisübersicht

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Untersuchung sind:

1. Es zeigte sich eine positive Korrelation von kardialem I-123-MIBG-Uptake (HMQ) und LVEF-Anstieg bei definierter Belastung (75 W). Gleichzeitig zeigte der HMQ eine negative Korrelation zur Ruhe-LVEF.
2. In den avitalen Segmenten war sowohl der TI-201-Uptake (Redistributionswert) als auch der I-123-MIBG-Uptake vermindert. In ischämischen und den Kontrollsegmenten war der I-123-MIBG-Uptake stärker vermindert als der TI-201-Uptake (Redistributionswert).
3. In den Kontrollsegmenten der Hinterwand war der I-123-MIBG-Uptake im Vergleich zum TI-201-Uptake reduziert.
4. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen kardialem I-123-MIBG-Uptake und Schweregrad der Angina pectoris-Symptomatik.
5. 57,5±8,6 Tage nach operativer Revaskularisation zeigte sich im Mittel eine Besserung der kardialen Funktionsparameter, der kardiale I-123-MIBG-Uptake zeigte kein einheitliches Verhalten.
6. Bei Patienten mit Diabetes mellitus war der kardiale I-123-MIBG-Uptake tendenziell niedriger.

4.2 Die kardiale Innervation

4.2.1 Bedeutung der kardialen Innervation

Eine intakte autonome kardiale Innervation ist von essentieller Bedeutung für die Anpassung von Herzfrequenz und Pumpfunktion an unterschiedliche Belastungen.

Störungen des autonomen Nervensystems führen z.B. zu Ruhetachykardie, reduzierter Herzfrequenzvariabilität, Belastungsintoleranz, orthostatischer Hypotonie und perioperativer Instabilität (51). Patienten nach Myokardinfarkt mit verminderter Herzfrequenzvariabilität weisen eine circa 3,5fach höhere Mortalität auf (70). Eine bis zu 5fach erhöhte Mortalität wurde bei diabetischer kardialer autonomer Neuropathie beobachtet (71-74). Die Mortalität von Patienten mit Diabetes mellitus und kardialer autonomer Neuropathie betrug bis zu 50% innerhalb von 33 Monaten (75). Bei Diabetikern nach Myokardinfarkt mit verminderter Herzfrequenzvariabilität traten Herzinsuffizienz und kardiogener Schock gehäuft auf (76). Die Bedeutung des kardialen autonomen Nervensystems bezüglich Morbidität und Mortalität bestätigt sich in der Framingham-Studie, in der ein gehäuftes Auftreten kardiovaskuärer Ereignisse bei reduzierter Herzfrequenzvariabilität beobachtet wurde (77).

In der klinischen Routinediagnostik ist die Einschätzung der vegetativen Innervation des Herzens mit einer Reihe klinischer Funktionstests möglich, bei denen vor allem das Verhalten von Herzfrequenz und Blutdruck nach Stimulation zur genaueren Beurteilung herangezogen wird. Eine Übersicht über die dazu angewandten Methoden gibt Tabelle 4.1.

Tabelle 4.1: Diagnostik der kardialen autonomen Neuropathie

Herzfrequenzvariabilität (Langzeit-EKG) (51)
Herzfrequenzvariabilität („Ewing-Box“) (78)
Blutdruckverhalten in Orthostase (78)
QT-Zeit (79)
QT-Zeit-Varianz (80)

Neben diesen einfachen klinischen Tests zur Untersuchung der sympathischen Innervation des Herzens stehen eine Reihe weiterer Methoden zur Verfügung. Von diesen besitzt die Bestimmung der peripher-venösen Plasmakatecholaminspiegel nur eingeschränkte Aussagekraft, da sie nur ungenügend die regionalen kardialen Gewebekonzentrationen widerspiegelt (81). Zwar erlaubt die Messung der Katecholaminkonzentration in Blutproben, die mittels katherterinterventioneller Methoden aus dem kardialen Gefäßsystem gewonnen werden, eine genauere Aussage, jedoch handelt es sich dabei

um ein deutlich invasiveres Verfahren. Zudem sind lokale Unterschiede in der myokardialen Innervation nur schwerlich zu erfassen (82).

Die nuklearmedizinische Untersuchung des kardialen autonomen Nervensystems stellt demgegenüber eine nichtinvasive Methode dar, die die Erfassung regionaler Unterschiede der sympathischen Innervation erlaubt. Dafür werden u.a. das radioaktiv markierte Noradrenalinanalogon I-123-MIBG (Meta-Iodobenzylguanidin) für die SPECT und C-11-HED (Hydroxyephedrin) für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt (83). Verschiedene Untersuchungen belegen die gute Übereinstimmung von histologischen und elektrophysiologischen Daten mit dem nuklearmedizinischen Befund. So fand sich bei bioptisch gesicherter Denervation auch ein verminderter I-123-MIBG-Uptake (84). Weiterhin konnte in tierexperimentellen Untersuchungen eine gute Korrelation zwischen I-123-MIBG-Speicherung und der Reaktion auf elektrophysiologische Stimulation des kardialen Nervensystems gefunden werden (85). Klinische Daten bestätigen eine enge Beziehung zwischen Herzfrequenzvariabilität und I-123-MIBG- bzw. C-11-HED-Uptake bei Diabetikern (86) und nach Herztransplantation (87-89).

Prinzipiell scheint die szintigraphische Untersuchung der Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität für die Untersuchung der sympathischen Innervation überlegen zu sein, da die kardiale Denervation in der I-123-MIBG-Szintigraphie frühzeitig und vor dem Auftreten pathologischer Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität nachweisbar ist (30;31;83;88;90).

4.2.2 Nuklearmedizinische Untersuchung des sympathischen Nervensystems

Eine Störung des kardialen sympathischen Nervensystems wurde bei unterschiedlichen kardialen Erkrankungen, bei Diabetes mellitus und bei neurologischen Erkrankungen (u.a. Mb. Parkinson) beschrieben.

Kardiale Erkrankungen: Mittels I-123-MIBG-Szintigraphie und in letzter Zeit vermehrt auch mit PET-Untersuchungen konnte eine gestörte sympathische Innervation bei dilativer Kardiomyopathie (91-94), hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (95) und pulmonaler Hypertonie (96) nachgewiesen werden. Aber auch bei arrhythmieerzeugenden Herzerkrankungen, wie dem Brugada-Syndrom, idiopathischer Tachykardie und

arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie konnte mittels I-123-MIBG-Szintigraphie und C-11-HED-PET eine Störung der kardialen Innervation belegt werden (97-102).

Mittels I-123-MIBG-Szintigraphie wurde nach Myokardinfarkt eine begleitende Denervation beschrieben (44;48;103-106), die den myokardialen Gewebeschaden in Ausmaß und Schwere übertraf (107). Ebenfalls führt auch ein akuter oder chronischer Ischämiezustand ohne Infarktgeschehen zur Denervation (46).

Z.n. Herztransplantation: Nach Herztransplantation weisen die vegetativen Nervenfasern des implantierten Herzens keine Verbindung zum vegetativen Nervensystem des Empfängers auf. Mittels nuklearmedizinischer Methoden konnte nachgewiesen werden, dass schon frühzeitig nach Herztransplantation eine Reinnervation des implantierten Herzens erfolgt (23;87;108-112). Das Ausmaß der Reinnervation nimmt im Zeitverlauf zu und erreicht 3 Jahre postoperativ ein steady state, wobei die Reinnervation typischerweise inkomplett bleibt (89;113).

Diabetes mellitus: Zahlreiche Arbeitsgruppen berichten über eine verminderte kardiale sympathische Innervation bei Diabetes mellitus, nachgewiesen sowohl mit I-123-MIBG-SPECT (114-116) als auch mit C-11-HED-PET (24). Dabei war der verminderte kardiale I-123-MIBG-Uptake mit einer linksventrikulären Dysfunktion assoziiert (115). Ein verbesserte Stoffwechseleinstellung (117;118) oder eine Therapie mit Vitamin B12 (119) können die Denervation im Rahmen der diabetischen Neuropathie zumindest teilweise rückgängig machen.

Neurologische Erkrankungen: Störungen der kardialen Innervation finden sich u.a. auch bei degenerativen zentralnervösen Erkrankungen. So zeigt sich ein verminderter kardialer I-123-MIBG-Uptake im Rahmen des Mb. Parkinson (120-122), was bei der diagnostischen Differenzierung gegenüber der Multisystematrophie hilfreich ist (123).

4.2.3 I-123-MIBG

4.2.3.1 Das biologische Verhalten von I-123-MIBG

MIBG wurde Anfang der 1980er Jahre an der Universität von Michigan, Ann Arbor, zur Phäochromozytomdiagnostik entwickelt (25). Es handelt sich um einen Abkömmling des

Neuronenblockers Guanethidin. Da sich Guanethidin nur schwer mit einem Gammastrahler markieren lässt (124), wurde stattdessen Iodobenzylguanidin zur Darstellung der sympathischen Innervation entwickelt, wobei das Metaisomer am stabilsten ist (Meta-Iodobenzylguanidin - MIBG) (25;125). Als Struktur analogon des Neurotransmitters Noradrenalin wird es wie dieses von sympathischen Nerven aufgenommen und in ihnen gespeichert (1;25;81;124;126-128).

Die marklosen sympathischen postganglionären Nervenfasern besitzen entlang ihrer Endverzweigungen perlschnurartige Auftreibungen (präsynaptische Endigungen), welche den synaptischen Kontakt zum Endorgan darstellen und Bildungs- und Speicherort des Noradrenalins sind. Erreicht ein elektrischer Impuls die präsynaptische Endigung kommt es über einen Ca^{2+} -Einstrom zur Freisetzung von Noradrenalin aus den Vesikeln in den synaptischen Spalt (129;130). Die Beendigung des Noradrenalin-effektes erfolgt hauptsächlich (zu etwa 80%) durch Wiederaufnahme des freigesetzten Noradrenalins in die präsynaptischen Nervenendigungen (131). Der restliche Anteil wird über einen unspezifischen Uptakemechanismus in extraneuronale Gewebekompartimente aufgenommen oder mit dem Blut abtransportiert.

Die Wiederaufnahme in die präsynaptischen Nervenendigungen erfolgt über einen spezifischen Noradrenalintransporter (NAT) wie auch über einen unspezifischen Uptakemechanismus (Abbildung 4.1 und 4.3). In der Literatur herrscht Unstimmigkeit über die Bezeichnung der unterschiedlichen Aufnahmemechanismen (1). So wird von einigen Autoren (32;127;132;133) mit Uptake 1 lediglich die Aufnahme von Noradrenalin über den NAT bezeichnet, während andere Autoren (134;135) darunter die gesamte neuronale Aufnahme (über den NAT und den unspezifischen Uptakemechanismus) verstehen. In Analogie wird die Bezeichnung Uptake 2 einerseits für die unspezifische (nicht-neuronale) Aufnahme (108;124;132) benutzt, andererseits nur für die neuronale unspezifische Aufnahme (133;136). Manche Autoren wiederum unterteilen den Uptake 2 in den unspezifischen neuronalen und den nichtneuronalen Uptake (1). In dieser Arbeit wird der spezifische neuronale Uptake über den NAT im weiteren Verlauf Uptake 1 genannt und der unspezifische neuronale und nichtneuronale als Uptake 2 bezeichnet.

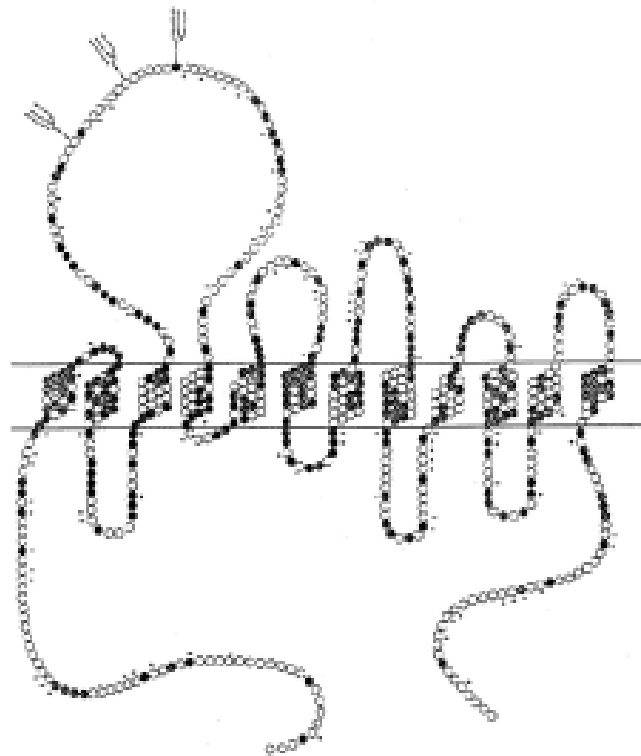


Abbildung 4.1: Der humane Noradrenalintransporter [aus (137)]

Bei Uptake 1 handelt es sich um einen sättigbaren, temperatur- und energieabhängigen (Na^+ -Gradient) Prozess. Im Gegensatz dazu ist die Aufnahme des Noradrenalins in das extraneuronale und neuronale Gewebe über den Uptake 2 zwar ebenfalls temperatur-, jedoch nicht energieabhängig und nicht sättigbar (133). Bis jetzt konnte noch nicht endgültig geklärt werden, ob es sich beim Uptake 2 um reine Diffusion in die Zelle (127;133;138), oder lediglich um eine Bindung an Zellmembranen (1) handelt.

In niedrigen Konzentrationen wird MIBG (wie Noradrenalin) hauptsächlich über den NAT in die Nervenendigungen aufgenommen. Bei höheren MIBG-Konzentrationen ist der NAT schnell abgesättigt und der unspezifische Uptake 2 gewinnt an Bedeutung (siehe Abbildung 4.2). Daten von transplantierten (denervierten) Herzen legen nahe, dass am menschlichen Herzen der nichtneuronale Uptake 2 eine untergeordnete Rolle spielt (32;108).

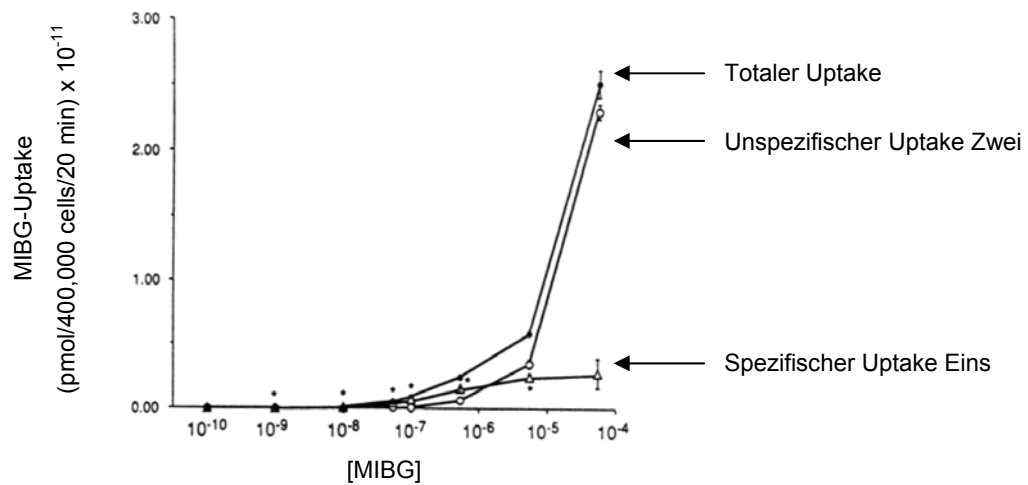


Abbildung 4.2: Spezifischer und unspezifischer MIBG-Uptake [nach (1)]

Nach Aufnahme in die Nervenendigungen wird I-123-MIBG wie Noradrenalin mittels eines ATP-abhängigen Katecholamintransporters in Vesikeln gespeichert (25;124;139-141). Der Abbau von I-123-MIBG über die Katechol-O-Methyltransferase (COMT) und die Monoaminoxidase (MAO), wie er für Noradrenalin existiert (139;142), ist nicht belegt (70-90% von I-123-MIBG werden innerhalb von 4 Tagen p.i. unverändert renal ausgeschieden) (143).

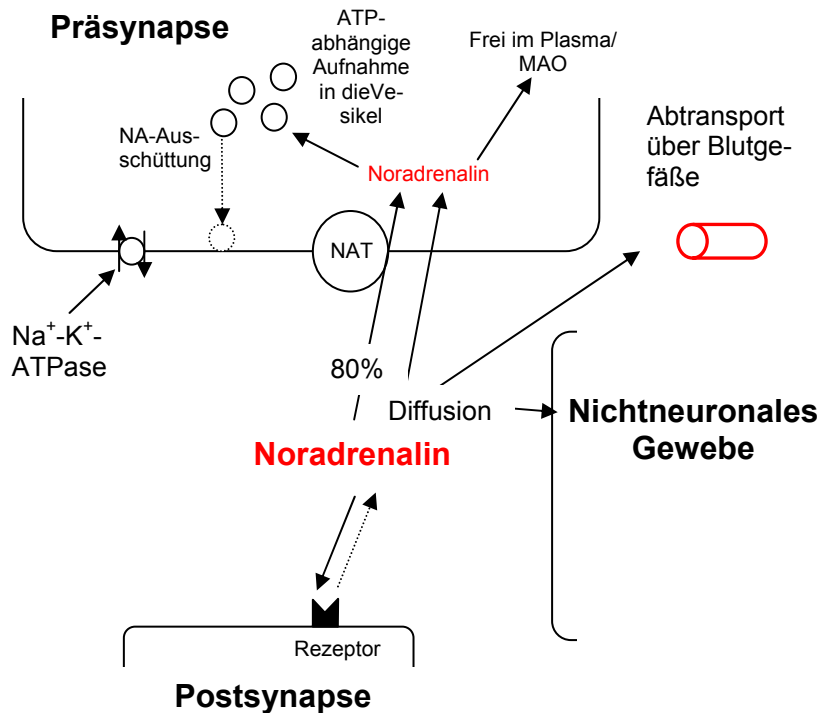


Abbildung 4.3: Schema der Noradrenalinfreisetzung und -aufnahme im synaptischen Spalt. NA - Noradrenalin

4.2.3.2 Messung der myokardialen I-123-MIBG-Aktivität

Die kardiale I-123-MIBG-Aufnahme gilt als Maß für die Aktivität und Integrität des sympathischen Nervensystems am Herzen. Die szintigraphisch gemessene I-123-MIBG-Aktivität korreliert zwar gut mit der I-123-MIBG-Aktivität in Myokardgewebe (33), jedoch kann die myokardiale I-123-MIBG-Konzentration mit konventionellen nuklearmedizinischen Methoden (planare Szintigraphie und SPECT-Technik) nicht absolut quantifiziert werden. Stattdessen hat sich in der Praxis der Herz-Mediastinum-Quotient als geeigneter Parameter erwiesen (144). Dabei fand sich eine geringe interindividuelle und intraindividuelle Variabilität bzgl. des HMQ, was es möglich macht, auch kleine Unterschiede in der sympathischen myokardialen Innervation zu erfassen (145).

Die I-123-MIBG Szintigraphie wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Herzerkrankungen eingesetzt (s. Kapitel 1).

Für die Einschätzung der sympathischen Funktion sind zwei Parameter der I-123-MIBG-Szintigraphie von Interesse: Der initiale I-123-MIBG-Uptake als Maß für die Integrität der sympathischen Nervenendigungen und der I-123-MIBG-Turnover als Maß für die sympathische Aktivität. Der I-123-MIBG-Turnover lässt sich prinzipiell durch die Bestimmung des I-123-MIBG-Uptakes zu zwei Zeitpunkten ermitteln (Berechnung des myokardialen I-123-MIBG-Washout). Dabei wird die Datenakquisition üblicherweise zu einem frühen (circa 15 Minuten p.i.) und einem späten (circa vier Stunden p.i.) Zeitpunkt durchgeführt (146-148). In der Praxis zeigt diese Methode jedoch Schwächen, da der initiale I-123-MIBG-Uptake auch von anderen Faktoren beeinflusst wird wie z.B. der Plasma-Noradrenalin-Konzentration (149).

Die Integrität der sympathischen Nervenendigungen lässt sich ebenfalls durch einmalige Szintigraphie 4 h p.i. abschätzen. Zu diesem Zeitpunkt entspricht der I-123-MIBG-Uptake der vesikulären neuronalen Speicherung (126). Da weiterhin eine enge Beziehung zwischen dem HMQ der frühen und der späten SPECT existiert ($r=0,84$) (144), ist die klinisch einfach durchführbare einmalige I-123-MIBG-Szintigraphie 4 h p.i. in vielen Fällen ausreichend, auch wenn zwei separate Aufnahmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten p.i. zur Bestimmung von Integrität und Aktivität der sympathischen Nervenendigungen theoretisch einen größeren Informationsgehalt aufweisen. So ist bei Herzinsuffizienz der I-123-MIBG-Uptake 4 h p.i. ein ausreichender Vorhersagewert für das Überleben und besser als die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser oder das radiologische Herz/Thorax-Verhältnis (49;150). Dies bestätigte sich in einer kürzlich veröffentlichten Arbeit (151). Dabei konnte bei Patienten mit HOCM (hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie) mittels des HMQ in der späten planaren I-123-MIBG-Aufnahme eine Vorhersage über die Entwicklung einer Herzinsuffizienz im Verlauf der nächsten 9-86 Monate getroffen werden.

4.3 Die globale I-123-MIBG-Speicherung

4.3.1 Die I-123-MIBG-Speicherung und die kardiale Funktion

In dieser Studie zeigte sich eine positive Korrelation zwischen kardialem I-123-MIBG-Uptake (HMQ) und ΔEF_{75} . Der Zusammenhang zwischen LVEF-Steigerung unter Belastung und kardialer I-123-MIBG-Speicherung wurde zwar sowohl für Gesunde als auch für Patienten mit Diabetes mellitus ohne zusätzliche Herzerkrankung von anderen Autoren bereits beschrieben (115;152;153), für die Koronare Herzkrankheit allerdings noch nicht. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass der Großteil der bisherigen Studien mit KHK-Patienten nur die Ruhe-LVEF in Betracht gezogen hat (46;154;155). Jedoch gibt es pathophysiologische Überlegungen, die eine positive Korrelation zwischen kardialem I-123-MIBG-Uptake (HMQ) und ΔEF nahelegen (wie im folgenden Abschnitt ausgeführt).

4.3.2 Die Bedeutung des HMQ

Die zu einem Zeitpunkt im Herz als HMQ bestimmte I-123-MIBG-Speicherung wird als Produkt zweier gegenläufiger Prozesse verstanden: (1) der initialen Aufnahme von I-123-MIBG in die sympathischen Nervenendigungen (der extraneuronale Uptake spielt beim Menschen keine relevante Rolle (108;156)) und (2) dem Washout aus den sympathischen Nervenendigungen nach der initialen Aufnahme. Die initiale I-123-MIBG-Aufnahme ist Zeichen eines intakten sympathischen Nervensystems (32;149), der I-123-MIBG-Washout wird als Maß für die kardiale Sympathikus-Aktivität betrachtet (106;149). Als Beleg für den Zusammenhang zwischen kardialem I-123-MIBG-Washout und sympathischer Aktivität werden Befunde angeführt, die im Tiermodell eine reduzierte I-123-MIBG-Speicherung nach Sympathikus-Stimulation durch Nahrungszufuhr oder Pharmaka zeigen (81;128;157), oder die bei Marathonläufern einen erhöhten I-123-MIBG-Washout nach vierstündiger Belastung nachweisen, wobei der Washout mit der zurückgelegten Laufstrecke, also der Intensität der Belastung, korrelierte (158). Umgekehrt implizieren diese Ergebnisse, dass ein verminderter I-123-MIBG-Washout mit einem reduzierten Sympathikotonus gleichzusetzen ist (154;159;160).

Ein hoher HMQ 4 Stunden p.i. ist somit als Zeichen für ein morphologisch und funktionell intaktes kardiales sympathisches Nervensystem mit geringem Ruhesympathikoto-

nus zu werten. Der niedrige Ruhesympathikotonus lässt eine ausreichende Aktivierung des sympathischen Nervensystems bei Belastung mit starker Zunahme der LVEF zu. Neuere Befunde zeigen entsprechend, dass bei hohem HMQ 4 Stunden p.i. ein starker Anstieg der adrenergen Stimulation unter Belastungsbedingungen möglich ist (161).

Ein niedriger HMQ 4 Stunden p.i. ist entsprechend dieses Konzeptes entweder durch eine morphologische oder funktionelle Schädigung der sympathischen Nervenendigungen (Denervation) verursacht, oder durch einen erhöhten I-123-MIBG-Washout (gesteigerte sympathische Aktivität) (106;107;162).

Ist die sympathische Aktivität bereits in der Ruhesituation gesteigert (und der I-123-MIBG-Washout erhöht), steht möglicherweise keine ausreichende „sympathische Reserve“ zur Verfügung, um die LVEF bei Belastung in erforderlicher Weise steigern zu können. Dies lässt sich am Beispiel der Herzinsuffizienz illustrieren. Bei Herzinsuffizienz ist die Steigerung der sympathischen Aktivität ein wichtiger Kompensationsmechanismus, um der verminderten Herzleistung entgegenzuwirken. Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zeigte sich dementsprechend ein höherer I-123-MIBG-Washout als bei gesunden Probanden (154;163-165). Ein gesteigerter Washout wurde auch bei Doxorubicin-induzierter Herzinsuffizienz (166), primär hypertropher Kardiomyopathie (167), Hypertonus (144) und bei unterschiedlichen Herzvitien (154), die ebenfalls mit einer verminderten LVEF einhergehen, beschrieben. Da Patienten mit Herzinsuffizienz eine geringere Steigerung der LVEF unter Belastung aufweisen als Gesunde, sind diese Befunde mit einer Assoziation zwischen einem niedrigen HMQ und einer geringen ΔEF unter Belastung vereinbar. Dies wird auch durch die erst vor kurzem veröffentlichten Daten der Arbeitsgruppe von Ohshima unterstützt (168), die bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei verminderter myokardialer I-123-MIBG-Speicherung auch eine verminderte kontraktile Reserve demonstrierten.

4.3.3 HMQ und KHK

Ähnliche Veränderungen der sympathischen Innervation mit vermindertem I-123-MIBG-Uptake und erhöhtem I-123-Washout sind auch für die Koronare Herzkrankheit beschrieben. So tritt im Rahmen einer ischämiegetriggerten myokardialen Schädigung neben der myozellulären Infarzierung auch eine Schädigung des sympathischen Nervensystems auf. Das Ausmaß der Denervation ist dabei größer als die myokardiale Infarzierung selbst (84;146;169-171). Die Denervationszonen (I-123-MIBG-Defekte)

können vor allem in den infarktbenachbarten und weiter apikal gelegenen Bezirken beobachtet werden (85;169;171). Diese denervierten Zonen scheinen dabei ein besonders hohes Risiko für die Entwicklung einer linksventrikulären Dilatation nach Myokardinfarkt mit eingeschränkter LVEF zu besitzen (155). Eine Denervation kann bei ausgeprägter KHK aber auch ohne einen Myokardinfarkt auftreten (107;172).

Ebenfalls wurde ein erhöhter I-123-MIBG-Washout bei akuter und chronischer koronarer Herzerkrankung beschrieben (144;154). Dabei war der I-123-MIBG-Washout sowohl in den Infarktzentren selbst als auch im umgebenden vitalen Myokard gesteigert (170). Bengel et al. (106) untersuchten Patienten nach Myokardinfarkt und beschrieben einen gesteigerten I-123-MIBG-Washout in infarzierten Arealen, in den angrenzenden Segmenten und in nichtbetroffenem Myokard. Der I-123-MIBG-Washout (50. Minute bis 5,5 Stunden p.i.) betrug in dieser Studie 14 Tage nach Infarktgeschehen und erfolgreicher Reperfusionstherapie 11,6%, während er in der Kontrollgruppe bei 0,2% lag (106). Inwieweit diese Veränderungen des I-123-MIBG-Uptake und Washout bei KHK mit einer pathologischen Anpassung der LVEF unter Belastung assoziiert sind, ist momentan für die Koronare Herzerkrankung noch nicht untersucht.

4.3.4 HMQ als Prädiktor für kardiale Morbidität und Mortalität

Mehrere Parameter wurden bisher als Prädiktoren für die kardiale Morbidität und Mortalität untersucht, wobei in der klinischen Routine die Parameter der kardialen Funktion (LVEF) als beste Diskriminatoren Verwendung finden (49;173-179). In den letzten Jahren wurde die prognostische Bedeutung der kardialen I-123-MIBG-Speicherung wiederholt demonstriert. Dabei fand sich sowohl für einen mittelfristigen (16-24 Monate) als auch für einen längerfristigen Zeitraum (34-86 Monate) eine erhöhte kardiale Morbidität und Mortalität bei gestörter I-123-MIBG-Speicherung (94;151;173;180-183). Während in den letzten Jahren vermehrt auf den I-123-MIBG-Washout als prognostischer Parameter hingewiesen wurde (180;184-186), ist die Bedeutung des HMQ als kardialer Prädiktor schon länger bekannt (49;151;181-183;187). Der HMQ (4 h p.i.) ist ein besserer Prädiktor der kardialen Mortalität als andere Parameter, wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser, das NYHA-Stadium, das radiologische Herz/Thorax-Verhältnis, der maximale Sauerstoffverbrauch oder die Plasmakatecholaminspiegel (49;150;173;183).

Die bisherigen Daten deuten darauf hin, dass für den HMQ als Parameter der I-123-MIBG-Speicherung ein Schwellenwert existiert, unterhalb dessen eine erhöhte kardiale Sterblichkeit vorliegt. Dieser schien nach den ersten dazu veröffentlichten Daten mit 1,2 in einem deutlich erniedrigten Bereich zu liegen (49). Jedoch deuten neuere Daten eher auf einen Schwellenwert des HMQ von 1,54 bis 2,11 hin (94;151;182;183;187).

4.3.5 HMQ: Ergebnisse dieser Studie

Ziel der vorliegenden Studie war die Frage, inwieweit der HMQ zur Vorhersage der LVEF-Steigerung unter Belastung (ΔEF_{75}) herangezogen werden kann. Da kardiale Ereignisse bei den untersuchten Patienten nicht systematisch nachverfolgt wurden, lassen die vorliegenden Daten keine unmittelbare Aussage über die Wertigkeit des HMQ zur Prädiktion kardialer Ereignisse zu. Da aber die linksventrikuläre Funktion mit der kardialen Prognose korreliert ist, sollten die hier gefundenen Ergebnisse zum Zusammenhang des HMQ mit der LV-Funktion zumindest indirekt Rückschlüsse auf die Prognose zulassen.

In dieser Studie ließen sich mit Hilfe eines Schwellenwerts des HMQ von 2,0 Patienten mit einem belastungsinduzierten LVEF-Anstieg ($\Delta EF_{75} \geq 0$) von Patienten mit einem belastungsinduzierten LVEF-Abfall ($\Delta EF_{75} < 0$) unterscheiden. Der Schwellenwert von 2,0 liegt im Bereich der Werte, die als Schwellenwert in neuerer Zeit für die Vorhersage kardialer Ereignisse publiziert wurden.

Erstaunlicherweise fand sich entgegen den Erwartungen bei Patienten mit einer hohen Ruhe-LVEF ein niedriger HMQ. Als Erklärungshypothese ist denkbar, dass bei diesen Patienten die sympathische Aktivität – und damit der I-123-MIBG-Washout – gesteigert ist. Dadurch kommt es durch einen gesteigerten I-123-MIBG-Washout zu einem niedrigen HMQ 4 Stunden p.i.. Da der I-123-MIBG-Washout in dieser Studie nicht untersucht wurde, ist eine verbindliche Aussage über das Zutreffen dieser Hypothese nicht möglich. Die publizierten Daten zum Zusammenhang zwischen Ruhe-LVEF und HMQ sind uneinheitlich. Matsuo et al. (188) fanden ebenfalls eine negative Korrelation zwischen HMQ und Ruhe-LVEF. Die Mehrzahl der Autoren berichtet aber im Gegensatz zu den

von uns gefundenen Daten über eine verringerte Ruhe-LVEF bei reduziertem I-123-MIBG-Uptake (49;105;144;189).

Schwachpunkt der meisten zu diesem Thema durchgeführten Studien ist die heterogene Zusammensetzung des Patientenkollektivs. Beispielsweise unterschieden Merlet et al. (49) nicht zwischen dilatativer (66 Patienten) und ischämischer (24 Patienten) Kardiomyopathie. Nakajima et al. (144) trennten bei ihren Untersuchungen ebenfalls nicht zwischen Patienten mit Koronarer Herzkrankheit, Hypertonus, Rhythmusstörungen, Diabetes mellitus und dilatativer bzw. hypertropher Kardiomyopathie. Einige der von Nakajima et al. (144) untersuchten Patienten wiesen eine normale Ruhe-LVEF bei erniedrigter I-123-MIBG-Speicherung auf. Zudem zeigten Patienten mit akutem Myokardinfarkt und dilatativer Kardiomyopathie bei stark eingeschränkter LVEF einen extrem hohen kardialen I-123-MIBG-Washout (20. Minute bis 3 Stunden p.i.) von teilweise 25% und mehr.

Als zusätzliche Faktoren, die die Beziehung zwischen HMQ und Ruhe-LVEF beeinflussen sind denkbar:

- die unterschiedliche Ischämieempfindlichkeit von vegetativen Nervenzellen (sehr empfindlich) und Kardiomyozyten (weniger empfindlich) (siehe Kapitel 4.4.3).
- die unterschiedlich schnelle Erholung von Pumpfunktion (schnell) und sympathischer Innervation (langsamer) nach Wiederherstellung normaler Perfusionsverhältnisse (190).

Insgesamt ist die Beziehung zwischen der Ruhe-LVEF und der I-123-MIBG-Akkumulation derzeit nicht vollständig geklärt.

4.4 Die segmentale Analyse

4.4.1 Die TI-201-Myokardszintigraphie

Die Einteilung in vitale, ischämische und narbige Segmente erfolgte anhand des Befundes der TI-201-Szintigraphie:

TI-201 wird perfusionsabhängig über die Na⁺/K⁺-ATPase als K⁺-Analogon in vitalem Myokardgewebe aufgenommen (3;4;191). Im Falle einer belastungsinduzierten Ischämie (hämodynamisch relevante Koronarstenose) kommt es im entsprechenden Myokardareal zu einem verminderten TI-201-Uptake im Belastungsszintigramm (4). Im Anschluss an die initiale (perfusionsabhängige) Aufnahme unter Belastung verteilt sich TI-201 im Myokard um (Redistribution), so dass nach einem Zeitraum von mehreren Stunden üblicherweise alle vitalen Areale eine vergleichbare TI-201-Speicherung aufweisen. Der Vergleich der Belastungs- mit der Redistributionsszintigraphie erlaubt die Abgrenzung verschiedener Speichermuster (4;192):

- In Myokardnarben ist die TI-201-Aufnahme sowohl unter Belastung als auch in der Redistributionsszintigraphie erniedrigt (4).
- Ischämisches Myokard ist durch einen erniedrigten Uptake unter Belastung und einen normalen Uptake in Ruhe gekennzeichnet.
- Vitales, nichtischämisches Myokard weist einen normalen Uptake in beiden Aufnahmen auf.

Bei einigen Patienten (insbesondere bei Patienten mit sehr hochgradiger Koronarstenose) entspricht der TI-201-Uptake auch nach vierstündiger Redistributionszeit nicht dem Ausmaß an vitalem Myokard (inkomplette Redistribution). In diesen Fällen kann durch Reinjektion einer kleineren Menge TI-201 (üblicherweise 37 MBq) das korrekte Ausmaß an vitalem Myokard erfasst werden (193). Dilsizian et al. (194) konnten beispielsweise mittels TI-201-Reinjektionstechnik eine Steigerung des TI-201-Uptakes in bis zu 45% der Redistributionsdefekte nachweisen. Andere Autoren publizierten vergleichbare Ergebnisse (195-201).

In Abhängigkeit vom untersuchten Patientenkollektiv werden unterschiedliche Untersuchungsprotokolle für die TI-201-Myokardszintigraphie favorisiert. Um das korrekte Ausmaß von vitalem Myokard in dieser Studie korrekt zu erfassen, wurde die TI-201-Szintigraphie im „Belastungs-Reinjektions-Protokoll“ durchgeführt.

4.4.2 I-123-MIBG-Uptake in avitalen Zonen

In Übereinstimmung mit bisherigen Daten (44;48;103-106;170) wiesen im untersuchten Kollektiv avitale Myokardareale eine verminderte I-123-MIBG-Speicherung auf. Dieser Befund wird im Sinne einer Denervation interpretiert (48;84). Tierexperimentell findet sich in infarziertem Myokard neben dem Myozytenuntergang auch ein Verlust an sympathischen Nervenfasern mit vermindertem Noradrenalinegehalt (84;107;202;203). Initial scheint dabei nur ein Verlust der neuronalen Speichergranula bei allenfalls geringer morphologischer Alteration des Nervensystems vorzuliegen (103).

In tierexperimentellen Untersuchungen und Patientenstudien fand sich vitales, denerviertes Myokard auch in den infarktbenachbarten Regionen (44;50;106;107;149;171;202;204-207). Somit sind die Defekte in der I-123-MIBG-Szintigraphie häufig größer als die entsprechenden Infarktareale in der Perfusionsszintigraphie.

Da sich die mittlere TI-201- und die I-123-MIBG-Speicherung bei den untersuchten Patienten in dieser Studie in den avitalen Arealen nicht unterschieden, ist von einer vergleichbaren Schädigung von Kardiomyozyten und Nervenfasern im Infarktgebiet auszugehen. Die Größe (=räumliche Ausdehnung) der Defekte wurde in dieser Studie nicht untersucht.

4.4.3 I-123-MIBG in ischämischen Zonen

Eine vorübergehende Perfusionsstörung im Sinne einer passageren Ischämie ist ausreichend, um das sympathische Nervensystem zu schädigen (208). Bei stabiler Koronarer Herzkrankheit ist somit in Bereichen mit Belastungsischämie mit vitalem, denerviertem Herzmuskelgewebe auch ohne vorhergehenden Herzinfarkt zu rechnen (46;172). Das sympathische Nervengewebe reagiert somit empfindlicher auf Perfusionsstörungen als die Kardiomyozyten selbst (170-172). Dementsprechend fand sich in dieser Studie in ischämischem Myokard bei erhaltener Myokardvitalität ein relativ verminderter I-123-MIBG-Uptake.

Das Auftreten von denervierten, vitalen Zonen scheint ein wichtiger prädisponierender Faktor für die Entstehung ventrikulärer Arrhythmien zu sein (43;204;209-211). So

konnten beispielsweise bei 10 von 12 Patienten mit spontanen ventrikulären Tachyarrhythmien nach Myokardinfarkt vitale denervierte Regionen (erhaltener TI-201-Uptake, jedoch fehlender I-123-MIBG-Uptake) gefunden werden (50).

In dieser Studie war der I-123-MIBG-Uptake in den narbigen Arealen reduziert (s.o.). In den ischämischen Regionen war die I-123-MIBG-Speicherung im Vergleich zum TI-201-Redistributionswert (Surrogat für Myokardvitalität) ebenfalls vermindert. Die im Vergleich zu den Infarktzone höhere I-123-MIBG-Speicherung in den ischämischen Myokardarealen spricht jedoch für eine weniger ausgeprägte Denervation in diesen Segmenten. In Regionen, in denen die Perfusion zur Aufrechterhaltung der Vitalität ausreicht, bleiben demnach die sympathischen Nervenendigungen in einem größeren Ausmaß erhalten. Die Abhängigkeit der sympathischen Denervation von der Schwere der myokardialen Ischämie konnte auch in früheren Studien gezeigt werden (46;107).

Als Ursache für die verminderte I-123-MIBG-Speicherung 4 h p.i. in ischämischem Myokard werden mehrere Faktoren diskutiert:

- Die partielle Zerstörung des sympathischen Nervensystems.
- Ein passageres Energiedefizit, das die energieabhängige initiale Aufnahme von I-123-MIBG in die sympathischen Nervenendigungen verhindert (127;139).
- Ein erhöhter I-123-MIBG Washout nach normalem initialen Uptake. Dies wäre mit einem intakten sympathischen Nervensystem mit gesteigerter Aktivität als Ursache der reduzierten I-123-MIBG-Akkumulation in den ischämischen Arealen vereinbar. So war z.B. in Hundeherzen in der frühen Ischämiephase der I-123-MIBG-Washout in den Ischämiezonen doppelt so hoch wie in den Kontrollbereichen (107). Zwar ließen frühere Daten an einer Entleerung der Noradrenalinspeicher kurz nach Ischämiebeginn zweifeln (203), Mitte der neunziger Jahre konnte jedoch bei Ratten ein vorübergehender Verlust an Speichergranula ohne strukturelle Veränderungen der sympathischen Nervenendigungen in der infarkt-angrenzenden Region eindeutig gezeigt werden (103).

Eine Differenzierung zwischen diesen Prozessen ist in dieser Studie nicht möglich (u.a. wurde der regionale I-123-MIBG-Washout nicht bestimmt). Vermutlich laufen jedoch in

Ischämiearealen die aufgeführten Prozesse parallel ab – mit unterschiedlicher Gewichtung je nach Ischämieausmaß und weiteren Faktoren.

4.4.4 I-123-MIBG in den Kontrollsegmenten

In Kontrollsegmenten wäre prinzipiell ein vergleichbarer Uptake von I-123-MIBG und TI-201 zu erwarten. Für die Interpretation der Ergebnisse dieser Studie ist jedoch zu beachten, dass Kontrollsegmente nicht mit „normalem Myokard“ gleichgesetzt werden können. Für KHK-Patienten suggerieren die Ergebnisse früherer Studien eine Alteration der sympathischen Innervation auch in nicht-perfusionsgestörten Myokardbezirken (46;47;205;212;213). Dazu passend fand sich in der aktuellen Studie in den Kontrollsegmenten ein geringerer I-123-MIBG- als TI-201-Ruhe-Uptake. Dafür gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten.

Zum einen scheint dieses Verhalten im anatomischen Verlauf der sympathischen Nervenfasern des Herzens begründet zu sein. Der Hauptteil der sympathischen Fasern verläuft von der Herzbasis zur Herzspitze (45;214). Die sympathischen Nervenfasern, die das Endokard innervieren, penetrieren dabei nach epikardialen Verlauf wie die Koronararterien das Myokard und gelangen so zum Endokard (215;216). Bei Zerstörung der Nervenfasern während ihres basoapikalen Verlaufs kommt es somit zu einer Denervation im weiter distal gelegenen Innervationsgebiet. Dies konnte experimentell im Rahmen von histologischen Untersuchungen wiederholt demonstriert werden (214;215). Weiterhin zeigte sich, dass ein transmuraler Infarkt in den apikal vom Infarktbezirk gelegenen, selbst nicht infarzierten Arealen ebenfalls eine sympathische Denervation erzeugt (45). Auch mittels I-123-MIBG-Szintigraphie ließ sich in normal perfundiertem, apikal vom Infarktgebiet gelegenen Myokard eine sympathische Denervation demonstrieren (85). Zwar scheinen die I-123-MIBG-Defekte bezüglich der Lokalisation weitgehend mit den infarzierten Regionen zu korrespondieren, es zeigte sich aber, dass diese größer und nach apikal weiter ausgedehnt sind als die narbigen Bereiche (47;84;213). Nach nichttransmuralem Myokardinfarkt war kein so ausgeprägter I-123-MIBG-Defekt apikal vom Infarktgebiet vorhanden wie bei transmuraler Infarzierung (84;217). Teilweise fehlte bei nichttransmuralem Infarkt sogar eine apikale Denervation (85). Je nach Ausdehnung des Primärfarktes kommt es also auch zu einem mehr oder minder großen Denervationsgebiet apikal der Nekrosezone. Dies erklärt eine im Ver-

gleich zur Perfusion reduzierte I-123-MIBG-Speicherung apikal vom Infarktgebiet bei erhaltener TI-201-Speicherung.

Zum anderen ist ein durch eine vermehrte sympathische Aktivität hervorgerufener gesteigerter I-123-MIBG-Washout auch aus nicht-betroffenem Myokard, wie er bei KHK-Patienten beschrieben wurde (106), als ursächlich denkbar. Übereinstimmend damit fand sich in tierexperimentellen Untersuchungen in nichtischämischen Bezirken perfusionsgestörter Herzen bei morphologisch intakter Innervation ein reduzierter Gehalt an neuronalen Speichergranula und Noradrenalin (202).

4.5 Vergleich von Vorder- und Hinterwand

Um ein pathologisches Verteilungsmuster und Defekte der I-123-MIBG-Speicherung erkennen und interpretieren zu können, ist die Kenntnis der normalen Verteilung der I-123-MIBG-Aufnahme im Myokard und von Asymmetrien der I-123-MIBG-Speicherung erforderlich. In dieser Studie wurden Unterschiede der I-123-MIBG-Speicherung zwischen Vorder- und Hinterwand systematisch untersucht. Dazu wurden die Kontrollsegmente betrachtet und der I-123-MIBG-Uptake in Vorder- und Hinterwand verglichen. Der I-123-MIBG-Uptake in den Kontrollsegmenten der Hinterwand war deutlich geringer als in den Kontrollsegmenten der Vorderwand.

Prinzipiell ist die Hinterwand in der Myokardszintigraphie „schlechter“ zu beurteilen als die Vorderwand (218). Durch Verwendung der SPECT-Technik, die auch in dieser Studie angewendet wurde, kann die Genauigkeit der Beurteilung im Vergleich zur planaren Technik gesteigert werden (219). Prinzipiell ist aber trotzdem nicht auszuschließen, dass die verminderte I-123-MIBG-Speicherung in der Hinterwand auf technischen, der Myokardszintigraphie inhärenten Limitationen beruht. Allerdings unterschied sich der TI-201-Uptake in Vorder- und Hinterwand in dieser Studie sowohl in Ruhe wie unter Belastung in den Kontrollsegmenten nicht voneinander. Da technische Limitationen unabhängig vom verwendeten Tracer vergleichbare Effekte produzieren müssten, ist hier davon auszugehen, dass der reduzierte I-123-MIBG-Uptake in der Hinterwand ein reales Phänomen darstellt und auf eine im Vergleich zur Vorderwand unterschiedliche sympathische Innervation zurückzuführen ist.

Auch in früheren Arbeiten fand sich eine primär inferior verminderte Akkumulation von I-123-MIBG im Kontrollkollektiv (48;220;221). Zusätzlich wurde bei gesunden Probanden neben der inferioren teilweise eine apikale (221) und septale (222;223) Minder-speicherung beschrieben. Diese Befunde sprechen insgesamt für eine heterogene sympathische Innervation des gesunden Herzens mit insbesondere inferior reduzierter sympathischer Innervation.

Daneben existieren vereinzelt Berichte, die über einen weitgehend homogenen I-123-MIBG-Uptake bei Gesunden berichten (38;90). Jedoch konnten selbst Lanza et al. (38) dabei im Einzelfall einen leichten inferioren I-123-MIBG-Defekt feststellen (38). Es liegen also auch in diesen Studien trotz insgesamt weitgehend homogener I-123-MIBG-Verteilung dezente Hinweise auf Asymmetrien im Speicherverhalten von I-123-MIBG bei Gesunden vor. Möglicherweise liegt eine Ursache der divergierenden Befunde in der unterschiedlichen Alters- und Geschlechterverteilung in den einzelnen Studien. So scheint neben dem generellen altersabhängigen Effekt einer inferioren I-123-MIBG-Reduktion auch eine spezifisch bei Männern vorhandene reduzierte I-123-MIBG-Speicherung in der Hinterwand vorzuliegen (147). Frauen und jüngere Kontrollpersonen wiesen einen homogenen I-123-MIBG-Uptake auf (147). Tatsächlich befanden sich in der Gruppe von Kontrollpatienten bei Matsuo et al. (221), die eine inferiore I-123-MIBG-Minderung zeigen konnten, fast ausschließlich männliche Probanden, wohingegen Lanza et al. (38) in seiner Untersuchung beide Geschlechter zusammen, jedoch nicht separat, untersucht hat.

Die bisherigen Daten deuten somit auf eine im Alter und vor allem bei Männern reduzierte I-123-MIBG-Speicherung in der Hinterwand auch ohne eine Störung von Perfusion oder Myokardvitalität hin. Dies zeigen auch die Daten der vorliegenden Untersuchung, in welche ebenfalls nur männliche Probanden mit einer ähnlichen Altersverteilung wie in der Kontrollgruppe von Matsuo et al. (221) eingeschlossen wurden. Somit ist anzunehmen, dass bei den in dieser Studie untersuchten Probanden die I-123-MIBG-Reduktion in den Kontrollsegmenten der Hinterwand teilweise auch durch einen „physiologischen Alterungs- bzw. geschlechtsspezifischen Prozess“ erklärt werden kann.

Einige Autoren führen eine vorwiegend parasympathische Innervation der Hinterwand bei gleichzeitig überwiegend sympathischer Innervation der Vorderwand als ursächlich für die inferiore I-123-MIBG-Abschwächung an (220;221;223). Dem widerspricht jedoch die anatomische Verteilung der kardialen Innervation, wobei aus dem rechten und linken Ganglion stellatum sowie der unteren Hälfte der zervikalen sympathischen Grenzstränge drei rechte und vier linke sympathische kardiopulmonale Nervenbündel entspringen. Die parasympathischen Nerven verlaufen im Nervus recurrens und im Nervus vagus. Sie interagieren mit den sympathischen Nervenfasern vor und hinter den Pulmonalarterien und bilden den vorderen und hinteren kardiopulmonalen Plexus (224). Zwar innervieren die motorischen efferenten sympathischen Nervenfasern aus dem linken Ganglion stellatum vorwiegend die Hinter- und Vorderwand des linken Ventrikels und die Nervenfasern aus dem rechten Ganglion stellatum vor allem den postero-basalen Teil des linken Ventrikels, die anatomischen Studien belgen jedoch eine insgesamt duale Innervation des gesamten linken Ventrikels durch das rechte und linke Ganglion stellatum (214).

Daten, die eine vorwiegend parasympathische Innervation der Hinterwand beschreiben, sind rein tierexperimentell erhoben (225;226), und es ist nicht sicher, ob dies so auch für das menschliche Herz zutrifft. Zudem untersuchten diese älteren Arbeiten ausschließlich das Vorhandensein von afferenten sympathischen oder parasympathischen Nervenfasern. Die Verteilung des efferenten Vegetativums wurde nicht betrachtet. Dies ist insofern von Bedeutung, da bis jetzt nur eine Speicherung von I-123-MIBG in den efferenten Nervenendigungen des Herzens gezeigt werden konnte (38). Über die Verteilung des Radionuklides in den afferenten Fasern liegen dagegen noch keine eindeutigen Daten vor (220).

4.6 I-123-MIBG und die klinische Symptomatik

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen konkordant zu den Befunden von Matsuo et al. (221) keine Beziehung zwischen der I-123-MIBG-Akkumulation und dem Schweregrad der Angina pectoris-Symptomatik (CCS-Stadium). Dies scheint auch aus pathophysiologischen Gesichtspunkten erklärbar, denn mit Hilfe der I-123-MIBG-Szintigraphie kann nur die Funktion der efferenten sympathischen Nervenfasern eingeschätzt werden (38).

Die Schmerzwahrnehmung erfolgt jedoch durch die neuronalen Afferenzen. Ob sich das Radionuklid auch in den afferenten Fasern anreichert, konnte bis jetzt nicht geklärt werden (siehe Kapitel 4.5) (220).

Überraschenderweise fand sich in einer Studie entgegen den Erwartungen ein vermehrtes Auftreten von Angina pectoris, wenn größere Zonen mit vitalem Myokard und verminderter I-123-MIBG-Speicherung vorlagen (212). Allerdings handelte es sich dabei um Patienten mit erst kürzlich stattgehabtem Myokardinfarkt, die sich dadurch vom aktuell untersuchten Patientenkollektiv deutlich unterschieden. Somit ist eine direkte Vergleichbarkeit dieser Daten mit den Ergebnissen dieser Studie nicht möglich.

4.7 I-123-MIBG bei Diabetes mellitus

Eine der Spätfolgen des Diabetes mellitus ist die Zerstörung des kardialen autonomen Nervensystems. Dies stellt sich szintigraphisch in Form eines verminderten I-123-MIBG-Uptakes dar (30). Eine verminderte myokardiale Speicherung von I-123-MIBG bei Diabetes mellitus wurde von unterschiedlichen Arbeitsgruppen beschrieben (30;114-116). Die I-123-MIBG-Akkumulation war dabei insbesondere in der Hinterwand reduziert. In tierexperimentellen Studien konnte die Reduktion der I-123-MIBG-Speicherung bei Streptozotocin-induziertem Diabetes mellitus durch den unverzüglichen Beginn einer Insulintherapie zwar verhindert werden (227), aber die sofort nach Krankheitsbeginn einsetzende Therapie mit Insulin ist beim Menschen nicht gegeben. Dies ist insofern von Bedeutung, da bei diesen Tieren schon nach einem Intervall von vier Wochen zwischen Krankheitsbeginn und erster Insulingabe die Reduktion der I-123-MIBG-Speicherung nicht mehr verhindert werden konnte (227).

Die in dieser Studie untersuchten Patienten mit Diabetes mellitus hatten einen tendenziell reduzierten HMQ von 1,85. Im Vergleich dazu war der HMQ bei Patienten ohne Diabetes mellitus 1,95. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant, allerdings war die Zahl der Patienten mit Diabetes mellitus sehr klein (n=4). Studien mit einer größeren Zahl an Diabetikern (n=11) zeigten demgegenüber eine signifikante I-123-MIBG-Reduktion bei Diabetes mellitus (114). Auch hier war die Differenz des HMQ nicht wesentlich größer als in diesem Patientenkollektiv. So betrug der HMQ bei den Patienten

mit Diabetes mellitus 1,64 und bei den Kontrollpatienten 2,00 (114). In einer weiteren Arbeit wurde der zusätzliche Einfluss des Diabetes bei Koronarer Herzerkrankung untersucht (228). Die I-123-MIBG-Speicherung war sowohl bei den Patienten mit Diabetes mellitus als auch in der Patientengruppe mit Koronarer Herzerkrankung niedriger als in der Kontrollgruppe. Die Kombination von Diabetes mellitus und Koronarstenosen führte zu einer weiteren Reduktion des I-123-MIBG-Uptakes (228). Diese Daten weisen in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen darauf hin, dass der Diabetes mellitus neben der Koronaren Herzerkrankung ein weiterer Faktor ist, der zu einer Störung der kardialen Innervation führt.

4.8 Andere Einflussfaktoren und Fehlerquellen

Sowohl die I-123-MIBG-Speicherung an sich, als auch die Quantifizierung der kardialen I-123-MIBG-Speicherung in der Szintigraphie wird durch eine Reihe weiterer Faktoren beeinflusst.

Neben der altersabhängig reduzierten I-123-MIBG-Speicherung regional in der Hinterwand (147) besitzt das Alter möglicherweise auch ein Effekt auf die globale I-123-MIBG-Speicherung (HMQ), wobei hier die Studienlage insgesamt uneinheitlich ist. Im untersuchten Patientenkollektiv hatte das Alter keinen erkennbaren Einfluss auf den I-123-MIBG-Uptake, allerdings war der Stichprobenumfang verhältnismäßig klein. In Übereinstimmung damit fanden auch Hartikainen et al. (46) keine Assoziation zwischen dem Alter und der Größe der I-123-MIBG-Defekte. Von anderen Autoren hingegen wurde eine Verminderung der globalen myokardialen I-123-MIBG-Speicherung mit zunehmendem Alter beschrieben (223;229). Als Ursache für diesen Effekt wird eine Verminderung der Neuronenanzahl im Rahmen des Alterns angenommen (229).

Auffällig dabei ist, dass bei den Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und der I-123-MIBG-Speicherung beschrieben, die Altersspanne der Patienten größer war (Estorch: 16-75 Jahre, (229)) als in dieser Studie (46-81 Jahre) oder bei den von Hartikainen et al. (46) untersuchten Patienten (35-73 Jahre). Besonders der Anteil an Patienten mit einem Alter unter 50 Jahren war in dem von uns unter-

suchten Kollektiv gering. Demnach erscheint es möglich, dass eine eventuell vorhandene Korrelation zwischen Alter und I-123-MIBG-Speicherung aufgrund der unterschiedlichen Altersverteilung in dieser Studie nicht gefunden werden konnte. Dies ist umso wahrscheinlicher, wenn wie von Gill et al. (223) berichtet, ein „Grenzwert“ von 40 Jahren für den Beginn einer regionalen Abnahme der I-123-MIBG-Speicherung existiert.

Ein weiterer Einflussfaktor auf die quantitative Bestimmung des HMQ ist der pulmonale I-123-MIBG-Uptake. Da die Lunge ebenso wie das Herz I-123-MIBG speichert (32;81;124;230;231), ist die Abgrenzung der myokardialen von der pulmonalen Aktivität von entscheidender Bedeutung. Die HMQ-Bestimmung erfolgte in dieser Studie in der planaren Ebene (anteriore Sicht) durch Einzeichnung einer ROI im oberen Mediastinum und über dem Herzen. Dabei stellt, wie bereits von Kim et al. (30) diskutiert, die in der kardialen ROI gemessene I-123-MIBG-Speicherung die Summe aus dem eigentlichen kardialen Uptake und dem Uptake der überlagernden Lungenabschnitte vor und insbesondere hinter dem Herzen dar. Eine unterschiedlich starke pulmonale I-123-MIBG-Speicherung beeinflusst damit die Aussagekraft des HMQ. Einige Autoren verwendeten zwischenzeitlich den Herz-Lungen-Quotienten (HLQ) zur Einschätzung der myokardialen I-123-MIBG-Speicherung (29;222). Insgesamt hat sich der HLQ gegenüber dem HMQ jedoch nicht durchgesetzt.

Teilweise wurde in dieser Studie neben der HMQ-Bestimmung aus der planaren anterioren Aufnahme auch die Auswertung der myokardialen SPECT-Aufnahmen durch parakardialen pulmonalen I-123-MIBG-Uptake erschwert. Bei der Rekonstruktion der horizontalen und vertikalen Längs- und Kurzachsenschnitte aus den szintigraphischen Rohdaten war die genaue Abgrenzung des kardialen Uptakes von der pulmonalen Speicherung in Einzelfällen schwierig. Besonders bei Herzen mit großen Denervationsarealen war die Bestimmung der Lage des Herzens und damit die Abgrenzung vom pulmonalen Gewebe problematisch, wie dies bereits auch von anderen Autoren beschrieben wurde (49). Das kann zu einer Über- oder Unterschätzung des myokardialen I-123-MIBG-Uptakes in dieser Studie geführt haben.

Bekanntermaßen stimuliert Nahrungszufuhr den Sympathikotonus und steigert damit den Washout von Noradrenalin und I-123-MIBG (128). Um eine nutritive Stimulation des Sympathikus und Modifikation der I-123-MIBG-Speicherung zu vermeiden, wurden

alle Patienten in dieser Studie in nüchternem Zustand untersucht, so dass dieser Stimulus als Störfaktor der I-123-MIBG-Speicherung ausgeschlossen werden kann.

Das Vorhandensein einer ausgeprägten Koronaren Drei-Gefäßerkrankung ist für die Auswertung der Perfusionsszintigraphie problematisch, da das Fehlen normaler Referenzareale die Quantifizierung der Perfusionsstörungen mittels TI-201-SPECT erschwert (232). Zudem könnte eine schwere Ruheischämie zu nichtreversiblen TI-201-Speicherdefekten trotz vitalem Myokard geführt haben (233). Mehr als ein Drittel der Patienten wiesen in dieser Untersuchung eine Koronare Drei-Gefäßerkrankung auf. Bei diesen Patienten sind Fehleinschätzungen der Myokardperfusion prinzipiell nicht auszuschließen.

4.9 Die postoperative Untersuchung

4.9.1 Die postoperativen Funktionsparameter

Postoperativ konnte bei allen Patienten eine bessere Leistungsfähigkeit festgestellt werden. Dabei fand sich entweder eine Zunahme der Ejektionsfraktion in Ruhe oder unter Belastung oder eine höhere maximal erreichte Belastungsstufe nach Intervention. Diese Daten stehen in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten, die eindrucksvoll eine Verbesserung der Ejektionsfraktion und des NYHA-Stadiums nach koronarer Bypass-Operation demonstrierten (234-236). Somit konnte bezüglich der kardialen Funktion die erwartete Verbesserung nach Bypasschirurgie gezeigt werden.

4.9.2 Der postoperative TI-201-Uptake

Durch eine erfolgreiche Revaskularisationstherapie wird idealer Weise die Perfusion in vorher ischämischen Myokardbezirken gesteigert und im Optimalfall sogar wieder normalisiert. So war postoperativ die Zahl der szintigraphisch unauffälligen Kontrollsegmente pro Patient höher als in der präoperativen Untersuchung. Bezüglich der postoperativ geringeren Zahl an narbigen Segmenten pro Patient ist zu vermuten, dass es sich hierbei präoperativ um vitale Segmente mit einer hochgradigen Ruheischämie gehan-

delt hat. Da in diesen Segmenten die Redistribution in der TI-201-Ruheszintigraphie fehlen kann (233), wurden diese präoperativ möglicherweise als avital klassifiziert.

Postoperativ fand sich im untersuchten Kollektiv unter ischämieprovozierenden Bedingungen ein höhere Perfusion (201-TI-Belastungsuptake) in den ischämischen Arealen als vor Bypass-Operation. Aufgrund der geringen postoperativen Fallzahl erreichte der Unterschied in der vorliegenden Studie zwar nicht ganz das Signifikanzniveau ($p=0,095$). Trotzdem kann dies als weiteres Zeichen der postoperativen Perfusionssteigerung gesehen werden, denn es ist anzunehmen, dass sich bei einem größeren Patientenkollektiv auch ein eindeutig signifikanter Unterschied ergäben hätte.

4.9.3 Der postoperative I-123-MIBG-Uptake

Bei den vier nachuntersuchten Patienten konnte postoperativ insgesamt kein einheitliches Verhalten der I-123-MIBG-Speicherung festgestellt werden. In der Hälfte der Fälle stieg der HMQ. Eine Reduktion der I-123-MIBG-Akkumulation nach Bypassoperation fand sich bei den anderen beiden Patienten. Der Anstieg des HMQ nach Bypass-Operation kann als Hinweis auf eine Normalisierung der sympathischen Innervation gewertet werden.

In zahlreichen Studien wurde das transplantierte Herz als Modell des denervierten Herzens auf eine mögliche Reinnervation hin untersucht. Die in tierexperimentellen Studien bereits nach vierzehn Wochen gefundenen szintigraphischen Zeichen einer Reinnervation (85) ließen sich in humanen Herzen nicht bestätigen. So zeigte sich vier bis sechs Monate nach Herztransplantation trotz normaler Perfusion keine wesentliche Speicherung von I-123-MIBG (32;223). Insgesamt konnte bis zu zwei Jahre nach Herztransplantation passend zu den elektrophysiologischen Zeichen einer sympathischen Denervation eine fehlende I-123-MIBG-Speicherung gefunden werden (237). Nach zwei Jahren nimmt die I-123-MIBG-Speicherung dann aber mit länger werdendem Abstand vom Transplantationszeitpunkt kontinuierlich zu (238). Die zwei Jahre nach Transplantation vermehrt auftretende Reinnervation ließ sich in weiteren Arbeiten nicht nur mit der I-123-MIBG-Szintigraphie, sondern auch anhand klinischer Parameter zeigen (239);(237;240;241). Die klinischen und szintigraphischen Reinnervationzeichen scheinen dabei parallel aufzutreten (237). Auch die Daten aus den PET-Untersuchungen mit

C-11-Hydroxyephedrin sprechen für eine erst spät nach Transplantation auftretende Reinnervation (23;87;111;113). Prinzipiell scheint die Reinnervation nach Transplantation im vom Ramus interventricularis anterior versorgten antero-lateralen Myokardgebiet zu beginnen (89;109;110;112;113;238;239;242) und tritt bei jüngeren Patienten häufiger auf (111). Eine vollständige Reinnervation wurde jedoch auch in Langzeitstudien bis zu fünfzehn Jahre nach Herztransplantation nicht beobachtet (23;89;113;240).

Wie für Herztransplantationen konnte das Auftreten einer Reinnervation auch für die kardiale autonome diabetische Neuropathie unter Verbesserung der Stoffwechseleinstellung gezeigt werden (118;243) und nach kardiochirurgisch induzierter Denervation (244;245). I-123-MIBG scheint auch hier tendenziell mit zunehmendem postoperativen Abstand nach kardiochirurgisch induzierter Denervation vermehrt gespeichert zu werden (246).

Die Frage besteht, ob es auch nach ischämischer Denervation zu einer sympathischen Reinnervation kommen kann. Die publizierten Daten dazu sind uneinheitlich. Zwar konnte bei Hunden im Infarktbezirk selbst sechs Wochen nach Myokardinfarkt keine Reinnervation festgestellt werden, jedoch zeigte sich in der Infarktumgebung eine partielle Erholung der sympathischen Aktivität (202). In Rattenherzen fanden sich vier Wochen nach Myokardinfarkt vor allem in der Infarkttrandzone adrenerge Fasern (203). Am Tiermodell existiert demnach eine relativ rasch eintretende Reinnervation nach Myokardinfarkt, welche initial in der Infarktumgebung beginnt. Im Gegensatz dazu ergaben sich in den Arbeiten von McGhie et al. (43) und Podio et al. (247) in menschlichen Herzen keine szintigraphischen Hinweise auf eine relevante sympathische Reinnervation bis zu 30 Monate nach Myokardinfarkt.

Hartikainen et al. (217) beschrieben ebenfalls eine fehlende Reinnervation im Infarktgebiet bis zu einem Jahr nach Myokardinfarkt, in der periinfarziellen Randzone zeigte sich jedoch, wie aus den tierexperimentellen Daten bekannt, eine Erholung der I-123-MIBG-Speicherung, welche eine teilweise Reinnervation in der Infarktumgebung suggeriert. In einer weiteren Einzelfallstudie (248) konnte innerhalb eines Jahres nach Myokardinfarkt mit erfolgreicher Reperfusionstherapie eine Reinnervation nicht nur in der Infarktumgebung, sondern auch im Infarktgebiet selbst gezeigt werden. Des weiteren deuten die Ergebnisse von Gürtner et al. (205) auf eine mögliche Reinnervation bei ischämischer

Herzerkrankung hin, die in Abhängigkeit vom verbliebenen Reststenosegrad nach PTCA einen Anstieg des I-123-MIBG-Uptake zeigen.

Die Frage einer Reinnervation bei ischämischer Herzerkrankung kann anhand der vorliegenden Studienlage derzeit nicht abschließend beurteilt werden. Falls eine Reinnervation nach Ischämie auftritt, so scheint diese nicht obligat zu sein, wie persistierende I-123-MIBG-Defekte bei Patienten drei bis 166 Monate nach Infarkt zeigten (50). Dies wurde auch in den 90er Jahren wiederholt bestätigt (109;110).

Der Zeitraum zwischen Operation und Nachuntersuchung war mit durchschnittlich 57,5 Tagen in dieser Studie relativ kurz. Die Ergebnisse der zuvor genannten Untersuchungen verdeutlichen, dass das Auftreten einer sympathischen Reinnervation nach Ischämie sehr variabel ist und in humanen Herzen wahrscheinlich erst nach einer längeren Zeitspanne erfolgt. Zwar könnte der bei zwei Patienten gesteigerte postoperative I-123-MIBG-Uptake möglicherweise als Hinweis auf eine frühe Reinnervation in den Randzonen gewertet werden, aufgrund der momentanen Datenlage ist eine frühe Reinnervation in menschlichen Herzen aber eher ungewöhnlich. Viel wahrscheinlicher ist eine Normalisierung der regionalen sympathischen Aktivität, welche präoperativ im Rahmen der gestörten Myokardperfusion mutmaßlich gesteigert war. Somit entspricht der postoperativ höhere I-123-MIBG-Uptake eventuell einer im Vergleich zur präoperativen Situation reduzierten (normalisierten) sympathischen Stimulation - mit vermindertem I-123-MIBG-Washout und höherer Speicherung 4 h p.i..

Zwei der vier postoperativ untersuchten Patienten zeigten einen Abfall der I-123-MIBG-Speicherung. Dies lässt sich als Folge einer operativen Schädigung der kardialen sympathischen Innervation im Rahmen der Bypasschirurgie interpretieren. Dabei ist vermutlich eine intraoperative Verletzung der gefäßbegleitenden Nervenfasern mit nachfolgender Denervation, wie sie auch bei anderen kardiochirurgischen Interventionen wie Herztransplantation (32;109;223;241) und Korrektur einer Transposition der großen Gefäße (244) zu beobachten ist, als ursächlich anzunehmen. Hier ist eine später einsetzende Reinnervation möglich.