

2 Methodik

2.1 Studienprotokoll

In die vorliegende Studie wurden 15 Patienten eingeschlossen, davon 11 im Universitätsklinikum Benjamin Franklin (UKBF) der Freien Universität Berlin und 4 Patienten in der Franz-Volhard-Klinik, Standort Campus Berlin-Buch des Universitätsklinikums Charité der Humboldt-Universität zu Berlin.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Freien Universität genehmigt. Die Patienten willigten schriftlich in die Teilnahme an den Untersuchungen ein.

Patienten, die sich einer Linksherzkatheterisierung zur Laevokardiographie und Koronarangiographie unterzogen, konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn sie folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- eine koronarangiographisch gesicherte stabile Eingefäßerkrankung (≥ 70 %ige Stenose) und
- regionale Wandbewegungsstörung in mindestens einem stenoseabhängigen Myokardsegment,
- geplante perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), ggf. mit Stent-Implantation.

Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie waren:

- Implantation eines Schrittmachers in der Vorgeschichte (da dadurch die magnetokardiographische Messung beeinflusst werden würde),
- eine koronare Mehrgefäßerkrankung (damit die pathoanatomischen Bedingungen möglichst überschaubar blieben) und
- Alter < 18 oder > 75 Jahre.

Die Patienten durchliefen folgende Untersuchungen:

- eine Ruhe-Echokardiographie zur Ermittlung der regionalen Kontraktilität,
- eine Thallium-201-Myokardszintigraphie in SPECT-Technik unter Dipyridamol, Adenosin oder fahrradergometrischer Belastung zur Charakterisierung der myokardialen Perfusion sowie der Membranintegrität,
- eine Fluor-18-Desoxyglucose-PET zur Beurteilung der myokardialen Glucoseutilisation und
- eine magnetokardiographische Messung in Ruhe.

Nach diesen Untersuchungen erfolgte eine Revaskularisation des betroffenen Koronargefäßes mit einer perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA), ggf. mit Stentimplantation.

Die Nachuntersuchung der Patienten fand im Median nach 7 Monaten (zwischen 3,5 und 9,5 Monaten) statt (Tab. 2).

In diesem Rahmen waren folgende Untersuchungen vorgesehen:

- Linksherzkatheterisierung zur Koronarangiographie und Laevokardiographie sowie
- Ruhe-Echokardiographie.

2.2 Patientencharakterisierung

13/15 Patienten wiesen eine signifikante Ramus-interventricularis-anterior-(RIVA-) Stenose und jeweils ein Patient eine signifikante Stenose in der rechten Koronararterie (RCA, Patient 8) bzw. im Ramus circumflexus (RCX, Patient 10) auf. Anamnestisch konnte bei 9 Patienten (Pat. Nr.1-2, 4-7 und 12-14) ein Vorderwandinfarkt eruiert werden, und jeweils ein Patient hatte einen Hinterwand- (Pat. Nr. 8) bzw. einen Posterolateralwandinfarkt (Pat. Nr. 10) erlitten, wobei die Infarkte sich im Zeitraum zwischen 8 Jahren und 5 Tagen vor Aufnahme in die Studie ereigneten (Tab. 4). Das mediane Alter der Studienteilnehmer betrug 59 Jahre (zwischen 36 und 75 Jahren), 9 von ihnen waren männlich.

2.2.1 Medikation der Studienteilnehmer

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, waren die Patienten Nr.1 - 14 auf β -Blocker eingestellt; Patient Nr. 2 wurde insbesondere mit Sotalol therapiert. 13 Studienteilnehmer nahmen einen ACE-Hemmer ein, 8 ein Diuretikum und 12 Patienten NO-Donatoren. 5 Patienten waren digitalisiert. Aufgrund einer Hyperthyreose war bei Patient Nr. 5 die Applikation von Thiamazol erforderlich. Patientin Nr. 4 hatte einen nicht insulinpflichtigen Diabetes mellitus, der mit Glibenclamid behandelt wurde und Patient Nr.15 war insulinpflichtiger Diabetiker.

Tab. 2: Patientencharakterisierung - Alter, Geschlecht, Nachbeobachtungszeit und Medikation der Studienteilnehmer

Pat. Nr.	A [J]	Ges.	Medikation					Nachbeob. [Mon.]	Bemerkungen
			β -Bl.	ACE-H.	Diur.	H-Gly.	NO-Don.		
1	53	m	+	+	+	+	+	7	
2	59	w	+	+	+	+	+	3,5	ICD, Brachytherapie, Sotalol
3	75	m	+	+	-	-	-	9,5	
4	59	w	+	+	+	-	+	8	Glibenclamid
5	65	w	+	-	-	+	+	8	Thiamazol
6	58	m	+	+	-	-	-	7	
7	61	m	+	+	+	+	+	-	
8	44	m	+	+	-	-	+	9,5	
9	58	w	+	-	-	-	+	3,5	
10	36	m	+	+	+	-	+	6	
11	55	w	+	+	+	-	+	7	
12	48	m	+	+	+	+	+	6	Brachytherapie
13	63	m	+	+	+	-	+	9	
14	71	w	+	+	-	-	-	7	
15	63	m	-	+	-	-	+	9,5	Insulin

A [J] = Alter bei Aufnahme in die Studie in Jahren, **ACE-H.** = Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmer/Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist, **β -Bl.** = β -Blocker, **Diur.** = Diuretika, **Ges.** = Geschlecht, **H-Gly.** = Herzglykoside, **ICD** = implantierbarer Cardioverter/Defibrillator, **m** = männlich, **Nachbeob. [Mon.]** = Nachbeobachtung in Monaten, **NO-Don.** = Stickoxid-Donator, **Pat. Nr.** = Patientennummer, **w** = weiblich, **+** = vorhanden, **-** = nicht vorhanden

2.2.2 Koronare Risikofaktoren der Studienteilnehmer

An koronaren Risikofaktoren lag bei 12/15 Patienten ein Nikotinkonsum vor. 13 Patienten zeigten eine Hyperlipoproteinämie. 2 Studienteilnehmer waren wie bereits erwähnt an einem Diabetes mellitus erkrankt. Bei 8 Patienten wurde ein arterieller Hypertonus festgestellt (Tab. 3).

Tab. 3: Patientencharakterisierung - koronare Risikofaktoren

Pat. Nr.	Koronare Risikofaktoren			
	arterielle Hypertonie	Diabetes mellitus	Hyperlipoproteinämie	Nikotinkonsum
1	-	-	+	+
2	+	-	+	+
3	+	-	+	-
4	+	+*	+	+
5	+	-	-	+
6	-	-	+	+
7	-	-	+	+
8	-	-	+	+
9	+	-	+	-
10	-	-	+	+
11	+	-	+	+
12	-	-	+	+
13	-	-	+	+
14	+	-	+	-
15	+	+**	-	+

* nicht insulinpflichtiger Diabetes mellitus, ** insulinpflichtiger Diabetes mellitus, + = vorhanden, - = nicht vorhanden, **Pat. Nr.** = Patientennummer

2.2.3 Elektrokardiographische Befunde der Studienteilnehmer in den Standardableitungen

Die beiden Patienten mit dem Hinterwand- bzw. Posterolateralwandinfarkt in der Anamnese hatten in den EKG-Ableitungen II, III und aVF eine pathologische Q-Zacke, die auch bei einem Patienten ohne klinisch nachgewiesenem Hinterwandinfarkt ersichtlich war. Ein R-Verlust war bei 12, eine ST-Streckenhebung bei 7 Patienten und eine terminal negative T-Welle bei 10 Studienteilnehmern zu sehen. Ein kompletter Rechtsschenkelblock lag im Elektrokardiogramm von Patientin Nr. 2 vor. Studienteilnehmer Nr. 3 wies einen inkompletten Rechtsschenkelblock auf (Tab. 4).

Tab.4: Patientencharakterisierung - elektrokardiographische Befunde bei Aufnahme in die Studie

Pat. Nr.	Gefäß	MI	Elektrokardiographie						
			Rhythmus	pathologische Q-Zacke	R-Verlust	ST-Strecken-Hebung	T-Welle		Schenkelblock
							terminal neg.	präterminal neg.	
1	RIVA	VWI 93/94	SR	-	V1-V3	V1-V3	I,aVL,V3-V5	-	-
2	RIVA	VWI 91	SR,AV-Block I°	I,aVL	V1-V5	V1-V5	I,aVL	V1-V4	komp. RSB
3	RIVA	-	SR	-	-	-	-	-	inkomp. RSB
4	RIVA	VWI 10/99	SR	-	V1-V4	V1-V5	I,II,aVF,V3-V6	-	-
5	RIVA	VWI 1/98	SR	-	V1-V4	V1-V4	V5	I,II,III,aVF,V6	-
6	RIVA	VWI 5/99	SR	II,III,aVF	V1-V3	V1-V3	V1-V4	-	-
7	RIVA	VWI 3/99	SR	-	V1-V3	V1-V4	V1-V4	I,aVL,V5,V6	-
8	RCA	HWI 9/99	SR	II,III,aVF	-	-	II,aVF	-	-
9	RIVA	-	SR	-	V1-V3	-	biphasisches T in V2		-
10	RCX	PLI 8/98	SR*	II,III,aVF,V6	V1-V3	-	-	-	-
11	RIVA	-	SR	-	-	-	V2-V5	-	-
12	RIVA	VWI 12/99	SR*	-	V1-V5	V1-V5	V2-V4	-	-
13	RIVA	VWI 12/99	SR	-	V1-V3	-	-	-	-
14	RIVA	VWI 8/00	SR	-	V1-V4	-	V1-V6,I,II,aVL,aVF	-	-
15	RIVA	-	SR	-	V1-V3	-	-	-	-

AV-Block = Atrioventrikularblock, **HWI** = Hinterwandinfarkt, **inkomp.** = inkomplett, **komp.** = komplett, **MI** = Myokardinfarkt, **Pat. Nr.** = Patientennummer, **PLI** = Posterolateralinfarkt, **RCA** = rechte Koronararterie, **RCX** = Ramus circumflexus, **RIVA** = Ramus interventricularis anterior, **RSB** = Rechtsschenkelblock, **SR** = Sinusrhythmus, **VWI** = Vorderwandinfarkt, * = SI, SII, SIII-Typ, - = nicht vorhanden

2.3 Linksherzkatheteruntersuchung

2.3.1 Durchführung der Koronarangiographie und der Laevokardiographie

In Judkins-Technik wurde nach Punktion der Arteria femoralis (nach Seldinger) eine Koronarangiographie in den Standard-Projektionen und eine biplane Laevokardiographie in den RAO-30°- (RAO = *right anterior oblique*) und LAO-60°- (LAO = *left anterior oblique*) Projektionen durchgeführt (Angiographieanlage Integris BH 5000, Philips, Einthoven, Niederlande).⁷⁴ Die Befunddokumentation erfolgte digital auf CD-ROM im DICOM3-Format.

Im Anschluss an die verschiedenen weiteren oben genannten Untersuchungen wurde eine PTCA des betroffenen Koronargefäßes durchgeführt. Nach Ballondilatation der Stenose

erfolgte bei 10/14 (71 %) Patienten eine Stentimplantation. 9/15 (60 %) Patienten hatten sich bereits mindestens einer Koronarangiographie in der Vorgeschichte unterzogen.

2.3.2 Auswertung der Koronarangiographie und der Laevokardiographie

Anhand des koronarangiographischen Befundes wurden

- das stenosierte Gefäßsegment entsprechend der Klassifikation der *American Heart Association*⁷⁵ festgehalten,
- der Stenosegrad visuell bestimmt und
- die von der jeweiligen Koronarläsion betroffenen linksventrikulären Myokardsegmente identifiziert und nach dem 16-Segment-Modell der *American Society of Echocardiography*⁷⁶ klassifiziert.

In diesen betroffenen Segmenten wurden danach die Befunde der Echokardiographie, SPECT und PET verglichen.

Anhand der biplanaren Laevokardiographie wurde

1. die regionale Wandbewegung des linken Ventrikels im Hinblick auf die Aufnahmekriterien beurteilt und
2. die globale linksventrikuläre Auswurffraktion (Ejektionsfraktion, EF) anhand automatischer enddiastolischer und endsystolischer Konturfundung über das enddiastolische Volumen (EDV) und das endsystolische Volumen (ESV) nach der Flächen-Längen-Methode⁷⁷ folgendermaßen berechnet:

$$EF = \frac{EDV - ESV}{EDV} \times 100 \% \quad .^{78}$$

Die semiquantitative Beurteilung der regionalen linksventrikulären Kontraktilität in den von der Koronarstenose betroffenen Myokardsegmenten erfolgte in den nachfolgenden 4 Stufen:

- (0) = Dyskinesie – paradoxe systolische Bewegung des Segments,
- (1) = Akinesie – Verlust der Einwärtsbewegung,
- (2) = Hypokinesie – verminderte Einwärtsbewegung und
- (3) = Normokinesie – normale Kontraktilität.

Die Beurteilung der linksventrikulären systolischen Gesamtfunktion wurde auch visuell erfasst und folgendermaßen abgestuft:

- (0) = hochgradig eingeschränkt,
- (1) = mittelgradig eingeschränkt,
- (2) = gering eingeschränkt und
- (3) = nicht eingeschränkt (= normale Funktion).

Der Blutfluss in den Koronarien wurde nach der Gradation der *Thrombolysis-In-Myocardial-Infarction*-Studie (TIMI) wie folgt klassifiziert:⁷⁹

- TIMI 0 - kein Fluss nach dem stenotischen Gefäßabschnitt,
- TIMI 1 - geringe inkomplette poststenotische Kontrastmittelanreicherung, das Gefäß stellt sich nicht mehr vollständig dar
- TIMI 2 - Gefäßfluss verzögert, aber das Gefäß stellt sich noch vollständig dar, bzw.
- TIMI 3 - normaler diastolischer Fluss im Gefäß, wobei das Kontrastmittel bis in die Peripherie hinein sichtbar wird.

Zur Erfassung des Kollateralisierungsgrades dienen die folgenden 3 Stufen:

- gering (+),
- mittel (++) und
- ausgeprägt (+++).

2.4 Ruhe-Echokardiographie

2.4.1 Durchführung der Ruhe-Echokardiographie

Die Patienten wurden in Linksseitenlage mit einem 2,5-MHz-Schallkopf in Ruhe mit einem Echokardiographiegerät untersucht (System FiVe, Ving Med Sound, Horten, Norwegen). Die echokardiographischen Standardebenen (parasternale lange Achse, parasternale kurze Achse, apikaler Vierkammerblick und apikaler Zweikammerblick) wurden eingestellt, digital registriert und in Cine-Loop-Technik magnetooptisch gespeichert.

2.4.2 Auswertung der Ruhe-Echokardiographie

Zur Auswertung wurde eine semiquantitative Analyse der Kontraktilität einzelner Wandregionen wiederum nach dem 16-Segment-Modell der *American Society of Echocardiography*⁷⁶ vorgenommen (Abb. 2).

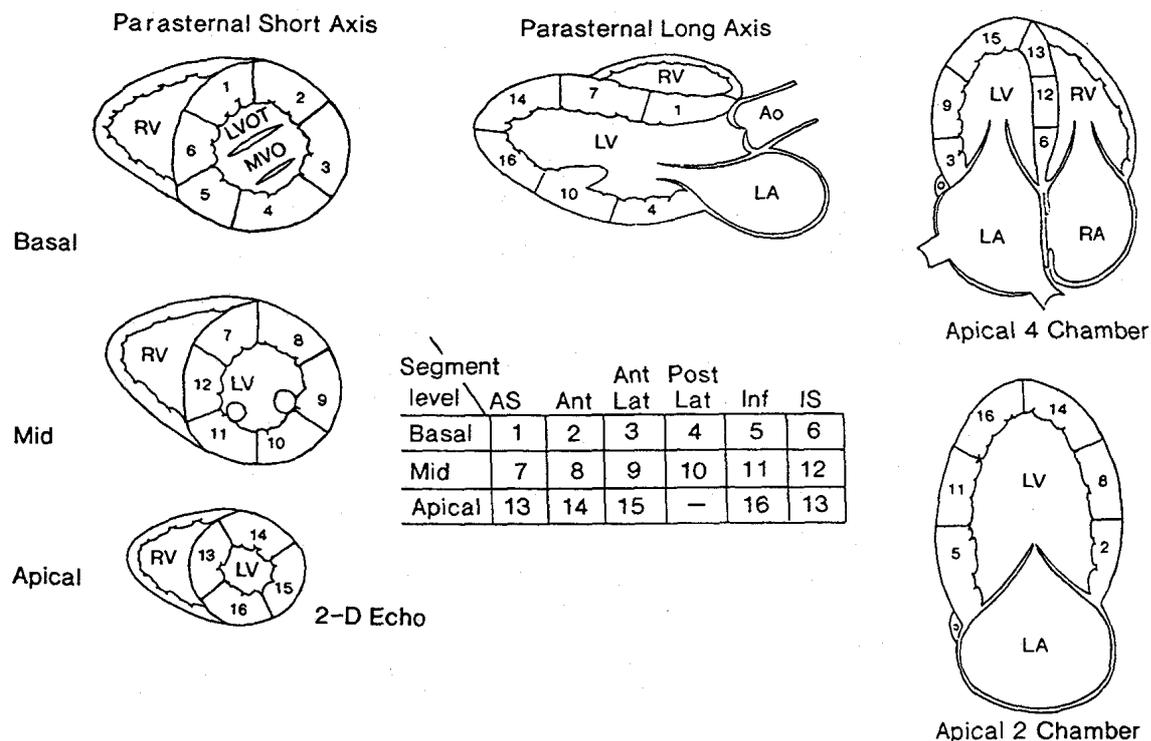


Abb. 2: Schematische Darstellung der Klassifikation linksventrikulärer Myokardsegmente nach dem 16-Segment-Modell der *American Society of Echocardiography* (nach Schiller et al.⁷⁶ aus Oh et al.⁸⁰)

Anhand der regionalen systolischen Einwärtsbewegung und Wanddickenzunahme konnte die regionale Kontraktilität wie folgt abgestuft werden:

- (0) = Dyskinesie,
- (1) = Akinesie,
- (2) = Hypokinesie und
- (3) = Normokinesie.

2.5 Thallium-201-Szintigraphie

2.5.1 Durchführung der TI-201-Szintigraphie

Am Tag vor der Untersuchung sollten alle Patienten, die eine Dipyridamol-Stress-Szintigraphie erhielten, auf Getränke wie Kaffee, Tee und Cola verzichten, da diese Methylxanthinderivate enthalten, die die Wirkung des Dipyridamols antagonisieren können. Alle Patienten wurden aufgefordert, am Untersuchungstag auf die Einnahme flüssiger und fester Nahrung zu verzichten.

Es erfolgte eine Belastung entweder mithilfe einer Infusion von Dipyridamol über 4 min in einer Dosis von 0,84 mg/kgKG (Pat. 1-2, 4-5, 7, 10-15) bzw. von Adenosin über 6 min in einer Dosis von 140 µg/kgKG (Pat. 3) oder durch Fahrradergometrie (Pat. 6, 8-9). Letztgenannte wurde im Liegen durchgeführt, wobei die Belastung mit 25 - 50 W begann und dann alle 2 min um 25 W bis zum Erreichen von 85 % der altersabhängigen maximalen Herzfrequenz oder bis zum Auftreten von Abbruchkriterien gesteigert wurde.⁸¹ Ca. 2 min vor Belastungsende erfolgte eine Thallium-201-Chlorid-Injektion (80 MBq). Unmittelbar nach der Belastung wurden mit einer SPECT-Kamera mit 72 Photomultipliern (Sopha DSX bzw. Sopha DS7 Einkopfszintillationskamera, Sopha Medical Vision) über 180° in 32 Winkelschritten von LAO-140° bis RAO-40° Daten akquiriert. Die Aufnahmen erfolgten unter Verwendung von 3 Energiefenstern bei 70 keV ($\pm 25\%$), 135 keV ($\pm 15\%$) und 167 keV ($\pm 25\%$) in eine Matrix von 64 x 64 Pixeln. Für jede Aufnahmeprojektion wurden 50.000 Counts (registrierte Zerfallsereignisse) benötigt, was ungefähr einer Aufnahmedauer von jeweils 35 s, insgesamt etwa 20 min entsprach. Danach erhielten die Patienten eine kleine Mahlzeit. Nach 3 - 4 h erfolgte eine Reinjektion von 40 MBq TI-201 in Ruhe und nach weiteren 20 - 60 min eine erneute Datenakquisition.

2.5.2 Auswertung der TI-201-Szintigraphie

Die Daten wurden mit einem Wiener- bzw. Hanning-Han-Filter bearbeitet, reanguliert und gezoomt. Nach Rückprojektion wurden jeweils 8 herzachsenorientierte Schnittbilder in der horizontalen und vertikalen langen Achse und in der kurzen Achse rekonstruiert und auf Röntgenfilm dokumentiert. Anhand der Stress- und Reinjektionsaufnahmen erfolgte daraufhin

eine semiquantitative Einstufung der regionalen myokardialen Aktivitätsbelegung wiederum nach dem 16-Segment-Modell der *American Society of Echocardiography*⁷⁶ in folgende 4 Grade:

- (0) = keine Aktivitätsbelegung,
- (1) = deutlich reduzierte Aktivitätsbelegung,
- (2) = gering reduzierte Aktivitätsbelegung und
- (3) = normale Aktivitätsbelegung.

2.6 Positronen-Emissions-Tomographie

2.6.1 Durchführung der Positronen-Emissions-Tomographie

Nach Bestimmung des Nüchternblutglucosewertes erhielten die Patienten einen Insulin-Glucose-Clamp. Dazu wurde die erforderliche Insulinmenge (Nicht-Diabetiker: 0,06 U/kgKG/h und Diabetiker: 0,1 U/kgKG/h) mit 50 ml 0,95 %iger NaCl-Lösung in einen Perfusor aufgezogen und in eine periphere Vene injiziert. Im weiteren Verlauf der Untersuchung wurden die Blutglucosewerte in 10-minütigen Abständen gemessen. Nach Stabilisierung des Blutglucosespiegels mittels Insulin-Glucose-Clamp für ca. 60 min erfolgte eine Transmissionsmessung mit Germanium-68 und danach eine intravenöse Applikation von 240 - 370 MBq F-18-FDG. Nach weiteren 45 min wurde mit der Datenakquisition mit einem Scanner begonnen (ECAT EXACT 47, Siemens, Erlangen). Dieser ist mit insgesamt 144 Detektoren in Koinzidenzschaltung bestückt, die in 3 Ringen angeordnet und mit 9216 Wismut-Germaniumoxid- (BGO-) Kristallen versehen sind. Die Daten wurden über einen Analog-Digital-Wandler (Siemens 503 USV 021) auf einem Rechner abgelegt. Nach Beendigung der Messung wurde die Insulinzufuhr gestoppt und der Blutglucosespiegel noch für weitere 30 - 45 min kontrolliert.

2.6.2 Auswertung der Positronen-Emissions-Tomographie

Zur Auswertung wurden die PET-Daten mit einer Software (ECAT Version 7.2, Siemens) bearbeitet und nach Schwächungskorrektur in jeweils 16 - 20 Schnittbilder in der vertikalen und horizontalen langen Achse und in der kurzen Achse des Herzens rekonstruiert. In der

kurzen Achse des linken Ventrikels wurden dann mittels Cursor in einem apexnahen Schnitt 4 Regionen (*regions of interest* = ROIs), in einem Schnitt durch die Ventrikelmitte 6 ROIs und in einem basisnahen Schnitt 6 ROIs eingezeichnet, wiederum entsprechend dem 16-Segment-Modell der *American Society of Echocardiography*.⁷⁶ In diesen 16 eingezeichneten ROIs wurde mithilfe der ECAT-Software die mittlere Impulsrate/Fläche einer jeden Region ermittelt und auf das individuelle Maximum normiert prozentual wiedergegeben. Regionen mit einer F-18-FDG-Aktivität < 50 % des individuellen Maximums der mittleren Impulsrate/Fläche wurden als devitales Myokard angesehen, Areale mit Aktivitätswerten von ≥ 50 % als vitales Myokard eingeordnet.^{82, 83}

Anhand der Anzahl der linksventrikulären vernarbten Myokardsegmente, ausgehend von dem 16-Segment-Modell der *American Society of Echocardiography*,⁷⁶ erfolgte die Zuordnung der Patienten in 3 Vitalitätsgruppen:

- Gruppe A: **Vital**
keine Myokardnarbe in einem linksventrikulären Wandsegment
- Gruppe B: **Intermediär**
Myokardnarbe in 1 - 3 linksventrikulären Wandsegmenten
- Gruppe C: **Narbe**
Myokardnarbe in mindestens 4 linksventrikulären Wandsegmenten

2.7 Bestimmung der regionalen myokardialen Vitalität

Die Kombination der regionalen Befunde aller Untersuchungen entsprechend einem Multiple-Input-Single-Output- (MISO-) Algorithmus⁸⁴ ermöglichte eine exakte Klassifizierung aller Myokardsegmente. Dabei wurden 5 myokardiale Zustandsformen unterschieden (Abb. 3):

Ein linksventrikuläres Myokardsegment wurde als **normales Myokard** klassifiziert, wenn:

- der myokardiale Energiestoffwechsel eine FDG-Akkumulation ≥ 50 % zeigte,
- die Kontraktilität normokinetisch (Kontraktilität = 3) war sowie
- die Thallium-201-Akkumulation maximal eine gering reduzierte Aktivitätsbelegung (Tl-201 ≥ 2) aufwies und sich die Thallium-201-Belegung zwischen Stress- und Reinjektionsmessung nicht verschlechterte (Δ Tl-201 ≤ 0).

Ischämisch waren Segmente mit:

- einer FDG-Akkumulation $\geq 50\%$,
- einer normokinetischen Kontraktilität (Kontraktilität = 3) und
- einer eingeschränkten Perfusion, d.h. deren Thallium-201-Akkumulation deutlich reduziert war oder gar fehlte (Tl-201 < 2) bzw. deren Thallium-201-Aktivität sich zwischen Stress- und Reinjektionsmessung verschlechterte (Δ Tl-201 > 0).

Als ***stunned myocardium*** wurde Myokard in Segmenten mit folgenden Eigenschaften klassifiziert:

- FDG-Akkumulation $\geq 50\%$,
- maximale Thallium-201-Akkumulation = 3 bzw. Besserung der Thallium-201-Belegung zwischen Stress- und Reinjektionsmessung (Δ Tl-201 > 0)
- prolongierte Dysfunktion (Kontraktilität < 3)

Als ***hibernating myocardium*** wurde Myokard bezeichnet, mit:

- FDG-Akkumulation $\geq 50\%$,
- eingeschränkter Perfusion, d.h. maximale Thallium-201-Akkumulation < 3, sowie deren Thallium-201-Belegung zwischen Stress- und Reinjektionsmessung unverändert war oder sich verschlechterte (Δ Tl-201 ≤ 0) und
- reduzierter Kontraktilität (Kontraktilität < 3)

Als **Myokardnarbe** wurden solche linksventrikulären Myokardsegmente angesehen, deren FDG-Akkumulation < 50 % betrug.

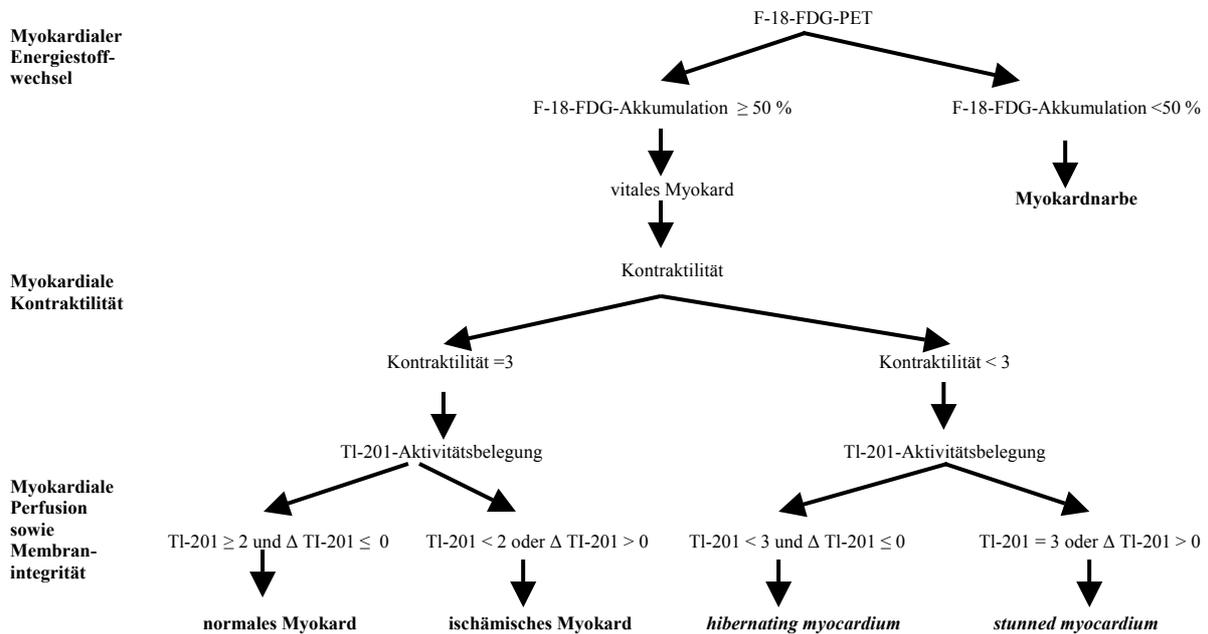


Abb. 3: Algorithmus zur Charakterisierung myokardialen Gewebes

2.8 Magnetokardiographie

2.8.1 Magnetisch abgeschirmter Raum im PTB-Biosignal-Laboratorium im Universitätsklinikum Benjamin Franklin

Die magnetokardiographischen Messungen wurden im magnetisch abgeschirmten Raum im PTB-Biosignal-Laboratorium im Universitätsklinikum Benjamin Franklin in Berlin durchgeführt.

Diese Messkammer besteht aus 2 Schalen nichtmagnetischen Mumetalls (einer Legierung aus Eisen und Nickel) und einem inneren Leitfähigkeitsschirm aus Aluminium (Vakuumschmelze Type AK 3b, Hanau). Die Abschirmeigenschaften der Schutzhülle sind frequenzabhängig. So ist der Abschirmfaktor bei einer Frequenz von 2 Hz größer als 1000.⁸⁵

Im Inneren dieses Raumes befinden sich:

- ein Dewar (Siemens-Krenikon), der das 83-SQUID-MKG-System der PTB enthält,
- eine nichtmagnetische Handkurbel zur Positionierung des Systems,
- eine Patientenliege und
- eine nichtmagnetische Vorrichtung zur gesteuerten mechanischen Bewegung der Patientenliege während einer Messung, um so langsam veränderliche Magnetfelder besser zu erfassen.

2.8.2 Das 83-SQUID-MKG-System der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt

Das bei der Erregung des Herzens entstehende Magnetfeld wurde mit dem 49-Kanal-Niedrig-Temperatur-supraleitenden (*low-temperature superconducting* = LTS) Gradiometer-System der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB), das mit 83 hoch sensitiven SQUIDs ausgestattet ist, gemessen. Dieses MKG-System besteht aus 7 Modulen zu je 11 SQUIDs und weiteren 6 einzelnen SQUIDs, die sich alle in einem Dewar befinden. Für die Messungen befanden sich 49 SQUIDs in der vertikalen Messebene (7 Module mit jeweils 7 der 11 SQUIDs), die anderen dienten als Referenz.⁸⁵ So wurde die z-Komponente des sich zeitlich ändernden Magnetfeldes berührungsfrei über dem Thorax aufgenommen (z-Achse = sagittale Achse). Abb. 4 zeigt die Position der SQUID-Sensoren während einer MKG-Aufnahme. Die SQUID-Elemente befanden sich alle in einem 48-l-Kapazitätsgefäß, das mit flüssigem Helium zur Kühlung gefüllt war. Das System besitzt einen weißen Rauschwert von $< 2,5$ fT/Hz^{1/2} bei 1 kHz.

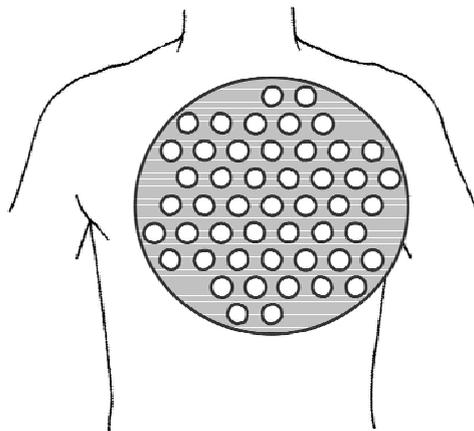


Abb. 4: Positionen der SQUID-Sensoren während einer MKG-Aufnahme ²⁶

2.8.3 Patientenvorbereitung zur Magnetokardiographie

Um Störeinflüsse zu vermindern, legten die Patienten vor den magnetokardiographischen Messungen alle magnetischen Gegenstände ab. Unter Verwendung von Kontaktgel wurden 10 mit Gold überzogene Elektroden für die EKG-Standardableitungen am liegenden Patienten positioniert, damit so während der magnetischen Messung die Patienten kardiologisch überwacht werden konnten. Die Messungen fanden in Rückenlage statt. Die Patienten sollten sich während der Untersuchung möglichst nicht bewegen.

2.8.4 Durchführung der Magnetokardiographie

Um auch geringfügige magnetische Verunreinigungen zu vermeiden, wurde das Gerät zur EKG-Überwachung außerhalb der magnetisch abgeschirmten Kammer positioniert und über lange Leitungen durch Wanddurchführungen mit dem Patienten in der Kabine verbunden. Das Dewargefäß, in dem sich die SQUID-Sensoren befanden, wurde kontaktlos 3 - 4 cm über dem Thorax des liegenden Patienten positioniert. Der Untersuchungstisch, auf dem der Patient lag, wurde dann so verschoben, dass sich das Dewarende jeweils in der nachfolgend angegebenen Position über dem Thorax des Patienten befand (Tab. 5). Es erfolgte eine Ruhemessung in Position 2, 3, 4 und 5 für jeweils 30 s und anschließend für 500 s in Position 1.

Tab. 5: Messpositionen bei der MKG-Messung

Messposition	Zeit [s]	Dewarposition
Position 1	500 s	In der Medianlinie 33,5 cm unterhalb des Jugulums des Patienten
Position 2	30 s	Im Vergleich zu Position 1- Verschiebung um 2,5 cm nach kaudal und um 7,5 cm in Richtung linke Medioclavicularlinie
Position 3	30 s	Im Vergleich zu Position 2 - Verschiebung um 2,5 cm nach kaudal und um 13,5 cm in Richtung rechte Medioclavicularlinie
Position 4	30 s	Im Vergleich zu Position 3 - Verschiebung um 13 cm nach kranial und um 4,5 cm in Richtung rechte Parasternallinie
Position 5	30 s	Im Vergleich zu Position 4 - Verschiebung um 2,5 cm nach kaudal und um 7,5 cm in Richtung linke Medioclavicularlinie

Die biomagnetischen Signale wurden mit einer Bandbreite von 250 Hz digitalisiert (Lay-DAQ/Cardio-49-System), wobei die Abtastrate (*sampling rate*) bei 1 kHz lag und die Quantisierung auf einer Wortlänge von 15 bit basierte.

2.8.5 Auswertung der Magnetokardiographie

Bei der Auswertung der magnetokardiographischen Daten wurde in folgenden Schritten vorgegangen:

1. Zunächst wurden die gemittelten Daten aller Kanäle unter Verwendung eines FIR- (*finite impulse response*) Hochpass-Filters (unterer Grenzwert 0,33 Hz) digital gefiltert.
2. In einem zweiten Schritt wurden eine Nulllinienkorrektur und die Bestimmung der R-Zacken-Position sowie des Beginns des QRS-Komplexes vollautomatisch vorgenommen.⁸⁶ Um ein möglichst störungsfreies hochaufgelöstes Magnetokardiogramm zu erhalten, erfolgte eine Mittelung mehrerer einander ähnlicher Schläge zur Erzeugung eines repräsentativen Einzelschlages für jeden der 49 MKG-Messkanäle.
3. Im Anschluss daran erfolgte dann die automatische Berechnung einer Vielzahl von Parametern aus der Minimalwert-, Summations- und Maximalwertkurve (aus allen 49 Kanälen). So wurden z. B. für die T-Welle folgende Kenngrößen ermittelt:
 - Beginn der T-Welle,
 - Zeitpunkt des T-Wellen-Maximums in der Maximal- und Summenkurve sowie des T-Wellen-Minimums in der Minimalwertkurve,
 - Ende der T-Welle in der Maximal- bzw. Minimalwertkurve,
 - Maximalamplitude der T-Welle in der Maximalwert- bzw. Summenkurve,
 - Minimalamplitude der T-Welle in der Minimalwertkurve,
 - Zeitintervall vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Maximum der T-Welle in der Summenkurve bzw. bis zum Ende der T-Welle in der Minimalwertkurve sowie vom Maximum der T-Welle in der Summenkurve bis zum Maximum der U-Welle,
 - Breite der T-Welle in der Summenkurve bei der Hälfte der Maximalamplitude der T-Welle in der Summenkurve,

- Integrale von QRS, QT-max, QT-offset, QU-offset, ST-max, ST-offset, T-offUoff,
- Amplitudenverhältnisse vom Hauptmaximum der R-Zacke der Summenkurve, vom Minimum der T-Welle in der Minimalwertkurve, vom Maximum der U-Welle in der Summenkurve und von der globalen ST-Strecken-Verschiebung (= Differenz der Amplituden der Maximal- und der Minimalwertkurven zum Zeitpunkt x_{ST}) jeweils zum Maximum der T-Welle in der Summenkurve.

Analog erfolgte die Ermittlung ähnlicher Kenngrößen auch für den QRS-Komplex, für die P- und die U-Welle.

Die Bestimmung des Beginns (*onset*) und Endes (*offset*) der P-Welle, des QRS-Komplexes und der T- und U-Welle bezog sich auf das zuerst in einem der 49 Kanäle aufgetretene Ereignis. Die Minimal- bzw. Maximalwerte der Amplituden der P-Welle, des QRS-Komplexes und der T- und U-Welle wurden aus den Extremwerten in einem der 49 Kanäle ermittelt.

Die Auflistung der einzelnen magnetokardiographischen Kenngrößen ist in Tab. 6 und die graphische Skizzierung der Kennzahlen 15, 18-23 in Abb. 5 wiedergegeben.

4. Die Darstellung der so gewonnenen Daten erfolgte graphisch in Form von:
 - repräsentativen Einzelschlägen und
 - repräsentativen Einzelschlägen mit Darstellung der maximalen Amplitude aus allen 49 Kanälen, der minimalen Amplitude aus allen 49 Kanälen und mit Darstellung der Summe der Absolutwerte beider Kurven.
5. Es erfolgte die statistische Auswertung der MKG-Daten.

Tab. 6: Tabellarische Auflistung der einzelnen magnetokardiographischen Kennzahlen

1) Pat #	Patientennummer
2) Pat_code	Code des Patienten (dieser taucht aus Gründen der Tabellenformatierung nicht in der 2. Spalte, sondern in der 3. Spalte als nächste Abkürzung auf)
3) (siehe vorherige Bemerkung)	
4) n_files	Zahl der aufgenommenen Datendateien
5) n_file	Nummer der Datei, deren Ergebnisse in dieser Tabelle aufgelistet sind
6) status	Kodierung für Art der Aufnahme 0 = Ruhe-MKG
7) n_beats	Zahl der Schläge in 10 sec
8) n_extasys	Zahl der Extrasystolen in 10 sec
9) remark	frei für weitere mögliche Einträge
10) av_rate	mittlere Pulsrate = Schläge/min
11) P_onset	Beginn P-Welle
12) x_Pmax	Zeitpunkt des P-Wellen-Maximums
13) x_Pmin	Zeitpunkt des P-Wellen-Minimums
14) P_offset	Ende der P-Welle
15) Q_onset	Beginn des QRS-Komplexes
16) x_Rmax	Zeitpunkt des Maximums der R-Zacke in der Maximalwertkurve
17) x_Rmin	Zeitpunkt des Minimums der R-Zacke in der Minimalwertkurve (blaue Kurve)
18) x_Irmax	Zeitpunkt des linken Nebenmaximums in der Summenkurve (schwarze Kurve), falls vorhanden
19) x_Irmin	Zeitpunkt des linken Minimums in der Summenkurve, falls vorhanden
20) x_Rmaxt	Zeitpunkt des Hauptmaximums in der Summenkurve
21) x_rRmin	Zeitpunkt des rechten Minimums in der Summenkurve
22) x_rRmax	Zeitpunkt des rechten Nebenmaximums in der Summenkurve
23) S_offset	Ende des QRS-Komplexes
24) x_ST	Zeitpunkt für den die ST-Streckenverschiebung bestimmt wird (1/3 der Zeitdauer von S_offset und T_max)
25) T_onset	Beginn der T-Welle
26) x_Tmax	Zeitpunkt des Maximums der T-Welle in der Maximalwertkurve
27) x_Tmin	Zeitpunkt des Minimums der T-Welle in der Minimalwertkurve
28) x_Tmaxt	Zeitpunkt des Maximums der T-Welle in der Summenkurve
29) x_Toffsetp	Zeitpunkt des Endes der T-Welle in der Maximalwertkurve
30) x_Toffsetm	Zeitpunkt des Endes der T-Welle in der Minimalwertkurve
31) x_Umax	Zeitpunkt des Maximums der U-Welle

32) U_offset	Ende des Einzelschlags = Länge des Einzelschlags
33) Aref	Mittelwert aller Daten sämtlicher Kanäle des Einzelschlags, Bezugswert für alle nachfolgenden Amplitudenwerte $\sum_{1}^{49} \int_{Q_onset}^{S_offset} a dt$ aref = $\frac{\quad}{n U_offset}$
34) a_Pmax	Maximalamplitude der P-Welle für Maximalwertkurve
35) a_Pmin	Minimalamplitude der P-Welle für Minimalwertkurve
36) a_Rmax	Maximalamplitude der R-Zacke für Maximalwertkurve
37) a_Rmin	Minimalamplitude der R-Zacke für Minimalwertkurve
38) a_IRmax	Amplitude links Nebenmaximum der Summenkurve, falls vorhanden
39) a_IRmin	Amplitude links Minimum der Summenkurve, falls vorhanden
40) a_Rmaxt	Amplitude des Hauptmaximums der R-Zacke der Summenkurve
41) a_rRmin	Amplitude des rechten Minimums der Summenkurve, falls vorhanden
42) a_rRmax	Amplitude des rechten Nebenmaximums der Summenkurve, falls vorhanden
43) a_ST	globale ST-Strecken-Verschiebung = Differenz der Amplituden der Maximal- und der Minimalwertkurven zum Zeitpunkt x_ST
44) a_Tmax	Amplitude des Maximums der T-Welle in der Maximalwertkurve
45) a_Tmin	Amplitude des Minimums der T-Welle in der Minimalwertkurve
46) a_Tmaxt	Amplitude des Maximums der T-Welle in der Summenkurve
47) a_Umax	Amplitude des Maximums der U-Welle in der Summenkurve
48) PQ	Q_onset – P_onset
49) QR	x_Rmaxt – Q_onset
50) QRS	S_offset – Q_onset
51) QTmax	x_Tmaxt – Q_onset
52) QToffset	x_Toffsetm – Q_onset
53) QUmax	x_Umax – Q_onset
54) QUoffset	x_Uoffset – Q_onset
55) TmaxUmax	x_Umax – x_Tmaxt
56) QRSevw	Breite des QRS-Komplexes in der Summenkurve bei 1/2 von a_Rmaxt
57) Tevw	Breite der T-Welle in der Summenkurve bei 1/2 von a_Tmaxt
58) IntQRS	Integral $\sum_{1}^{49} \int_{Q_onset}^{S_offset} a dt$
59) IntQTmax	Integral $\sum_{1}^{49} \int_{Q_onset}^{P_Tmaxt} a dt$

60) IntQToffset	Integral $\sum_1^{49} \int_{Q_onset}^{x_Toffsetm} a dt$
61) IntQUoffset	Integral $\sum_1^{49} \int_{Q_onset}^{x_Uoffset} a dt$
62) IntSTmax	Integral $\sum_1^{49} \int_{S_onset}^{x_Tmax t} a dt$
63) IntSToffset	Integral $\sum_1^{49} \int_{S_onset}^{T_offset} a dt$
64) IntToffUoff	Integral $\sum_1^{49} \int_{T_offset}^{U_offset} a dt$
65) a_Rmx/Tmx	Amplituden-Verhältnis 40/46
66) a_Tmn/Tmx	Amplituden-Verhältnis 45/46
67) a_Umx/Tmx	Amplituden-Verhältnis 47/46
68) a_ST/Tmx	Amplituden-Verhältnis 43/46
69) a_lRx/Rx	Amplituden-Verhältnis 38/40
70) a_rRx/Rx	Amplituden-Verhältnis 42/40
71) a_lRn/lRx	Amplituden-Verhältnis 39/38
72) a_lRn/Rx	Amplituden-Verhältnis 39/40
73) a_rRn/rRx	Amplituden-Verhältnis 41/42
74) a_rRn/Rx	Amplituden-Verhältnis 41/40

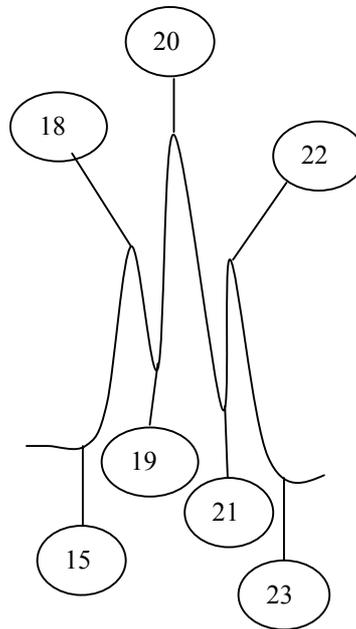


Abb. 5: Graphische Skizzierung der Kennzahlen 15, 18 – 23 und damit indirekt auch 36 – 42

2.9 Statistik

Für die bei den Herzkatheteruntersuchungen und bei der Positronen-Emissions-Tomographie erhaltenen Messwerte wurden Mittelwerte und Standardabweichungen berechnet.

Die magnetokardiographischen Parameter wurden mit dem Statistikprogramm NCSS 6.0 (NCSS Statistical Software, Kaysville, Utah, USA) multivariat analysiert. Mit einer schrittweisen linearen Diskriminanzanalyse mit Vorwärtseinschluss wurden die Parameter ermittelt, die signifikant ($p > 0,10$) zur Klassifikation der Patienten in die Vitalitätsgruppen (Vital, Intermediär und Narbe) beitrugen. Dabei sollte das Wilks'sche λ als inverses Gütemaß (d. h. kleinere Werte bedeuten höhere Trennschärfe der Diskriminanzfunktionen) minimiert werden.⁸⁷ Die berechneten Klassifikations-Scores wurden graphisch dargestellt.