

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden in der Nuklearmedizinischen Abteilung der Charité (Campus Mitte) 17 männliche Patienten mit Koronarer Herzerkrankung vor geplanter koronarer Bypass-Operation untersucht. Bei allen Patienten erfolgte initial eine myokardiale TI-201-SPECT im Belastungs-Reinjektions-Redistributions-Protokoll (52;53). Anschließend wurden eine Radionuklidventrikulographie mit Tc-99m-markierten Erythrozyten in Ruhe und unter Belastungsbedingungen sowie eine I-123-MIBG-Myokardszintigraphie des Herzens, ebenfalls in SPECT-Technik, durchgeführt. Die Reihenfolge der Untersuchungen war bei allen Patienten identisch:

- TI-201-SPECT (Belastung - Reinjektion/Redistribution)
- 99m-Tc-Radionuklidventrikulographie
- I-123-MIBG-SPECT

Die Untersuchungen erfolgten innerhalb von zwei aufeinander folgenden Tagen. Vier Patienten konnten im Rahmen einer Verlaufskontrolle $57,5 \pm 8,6$ Tage nach Bypass-Operation nochmals nach dem gleichen Protokoll untersucht werden.

2.2 Patienten

In diese Studie wurden 17 männliche Patienten (Alter: 59 ± 11 Jahre) mit Koronarer Herzkrankheit vor geplanter koronarer Bypass-Operation eingeschlossen. Die Indikation zur Bypass-Operation wurde im Rahmen einer interdisziplinären Konferenz unter Leitung der kardiologischen und kardiochirurgischen Klinik der Charité aus klinischen Gründen gestellt. Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten erfüllten die in Tabelle 2.1 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 2.1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patienten mit bekannter Koronarer Herzkrankheit* vor geplanter Bypassoperation, die alle geplanten Untersuchungen absolvieren können	Patienten ohne angiographischen Nachweis einer Koronaren Herzkrankheit*
Operabilität	Fehlende Operabilität
Einverständniserklärung	Fehlende Einverständniserklärung
Alter zwischen 45 und 85 Jahren	Alter < 45 Jahre; Alter > 85 Jahre
	Einnahme von Medikamenten, die bekanntermaßen den I-123-MIBG-uptake beeinflussen wie u.a. Propranolol, Reserpin, Clonidin, Prazosin, Atenolol, Imipramin, Labetolol (54-58)

* Das Vorliegen einer Koronaren Herzerkrankung wurde als mindestens 50%ige angiographische Reduktion des Gefäßquerschnittes von wenigstens einer epikardialen Koronararterie definiert.

Tabelle 2.2: Merkmale der inkludierten Patienten

	Patientenzahl
Patienten mit Diabetes mellitus insgesamt	4
davon insulinpflichtig	3
Myokardinfarkt ereignisse vor Studienbeginn	
kein Infarkt	7
ein Infarkt	7
zwei Infarkte	2
drei Infarkte	1
Revaskularisationen vor Studienbeginn	
PTCA	3
Stenteinlage	2
Bypassoperation	
einen Bypass	1
zwei Bypasses	0
drei Bypasses	1
vier Bypasses	1
Angina pectoris*	
CCS I	1
CCS II	9
CCS III	7
CCS IV	0
Gefäßstatus	
Eingefäßerkrankung	0
Zweigefäßerkrankung	10
Dreigefäßerkrankung	7

* entsprechend Canadian Cardiovascular Society (59)

Tabelle 2.3: Gefäßstatus der inkludierten Patienten

Betroffenes Gefäß (n=41)	Stenosegrad* [%]
RIVA (n=15)	91,4±10,6
RCX (n=12)	86,8±11,7
RCA (n=13)	86,6±17,7
Hauptstamm (n=1)	80,0± 0,0

* Reduktion des Gefäßdiameters

Tabelle 2.4: Revaskularisationsmaßnahmen nach Studienbeginn

Anzahl der Bypasses pro Patient	Patientenzahl
kein Bypass	1* (1)
ein Bypass	5 (3)
zwei Bypasses	4
drei Bypasses	6
vier Bypasses	1

* Bei einem Patienten konnte aus intraoperativ festgestellten anatomischen Gründen kein Bypass in minimal invasiver Technik gelegt werden; es erfolgte keine konventionelle Bypass-Operation (In Klammern die Anzahl der Operationen in minimal invasiver Technik).

Tabelle 2.5: Individuelle Auflistung von Daten der kardialen Anamnese

Patient	Anzahl der Vorinfarkte	CCS- Stadium	Anzahl der betroffenen Gefäße	Anzahl der Interventionen vor Studienbeginn pro Patient		
				PTCA	Stent	Bypasses
1	0	2	2	0	0	0
2	0	2	2	0	0	0
3	3	3	3	1	0	3
4	0	2	3	0	0	0
5	1	3	2	0	0	0
6	1	3	3	0	0	0
7	0	3	3	0	0	0
8	2	2	2	0	1	1
9	0	1	3	0	0	0
10	0	2	2	1	0	0
11	1	3	2	0	0	0
12	0	2	3	0	0	0
13	2	2	2	0	0	0
14	1	2	2	1	1	0
15	1	3	2	0	0	0
16	1	3	3	0	0	0
17	1	2	2	0	0	4

Die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten sind in den Tabellen 2.2 und 2.3 zusammengefasst. Tabelle 2.4 listet die durchgeführten Revaskularisationsmaßnahmen und Tabelle 2.5 die Charakteristika der kardialen Vorgeschichte für jeden Patienten separat auf.

Insgesamt litten alle Patienten an einer Koronaren Zwei- oder Dreifäßerkrankung. Mehr als die Hälfte der Patienten (n=10) hatte mindestens einen Myokardinfarkt erlitten und bei drei Patienten war in der Vergangenheit eine aortokoronare Bypass-Operation durchgeführt worden. Über erhebliche Angina pectoris-Beschwerden (CCS III) klagten sieben Patienten.

Die medikamentöse Therapie ist in den Tabellen 2.6 und 2.7 zusammengefasst und in Tabelle 2.8 für jeden Patienten separat aufgelistet.

Tabelle 2.6: Ambulante medikamentöse Therapie

Pharmakologische Stoffgruppe	Patientenzahl
ACE-Hemmer	7
Kalziumantagonisten	6
β-Blocker	6
Nitrate	13

Tabelle 2.7: Häufigkeit der Therapiekombination

Einfachtherapie	6
Zweifachtherapie	6
Dreifachtherapie	5

Tabelle 2.8: Individuelle Auflistung der kardialen Therapie

Patient	ACE-Hemmer	Kalziumantagonist	β-Blocker	Nitrate
1				Isosorbidmononitrat
2	Enalapril			
3		Nifedipin		Isosorbiddinitrat
4			Metoprolol	
5	Captopril		Metoprolol	Isosorbidmononitrat
6		Nifedipin		
7				Isosorbidmononitrat
8		Nisoldipin	Metoprolol	Isosorbidmononitrat
9	Fosinopril		Bisoprolol	Molsidomin
10		Diltiazem		Isosorbiddinitrat
11	Enalapril			Molsidomin
12		Nisoldipin	Metoprolol	Isosorbidmononitrat
13	Enalapril			Isosorbiddinitrat
14		Diltiazem		
15	Enalapril		Metoprolol	Isosorbidmononitrat
16	Captopril			Isosorbiddinitrat
17	Ramipril			Isosorbidmononitrat

Dabei wurde die kardiale Medikation in die vier Medikamentengruppen ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, β-Blocker und Nitrate eingeteilt. Molsidomin wurde der „Nitratgruppe“ zugeteilt. Erfolgte die medikamentöse Therapie nur mit Medikamenten einer Stoffklasse galt dies als Einfachtherapie. Erfolgte die Therapie dagegen mit einer Kombination von Medikamenten aus zwei oder drei der Stoffgruppen, so wurde dies als Zweifach- bzw. Dreifachtherapie bezeichnet. Dabei kamen eine Einfach-, Zweifach- und Dreifachtherapie etwa gleich häufig zum Einsatz. Die Medikation wurde im Rahmen der Studie beibehalten mit Ausnahme einer Pausierung des β-Blockers für mindestens einen Tag (abhängig von der Halbwertszeit der Wirkdauer).

2.3 Datenakquisition

2.3.1 SPECT

2.3.1.1 TI-201-SPECT

Die TI-201-SPECT wurde im Belastungs-Reinjektions-Redistributions-Protokoll durchgeführt (52;53). Nach Platzierung einer intravenösen Verweilkanüle erfolgte die pharmakologische Belastung mit 0,56 mg/kg KG Dipyridamol über vier Minuten. Zwei Minuten nach Beendigung der Dipyridamol-Injektion wurden 74 MBq TI-201-CI i.v. injiziert. Dipyridamol-induzierte Nebenwirkungen, die die Injektion von Aminophyllin erforderte, traten bei keinem der Patienten auf. Während der Belastung wurden die Herzfrequenz kontinuierlich mit Hilfe eines 12 Kanal-EKG und der Blutdruck minütlich registriert. Zehn Minuten nach TI-201-Injektion wurde die Datenakquisition (Belastungs-SPECT) gestartet.

Nach Beendigung der Belastungs-SPECT erfolgte die Reinjektion von 37 MBq TI-201-CI mit anschließender 2-3stündiger Redistributionsphase. Um die Aufnahme / Redistribution von TI-201 in minderperfundierte Segmente zu erleichtern, wurden vor der Reinjektion 2 Hub Nitrolingual sublingual appliziert. Zum Ausschluss aktivierender Stimuli verblieben die Patienten während der Redistributionsphase in einem separaten, abgedunkelten Raum in liegender Position. Nach 2-3stündiger Redistributionsphase wurde eine zweite TL-201-SPECT angefertigt („Ruhe-SPECT“, „Redistributions-SPECT“).

Für die SPECT stand eine SophY-DST Doppelkopf-Gammakamera (Sopha Medical Vision, Frankreich) mit hochauflösendem, mittelenenergetischem Kollimator zur Verfügung. Die Datenakquisition erfolgte auf einer zirkulären Kreisbahn von RAO 45° bis LPO 45° in Rückenlage des Patienten. Dabei wurden 30 Einzelbilder im Abstand von jeweils 6° in einer 64x64-Matrix registriert. Die Akquisitionsdauer betrug 40 Sekunden pro Einzelbild. Für die TI-201 Akquisitionen wurde ein symmetrisches 20%iges Energiefenster um die Hauptenergieemissionen von 69 keV und 168 keV gelegt.

2.3.1.2 I-123-MIBG SPECT

Nach mindestens 30minütiger Ruhephase in liegender Position wurden 200 MBq I-123-MIBG (Amersham) mittels Venenverweilkanüle in eine Unterarmvene appliziert. Die Aufnahme von freiem I-123 in die Schilddrüse wurde durch die orale Gabe von 3x30 Tropfen (3x600mg) Natriumperchlorat (Irenat[®]) blockiert. Vier Stunden nach der I-123-MIBG-Applikation erfolgte die SPECT, die analog zu dem oben für die TI-201-SPECT beschriebenen Vorgehen angefertigt wurde. Abweichend vom oben genannten Protokoll wurde ein 10%iges Energiefenster um den Energie-Peak von 159 keV gewählt.

2.3.2 Radionuklidventrikulographie

Die Radionuklidventrikulographie (RNV) erfolgte als EKG-getriggerte Äquilibriumszintigraphie nach in vivo-Markierung der Erythrozyten (60;61) mit Tc-99m-Pyrophosphat (Markierungskit Rotop, Deutschland; 10 MBq je kg Körpergewicht) und nach Blockade der Aufnahme freien Tc-99m-Perchnetats in die Schilddrüse mittels 300 mg Perchlorat per os. Für die RNV stand eine CGR gammatome 2-Kamera mit „high resolution, general purpose“ Kollimator zur Verfügung. Ein symmetrisches 20%iges Energiefenster lag um den Energie-Peak von 140 keV. Je Herzzyklus wurden 16 Einzelbilder in einer 64x64-Matrix registriert. Die RNV erfolgte in modifizierter LAO 30-Position mit kaudalwärts gerichteter Winkelstellung, die eine optimale Trennung von rechtem und linkem Ventrikel gewährleistete.

Nach Beendigung der Ruhe-Aufnahme erfolgte eine Fahrradergometrie in halbliegender Körperposition mit ansteigenden Belastungsstufen (Tretfrequenz: 50-60 Umdrehungen je Minute). Die Anfangsbelastung betrug 25 W, Belastungssteigerungen erfolgten um jeweils 25 W bis eine weitere Belastungssteigerung wegen Erschöpfung, Angina pectoris, oder des Erreichens anderer Abbruchkriterien für die Ergometrie nicht mehr möglich war (62;63). Auf jeder Belastungsstufe wurde eine Belastungs-RNV analog zur oben beschriebenen Ruhe-RNV angefertigt. Belastungssteigerungen erfolgten, nachdem auf jeder Belastungsstufe ausreichend Informationen für die szintigraphische Aufnahme aufgesammelt worden waren. Pro Herzzyklus wurden 16 Frames aufgezeichnet mit einer Aufsammlung von mindestens 70 Kilocounts je Frame. Dabei betrug die Akquisitionsdauer je Aufnahme (und damit die Dauer jeder Belastungsstufe) zwischen 3 und 4

min.. Während der Belastung wurden das EKG kontinuierlich mit einem 6-Kanal-Schreiber und der Blutdruck minütlich registriert.

2.3.3 Streustrahlung

Da im Studienverlauf unterschiedliche Radionuklide (Tl-201, Tc-99m und I-123) eingesetzt wurden, war es nötig, den Anteil der Streustrahlung von Tl-201 und Tc-99m in das I-123-Fenster zu bestimmen (die I-123-MIBG-Szintigraphie wurde in jedem Fall nach den anderen nuklearmedizinischen Untersuchungen durchgeführt, daher musste der Streustrahlenanteil von I-123 in die Energiefenster von Tl-201 und Tc-99m nicht bestimmt werden). Für die Berechnung des Streustrahlenanteils wurde ein mit Wasser und dem entsprechenden Isotop gefülltes Flachfeld-Phantom verwendet. Die Berechnung des Streustrahlenanteils von Tl-201 erfolgte mit der o.g. SophY-DST Gammakamera im Tl-201- und im I-123-Energiefenster, die entsprechende Berechnung für Tc-99m wurde im Tc-99m- und im I-123-Energiefenster durchgeführt. Die Akquisitionsdauer für diese Phantommessung betrug 300 Sekunden. Es wurden jeweils drei Akquisitionen durchgeführt und der arithmetische Mittelwert errechnet.

Der Streustrahlenanteil von Tl-201 in das I-123-Fenster wurde mit Hilfe des Quotienten aus den Tl-201-Counts im I-123-Fenster zu den Tl-201-Counts im Tl-201-Energiefenster bestimmt (64). Das gleiche Verfahren wurde ebenfalls zur Auswertung für Tc-99m angewendet. Dabei ergab sich für Tl-201 ein Streustrahlenanteil von 5,4% in das I-123-Fenster, der entsprechende Wert für Tc-99m betrug 4,9%. Dieser akzeptabel niedrige und mit anderen Studien vergleichbare Streustrahlenanteil von Tl-201 und Tc-99m im I-123-Fenster (64-66) erlaubte es, einzelne Akquisitionen an einem Tag durchzuführen. Bei der Auswertung erfolgte keine Korrektur für den Streustrahlenanteil.

2.4 Datenauswertung

Die Auswertung aller Daten erfolgte in Unkenntnis der angiographischen Befunde.

2.4.1 SPECT

Aus den szintigraphischen Rohdaten wurden unter Nutzung der gefilterten Rückprojektion (Rampen- und Hanning-Filter) horizontale und vertikale Längs- und Kurzachsenschnitte rekonstruiert (Abbildung 2.1).

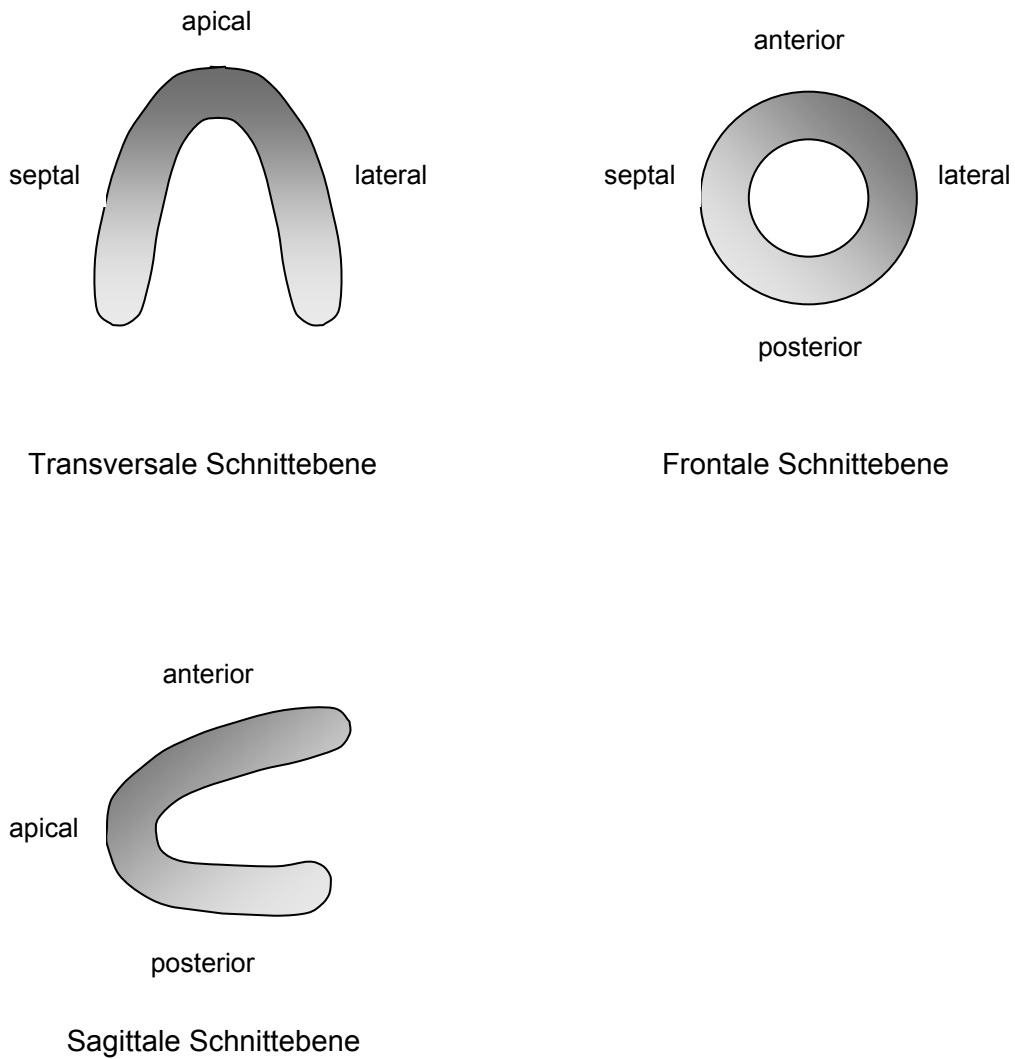


Abbildung 2.1: Darstellung des Herzens in der transversalen, sagittalen und frontalen Schnittebene

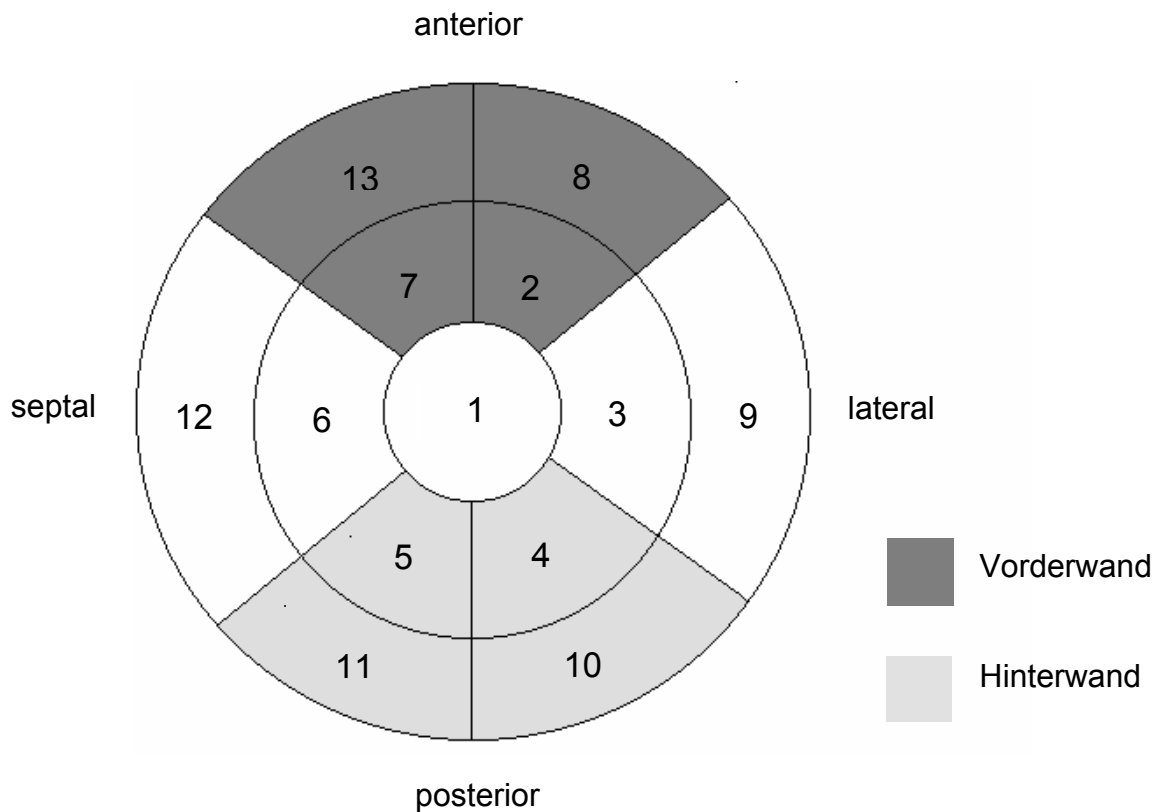


Abbildung 2.2: Aufteilung des Herzens in der bull's eye-Darstellung in 13 Regionen mit Unterteilung in Vorder- und Hinterwand

Für die quantitative Auswertung der TI-201- und I-123-MIBG-SPECT wurde unter Verwendung zirkumferentieller Profile ein Polardiagramm (bull's eye-Diagramm) erstellt (67-69). Dazu wurde das Zentrum des linken Ventrikels manuell definiert und davon ausgehend die koronaren Schnittebenen mittels radialer Vektoren in 60 Sektoren unterteilt. In jedem der so entstandenen Sektoren wurde die durchschnittliche Countzahl bestimmt und entsprechend ihrer anatomischen Lage in einem 2D-Polardiagramm dargestellt. Das Zentrum des Polardiagramms repräsentiert die mittlere Countzahl der linksventrikulären Apex, die Peripherie die Herzbasis.

Die Bestimmung der myokardialen Aktivität erfolgte in 13 linksventrikulären Segmenten aus dem Polardiagramm (Abbildung 2.2).

Der maximalen segmentalen Aktivität wurde ein Wert von 100% zugewiesen, die Aktivität in den übrigen Segmenten wurde auf diesen Wert bezogen. Bei der Berechnung der Polardiagramme kam zur Subtraktion unspezifischer Hintergrundaktivität ein Schwellenwert von 35% zum Einsatz, d.h. Aktivitätswerte gingen erst ab diesem Schwellenwert in die Berechnung ein.

Für einzelne Auswertungen wurden die linksventrikuläre Vorder- und Hinterwand separat betrachtet. Abbildung 2.2 zeigt die Zuordnung der einzelnen Segmente des Polardiagramms zu Vorder- und Hinterwand. Die Regionen 4, 5, 10 und 11 repräsentierten die Hinterwand, die Regionen 2, 7, 8 und 13 die Vorderwand.

2.4.2 I-123-MIBG

Der myokardiale I-123-MIBG-Uptake wurde unter Verwendung des von Merlet 1992 (49) eingeführten Herz-Mediastinum-Quotienten (HMQ) aus der anterioren SPECT-Projektion quantifiziert:

$$\text{HMQ} = \frac{\text{Myokardialer I-123-MIBG-Uptake [counts/pixel]}}{\text{Mediastinaler I-123-MIBG-Uptake [counts/pixel]}}$$

Dazu wurde eine kreisförmige ROI über dem Herzen und dem oberen Mediastinum manuell platziert (Abbildung 2.3). Dabei wurde insbesondere darauf geachtet, Aktivität in den Lungen und großen Gefäßen nicht in die ROIs einzubeziehen.

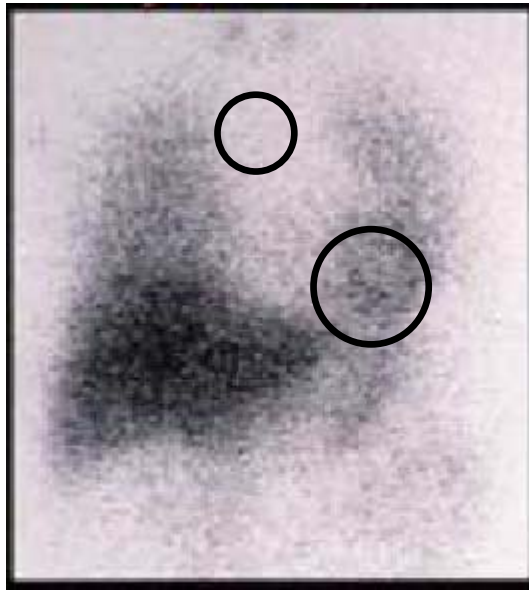


Abbildung 2.3: I-123-MIBG-Szintigramm, planare anteriore Szintigraphie des Thorax. Für die Bestimmung des Herz-Mediastinum-Quotienten für I-123-MIBG wurden jeweils eine zirkuläre ROI um den linken Ventrikel und im oberen Teil des Mediastinums platziert

2.4.3 Radionuklidventrikulographie

Die Auswertung der planaren Ruhe- und Belastungs-Äquilibriumaufnahmen erfolgte mittels des Algorithmus „RNV-Frankfurt“. Die enddiastolischen endokardialen Konturen wurden manuell im Frame mit dem größten linksventrikulären Volumen platziert. Die endsystolischen Ventrikelabmessungen wurden daraus automatisch im Frame mit dem kleinsten linksventrikulären Volumen bestimmt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde nach Korrektur der Hintergrundaktivität mit der Formel $LVEF = [(Enddiastolische\ Counts - Endsystolische\ Counts) / Enddiastolische\ Counts] \times 100$ errechnet. Zur Auswertung der myokardialen Funktion wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in Ruhe und auf den einzelnen Belastungstufen bestimmt. Änderungen der LVEF zwischen Ruhe- und Belastungsbedingungen wurden für zwei Situationen ausgewertet:

- der Anstieg/Abfall der LVEF zwischen Ruhebedingungen und der 75 Watt-Belastungsstufe (die von der Mehrzahl der Patienten (n=12) erreicht wurde, ΔEF_{75}) und
- die Änderung der LVEF vom Ruhezustand zur individuellen maximalen Belastungsstufe (ΔEF_{max}). Dabei charakterisierte ein positiver Wert für ΔEF einen Anstieg der LVEF von der Ruhe zu der jeweiligen Belastungsstufe.

Bei einem Patient war während der Fahrradergometrie aufgrund eines technischen Defekts nur eine RNV-Aufnahme in Ruhe und auf einer Belastungsstufe von 100 Watt möglich. Somit konnte für diesen Patienten die LVEF nur in Ruhe und bei 100 W bestimmt werden. Die Herzfrequenz und der Blutdruck wurden auf allen Belastungsstufen aufgezeichnet.

2.5 Definition der Befundmuster mittels TI-201-SPECT

Der TI-201-Uptake unter Belastung galt als Maß der Perfusion unter Belastungsbedingungen, der TI-201-Uptake nach Reinjektion und anschließender Redistribution als Maß der myokardialen Vitalität.

Segmente mit einem TI-201-Uptake unter 50% nach Redistribution wurden als avital angesehen. Jedes vitale Segment mit einer Aktivitätsdifferenz von mehr als 10 Prozentpunkten zwischen Belastungs- und Redistributionsaufnahme wurde entweder als ischämisch (Belastungs-Uptake < Redistributions-Uptake) oder als Segment mit paradoxer Redistribution (Belastungs-Uptake > Redistributions-Uptake) definiert. Vitale Segmente, die weder eine Ischämie noch eine paradoxe Redistribution zeigten, galten als Kontrollsegmente. Es ist zu beachten, dass diese Kontrollsegmente nicht völlig gesund sind, sondern z.B. auch Segmente mit nicht-transmuraler Vernarbung einbeziehen.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung von SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), Version 10. Alle Werte wurden, soweit nicht anders vermerkt, als Mittelwert \pm 1 Standardabweichung angegeben. Bivariate Korrelationen wurden mit dem Spearman-Korrelationskoeffizient berechnet. Zur nichtparametrischen Analyse von Gruppen kamen der Mann-Whitney-U-Test (Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben) und der Wilcoxon-Test (Vergleich von zwei verbundenen Stichproben) zum Einsatz. Statistische Signifikanz wurde für eine Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% angenommen.