

I. Medizinische Klinik und Poliklinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

**Lokale Depolarisations- und Repolarisationsstörungen in  
denerviertem Myokard bei Patienten nach Herzinfarkt**

Alexander Christoph Hierl

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors  
der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.- Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. G. Schmidt

2. Univ.- Prof. Dr. F.-J. M. Neumann

Die Dissertation wurde am 23.06.2000 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.11.2000 angenommen.

meinen Eltern

*„Der Mensch besteht aus denselben Elementen,  
die die Sterne zum Leuchten bringen.“*

Autor unbekannt

# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b>	1
<b>Studiendesign</b>	3
<b>Patienten</b>	4
<b>Methoden</b>	6
<b>Nuklearmedizinische Untersuchungen</b>	6
MIBG-Szintigraphie	6
Perfusionsszintigraphie	7
Auswertung der SPECT-Bildsequenzen	8
Definition von Defektgröße und TI-MIBG-Mismatch	8
<b>Elektrokardiographische Untersuchungen</b>	10
Ruhe-EKG	10
Signalmittelungs-EKG	10
Langzeit-EKG	11
<b>Statistische Auswertung</b>	12
<b>Ergebnisse</b>	13
<b>Mismatch und elektrokardiographische Parameter</b>	14
<b>Diskussion</b>	17
<b>Lokale Verzögerung der Depolarisation</b>	18
<b>Mismatch und ventrikuläre Rhythmusstörungen</b>	20
<b>Mismatch und Herzfrequenzvariabilität</b>	22
<b>Mismatch korreliert nicht mit der QT-Dispersion</b>	23
<b>Berücksichtigung methodischer Probleme</b>	23
<b>Zusammenfassung</b>	25
<b>Literaturverzeichnis</b>	27
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	31
<b>Tabellenverzeichnis</b>	32
<b>Danksagung</b>	33
<b>Lebenslauf</b>	34

## Einleitung

Durch einen Myokardinfarkt werden die elektrophysiologischen Abläufe im Herzmuskel gestört, teils als Folge einer direkten Schädigung des spezifischen Reizbildungs- und Reizleitungssystems (z. B. AV-Blockierungen, Schenkelblock), teils durch Veränderungen der elektrophysiologischen Eigenschaften des Muskelgewebes im Infarkttrandgebiet. Letztere werden für ventrikuläre Rhythmusstörungen auf dem Boden eines Reentrymechanismus verantwortlich gemacht.

Ob diese Veränderungen immer auf einem strukturellen Schaden des Myokards selbst beruhen, oder ob eine Schädigung der lokalen Innervation in diesem Bereich eine ursächliche Rolle spielt, ist nicht eindeutig geklärt.

Beim Infarkt wird nicht nur das Herzmuskelgewebe, sondern auch das Nervengewebe geschädigt. Das Ausmaß der myokardialen und nervalen Schädigung kann durch nuklearmedizinische Untersuchungen dargestellt und quantifiziert werden. Thallium-201 (TI-201) reichert sich nur im funktionsfähigen Muskelgewebe an, so dass sich das geschädigte Myokard als Anreicherungsdefizit darstellt. Die Schädigung der sympathischen Innervation kann durch Iod-123-Metaiodobenzylguanidin (I-123-MIBG) festgestellt werden, einem Analogon des Katecholamins Noradrenalin, das spezifisch von den präsynaptischen sympathischen Nervenenden aufgenommen wird. Ein Anreicherungsdefizit weist auf eine Störung der lokalen Innervation hin.

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Innervationsdefekte in der Regel größer als die Muskelgewebsdefekte sind. Dieses Missverhältnis wird als Thallium-MIBG-Mismatch bezeichnet, im Folgenden TI-MIBG-Mismatch, und ist ein Maß für die Größe des efferent-sympathisch denervierten aber funktionsfähigen Myokards. Es ist bekannt, dass durch Denervierung die elektrophysiologischen Eigenschaften des Myokards verändert werden. Da große Bereiche des Myokards betroffen sein können, war die Hypothese, dass dies im Oberflächen-EKG messbare Veränderungen zur Folge haben könnte.

In tierexperimentellen Untersuchungen fand man, dass die Größe des TI-MIBG-Mismatches mit der Auslösbarkeit ventrikulärer Arrhythmien bei programmierter Stimulation korreliert.<sup>(14)</sup>

Es gibt nur wenige und zum Teil diskrepante klinische Untersuchungen mit geringen Fallzahlen zu diesem pathophysiologischen Zusammenhang.

Diese prospektive klinische Studie an Patienten nach Herzinfarkt untersucht, welche Parameter der verschiedenen Verfahren der Elektrokardiographie durch eine Denervierung des funktionsfähigen Myokards pathologisch verändert werden. Sie wurde in Zusammenarbeit der I. Medizinischen Klinik und der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt.

## **Studiendesign**

Die Studie war prospektiv ausgerichtet und schloss Patienten mit einem Infarkt nicht älter als vier Wochen ein. In der Regel wurden in der zweiten Woche nach Infarkt die elektrokardiographischen und nuklearmedizinischen Untersuchungen durchgeführt. Zwischen den szintigraphischen Untersuchungen wurde ein Intervall von mindestens zwei Tagen eingehalten, um die Traceraktivität soweit abklingen zu lassen, dass sie die nachfolgende Untersuchung nicht beeinflusste.

## Patienten

Von September 1995 bis Juli 1996 wurden 67 Patienten in die Studie aufgenommen. Tabelle 1 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die klinischen Charakteristika der untersuchten Patienten. Es handelte sich um 18 Frauen und 49 Männer mit einem mittleren Alter von  $58,3 \pm 11,2$  Jahren. Der jüngste Patient war 30 Jahre alt, der älteste 80 Jahre. Bei 37 Patienten erfolgte die akute Intervention mittels Herzkatheter im Mittel  $9,3 \pm 7,6$  Stunden nach Auftreten der ersten Symptome. Eine Lyse wurde bei 19 Patienten durchgeführt. Bei elf Patienten lag das Infarktereignis mehr als 24 Stunden zurück. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug im Mittel  $57,0 \pm 15,8\%$ , die maximale Konzentration der Kreatinkinase  $962 \pm 1035$  U/l. Keiner der Patienten erhielt eine antiarrhythmische Medikation.

**Tabelle 1: Klinische Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten**

SD: Standardabweichung

CK<sub>max</sub>: maximale Konzentration der Kreatinkinase nach Infarkt

N=67		
Frauen	18	26,9%
Männer	49	73,1%
Alter [Jahre, ± SD]	58,3	±11,2
Reanimation	3	4,5%
PTCA/Stentimplantation innerhalb 24 Stunden nach Infarktbeginn	37	55,2%
Lyse	19	28,4%
CK <sub>max</sub> [U/l]	962	±1035
<b>Infarktbereich</b>		
Vorderwand	30	44,8%
Hinterwand	24	35,8%
Lateralwand	11	16,4%
Posterolateralwand	2	3%
<b>Koronare Herzkrankheit</b>		
1-Gefäßkrankung	31	46,2%
2-Gefäßkrankung	16	23,9%
3-Gefäßkrankung	20	29,9%
Z.n. Myokardinfarkt	13	19,4%
Z.n. Bypass-OP	3	4,5%
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%; ± SD]	57,0	±15,8
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>		
Nikotinabusus	34	50,7%
Hypertonie	49	73,1%
Hypercholesterinämie	47	70,1%
positive Familienanamnese	18	26,9%
manifeste Diabetes	8	11,9%
<b>Medikation während des Krankenhausaufenthaltes</b>		
β-Blocker	60	89,6%
ACE-Hemmer	58	86,7%
Diuretika	19	28,4%
Kalziumantagonisten	2	3,0%
Digitalis	1	1,5%

## Methoden

### Nuklearmedizinische Untersuchungen

Iod-123 markiertes Metaiodobenzylguanidin (I-123-MIBG) ist ein Derivat des Sympatholytikums Guanethidin und benutzt dieselben Aufnahme- und Speichermechanismen wie Noradrenalin.<sup>(9)</sup> Es wird in die Vesikel der postganglionären präsynaptischen Nervenenden aufgenommen und durch Exozytose wieder freigesetzt. Pharmakologisch zeigt es nur geringe Wirkung, da seine Affinität zu den postsynaptischen adrenergen Rezeptoren gering ist.<sup>(17, 37)</sup>

Klinisch wird es zur Lokalisationsdiagnostik bei Phäochromozytomen und Neuroblastomen verwendet,<sup>(20)</sup> aber auch zur Darstellung der adrenergen neuronalen Funktion von Organen, z. B. des Herzen.<sup>(25, 36)</sup>

Thallium-201 (Tl-201), ein Kalium-Analogon, wurde zur Darstellung der myokardialen Perfusion entwickelt, da seine Aufnahme ins Gewebe von dessen Durchblutung abhängt; v. a. dient es aber als Marker für vitales Myokard, da nur Zellen mit intakten Membranen den Tracer zurückhalten können.<sup>(4, 10)</sup> Ein Defekt im szintigraphischen Bild spiegelt demnach eine Nekrosezone wider.<sup>(3)</sup>

#### *MIBG-Szintigraphie*

Vor Beginn der Untersuchung, am zwölften Postinfarkttag, wurde dem Patienten 600 mg Perchlorat (Irenat<sup>®</sup>) oral zur Schilddrüsenblockade verabreicht. Die intravenöse Injektion des I-123-MIBG erfolgte 30 Minuten später, mit einer Dosis von ca. 185 MBq. Fünf Stunden nach Gabe des Tracers wurde dessen Verteilung im Gewebe mittels SPECT (single-photon emission computed tomography) gemessen. Dazu benutzte man eine rotierbare Großfeld- $\gamma$ -Kamera (Siemens DIACAM) mit einem Mittelenergiekollimator, welche über der Brust des ruhenden Patienten in einem Bogen von RAO (rechts anterior obliquus) nach LPO (links posterior obliquus) bewegt wurde.

Dabei registrierte sie 32 Einzelbilder mit einer Aufnahmezeit von jeweils 60 Sekunden und einer Auflösung von 64x64 Pixel.

**Tabelle 2: Technische Daten der I-123-MIBG-SPECT-Szintigraphie**

I-123-MIBG-SPECT-Szintigraphie	
Dosis	5mCi
Aufnahmebeginn	5 Stunden post injectionem
Aufnahmedauer	60 sec pro Einzelbild insgesamt 32 min
Auflösung der Einzelbilder	64 x 64 Pixel
Aufnahmewinkel	180° von RAO nach LPO
Patient in Ruhe	

### *Perfusionsszintigraphie*

Innerhalb von vier Tagen, aber nicht früher als zwei Tage nach der MIBG-Szintigraphie wurde die Perfusion des Herzmuskels in Ruhe gemessen. Zwanzig Minuten nach intravenöser Verabreichung von 75-110 MBq Thallium-201-Chlorid startete die Aufnahmesequenz analog der MIBG-Szintigraphie, jedoch mit einem Niedrigenergie-Vielzweck-Kollimator.

**Tabelle 3: Technische Daten der Perfusions-Szintigraphie**

Thallium-201-Chlorid-SPECT-Szintigraphie	
Dosis	75-110 MBq
Aufnahmebeginn	20 min p. i.
Aufnahmedauer	60 sec pro Einzelbild insgesamt 32 min
Auflösung der Einzelbilder	64 x 64 Pixel
Aufnahmewinkel	180° von RAO nach LPO
Patient in Ruhe	

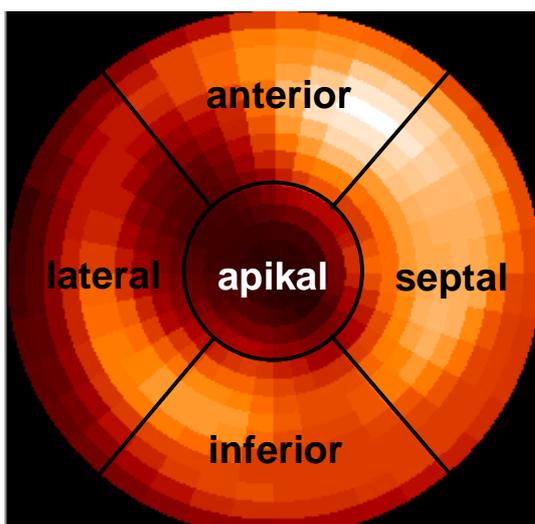
### *Auswertung der SPECT-Bildsequenzen*

Die räumliche Verteilung des Tracers wird mit Hilfe einer volumetrischen Technik<sup>(18)</sup> auf eine zweidimensionale „polar map“ übertragen, die sich aus mehreren hundert Pixeln zusammensetzt. Die Aktivität eines Pixels wurde ins Verhältnis zur gemessenen Maximalaktivität gesetzt und als Prozentwert ausgedrückt. Zur übersichtlicheren Darstellung wurde folgende Farbcodierung verwendet: Helle Bereiche repräsentieren Orte mit hoher Traceraktivität, dunkle Bereiche bezeichnen Regionen mit nur geringer Aktivität.

### *Definition von Defektgröße und TI-MIBG-Mismatch*

Für Innervations- bzw. Myokarddefekte wurde ein Schwellenwert von 50% der myokardialen Maximalaktivität definiert. Die Anzahl der Pixel mit einer geringeren Aktivität bestimmt das Ausmaß des Defektes und wird als Prozentwert der Gesamtzahl der Pixel und damit des linksventrikulären Myokards angegeben. Sie erscheinen auf der „polar map“ als dunkle Bereiche (siehe Abbildung 1).

Um Defekte bestimmten Bereichen des linksventrikulären Myokards zuordnen zu können, wurde die „polar map“ in fünf Segmente unterteilt, welche den apikalen, anterioren, lateralen, inferioren und septalen Regionen entsprechen (siehe Abbildung 1).

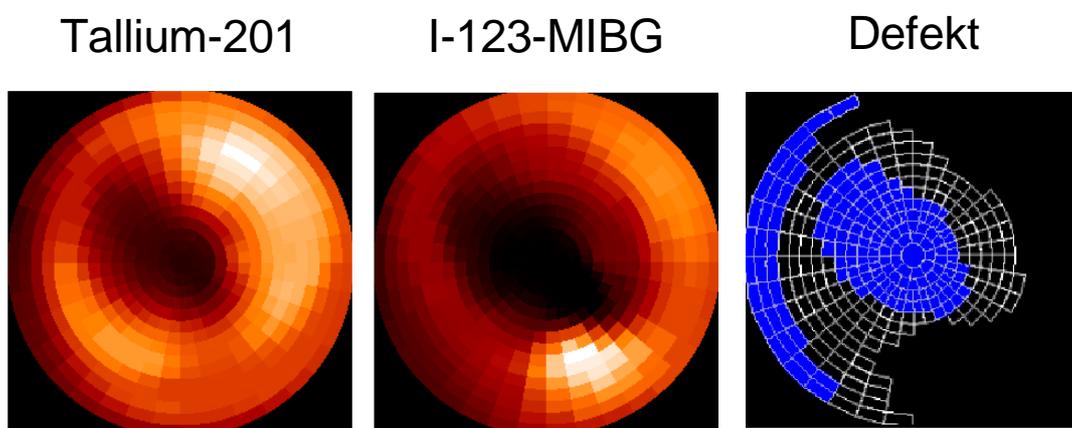


Die Segmente repräsentieren linksventrikuläre Myokardregionen und sind entsprechend bezeichnet. Man erkennt deutlich die unterschiedlich hell schattierten Pixel, die entsprechend ihrer Helligkeit die gemessene Aktivität darstellen: Helle Bereiche repräsentieren Orte mit hoher Traceraktivität, dunkle Bereiche bezeichnen Regionen mit nur geringer Aktivität.

Abbildung 1: Darstellung der myokardialen Tracerverteilung in einer „polar map“

Falls das sympathisch denervierte Gebiet größer als die myokardiale Narbe ist, spricht man von einem TI-MIBG-Mismatch. Es berechnet sich aus der Differenz von Innervations- und Myokarddefekt und ist ein Maß für die Größe des vitalen, aber sympathisch denervierten Myokards.

In Abbildung 2, rechtes Bild, sind beide Defekte übereinander aufgetragen. Das gesamte markierte Areal entspricht dem MIBG-Defekt, der Thalliumdefekt ist blau dargestellt, das TI-MIBG-Mismatch weiß.



**Abbildung 2: Darstellung der Thallium- und MIBG-Defekte und des TI-MIBG-Mismatches**

Das linke Bild zeigt die myokardiale, das mittlere die neurale Tracerverteilung. Die daraus errechneten Defektbereiche sind im rechten Bild dargestellt. Das gesamte markierte Areal entspricht dem Innervationsdefekt (I-123-MIBG), der Myokarddefekt (Thallium-201) ist blau dargestellt, das TI-MIBG-Mismatch weiß.

Eine schwächere Aktivität wurde bei Herzgesunden an der Hinterwand des Herzens (inferiore Region) gemessen.<sup>(41)</sup> Diese wird bei einer Abschwächung von mehr als 50% der gemessenen Maximalaktivität als Defekt interpretiert. Um einen methodischen Fehler durch falsch-positive Defekte zu vermeiden, wurde zusätzlich das TI-MIBG-Mismatch unter Ausschluß der inferioren Region berechnet.

---

## Elektrokardiographische Untersuchungen

### *Ruhe-EKG*

Die EKG-Aufzeichnung (12 Kanal, 25 oder 50 mm/s) wurde in Ruhe mit einem Max 1 Stress System der Firma Marquelle electronics, Paris, durchgeführt. Die QT-Zeit und die frequenzkorrigierte QT-Zeit ( $QT_c$ ) wurden von dem Gerät automatisch gemessen.  $QT_c$  wurde nach Bazett mit folgender Formel berechnet:

$$QT_c = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$

RR entspricht dabei der gemittelten Dauer der letzten fünf RR-Abstände in Sekunden.

Die QT-Dispersion ( $QT_d$ ) – definiert als die Differenz der längsten und kürzesten QT-Zeit aller 12 Ableitungen einer Herzaktion – wurde wie folgt bestimmt: In allen 12 Ableitungen wurde der gleichzeitige Beginn des QRS-Komplexes markiert. Um das Ende der T-Welle festzulegen, wurde eine Tangente an die steilste Stelle der abfallenden T-Welle gelegt und deren Schnittpunkt mit der Null-Linie des EKGs markiert. Beim Vorhandensein von U-Wellen wurde die QT-Zeit bis zum Tiefpunkt zwischen T- und U-Welle gemessen.<sup>(13)</sup>

### *Signalmittlungs-EKG*

Das Signalmittlungs-EKG wurde mit einem *PREDICTOR I System* der Firma *Dr. Kaiser Medizintechnik GmbH, Bad Hersfeld*, aufgezeichnet. Es dient zum Erkennen des langsam depolarisierenden Myokards, wie es z. B. im Randgebiet eines Infarktes vorkommt. Die elektrische Erregungsfront passiert dieses geschädigte Gewebe langsamer und kann sich so stark verzögern, dass am Ende des QRS-Komplexes Potentiale mit geringer Amplitude messbar werden, die noch in die ST-Strecke hineinreichen.<sup>(2, 34)</sup> Um diese Potentiale zu charakterisieren, werden im Signalmittlungs-EKG die Parameter QRS,  $RMS_{40}$  und  $LAS_{40}$  bestimmt.<sup>(35)</sup> QRS entspricht dabei der Dauer eines QRS-Komplexes,  $RMS_{40}$  dem mittleren Potential während der letzten 40 ms des QRS-Komplexes.  $LAS_{40}$  bezeichnet die Zeit zwischen dem Augenblick, an dem

das signalgemittelte Potential 40  $\mu\text{V}$  unterschreitet, und dem Ende des QRS-Komplexes. Die Signalaufzeichnung erfolgte nach standardisierten Kriterien<sup>(35)</sup> mit einer Digitalisierungsrate von 2 kHz und einer bidirektionalen Bandpass-Filterung mit einer unteren Grenzfrequenz von 40 Hz und einer oberen Grenzfrequenz von 250 Hz. Die Rauschgrenze wurde bei 0,3  $\mu\text{V}$  festgelegt.

### *Langzeit-EKG*

Die Aufzeichnung erfolgte mit Holter-Recordern der Firma *SpaceLabs*. Die Analyse wurde mit *Medilog Excel Ver. 7.1* von *Oxford Instruments GmbH, Wiesbaden*, durchgeführt. Dabei wurde die Anzahl der VES, der Couplets und der Salven bestimmt sowie die Herzfrequenzvariabilität mit den Parametern SDNN, SDANN, rMSSD und HRV triangular index<sup>(5)</sup> und den Frequenzparametern der Spektralanalyse.<sup>(31)</sup> In Tabelle 4 werden die Parameter erläutert.

**Tabelle 4: Parameter der Herzfrequenzvariabilität und der HRV-Spektralanalyse**

Parameter der Herzfrequenzvariabilität	
SDNN	Standardabweichung aller RR-Abstände
SDANN	Standardabweichung aller über fünf Minuten gemittelten RR-Abstände
rMSSD	Wurzel des Mittelwerts aus der Summe der Quadrate der Differenz aufeinanderfolgender RR-Intervalle
HRV triangular index	Gesamtzahl aller RR-Intervalle geteilt durch die Höhe des Histogramms aller RR-Intervalle
HRV-Spektralanalyse	
Ultra low frequency (ULF)	<0,0033 Hz
Very low frequency (VLF)	0,0033 bis <0,04 Hz
Low frequency (LF)	0,04 bis <0,15 Hz
High frequency (HF)	0,15 bis <0,40 Hz
Total power	Berechnet im Frequenzbereich <0,40 Hz
LF/HF ratio	Indikator des sympathovagalen Gleichgewichts (Hohe Werte korrelieren mit einem Überwiegen von sympathischer Nervenaktivität.)

## **Statistische Auswertung**

Die deskriptiven Werte wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Für Korrelationen wurde *Fishers z-Test* angewandt. Unterschiede zwischen Gruppen wurden mit dem *Mann-Whitney-Test* geprüft, wobei für alle Tests P-Werte  $\leq 0,05$  als signifikant angesehen wurden. Die Berechnungen erfolgten mit dem Programm *StatView Ver. 4.57* der Firma *Abacus Concepts* auf einem *Apple Macintosh*.

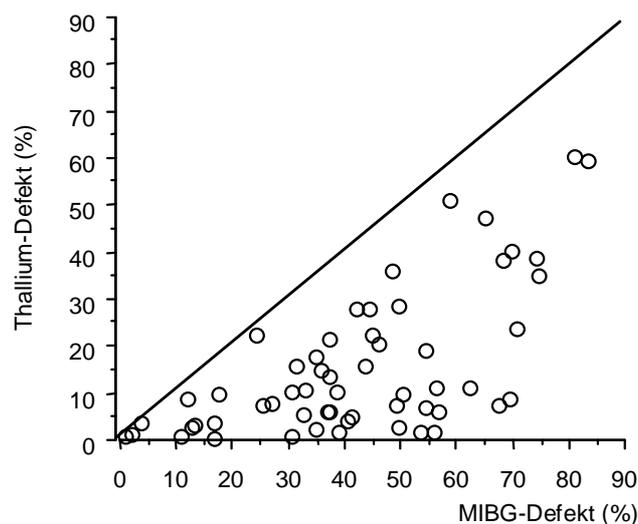
## Ergebnisse

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Defektgrößen der szintigraphischen Untersuchungen dargestellt. Bei drei Patienten war die MIBG-Traceraktivität zu gering für eine szintigraphische Aufnahme, so dass diese Daten nicht zur Berechnung des TI-MIBG-Mismatches verwendet werden konnten.

**Tabelle 5: Ergebnisse der Defektgrößen szintigraphischer Untersuchungen**  
\* ohne inferiore Region

Untersuchungsart	Mittelwert	SD	Min.	Max.
I-123-MIBG	38,4%	±22,2%	0,0%	83,3%
Thallium-201-Chlorid	14,3%	±16,4%	0,0%	66,1%
Mismatch	25,8%	±16,3%	-0,3%	61,1%
Mismatch*	22,7%	±16,4%	-1,6%	57,6%

In Abbildung 3 sind die Defektgrößen der TI- und der MIBG-Szintigraphie gegeneinander aufgetragen. Fast alle Punkte liegen unterhalb der Identitätslinie, was bedeutet, dass der MIBG-Defekt bei vielen Patienten deutlich größer ist als der Thallium-Defekt. Das bedeutet, dass das denervierte Areal in der Regel größer ist als das der Myokardnekrose.



**Abbildung 3: Korrelation der Defektgrößen von TI- und MIBG-Szintigraphie**

Hier sind I-123-MIBG- und Thallium-201-Defektgrößen gegeneinander aufgetragen. Alle Punkte liegen unterhalb der Identitätslinie, was bedeutet, dass der MIBG-Defekt in der Regel größer ist als der Thallium-Defekt.

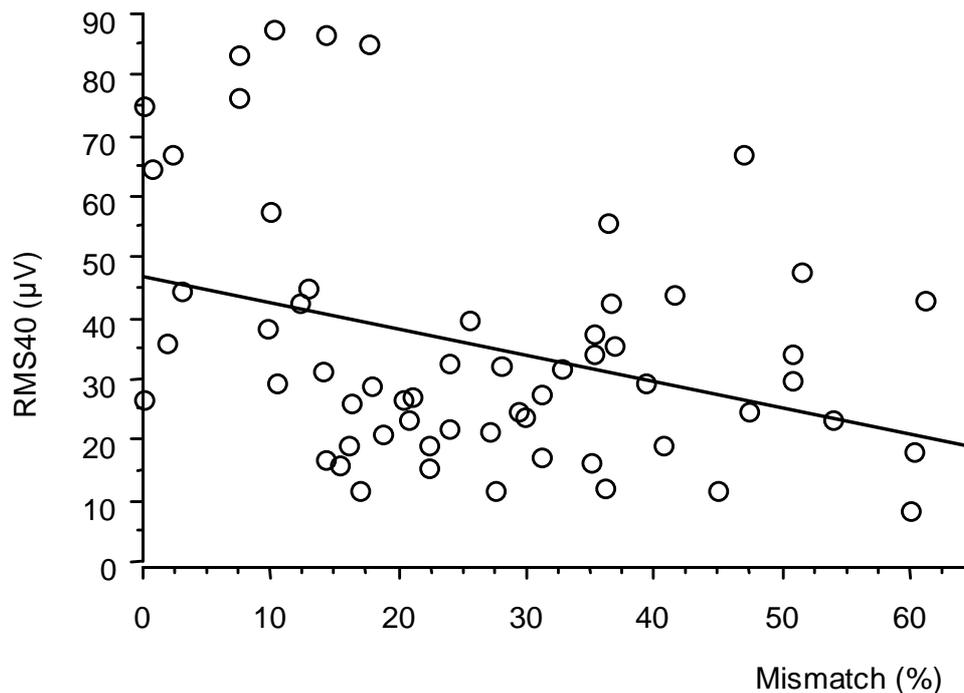
## Mismatch und elektrokardiographische Parameter

Das TI-MIBG-Mismatch wurde mit Parametern der verschiedenen EKG-Messverfahren verglichen. Die Ergebnisse der Korrelationen sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Nur zwei Parameter korrelierten signifikant mit dem TI-MIBG-Mismatch: das mittlere Potential ( $RMS_{40}$ ) der letzten 40 ms des signalgemittelten QRS-Komplexes ( $p=0,0053$ ) und die frequenzkorrigierte QT-Zeit ( $QT_c$ ) des Ruhe-EKGs ( $p=0,0064$ ).

**Tabelle 6: Korrelation der elektrokardiographischen Parameter mit der Größe des TI-MIBG-Mismatches**

EKG-Messverfahren	EKG-Parameter	P-Wert	Korrelation
Signalmittlungs-EKG	QRS-Breite	0,13	0,20
	<b><math>RMS_{40}</math></b>	<b>0,0053</b>	<b>-0,37</b>
	$LAS_{40}$	0,41	0,11
	Spätpotential nach Simson	0,69	0,04
Ruhe-EKG	<b><math>QT_c</math></b>	<b>0,0064</b>	<b>0,34</b>
	QT-Dispersion	0,25	0,15
Holter-EKG	VES pro Stunde	0,26	0,14
	Couplets pro Tag	0,51	0,08
	Salven pro Tag	0,24	0,15
Herzfrequenzvariabilität	SDNN	0,64	0,06
	SDANN	0,79	0,04
	rMSSD	0,83	0,03
	HRV-index	0,28	0,14
Spektralanalyse	Ultra low frequency	0,84	0,03
	Very low frequency	0,19	-0,17
	Low frequency	0,30	-0,14
	High frequency	0,55	-0,08
	Total power	0,91	0,02
	LF/HF-Ratio	0,25	0,16

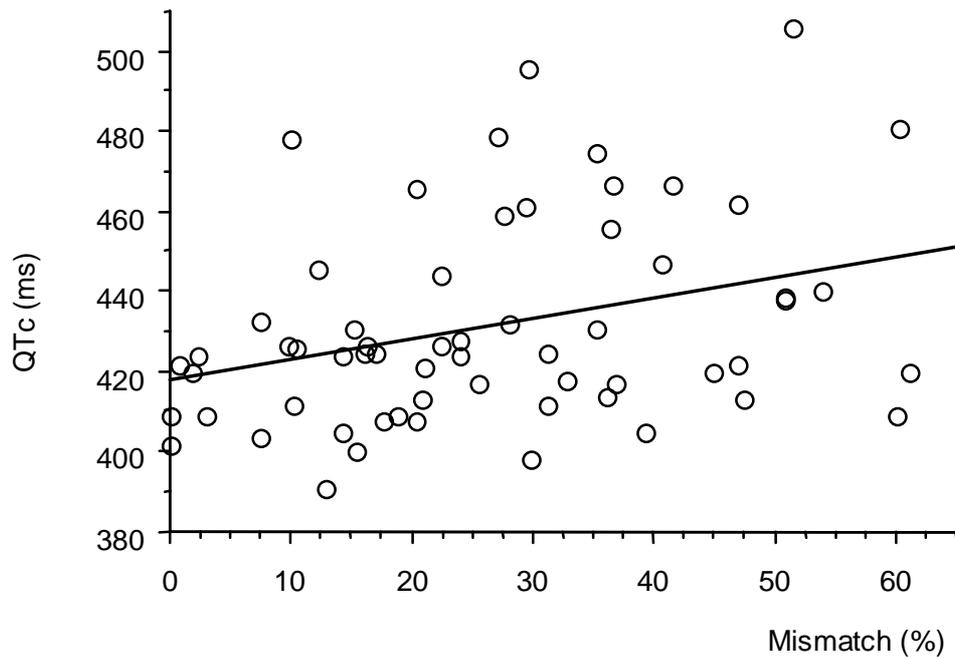
Abbildung 4 zeigt die Korrelation von TI-MIBG-Mismatch und  $RMS_{40}$ . Die Größe des TI-MIBG-Mismatches ist auf der X-Achse aufgetragen,  $RMS_{40}$  auf der Y-Achse. Es liegt eine negative Korrelation mit einem Koeffizienten von  $r=-0,37$  vor. Das bedeutet, dass mit Zunahme des TI-MIBG-Mismatches der Potentialabfall am Ende des QRS-Komplexes flacher wird.



**Abbildung 4: Korrelation von TI-MIBG-Mismatch und  $RMS_{40}$**

Mit zunehmendem TI-MIBG-Mismatch nimmt die Größe des  $RMS_{40}$  mit einem Korrelationskoeffizienten von  $-0,37$  ab ( $p=0,0053$ ). Das bedeutet, dass mit Zunahme des TI-MIBG-Mismatches der Potentialabfall am Ende des QRS-Komplexes flacher wird.

Die positive Korrelation von TI-MIBG-Mismatch und  $QT_c$  mit einem Koeffizienten  $r=0,34$  zeigt Abbildung 5. Die TI-MIBG-Mismatch-Größe ist auf der X-Achse aufgetragen, das  $QT_c$  auf der Y-Achse. Demnach dauert die Repolarisation länger, je größer das Gebiet des TI-MIBG-Mismatches ist.



**Abbildung 5: Korrelation von TI-MIBG-Mismatch und QT<sub>c</sub>.**

Mismatch und QT<sub>c</sub> des Ruhe-EKGs korrelieren mit einem Koeffizienten von  $r=0,34$ . Demnach dauert die Repolarisation länger, je größer das Gebiet des TI-MIBG-Mismatches ist.

Kein Zusammenhang zeigte sich zwischen dem TI-MIBG-Mismatch und den Parametern der HRV, der Herzfrequenz, der Zahl der VES, Couplets oder Salven im Langzeit-EKG, der QRS-Breite und dem LAS<sub>40</sub> des Signalmittelungs-EKGs, den positiven Spätpotentialen und der QT-Dispersion im Ruhe-EKG.

## Diskussion

Das sympathische Nervensystem steuert den Herzmuskel sowohl durch direkte Innervation (autonom), als auch durch zirkulierende Katecholamine (humoral). Es beeinflusst so unter anderem die Geschwindigkeiten der Erregungsbildung, der Erregungsausbreitung und der Erregungsrückbildung. Durch die homogene Innervierung wird sichergestellt, dass die elektrische Erregungsausbreitung und -rückbildung gleichmäßig erfolgt.

Bei einem Herzinfarkt kommt es zur Schädigung von Herzmuskelzellen (Myokardnekrose) und von Nervenfasern des autonomen sympathischen Nervensystems (Denervierung).<sup>(8, 25)</sup> Das denervierte Areal ist dabei oft größer, als das Areal der Myokardnekrose.<sup>(36)</sup> Es werden unterschiedliche Ursachen vermutet. Zum einen könnte Nervengewebe empfindlicher gegenüber Sauerstoffmangel und ischämischen Abbauprodukten sein: Im Tierversuch schädigte schon eine kurzdauernde Ischämie von wenigen Minuten die präsynaptischen Nervenendigungen irreversibel<sup>(44)</sup>; die Myozyten hingegen trugen keinen dauerhaften Schaden davon. Das Myokard bleibt denerviert, auch wenn es sich nach Behebung der Ischämie wieder erholt.<sup>(1, 12)</sup> Zum anderen werden Nervenfasern geschädigt, welche das Infarktgebiet durchziehen, so dass es zur Denervierung weiter apikal gelegener, nicht infarzierter Myokardareale kommt.<sup>(8, 25, 28, 38)</sup> Unsere Untersuchungsergebnisse zeigten, dass es trotz optimaler Behandlung des Patienten und rascher Rekanalisierung in den ersten Stunden des Infarkts zu einer hohen Inzidenz von Mismatch zwischen den Thallium- und MIBG-Defektgrößen kommt. Die Größe des TI-MIBG-Mismatches ist dabei nicht abhängig von der Ischämiedauer, der Infarktgröße oder dem Infarktort.

Eine autonome Denervierung verändert die elektrischen Leitungseigenschaften des betroffenen Myokards: Im Vergleich zum normal innervierten Myokard *verlangsamt* sich dort die elektrische Erregungsrückbildung<sup>(30)</sup>, da die positiv-dromotrope Wirkung der sympathischen Innervation wegfällt. Bei humoral-adrenerger Stimulation durch zirkulierende Katecholamine kommt es jedoch in

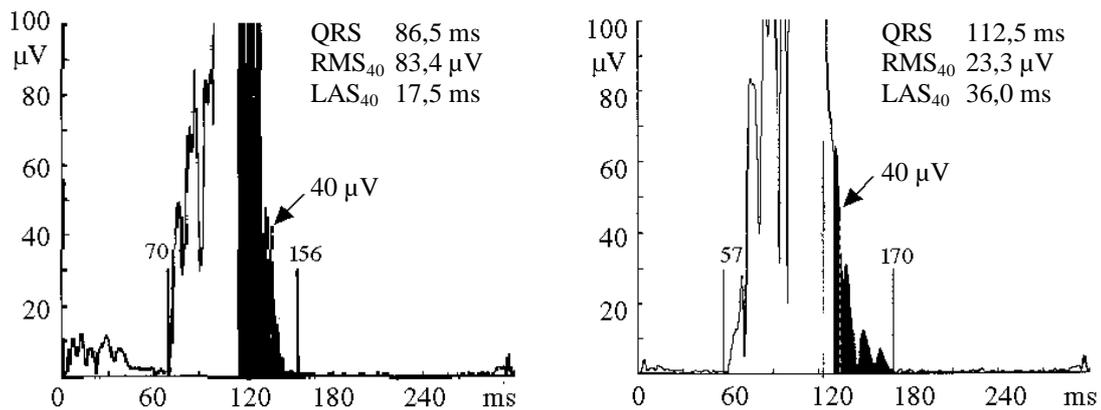
diesen denervierten Gebieten zu einer *beschleunigten* Erregungsrückbildung - im Tierversuch zeigte sich dort eine stärkere Verkürzung der Refraktärzeit als im normal innervierten Myokard.<sup>(14, 26)</sup> Ursache für diese Überreaktion ist eine Sensibilisierung des Myokards gegenüber zirkulierenden Katecholaminen (Hypersensitivität), verursacht durch die Denervierung.<sup>(6)</sup>

Der Mechanismus, der zu dieser Art von Hypersensitivität führt, ist noch nicht endgültig geklärt. Die bisherigen Untersuchungen zeigten widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Zahl der exprimierten Katecholaminrezeptoren und der transmembranären Modulation des Rezeptorsignals nach Denervierung.<sup>(15, 42, 44)</sup>

Da das Gebiet des TI-MIBG-Mismatches große Abschnitte des linksventrikulären Myokards betreffen kann, erwarteten wir, dass die Veränderung der elektrischen Leitungseigenschaft in diesem Bereich messbare elektrokardiographische Signaländerungen verursacht. Tatsächlich haben wir festgestellt, dass es mit zunehmendem TI-MIBG-Mismatch zu vermehrtem Auftreten von myokardialen De- und Repolarisationsstörungen kommt.

### **Lokale Verzögerung der Depolarisation**

Potentiale am Ende des QRS-Komplexes mit niedrigen Amplituden zeigen, dass es Regionen im Myokard gibt, die erst sehr spät vollständig depolarisiert sind. Sie können entstehen, wenn die Ausbreitung der elektrischen Erregungsfront, und damit die Depolarisation, regional verzögert wird. Messen kann man sie im Signalmittelungs-EKG, indem man das mittlere Potential der letzten 40 ms des signalgemittelten QRS-Komplexes berechnet. Sie wird mit  $RMS_{40}$  bezeichnet und hängt von der Amplitude des Signals ab. Der Potentialabfall am Ende der elektrischen Ventrikelerrregung ist umso langsamer, je geringer das  $RMS_{40}$  ist und je ausgeprägter dort Potentiale mit niedrigen Amplituden sind. Abbildung 6 veranschaulicht die Berechnung des  $RMS_{40}$ . Bei dem steilen Potentialabfall im linken Bild ist das  $RMS_{40}$  groß. Im rechten Bild ist der Potentialabfall nicht so steil und das  $RMS_{40}$  klein.



**Abbildung 6: Das  $RMS_{40}$  im Signalmittlungs-EKG**

Die schwarz markierte Fläche unter der Signalkurve entspricht dem  $RMS_{40}$  der letzten 40 ms des QRS-Komplexes. Sie ist geringer, je langsamer der Potentialabfall gegen Ende des QRS-Komplexes ist, da die Amplituden dieser Potentiale nur sehr klein sind.

Diesen flachen Potentialabfall konnten wir bei vielen Patienten mit großem TI-MIBG-Mismatch feststellen. Statistisch zeigte sich eine deutliche reziproke Korrelation zwischen dem TI-MIBG-Mismatch und dem  $RMS_{40}$ . Wir interpretieren diesen Befund als Hinweis auf eine relativ langsame Erregungsausbreitung im denervierten Myokard.

Des Weiteren bestätigte Yukinaka et al. in einer Studie mit 50 Infarktpatienten, dass bei großem TI-MIBG-Mismatch langsam depolarisierendes Myokard im Signalmittlungs-EKG gemessen werden kann.<sup>(43)</sup>

Aber nicht nur die Erregungsausbreitung, sondern auch die Erregungsrückbildung dauert mit zunehmendem TI-MIBG-Mismatch länger. Wir haben die  $QT_c$ -Zeit im Ruhe-EKG berechnet und festgestellt, dass sie bei Patienten mit großem TI-MIBG-Mismatch signifikant länger war als bei Patienten mit kleinem TI-MIBG-Mismatch. Gestützt wird diese Interpretation durch die tierexperimentell gewonnene Erkenntnis, dass sich die Aktionspotentialdauer der denervierten Myozyten im Vergleich zu den nicht denervierten verlängert.<sup>(30)</sup>

Das ist aber nicht auf eine verlangsamte Depolarisation zurückzuführen, da die QRS-Dauer von  $QT_c$  und TI-MIBG-Mismatch statistisch unabhängig war. Die Inzidenz einer Verlängerung der  $QT_c$ -Zeit ist wie die des TI-MIBG-Mismatches nach Herzinfarkt hoch.

Zusammengefasst lassen diese Ergebnisse den Schluss zu, dass eine Denervierung des leitungsfähigen Myokards, verursacht durch einen Infarkt, beim Menschen mit einer lokalen Störung der Depolarisation und Repolarisation einhergeht. Wir konnten mit dieser prospektiven klinischen Studie zum ersten Mal nachweisen, dass das TI-MIBG-Mismatch elektrokardiographisch messbare Auswirkungen zu Folge hat.

### **Mismatch und ventrikuläre Rhythmusstörungen**

Da das TI-MIBG-Mismatchgebiet von gesundem, nicht denervierten Myokard umgeben ist, liegen Gewebe mit unterschiedlichen elektrophysiologischen Eigenschaften unmittelbar aneinander – eine Voraussetzung für das Entstehen von kreisenden Erregungen (Reentry-Arrhythmien).<sup>(11)</sup>

Reentry-Arrhythmien werden als anatomisch oder funktionell klassifiziert. Erstere sind an einen Ausbreitungsweg durch anatomisch verändertes Gewebe gebunden – z. B. im Randgebiet der Infarktnarbe. Letztere sind abhängig von heterogenen elektrophysiologischen Eigenschaften des Herzmuskels, wie abnormales Ruhepotential oder veränderte Repolarisationsdauer – vorhanden in denervierten oder ischämischen Myokardarealen.<sup>(44)</sup>

Es ist vorstellbar, dass das Nebeneinander dieser elektrisch inhomogenen Gewebe als arrhythmogenes Substrat wirkt und zur Entstehung von malignen Herzrhythmusstörungen beiträgt. Zahlreiche Studien unterstützen diese Vermutung:

Inoue und Zipes zeigten im Tierversuch, dass diese inhomogene autonome Innervierung und die dadurch entstehende Hypersensitivität die Auslösung von ventrikulären Arrhythmien, hervorgerufen durch programmierte Ventrikelsimulation, begünstigen.<sup>(14)</sup>

Stanton stellte bei Patienten mit Herzinfarkt fest, dass bei zehn von zwölf Patienten mit anhaltenden ventrikulären Arrhythmien ein TI-MIBG-Mismatch nachgewiesen werden konnte, im Gegensatz zu zwei von sieben Patienten, bei denen keine anhaltenden ventrikulären Arrhythmien in der Anamnese bekannt waren.<sup>(38)</sup> Die Patientengruppen waren aber sehr inhomogen: So lag der

Herzinfarkt bei einigen Patienten mehr als 20 Jahre zurück, bei anderen nur wenige Tage. Auch die Häufigkeit von singulären ventrikulären Extrasystolen (VES) war sehr unterschiedlich und variierte zwischen keinen und über 22,000 VES im 24-Stunden-EKG.

McGhie et al. untersuchten bei 27 Patienten den Innervations- und Myokarddefekt am zehnten Tag nach akutem Myokardinfarkt. Dabei schien bei Patienten mit mehr als einer *spontanen* Extrasystole pro Stunde oder komplexen Rhythmusstörungen der Innervationsdefekt größer zu sein, als bei den übrigen Patienten. Der Myokarddefekt im Thalliumszintigramm war zwischen beiden Patientengruppen vergleichbar, so dass theoretisch das TI-MIBG-Mismatch bei den Patienten mit Rhythmusstörungen größer sein sollte. Dieser Nachweis konnte aber nicht erbracht werden.<sup>(25)</sup>

Mitrani et al. konnten bei fünf von neun Patienten ohne strukturelle Herzdefekte mit anamnestisch bekannten ventrikulären Tachykardien ein TI-MIBG-Mismatch messen. Kein TI-MIBG-Mismatch hingegen wurde bei neun gesunden Personen der Kontrollgruppe nachgewiesen. Er kommt zu dem Schluss, dass Patienten mit Neigung zu ventrikulären Tachykardien ohne koronare Herzkrankheit einen sympathischen Innervationsdefekt am Herzen aufweisen.<sup>(27)</sup>

Trotz der Hinweise, dass ein TI-MIBG-Mismatch die Entstehung von Arrhythmien begünstigt, konnten wir keinen Zusammenhang zwischen dem TI-MIBG-Mismatch und der Häufigkeit *spontaner* Extrasystolen oder komplexer Rhythmusstörungen finden. Dieses Ergebnis steht auch im Einklang mit den Beobachtungen von Tomoda et al. Sie verglichen bei acht Postinfarktpatienten und 11 Patienten mit instabiler Angina pectoris das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien mit der TI-MIBG-Mismatchgröße und konnten keine Korrelationen nachweisen.<sup>(40)</sup>

Auch Yukinaka et al. fanden prospektiv bei 50 Infarktpatienten keinen Zusammenhang zwischen häufigen oder komplexen ventrikulären Rhythmusstörungen und der Größe des TI-MIBG-Mismatches.<sup>(43)</sup> Lediglich bei fünf Patienten mit sowohl positivem Spätpotential als auch großem TI-MIBG-Mismatch fanden sie häufiger höhergradige Rhythmusstörungen (Couplets und

Salven). Ein Spätpotential definierten sie – abweichend von der Definition nach Simson – dann als positiv, wenn zwei der folgenden Kriterien erfüllt waren:  $QRS \geq 120$  ms;  $RMS_{40} \leq 20$   $\mu$ V;  $LAS_{40} \geq 40$  ms. Nach diesen Kriterien war bei unseren Daten tendenziell ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter Unterschied in der Größe des TI-MIBG-Mismatches feststellbar (29,8% vs. 40,3%;  $p=0,14$ ). Jedoch konnten wir ein gehäuftes Auftreten von höhergradigen Rhythmusstörungen bei Patienten mit positivem Spätpotential und großem TI-MIBG-Mismatch nicht bestätigen, wobei die Zahl der Patienten, die diese Kriterien erfüllten, sowohl in unserer Studie (1 Patient), als auch bei Yukinaka et al. (5 Patienten) sehr gering war.

### **Mismatch und Herzfrequenzvariabilität**

Die Herzfrequenzvariabilität des Sinusrhythmus misst den Einfluss des autonomen Nervensystems auf den Sinusknoten.<sup>(22)</sup> Nach einem Herzinfarkt nimmt die Herzfrequenzvariabilität ab.<sup>(19)</sup> Dies geht deutlich mit einem erhöhten Risiko für den Plötzlichen Herztod einher.<sup>(21, 33)</sup>

Wir untersuchten in dieser Studie auch, ob die Abnahme der Herzfrequenzvariabilität nach Herzinfarkt mit dem Ausmaß des sympathisch denervierten Myokards korreliert, wie es von Mäntysaari et al.<sup>(23)</sup> bei einer Untersuchung von zwölf Männern drei Monate nach Herzinfarkt beschrieben wurde. Bei uns erreichte die Korrelation jedoch nicht das Signifikanzniveau ( $r=0,03$  bis  $0,14$ ;  $p=0,28$  bis  $0,83$ ).

Mäntysaari benutzte zur Charakterisierung der Herzfrequenzvariabilität das Verhältnis zwischen dem kürzesten und längsten RR-Intervall bei tiefer Ein- und Ausatmung. Zur Darstellung des Myokards verwandte er I-123-Phenylpentadecanoic acid (pPPA).

Die Unterschiede in den Methoden und vor allem im Zeitpunkt der Untersuchung, nämlich im Mittel elf Tage gegenüber drei Monaten nach Herzinfarkt, könnten die verschiedenartige Beobachtung erklären. Außerdem ist

nicht bekannt, welche Patienten in der Studie von Mäntysaari mit  $\beta$ -Blockern behandelt wurden, und ob dieser Einfluss berücksichtigt worden ist.

### **Mismatch korreliert nicht mit der QT-Dispersion**

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Dispersion des QT-Intervalls ( $QT_d$ ) beim gesunden Herzen in der Regel weniger als 70 ms beträgt<sup>(7, 16, 32)</sup> und sich bei Herzinfarkt, sowie konsekutiver Neigung zu ventrikulären Tachykardien<sup>(32)</sup> und Kammerflimmern<sup>(13)</sup> erhöht. Gesenkt wird  $QT_d$  durch eine schnelle und erfolgreiche Wiedereröffnung des Infarktgefäßes.<sup>(29)</sup>

Regionale Unterschiede in der Repolarisationsgeschwindigkeit des Myokards gelten als Ursache der QT-Dispersion und führen zu einer Verlängerung der vulnerablen Phase und damit zu einer größeren Bereitschaft für ventrikuläre Tachykardien.<sup>(29)</sup>

Ein Zusammenhang zwischen der Größe des TI-MIBG-Mismatches und der  $QT_d$  wurde bisher in der Literatur nicht erwähnt. In unserer Studie konnten wir keine signifikante Korrelation nachweisen ( $r=0,15$ ;  $p=0,25$ ). Es kann sein, dass der protektive Effekt der  $\beta$ -Blocker (89,6% unserer Patienten erhielten  $\beta$ -Blocker) die Auswirkungen der inhomogenen Innervierung soweit ausgleicht, dass eine inhomogene Repolarisation durch eine Dispersion der QT-Zeit im Oberflächen-EKG nicht mehr messbar ist. Außerdem ist zu beachten, dass die Messung der QT-Dispersion einem deutlichen Einfluss von Intra- und Interobservervariabilität unterliegt, welche laut Kautzner et al. bis zu 30% betragen kann.<sup>(16)</sup> Dieser Befund wird von Periömäki et al. bestätigt, so dass hier keine sichere Aussage über einen Zusammenhang zwischen TI-MIBG-Mismatch und QT-Dispersion gemacht werden kann.<sup>(32)</sup>

### **Berücksichtigung methodischer Probleme**

Es ist bekannt, dass I-123-MIBG auch bei herzgesunden Patienten eine Minderanreicherung in der Hinterwand des linken Ventrikels aufweist.<sup>(41)</sup> Die genaue Ursache ist noch nicht erforscht und mehrere Erklärungsmöglichkeiten

kommen in Frage: Zum einen kann das Zwerchfell eine Schwächung der Photonenstrahlung aus der Hinterwand verursachen. Zum anderen könnte die hohe Anreicherung von I-123-MIBG in der Leber zu einem methodisch bedingten, falsch-positiven Hinterwanddefekt führen, insbesondere wenn für die Auswertung SPECT-Aufnahmen über 180° statt 360° zur Verfügung stehen.<sup>(24)</sup> Des Weiteren wurde in Tierexperimenten gezeigt, dass die Hinterwand vor allem parasymphatisch, während die Vorderwand überwiegend sympathisch innerviert wird. Dies könnte eine relative Verminderung der I-123-MIBG-Anreicherung der Hinterwand zur Folge haben.<sup>(39)</sup> Deshalb sollte bei der Interpretation der I-123-MIBG-SPECT-Bilder eine falsch-positive Defektbeurteilung der Hinterwand berücksichtigt werden.

Um diese Fehlermöglichkeit auszuschließen, haben wir alle Korrelationen mit dem TI-MIBG-Mismatch unter Ausschluss der Hinterwand überprüft und sind dabei zu gleichen Ergebnissen gekommen (siehe Tabelle 5).

## Zusammenfassung

Nach Myokardinfarkt ist die regionale Schädigung der autonomen sympathischen Innervation häufig ausgeprägter als die des Myokards. Dieser Unterschied wird als TI-MIBG-Mismatch bezeichnet und beschreibt das Ausmaß des sympathisch denervierten aber funktionsfähigen Myokards. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass die elektrophysiologischen Abläufe in diesem Myokard gestört sind. Unklar bleibt allerdings, welche Veränderungen im Oberflächen-EKG durch diese Denervierung verursacht werden. Wir haben deshalb prospektiv untersucht, welche Parameter verschiedener elektrokardiographischer Verfahren mit dem TI-MIBG-Mismatch korrelieren.

Es wurden 67 Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt untersucht. Binnen 14 Tagen nach Reperfusionstherapie wurden szintigraphische Aufnahmen sowohl mit I-123-MIBG zur Darstellung der autonomen sympathischen Innervation, als auch mit Cl-201-Thallium zur Darstellung des vitalen Myokards durchgeführt. Die Anreicherung der zwei Nuklide im Myokard wurde als „polar-map“ mit 460 Pixeln dargestellt. Die Summe der Pixel mit einer Aktivität von weniger als 50% der maximal gemessenen Aktivität ergab die Größe des Anreicherungsdefektes. Aus der Differenz des Innervations- und Myokarddefektes berechnete sich die Größe des TI-MIBG-Mismatches. Diese wurde mit Parametern von Ruhe-EKG, Signalmittelungs-EKG und Holter-EKG verglichen.

Der Innervationsdefekt war bei vielen Patienten deutlich größer als der Myokarddefekt ( $38,4 \pm 22,2\%$  vs.  $14,3 \pm 16,4\%$ ), so dass im Mittel  $25,8 \pm 16,3\%$  des funktionsfähigen Myokards denerviert war. Nur zwei Parameter korrelierten signifikant mit diesem TI-MIBG-Mismatch: Eine inverse Korrelation zeigte sich mit dem  $RMS_{40}$  im Signalmittelungs-EKG ( $r = -0,37$ ;  $p = 0,0053$ ), d. h. bei großem TI-MIBG-Mismatch verzögert sich der Potentialabfall am Ende des signalgemittelten QRS-Komplexes. Eine positive Korrelation zeigte sich mit der

frequenzkorrigierten QT-Zeit ( $QT_c$ ) im Ruhe-EKG ( $r=0,34$ ;  $p=0,0064$ ), d. h. die Repolarisation dauert länger, je größer das TI-MIBG-Mismatch ist..

Diese Ergebnisse erschließen einen bisher nicht bekannten pathophysiologischen Zusammenhang: Abhängig von dem Ausmaß der regionalen Denervierung des funktionsfähigen Myokards kommt es zu einer regionalen Verzögerung sowohl der Depolarisation, als auch der Repolarisation.

---

## Literaturverzeichnis

1. Allman KC, Wieland DM, Muzik O, Degrado TR, Wolfe ER, Jr., Schwaiger M. Carbon-11 hydroxyephedrine with positron emission tomography for serial assessment of cardiac adrenergic neuronal function after acute myocardial infarction in humans. *J-Am-Coll-Cardiol* 22 (2): 368-75 issn: 0735-1097, 1993.
2. Anderson KP, Bigger JT, Jr., Freedman RA. Electrocardiographic predictors in the ESVEM trial: unsustained ventricular tachycardia, heart period variability, and the signal- averaged electrocardiogram. *Prog Cardiovasc Dis* 38 (6): 463-88, 1996.
3. Bailey IK, Griffith LS, Rouleau J, Strauss W, Pitt B. Thallium-201 myocardial perfusion imaging at rest and during exercise. Comparative sensitivity to electrocardiography in coronary artery disease. *Circulation* 55 (1): 79-87, 1977.
4. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F- fluorodeoxyglucose [see comments]. *Circulation* 83 (1): 26-37, 1991.
5. Camm AJ, Malik M, Bigger JT, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, Coumel P, Fallen E, L., Kennedy HL, Kleiger RE, Lombardi F, Malliani A, Moss AJ, Rottman JN, Schmidt G, Schwartz PJ, Singer DH. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 93: 1043-65, 1996.
6. Cannon WB. A Law of Denervation. *The American Journal of the Medical Sciences* 198 (6): 737-750, 1939.
7. Cowan JC, Yusoff K, Moore M, Amos PA, Gold AE, Bourke JP, Tansuphaswadikul S, Campbell RW. Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol* 61 (1): 83-7, 1988.
8. Dae MW, Herre JM, O'Connell JW, Botvinick EH, Newman D, Munoz L. Scintigraphic assessment of sympathetic innervation after transmural versus nontransmural myocardial infarction [see comments]. *J-Am-Coll-Cardiol* 17 (6): 1416-23 issn: 0735-1097, 1991.
9. Glowniak JV, Kilty JE, Amara SG, Hoffman BJ, Turner FE. Evaluation of metaiodobenzylguanidine uptake by the norepinephrine, dopamine and serotonin transporters. *J Nucl Med* 34 (7): 1140-6, 1993.
10. Gould KL. Myocardial viability. What does it mean and how do we measure it? [editorial; comment]. *Circulation* 83 (1): 333-5, 1991.
11. Han J. The concepts of reentrant activity responsible for ectopic rhythms. *Am J Cardiol* 28 (2): 253-62, 1971.

12. Hartikainen J, Kuikka J, Mantysaari M, Lansimies E, Pyorala K. Sympathetic reinnervation after acute myocardial infarction. *Am-J-Cardiol* 77 (1): 5-9 issn: 0002-9149, 1996.
13. Higham PD, Furniss SS, Campbell RW. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction. *Br Heart J* 73 (1): 32-6, 1995.
14. Inoue H, Zipes DP. Results of sympathetic denervation in the canine heart: supersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation* 75 (4): 877-87, 1987.
15. Kammerling JJ, Green FJ, Watanabe AM, Inoue H, Barber MJ, Henry DP, Zipes DP. Denervation supersensitivity of refractoriness in noninfarcted areas apical to transmural myocardial infarction. *Circulation* 76 (2): 383-93, 1987.
16. Kautzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M. Short- and long-term reproducibility of QT, QTc, and QT dispersion measurement in healthy subjects [see comments]. *Pacing Clin Electrophysiol* 17 (5 Pt 1): 928-37, 1994.
17. Kline RC, Swanson DP, Wieland DM, Thrall JH, Gross MD, Pitt B, Beierwaltes WH. Myocardial imaging in man with I-123 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 22 (2): 129-32, 1981.
18. Laubenbacher C, Rothley J, Sitomer J, Beanlands R, Sawada S, Sutor R, Muller D, Schwaiger M. An automated analysis program for the evaluation of cardiac PET studies: initial results in the detection and localization of coronary artery disease using nitrogen-13-ammonia [see comments]. *J Nucl Med* 34 (6): 968-78, 1993.
19. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M, Malliani A. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 60 (16): 1239-45, 1987.
20. Lynn MD, Shapiro B, Sisson JC, Swanson DP, Mangner TJ, Wieland DM, Meyers LJ, Glowniak JV, Beierwaltes WH. Portrayal of pheochromocytoma and normal human adrenal medulla by m-[123I]iodobenzylguanidine: concise communication. *J Nucl Med* 25 (4): 436-40, 1984.
21. Malik M, Farrell T, Camm AJ. Circadian rhythm of heart rate variability after acute myocardial infarction and its influence on the prognostic value of heart rate variability. *Am J Cardiol* 66 (15): 1049-54, 1990.
22. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84 (2): 482-92, 1991.
23. Mantysaari M, Kuikka J, Hartikainen J, Mustonen J, Mussalo H, Tahvanainen K, Lansimies E, Uusitupa M, Pyorala K. Myocardial sympathetic nervous dysfunction detected with iodine-123-MIBG is associated with low heart rate variability after myocardial infarction. *J Nucl Med* 36 (6): 956-61 Issn: 0161-5505, 1995.

- 
24. Matsunari I, Tanishima Y, Taki J, Ono K, Nishide H, Fujino S, Matoba M, Ichiyanagi K, Tonami N. Early and delayed technetium-99m-tetrofosmin myocardial SPECT compared in normal volunteers. *J Nucl Med* 37 (10): 1622-6, 1996.
  25. McGhie AI, Corbett JR, Akers MS, Kulkarni P, Sills MN, Kremers M, Buja LM, Durant-Reville M, Parkey RW, Willerson JT. Regional cardiac adrenergic function using I-123 meta-iodobenzylguanidine tomographic imaging after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 67 (4): 236-42, 1991.
  26. Merx W, Yoon MS, Han J. The role of local disparity in conduction and recovery time on ventricular vulnerability to fibrillation. *Am Heart J* 94 (5): 603-10, 1977.
  27. Mitrani RD, Klein LS, Miles WM, Hackett FK, Burt RW, Wellman HN, Zipes DP. Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 22 (5): 1344-53, 1993.
  28. Miyazaki T, Zipes DP. Presynaptic modulation of efferent sympathetic and vagal neurotransmission in the canine heart by hypoxia, high K<sup>+</sup>, low pH, and adenosine. Possible relevance to ischemia-induced denervation. *Circ Res* 66 (2): 289-301, 1990.
  29. Moreno FL, Villanueva T, Karagounis LA, Anderson JL. Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. TEAM-2 Study Investigators. *Circulation* 90 (1): 94-100, 1994.
  30. Newman D, Munoz L, Chin M, Franz M, Herre J, Scheinman MM, Botvinick E, Dae M. Effects of canine myocardial infarction on sympathetic efferent neuronal function: scintigraphic and electrophysiologic correlates. *Am Heart J* 126 (5): 1106-12, 1993.
  31. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 59 (2): 178-93, 1986.
  32. Perkiomaki JS, Koistinen MJ, Yli Mayry S, Huikuri HV. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 26 (1): 174-9, 1995.
  33. Rich MW, Saini JS, Kleiger RE, Carney RM, teVelde A, Freedland KE. Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am J Cardiol* 10 (1): 1, 1988.
  34. Simson MB. Noninvasive identification of patients at high risk for sudden cardiac death. Signal-averaged electrocardiography. *Circulation* 85 (1 Suppl): I145-51, 1992.

- 
35. Simson MB. Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 64 (2): 235-42, 1981.
  36. Sisson JC, Johnson J, Bolgos G, Lynch JJ, Jr., Uprichard A, Driscoll E, Wieland DM, Lucchesi B. Portrayal of adrenergic denervation in the presence of myocardial infarction: a feasibility study. *Am J Physiol Imaging* 5 (4): 151-66, 1990.
  37. Sisson JC, Shapiro B, Meyers L, Mallette S, Mangner TJ, Wieland DM, Glowniak JV, Sherman P, Beierwaltes WH. Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J Nucl Med* 28 (10): 1625-36, 1987.
  38. Stanton MS, Tuli MM, Radtke NL, Heger JJ, Miles WM, Mock BH, Burt RW, Wellman HN, Zipes DP. Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in humans detected noninvasively using I-123-metaiodobenzylguanidine. *J Am Coll Cardiol* 14 (6): 1519-26 Issn: 0735-1097, 1989.
  39. Thames MD, Klopfenstein HS, Abboud FM, Mark AL, Walker JL. Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors with vagal afferents to the inferoposterior wall of the left ventricle activated during coronary occlusion in the dog. *Circ Res* 43 (4): 512-9, 1978.
  40. Tomoda H, Yoshioka K, Shiina Y, Tagawa R, Ide M, Suzuki Y. Regional sympathetic denervation detected by iodine 123 metaiodobenzylguanidine in non-Q-wave myocardial infarction and unstable angina. *Am Heart J* 128 (3): 452-8, 1994.
  41. Tsuchimochi S, Tamaki N, Tadamura E, Kawamoto M, Fujita T, Yonekura Y, Konishi J. Age and gender differences in normal myocardial adrenergic neuronal function evaluated by iodine-123-MIBG imaging. *J Nucl Med* 36 (6): 969-74, 1995.
  42. Vatner DE, Lavalley M, Amano J, Finizola A, Homcy CJ, Vatner SF. Mechanisms of supersensitivity to sympathomimetic amines in the chronically denervated heart of the conscious dog. *Circ Res* 57 (1): 55-64, 1985.
  43. Yukinaka M, Nomura M, Ito S, Nakaya Y. TI-MIBG-Mismatch between myocardial accumulation of 123I-MIBG and 99mTc-MIBI and late ventricular potentials in patients after myocardial infarction: association with the development of ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 136 (5): 859-67, 1998.
  44. Zipes DP. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation* 82 (4): 1095-105, 1990.

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der myokardialen Tracerverteilung in einer „polar map“ .....	8
Abbildung 2: Darstellung der Thallium- und MIBG-Defekte und des TI-MIBG-Mismatches.....	9
Abbildung 3: Korrelation der Defektgrößen von TI- und MIBG-Szintigraphie .....	13
Abbildung 4: Korrelation von TI-MIBG-Mismatch und $RMS_{40}$ .....	15
Abbildung 5: Korrelation von TI-MIBG-Mismatch und $QT_c$ .....	16
Abbildung 6: Das $RMS_{40}$ im Signalmittelungs-EKG.....	19

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten .....	5
Tabelle 2: Technische Daten der I-123-MIBG-SPECT-Szintigraphie .....	7
Tabelle 3: Technische Daten der Perfusion-Szintigraphie .....	7
Tabelle 4: Parameter der Herzfrequenzvariabilität und der HRV-Spektralanalyse..	11
Tabelle 5: Ergebnisse der Defektgrößen szintigraphischer Untersuchungen .....	13
Tabelle 6: Korrelation der elektrokardiographischen Parameter mit der Größe des TI-MIBG-Mismatches .....	14

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die es ermöglichten, dass diese Arbeit zustande kam. Mein Dank gilt insbesondere:

Herrn Professor Dr. Georg Schmidt für die Überlassung des Themas und die bewundernswerte fachliche, wie menschliche Führung.

Herrn Professor Dr. Albert Schömig für die Möglichkeit, die vorgestellte Arbeit an der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München durchführen zu können.

Meiner wissenschaftlichen Betreuerin, Frau Dr. Petra Barthel, für die ausgezeichnete Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Erstellung dieser Dissertation. Sie betreute mich in hervorragender Weise und hatte stets ein offenes Ohr für Fragen und Probleme.

Ganz besonders danken möchte ich meiner Verlobten Helena, selbst schon Doktor der Medizin und mir nicht nur damit einen Schritt voraus.

Nicht zuletzt gebührt mein Dank all jenen Patienten, die sich für die Untersuchungen bereitwillig zur Verfügung stellten und somit diese Arbeit ermöglichten.

## Lebenslauf

Name: Alexander Christoph Hierl  
geboren: 18.06.1971  
Geburtsort: Landshut

### Schulbildung:

1977-1981 Volksschule in Rottenburg a. d. Laaber  
1981-1982 Volksschule St. Martin in Landshut  
1982-1991 Hans-Carossa Gymnasium in Landshut  
10.07.1991 Allgemeine Hochschulreife

### Zivildienst:

1991-1992 im Pflegeheim des BRK und im Kinderkrankenhaus St. Marien  
in Landshut

### Studium:

1992-1994 Vorklinisches Studium an der Universität in Regensburg  
14.09.1994 Ärztliche Vorprüfung  
1994-1999 Klinisches Studium an der Technischen Universität in München  
29.08.1995 1. Staatsexamen  
31.03.1998 2. Staatsexamen  
03.05.1999 3. Staatsexamen

### Derzeitige Tätigkeit:

Arzt im Praktikum am Deutschen Herzzentrum München