

**Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik der
Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ-Prof. Dr. M. Schwaiger)**

**Multimodale Vitalitätsdiagnostik mit kombinierter
Positronen-Emissions- und Kernspintomographie**

Ulrich Spiegl

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. Univ-Prof. Dr. M. Schwaiger
2. Priv.-Doz. Dr. A. Drzezga

Die Dissertation wurde am 28.11.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 17.05.2006 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Theoretische Hintergründe	7
2.1	Vitalität	7
2.1.1	Klinische Bedeutung	8
2.2	Nicht-invasive diagnostische Verfahren	8
2.2.1	Dobutamin-Echokardiographie	8
2.2.2	<i>Single-Photonen-Emissions-Computed-Tomographie</i>	9
2.2.3	MRT	11
2.2.4	Positronen-Emissions-Tomographie	11
3	Methodik	12
3.1	Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	12
3.1.1	Physikalische Grundlagen	12
3.1.2	Die Produktion der Isotope	13
3.1.3	Prinzipien der PET-Untersuchung	14
3.1.4	Die kardiale PET-Untersuchung	14
3.1.5	Vitalitätsdiagnostik durch das PET	15
3.2	Grundlagen der Magnetresonanztomographie	16
3.2.1	Physikalische Grundlagen	16
3.2.2	Die Prinzipien der MRT-Untersuchung	18
3.2.3	Die kardiale Magnetresonanztomographie	18
3.3	Vitalitätsdiagnostik durch das MRT	19
3.3.1	Zusammenfassung	20
3.4	Patientencharakterisierung	21
3.5	Untersuchung im PET	21
3.6	PET-Datenanalyse	22
3.6.1	Allgemein	22
3.6.2	Analyse der Vitalität	23
3.6.3	Analyse des regionalen Blutflusses	23
3.6.4	Analyse des <i>Count-Increases</i> und der globalen Herzfunktionsparameter	25
3.7	Untersuchung im MRT	26
3.8	MRT-Datenanalyse	26

3.9	Auswertung der Vitalitätsdaten	27
3.9.1	Datenbeispiel eines Patienten	27
3.9.2	Entwicklung eines Vitalitätsindizes	28
3.10	Statistik	28
4	Ergebnisse	34
4.1	Vitalitätsindex	34
4.1.1	Der Gewichtungsfaktor	34
4.1.2	Verteilungsmuster der Vitalitäten hinsichtlich ihrer Kontraktionsfähigkeit und Kontraktionszunahme	34
4.1.3	Definition von Normalgewebe, Mismatcharealen und Narbensegmenten durch den Vitalitätsindex anhand von Thresholds	35
4.2	Statistische Auswertung	38
4.2.1	Das statische PET	38
4.2.2	Kombination: Statisches und dynamisches PET	39
4.2.3	MRT-Untersuchung	44
4.2.4	Kombination: MRT und statisches PET	46
4.2.5	Kombination: MRT, statisches und dynamisches PET	46
5	Diskussion	54
5.1	Beurteilung des Nutzens einer Revaskularisierung	55
5.1.1	Frühere Studien	55
5.1.2	Unsere Studien	56
5.2	Der Vitalitätsindex	57
5.3	Statisches PET	59
5.3.1	Frühere Studien	59
5.3.2	Unsere Studie	60
5.4	Kombination aus statischen und dynamischen PET	62
5.4.1	Frühere Studien	62
5.4.2	Unsere Studie	63
5.5	MRT	66
5.5.1	Frühere Studien	66
5.5.2	Unsere Studie	67
5.6	Kombination: Statisches PET und MRT	69
5.7	Neue Vitalitätsdiagnostik durch das PET (statisch und dynamisch) und MRT	69
5.8	Einschränkungen der Studie	70
5.9	Ausblick	72
6	Zusammenfassung	73
	Abbildungsverzeichnis	74
	Tabellenverzeichnis	77

Literaturverzeichnis	79
Danksagung	99

Kapitel 1

Einleitung

Die Inzidenzrate und somit auch die klinischen Auswirkungen linksventrikulärer (LV) Dysfunktionen hat während der letzten Jahrzehnte stark zugenommen. Verantwortlich für den daraus folgenden Anstieg der Morbidität und Mortalität ist in erster Linie die koronare Gefäßerkrankung (KHK). Die KHK ist mittlerweile die häufigste Ursache einer eingeschränkten LV Herzfunktion in den Industrieländern weltweit [71, Seite 287]. Hinzu kommt, dass die Mortalitätsrate bei Patienten mit LV Dysfunktion, verursacht durch eine KHK, signifikant höher ist als bei Patienten, deren gestörte Herzfunktion auf anderen Gründen basiert [11, Seite 1006][67, Seite 1081].

Zudem besitzen Patienten mit KHK und gestörter LV Herzfunktion eine signifikant höhere Sterblichkeit, verglichen mit denen, die über eine normale Herzfunktion verfügen. Damit stellt die Herzfunktion einen der wichtigsten Determinante der Langzeitprognose eines Patienten mit *ischämischer* Herzerkrankung dar [78, Seite 428][80, Seite 1265][122, Seite 567] [62, Seite 2654]. Somit muss es das Ziel sein, eine dysfunktionale LV Herzfunktion so weit wie möglich wiederherzustellen. Durch den Fortschritt der Rekanalisationstherapie konnte dies teilweise erreicht werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine regionale *ischämische* Dysfunktion über einen längeren Zeitraum bestehend, nicht unbedingt einen irreversiblen Gewebsschaden nach sich zieht, sondern dass die Funktion durch die Wiederherstellung des Blutflusses wieder deutlich verbessert werden konnte [27, Seite 1469][96, Seite 19][145, Seite 218] [144, Seite V131][54, Seite 207][143, Seite 236] [151, Seite 1080][57, Seite 14][146, Seite 19E] [23, Seite 2674].

Dies traf jedoch nur bei einem Teil der Patienten zu. Der prozentuale Anteil der Patienten mit KHK und eingeschränkter Ejektionsfraktion, bei denen sich eine substantielle Verbesserung der Herzfunktion nach einer Revaskularisierung einstellte, schwankt in der Literatur zwischen 25 und 40% [23, Seite 2677][152, Seite 213][30, Seite 907] [22, Seite 21A][60, Seite 1416].

Die zur Verfügung stehende Evidenz deutet an, dass die Verbesserung der LV Herzfunktion auch mit einer längeren Lebenserwartung einhergeht [59, Seite 562][51, Seite 531] [73, Seite 761][47, Seite 66][1, Seite 925] [42, Seite 735][130, Seite 799]. Da eine Revaskularisierung einen nicht unproblematischen Eingriff darstellt [121, Seite 77], ist die Fähigkeit, zwischen reversibel, d. h. vitalem und irreversibel geschädigtem Myokard zu

unterscheiden, von enormer Bedeutung, um die weitere Therapie auf den Patienten abstimmen zu können.

Kapitel 2

Theoretische Hintergründe

2.1 Vitalität

Was versteht man unter *vitalem* Myokard?

Es herrscht eine generelle Übereinstimmung darüber, dass das Myokard bestimmte Eigenschaften aufweisen muss, damit es als vital eingestuft werden kann. Dazu zählen:

1. Es muss die Fähigkeit besitzen, *high-energy phosphates* (HEP) zu produzieren, wie z. B. PCr und ATP.
2. Es muss ein intaktes Sarkolemm besitzen, um den elektrochemischen Gradienten aufrecht erhalten zu können.
3. Es muss eine ausreichende Perfusion vorhanden sein, damit sowohl die minimale Sauerstoffversorgung als auch der Abtransport potentiell schädlicher Metaboliten gewährleistet werden können [23, Seite 2676][83, Seite 729].

Es gibt zwei Gewebszustände, die eine beeinträchtigte Kontraktilität aufweisen und alle drei aufgeführten Kriterien erfüllen. Dabei handelt es sich um *stunned* und *hibernating* Myokard.

Myokardiales *Stunning* ist ein Phänomen, das erstmals in den 70er Jahren in der Literatur auftauchte [82, Seite 983]. Es dauerte aber noch bis 1982, als Braunwald und Kloner *stunned* Myokard genauer definierten. Es handelt sich um Gewebe, das aufgrund eines vorübergehenden ischämischen Ereignisses mit darauf folgender Reperfusion eine beeinträchtigte Kontraktilität besitzt [26, Seite 1149]. Trotz der unmittelbaren Regeneration des Blutflusses kann es Monate dauern, bis sich der geschädigte Herzmuskel wieder vollständig regeneriert.

Im Gegensatz dazu führte Rahimtoola [145, Seite 213] 1984 den Begriff *hibernating* Myokard ein. Dieser Zustand entwickelt sich aufgrund eines konstant reduzierten koronaren Blutflusses. Folge ist eine Abnahme der Kontraktilität, wodurch das verminderte Sauerstoffangebot kompensiert werden kann. Zusätzlich zeigten Casey und Arthur [40, Seite 3128], dass in diesen Myozyten auch die Protein- und mRNA-Synthese

eingeschränkt ist. Eine Revaskularisierung kann die Herzfunktion teilweise bzw. vollständig wiederherstellen [144, Seite V132][146, Seite 19E]. Inwieweit nun *stunned* bzw. *hibernating* Myokard eigenständige Gewebszustände darstellen und welcher Zustand im vitalen Myokard vorherrscht wird kontrovers diskutiert [147, Seite 3060][21, Seite 1679][181, Seite 1520] [180, Seite 396].

2.1.1 Klinische Bedeutung

Welche klinische Bedeutung hat nun *vitales* Myokard? Studien zeigten, dass auf der einen Seite Patienten mit vorhandenem vitalem Myokardgewebe eine höhere Komplikationsrate aufweisen als Patienten ohne vitales Myokard [59, Seite 563][51, Seite 532][103, Seite 2692] [73, Seite 761][193, Seite 137][184, Seite 747] [1, Seite 925][47, Seite 66][137, Seite 393] [132, Seite 146][42, Seite 736][120, Seite 919]. Dies trifft insbesondere unter konservativer Therapie zu [150, Seite 1098]. Auf der anderen Seite besitzen Patienten, die vitale Segmente aufweisen, nach Revaskularisierung einen signifikant verbesserten postoperativen Verlauf [16, Seite 1458][13, Seite 963][15, Seite 84][20, Seite 293] [38, Seite 234][91, Seite 2793][116, Seite 756] [120, Seite 919]. Im Gegensatz dazu profitieren Patienten ohne vitale Herzregionen nicht nennenswert von einer Revaskularisierungsmaßnahme [3, Seite 1157][14, Seite 1871][23, Seite 2677] [76, Seite 1932][89, Seite 1408][123, Seite 1625] [129, Seite 797][130, Seite 799][133, Seite 1670]. Aus diesen Daten wird die klinische Relevanz einer raschen *Vitalitätsdiagnose* offensichtlich, da sich daraus fundamentale Unterschiede in der Therapie des Patienten ergeben.

2.2 Nicht-invasive diagnostische Verfahren

Das Vorhandensein von vitalem Myokard kann durch einige nicht invasive Methoden diagnostiziert werden. Dazu gehören Verfahren, mit deren Hilfe physiologische Merkmale identifiziert werden können, die eine Narbe ausschließen. Es handelt sich um die Dobutamin-Echokardiographie, die *Single-Photonen Emissions Computed Tomographie* (SPECT), die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), sowie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET).

2.2.1 Dobutamin-Echokardiographie

Bei dieser Methode wird die Herzfunktion in Ruhe und unter Stressbedingungen echokardiographisch dargestellt und verglichen. Der Stress wird pharmakologisch durch die Gabe von Dobutamin erzeugt. Dadurch können vitale Myokardareale identifiziert werden. Es handelt sich um Gebiete, die sich unter Ruhe hypokinetisch, akinetisch oder dyskinetisch verhalten und die eine Kontraktilitätssteigerung im Stresszustand erfahren. Die Dobutaminzufuhr wird in mehrstufiger Dosierung durchgeführt. Dabei zeigt vitales Gewebe eine meist zweiphasige Antwort. Bei niedriger Dosierung kommt es anfangs zu

einer Verbesserung der Kontraktilität. Ab einer gewissen Dosierung überschreiten der Sauerstoffbedarf und die produzierten metabolischen Gifte die Gewebskapazität, d. h. die Kontraktionsfähigkeit nimmt wieder ab [147, Seite 3060]. Weitere Studien geben genauere Auskunft über die klinische Relevanz dieser Untersuchungstechnik [5, Seite 869][79, Seite 561][136, Seite 2563] [179, Seite 440][14, Seite 1871].

Vorteile und Nachteile

Folgende Vorteile besitzt die Echokardiographie:

1. Sie besitzt ein hohes Maß an Spezifität in der Fähigkeit vitales Gewebe zu entdecken [23, Seite 2677][16, Seite 1458].
2. Die zur Diagnostik erforderliche Hardware ist sehr stark verbreitet.
3. In wirtschaftlicher Hinsicht handelt es sich um das günstigste Verfahren.

Dagegen ließ sich ab einem Fibroseanteil von 17% keine Kontraktilitätsverbesserung nachweisen [125, Seite 495]. Demzufolge nimmt die Genauigkeit der Stressechokardiographie bei wachsendem Schweregrad der LV Dysfunktion ab [128, Seite 287]. Vitale Myokardanteile werden somit teilweise nicht erkannt, worunter die Sensitivität leidet [191, Seite 934].

Limitationen der Echokardiographie:

1. Die Sensitivität ist im Gegensatz zum SPECT und PET vermindert [24, Seite 289].
2. Die Eigenschaft, ein vorwiegend qualitativ bildgebendes Verfahren zu sein, macht sie sehr abhängig vom untersuchenden Arzt [85, Seite 335].
3. Je nach Patient kann es mitunter unmöglich sein, ein beurteilbares Schallfenster darzustellen [87, Seite 1700]. Die transösophageale Echokardiographie umgeht dieses Problem teilweise.
4. Die endokardiale Grenze genau zu ermitteln, kann Schwierigkeiten bereiten. Somit verlieren Angaben wie z. B. die relative Wandverdickungszunahme (%WT) sowie die relative Ejektionsfraktionszunahme (%EF) an Genauigkeit [172, Seite 405].

2.2.2 *Single-Photonen-Emissions-Computed-Tomographie*

Die zwei häufigsten SPECT Perfusions-Vitalitäts-Verfahren des Herzens werden mit *Tl-201* bzw. *Tc-99m-sestamibi* durchgeführt.

Tl-201

Tl-201 besitzt die analogen Eigenschaften des Kaliums. Es dringt in die Zelle durch die Na^+/K^+ -Pumpe ein. Wie vorher bereits angesprochen, ist ein funktionsfähiges Sarkolemm eine unbedingte Voraussetzung für die Lebensfähigkeit einer Zelle. Daraus folgt, dass *Tl-201* sich ausschließlich in lebendigen Zellen anreichert [172, Seite 394]. Die Resultate des *Tl-201*-SPECT sind etwas widersprüchlich. Trotz der offensichtlichen Fähigkeit, vitale Segmente zu erkennen, zeigen einige dieser Areale keine Funktionsverbesserung nach Revaskularisierungsmaßnahmen. Eine Verbesserung der Kontraktilität kann dieses Verfahren mit einer Sensitivität und Spezifität, die je nach Studie zwischen 64% und 72% bzw. zwischen 45% und 88% schwanken, vorhersagen [135, Seite 722][41, Seite 822][4, Seite 630] [75, Seite 213].

Tc-99m-sestamibi

Die anfängliche zelluläre Aufnahme von *Tc-99m-sestamibi* steht im direkten Zusammenhang mit dem myokardialen Blutfluss. In der Zelle bindet es an die Mitochondrien der Myozyten, solange das transmembranöse Potential der Mitochondrien erhalten bleibt. Dabei muss es sich um lebendige Zellen handeln [140, Seite 471]. Neben einigen Studien, die eine gute Übereinstimmung der Vorhersagefähigkeit einer Herzfunktionsverbesserung nach einer Revaskularisierung zwischen *Tc-99m-sestamibi* und *Tl-201* aufweisen [174, Seite 2559][90, Seite 1596], zeigen andere Studien, dass das *Sestamibi*-Verfahren das Vorhandensein von vitalem Gewebe noch stärker unterschätzt, als dies bei der Untersuchung mit *Tl-201* der Fall ist [90, Seite 1595][165, Seite 1218][56, Seite 585] [46, Seite 510].

Vorteile und Nachteile

Myokard, das durch *Tl-201 rest/redistribution* als vital diagnostiziert wurde, wies eine signifikante Verbesserung der funktionellen Herzklasse (*New York Heart Association*) [43, Seite 757] und ein komplikationsloseres Überleben nach einer Bypassoperation [130, Seite 799] auf. Daneben hat sich das Stress-Perfusions SPECT als nützliches Instrument zur Risikoeinschätzung etabliert. Vor allem trifft dies für die Vorhersage von Herzkomplicationen nach *coronary artery bypass graft* (CABG) zu [28, Seite 2065][111, Seite 1207] [197, Seite 150]. Die SPECT Perfusion, die zwar das teurere Verfahren darstellt, besaß im Gegensatz zur Dobutamin Stressechokardiographie eindeutige Vorteile in der Vorhersagefähigkeit des *Benefits* eines Patienten durch Revaskularisierung [29, Seite 242].

Zur Zeit ist die Diagnostik durch das SPECT vor allem durch seine limitierte räumliche Auflösung eingeschränkt. Transmurale Vitalitätsunterschiede können nicht erkannt werden [172, Seite 402]. Außerdem kann im Gegensatz zum PET nur ein relativer Blutfluss ermittelt werden.

2.2.3 MRT

1H MRT besitzt eine sehr hohe Auflösungsfähigkeit, die in Bereichen von unter $0,5 - 1mm$ liegt. Dadurch können transmurale Unterschiede hinsichtlich der Vitalität des Gewebes identifiziert werden. Wie später noch ausführlicher beschrieben, trifft dies vor allem für die Entdeckung von Narbengewebe mit Hilfe des *late Enhancement* zu. In dieser Hinsicht ist das MRT allen anderen konventionellen Verfahren überlegen, die vitale Regionen je nach Untersuchungstyp zu klein oder zu groß einstufen.

2.2.4 Positronen-Emissions-Tomographie

Das PET mit den Tracern *FDG* und NH_3 (Siehe nächstes Kapitel) gilt schon seit längerem als Goldstandard für die Diagnose von *hibernating* Myokard. PET ermöglicht eine bessere räumliche Auflösung als das SPECT. Im Gegensatz zum SPECT, bei dem nur ein relativer Blutfluss gemessen werden kann, lässt sich mit Hilfe von NH_3 im PET der absolute myokardiale Blutfluss in $\frac{ml}{min*g}$ bestimmen. Mit Hilfe der Kenntnis über den regionalen Blutfluss und der Fähigkeit den regionalen Glucosestoffwechsel zu identifizieren, welcher durch die regionale *FDG*-Aufnahme ermittelt wird (Siehe nächstes Kapitel), kann sehr akkurat auf eine Funktionsverbesserung des Herzens [173, Seite 887][49, Seite 387] und auf eine verlängerte Lebenszeit [77, Seite 1698] [52, Seite 1002] nach einer Revaskularisierung geschlossen werden. Hinsichtlich des postoperativen Verlaufs existiert eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß des im PET ermittelten Ungleichgewichts zwischen reduziertem Blutfluss und gesteigertem Stoffwechsel (*Mismatch*) und der prozentualen Verbesserung der Herzfunktion nach einer *CABG*-Operation [53, Seite 3442].

Hinsichtlich der Nachteile des PETs sind zum einen die hohen Untersuchungskosten und zum anderen die limitierte Verbreitung der PET-Anlagen aufzuführen. Nur wenigen Diagnosezentren sind PET-Scanner vorbehalten, so dass diesem Diagnostikum nur eine begrenzte Verfügbarkeit zuteil wird.

Kapitel 3

Methodik

3.1 Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

3.1.1 Physikalische Grundlagen

Positronen entstehen beim radioaktiven β -Zerfall von Atomkernen. Dabei handelt es sich um einen Zerfall eines Protons in ein Neutron, ein Positron und ein Neutrino. Der instabile neutronenarme Kern geht dadurch in einen stabilen Zustand über. Somit verliert der Kern eine positive Ladung. Seine Nukleonenzahl bleibt jedoch konstant. Die beim Zerfall freiwerdende Energie geht zu unterschiedlichen Anteilen auf das Positron über. Der Anteil liegt meist im Bereich von ca. 30 % der freiwerdenden Energie. Die restliche Energie erhält das Neutrino, das weder Masse noch eine elektrische Ladung besitzt und somit in keinerlei Wechselwirkung mit der umgebenden Materie tritt. Im Gegensatz dazu kollidiert das Positron häufig mit umliegenden Elektronen und verliert an Geschwindigkeit. In verhältnismäßig geringer Entfernung zu seinem Entstehungsort vereinigt es sich dann mit einem Elektron. Dabei werden beide Teilchen vernichtet, wobei zwei Photonen entstehen, denen nach der Einstein'schen Beziehung $E = m \times c^2$ 511keV an Energie zukommen und die unter einem Winkel von fast genau 180° ausgestrahlt werden. Mit Hilfe von Strahlungsdetektoren kann somit der Entstehungsort der beiden Photonen bestimmt werden (Siehe Abbildung 3.1). Dies ist möglich, da die Teilchen zur selben Zeit (zeitliche Koinzidenz) an zwei genau entgegengesetzten Strahlungsdetektoren auftreffen (elektronische Kollimation) [127, Seite 317][139, Seite 122].

Das Verfahren ist nicht ganz fehlerfrei. So zerfällt das Positron nicht an Ort und Stelle seiner Entstehung, sondern bewegt sich unterschiedlich weit davon weg, was die Auflösung einschränkt. Außerdem besteht zwischen den beiden Photonen eine Winkelschwankung von bis zu 5° um den Mittelwert von 180° . Daneben wandeln einige Kerne ihre Protonen durch den Einfang von Hüllenelektronen zu Neutronen um und entgehen so einer PET-Messung. Darüberhinaus verliert die echte Koinzidenz durch die so genannte gestreute (mögliche Ablenkung oder Streuung der entstandenen Photonen)

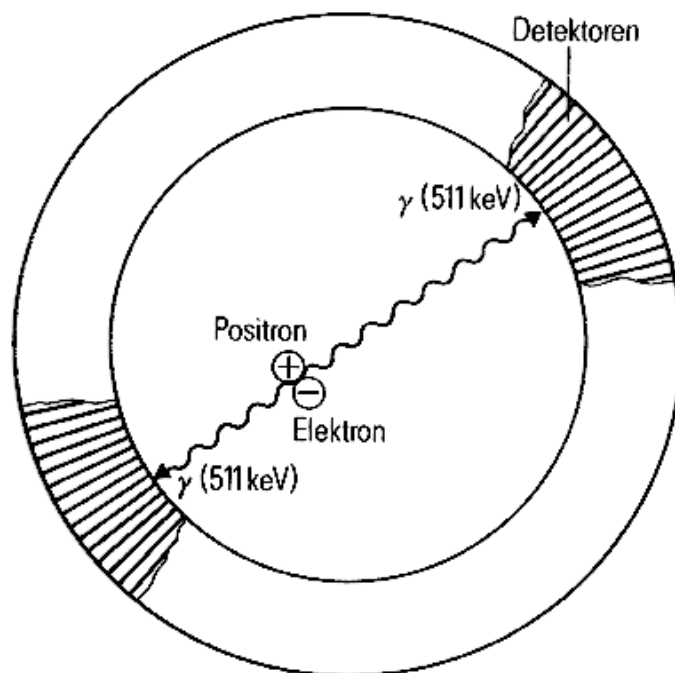


Abbildung 3.1: Dargestellt ist das Grundprinzip der Tomographie mit Positronenstrahler, die dabei erfolgende Elektron- und Protonvernichtung und nachfolgende Registrierung der erzeugten Gammastrahlen.

und die zufällige (gleichzeitige Registrierung zweier Photonen unterschiedlichen Ursprungs an gegenüberliegenden Detektoren) Koinzidenz an Präzision. Ein weiterer möglicher Messfehler kann durch die zeitgleiche Entstehung eines unabhängigen γ -Quant im Kern mit einer Energie um 511keV bedingt sein. Andere vernachlässigbare Störfaktoren sind die Zerstrahlung eines Positrons vor seiner endgültigen Abbremsung, sowie ein Zerfall in drei Photonen [127, Seite 317][139, Seite 85][190, Seite 125].

3.1.2 Die Produktion der Isotope

Die Positronenstrahler werden in einem Zyklotron erzeugt. Dieser besteht aus zwei gegenüberliegenden halbkreisförmigen zueinander geöffneten Metallkammern, die in einem starken elektromagnetischen Feld liegen. Im Zwischenraum dieser wird ein hochfrequentes elektromagnetisches Feld erzeugt. Die gesamte Anlage befindet sich im Hochvakuum. In der Mitte der beiden Halbkreise befindet sich eine Ionenquelle, von der aus geladene Teilchen waagrecht in die Kammer beschleunigt werden. Dort zwingt das senkrechte Magnetfeld diese auf eine kreisförmige Bahn. Da sich die Polung des elektromagnetischen Feldes zwischen den Metallkammern während jedes Halbkreises ändert, wird den Ionen jedes Mal durch das waagrechte Magnetfeld zwischen den

Kammern kinetische Energie zugefügt. Dies führt zur Vergrößerung der Umlaufbahn, wobei die Umlauffrequenz konstant bleibt. Sobald die Teilchen die notwendige Energie erreicht haben, werden sie mit Hilfe eines Plattenkondensators (Deflektor) aus der Kreisbahn heraus auf ein so genanntes *Target* gelenkt. Innerhalb des *Targets* befinden sich die zu markierenden stabilen Atomkerne in gasförmigem Zustand. Durch diesen Beschuss entstehen aus den stabilen Kernen die instabilen Positronenstrahler. Diese instabilen Atomkerne besitzen eine sehr kurze Halbwertszeit. Somit muss sich das Zyklotron in der Nähe der PET-Untersuchungsanlage befinden, was die Anwendung einschränkt.

Für die Darstellung biologischer Vorgänge im PET sind besonders Substanzen wie Sauerstoff, Stickstoff und Kohlenstoff geeignet, da diese häufig in organischen Verbindungen vorkommen und durch ihre Markierung nicht in ihrem biochemischen Verhalten beeinträchtigt werden. Diese Substanzen lassen sich in positronenemittierender Form mit Hilfe eines Baby-Zyklotrons produzieren [127, Seite 317][139, Seite 132][190, Seite 88].

3.1.3 Prinzipien der PET-Untersuchung

Die PET-Untersuchung besteht im Wesentlichen aus drei Schritten:

1. Die Applikation einer positronenemittierenden Substanz
2. Die Messung der Aktivitäten durch den Tomographen
3. Die Bildrekonstruktion und quantitative Analyse der Daten mit Hilfe von physikalischen und physiologischen Modellen.

Dem Patienten wird zu Beginn der Untersuchung eine positronenemittierende Substanz durch Injektion oder Inhalation verabreicht. Durch die Vereinigung der Positronen mit Elektronen und dem daraus resultierenden Zerfall entstehen zwei Photonen (siehe Kapitel: *Physikalische Grundlagen*). Diese ausgestrahlten Photonen werden durch die rund um den Patienten angeordneten Detektoren im Scanner registriert. Aus den unzählig auftreffenden Photonen kann über verschiedene Rekonstruktionsschritte das Bild der räumlichen Verteilung der markierten Substanz errechnet werden. Anschließend wird dieses Bild anhand einer zuvor erstellten Abschwächungskorrektur verrechnet. Letztendlich lässt sich die quantitative Verteilung des *Tracers* im Gewebe mittels kinetischer Modelle errechnen [127, Seite 317][190, Seite 145].

3.1.4 Die kardiale PET-Untersuchung

Einige Probleme treten bei der PET-Untersuchung am Herzen zum Vorschein. So lässt sich das Herz, aufgrund des komplexen Aufbaus und der engen anatomischen Beziehungen zu Nachbarorganen, nur schwierig erfassen. Darüber hinaus beeinträchtigt die Herzaktion die Bildgebung erheblich. Schließlich stößt die Auflösung aktueller PET-Scanner bei verhältnismäßig kleinen Strukturen schnell an ihre Grenzen [190, Seite 158].

3.1.5 Vitalitätsdiagnostik durch das PET

Trotzdem gilt die kardiale Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit dem *Tracer* ^{18}F -2-Deoxy-2-Fluoro-D-Glucose (FDG) als Goldstandard für die Vitalitätsdiagnostik. Neben dem ^{18}F werden als Positronenquelle im kardialen PET auch noch ^{13}N , ^{15}O , ^{82}Rb und ^{11}C verwendet. Sobald die Isotope erzeugt worden sind, werden sie mit einem *Tracer* verknüpft, welcher dann für die Kinetik der so erzeugten Kontrastmittel verantwortlich ist. Somit können verschiedene Stoffwechselwege untersucht und Informationen über die metabolische Aktivität der Zellen erhalten werden. Zusätzlich kann in einer Herzregion mit der Hilfe von Algorithmen die absolute Quantität eines Tracers berechnet werden. Dies gibt Aufschluss über den regionalen myokardialen Blutfluss sowie über die Metabolisierungsrate. Im Fall des FDG lässt dessen Konzentration nach einer Injektion Rückschlüsse auf den Glukosestoffwechsel der Zelle zu [154, Seite 211]. In unserer Studie verwenden wir N-13 als Tracer zur Blutflussbestimmung und FDG zur Ermittlung des vorhandenen Metabolismus.

^{18}F FDG

FDG gelangt wie die Glukose durch den *Glut-4* Transporter in die Muskelzelle. Dort wird es durch das Enzym Hexokinase schnell zu FDG-6-Phosphat phosphoryliert. Dieser unidirektionale Prozess führt zu einer intrazellulären Akkumulation von FDG-6-Phosphat. Da in der Zelle keine Phosphatase existiert, die den Stoffwechselvorgang rückgängig machen kann, bleibt dem phosphorylierten FDG der Ausgang verwehrt. Das FDG wird in der Zelle nicht weiter verstoffwechselt. Somit ist die Aufnahme des Stoffes proportional zum transmembranösen Glukosetransport und zur Hexokinaseaktivität des Myokards [33, Seite 479].

Anfangs versuchte man durch das FDG-PET die Glukosenüchternstoffwechsellage bzw. die Glukoseutilisierung nach oraler Glukosegabe zu ermitteln. Heutzutage ist man dazu übergegangen, die *euglykemic hyperinsulinemic clamp*- Technik zu benutzen. Dabei wird durch eine konstante Glukose- und Insulininfusion und später alleiniger angepasster Glukoseinfusion ein normaler Blutzuckerspiegel erhalten. Dadurch wird ein postabsorptives Gleichgewicht erreicht [164, Seite 313][65, Seite 912].

In Herzmuskelregionen, in denen ein Infarkt auftrat, wird keine Glukose verstoffwechselt, da diese Regionen metabolisch inaktiv sind. Somit weisen diese sehr niedrige FDG Konzentrationen auf. Dagegen ist der Glukosestoffwechsel in reversibel geschädigten Myokardarealen normal bis erhöht [119, Seite 921][106, Seite 315][50, Seite 585]. Daher erhält man durch die FDG-Untersuchung eine Möglichkeit zwischen reversibel und irreversibel geschädigtem Myokard, nicht aber zwischen reversibel dysfunktionalem und normalem Herzmuskel zu unterscheiden [88, Seite 1248].

In der Vorhersagegenauigkeit einer Herzfunktionsverbesserung nach einer Revaskularisierung durch das FDG-PET gibt es in der Literatur Differenzen hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität. Während eine Meta-Analyse von 11 FDG PET-Studien von respektiv 88% und 73% ausgehen [16, Seite 1457], berichten zwei neuere Studien von

einer Spezifität von nur noch 33% [128, Seite 286] und 56% [191, Seite 934].

$^{13}\text{NH}_3$

$^{13}\text{NH}_3$ wird neben den beiden anderen Tracern H_2^{15}O und ^{82}Rb dazu benutzt, die Perfusion zu bestimmen. In zahlreichen Studien hat sich N-13 als überlegener Tracer herausgestellt. Es wird zu über 90% aus dem Blut extrahiert und in Form von Glutamin in der Zelle retiniert. N-13 Ammoniak-PET-Bilder zeichnen sich zudem durch einen hohen Blut- und Gewebekontrast sowie eine hervorragende Bildqualität aus. Die sehr kurze Halbwertszeit (10 Min) erlaubt es außerdem mehrere Messungen hintereinander durchzuführen. Aufgrund einer gewissen Tracerspeicherung in der Leber kann es jedoch zu einer Unterbewertung der inferioren Ventrikelaktivität kommen. [94, Seite 684][17, Seite 542].

$^{13}\text{NH}_3/^{18}\text{FDG} - \text{PET}$. **Die Kombination von Perfusion und Metabolismus**

In der Kombination $^{13}\text{NH}_3/\text{FDG-PET}$ stellt sich vitales Myokard als Perfusions/Glukose *Mismatch* dar. D. h. das Gewebe weist eine gestörte Perfusion und eine erhaltene Glukosemetabolisierung auf. Die gleichzeitige Messung der regionalen myokardialen Perfusion durch NH_3 sowie die Identifikation vitaler Strukturen durch FDG verbessern die Diagnostik vitaler Strukturen deutlich. So kann durch die Identifikation von Regionen mit geringer Perfusionsreserve und normaler FDG Aufnahme sehr akkurat auf eine Funktionsverbesserung des Herzens [173, Seite 887][49, Seite 385] und auf eine verlängerte Überlebenszeit [77, Seite 1699][52, Seite 1002] nach Revaskularisierung geschlossen werden. Hinsichtlich der postoperativen Prognose existiert eine signifikante Korrelation zwischen dem Ausmaß des PET-*Mismatches* und der prozentualen Verbesserung der Herzfunktion nach einer CABG-Operation [53, Seite 3442].

3.2 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

3.2.1 Physikalische Grundlagen

Die Kernspinresonanz

Atomkerne mit ungerader Ordnungs- und Massenzahl bilden ein magnetisches Moment aus. Vereinfacht kann man den Kern somit mit einem Stabmagneten vergleichen. Das Wasserstoffatom, dessen Kern ein Proton aufweist, ist das Paradebeispiel eines solchen Stabmagneten. Da es aufgrund seines relativ hohen magnetischen Moments leicht nachweisbar ist und es das am häufigsten vorkommende Element unseres Körpers ist, eignet es sich besonders gut für das MRT am Menschen. Daneben sind die gebräuchlichsten Isotope, die in der Kernspintomographie zur Anwendung kommen: Phosphor, Natrium, Kohlenstoff, Kalium und Sauerstoff.

Sobald ein Magnetfeld von außen auf die Atomkerne einwirkt, orientieren sie sich entsprechend der Feldlinien des Magnetfeldes parallel bzw. antiparallel aus. In ihrer Summe bewegen sie sich kreisförmig in einem Winkel von $54^{\circ}44'$ um die Feldlinien. Deren Geschwindigkeit und Präzisionsfrequenz Ω sind abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes. Daraus resultiert die so genannte *Larmorfrequenz*:

$$\omega = \gamma \times H$$

(ω = Präzisionsfrequenz, H = Magnetfeldstärke, γ = gyromagnetisches Verhältnis)
 γ ist atomkernspezifisch, so dass jedes Element bei vorgegebener Magnetfeldstärke seine eigene Präzisionsfrequenz aufweist.

Da sich das Energieniveau bei paralleler und antiparalleler Ausrichtung unterscheidet, wird im Gleichgewicht die energieärmere, parallele Form von den Kernen bevorzugt. Entgegengesetzte Vektoren heben sich auf. Die Vektorsumme der überbesetzten parallelen Zustände ergeben somit die nach außen messbare Gesamtmagnetisierung, welche die Grundlage des Kernresonanzsignals bildet. Für das Wasserstoffatom ergibt sich bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla nach der *Boltzman*-Verteilung bei 37° C eine Besetzungszahl von $(\frac{10}{10^6})$. Daraus ergibt sich eine Energiedifferenz ΔE , die in der Größenordnung von 10^{-8} eV liegt. Hierauf beruht die gute Verträglichkeit des MRTs für den Menschen, da die Energie, die zur Anregung von Molekülschwingungen, Rotationen oder chemischen Reaktionen benötigt wird, weit darüber liegt.

Die Anregung der Atomkerne erfolgt bei deren Eigenfrequenz (Larmorgleichung) durch elektromagnetische Wellen. Hiermit erhöht sich die Anzahl antiparalleler Spins und die um die Feldlinien präzidierenden Kerne werden synchronisiert. Wird nun die Energiezufuhr gestoppt, kehren die angeregten Atome in die parallele Ausrichtung zurück. Dabei emittieren sie elektromagnetische Wellen, die der Frequenz der Anregungswellen entsprechen. Geeignete Detektoren können diese so genannten Kernrelaxationen nun nachweisen [100, Seite 158][105, Seite 194].

Die Kernrelaxation

Unter der Kernrelaxation versteht man die Rückkehr der Spins in ihre Ausgangsposition. Dies erfolgt in bestimmten konstanten Zeitintervallen. Die Relaxationszeiten T1 und T2 nehmen die entscheidende Rolle in der medizinischen Diagnostik ein.

Die Spin-Gitter-Relaxationszeit T1 beschreibt die Rückkehr der Spins nach dem Hochfrequenzimpuls in den Gleichgewichtszustand. T1 ist somit ein Maß für die Wechselwirkungen, die die Kernspins mit ihrer Umgebung, dem so genannten Gitter, eingehen. Die T1-Relaxationszeit für Gewebe liegt bei 1,5 Tesla im Sekundenbereich. Die Spin-Spin-Relaxationszeit T2 stellt die Zeitkonstante für den exponentiellen Abfall des Quermagnetismus dar. Somit spiegelt sie die gegenseitige Beeinflussung der Spins untereinander wider. Initial nach der Anregung befinden sich alle Spins synchron in einer Phase und werden als phasenkohärent bezeichnet. Aufgrund des Energieaustausches der Spins untereinander und der vorherrschenden Magnetfeldinhomogenität nimmt der magnetische Gesamtvektor und somit das MR-Signal im Laufe der Zeit ab, da sich die

Richtungen der Spins untereinander langsam aufheben. Dieser Vorgang ist unabhängig von der Stärke des Magnetfeldes. Zeitlich konstante Magnetfeldinhomogenitäten, die durch das MR-Gerät bzw. durch das jeweils untersuchte Gewebe erhöht werden, führen zu der verkürzten Zeitkonstante $T2^*$. Dieser Vorgang spielt sich in einer Zeit von 100-300 ms ab.

Beide Relaxationszeiten laufen unabhängig voneinander und gleichzeitig ab. Der T2-Zerfall ist bereits längst abgeschlossen, bevor sich die Längsmagnetisierung aufgrund der T1-Relaxation wieder aufgebaut hat (0,5-5 s) [100, Seite 98][105, Seite 112].

3.2.2 Die Prinzipien der MRT-Untersuchung

Zuallererst ist es wichtig, dass sich die Wasserstoffatome der zu untersuchenden Organe synchron ausrichten. Dies erreicht man, indem die Bereiche, in denen sich das Organ befindet, einem konstanten elektromagnetischen Feld ausgesetzt werden. Dazu benutzt man elektrische Spulen, die, sobald ein Stromfluss vorhanden ist, das Magnetfeld erzeugen. Nachdem eine homogene Ausrichtung erreicht wurde, werden vom Tomographen Hochfrequenzimpulse, deren Präzisionsfrequenz der Eigenfrequenz des Wasserstoffatoms entsprechen, ausgesendet. Dabei kommt es zur Anregung der Wasserstoffkerne. Nach Beendigung der Energiezufuhr kommt es dann zur Kernrelaxation. Die dabei emittierten Signale können mit Hilfe von Detektoren nachgewiesen werden. Anhand dieser Signale kann auf die räumliche Verteilung der Wasserstoffatome geschlossen werden und somit ein Bild erstellt werden.

3.2.3 Die kardiale Magnetresonanztomographie

Es gibt bereits eine Reihe von Indikationen für eine MRT-Untersuchung am Herzen. Dazu gehören die Abklärung kongenitaler Erkrankungen, kardialer und parakardialer Raumforderungen, sowie Erkrankungen, die die thorakale Aorta betreffen. Zu den Ursachen dieser geringen Nutzung des MRTs im kardiovaskulären Bereich im Vergleich zu anderen Anwendungen der MRT in der Radiologie, zählt die relativ langsame Datenerfassung. So sind EKG-Triggerverfahren nötig, um einzelne Bilder aus herzphasengerecht akquirierten Bildzeilen mehrerer Herzzyklen zusammenzufügen [188, Seite 71].

In der Anfangszeit des kardialen MRTs benutzte man das *spin-echo*-(SE) Image als Standardverfahren. Mit diesem Verfahren erhielt man gute Weichgewebkontraste. Da fließendes Blut aber keine Signale aussendet, erhielt man im Ventrikel *schwarzes Blut* [138, Seite 600]. Für die ersten kardialen MRTs benutzte man T2-gewichtete SE Sequenzen. Dadurch konnten Infarktbereiche visualisiert werden, da diese eine erhöhte Signalintensität, so genannte *hyperenhanced* Regionen, aufweisen. Im Gegensatz dazu erhält man bei T1-gewichteten SE Sequenzen einen Infarktbereich mit verminderter Signalintensität (*hypoenhanced* Regionen) [25, Seite 287][84, Seite 187][117, Seite 722][141, Seite II30]. Die ersten Versuche reversibel geschädigtes Myokard zu entdecken blieben aber erfolglos [118, Seite 768].

3.3 Vitalitätsdiagnostik durch das MRT

Cine MRT

Durch das *Cine* MRT kann die Herzbewegung dargestellt werden. Dies befähigt das Verfahren, vitale Segmente auf die gleiche Weise zu erkennen, wie dies durch die Herzechokardiographie geschieht. Im Gegensatz zur Herzechokardiographie, das das billigere und weiter verbreitete Diagnostikum darstellt, das zudem noch Echtzeit-Bilder liefert, sind die *Cine* MRT-Darstellungen aber aufgrund der höheren Auflösung von besserer Qualität und somit leichter zu interpretieren.

Durch Verabreichung von Dobutamin kann die kontraktile Reserve des Herzens ausgeschöpft werden und so durch das *Cine* MRT dargestellt werden [178, Seite 135][87, Seite 1700][10, Seite 1012]. *Dobutamin-Stress-Cine* MRT besitzt eine Sensitivität und Spezifität eine systolische Wandverdickung zu erkennen von 88% bzw. 87% [10, Seite 1013]. Zusätzlich erweist sich die Methode in der Vorhersage einer möglichen Verbesserung der Herzfunktion nach einer Revaskularisierung als nützlich [8, Seite 1047]. Daneben kann das *Cine* MRT die LV Herzfunktion auch von den Patienten darstellen, die über ein inadäquates akustisches Fenster verfügen [178, Seite 134].

Contrast-Enhanced MRT

Cine MRT kann keine Aussagen über die myokardiale Perfusion und den Membranzustand geben. Daher suchte man nach Kontrastmitteln, die diesen Nachteil beheben können.

Gd-DTPA ist das am weitesten verbreitete und getestete MRT Kontrastmittel. Es handelt sich um einen frei diffundierenden, extrazellulären Tracer. Dieser führt zu einer konzentrationsabhängigen Kontrastverstärkung in T_1 . Der Chelator DTPA ist hauptverantwortlich für die Kinetik des Tracers. Gesunde Zellen gewähren dem Gd-DTPA keinen Eintritt. Somit ist das Verteilungsvolumen auf den extravaskulären und interstitiellen Raum begrenzt.

Durch die Anwendung des Kontrastmittels konnte die Unterscheidung zwischen Infarktbereich und normalen Herzarealen in T_1 -Wichtung deutlich verbessert werden [48, Seite 520] [55, Seite 248][92, Seite 3323].

Myokardiale Perfusionsdarstellung

Bestandteil einer befriedigenden Darstellung von vitalem Gewebe sollte die Perfusionsermittlung sein. Durch besonders schnelle GRE Sequenzen soll der qualitative Blutfluss durch die Erfassung des *first-pass* einer Bolusinjektion eines Tracers wie Gd-DTPA ermittelt werden können. Dabei handelt es sich um ein Forschungsgebiet, in dem noch viele Fragen offen sind [37, Seite 429].

Delayed Enhancement

Delayed imaging wird einige Minuten nach der Bolusinjektion des Kontrastmittels durchgeführt. Es ist ein recht einfaches Verfahren, die Vitalität zu diagnostizieren. Es entwickelte sich zur klinischen MR-Methode der Wahl. Dadurch werden sehr kleine Infarktgebiete (Grammbereich) erkannt [148, Seite 2782][195, Seite 27].

Klein und Kollegen konnten zeigen, dass *delayed enhancement* eine Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik von transmuralen bzw. nicht-transmuralen Narben (verglichen mit $^{13}\text{NH}_3/^{18}\text{FDG}$ PET Mismatch) von 83% bzw. 88% besitzt [95, Seite 165].

3.3.1 Zusammenfassung

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass in irreversibel geschädigtem Myokard eine Signalverstärkung durch Gd-DTPA sowohl bei *delayed enhancement* als auch bei konstanter Infusion eintritt. Im Zusammenhang mit Cine MRT und dessen Fähigkeit die Kontraktilität zu bestimmen, können folgende Aussagen getroffen werden:

1. Narbengewebe kann durch *delayed enhancement* gut von vitalem Gewebe unterschieden werden
2. Zwischen reversibel verletztem Gewebe und normalen Arealen kann das Cine MRT differenzieren, da die Herzfunktion beurteilt werden kann [172, Seite 405].

3.4 Patientencharakterisierung

Diese Arbeit beinhaltet 18 Patienten, 3 Frauen und 15 Männer, im Alter von 60 ± 10 Jahren. Alle 18 litten an einer koronaren 3-Gefäßerkrankung und gehörten allesamt der *New York Heart Association* (NYHA) Klasse III und IV an. Die Herzfunktion aller Patienten war deutlich eingeschränkt. Dabei betrug die LV Ejektionsfraktion (LVEF) im Mittel $35\% \pm 14$ im PET, bzw. $31\% \pm 12$ im MRT. Alle Patienten unterzogen sich einer operativen Revaskularisierung, wobei die *arteria mammaria interna* mit der *arteria coronaria sinistra descendens* anastomosiert wurde. Die Stenosen der *arteria coronaria dextra* und der *arteria coronaria sinistra circumferentia* wurden durch Beinvenen überbrückt. $3,3 \pm 2,5$ Tage vor der Operation wurden innerhalb von $1,2 \pm 0,5$ Tagen eine PET- und MRT-Untersuchung durchgeführt. Die Herzfunktion aller Patienten wurde nach 311 ± 122 Tagen postoperativ durch ein Kontroll-MRT dargestellt. Allgemeine Ausschlusskriterien für die Studie waren folgende: Abgelaufener Herzinfarkt innerhalb von sechs Wochen vor der PET- oder MRT-Untersuchung oder eine vorliegende instabile Angina Pectoris.

3.5 Untersuchung im PET

Die PET-Untersuchung mit $^{13}\text{NH}_3$ und ^{18}FDG fand weniger als eine Woche vor der Operation statt. Patienten ohne Diabetes Mellitus wurden im postprandialen Zustand untersucht. Sie nahmen eine Glukoselösung (50g Glukose) oral zu sich. Diabetiker oder Patienten, die eine Glukoseintoleranz besaßen, erhielten nach dem Schema eines Standardprotokolls [187, Seite 401] vor und während der Untersuchung Insulin. Anschließend wurde die 10 minütige Transmissionsmessung durchgeführt, die zur Ermittlung der Abschwächungskorrektur dient. Dies ist wichtig, da beim Positronenzerfall entstehende Photonen durch Gewebe verschiedener Dichte und Dicke unterschiedlich abgeschwächt werden und somit für jeden Patienten individuell bestimmt werden müsse. Anschließend erfolgte die Darstellung der regionalen myokardialen Perfusion durch N-13 Ammoniak. Dazu führte man in einem Zeitraum von 30 Sekunden 10-20ml NH_3 über eine Pumpe zu. Dies entspricht durchschnittlich etwa 740 MBq pro Untersuchung. Anschließend wurden in einem Zeitraum von 20 Minuten, 21 Momentaufnahmen des Herzens erstellt (Frames). Um den Zerfall des $^{13}\text{NH}_3$, das über die physikalische Halbwertszeit von 9,9 min verfügt, auf 3% seiner ursprünglichen Aktivität abzuwarten, wurde im Anschluss eine Pause von mindestens 50 Minuten eingehalten. Nach dieser Pause wurden insgesamt 10 ml FDG appliziert, was einer Aktivität von 370 MBq entspricht. Darauf folgte die 30 minütige dynamische Aufnahme, in deren Anschluss die Untersuchung durch die EKG-getriggerten *gegateten* Aufnahmen beendet wurde. Diese letzte Aufnahme benötigte nochmals 20 Minuten. Zur Ermittlung der transaxialen Schnitte benutzten wir die Ganzkörper-Scanner Siemens CTI 951 sowie Siemens CTI Exakt 47. Unter Zuhilfenahme der Transmissionsmessung, die vor der Tracerinjektion erstellt wurde (siehe oben), wurde der N-13 Ammoniak- und der

FDG-Datensatz hinsichtlich ihrer Abschwächung korrigiert. Dadurch konnten bei Patienten mit unterschiedlicher Konstitution vergleichbare Bilder erzeugt werden.

3.6 PET-Datenanalyse

3.6.1 Allgemein

Bildbearbeitung

Die Bilder wurden mit Hilfe eines *Hanning-Filters* (cutoff-Frequenz: 0,3 Zyklen/Projektionselement) rekonstruiert. Daraus ergaben sich 31 bzw. 47 transaxiale Schnitte, die senkrecht zur Sagittalebene ausgerichtet waren. Die Pixelgröße betrug 2,3 mm in einer 128×128 Matrix und einem Zwischenschichtabstand von 3,375 mm.

Dreidimensionale Reorientierung

Hierzu wurde eine automatisierte, semiquantitative Imageanalyse auf einer Unix Workstation durchgeführt. Dazu wurde ein an unserem Institut entwickeltes kardiales Analyseprogramm (Munich Heart) benutzt [99, Seite 976]. Per Hand mussten dazu die vertikalen und horizontalen Längsachsenwinkel der linken Ventrikel eingefügt werden. Diese Winkel wurden anschließend zur Reorientierung aller 21 *Frames* verwendet. Dies wurde für alle 4 Messungen, jeweils einer statischen und einer dynamischen Untersuchung mit N-13 Ammoniak und FDG, durchgeführt. Basierend auf den Herzachsen, wurde nach der maximalen Aktivität gesucht. Dies geschah durch ein radiales dreidimensionales Vorgehen. Letztendlich erstellte das Programm Bilder der relativen Tracerverteilung.

Aufteilung des Herzens in konstante Regionen

Um genauere Aussagen über die einzelnen Parameter, die zur Bestimmung der Vitalität nötig sind, treffen zu können, wurde das Herz in folgende 8 Territorien unterteilt: Anterior, septal, inferior und lateral jeweils mitventrikulär und basal. Der Apex wurde nicht berücksichtigt, da dieser nicht durch das MRT erfasst wurde. Folgende regionale Parameter wurden dabei ermittelt: Der Blutfluss und die relative NH_3 -Aufnahme, die aus den Daten der dynamischen NH_3 -Untersuchung berechnet werden konnten. Der *Count-Increase*, der durch Daten des herzphasen aufgelösten FDG-PETs bestimmt wurde und die Vitalitätsangaben, die durch die statischen Untersuchungen festgelegt werden konnten. Daraus ergaben sich insgesamt 144 verschiedene Segmente, für die jeweils vier regionale PET-Parameter vorlagen. Die globalen Herzparameter, wie z. B. die LVEF sowie das enddiastolische und das endsystolische Volumen, wurden für alle 8 Segmente identisch angegeben. Diese globalen Parameter basieren auf den Messdaten der gegateten FDG-Aufnahme.

3.6.2 Analyse der Vitalität

Die $^{13}\text{NH}_3$ Aufnahme wurde mit den Daten einer Normaldatenbank verglichen. Abnormalitäten wurden durch Standardabweichungen (StAbw) quantifiziert. Sofern sich die regionalen Aktivitäten innerhalb von 2,5 StAbw vom Mittelwert des Normalkollektivs befanden, wurden sie als normal perfundiertes Myokard (N) befundet. Da die FDG-Aufnahme kaum vom regionalen Blutfluss beeinflusst wird und in erster Linie vom metabolischen Zustand des Patienten abhängt, wurde die Region, die die größte N-13 Ammoniakaufnahme besaß, als Referenzregion für die FDG-Aufnahme angesehen. Dabei geht man davon aus, dass die Region, die die beste Durchblutung aufweist, auch eine physiologische metabolische Aktivität besitzt. Nun wurden die relativen FDG- und $^{13}\text{NH}_3$ -Aufnahmen verglichen. Segmente, deren FDG-Aufnahme um mehr als 15 % über dem Referenzwert lagen, und deren Blutfluss bis zu einer bestimmten Grenze reduziert war, d. h. deren NH_3 -Aufnahme sich 1 - 4,5 StAbw unterhalb des Normalkollektivs befand, repräsentierten Areale mit erhöhter FDG Extraktion [176, Seite 1352] und wurden deshalb als *Mismatch*-Areale (MM) bezeichnet. Von einer Narbe (Sc) wurde ausgegangen, sobald sowohl die Durchblutung als auch die metabolische Aktivität reduziert waren bzw. die Durchblutung sehr stark herabgesetzt war. Eine deutliche Minderperfusion bestand nach unserer Definition, falls die N-13 Ammoniakaktivität Werte erreichte, die sich unter der -2,5 StAbw befand. Bei gleichzeitiger NH_3 - und FDG-Aktivitätsdifferenz von $\leq 15\%$ schlossen wir außerdem auf deutlich reduzierten Glukosestoffwechsel. Die einzelnen Definitionen sind nochmals in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

Tabelle 3.1: Tabellarisch aufgelistet ist hier die Definition der Vitalitätszustände in Abhängigkeit mit der relativen NH_3 - und FDG-Aufnahme.

	$\text{NH}_3 < -4,5$	$-4,5$ bis $-2,5$	$-2,5$ bis $-1,0$	$\text{NH}_3 \geq -1,0$
$\Delta\text{FDG}-\text{NH}_3 < 15\%$	Narbe	Narbe	Normal	Normal
$\Delta\text{FDG}-\text{NH}_3 \geq 15\%$	Narbe	Mismatch	Mismatch	Normal

Nach diesen Kriterien berechnete das Programm den prozentualen Anteil von normal durchblutetem Herzmuskel (N), vitalem Myokard (MM) und Narbengewebe (Sc). Jedem Herzsegment wird nur ein Vitalitätszustand zugeordnet. Ein Areal wird zu Normalgewebe gerechnet, falls dieses kein Mismatch- und Narbengewebe aufweist. Sobald Mismatchareale oder vernarbtes Myokard nachweisbar sind, wird das Areal als Narbe definiert, falls der Narbenanteil überwiegt. Im anderen Fall handelt es sich um eine Mismatchregion.

3.6.3 Analyse des regionalen Blutflusses

Die Festlegung des optimalen Langachsenwinkels erfolgt in der 12. und letzten der dynamischen $^{13}\text{NH}_3$ -Sequenzen. Dort herrscht der beste *Gewebe – Blut – Kontrast*. Das

Myokard ist am deutlichsten vom Lumen abgrenzbar, da sich hier die Verteilungsmuster des Tracers zwischen Gewebe und Blut am stärksten unterscheiden.

Definition der Messregionen und Bestimmung der Gewebe-Zeit/Aktivitätskurven

Hierzu wurde ein 3D-Datenalgorithmus benutzt. Dieser spürt die Grenzen des linken Ventrikels durch die Volumendaten auf, anstatt die Grenzen durch Kurzschnittschnitte zu definieren. Dadurch werden vor allem für die Apexregion verlässlichere Daten geliefert. Um einige Einschränkungen älterer Analyseprogramme außer Kraft zu setzen, wurde ein volumetrischer Bewegungserkennungsalgorithmus angewendet, um die myokardialen Grenzen frühzeitig zu erkennen. Nachdem diese bewegungskorrigierten Zeit-Aktivitätskurven angefertigt worden sind, konnte durch den numerisch effektiven aber linear nicht übereinstimmenden Algorithmus der myokardiale Blutfluss, welcher durch das partielle Volumen korrigiert wurde, mit Hilfe benutzerselektierter partieller Auflösung errechnet werden. Zusätzlich wurden die Werte des myokardialen Blutflusses in Bildern gespeichert, welche teilweise nochmalig zur Anfertigung eines *Ruhe/Stress*-Protokolls hergenommen wurden [126].

Das 3-Kompartiment Modell

Wie zuvor schon erwähnt, erfolgt die Analyse der Daten, die durch die PET-Messungen ermittelt worden sind, durch mathematische Modelle. In unserer Studie bot sich das *3-Kompartimentmodell* nach Hutchins et al. an. Dadurch lässt sich zwischen der initialen Ausscheidung von $^{13}\text{NH}_3$ und der Retinierung im Gewebe, die durch die Metabolisierung zu Glutamin verursacht wird, unterscheiden [88, Seite 90][124, Seite 90]. Dabei wird das Myokardgewebe in 3 getrennte Räume eingeteilt, die für die Kinetik des Tracers eine Rolle spielen. Dabei handelt es sich beim N-13 um die 3 folgenden Räume:

- Das erste Kompartiment (C1) repräsentiert die Gefäßlumen, d. h. es handelt sich um das arterielle Blut.
- Das zweite Kompartiment(C2) charakterisiert den extravaskulären Raum sowohl interstitiell als auch intrazellulär.
- Das dritte Kompartiment(C3) beinhaltet die Anhäufung von ^{13}N -Glutamin in der Zelle.

Nach diesem Modell errechnet sich somit die Gewebegesamtaktivität (Ct) aus der Summe von C2 und C3. Die Parameter K1-K3 charakterisieren die möglichen Flüsse des Tracers zwischen den Räumen. So stellt K1 die Diffusionsgeschwindigkeit des Radionuklids pro Gramm Gewebe aus dem intra- in den extravaskulären Raum dar und besitzt die Einheit $\frac{\text{ml}}{\text{g} \times \text{min}}$. K1 repräsentiert somit den entscheidenden Perfusionsparameter, der initial auch bei einer Flussgröße von bis zu $5 \frac{\text{ml}}{\text{g} \times \text{min}}$ größer als 90% ist [155, Seite 1269]. K2 definiert die Rückverteilung des radioaktiven NH_3 aus dem Gewebe ins Blut. K3 beschreibt die

Metabolisierungsrate des Tracers zu Glutamin, das in der Zelle gespeichert wird. K2 und K3 besitzen als Einheit $\frac{l}{min}$.

Berechnung des myokardialen Blutflusses

K1, das dem myokardialen Blutfluss entspricht, kann folgendermaßen ausgedrückt werden.

$$MBF_{NH_3} = k1[\frac{ml}{g \times min}]$$

K1 wurde mittels folgender Gleichung, welche auf den Zeit-Aktivitäts-Kurven basiert, errechnet.

$$C_m(t_i) = \frac{1}{t_{2_i} - t_{1_i}} \times \int_{t_{1_i}}^{t_{2_i}} \left\{ (1 - TBV) \rho_{tissue} \left[\frac{k_1 k_3}{k_2 + k_3} \int_0^T C_a(u) du + \frac{k_1 k_2}{k_2 + k_3} \int_0^T C_a(u) \times \exp^{-(k_2 + k_3)(T-u)} du \right] \right\} + TBV \times C_a(T)$$

Dabei entspricht C_m der im Tomographen gemessenen Konzentration, welche über den gesamten Zeitraum der Datengewinnung ermittelt wurde. Diese wird an die mittlere Gewebeaktivität modelliert (*fitting*). Hierbei wurde nach Levenberg-Marquart eine Minimierung von χ^2 angestrebt [88, Seite 1248][124, Seite 89]. C_a repräsentiert die Tracerkonzentration im arteriellen Blut. Die Zeitpunkte t_1 und t_2 bezeichnen den Anfang und das Ende der Aufnahme und t_i entspricht der Aufnahme zum Zeitpunkt i . ρ_{tissue} charakterisiert die myokardiale Gewebsdichte und hat die Einheit g/ml. TBV bezeichnet das totale Blutvolumen. Darunter versteht man die Kombination des Blutes, das sich in den kardialen LV Blutgefäßen befand und dem Blut, das durch überlappende Sektoren in das Ventrikellumen hinein, miterfasst wurde. Die Parameter TBV und (1-TBV) dienen zur Korrektur von Messfehlern, die auf der Ventrikelwandbewegung und dem Partialvolumeneffekt beruhen.

3.6.4 Analyse des *Count-Increases* und der globalen Herzfunktionsparameter

Zu dieser Untersuchung benutzten wir als Tracer das FDG. Die Aufzeichnung wird als herzphasenaufgelöst (*gagatet*) bezeichnet. Darunter versteht man die EKG-getriggerte periodische Aktivitätsmessung im LV. Man versucht die FDG-Aktivität der linken Ventrikelwand ausschließlich während der diastolischen und systolischen Herzphase zu erfassen. Anhand des EKGs kann die Diastole und Systole zeitlich exakt identifiziert werden. Die, über einen Zeitraum von 20 Minuten gemessenen diastolischen sowie systolischen Messdaten werden gemittelt, wobei Extrasystolen nicht berücksichtigt werden. Die Differenz dieser beiden Mittelwerte wird als *Count-Increase* bezeichnet. Dieser soll Auskunft über die regionale Herzwandaktivität geben. Außerdem kann mit Hilfe der systolischen und diastolischen Aktivitätsmuster auf die Herzwandgrenzen dieser beiden Herzphasen geschlossen werden. Dadurch ist es wiederum möglich das

enddiastolische und endsystolische Volumen zu errechnen, wodurch die Ejektionsfraktion charakterisiert wird.

3.7 Untersuchung im MRT

Die Untersuchung erfolgte in einem 1,5 Tesla Ganzkörpertomographen (ACS NT, INCA Software, Philips, Best, Niederlande) in supiner Position der Patienten und *steady state free precession*. Der Scanner ist mit schnellen Gradienten (23-mT/m Amplitude und 105-mT/m pro ms Slew-Rate) und einer phasierten Array-Oberflächen-Spule ausgerüstet. Zur Evaluation der LV Herzfunktion wurden aufeinander folgende Cine Kurzachsenschnitte verwendet, die den linken Ventrikel erfaßten. Um die atmungsbedingten Bewegungsartefakte zu verhindern, wurden die Patienten dazu angehalten, auf die Atmung während der Messung zu verzichten. Des Weiteren wurde die *steady-state free*-Präzisionstechnik zur Hilfe gezogen (Echozeit: 1,4 ms; Reptitionszeit: 2,9ms; Schichtdicke: 8 mm; räumliche Auflösung: $1,4 \times 1,2 \text{ mm}^2$, Flipwinkel: 60° ; zeitliche Auflösung: 42 ms).

3.8 MRT-Datenanalyse

Die MR-Daten wurden auf eine UNIX-Workstation überspielt und mit einem kommerziell erhältlichen Programm (Medis aus Leiden, NL) analysiert. Zur Beurteilung der LV Morphologie kamen diejenigen Kurzchnitte zur Verwendung, die eine kontinuierliche Ventrikelwand und ein identifizierbares Lumen aufwiesen. Damit wurde die Herzspitze und der linksventrikuläre Ausflusstrakt nicht mitberücksichtigt. Letztendlich handelte es sich abhängig vom Patienten um sechs bis neun herangezogene Kurzchnitte. Da die Software nicht in der Lage ist, die Herzgrenzen selbständig zu erkennen, musste man diese manuell einzeichnen. Somit wurden für jedes Schichtbild die endo- und epikardialen Konturen markiert. Nun war die Software in der Lage die Daten, die die globale und regionale LV Herzfunktion identifizieren, zu berechnen. Dazu gehören die enddiastolischen und endsystolischen LV Volumina, die Herzmasse, die regionalen enddiastolischen und endsystolischen Wanddicken und die regionalen Wandbewegungen. Zur Beurteilung der regionalen Parameter untereinander und im Vergleich zu den PET-Daten, wurde das Herz in Übereinstimmung mit dem PET in 8 Segmente aufgeteilt. Wir teilten das Herz wiederum in eine mitventrikuläre und eine basale Hälfte ein, wobei beiden die identische Anzahl von Schichtbilder zugeteilt wurde. Bei ungerader Anzahl wurde das äquatoriale Segment zu gleichen Teilen aufgeteilt. Darauf wurden beide Bereiche in jeweils ein septales, ein anteriores, ein laterales und ein posteriores Segment unterteilt. Das Programm berechnet die regionalen Parameter für jedes dieser 4 Segmente in jedem Schichtbild. Da jeder Sektor mehrere Kurzschnittquadranten beinhaltet, wurde der Mittelwert der Kurzschnittquadranten demjenigen Sektor zugeordnet. Insgesamt wurden somit, sowohl bei der präoperativen als auch bei der postoperativen

Untersuchung, jeweils 144 Segmente unterschieden.

3.9 Auswertung der Vitalitätsdaten

3.9.1 Datenbeispiel eines Patienten

In Abbildung 3.2 werden anhand eines Patientenbeispiels FDG-PET- und MRT-Grafiken einer identischen Herzregion jeweils in der Diastole und Systole gegenübergestellt und zusätzlich eine fusionierte Grafik erstellt. Dieses Beispiel verdeutlicht nochmals bildlich, dass es sich um zwei sich ergänzende Diagnosetechniken handelt, zum einem der PET, das den Stoffwechsel der Zellen beschreibt und zum anderem der MRT, das Ausschluss über die Morphologie des Herzens gibt. Fusioniert kann mit diesen Informationen sehr genau auf den regionalen Zellzustand geschlossen werden. In diesem Beispiel erkennt man im anterior-septalen Bereich des Herzens eine deutliche Übereinstimmung des im PET diagnostizierten verminderten Glucosestoffwechsel und der sichtbar eingeschränkten Herzwandkontraktion.

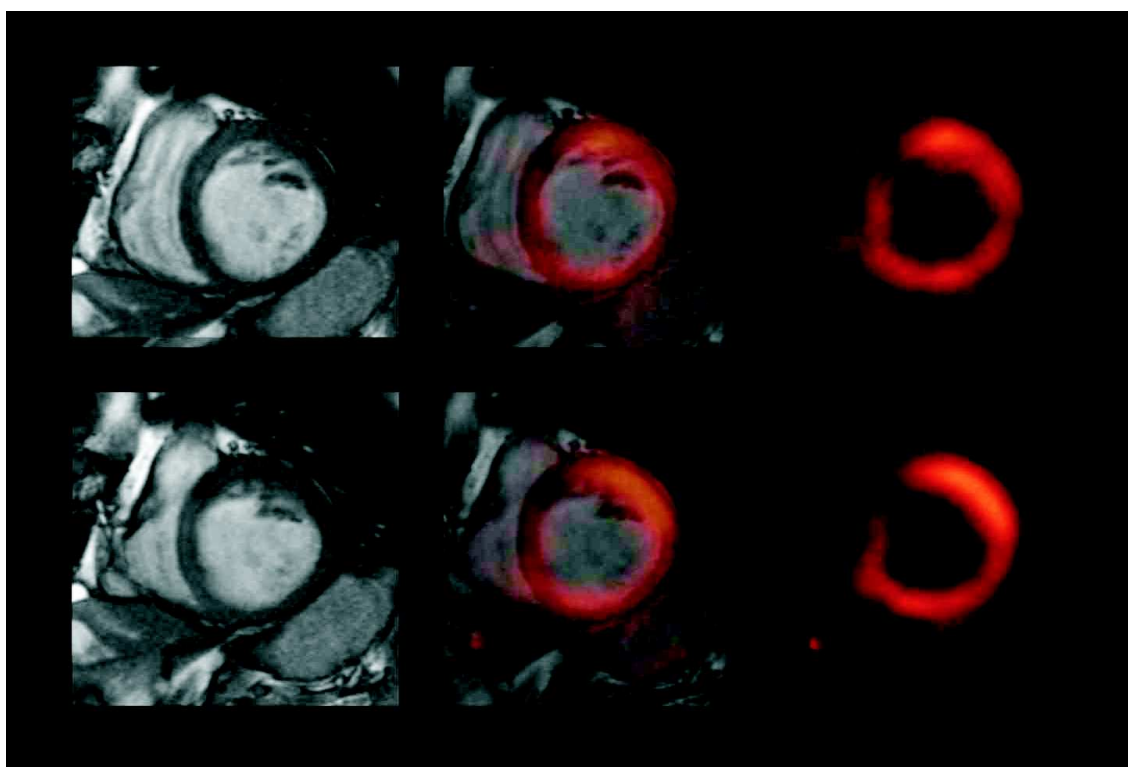


Abbildung 3.2: Rechts ist die FDG-PET-, links die MRT-Aufnahme eines Patienten während der Systole (unten) und Diastole (oben) aufgeführt. In der Mitte befindet sich die Fusion beider Grafiken an der identischen Herzschnitt.

3.9.2 Entwicklung eines Vitalitätsindizes

Die präoperative Herzfunktion und der Nutzen der Bypass-Operation für das Herz mussten beurteilt werden, um die einzelnen Herzsegmente dahingehend vergleichen zu können. Dazu war die Entwicklung eines Einteilungsschematas nötig. Diesbezüglich ist auf das Kapitel 5.2, in welchem die Definition des Vitalitätsindex exakt aufgeführt wird, zu verweisen. Kurz zusammengefasst kann gesagt werden, dass in dieser Studie MRT-Daten verwendet wurden, da als Kontrolluntersuchung ausschließlich eine MRT-Untersuchung durchgeführt wurde. Als geeignete Parameter stellten sich die regionale präoperative Kontraktionsstärke sowie die Kontraktionszunahme, welche folgendermaßen definiert wird:

$$\text{Kontraktionszunahme} = \text{Kontraktionsstärke}_{\text{post-Op}} - \text{Kontraktionsstärke}_{\text{prä-Op}}$$

heraus, so dass der *Vitalitätsindex* wie folgt definiert wurde:

$$\frac{3 \times \text{Kontraktionsstärke} + \text{Kontraktionszunahme}}{4}$$

Die letztendliche Einteilung der einzelnen Herzsegmente in *Normal*, *Narbe* und *Mismatch* erfolgte anhand der Berechnung von *Thresholds* durch statistische Verfahren.

3.10 Statistik

Die vorliegenden Daten unterliegen einer deskriptiven Statistik. Es werden die Herzsegmentzahl, die Maxima, die Minima, die Mittelwerte und deren Standardabweichung angegeben. Jedem Herzsegment wird dabei je nach seiner Vitalität ein Wert zwischen eins und drei zugeordnet. So gilt:

$$\text{Normal} := 1$$

$$\text{Mismatch} := 2$$

$$\text{Narbe} := 3$$

Dies ermöglicht eine Erfassung durch ein Statistikprogramm (SPSS, Version 12.0, Chicago, USA). Um letztendlich eine eindeutige Zuteilung zu ermöglichen, müssen *Thresholds* definiert werden.

Diese *Thresholds* werden mit Hilfe der *Youden-Kurve* definiert. Als Grundlage für diese dient die ROC-Kurve. In der ROC-Kurve wird jeder Wert als möglicher *Threshold* geprüft. In einem Koordinatensystem, das durch die jeweilige Spezifität und Sensitivität definiert wird, (X-Achse = 1 - Spezifität und Y-Achse = Sensitivität) werden die gesamten Werte als Kurve, wie in Abbildung 3.3 gezeigt, dargestellt:

Da in diesem Graphen jeder Wert als fiktiver *Threshold* anhand seiner Spezifität und Sensitivität dargestellt ist, wird ein rascher visueller Gütevergleich aller Werte ermöglicht und der "beste" Grenzwert meist sichtbar gemacht. Falls mehrere Grenzwerte eine

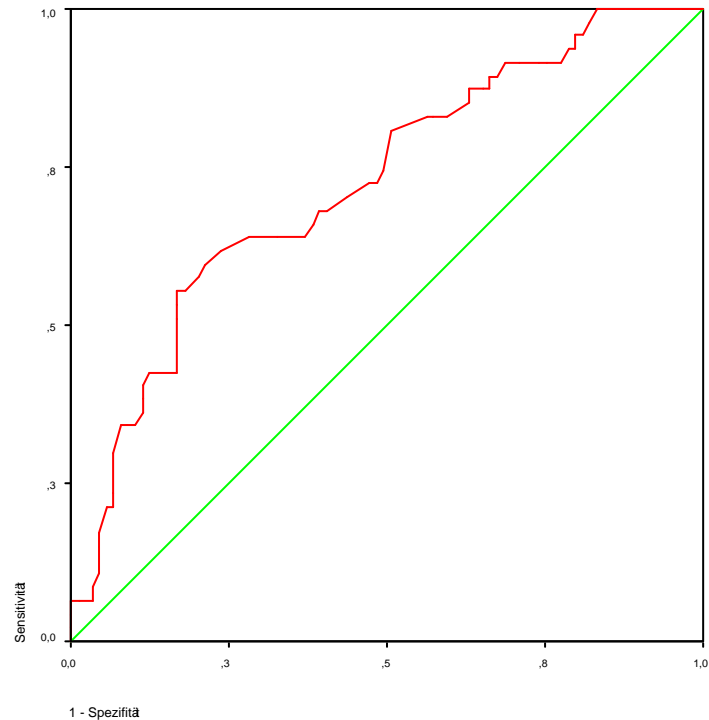


Abbildung 3.3: Dargestellt ist die grafische Präsentation der ROC-Kurve. Die X-Achse ist mit $1 - \text{Spezifität}$ definiert, die Y-Achse nimmt die Werte der Sensitivität an, so dass jeder mögliche *Threshold* hinsichtlich seiner Güte verglichen werden kann.

ähnliche Güte hinsichtlich ihrer Eigenschaft als Grenzwert besitzen, ist die visuelle Einteilung erschwert. Dies liegt daran, dass der “beste” Grenzwert in diesem Graph derjenige ist, der den geringsten Abstand zur linken oberen Ecke der ROC-Box besitzt. Die Unterschiede der einzelnen Abstände sind aber für das menschliche Auge schwer nachvollziehbar.

Der visuelle Gütevergleich kann aber mit Hilfe der *Youden-Kurve* drastisch erleichtert werden. Dabei wird das Koordinatensystem folgendermaßen definiert: Die X-Achse entspricht den einzelnen *Thresholdwerten* und die Y-Achse beinhaltet die beiden Achsen des ROC-Koordinatensystems (Y-Achse = Sensitivität + Spezifität - 100, siehe Abbildung 3.4). Dadurch geht die Aussagekraft für einen Grenzwert hinsichtlich seiner partiellen Sensitivität bzw. Spezifität verloren. Auf der anderen Seite beinhaltet der Y-Wert sowohl die Sensibilität als auch die Sensitivität des Punktes. Da für die Güte eines Grenzwertes letztendlich auch nur die Kombination aus Sensitivität und Sensibilität entscheidend ist, kann der Aussageverlust verkraftet werden. Insgesamt ist somit der “beste” Grenzwert derjenige, der das Maximum der Kurve darstellt. Somit ist eine eindruckliche Darstellung gewährleistet. Abbildung 3.4 verdeutlicht dies nochmals.

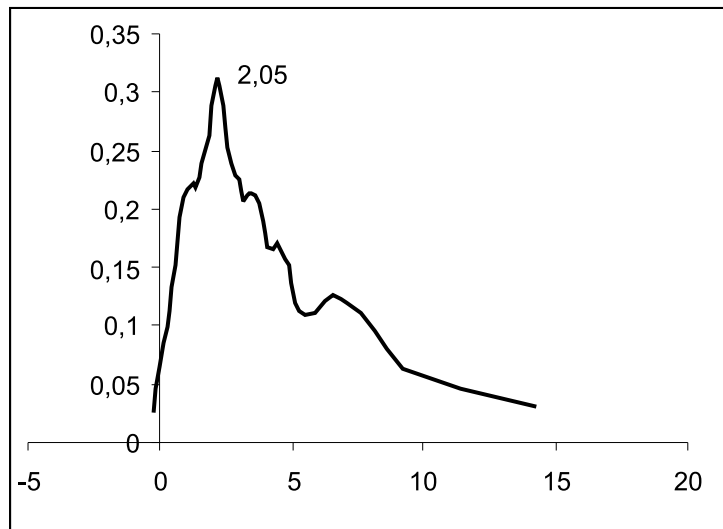


Abbildung 3.4: Dargestellt ist die grafische Präsentation der Youden-Kurve, wobei Y-Achse sowohl die Werte der Sensitivität und Spezifität beinhaltet, wodurch die Grenzwerte besser verglichen werden können.

Die Vitalitätsdiagnostik wurde in unserer Studie durch folgende Verfahren und Kombinationen von einzelnen Verfahren durchgeführt:

1. Statisches PET
2. Kombination aus statischem und dynamischem PET
3. MRT-Untersuchung
4. Kombination aus MRT und statischen PET
5. Kombination aus MRT, statischen und dynamischen PET

Die Beurteilung der Vitalitätsdiagnostik erfolgte durch den Vergleich der Diagnostik der einzelnen Verfahren (VVer) mit der Vitalitätszuordnung (v), welche anhand des Vitalitätsindex (VInd) durchgeführt wurde. Dabei wurden zum einen gruppierte Balkendiagramme benutzt, wobei die einzelnen Balken durch den jeweiligen Vitalitätsindex (VInd) definiert wurden und die Balken untereinander anhand der Diagnostik der jeweiligen Verfahren (VVer) gruppiert wurden. Die absolute Höhe der Balken und die Höhe der einzelnen Gruppen wurde durch die Anzahl der Fälle festgelegt. Im besten Fall würde die Einteilung der Segmente durch den Vitalitätsindex exakt mit der Einteilung des jeweils benutzten Diagnoseverfahrens übereinstimmen (Siehe Abbildung 3.5).

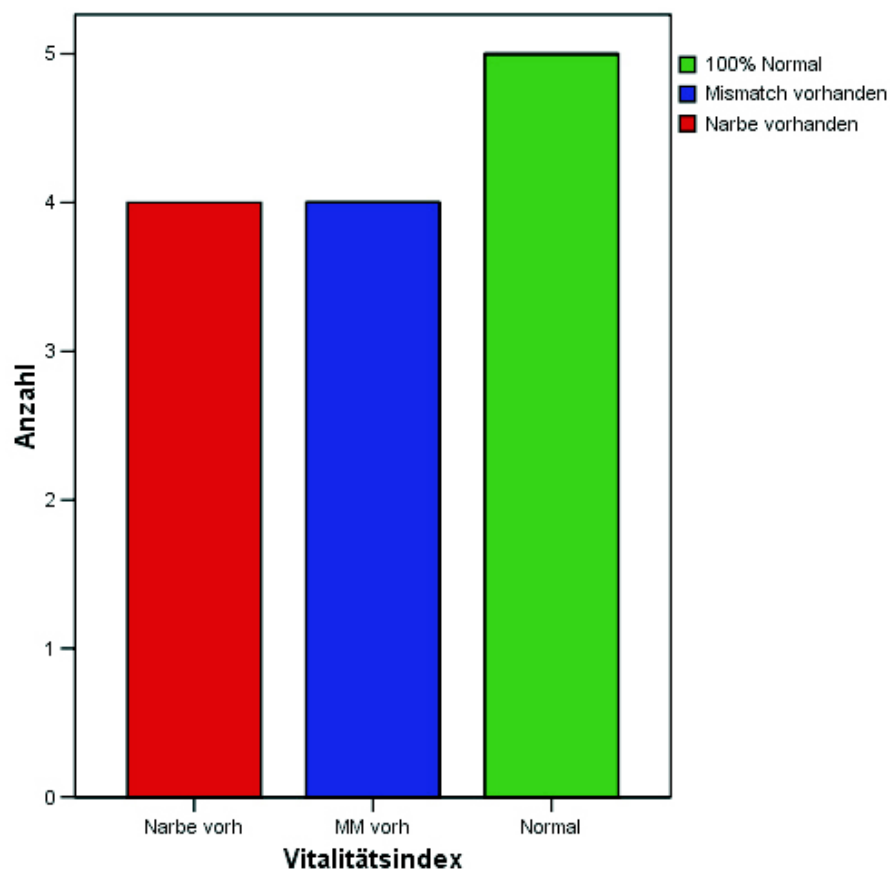


Abbildung 3.5: Das Balkendiagramm stellt das optimale Verteilungsmuster dar. Alle Segmente, die laut Vitalitätsindex die Eigenschaften von Narbengewebe aufweisen, werden auch durch das Diagnoseverfahren als Narbengewebe erkannt. Die gleiche Übereinstimmung lässt sich auch für die anderen Vitalitätszustände erkennen.

Das ungünstigste Verteilungsmuster ist in Abbildung 3.6 dargestellt, wobei keinerlei Zusammenhang zwischen Vitalitätsindexeinteilung und der Einteilung durch das

diagnostische Verfahren zu erkennen ist.

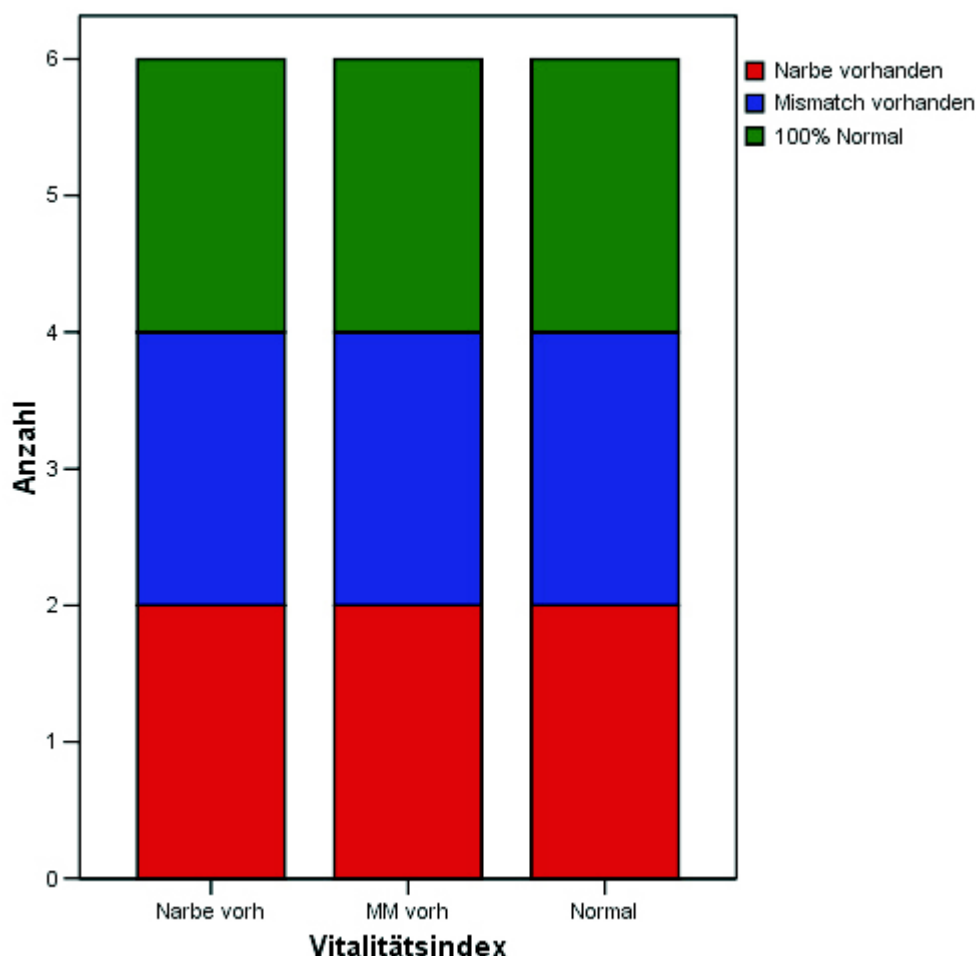


Abbildung 3.6: Das Balkendiagramm stellt das ungünstigste Verteilungsmuster dar. Jeder Balken, der abhängig vom Vitalitätsindex einem Vitalitätszustand zugeordnet ist, weist keine Übereinstimmung mit der Verfahrensdagnostik auf. Es zeigt sich keinerlei Korrelation zwischen der Vitalitätszuordnung anhand des Vitalitätsindex sowie anhand der Zuordnung durch das diagnostische Verfahren.

Danben erfolgte die Validierung über die Berechnung der jeweiligen

$$\text{Sensitivität} := \frac{\text{Anzahl}(\bar{v}_{VVer} \wedge \bar{v}_{VInd})}{\text{Anzahl}(\bar{v}_{VVer} \wedge \bar{v}_{VInd}) + \text{Anzahl}(v_{VVer} \wedge \bar{v}_{VInd})}$$

und

$$\text{Spezifität} := \frac{\text{Anzahl}(v_{VVer}) \wedge \text{Anzahl}(v_{VInd})}{\text{Anzahl}(v_{VVer}) \wedge \text{Anzahl}(v_{VInd}) + \text{Anzahl}(v_{VVer}) \wedge \text{Anzahl}(\bar{v}_{VInd})}$$

Zur Bestätigung der Vitalitätsdiagnostik wurden die regionalen Vitalitätsangaben mit regionalen und globalen Herzfunktionsparametern verglichen. Zur Berechnung von Korrelationen wurde der χ^2 -Test nach Pearson angewendet. Ergab sich dabei eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$, wurden die Ergebnisse als *signifikant unterschiedlich* klassifiziert. Daneben wurde der Einfluss der Vitalitätsverteilung auf die Herzvolumina (prä- und postoperativ) untersucht.

Kapitel 4

Ergebnisse

In der Tabelle 4.1 werden die Resultate zur Evaluierung des Vitalitätsindex dargestellt. Aufgeführt ist eine deskriptive Statistik der globalen und regionalen Parameter aller 18 Patienten.

4.1 Vitalitätsindex

4.1.1 Der Gewichtungsfaktor

In der Tabelle 4.2 werden die Korrelationen zwischen dem Vitalitätsindex in Abhängigkeit vom Gewichtungsfaktor und den im PET gemessenen Gewebsvitalitäten aufgelistet. Dabei zeigt sich beim Gewichtungsfaktor, $X = 3$, mit $-0,292$ die beste Korrelation mit dem niedrigsten Signifikanzniveau.

4.1.2 Verteilungsmuster der Vitalitäten hinsichtlich ihrer Kontraktionsfähigkeit und Kontraktionszunahme

Die Abbildung 4.1 zeigt die Verteilung der unterschiedlichen Vitalitätsregionen im Vergleich zum Vitalitätsindex. Man erkennt in den niedrigen Vitalitätsindexbereichen vorwiegend Narbenareale, deren Anzahl bei zunehmenden Vitalitätsindexwerten abnimmt. Die Mismatchareale zeigen ein relativ breites Verteilungsmuster, wobei deren Maximum im Bereich von 1,6 bis 2,8 mm zu finden ist, während die Anzahl der Normalsegmente mit steigenden Indexwerten zunimmt. Da die präoperative Kontraktilität mit dem Faktor 3 gewichtet ist, macht diese den Hauptanteil aus, so dass man davon ausgehen kann, dass Normalgewebe dem überwiegenden Anteil der Mismatch- und Narbenareale in der Kontraktionsstärke vor der Bypass-Operation überlegen ist. In der Abbildung 4.1 ist die Verteilung der einzelnen Vitalitätssegmente nach ihrer präoperativen Kontraktionsfähigkeit und ihrer Kontraktionszunahme dargestellt. Aus ihr wird ersichtlich, dass Normalgewebe durchschnittlich die höchste Summe aus

Tabelle 4.1: Die Tabelle listet die deskriptive Statistik der gesamten in unserer Studie ermittelten Parameter auf.

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Normalgewebe [%]	144	0	100	72,57	34,02
Narbeanteil [%]	144	0	100	15,05	25,77
Mismatchanteil [%]	144	0	100	12,53	25,71
Blutfluss [$\frac{ml}{ml \times min}$]	136	0,06	1,79	0,44	0,24
Count-Increase [%]	144	-35	32	13,44	10,48
Präthickening [mm]	144	-2,0	13,3	3,01	2,53
Thickening-Increase [mm]	144	-11,1	8,4	0,21	2,78
rel. Thickening-Inc. [%]	144	-5,00	20,67	0,36	2,22
diastolische Wanddicke [mm]	144	4,7	15,9	8,71	2,29
diast. Wanddickenzunahme [mm]	144	-8,9	6,5	1,23	2,01
rel. diast. Wanddickenzun. [%]	144	-0,8	0,8	0,16	0,24
Wandbewegung [mm]	144	-1,2	14,6	5,04	2,65
Wandbewegungszunahme [mm]	144	-10,9	5,8	-0,20	2,86
rel. Wandbewegungszunahme [%]	144	-0,85	63,33	0,65	5,50
Ejektionsfraktion (PET) [%]	144	0,4	52,6	35,22	12,07
Ejektionsfraktion ($MRT_{prä-op}$) [%]	144	13,8	62,2	31,57	11,65
Ejektionsfraktionzunahme [%]	144	-14,4	19,9	1,73	8,55
rel. Ejektionsfraktionzunahme [%]	144	-0,46	15,1	0,96	3,46
Herzgewicht (prä-op) [g]	144	92,0	175,8	131,63	24,57
Herzgewicht (post-p) [g]	144	78,0	196,0	137,29	29,83
diast. Herzvolumen (prä-op) [ml]	144	1,5	253,2	158,31	59,38
syst. Herzvolumen (prä-op) [ml]	144	32,1	191,9	116,64	42,14
diast. Herzvolumen (post-op) [ml]	144	72,1	233,2	148,03	42,59
syst. Herzvolumen (post-op) [ml]	144	36,6	177,3	101,70	39,22

Wandverdickung und Wandverdickungszunahme aufweist. Des Weiteren weist vitales Myokard im Gegensatz zu den Narbenarealen leicht erhöhte Vitalitätsindexwerte auf.

4.1.3 Definition von Normalgewebe, Mismatcharealen und Narbensegmenten durch den Vitalitätsindex anhand von Thresholds

Die Abbildung 4.2 zeigt die Youden-Kurve der Normalsegmente in Beziehung zum Vitalitätsindex. Ein eindeutiges Maximum liegt bei ca. 2,64 mm vor. Das Maximum der Narbenareale, dargestellt durch die Youden-Kurve in Abbildung 4.3, liegt bei 1,35 mm, so dass sich die in Tabelle 4.3 dargestellte Einteilung ergibt.

Tabelle 4.2: Die Tabelle zeigt die jeweilige Korrelation zwischen dem Vitalitätsindex abhängig mit der Gewichtung und dem im PET diagnostizierten Vitalitätszustand des Gewebes. Dabei zeigt sich bei einem Gewichtungsfaktor β die beste Korrelation.

Vitalitätsindex je nach Gewichtung X $\frac{X * \text{Kontraktionsstärke} + \text{Kontraktionszunahme}}{X+1}$	Vitalitätszustand der Segmente		
	Korrelation n. Pearson	Signifikanz (2-s.)	N
$X = 1,0$	-0,160	0,062	144
$X = 1,5$	-0,231	0,007	144
$X = 2,0$	-0,223	0,010	144
$X = 2,5$	-0,263	0,002	144
$X = 3,0$	-0,292	0,001	144
$X = 3,5$	-0,266	0,002	144
$X = 4,0$	-0,266	0,002	144
$X = 4,5$	-0,265	0,002	144

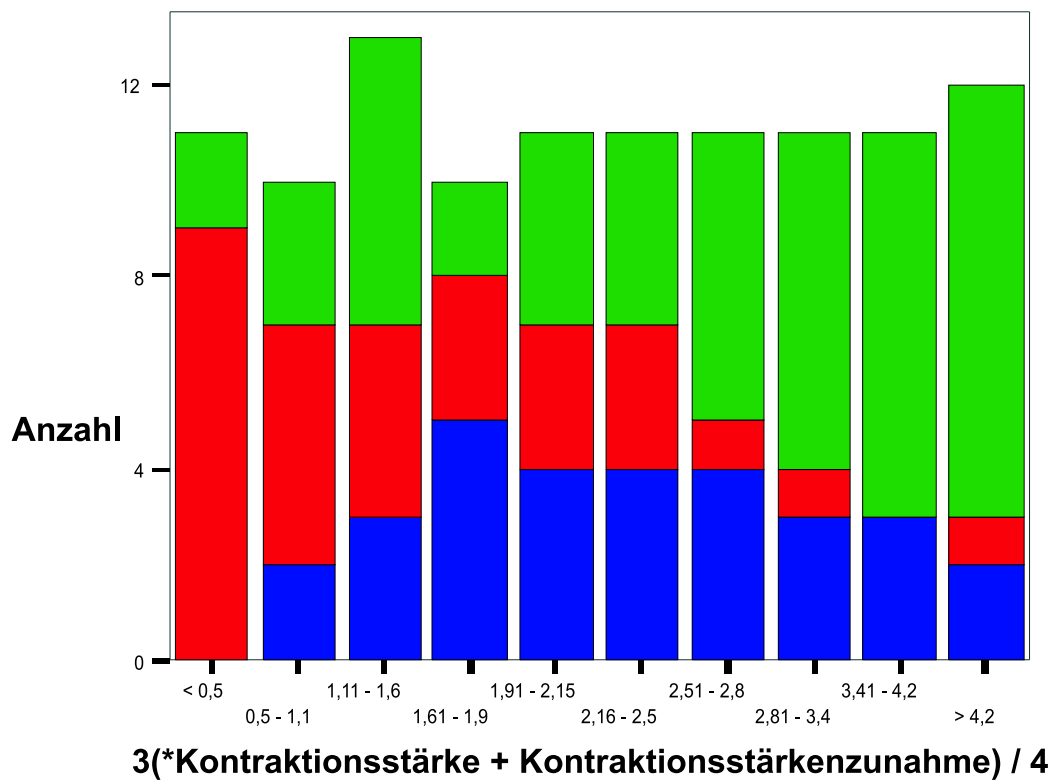


Abbildung 4.1: Das Balkendiagramm präsentiert das Verteilungsmuster der Myokardareale hinsichtlich ihrer Vitalität im Vergleich zur regionalen Wandverdickungszunahme und Wandverdickung.

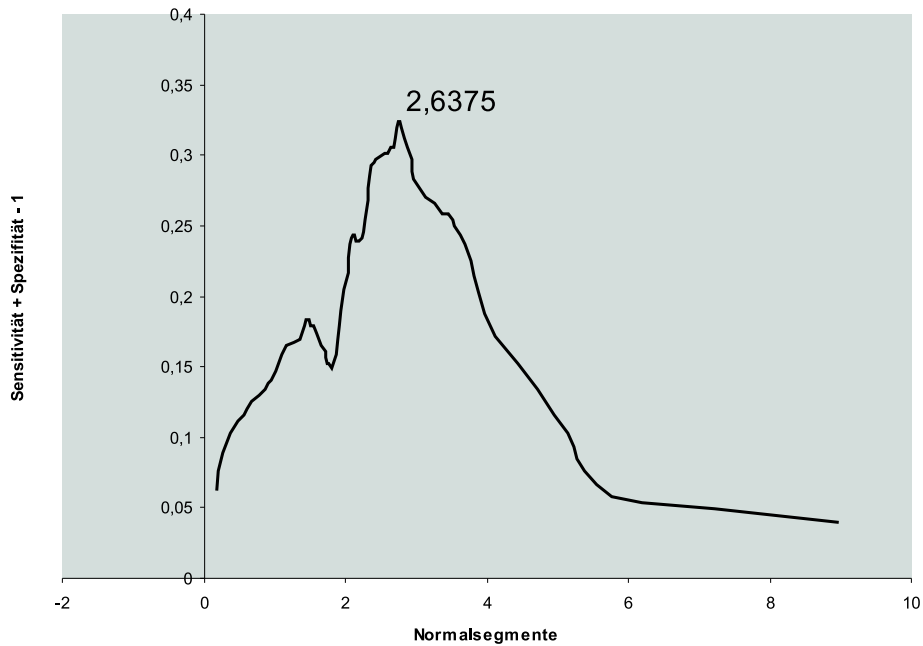


Abbildung 4.2: Dargestellt ist die Youdenkurve der Normalsegmente in Beziehung zum Vitalitätsindex. Dabei ist ein eindeutiges Maximum bei dem Vitalitätsindexwert von $2,64\text{mm}$ erkennbar.

Tabelle 4.3: In der Tabelle wird die Definition der Gewebezustände abhängig von den Vitalitätsindexwerten aufgelistet. Die Grenzwerte beruhen auf den Youdenkurven für Normal- bzw. Narbengewebe.

	Narbe	Mismatch	Normal
Vitalitätsindex in [mm]	$\leq 1,35$	$> 1,35$ und $< 2,65$	$\geq 2,65$

Diese Einteilung ergibt folgendes Balkendiagramm 4.4, das das Verteilungsmuster der Vitalitätszustände in Bezug zum Vitalitätsindex mit den definierten Thresholds (X-Achse), sowie in Bezug zu den im PET ermittelten Vitalitäten darstellt.

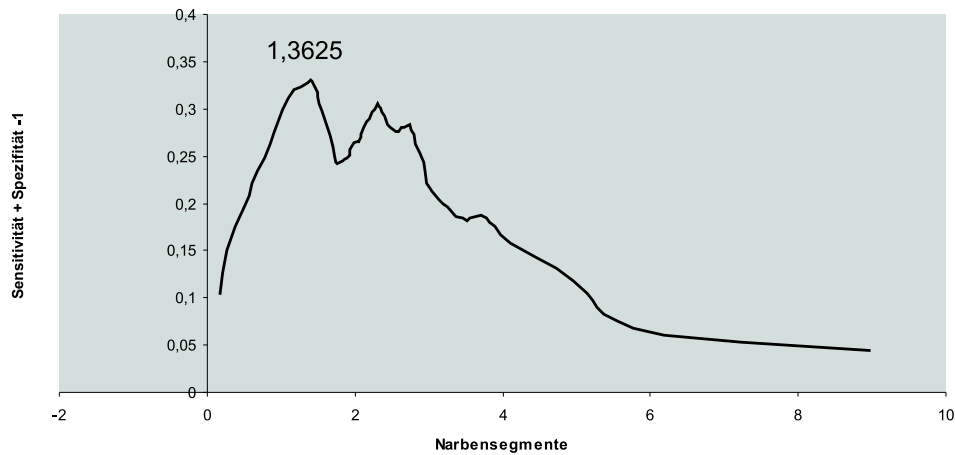


Abbildung 4.3: Die Grafik zeigt die Youdenkurve, welche die Narbenareale in Beziehung zum Vitalitätsindex graphisch darstellt. Das Maximum ist dabei bei dem Vitalitätsindexwert $1,35mm$ anzufinden.

4.2 Statistische Auswertung

4.2.1 Das statische PET

Die Kombinationen der Vitalitätsdefinitionen des statischen PETs und des Vitalitätsindizes zeigen ein Verteilungsmuster, welches in Abbildung 4.4 dargestellt ist. Dieses kommt unter Berücksichtigung der Definition aus Tabelle 4.3 zustande. Die Tabelle 4.4 verdeutlicht die Güte der statischen PET-Diagnostik. Diese gibt Aufschluss über die Aussagefähigkeit der Untersuchung hinsichtlich der Vitalität der jeweiligen Herzsegmente, die anhand ihrer Vitalitätsindizes festgelegt wurden.

Tabelle 4.4: Die Tabelle listet die Sensitivitäten und Spezifitäten des statischen PETs auf.

	Sensitivität in %	Spezifität in %
Normal	53,6	80,4
Mismatch	63,6	60,0
Narbe	41,2	91,0

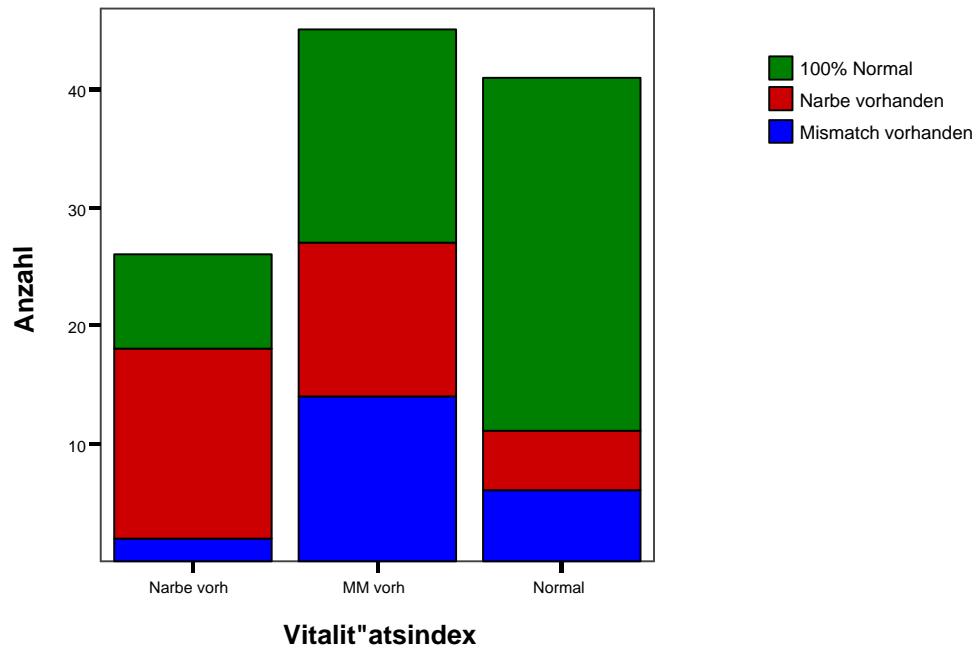


Abbildung 4.4: Dargestellt ist das Balkendiagramm, welches das Verteilungsmuster der Myokardareale hinsichtlich ihrer Vitalität (statisches PET) im Vergleich zur Vitalitätsdefinition durch den Vitalitätsindex ($\frac{3 \times \text{Kontraktionsstärke} + \text{Kontraktionszunahme}}{4}$) grafisch darstellt.

4.2.2 Kombination: Statisches und dynamisches PET

Bestimmung der Thresholds für die dynamischen Parameter: Blutfluss und Count-Increase

Der Blutfluss In unserem Patientenkollektiv wurden in den einzelnen Segmenten folgende Blutfluss- und Count-Increasewerte in Abhängigkeit des Vitalitätszustandes, welcher durch das statische PET ermittelt wurde, bestimmt:

Zur Bestimmung eines Blutflussgrenzwertes, der die Unterscheidung zwischen normal perfundierten und pathologisch minderperfundierten Myokardarealen ermöglicht, wurde wiederum die Youden-Kurve angewendet. Abbildung 4.5 zeigt die Youden-Kurve für den regionalen myokardialen Blutfluss in Normalsegmenten und besitzt ein absolutes Maximum hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität bei $0,34 \frac{\text{ml}}{\text{g} \times \text{min}}$, während Abbildung 4.6, das die Verteilung der regionalen Blutflüsse in Narbensegmenten und die dazugehörigen Sensitivitäten und Spezifitäten darstellt, ein Maximum bei $0,27 \frac{\text{ml}}{\text{g} \times \text{min}}$

Tabelle 4.5: Dargestellt ist der regionale Blutfluss und Count-Increase in Abhängigkeit der jeweiligen Vitalität des Gewebes.

Vitalitätszustand	Blutfluss in $[\frac{ml}{ml \times min}]$	Count-Increase in %
Normal	$0,47 \pm 0,29$	$20,0 \pm 5,9$
Mismatch	$0,48 \pm 0,23$	$14,5 \pm 7,4$
Narbe	$0,33 \pm 0,15$	$0,54 \pm 11,5$

aufweist. Damit wird der absolute *Blutflussthreshold* folgendermaßen definiert:

$$Blutflussthreshold := 0,3 \frac{ml}{g \times min}$$

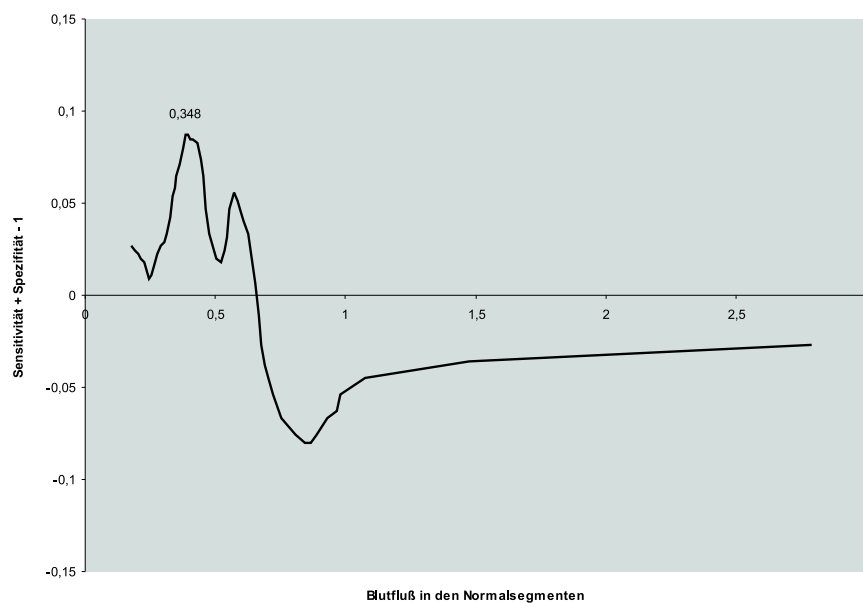


Abbildung 4.5: Dargestellt ist die Youdenkurve, wodurch die Definition eines Grenzwertes für den Blutfluss in normalem Gewebe durchgeführt wurde. Dabei zeigt sich das Maximum bei $0,34 \frac{ml}{g \times min}$.

Count-Increase Analog zur Bestimmung des Blutflussgrenzwertes erfolgt die Definition des *Count-Increasethresholds* über die Youden-Kurven. Dazu wird für jeden Count-Increasewert die Aussagekraft dieses Wertes als *Threshold* gegenübergestellt. Dies

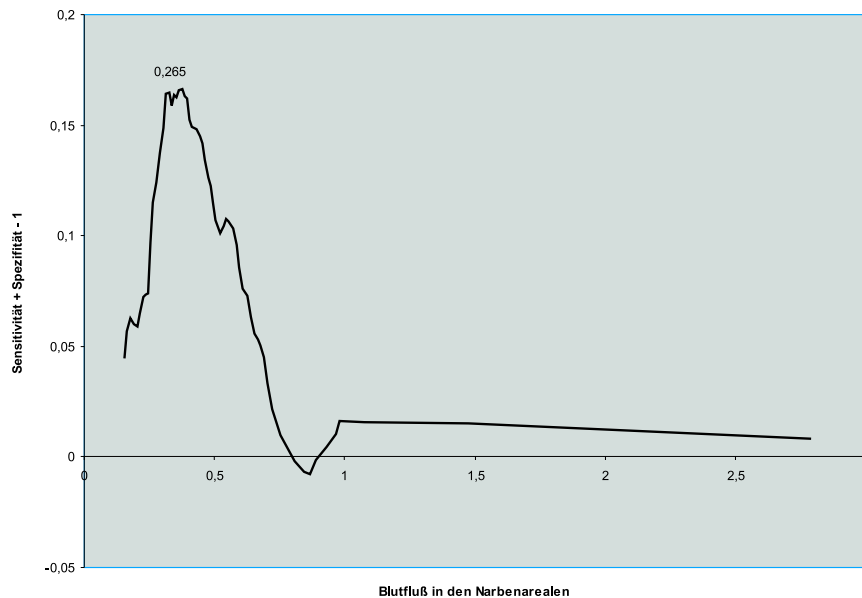


Abbildung 4.6: Diese Grafik zeigt eine Youdenkurve, welche den Blutfluss in Narbenregionen darstellt, als Grundlage für die Grenzwertbestimmung. Das Maximum der Youdenkurve stellt sich bei $0,27 \frac{ml}{g \times min}$ dar.

geschieht wiederum für Normalsegmente (Siehe Abbildung 4.7) und Narbenregionen (Siehe Abbildung 4.8).

Die Abbildung 4.7 besitzt ein doppelgipfeliges Maximum bei 10,1% und 14,7%. Die Youden-Kurve (Abbildung 4.8) weist die Maxima bei 10,1% und 14,4% auf. Dadurch gilt für den absoluten Grenzwert:

$$Count - Increasethreshold := 12,5\%$$

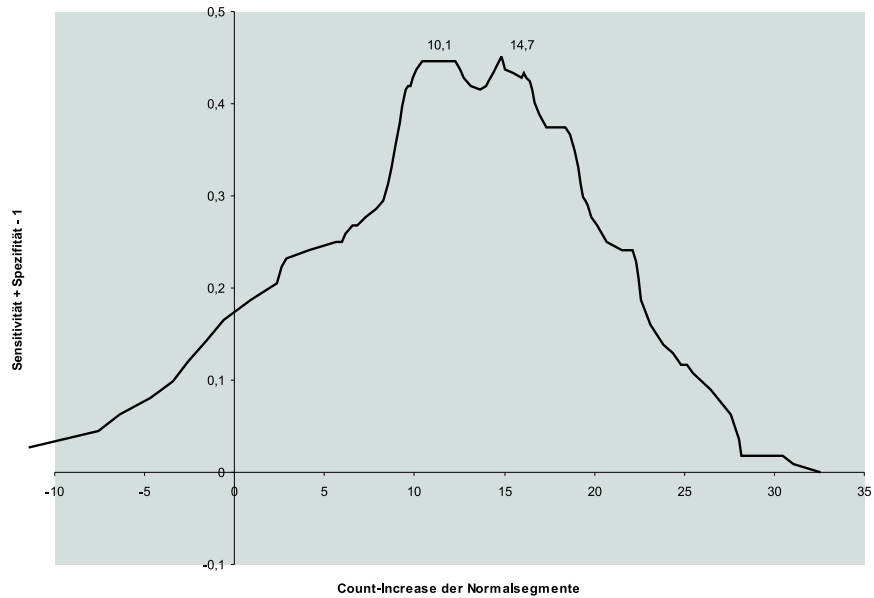


Abbildung 4.7: Dargestellt ist die Youdenkurve, welche als Grundlage zur Definition eines Grenzwertes für den Count-Increase in gesundem Gewebe diene. Dabei präsentieren sich doppelgipfige Maxima. Diese liegen bei 10,1% bzw. 14,7%

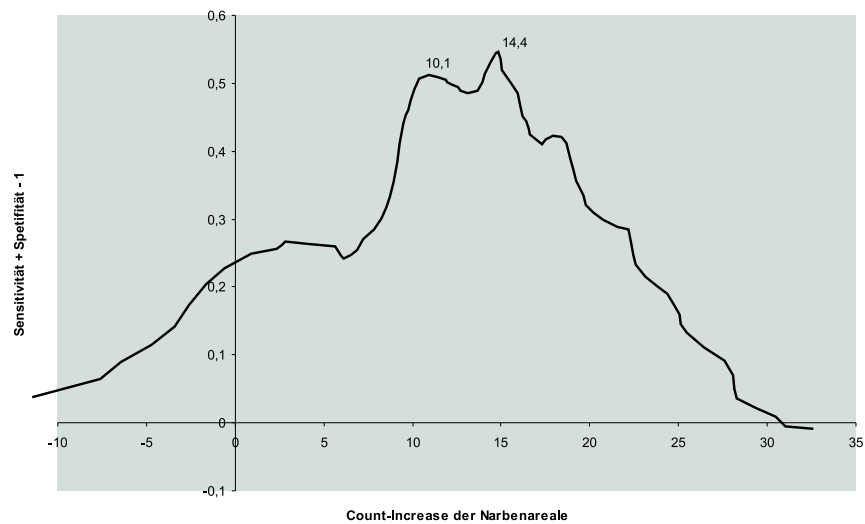


Abbildung 4.8: Dargestellt ist die Youdenkurve, wodurch die Definition des Grenzwertes für den Count-Increase in vernarbtem Myokard durchgeführt wurde. Wiederum präsentieren sich doppelgipfelige Maxima, welche bei 10,1% und 14,4% liegen.

Definition der Segmentvitalitäten

Die Tabelle 4.6 zeigt das Schema, nach welchem den Herzarealen ihre Vitalität zugewiesen wird. Ausgehend von den Ergebnissen des statischen PETs werden die regionalen dynamischen PET-Parameter hinzugezogen.

Tabelle 4.6: Aufgelistet ist die Definition der Segmentvitalitäten aus den Daten des statischen und dynamischen PETs, in Abhängigkeit der vorher ermittelten Grenzwerte für den regionalen Blutfluss und Count-Increase.

Statisches PET	Blutfluss ($0, 3 \frac{ml}{g \times min}$)	Count-Increase (12,5%)	dyn. + stat. PET
Normal	>	> oder <	⇒ Normal
	<	>	⇒ Mismatch
	<	<	⇒ Narbe
Mismatch	→		Mismatch
Ausnahme: Mismatch	<	<	⇒ Narbe
Narbe	> oder <	<	⇒ Narbe
	> oder <	>	⇒ Mismatch

Ergebnisse

Unter Hinzunahme der Ergebnisse des dynamischen PETs erhält man im Vergleich zur Vitalitätsdefinition durch den Vitalitätsindex das Verteilungsmuster, das in Abbildung 4.9 dargestellt ist. Die Tabelle 4.7 weist die Sensitivitäten und Spezifitäten der PET-Diagnostik unter Berücksichtigung der dynamischen Parameter auf. In den eckigen Klammern ist der Unterschied zur ausschließlich konventionellen Diagnostik angegeben.

Tabelle 4.7: Aufgelistet sind die Sensitivitäten und Spezifitäten, welche sich aus der Kombination aus dynamischen und statischen PET ergeben.

	Sensitivität in %	Spezifität in %
Normal	59, 6 _[+6,0]	80, 0 _[-0,4]
Mismatch	63, 9 _[+0,3]	71, 1 _[+11,1]
Narbe	58, 6 _[+17,4]	89, 1 _[-1,9]

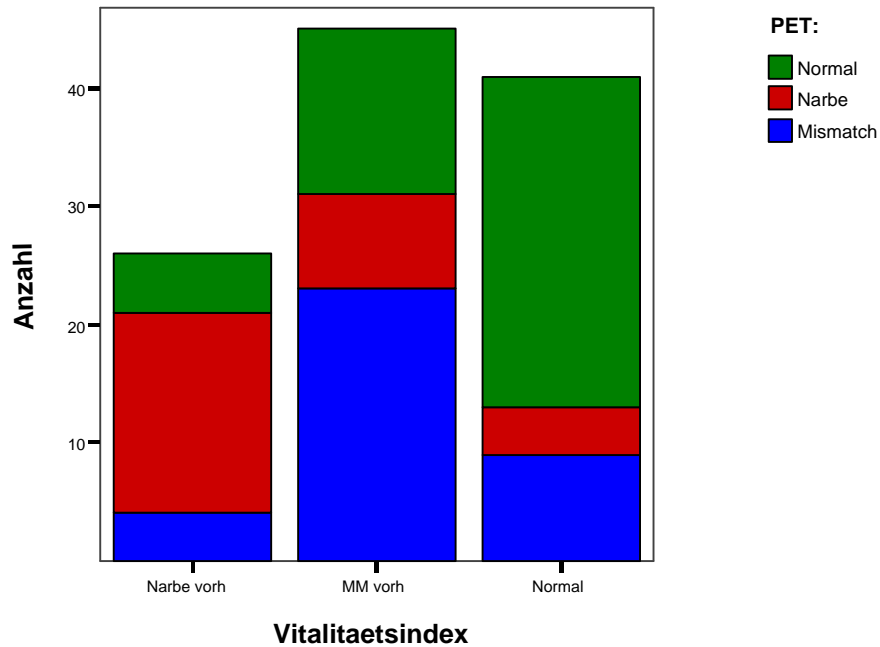


Abbildung 4.9: Das Balkendiagramm präsentiert die diagnostische Fähigkeit des statischen und dynamischen PETs.

4.2.3 MRT-Untersuchung

Bestimmung des Thresholds für das MRT

Die Youden-Kurven der Normalsegmente (Siehe Abbildung 4.10) und der Segmente, die als *nicht normal* eingestuft worden sind (Siehe Abbildung 4.11), weisen ihr jeweiliges Maximum bei der präoperativen Kontraktionsstärke von 3,2 mm auf, während bei Narbensegmenten ein Maximum bei 2,1 mm vorliegt (Siehe Abbildung 4.12). Dementsprechend wird der *Threshold* bei einer präoperativen Kontraktilität von 3,2 mm festgelegt (Siehe Tabelle 4.8).

Tabelle 4.8: Die Tabelle listet die Definition der Segmentvitalitäten durch die präoperative Kontraktionsstärke auf. Die Definition beruht auf die zuvor ermittelten Grenzwerte.

<i>Präthickening</i>	$\leq 3,2mm$	$> 3,2mm$
Vitalität	Narbe oder Mismatch	Normal

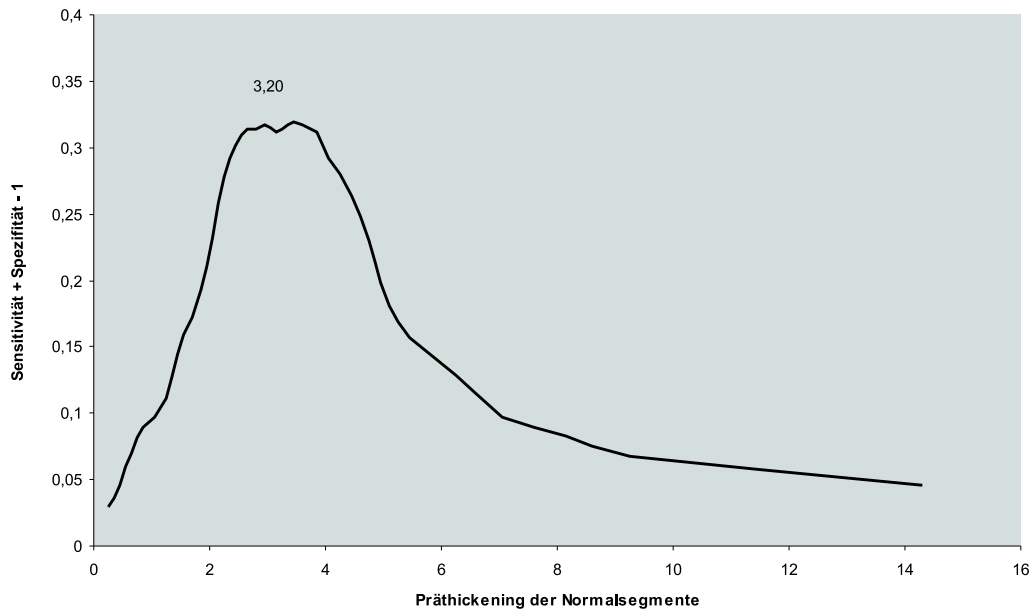


Abbildung 4.10: Dargestellt ist die Youdenkurve, welche als Grundlage zur Bestimmung des Thresholds der präoperativen Kontraktionsstärke für Normalsegmente dient. Dabei liegt das Maximum der Youdenkurve bei 3,2mm.

Ergebnisse

Durch die Cine-MRT-Untersuchung, welche nur eine Unterscheidung zwischen *normalen* und *nicht normalen* Segmenten ermöglicht erhält man bei einem *Threshold* der präoperativen Kontraktionsstärke von 3,2 mm folgendes Verteilungsmuster (Abbildung 4.13) sowie folgende Sensitivitäten und Spezifitäten (Tabelle 4.9).

Tabelle 4.9: Die Tabelle listet die jeweiligen Sensitivitäten und Spezifitäten des MRTs hinsichtlich der Vitalitätsdiagnostik auf.

	Sensitivität in %	Spezifität in %
Normal	82,2	94,0
Narbe oder Mismatch	83,6	82,2

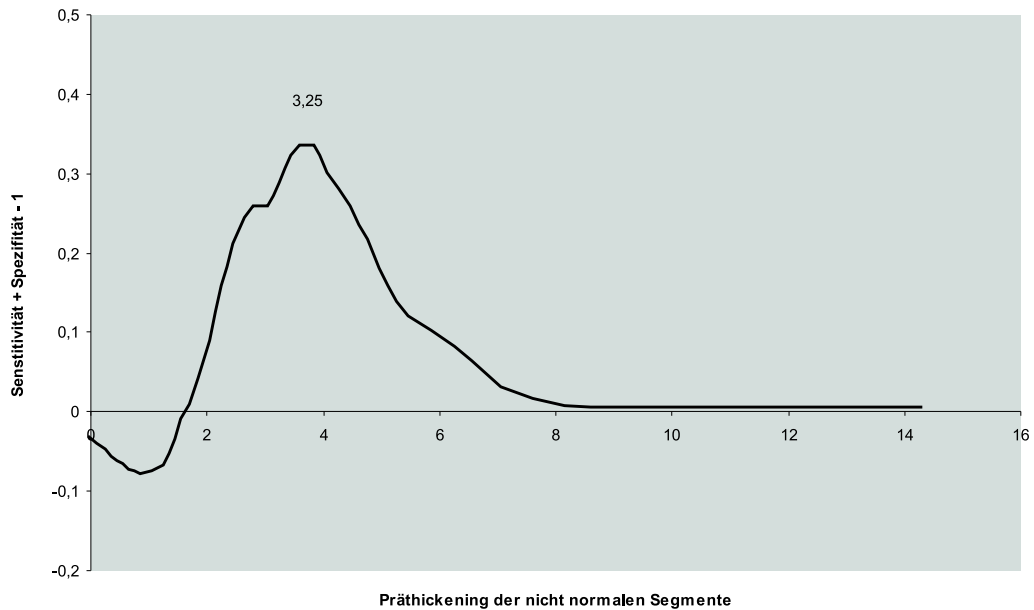


Abbildung 4.11: Dargestellt ist die Youdenkurve, welche als Grundlage zur Bestimmung des Thresholds der präoperativen Kontraktionsstärke für Areale dient, die nicht normal eingestuft wurden. Das Maximum liegt dabei wieder bei 3,2mm.

4.2.4 Kombination: MRT und statisches PET

Ausgehend von dem Verteilungsmuster der Vitalitäten, das durch die MRT-Untersuchung ermittelt wurde (Siehe Abbildung 4.13), können die *nicht normalen* Segmente mit Hilfe des statischen PETs folgendermaßen definiert werden:

Narbe \longrightarrow *Narbe*

Mismatch \longrightarrow *Mismatch*

Normal \longrightarrow *Mismatch*

Durch diese Definition erhält man das Verteilungsmuster der Abbildung 4.14. Die Sensitivitäten und Spezifitäten verhalten sich wie in Tabelle 4.10 dargestellt. In den eckigen Klammern sind wiederum die Differenzen der jeweiligen Sensitivitäten und Spezifitäten im Vergleich zu denen des statischen PETs aufgeführt.

4.2.5 Kombination: MRT, statisches und dynamisches PET

Definition der Segmentvitalitäten

Die Tabelle 4.11 zeigt die zugrundeliegenden Definitionen für die Vitalitäten der einzelnen Segmente. Als Ausgangsbasis wird die Vitalitätsdefinition aus der Kombination

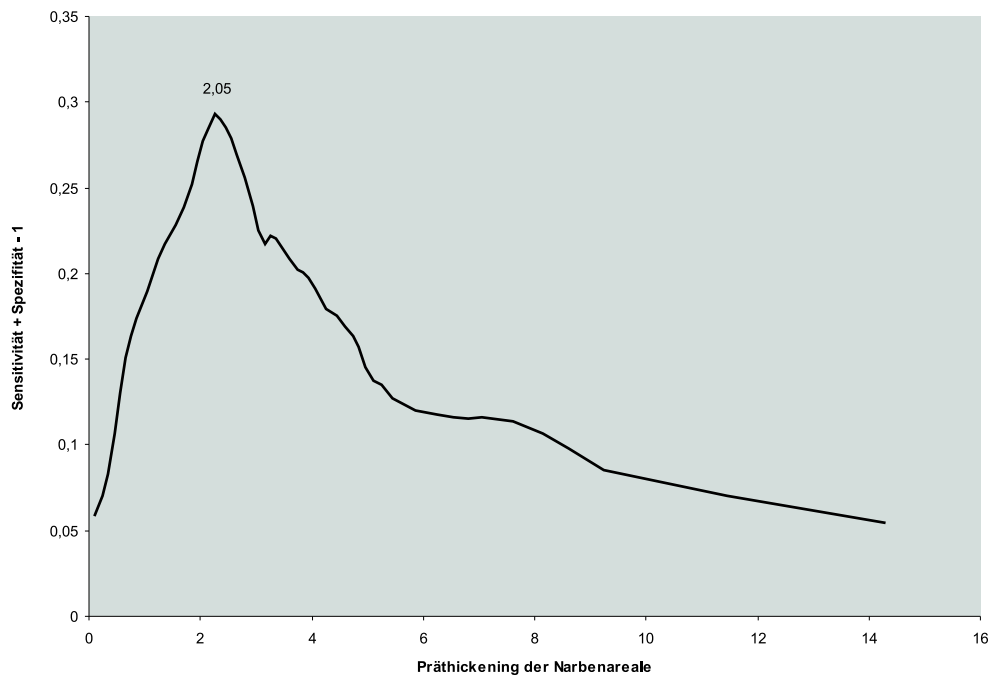


Abbildung 4.12: Dargestellt ist die Youdenkurve, die als Grundlage zur Bestimmung des Thresholds der präoperativen Kontraktionsstärke für vernarbtetes Myokard dient. Dabei liegt das Maximum bei der präoperativen Kontraktionsstärke von 2,1mm.

Tabelle 4.10: Aufgelistet sind in dieser Tabelle die Sensitivitäten und Spezifitäten der Vitalitätsdiagnostik, die durch die Daten des MRTs und statischen PETs ermittelt wurden.

	Sensitivität in %	Spezifität in %
Normal	82, 2 _[+28,6]	94, 0 _[+13,6]
Mismatch	60, 0 _[-3,6]	74, 6 _[+14,6]
Narbe	61, 5 _[+20,3]	88, 4 _[-2,6]

statisches und dynamisches PET benutzt (Siehe Tabelle 4.6).

Ergebnisse

Die Abbildung 4.15 zeigt das Verteilungsmuster, definiert durch die Daten aus MRT, statischen und dynamischen PET. Die vorliegenden Sensitivitäten und Spezifitäten sind in Tabelle 4.12 dargestellt. In den eckigen Klammern befinden sich wiederum die

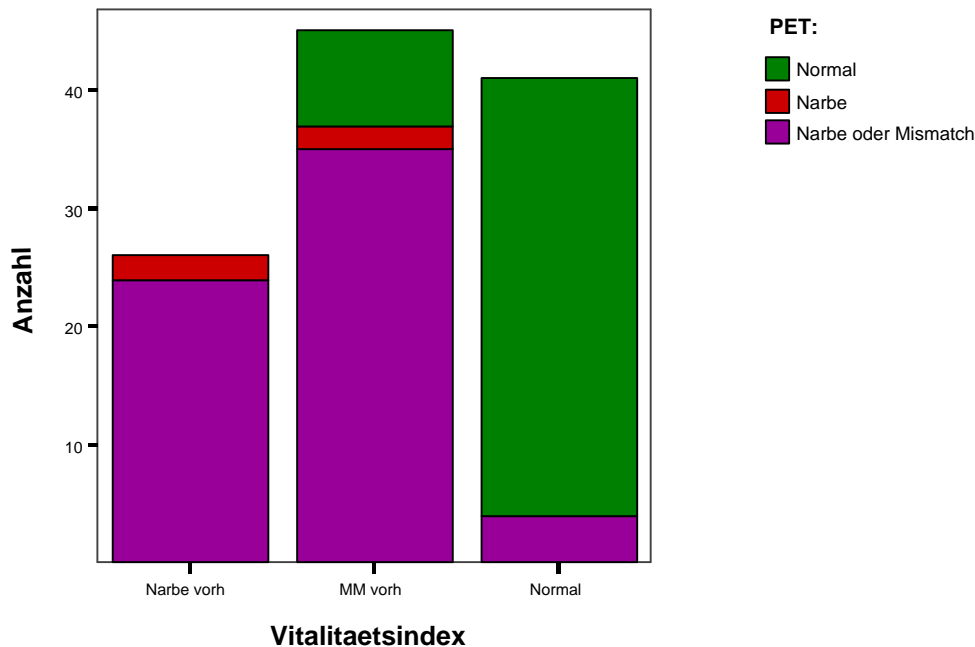


Abbildung 4.13: Das aufgelistete Balkendiagramm stellt die Vitalitätsverteilung anhand der regionalen präoperativen Kontraktibilität dar. Die Ergebnisse beruhen auf der MRT-Untersuchung.

Differenzen der jeweiligen Sensitivitäten und Spezifitäten im Vergleich zu denen des konventionellen PETs.

Die Korrelation mit globalen Parametern

Die Tabelle 4.13 zeigt eine eindeutig signifikante Korrelation von 0,294 mit einem Signifikanzniveau von 0,002 zwischen der regionalen Vitalität und dem globalen Parameter, der Ejektionsfraktionszunahme. Des Weiteren erkennt man eine signifikante Korrelation von 0,218 mit einem Signifikanzniveau von 0,021 zwischen der regionalen Vitalität und der Wandverdickungszunahme, gemittelt auf das gesamte Herz. In der Tabelle 4.14 ist die Korrelation zwischen der Anzahl von Mismatcharealen je Herzen und dessen EF-Zunahme dargestellt. Diese korrelieren mit dem Faktor 0,552 bei einer Signifikanz von 0,041.

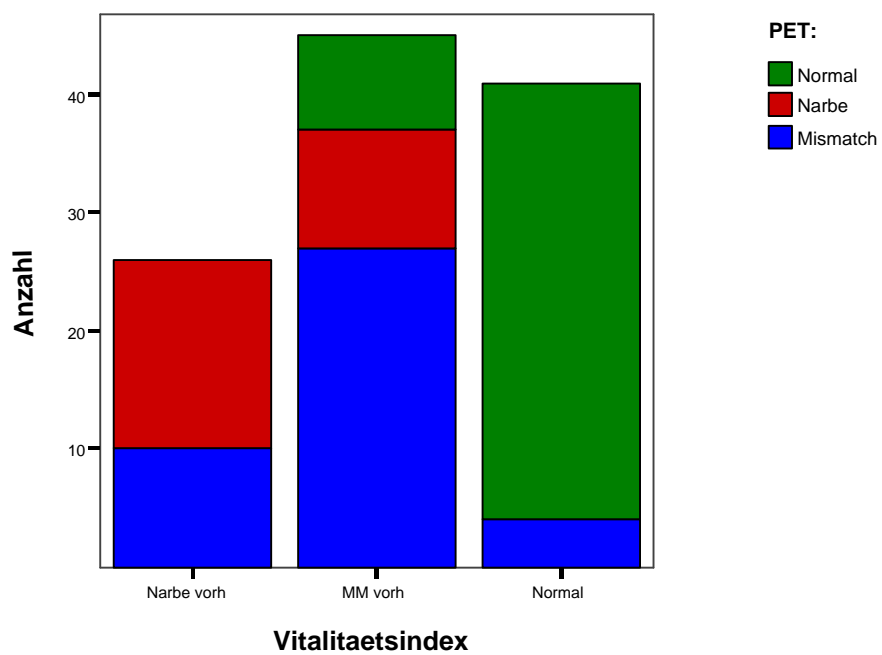


Abbildung 4.14: Dargestellt ist das Balkendiagramm, das die Vitalitätszustände, ermittelt durch die Kombination MRT und statisches PET, gegenüber der regionalen Vitalitätsindexeinteilung darstellt.

Tabelle 4.11: Die Tabelle listet die Definitionen der Segmentvitalitäten nach Kriterien auf, die auf den Informationen des MRTs, statischen und dynamischen PETs basieren.

dyn. + stat. PET	Blutfluss ($0, 3 \frac{ml}{g \times min}$)	Count-Increase (12, 5%)	Präthickening [mm]	MRT + PET (stat. und dyn.)
Normal außer:	→			Normal
	<	<	alle	⇒ Narbe
	>	<	< 2, 1	⇒ Narbe
	<	>	< 2, 1	⇒ Narbe
	<	>	< 2, 1	⇒ Narbe
	>	>	< 2, 1	⇒ Mismatch
	>	< oder >	≥ 2, 1 + < 3, 2	⇒ Mismatch
Mismatch außer:	< oder >	>	≥ 2, 1 + < 3, 2	⇒ Mismatch
	→			Mismatch
	<	<	alle	⇒ Narbe
	>	< oder >	> 3, 2	⇒ Normal
Narbe außer:	< oder >	>	> 3, 2	⇒ Normal
	→			Narbe
	>	<	> 2, 1	⇒ Mismatch
	<	>	> 2, 1	⇒ Mismatch
	>	>	≤ 3, 2	⇒ Mismatch
>	>	> 3, 2	⇒ Normal	

Tabelle 4.12: Die Tabelle listet die Sensitivitäten und Spezifitäten der Vitalitätsdiagnostik der Daten aus der Kombination MRT, statisches und dynamisches PET auf.

	Sensitivität in %	Spezifität in %
Normal	80, 8 _[+27,2]	89, 2 _[+8,8]
Mismatch	79, 1 _[+15,5]	84, 1 _[+24,1]
Narbe	67, 7 _[+26,5]	93, 8 _[+2,8]

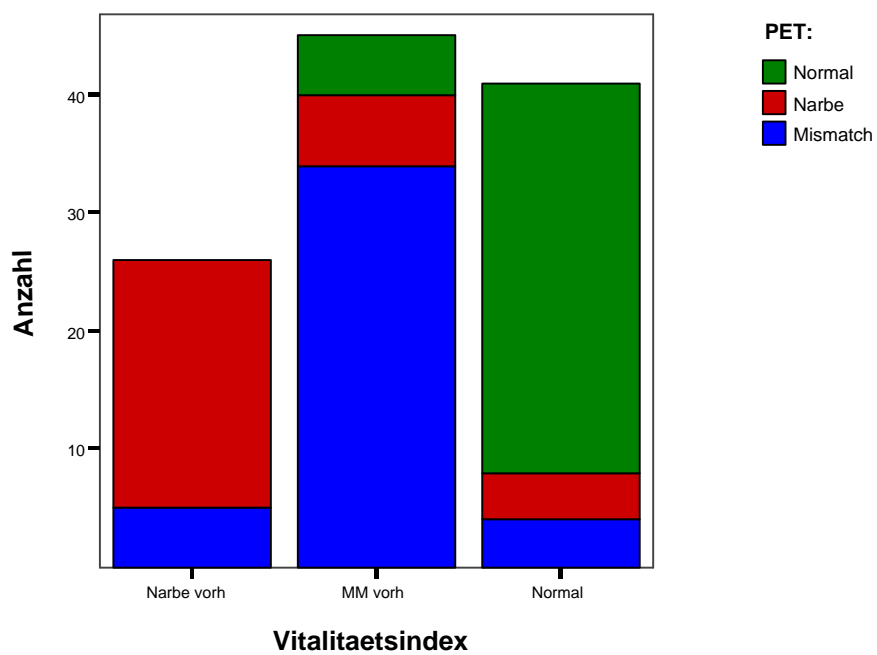


Abbildung 4.15: Das Balkendiagramm präsentiert das Verteilungsmuster der Vitalitätszuordnung durch die Kombination MRT, statisches und dynamisches PET im Vergleich zur regionalen Vitalitätsindexeinteilung.

Tabelle 4.13: Aufgelistet ist die Korrelation zwischen den regionalen Vitalitäten, der jeweiligen Ejektionsfraktionszunahme und der durchschnittlichen Wandverdickungszunahme, die sich nach einer Bypass-Operation einstellten.

		Viabilität	EF-Zun.	durchschn. Wandver- dickungsz.
Viabilität	Korrelation nach Pearson	1	<i>0,294</i>	<i>0,218</i>
	Signifikanz (2-seitig)		<i>0,002</i>	<i>0,021</i>
	N		<i>144</i>	<i>144</i>
EF-Zunahme	Korrelation nach Pearson	<i>0,294</i>	1	0,104
	Signifikanz (2-seitig)	<i>0,002</i>		0,213
	N	<i>144</i>		144
durchschnittl. Wandverdickungszunahme	Korrelation nach Pearson	<i>0,218</i>	0,104	1
	Signifikanz (2-seitig)	<i>0,021</i>	0,213	
	N	<i>144</i>	144	

Tabelle 4.14: Die Tabelle listet die Korrelation auf, welche zwischen der Anzahl der Mismatchareale eines Herzens und dessen Ejektionsfraktionszunahme nach einer Bypassoperation vorliegt. Dabei ist eine eindeutige Korrelation erkennbar.

		EF-Zunahme	Anzahl der MM-Areale
EF-Zunahme	Korrelation nach Pearson	1	<i>0,552</i>
	Signifikanz (2-seitig)		<i>0,041</i>
	N		<i>18</i>
Anzahl der MM-Areale	Korrelation nach Pearson	<i>0,552</i>	1
	Signifikanz (2-seitig)	<i>0,041</i>	
	N	<i>18</i>	

Der Einfluss der regionalen Vitalitäten auf die Herzvolumenentwicklung

Die Abbildung 4.16 verdeutlicht den Einfluss vom Ausmaß der Narbenregion auf die Veränderung des Herzvolumens nach einer Bypass-Operation. So weisen Patienten, deren Herzvolumen sich trotz Bypass-Operation vergrößerten zu 75% mehr als zwei Narbenareale auf, während dies bei Patienten, deren Herzvolumen sich verringerte nur in 30% der Fall war. Im Gegensatz dazu verringerte sich das Volumen der Ventrikel in sieben von acht Fällen, falls zwei oder weniger vernarbte Myokardareale vorlagen.

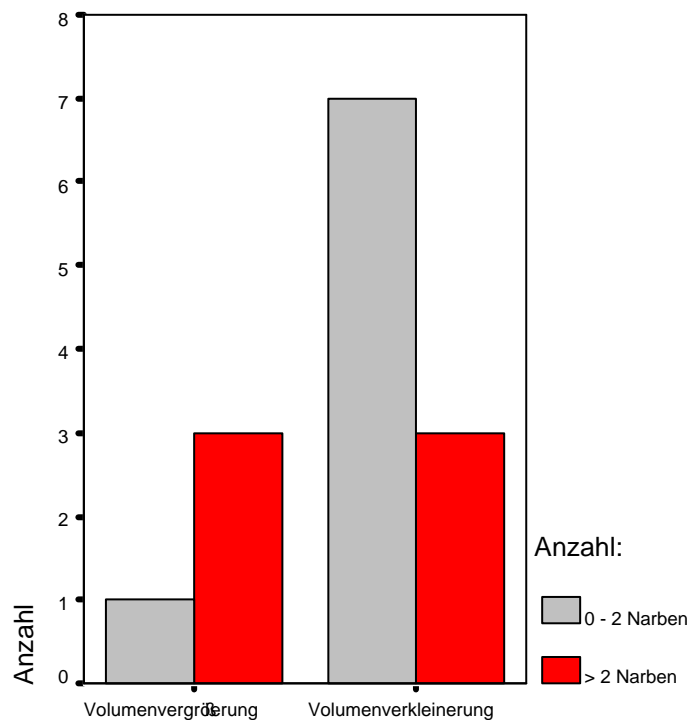


Abbildung 4.16: Aufgelistet ist das Balkendiagramm, welches die Volumenvergrößerung bzw. Volumenverkleinerung nach einer Operation in Abhängigkeit von der Anzahl vernarbter Areale darstellt.

Kapitel 5

Diskussion

Myokardanteile, die dysfunktional, aber vital sind, zeigen mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nach Wiederherstellung des Blutflusses eine Zunahme ihrer Kontraktionsfähigkeit [53, Seite 2341]. Eine verbesserte Überlebenszeit zeigte sich vor allem bei Patienten mit vitalen Herzbereichen und schwerster linksventrikulärer Dysfunktion [3, Seite 1153]. So erkannte Bax et al [15, Seite 84], dass durch eine Quantifizierung der Vitalität eine Voraussage über die Verbesserung der Herzfunktion nach Revaskularisierung möglich ist. Viele Studien konnten zeigen, dass ein im PET erkannter *Mismatch*, aus Glukosemetabolismus und Blutfluss, akkurat zwischen reversibel und irreversibel dysfunktionalen Herzbereichen differenziert [173, Seite 887] [170, Seite 91] [16, Seite 1453]. Somit wird das PET als Goldstandard für die Vitalitätsdiagnostik angesehen [114, Seite 765] [158, Seite 804] [32, Seite 959].

Inwieweit kann aber die PET-Diagnostik durch die Kombination mit MRT-Daten verbessert werden? Da PET ausschließlich den Metabolismus der Zellen sowie die regionale Perfusion erfasst und das MRT sein Augenmerk auf die Morphologie des Herzens setzt, besitzen beide Methoden einen gegensätzlichen Ansatz der Vitalitätsdiagnostik und könnten sich somit gut ergänzen.

Zur Überprüfung der Herzfunktion nach einer Bypassoperation und der daran gebundenen Beurteilung des Nutzens der Revaskularisierung, ist es wichtig den richtigen Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung zu erfassen, um im Rückschluss die wahre Sensitivität und Spezifität der Vitalitätsdiagnostik zu ermitteln. Der optimale Zeitpunkt, diese Kontrolluntersuchungen durchzuführen, ist nicht bekannt. Studien zeigten aber, dass die Regeneration des Herzens in zwei Phasen abläuft, einer schnellen Phase, die mit einer Reaktivierung von Kontraktionsreserven einhergeht und einem längerwierigen Remodelingprozess [45, Seite 1007]. Bisher wurden die meisten Nachsorgeuntersuchungen bereits 3 Monate nach Revaskularisierung durchgeführt [16, Seite 1457], so dass das tatsächliche Regenerationsausmaß der Herzfunktion nicht richtig beurteilt wurde. Dies ist nicht vor 6 bis 12 Monaten nach Revaskularisierung zu erwarten [183, Seite 378] [182, Seite 1437]. Andere Autoren gehen sogar von noch längerwierigen Erholungsprozessen aus [76, Seite 1932]. So führte Cornel et al. bei Patienten eine Ventrikulographie sowohl 3 und als auch 14 Monate nach Revaskularisierung durch. Dabei kam es im Vergleich zur

dreimonatigen in der vierzehnmonatigen Untersuchung zu einer deutlichen Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) [45, Seite 1008]. Da in dieser Studie die Herzfunktionen 311 Tage \pm 122 Tage nach Revaskularisierung durchgeführt wurden, ist im Gegensatz zu vielen früheren Studien eine präzisere Aussage über die absolute Regeneration des Myokards nach Revaskularisierung zu machen und so der *Benefit* für den einzelnen Patienten genauer beurteilbar.

5.1 Beurteilung des Nutzens einer Revaskularisierung

5.1.1 Frühere Studien

Einerseits zeigte Bonow et al. in seiner Studie, dass die alleinige Verbesserung der LV Herzfunktion keinen optimalen Parameter zur Beurteilung des *Benefits* nach Revaskularisierung darstellt, da mehrere Kriterien für die weitere Prognose eine Rolle spielen [23, Seite 2678]. Daneben argumentierte Di Carli et al., dass eine Verlängerung der Überlebenszeit nicht zwangsläufig mit einer EF-Verbesserung einhergehen muss, sondern auch durch eine elektrische Stabilisierung und Vermeidung weiterer ischämischer Ereignisse bedingt sein könnte [52, Seite]. Trotzdem beurteilten die meisten Autoren den *Outcome* des Patienten anhand der Herzfunktion. So stellte White et al. fest, dass die LVEF direkt proportional zur Lebenserwartung ist [189, Seite 49]. Viele Studien benutzten die Bestimmung der LVEF prä- und postoperativ als Repräsentante der globalen LV Herzfunktion.

In der Meta-Analyse von Bax et al., eine Zusammenfassung verschiedener Vitalitätsstudien der vier gängigsten Diagnosetechniken (FDG PET, Thallium SPECT, Technetium SPECT und die Stressechokardiographie), wurden die einzelnen LVEF prä- und postoperativ aufgeführt [12, Seite 150]. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Anstieg der LVEF nach Revaskularisierung zwischen Myokardarealen mit *hibernating* und ohne *hibernating* Segmenten. Während bei Existenz von *hibernating* Herzsegmenten eine Verbesserung der LVEF eintrat, konnte dies bei Herzen ohne *hibernating* Regionen nicht nachgewiesen werden. Bax et al. fand in seiner Studie einen direkt proportionalen Zusammenhang zwischen dem Grad der Verbesserung der LVEF und dem Ausmaß der dysfunktional vitalen Herzanteile heraus [15, Seite 84]. Einige Autoren versuchten einen Grenzwert für das notwendige Ausmaß an Mismatcharealen zu quantifizieren, um sicher einen LVEF-Anstieg und damit eine Verbesserung der LV Herzfunktion prognostizieren zu können [8, Seite 1046] [53, Seite 3440] [121, Seite II 78] [15, Seite 84] [173, Seite 887]. Der grenzwertige Vitalitätsanteil variierte in den Studien zwischen einem Minimum von 8% und einem Maximum von 53% [175, Seite 826], wobei ein Grenzwert von 31% die beste Sensitivität (86%) und beste Spezifität (92%) für die Vorhersagefähigkeit der LVEF-Verbesserung nach Revaskularisierung aufwies [15, Seite 85]. Wichtig war es in diesen Fällen, einen klinisch bedeutungsvollen Anstieg der LVEF zu definieren. Dabei setzten die meisten Studien einen Anstieg der LVEF nach

Revaskularisierung von 5% als signifikante Verbesserung der Herzfunktion fest, wobei dieser Wert auf der interstudiären Reproduzierbarkeit der EF-Messung, anstatt einer tatsächlichen, klinisch signifikanten Verbesserung basierte [175, Seite 826].

Alle Studien, die in der Meta-Analyse von Bax et al. aufgenommen wurden, beurteilten neben der globalen Herzfunktion auch die regionale LV Funktion [12, Seite 148], um den Vitalitätsanteil zu erfassen. Einige Studien setzten die radionukleäre Ventrikulographie zur Beurteilung der Herzfunktion ein [186, Seite 2358] [110, Seite 63], wobei die meisten Studien die regionale LV Herzfunktion echokardiographisch beurteilten [175, Seite 825]. Dazu verwendeten die Autoren das standardisierte Schema der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie [156, Seite 358–367], das eine relative Einteilung der Herzwandbewegung in 5 Klassen durchführt. Eine absolute Quantifizierung der Myokardkontraktilität ist durch diese Verfahren nicht möglich. Dies ist aufgrund der hohen Auflösung und guten Kontrastierung die Domäne der Magnetresonanztomographie [162, Seite 1371] [163, Seite 710] [86, Seite 930] (siehe Kapitel MRT). Durch das Cine-MRT können konkrete Aussagen über die regionale Wandkontraktilität und den Nutzen einer Revaskularisierung eines jeden Segments gemacht werden.

Daneben zeigte Baer et al. dass im Vergleich zur Echokardiographie, das MRT eine akkuratere Vitalitätsbestimmung zulässt, da reproduzierbare Bilder in guter Qualität geliefert werden, die sowohl vom Untersucher als auch von der Anatomie des Patienten unabhängig sind [10, Seite 418].

Die Studien, die die Untersuchung der Herzfunktion mit dem Cine-MRT durchführten, konnten zeigen, dass Narbengewebe durch eine reduzierte enddiastolische Wanddicke und abwesende Kontraktilität identifiziert werden kann [6, Seite 643] [2, Seite 27] [160, Seite 150] [7, Seite 104]. Andererseits konnte gezeigt werden, dass bei Sektoren mit erhaltener Wandkontraktilität von Normalgewebe ausgegangen werden kann [8, Seite 1046].

Somit sind zwar Ansätze vorhanden, durch das Cine-MRT zwischen Narbengewebe und Normalgewebe zu differenzieren, aber es gibt noch keine Studie, die mit dem Cine-MRT als Kontrolluntersuchung versuchte, quantitativ zwischen Narbengewebe, vitalen Arealen und Normalsegmenten zu unterscheiden. Wie bei der Echokardiographie wurde nur die relative Entwicklung der regionalen Kontraktilität untersucht. Somit werden die Vorteile gegenüber der Echokardiographie nicht ausgenutzt. Mit Hilfe der hohen Auflösung und guten Fähigkeit zur Kontrastierung könnte eine Quantifizierung der regionalen prä- und postoperativen Herzkontraktion durchgeführt werden, womit durch die feinere Diagnostik die regionalen Eigenschaften des Gewebes präziser zu beurteilen wären.

5.1.2 Unsere Studien

Ziel dieser Arbeit ist es exakte Aussagen über die regionale Herzfunktion zu machen. Damit könnte der Einfluss des regionalen Metabolismus und des regionalen Blutflusses auf die Kontraktilität präziser beurteilt werden und die Auswirkungen der regionalen Vitalität auf die regionale Herzfunktion nach einer Revaskularisierung genauer dargestellt werden.

Anders als in vielen früheren Studien, bei denen ausgehend von der LVEF die regionalen

Segmente untersucht wurden, rücken hier die regionalen Parameter der Herzfunktion in den Mittelpunkt der Aufmerksamkeit. Ausgegangen von den regionalen Segmenten sollte dann der regionale Einfluss auf die globale Herzfunktion analysiert werden. Somit könnten auch positive Auswirkungen der Revaskularisierung erfasst werden, die nicht mit einer globalen Herzfunktionsverbesserung einhergehen, sondern sich auf regionale Funktionsverbesserungen beschränken. Dies könnte trotzdem als Teilerfolg gewertet werden, da in diesen Regionen womöglich der kontinuierliche Prozess von reversibel zu irreversibel dysfunktionalem Myokard, wie es Schwarz et al. beschrieb [159, Seite 1582], aufgehalten werden. In unserer Studie kann damit teilweise die Forderung von Bonow et al. und Di Carli et al. erfüllt werden [23, Seite 2678] [52, Seite 1002], da wir neben der Veränderung der LVEF auch regionale Kriterien in Betracht gezogen haben.

Um diese regionale Diagnostik letztendlich durchführen zu können, mussten wir eine Methode entwickeln, mit Hilfe der Informationen, die uns das Cine-MRTs liefert, zwischen Narbengewebe, vitalen Arealen und Normalgewebe differenzieren zu können. Somit entwickelten wir den *Vitalitätsindex*.

5.2 Der Vitalitätsindex

Die Herzfunktion wurde in unserer Studie prä- und postoperativ durch das Cine-MRT untersucht. In der Literatur existieren keine Angaben darüber, wie durch morphologische Parameter, die uns das Cine-MRT liefert, zwischen Narbengewebe, vitalen Herzanteilen und Normalsegmenten differenziert werden kann. Somit versuchten wir eine Methode zu entwickeln, die diese Differenzierung ermöglicht. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass eine stark abgeschwächte oder abwesende Wandbewegung kein richtungsweisender Indikator für Narbengewebe darstellt [31, Seite 563] [171, Seite 205], da eine Akinesie auch in reversibel dysfunktionalen Herzarealen vorliegen kann [173, Seite 887] [27, Seite 1469]. Daraus geht hervor, dass durch Darstellung der Bewegungsmorphologie des Herzens zwar Normalgewebe erkannt werden kann, aber durch diese Untersuchungstechnik keine akkurate Unterscheidung zwischen Narbengewebe und vitalen Bereichen durchführbar ist. Dies beschrieb Perrone et al [134, Seite 166] für das Cine-MRT.

Im Gegensatz zu Narbengewebe weisen vitale Myokardareale eine Zunahme der Kontraktilität nach Revaskularisierung auf [173, Seite 886] [170, Seite 863] [143, Seite 236]. Die herkömmlichen Studien [16, Seite 1451–1457] [70, Seite 654] [98, Seite 789] [173, Seite 885] unterschieden somit zwischen Narbengewebe und vitalem Myokard, nicht aber zwischen Narben- und Normalsegmenten.

Daraus wird ersichtlich, dass durch die Kombination aus der präoperativen Kontraktilität und der Zunahme der Kontraktilität nach Vaskularisierung eine Unterscheidung zwischen Normal-, Narbengewebe und vitalen Anteilen möglich ist. Während sowohl Narbengewebe als auch vitales Myokard eine deutlich eingeschränkte präoperative Kontraktilität besitzen, kommt es in Narbenregionen zu keiner Verbesserung der Herzwandbewegung nach einer Bypassoperation, wie es in vitalen Herzarealen der Fall ist. Normalsegmente, die zwar wie Narbengewebe keine Funktionsverbesserung nach

Revaskularisierung erfahren, können durch die präoperative Herzfunktion sicher erkannt werden. Theoretische Überlegungen lassen schnell erkennen, dass eine einfache Addition der beiden morphologischen Funktionsparameter, der präoperativen Kontraktilität und der Kontraktionszunahme, keine geeignete Unterscheidungsmethode darstellt. Dadurch kommt es zu Schwierigkeiten in der Differenzierung zwischen Normalgewebe auf der einen Seite, welches eine normale Kontraktilität aufweist, aber keine nennenswerte postoperative Kontraktilitätszunahme erwarten lässt und vitalen Regionen auf der anderen Seite, die durch eine deutliche Kontraktionszunahme charakterisiert sind, aber eine eingeschränkte präoperative Herzfunktion aufweisen.

Eine Gewichtung einer der beiden Parameter durch einen Faktor X kann eine Unterscheidung zwischen normalen und vitalen Myokardanteilen ermöglichen. Hinsichtlich der Vitalitätsverteilung der einzelnen Gewebeanteile in Bezug zur Werteverteilung des Vitalitätsindex ist es sinnvoll, Normalgewebe mit den höchsten Indexwerten zu charakterisieren. Demzufolge liegt es nahe, die präoperative Kontraktionsstärke zu gewichten, um so die Anteile mit normaler Herzfunktion hervorzuheben. Der Faktor 3 und der daraus folgende Vitalitätsindex:

$$3 * \text{Kontraktionsstärke} + \text{Kontraktionsstärkenzunahme}$$

besitzt die beste und signifikanteste Korrelation zur Differenzierung zwischen den Gewebezuständen der Myokardareale, ermittelt durch das FDG-PET (Siehe Tabelle 4.2). Um einen Vitalitätsindex zu erhalten, der sich in der Größenordnung der postoperativen regionalen Kontraktionsstärke befindet, dividierten wir die Summe durch 4 und erhielten den letztendlichen Vitalitätsindex:

$$\frac{3 * \text{Kontraktionsstärke} + \text{Kontraktionsstärkenzunahme}}{4}$$

Damit kommt es zur Vitalitätsverteilung, die in Abbildung 4.1 dargestellt ist. Herzregionen, die durch das statische PET als Narbengewebe identifiziert wurden, werden mehrheitlich mit niedrigen Indexwerten charakterisiert, während *Mismatchareale* Werte im mittleren Indexbereich aufweisen. Normalgewebe besitzen dagegen mehrheitlich hohe Indexwerte.

Als Einschränkung der Vitalitätsindexfindung ist zu nennen, dass die Entwicklung des Indices, die Einführung des Gewichtungsfaktors und die Definition der Grenzwerte retrospektiv an dem gleichen Patientenkollektiv durchgeführt wurde, an welchem dieser verwendet wurde. Eine einwandfreie wissenschaftliche Definition erfordert die Definition an einem unabhängigen Patientenkollektiv. Tendenziell geht die Verwendung des Vitalitätsindex in die richtige Richtung. Dies wird aus folgenden Gründen verständlich:

- Die in diesem Kapitel aufgeführten theoretischen physiologischen und pathophysiologischen Gegebenheiten verdeutlichen, dass durch das angewandte Konzept eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Vitalitätszuständen möglich sein sollte.

- Die ermittelten Grenzwerte (Siehe Tabelle 4.3) entsprechen den in der Literatur angegebenen gewebezustandsabhängigen Kontraktilitäten. So ist unser Grenzwert für Narbengewebe kleiner gleich $1,35mm$ und entspricht in der Größenordnung dem von Baer et al. definierten Grenzwert für die Kontraktilität der Narbenareale von kleiner gleich $1mm$ [6, Seite 643]. Das Gleiche trifft für Normalgewebe zu. So stimmt die von Bax et al. als normal festgelegte regionale Wandkontraktilität von mindestens $2mm$ [8, Seite 1046] gut mit unserem Grenzwert für Normalgewebe überein.
- Die durch den Vitalitätsindex durchgeführte regionale Vitalitätseinteilung des Myokards korreliert sehr gut und signifikant mit der erwarteten Entwicklung der globalen Herzfunktion (Siehe Tabellen 4.13 und 4.14).

5.3 Statisches PET

5.3.1 Frühere Studien

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Studien veröffentlicht, die das PET mit dem Tracer ^{18}FDG zur Diagnostik vitaler Herzareale verwendeten [70, Seite 656] [169, Seite 863] [98, Seite 791] [173, Seite 886] [128, Seite 286] [110, Seite 65] [9, Seite 67] [185, Seite 955] [186, Seite 2361] [167, Seite 1703] [168, Seite 676] [157, Seite 1335][131, Seite 143] [66, Seite 30] [115, Seite 1351] [107, Seite 880] [74, Seite 1594] [39, Seite 483] [194, Seite 1421] [94, Seite 686]. Bax et al. fasste kürzlich die Studien zusammen, welche die Vorhersagegenauigkeit des FDG-PETs hinsichtlich einer Verbesserung der LV Herzfunktion nach Revaskularisierung testeten [12, Seite 156]. Es handelte sich um eine Zusammenfassung der oben aufgelisteten 20 Studien. Dabei gab es eine große Variationsbreite hinsichtlich der Sensitivitäten (71%–100%) mit dem gewichteten Durchschnitt von 91% und der Spezifitäten (33%–91%) mit dem gewichteten Durchschnitt von 64% [97, Seite 1258]. Laut Knuuti et al. lagen mehrere Ursachen für diese breite Streuung zugrunde. Einerseits spielen Unterschiede in den Patientenkollektiven eine Rolle. Daneben sind nach seiner Meinung die uneinheitlichen PET-Protokolle der verschiedenen Studien für die große Variationsbreite verantwortlich. Des Weiteren führte Knuuti als Ursache für die Differenzen die unterschiedlichen Techniken (Echokardiographie, radionukleären Ventrikulographie und MRT), mit denen die Herzfunktion beurteilt wurde, auf. Außerdem kommen Unterschiede durch das stark variierende Intervall zwischen Revaskularisierungsmaßnahme und Nachsorgeuntersuchung zustande [97, Seite 1258].

So hielten von den 20 Studien nur 2 Studien das geforderte Zeitintervall von mindestens 6 Monaten zwischen Revaskularisierung und Kontrolluntersuchung ein [128, Seite 286] [66, Seite 30], wobei nur Pagano et al. tatsächlich eine Kontrolluntersuchung des Herzens durchführte. Das MRT als Kontrolluntersuchungstechnik wurde lediglich in der Studie von Kitsiou et al. angewendet [94, Seite 681], bei der die einzelnen Herzregionen normal bzw. asynerg befundet wurden und die Wandbewegungszunahme beurteilt wurde.

Im Vergleich des *FDG PETs* zur *Dobutamin Echokardiographie*, ²⁰¹ *Thalium-Diagnostik* und ^{99m} *Technetium-labeled Tracers* weist das PET die höchste Sensitivität und nach der Dobutamin Echokardiographie die zweithöchste Spezifität auf [12, Seite 158–9]. Bax et al. führte die relativ niedrige Spezifität des PETs auf Areale zurück, die im PET als vital befundet wurden, aber keine Funktionsverbesserung nach Revaskularisierung aufwiesen [12, Seite 159]. Er nannte mehrere Erklärungen dafür: Zum einen ist in den meisten Studien die Durchlässigkeit des Bypasses und der Herzkranzgefäße nicht sicher gewährleistet. Zum anderen kann während der laufenden Studie eine Ischämieperiode die Regenerationsphase negativ beeinflussen. Daneben könnte der Schweregrad der *Remodelingprozesse* vor Revaskularisierung eine Rolle spielen. Schließlich soll die subendokardiale Narbe Einfluss auf den Regenerationsprozess haben.

5.3.2 Unsere Studie

Obwohl in unserer Studie das von Vanoverschelde et al. geforderte Zeitintervall von mindestens 6 Monaten zwischen Revaskularisierung und Kontrolluntersuchung [183, Seite 378] [182, Seite 1437] eingehalten wurde und trotz Verwendung des MRTs, das laut Semelka et al. das Standardverfahren für die Beurteilung der regionalen Wandbewegung darstellt [162, Seite 1371], wurden nur eine Sensitivität und Spezifität von 64% und 60% für die Diagnostik vitaler Herzareale erreicht. Diese liegen damit leicht unter den durchschnittlichen Sensitivitäten und Spezifitäten, die Bax et al. in seiner Meta-Analyse angibt [12, Seite 156] (Siehe Tabelle 4.4). Dabei ist in erster Linie die Sensitivität reduziert.

Der Hauptgrund für die niedrigere Sensitivität liegt darin, dass Myokardareale, die präoperativ akinetisch bzw. dyskinetisch sind, eine deutliche Kontraktilitätszunahme in der Kontrolluntersuchung nach Revaskularisierung aufweisen müssen, um den Grenzwert des Vitalitätsindex für vitale Areale zu überschreiten. Im Gegensatz zu den früheren Studien werden die präoperativ akinetischen und dyskinetischen Areale, die postoperativ eine hypokinetische Herzfunktion aufweisen, zu den Narbenarealen gerechnet. Dabei stellt sich aber die Frage, ob Myokardareale, die 6 oder mehr Monate nach Wiederherstellung des Blutflusses noch hypokinetische Wandbewegungen aufweisen, tatsächlich *reversibel* dysfunktional sind, auch wenn eine leichte Kontraktionsverbesserung eingetreten ist. Die Areale sind weiterhin dysfunktional trotz mäßiger Regeneration. Der Übergang zwischen irreversibel und reversibel dysfunktionalen Arealen ist somit fließend, was auch damit erklärt werden kann, dass erstens laut Brunken et al. ischämisch verletztes Myokard eine Mischung aus lebenden Myozyten und totem Gewebe darstellt [32, Seite 960] und dazu der Übergang von reversibel dysfunktionalem zu irreversibel dysfunktionalem Gewebe kontinuierlich verläuft [159, Seite 1582]. Daher ist es wichtig, zwischen Arealen, die nach Revaskularisierung eine normale bzw. dysfunktionale Wandbewegungen aufweisen, zu unterscheiden. Wo nun der genaue Grenzstrich gezogen werden kann, ist noch nicht ausreichend erforscht, wobei tendenziell die Sensitivität in vielen Studien überschätzt wird.

Die Spezifität unserer Studie liegt im Bereich der Spezifitäten, die Bax et al. in seiner

Studie angibt [12, Seite 156]. Diese relativ niedrige Spezifität könnte durch die von Bax genannten Faktoren verursacht sein.

Daneben könnten die unterschiedlichen Konzepte der beiden angewandten Untersuchungstechniken dazu beitragen. Bei Betrachtung des Säulendiagramms 4.1 erkennt man, dass PET-Areale als vital eingestuft wurden, welche sehr hohe Vitalitätsindexwerte aufwiesen. Dabei scheint es äußerst unwahrscheinlich zu sein, dass diese Regionen präoperativ reduzierte Wandbewegungen besaßen. Eine alleinige Kontraktionsstärkenzunahme kann Vitalitätsindexwerte in dieser Größenordnung nicht erklären. Es handelte sich bei allen Patienten um sehr kranke Herzen mit deutlich eingeschränkter LVEF, so dass diese vitalen Myokardregionen einen gestörten Metabolismus und eine veränderte Perfusion aufwiesen, die sich nach Revaskularisierung wieder erholen konnte. Einer solchen rein metabolische Regeneration kann sich aber der Cine-MRT-Diagnostik entziehen, falls sich diese Regionen trotz gestörten Metabolismus in Ruhe makroskopisch unauffällig darstellen.

Dabei stellt sich die Frage, ob man erstens nicht bei diesen funktionell normalen Arealen von Normalgewebe ausgehen kann. Zweitens stellt sich die Frage, inwieweit ein gestörter Zellmetabolismus mit einer normalen Myokardfunktion einhergehen kann.

Laut Schwarz et al. [159, Seite 1582] kommt es bei zunehmender Verschlechterung der koronaren Herzkrankheit (KHK) zu adaptiven Prozessen in der Myokardzelle und somit zu metabolischen Umwandlungsvorgängen. Dieser kontinuierliche Prozess könnte dann im Initialstadium auch mit einer noch normalen Herzfunktion einhergehen. Damit kann man argumentieren, dass genau diese Areale einen großen Einfluss auf die Prognose der Patienten haben, da durch die Revaskularisierung dieser kontinuierliche Degenerationsprozess aufgehalten werden kann, noch bevor ein funktioneller Ausfall erkennbar wird. Dies wäre auch eine Erklärung dafür, warum Patienten ohne Anstieg der LVEF nach Revaskularisierung von dieser profitieren. Damit stellt sich das Problem, wie diese metabolischen Regenerationsprozesse und somit der Nutzen für den Patienten diagnostizierbar ist.

Anders könnte dies unter Stressbedingungen sein, falls die Myozyten aufgrund des veränderten Metabolismus nicht mehr in der Lage sind dem Mehranspruch gerecht zu werden. Somit können funktionelle Anomalien entdeckt werden, was die verbesserte Spezifität der Dobutamin Echokardiographie erklären könnte.

Insgesamt stellt aber das statische PET in unserer Studie ein ordentliches und mit den früheren Studien vergleichbares Vitalitätsdiagnostikum dar.

5.4 Kombination aus statischen und dynamischen PET

5.4.1 Frühere Studien

Der myokardiale Blutfluss

Mehrere Studien zeigten, dass der durch das PET ermittelte regionale myokardiale Blutfluss schon bei gesunden Freiwilligen erheblich variiert [44, Seite 448] [113, Seite 740] [70, Seite 654] [166, Seite 3149]. Daneben können auch zwischen den Studien erhebliche Schwankungen beobachtet werden. So stellte Conversano et al. [44, Seite 448], in seiner Studie bei Gesunden einen durchschnittlichen myokardialen Blutfluss von $1,02 \pm 0,25 \frac{ml}{g*min}$ fest, während Sun et al. [166, Seite 3149] einen durchschnittlichen Blutfluss von $0,68 \pm 0,16 \frac{ml}{g*min}$ beobachtete. Diese Variationsbreite stellt eine erhebliche Limitation der Blutflussmessung durch das PET dar.

Daneben stellt die insuffiziente transmurale Auflösung des PETs ein Problem dar. So erkannte Gallagher et al. [69, Seite H736] in seiner an Hunden durchgeführten Studie, dass schon bei einer 20%igen Reduktion des regionalen Blutflusses in chronisch dysfunktionalen Herzgebieten, der subendokardiale Blutfluss in diesen Arealen um mehr als 40% vermindert ist. Genau dieser subendokardiale Blutfluss ist aber in erster Linie für die Wandfunktion verantwortlich.

Durch die alleinige Blutflussmessung in Ruhe wird also keine zufrieden stellende Vitalitätsdiagnostik durchzuführen sein.

Auf der anderen Seite belegen viele Studien, dass der Ruheblutfluss in *hibernating* Myokardarealen dem Ruheblutfluss in normalen Regionen bzw. dem in gesunden Freiwilligen entspricht [181, Seite 1520] [34, Seite 32] [35, Seite 8]. Nur Gerber et al. [70, Seite 657] und Marinho et al. [113, Seite 741] fanden in wenigen *hibernating* Regionen einen um ca. 20% reduzierten Ruheblutfluss. Demgegenüber sind *hibernating* Herzsegmente durch eine stark reduzierte koronare Blutflussreserve charakterisiert [36, Seite 309]. Daraus folgerte Camici et al. dass *Stunning* und *Hibernation* zumindest initial synonym benutzt werden können [36, Seite 309].

Nach meinem Kenntnisstand wurde bisher keine Studie veröffentlicht, welche die ermittelten Blutflusswerte mit den Informationen des konventionellen PET zur Verbesserung der Diagnostik kombinierte.

Der Count-Increase

Da es sich dabei um eine sehr neue Methode der PET-Diagnostik handelt, sind nur wenige Veröffentlichungen darüber vorhanden. Doch die Studie von Hattori et al. konnte zeigen, dass zwischen der Wandverdickung, die durch das *gegate* FDG PET mittels Count-Increase bestimmt wurde, und der, durch die Linksventrikulographie ermittelten regionalen Wandverdickung eine signifikante Korrelation besteht [81, Seite 227]. Die gleiche Studie zeigte auch eine signifikante Korrelation zwischen der LVEF, die durch das

gegatete PET ermittelt wurde, und der LVEF, die mittels einer Linksventrikulographie bestimmt wurde.

Es handelt sich dabei um eine Untersuchungstechnik, die gegenüber der konventionellen *nicht gegateten* PET-Untersuchung, eine vergleichbare Untersuchungszeit in Anspruch nimmt, mit dem Vorteil neben der herkömmlichen Diagnostik des Metabolismus und der Perfusion, zusätzlich funktionelle Informationen zu erfassen [81, Seite 226].

5.4.2 Unsere Studie

Der myokardiale Blutfluss

Der jeweilige Blutfluss und der jeweilige Count-Increase unserer Patienten ist in Tabelle 4.5 dargestellt. Wie in früheren Studien, variieren auch in unserer Studie die einzelnen Blutflüsse im Normalgewebe beträchtlich. So liegt der durchschnittliche Blutflusswert der normalen Regionen in unserer Studie bei $0,47 \frac{ml}{g*min} \pm 0,29$. Dabei wurden die niedrigsten durchschnittlichen Blutflusswerte im Vergleich zu früheren Studien gemessen. Dies kann wiederum die Folge der uneinheitlichen interindividuellen myokardialen Blutflüsse sein. Wie in der Literatur beschrieben, stimmen auch in unserer Studie die Blutflüsse, die in *Mismatcharealen* gemessen wurden, mit denen überein, die in Normalgewebe ermittelt wurden. Unser durchschnittlicher myokardialer Blutfluss in *Mismatchregionen* ($0,48 \frac{ml}{g*min} \pm 0,23$) ist quasi identisch mit dem myokardialen Blutfluss, den Sun et al. in seiner Studie ermittelte ($0,53 \frac{ml}{g*min} \pm 0,19$). Wie auch in der Literatur beschrieben ist der durchschnittliche Blutfluss in den Narbenregionen deutlich reduziert. Damit sind die Blutflussergebnisse in unserer Studie im Einklang mit den Ergebnissen der früheren Studien.

Da in der Literatur keine Grenzwerte für den Blutfluss beschrieben wurden, die eine Vitalitätsunterscheidung ermöglichen würden, definierten wir einen Durchblutungsgrenzwert. (Siehe Abbildungen 4.5, 4.6, 4.7 und 4.8). Das große Problem bei der Bestimmung eines Blutflussgrenzwertes stellt die große interindividuelle Variationsbreite im Normalgewebe dar, so dass die Blutflusswerte, die auf Narbengewebe schließen lassen, sehr niedrig angesetzt sein müssen, um den Fehler zu vermeiden, Normalgewebe aufgrund der individuell niedrigen Durchblutung als Narbengewebe anzusehen.

So sind die durchschnittlichen Blutflusswerte in Normalgewebe laut früherer Studien mehr als 100% höher (127% bis 240%) als unser Blutflussgrenzwert ($0,30 \frac{ml}{g*min}$) für dysfunktionale Regionen. Auch der durchschnittlich gemessene normale Blutfluss unserer Studie liegt 56% über dem Blutflussgrenzwert. Wie gefordert existiert damit eine notwendig große Diskrepanz zwischen dem jeweiligen Normalblutfluss und dem Blutflussgrenzwert. Das gleiche gilt für *Mismatchareale*, die laut früherer Studien im Vergleich zu Normalgewebe einen maximal um 20% reduzierten Blutfluss aufweisen. Geht man daher vom schlechtesten Fall aus, einer 20%igen Reduktion des Blutflusses, so übertrafen die durchschnittlichen Blutflüsse der Mismatchareale früherer Studien den Grenzwert um mehr als 80% (81% bis 172%). Auch die Mismatchareale unserer Studie

weisen nach 20%iger Reduktion einen um 28% vermehrten Blutfluss auf. Vergleicht man nun die Blutflüsse, die die reversibel dysfunktionalen Segmente in der Studie von Conversano et al. besitzen, welche zwischen $0,32$ und $1,25 \frac{ml}{g \cdot min}$ rangierten, so unterschreitet keines dieser Segmente unseren Blutflussgrenzwert. Zieht man in diese Überlegungen noch die Ergebnisse von Gallagher et al. [69, Seite H736] mit ein (Siehe oben), wird noch deutlicher, dass es sich bei Regionen, deren Durchblutung unterhalb des Grenzwertes liegt, mit sehr großer Sicherheit um Narbengewebe handeln muss (Siehe Tabelle 4.5). Als Einschränkung unserer Studie ist die retrospektive Grenzwertbestimmung zu nennen. Darüber muss über die Anwendung dieses Grenzwertes am gleichen Patientenkollektiv diskutiert werden. Unsere Ergebnisse stimmen aber sehr gut mit den Ergebnissen früherer Studien überein. Vergleicht man die Blutflusswerte der früheren Studien mit dem Blutflussgrenzwert (Siehe oben), kann unser Blutflussgrenzwert auch dort sehr spezifisch als Ergänzungsuntersuchung zur Bestimmung von Narbenregionen eingesetzt werden. Ob es sich hierbei um den besten Grenzwert handelt, oder ob ein höherer Grenzwert ohne Verlust an Spezifität verwendet werden könnte, kann in unserer Studie nicht belegt werden. Dazu sind weitere Studien notwendig, die zu einer Optimierung dieser viel versprechenden Ergänzungsuntersuchung führen könnten.

Der Count-Increase

Bei der Count-Increase-Grenzwertbestimmung stellte sich das Problem, dass aufgrund kaum vorhandener früherer Studien keine großen Vergleichsmöglichkeiten vorhanden sind. Es existiert keine Grenzwertdefinition für den Count-Increase. Damit gilt die gleiche Einschränkung die bereits für die Definition des Blutflussgrenzwertes zutrifft. Es erfolgte die Bestimmung des Grenzwertes retrospektiv am untersuchten Patientenkollektiv. Betrachtet man den jeweiligen Count-Increase in Abhängigkeit vom Vitalitätszustand des Gewebes in unserer Studie (Siehe Tabelle 4.5), sind die Ergebnisse im vollen Einklang mit der Theorie. In Narbenregionen ist wie erwartet durchschnittlich so gut wie kein Count-Increase vorhanden, während Normalgewebe die höchsten Count-Increase-Werte aufweist. Demgegenüber ist der Count-Increase der *Mismatchregionen* reduziert. Zieht man zusätzlich die Ergebnisse der Studie von Hattori et al. [81, Seite 226] in seine Überlegungen mit ein, könnten durch die Festlegung eines geeigneten Grenzwertes Fehlinterpretationen des konventionellen PETs hinsichtlich der Vitalitätsdiagnostik korrigiert werden. Dies gilt für Regionen, die das konventionelle PET trotz erheblicher Kontraktilität als Narbengewebe diagnostiziert. Verdeutlicht man sich nun die Diskrepanz zwischen dem Count-Increase Grenzwert unserer Studie (12,5%) und dem durchschnittlichen Count-Increase Wert, der in Narbengewebe ermittelt wurde ($0,54\% \pm 11,5$), wird trotz der großen Variationsbreite ersichtlich, dass mit Hilfe des Grenzwertes Narbenanteile mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden können. Damit scheint es sich um einen Grenzwert zu handeln, der den Einsatz der Count-Increase Bestimmung als spezifische Ergänzungsuntersuchung zum konventionellen

PET rechtfertigt. Es sind aber weitere Studien erforderlich, um den Grenzwert bestätigen und optimieren zu können.

Kombination von Blutfluss und Count-Increase

Wie Hattori et al. [81, Seite 226] in seiner Studie erklärte, ist dadurch eine Möglichkeit gegeben, als Ergänzung zum konventionellen PET ohne Verlängerung der Untersuchungszeit Narbengewebe von Mismatcharealen und Normalgewebe abzugrenzen. Damit kann nach dem Prinzip der so genannten *one-stop one shop-Technik* die Vitalitätsdiagnostik des PETs verbessert werden.

Es handelt es sich um Ergänzungsuntersuchungen, die zum einen durch den myokardialen Blutfluss Narbengewebe identifizieren können und zum anderen Narbengewebe anhand eines Count-Increases ausschließen können, sodass sich beide Techniken gut ergänzen sollten. Somit können zusätzlich Narbenregionen identifiziert werden. Regionen also, die einen stark reduzierten Blutfluss aufweisen und einen Count-Increase besitzen, der eine stark reduzierte Kontraktilität vermuten lässt, demzufolge Narbenanteile enthalten müssen. Falls das konventionelle PET diese Regionen normal oder zumindest vital befundet hat, muss es sich mit höchster Wahrscheinlichkeit um eine Fehlinterpretation handeln. Dass Fehlinterpretationen im konventionellen PET vorkommen können, wird vor allem deutlich, wenn man sich die Abbildung 4.1 vor Augen führt. Dabei erkennt man, dass Areale mit deutlich vermindertem Vitalitätsindex, demzufolge mit reduzierter Kontraktilität und Kontraktionsstärkenzunahme, im PET als Normalgewebe bewertet wurden. Daneben wurden Regionen mit befriedigenden Vitalitätsindexwerten, die eine erhaltene Kontraktilität sowie eine gewisse Kontraktionszunahme aufweisen, als Narbe diagnostiziert. Solche Regionen können durch einen adäquaten Count-Increase nun erkannt und neu bewertet werden.

Weit schwieriger ist die Diagnose in Arealen zu stellen, die widersprüchliche Blutflüsse und Count-Increasewerte aufweisen. So definierten wir *normal getestete* Herzareale mit stark reduziertem Blutfluss, aber erhaltener Kontraktilität als Mismatchareale. Wir folgerten aufgrund der Ergebnisse früherer Studien, die eine 20 %ige Reduktion des Blutflusses in *hibernating* Myokard beobachteten (siehe frühere Studien), dass ein stark reduzierter Blutfluss und eine erhaltene Kontraktilität am ehesten in vitalen Regionen auftreten kann. In den anderen Fällen behielten wir die Befundung des konventionellen PETs bei (Siehe Tabelle 4.6).

Vergleicht man nun die beiden Balkendiagramme ?? und 4.9 sowie die beiden Tabellen 4.4 und 4.7, erkennt man, dass durch die Ergänzungsuntersuchungen die erhoffte Verbesserung der Vitalitätsdiagnostik eintraf. Einerseits wurde Normalgewebe mit einer 6% höheren Sensitivität vorhergesagt, was vor allem daran liegt, dass *normal getestete* Areale erkannt wurden, die nur minimal durchblutet waren und neu definiert wurden. Die Spezifität zur Bestimmung reversibel dysfunktionaler Segmente konnte um 11% verbessert werden, da Mismatchareale unter den als *Narbe getesteten* Arealen durch ihre erhaltene Kontraktilität auffielen. Daneben konnte die Sensitivität zur Bestimmung von Narbenregionen um beachtliche 17% verbessert werden.

Zusammengefasst handelt es sich um sehr interessante Zusatzuntersuchungen, so dass die zu Beginn dieses Kapitels angesprochene Vermutung von Hattori et al. bestätigt werden konnte. Die Güte der Diagnostik des konventionellen PETs wurde deutlich aufgewertet. Weitere Studien müssen die Diagnostik optimieren.

5.5 MRT

5.5.1 Frühere Studien

Sehr viele Studien beschäftigten sich in den letzten Jahren mit der Magnetresonanztomographie (MRT) als Vitalitätsdiagnostikum. So wiesen mehrere Autoren auf den zusätzlichen Nutzen vom Cine-MRT in Kombination mit anderen Techniken hin [177, Seite 187] [192, Seite 681]. Einige Studien zeigten, dass mit Hilfe des Cine-MRTs dysfunktionale Myokardregionen identifiziert werden können [6, Seite 643] [2, Seite 27] [161, Seite 150]. So fand Baer et al. in seiner Studie [8, Seite 1046] heraus, dass eine myokardiale Kontraktilität von mindestens 2 mm für Normalgewebe spricht. Sechtem et al. [161, Seite 150] konnte in seiner Studie regionale Wandbewegungsabnormalitäten bei Patienten, die an KHK leiden mit Hilfe des Cine-MRTs mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 93% nachweisen. Daneben zeigte Baer et al. [6, Seite 643], dass eine regionale Kontraktilität von unter 1 mm für Narbengewebe spricht. Außerdem spricht eine reduzierte enddiastolische Wanddicke für das Vorhandensein von Narbengewebe [7, Seite 104]. Dies zeigten bereits die unterschiedlichsten *Post-Mortem* Studien, die über eine signifikante Verdünnung des Herzmuskels bei Patienten mit Zustand nach transmuralen Infarkt berichteten [112, Seite 668] [68, Seite 847] [58, Seite 758] [149, Seite 409]. Abhängig vom transmuralen Ausmaß kommt es häufig innerhalb von 4 Monaten nach einem Infarkt zu Akinesien und Abnahme der Wanddicke [112, Seite 668]. Dubnow et al. entdeckte dabei, dass die Infarktregionen eine Wanddicke von unter 6 mm aufweisen [58, Seite 758]. Zusätzlich zeigte Baer et al. in einer weiteren Studie [8, Seite 1046], dass bei Herzregionen, die eine enddiastolische Wanddicke von unter 5,5 mm besaßen, nach Revaskularisierung meist keine Funktionsverbesserung eintritt, während eine Wanddicke von über 5,5 mm für *hibernating* Myokard spricht. Andererseits entdeckte Perrone-Filardi et al. [134, Seite 166] in Bereichen, die nach den bereits genannten morphologischen Kriterien als Narbe einzuordnen gewesen wären, eine vorhandene metabolische Aktivität. Daraus schloss er, dass das Cine-MRT in Ruhe nicht in der Lage ist zwischen reversibel und irreversibel dysfunktionalen Herzregionen zu unterscheiden. Neben dem Cine-MRT in Ruhe sind nun 3 Untersuchungstechniken vorhanden, die in der Lage sind zwischen reversibel und irreversibel dysfunktionalen Arealen zu unterscheiden. Dabei handelt es sich um das *First-Pass*- und *Late Contrast Enhancement*- sowie das *Dobutamin Stress-Cine-MRT* [101, Seite 734]. Bei der *First-Pass*-Darstellung handelt es sich um noch keine klinisch robuste Technik [175, Seite 824]. Man geht aber dabei von einem hoffnungsvollen neuen Verfahren zur Entdeckung von Ischämie- und Narbenregionen aus [101, Seite 734] [104, Seite 1123]. Für die anderen beiden Techniken

konnte bereits ihr Nutzen als Diagnosetechnik für die Entdeckung vitaler Bereiche bewiesen werden. So kann die kontraktile Reserve mittels dem Dobutamin-Stress-MRT [8, Seite 1046] [108, Seite 989] [83, Seite 728] [87, Seite 1700] nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich in der Studie von Lauerma et al. dass irreversibel dysfunktionale Regionen mit einer Sensitivität und Spezifität von 79% bzw. 93% vorhergesagt werden konnten [101, Seite 734]. Obwohl das MRT im Vergleich zur Stressechokardiographie das akkuratere Vitalitätsdiagnostikum [10, Seite 418] darstellt, sind auch beim Dobutamin-Stress-MRT mit Einbußen in der Sensitivität zu rechnen.

Der Nutzen des *Late Enhancement* MRTs wurde durch mehrere Studien belegt. So konnte Fieno et al. in seiner Tierstudie eine exzellente Korrelation zwischen dem Ausmaß des *Late Contrast Enhancements* und dem jeweiligen Infarktreal nachweisen [63, Seite 1989], während sich in der Studie von Mahrholdt et al. eine gute Reproduzierbarkeit der Technik zeigte [64, Seite 2326]. Kim et al. [93, Seite 1451] konnte zudem eine Korrelation zwischen dem transmuralen Ausmaß des *Late Enhancements* und dem Ausmaß der funktionellen Erholung des Myokards nach Revaskularisierung nachweisen. So sinkt die Wahrscheinlichkeit der Herzfunktionsverbesserung mit steigendem *Late Enhancement*-Ausmaß.

Dennoch stellte sich in der Studie von Lauerma [101, Seite 734] heraus, dass die *Late Enhancement*-Untersuchung die am wenigsten akkurate MRT-Modalität darstellte. Lauerma begründete dies damit, dass das Ausmaß der *Late Enhancement*-Arealen in einigen Studien meist größer war, als das tatsächliche Ausmaß der Infarktregionen [102, Seite 533].

Auf der anderen Seite fand Klein et al. in seiner Studie heraus [95, Seite 166], dass die Segmente, die ein *Hyperenhancement* aufwiesen, sehr gut mit den im PET befundenen *matched* Defekten übereinstimmen, deren Ausmaß wiederum signifikant mit dem von Narbengewebe korrelierte [109, Seite 733]. Klein et al. folgerte daraus, dass eine starke Übereinstimmung zwischen MRT-Hyperenhancement und den im PET diagnostizierten Narbenarealen vorherrschen muss.

Zum einen liegen somit widersprüchliche Aussagen hinsichtlich der Güte der *Hyperenhancement*-Diagnostik vor. Zum anderen zeigte Klein et al. diese Übereinstimmung zwischen dem MRT-*Hyperenhancement* und dem PET in der Vorhersage von Narbengewebe. Zudem lagen zum Zeitpunkt unserer Patientendatenerfassung noch keine ausreichend stabilen *Late-Enhancement*-Sequenzen vor, sodass wir bei einem Großteil der Patienten in der präoperativen MRT-Untersuchung keine *Late-Enhancement*-Daten besaßen und somit die Narbendiagnostik mittels PET durchführten.

5.5.2 Unsere Studie

Da das Cine-MRT in Ruhe laut Perrone-Filardi et al. [134, Seite 166] zwar nicht in der Lage ist zwischen reversibel und irreversibel dysfunktionalen Arealen, sehr wohl aber zwischen normalem und dysfunktionalem Myokard zu differenzieren [6, Seite 643] [2, Seite 27] [161, Seite 150], unterschieden wir ausschließlich zwischen normalem und

dysfunktionalem Myokard. Als optimalen Grenzwert wählten wir eine präoperative Kontraktilität von 3,2 mm. Diese ermittelten wir mittels ROC-Analysen, die wir durch Yourden-Kurven graphisch darstellten (Siehe Abbildung 4.10 und 4.11). Von Narbengewebe konnte bei einer präoperativen Kontraktilität von unter 2,1 mm ausgegangen werden (Siehe Abbildung 4.12), sodass wir folgende Verteilung erhalten (Siehe Abbildung 4.13). In diese Abbildung nahmen wir zudem noch die Narbendefinition von Baer et al. auf [6, Seite 642]. Dabei zeigte sich, dass nur vier Segmente eine präoperative Kontraktilität von höchstens 1 mm aufwiesen und bei zwei von diesen die Kontraktilität nach Revaskularisierung deutlich zunahm. Da diese zwei Regionen eine außerordentlich deutliche Kontraktionsstärkenzunahme erfuhren, muss es sich bei diesen zwei Regionen um reversibel dysfunktionale Regionen handeln, sodass die Definition von Bax an unserem Patientenkollektiv nicht anwendbar scheint. Da nur vier der 144 Segmente unserer Patienten eine Kontraktilität von weniger als 1 mm besaßen und ein optimaler Grenzwert für die Abgrenzung von Narbengewebe bei einer präoperativen Kontraktilität von 2,1 mm ermittelt wurde, können auch die Ergebnisse, die Baer in einer anderen Studie [8, Seite 1046] propagierte, in unserer Studie nicht angewendet werden. Dabei ging er von Normalgewebe aus, falls eine Kontraktilität in Ruhe 2 mm überschreitet. Dies kann zum einen daran liegen, dass Baer seine Kontrolluntersuchung 3 Monate nach Revaskularisierung durchführte und somit verzögert eintretende Regenerationsprozesse verpasste und damit vermehrt Regionen irrtümlich zu den irreversibel dysfunktionalen Bereichen rechnete. Daneben können Unterschiede im Patientenkollektiv diese Differenzen hervorrufen. So schloss Baer [8, Seite 1042] nur chronische Infarktpatienten in seine Studie mit ein.

Insgesamt konnte durch das Cine-MRT eine zufriedenstellende Differenzierung zwischen Normalgewebe und dysfunktionalen Anteilen (Siehe Tabelle 4.9) erreicht werden. Als Einschränkung muss zum einen die retrospektive Grenzwertbestimmung genannt werden, die zudem am gleichen Patientenkollektiv angewandt wurde. Weitere Studien sind erforderlich, um einen optimalen Grenzwert zur Differenzierung von dysfunktionalen Regionen zu evaluieren. Außerdem kann Klarheit geschaffen werden, inwieweit interindividuelle Unterschiede in der Kontraktilität eine Differenzierung durch einen Grenzwert überhaupt zulassen.

Als zusätzliche Limitierung muss erwähnt werden, dass der Vitalitätsindex, der für die Bestimmung der Kontraktilitätsgrenzwerte eine entscheidende Rolle spielte, in seiner Definition die präoperative Kontraktilität beinhaltet, sodass die Grenzwertbestimmung angezweifelt werden kann. Dabei kann aber auf die signifikante und sehr gute Korrelation zwischen den von uns definierten regionalen Vitalitätszuständen (Definition siehe später) und globalen Parametern wie die Zunahme der LVEF und die durchschnittliche Wandverdickungszunahme (siehe Tabelle 4.13) verwiesen werden. Die regionale Vitalitätsdiagnostik, die in unserer Studie ermittelt wurde, kann somit den erwarteten Aufschluss über die globale Herzfunktion nach Revaskularisierung geben. Dies lässt auch die Umkehrfolgerung zu, dass es sich in unserer Studie um geeignete Grenzwerte handeln muss.

5.6 Kombination: Statisches PET und MRT

Wir verwendeten keine *Hyperenhancement* Bildgebung, da diese zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch nicht ausreichend stabil war. Klein et al. konnten aber zeigen, dass eine weitgehende Äquivalenz des MRT-*Hyperenhancements* im Vergleich zum PET hinsichtlich der Güte der Narbendiagnostik vorherrscht [95, Seite 166]. Erst in letzter Zeit wird darüber diskutiert, in wieweit das transmurale Ausmaß des *Hyperenhancements* prognostische Konsequenzen hat [93, Seite 1451].

Somit entschieden wir uns dafür, die Narbendiagnostik mit dem PET durchzuführen. Zu Beginn benutzten wir ausschließlich das konventionelle PET zur Differenzierung zwischen irreversiblen und reversiblen dysfunktionalen Arealen. Die durch das PET *normal getesteten* Regionen, die zudem eine eingeschränkte Kontraktilität besaßen, rechneten wir zu der Gruppe der *Mismatchareale*. Insgesamt bestätigten sich in unserer Studie die Ergebnisse früherer Studien, dass durch das Cine-MRT sehr gut zwischen normal kontrahierendem und dysfunktionalem Gewebe unterschieden werden kann. Somit konnte die Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik von Normalgewebe im Vergleich zum konventionellen PET entscheidend verbessert werden (Siehe Abbildung 4.14 und Tabelle 4.10). Dies ging nicht auf Kosten der Sensitivitäten und Spezifitäten in der Diagnostik von *Mismatch-* und Narbenarealen. Die Sensitivität, *Mismatchareale* zu diagnostizieren, ist in unserer Studie durch die Kombination MRT und konventionellem PET vergleichbar mit der, die das konventionelle PET alleine aufweist. Demgegenüber konnte die Spezifität deutlich verbessert werden, sodass auch die gewichteten Durchschnittsspezifitäten, laut Knuuti et al. bei 64% [97, Seite 1258], deutlich übertroffen werden konnte. Somit tritt die erwartete Verbesserung der Spezifität durch die Hinzunahme einer morphologischen Diagnosetechnik ein. Die diagnostischen Fähigkeiten für die Erkennung von Narbengewebe sind vergleichbar mit denen, die das *one-stop-shop* PET aufweist, sind dem konventionellen PET in unserer Studie aber deutlich überlegen.

5.7 Neue Vitalitätsdiagnostik durch das PET (statisch und dynamisch) und MRT

Die Definition der Segmentvitalitäten durch die Kombination aus konventionellem und dynamischem PET und MRT sind in Abbildung 4.11 aufgelistet. Dabei gingen wir von der Vitalitätseinteilung des statischen und dynamischen PETs aus (siehe Tabelle 4.6). Diese Vitalitätsdefinition hielten wir bis auf einige Ausnahmen konstant. Wir rechneten (siehe Kapitel *Kombination aus dynamischen und statischen PET*) alle Regionen, die sowohl einen Blutfluss, als auch einen Count-Increase unterhalb des jeweiligen Grenzwertes besaßen, zu den Narbenregionen. Daneben änderten wir die Definition in Regionen, die im PET *normal getestet* wurden, aber eine deutlich eingeschränkte Kontraktilität aufwiesen. Falls sie zusätzlich einen verminderten Blutfluss oder einen eingeschränkten Count-Increase besaßen, definierten wir sie als Narbenregionen, da nach unserer Meinung ein verminderter Blutfluss in Kombination mit deutlich eingeschränkter

Kontraktilität und verminderter *morphologischer* und *metabolischer* Kontraktilität nur in Narbenregionen vorhanden sein kann, während wir gut durchblutete Regionen mit zudem erhaltenem Count-Increase zu *Mismatcharealen* rechneten (siehe Kapitel *Kombination aus dynamischen und statischen PET*).

Regionen, die das PET als Mismatchregionen definierte, die aber eine vollkommen normale Kontraktilität aufwiesen, hielten wir für eine Fehlinterpretation des PETs und gingen nun von Normalgewebe aus.

Narbenareale, bei denen nur minimale Kontraktilitätseinschränkungen zu beobachten waren und die entweder einen vorhandenen regionalen Blutfluss oder einen akzeptablen Count-Increase aufwiesen, mussten vitales Gewebe beinhalten, sodass wir von *Mismatcharealen* ausgingen. Daneben mussten Narbenareale, die sowohl normal durchblutet als auch einen adäquaten Count-Increase besaßen (oberhalb des jeweiligen Grenzwertes), neu definiert werden (siehe Kapitel *Kombination aus dynamischem und statischem PET*). Dabei unterschieden wir Regionen, die eine normale Kontraktilität besaßen, von denen, die eine dysfunktionale Herzfunktion aufwiesen. Während wir die erste Gruppe normal befundeten, rechneten wir die zweite zu den *Mismatcharealen*.

Dadurch konnten wir die Sensitivitäten und Spezifitäten hinsichtlich der Vitalitätsdiagnostik im Vergleich zu den anderen in unserer Studie benutzten Verfahren deutlich steigern (Siehe Abbildung 4.15 und Tabelle 4.12 und vorherige Kapitel). Im Vergleich zu den früheren Studien liegt die Sensitivität mit 79% weit weniger unterhalb den 91%, die Knuute auflistete [97, Seite 1258], als dies noch beim konventionellen PET der Fall gewesen ist. Da die Spezifität nochmals gesteigert werden konnte, liegt sie nun 20% höher als die durchschnittliche Spezifität, die aus der Meta-Analyse von Knuuti [97, Seite 1258] hervorgeht. Somit weist die Kombination aus statischem, dynamischem PET und Cine-MRT eine Sensibilität und Spezifität auf, die mit den besten früheren Studien vergleichbar ist.

Daneben kann durch unseren rein regionalen Ansatz der Vitalitätsbestimmung und regionalen Beurteilung des *Benefits* der Revaskularisierung auch auf die globale Herzfunktion und Herzfunktionsverbesserung geschlossen werden (siehe Tabellen 4.13 und 4.14). So kann zum einen eine signifikante Korrelation zwischen der Vitalität, der LVEF und der durchschnittlichen Wandverdickungszunahme festgestellt werden. Daneben konnte auch die von vielen Autoren [8, Seite 1046] [53, Seite 3440] [121, Seite II 78] [15, Seite 84] [173, Seite 887] beschriebene Korrelation zwischen dem Ausmaß der *Mismatchareale* und dem Grad der Verbesserung der LVEF in unserer Studie belegt werden. Beide Korrelationen stellen eine klare Validation unserer Studie dar.

5.8 Einschränkungen der Studie

Allgemeine Limitationen für den Einsatz von PET sind Auflösungsverzerrungen, die durch z. B. Partialvolumeneffekte und durch die begrenzte Auflösung des Tomographen bedingt sind. Da die räumliche Auflösung von PET 6–19 mm und der Durchmesser der durchschnittlichen linksventrikulären Wand 10–20 mm beträgt, ist die Auflösung

normalerweise ausreichend. In dilatierten und somit verdünnten Ventrikelwänden könnte es durch das PET zu Fehleinschätzungen der jeweiligen *Traceraufnahme* kommen. Daneben beeinträchtigen Bewegungen des Patienten in der PET-Anlage die Aufnahme. Eine Bewegungskorrektur in der Datenanalyse könnte die Resultate noch weiter verbessern. Wie bereits erwähnt, konnten die meisten durch Auflösungsverzerrungen bedingten Fehler durch ROI-(Region of interest) Strategien minimiert werden. Daneben können Fehler während der manuellen Einzeichnung der Myokardgrenzen bei der Bildbearbeitung nach dem Cine-MRT auftreten. Es ist regional schwierig, exakt zwischen Herzwandmuskel, den Papillarmuskeln und dem angrenzenden Fettgewebe zu differenzieren. Des Weiteren führen auch im MRT Bewegungsartefakte zu Verzerrungen. Auf der anderen Seite konnten in unserer Studie die Herzspitzenanteile durch das Cine-MRT nicht ausreichend analysiert werden, sodass wir diese Areale nicht in unsere Studie aufgenommen haben und deren Einfluss auf die globale Herzentwicklung nicht einbeziehen können.

Zusätzlich können Probleme bei der Bewertung auftreten, die eine einwandfreie Vitalitätsdiagnostik unmöglich machen. Zum einen erschwert eine stark reduzierte LVEF, wie es in unserem Patientenkollektiv zutrifft, die Diagnostik [98, Seite 794]. Des Weiteren führen Missinterpretationen in Grenzbereichen, sowohl zwischen Normal- und *Mismatchanteilen*, als auch zwischen *Mismatch*- und Narbenregionen zu Schwierigkeiten in der exakten segmentalen Vitalitätszuordnung [72, Seite 813]. Dazu kommt, dass in unserer Studie keine transmuralen Defekte nachgewiesen werden konnten, da kein MRT-Kontrastmittel eingesetzt wurde, wodurch eine Differenzierung laut früherer Studien möglich (Siehe Kapitel *MRT*) wäre. Zusätzlich kommt erschwerend hinzu, dass oft ein Verbund von Narbengewebe und vitalen Anteilen in einem Segment vorliegt und so eine visuelle Kontraktionssteigerung nach Vaskularisierung ausbleiben kann [19, Seite 2683].

Daneben können auch operationstechnische Probleme eine ausbleibende Kontraktilitätsverbesserung verursachen. Dies kann z. B. bei Patienten mit ausgeprägter Arteriosklerose der Fall sein [142, Seite 1638]. Zum anderen kann ein Verschluss der Bypässe zu einer nochmaligen Reduktion des Blutflusses führen. Außerdem hat der Operationszeitpunkt einen Einfluss auf die Regenerationsprozesse [61, Seite 2927], wobei dies in unserer Studie vernachlässigbar ist, da die Vitalitätsdiagnostik und die darauf folgende Revaskularisierung innerhalb von nur wenigen Tagen erfolgte.

Der *Benefit* einer Revaskularisierung wurde in unserer Studie durch die regionale Wandkontraktilität quantifiziert, die signifikant mit der globalen Herzfunktion korreliert. Ob dadurch auch zufriedenstellende Aussagen über die Überlebenszeit und Lebensqualität der einzelnen Patienten gemacht werden kann, bleibt weiter offen. Zuletzt müssen nochmals die bereits mehrfach in der Diskussion angesprochenen retrospektiven Grenzwertdefinitionen und die Anwendung derer am gleichen Patientenkollektiv angesprochen werden. Insgesamt stimmen diese Definitionen meist sehr gut mit den Ergebnissen früherer Studien überein (siehe oben). Eine tatsächliche Verifikation kann aber erst mit Hilfe weiterer Studien erfolgen.

5.9 Ausblick

Yamaguchi et al. zeigten bereits in seiner Studie [196, Seite 437], dass das präoperativ enddiastolische Herzvolumen einen nützlichen Parameter für die Vorhersagefähigkeit eines möglichen *Benefits* nach Revaskularisierung darstellt. Auf der anderen Seite schwankten die LVEFs sehr stark zwischen den verschiedenen Diagnosetechniken [18, Seite 1391], wobei nach Bellenger das MRT die akkuratete und am besten reproduzierbare Untersuchungstechnik darstellt. In unserer Studie befassten wir uns kaum mit den einzelnen Herzvolumina. Betrachtet man aber Abbildung 4.16, wird deutlich, dass die einzelnen Segmentvitalitäten einen Einfluss auf die prä- und postoperativen Herzvolumina haben. So kommt es in Herzen mit geringem Narbenanteil nach Revaskularisierung meist zu einer Verkleinerung des dilatierten Herzens. Damit ist diese Volumenverkleinerung sehr positiv zu bewerten. Auf der anderen Seite tendieren Herzen mit größeren Narbenregionen zu einer weiteren Dilatation. Somit sollte in Zukunft zur Beurteilung der globalen Herzfunktion neben der LVEF auch das enddiastolische Volumen berücksichtigt werden, sodass eine weitere Diagnoseverbesserung der Vitalitätsdiagnostik erzielt werden könnte.

Kapitel 6

Zusammenfassung

Patienten, die vitales Myokard besitzen, profitieren eindeutig von einer Bypassoperation, während unter konventioneller Therapie eine erhöhte Mortalität beobachtet wurde. Demgegenüber konnte bei Patienten mit ausgeprägten Narbenarealen ein *Benefit* unter konventioneller Therapie erreicht werden. Damit ist die therapeutische Notwendigkeit gegeben, die Vitalität einzelner Herzsegmente richtig diagnostizieren zu können.

In dieser Arbeit untersuchten wir den Nutzen quantitativer Parameter zur Verbesserung der regionalen Vitalitätsbestimmung, im Vergleich zu konventionellen nuklearmedizinischen Untersuchungstechniken. So entwickelten wir Analysealgorithmen und führten eine Validierung dieser anhand der regionalen prä- und postoperativen Herzfunktion, die durch das MRT ermittelt wurde, durch.

Es wurden 18 Patienten aufgenommen (60 ± 10 Jahre, 15 männlich), die alle an einer schweren 3-Gefäßerkrankung des linken Ventrikels (LV) litten. An allen Patienten wurden PET- (dynamische $^{13}\text{-N}$ Ammoniak und gestatete $^{18}\text{-FDG}$) und MRT-Untersuchungen innerhalb von $1,2 \pm 0,5$ Tagen durchgeführt. Weitere $3,3 \pm 2,5$ Tage nach den Untersuchungen folgte eine Bypassoperation an allen drei Koronargefäßen. Die Kontrolluntersuchung durch das MRT fand 311 ± 122 Tage nach der Revaskularisierung statt.

Die MRT-Untersuchungen lieferten uns die systolischen und diastolischen Wanddicken sowie die jeweiligen regionalen Wandkontraktilitäten, die durch manuell definierte Myokardbegrenzungen quantifiziert wurden. Um in der Lage zu sein, die regionale LV Verbesserung der Herzfunktion beurteilen zu können, führten wir einen Vitalitätsindex ein, der durch die präoperative regionale Kontraktilität und die Kontraktilitätszunahme nach Revaskularisierung definiert wird.

Die konventionelle PET-Analyse lieferte uns ein 9 Segmentmodell der *Traceraufnahme*. Wir führten eine Unterteilung der Segmente in Normalgewebe, Narbenareale und *Mismatchregionen* durch. Diese Segmentierung basierte auf 8 empirisch ermittelten Entscheidungsregeln. Im nächsten Schritt ermittelten wir den regionalen myokardialen Blutfluss und anhand des dynamischen FDG-Count-Increases die regionale Wandkontraktilität. Wir definierten Grenzwerte, die auf ROC-Analysen basierten. Dadurch wurde die Anwendung dieser quantitativen Parameter für die

Vitalitätsdiagnostik ermöglicht. Dazu führten wir 4 weitere Entscheidungsregeln ein. Schließlich integrierten wir zusätzlich die präoperative regionale Wandkontraktilität, die uns das MRT lieferte, in unseren Diagnosealgorithmus.

Unser Analyseschema, das wir für das konventionelle NH₃/FDG PET verwendeten, ermöglichte die einzelnen Vitalitätszustände mit folgenden Sensitivitäten und Spezifitäten vorherzusagen: Normalgewebe mit 54%/80%, Narbengewebe mit 41%/91% und *Mismatchanteile* mit 64%/60%.

Durch die Hinzunahme der Daten des dynamischen PETs konnten die jeweiligen Sensitivitäten und Spezifitäten deutlich gesteigert werden. (Normalgewebe: 60%/80%, Narbengewebe mit 59%/89% und *Mismatchregionen* 64%/71%). Letztendlich ermöglichte die Berücksichtigung der regionalen Wandkontraktilitäten durch das MRT eine nochmalige Verbesserung der diagnostischen Leistungsfähigkeit für alle 3 Vitalitätstypen. Nun erfolgte die Diagnostik mit folgender Sensitivität und Spezifität: Normalgewebe mit 81%/89%, Narbengewebe mit 68%/94% und *Mismatchmyokard* mit 79%/84%.

Die Kontrolluntersuchung, die nach einem Intervall von mindestens 6 Monaten nach Revaskularisierung stattfand und mit der akkuratesten Untersuchungstechnik, dem MRT, durchgeführt wurde, ermöglichte eine sehr präzise Definition der regionalen Vitalitäten. Durch die Hinzunahme der quantitativen Parameter zum konventionellen PET konnte ohne Verlängerung der Untersuchungszeit die Diagnostik der Vitalität eindeutig verbessert werden.

Die zusätzliche Berücksichtigung der Herzmorphologie, die uns die MRT-Untersuchung durch die regionale Wandkontraktilität lieferte, verbesserte die diagnostische Fähigkeit zusätzlich, indem PET spezifische Fehlinterpretationen, wie z. B. eine verminderte oder reduzierte *Traceraufnahme*, erkannt werden konnten.

In der Zukunft sind prospektive Untersuchungen an möglichst umfangreichen Patientenkollektiven erforderlich. Einerseits könnte dadurch eine Optimierung der Grenzwertbestimmung erreicht werden. Andererseits könnten weitere Parameter, wie z. B. die enddiastolischen Volumina mit in die Diagnostik aufgenommen werden, was zu einer nochmaligen Verbesserung der Vitalitätsdiagnostik führen könnte.

Abbildungsverzeichnis

3.1	Dargestellt ist das Grundprinzip der Tomographie mit Positronenstrahler, die dabei erfolgende Elektron- und Protonvernichtung und nachfolgende Registrierung der erzeugten Gammastrahlen.	13
3.2	Rechts ist die FDG-PET-, links die MRT-Aufnahme eines Patienten während der Systole (unten) und Diastole (oben) aufgeführt. In der Mitte befindet sich die Fusion beider Grafiken an der identischen Herzschicht. .	27
3.3	Dargestellt ist die grafische Präsentation der ROC-Kurve. Die X-Achse ist mit $1 - \text{Spezifität}$ definiert, die Y-Achse nimmt die Werte der Sensitivität an, so dass jeder mögliche <i>Threshold</i> hinsichtlich seiner Güte verglichen werden kann.	29
3.4	Dargestellt ist die grafische Präsentation der Youden-Kurve, wobei Y-Achse sowohl die Werte der Sensitivität und Spezifität beinhaltet, wodurch die Grenzwerte besser verglichen werden können.	30
3.5	Das Balkendiagramm stellt das optimale Verteilungsmuster dar. Alle Segmente, die laut Vitalitätsindex die Eigenschaften von Narbengewebe aufweisen, werden auch durch das Diagnoseverfahren als Narbengewebe erkannt. Die gleiche Übereinstimmung lässt sich auch für die anderen Vitalitätszustände erkennen.	31
3.6	Das Balkendiagramm stellt das ungünstigste Verteilungsmuster dar. Jeder Balken, der abhängig vom Vitalitätsindex einem Vitalitätszustand zugeordnet ist, weist keine Übereinstimmung mit der Verfahrensdiagnostik auf. Es zeigt sich keinerlei Korrelation zwischen der Vitalitätszuordnung anhand des Vitalitätsindex sowie anhand der Zuordnung durch das diagnostische Verfahren.	32
4.1	Das Balkendiagramm präsentiert das Verteilungsmuster der Myokardareale hinsichtlich ihrer Vitalität im Vergleich zur regionalen Wandverdickungszunahme und Wandverdickung.	36
4.2	Dargestellt ist die Youdenkurve der Normalsegmente in Beziehung zum Vitalitätsindex. Dabei ist ein eindeutiges Maximum bei dem Vitalitätsindexwert von $2,64\text{mm}$ erkennbar.	37
4.3	Die Grafik zeigt die Youdenkurve, welche die Narbenareale in Beziehung zum Vitalitätsindex graphisch darstellt. Das Maximum ist dabei bei dem Vitalitätsindexwert $1,35\text{mm}$ anzufinden.	38

4.4	Dargestellt ist das Balkendiagramm, welches das Verteilungsmuster der Myokardareale hinsichtlich ihrer Vitalität (statisches PET) im Vergleich zur Vitalitätsdefinition durch den Vitalitätsindex ($\frac{3 \times \text{Kontraktionsstärke} + \text{Kontraktionszunahme}}{4}$) grafisch darstellt.	39
4.5	Dargestellt ist die Youdenkurve, wodurch die Definition eines Grenzwertes für den Blutfluss in normalem Gewebe durchgeführt wurde. Dabei zeigt sich das Maximum bei $0,34 \frac{ml}{g \times min}$	40
4.6	Diese Grafik zeigt eine Youdenkurve, welche den Blutfluss in Narbenregionen darstellt, als Grundlage für die Grenzwertbestimmung. Das Maximum der Youdenkurve stellt sich bei $0,27 \frac{ml}{g \times min}$ dar.	41
4.7	Dargestellt ist die Youdenkurve, welche als Grundlage zur Definition eines Grenzwertes für den Count-Increase in gesundem Gewebe diente. Dabei präsentieren sich doppelgipfige Maxima. Diese liegen bei 10,1% bzw. 14,7%	42
4.8	Dargestellt ist die Youdenkurve, wodurch die Definition des Grenzwertes für den Count-Increase in vernarbtem Myokard durchgeführt wurde. Wiederum präsentieren sich doppelgipfelige Maxima, welche bei 10,1% und 14,4% liegen.	42
4.9	Das Balkendiagramm präsentiert die diagnostische Fähigkeit des statischen und dynamischen PETs.	44
4.10	Dargestellt ist die Youdenkurve, welche als Grundlage zur Bestimmung des Thresholds der präoperativen Kontraktionsstärke für Normalsegmente dient. Dabei liegt das Maximum der Youdenkurve bei $3,2mm$	45
4.11	Dargestellt ist die Youdenkurve, welche als Grundlage zur Bestimmung des Thresholds der präoperativen Kontraktionsstärke für Areale dient, die nicht normal eingestuft wurden. Das Maximum liegt dabei wieder bei $3,2mm$	46
4.12	Dargestellt ist die Youdenkurve, die als Grundlage zur Bestimmung des Thresholds der präoperativen Kontraktionsstärke für vernarbtes Myokard dient. Dabei liegt das Maximum bei der präoperativen Kontraktionsstärke von $2,1mm$	47
4.13	Das aufgelistete Balkendiagramm stellt die Vitalitätsverteilung anhand der regionalen präoprativen Kontraktilität dar. Die Ergebnisse beruhen auf der MRT-Untersuchung.	48
4.14	Dargestellt ist das Balkendiagramm, das die Vitalitttszustände, ermittelt durch die Kombination MRT und statisches PET, gegenüber der regionalen Vitalitätsindexeinteilung darstellt.	49
4.15	Das Balkendiagramm präsentiert das Verteilungsmuster der Vitalitttszuordnung durch die Kombination MRT, statisches und dynamisches PET im Vergleich zur regionalen Vitalitätsindexeinteilung.	51
4.16	Aufgelistet ist das Balkendiagramm, welches die Volumenvergrößerung bzw. Volumenverkleinerung nach einer Operation in Abhängigkeit von der Anzahl vernarbter Areale darstellt.	53

Tabellenverzeichnis

3.1	Tabellarisch aufgelistet ist hier die Definition der Vitalitätszustände in Abhängigkeit mit der relativen NH_3 - und FDG-Aufnahme.	23
4.1	Die Tabelle listet die deskriptive Statistik der gesamten in unserer Studie ermittelten Parameter auf.	35
4.2	Die Tabelle zeigt die jeweilige Korrelation zwischen dem Vitalitätsindex abhängig mit der Gewichtung und dem im PET diagnostizierten Vitalitätszustand des Gewebes. Dabei zeigt sich bei einem Gewichtungsfaktor β die beste Korrelation.	36
4.3	In der Tabelle wird die Definition der Gewebezustände abhängig von den Vitalitätsindexwerten aufgelistet. Die Grenzwerte beruhen auf den Youdenkurven für Normal- bzw. Narbengewebe.	37
4.4	Die Tabelle listet die Sensitivitäten und Spezifitäten des statischen PETs auf.	38
4.5	Dargestellt ist der regionale Blutfluss und Count-Increase in Abhängigkeit der jeweiligen Vitalität des Gewebes.	40
4.6	Aufgelistet ist die Definition der Segmentvitalitäten aus den Daten des statischen und dynamischen PETs, in Abhängigkeit der vorher ermittelten Grenzwerte für den regionalen Blutfluss und Count-Increase.	43
4.7	Aufgelistet sind die Sensitivitäten und Spezifitäten, welche sich aus der Kombination aus dynamischen und statischen PET ergeben.	43
4.8	Die Tabelle listet die Definition der Segmentvitalitäten durch die präoperative Kontraktionsstärke auf. Die Definition beruht auf die zuvor ermittelten Grenzwerte.	44
4.9	Die Tabelle listet die jeweiligen Sensitivitäten und Spezifitäten des MRTs hinsichtlich der Vitalitätsdiagnostik auf.	45
4.10	Aufgelistet sind in dieser Tabelle die Sensitivitäten und Spezifitäten der Vitalitätsdiagnostik, die durch die Daten des MRTs und statischen PETs ermittelt wurden.	47
4.11	Die Tabelle listet die Definitionen der Segmentvitalitäten nach Kriterien auf, die auf den Informationen des MRTs, statischen und dynamischen PETs basieren.	50
4.12	Die Tabelle listet die Sensitivitäten und Spezifitäten der Vitalitätsdiagnostik der Daten aus der Kombination MRT, statisches und dynamisches PET auf.	50

- 4.13 Aufgelistet ist die Korrelation zwischen den regionalen Vitalitäten, der jeweiligen Ejektionsfraktionszunahme und der durchschnittlichen Wandverdickungszunahme, die sich nach einer Bypass-Operation einstellen. 52
- 4.14 Die Tabelle listet die Korrelation auf, welche zwischen der Anzahl der Mismatchareale eines Herzens und dessen Ejektionsfraktionszunahme nach einer Bypassoperation vorliegt. Dabei ist eine eindeutige Korrelation erkennbar. 52

Literaturverzeichnis

- [1] I. Afridi, P. A. Grayburn, J. A. Panza, J. K Oh, W. A. Zoghbi, and T. H. Marwick. Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 32:921–926, 1998.
- [2] E. W. Akins, J. A. Hill, K. W. Sievers, and C. R. Conti. Assessment of left ventricular wall thickness in healed myocardial infarction by magnetic resonance imaging. *The American Journal of Cardiology*, 59:24–28, 1987.
- [3] K. C. Allman, L. J. Shaw, R. Hachamovitch, and J. E. Udelson. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 39:1151–1158, 2002.
- [4] A. M. Amanullah, F. A. Chaudhry, J. Heo, K. Galatro, P. Dourdoufis, S. Bozena, J. Narula, and A. E. Iskandrian. Comparison of dobutamine echocardiography, dobutamine sestamibi, and rest-redistribution thallium-201 single-photon emission computed tomography for determining contractile reserve and myocardial ischemia in ischemic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 84:626–631, 1999.
- [5] M. Arnese, J. H. Cornel, A. Salustri, A. P. Maat, A. Elhendy, A. E. M. Reijns, and et al. Prediction of improvement of regional left ventricular function after surgical revascularization: A comparison of low-dose dobutamine echocardiography with 201-tl spect. *Circulation*, 91:864–869, 1995.
- [6] F. M. Baer, K. Smolarz, Jungehülsing, J. Beckwilm, P. Theissen, U. Sechtem, H. Schicha, and H. H. Hilger. Chronic myocardial infarction: Assessment of morphology, function, and perfusion by gradient echo magnetic resonance imaging and 99mTc-methoxyisobutyl-isonitrile spect. *American Heart Journal*, 123:636–645, 1992.
- [7] F. M. Baer, K. Smolarz, P. Theissen, E. Voth, H. Schicha, and U. Sechtem. Regional 99mTc-methoxyisobutyl-isonitrile-uptake at rest in patients with myocardial infarcts: Comparison with morphological and functional parameters

- obtained from gradient-echo magnetic resonance imaging. *European Heart Journal*, 15:97–107, 1994.
- [8] F. M. Baer, P. Theissen, C. A. Schneider, E. Voth, U. Sechtem, H. Schicha, and E. Erdmann. Dobutamin magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*, 31:1040–1048, 1998.
- [9] F. M. Baer, E. Voth, H. J. Deutsch, C. A. Schneider, M. Horst, E. R. de Vivie, H. Schicha, and E. Erdmann, and U. Sechtem. Predictive value of low dose dobutamine transesophageal echocardiography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recovery of regional left ventricular function after successful revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*, 28:60–69, 1996.
- [10] F. M. Baer, E. Voth, C. A. Schneider, P. Theissen, H. Schicha, and U. Sechtem. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with 18fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. a functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. *Circulation*, 91:1006–1015, 1995.
- [11] B. A. Bart, L. K. Shaw, C. B. McCants, and et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *Jornal of the American Colleague of Cardiology*, 30:1002–1008, 1997.
- [12] J. J. Bax, D. Poldermans, A. Allhendy, E. Boersma, and S. H. Rahimtoola. Sensitivity, specificity, and predictive accuracy of various noninvasive tests for detecting hibernating myocardium. *Current Problems of Cardiology*, 26:141–188, 2000.
- [13] J. J. Bax and E. E. van der Wall. Assessment of myocardial viability: guide to prognosis and clinical management. *European Heart Journal*, 21:961–963, 2000.
- [14] J. J. Bax, F. C. Visser, A. Elhendy, D. Poldermans, J. H. Cornel, A. van Lingen, E. Boersma, G. W. Sloof, P. M. Fioretti, and C. A. Visser. Prediction of improvement of regional left ventricular function after revascularization using different perfusion-metabolism criteria. *Journal of Nuclear Medicine*, 40:1866–1873, 1999.
- [15] J. J. Bax, F. C. Visser, D. Poldermans, A. Elhendy, J. H. Cornel, E. Boersma, R. Valkema, A. van Lingen, P. M. Fioretti, and C. A. Visser. Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in lvef and heart failure symptoms. *Journal of Nuclear Medicine*, 42:79–86, 2001.

- [16] J. J. Bax, W. Wijns, J. H. Cornel, F. C. Visser, E. Boersma, and M. Fioretti. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: Comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol*, 30:1451–1460, 1997.
- [17] R. S. B. Beanlands, R. de Kemp, A. Scheffel, C. Nahmias, S. Garnett, G. Coates, H. L. Johansen, and E. Fallen. Can nitrogen-13 ammonia kinetic modeling define myocardial viability independent of fluorine-18 flourodeoxyglucose? *The Journal of the American College of Cardiology*, 29:537–543, 1997.
- [18] N. G. Bellenger, M. I. Burgess, S. G. Ray, A. Lahiri, A. J. S. Coats, J. G. F. Cleland, and D. J. Pennell. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. *European Heart Journal*, 21:1387–1396, 2000.
- [19] G. A. Beller. Comparison of thallium-201 scintigraphy and low-dose dobutamine echocardiography for the noninvasive assessment of myocardial viability. *Circulation*, 94:2681–2684, 1996.
- [20] G. A. Beller. Myocardial hibernation: A clinician’s perspective. *Italian Heart Journal*, 3:291–293, 2002.
- [21] R. Bolli. Myocardial “stunning in man. *Circulation*, 86:1671–1691, 1992.
- [22] R. O. Bonow. The hibernating myocardium: Implications for management of congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*, 75:17A–25A, 1995.
- [23] R. O. Bonow. Identificartion of viable myocardium. *Circulation*, 94:2674–2678, 1996.
- [24] R. O. Bonow. Myocardial hibernation: A noninvasive physician’s point of view. *Italian Heart Journal*, 3:285–290, 2002.
- [25] A. Bouchard, R. C. Reeves, G. Cranney, S. P. Bishop, and G. M. Pohost. Assessment of myocardial infarct size by means of t2-weighted 1h nuclear magnetic resonance imaging. *The American Heart Journal*, 117:281–289, 1989.
- [26] E. Braunwald and R. A. Kloner. The stunned myocardium: Prolonged, post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation*, 66:1146–1149, 1982.
- [27] E. Braunwald and J. D. Rutherford. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: Evidence for “hibernating myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*, 8(1467–1470), 1986.

- [28] K. Brown, G. Heller, R. Landin, L. J. Shaw, G. A. Beller, M. J. Pasquale, and S. B. Haber. Early dipyridamole technetium 99m sestamibi single photon emission computed tomographic imaging 2 to 4 days after acute myocardial infarction predicts in-hospital and post discharge cardiac events. *Circulation*, 100:2060–2066, 1999.
- [29] K. A. Brown, D. R. Rosman, and R. M. Dave. Stress nuclear myocardial perfusion imaging versus stress echocardiography: Prognostic comparisons. *Prognoses of Cardiovascular Diseases*, 43:231–244, 2000.
- [30] B. H. Brundage, B. M. Massie, and E. H. Botvinick. Improved regional ventricular function after successful surgical revascularization. *Journal of the American College of Cardiology*, 3:902–908, 1984.
- [31] R. Brunken, M. Schwaiger, M. Grover-McKay, M. E. Phelps, J. Tillisch, and H. R. Schelbert. Positron emission tomography detects tissue metabolic activity in myocardial segments with persistent thallium perfusion defects. *Journal of the American College of Cardiology*, 10:557–567, 1987.
- [32] R. Brunken, J. Tillisch, M. Schwaiger, J. S. Child, R. Marshall, M. Mandelkern, M. Phelps, and H. R. Schelbert. Regional perfusion, glucose metabolism, and wall motion in patients with chronic electrocardiographic q wave infarctions: evidence for persistence of viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography. *Circulation*, 73:953–63, 1986.
- [33] P. G. Camici. Positron emission tomography and myocardial imaging. *Heart*, 83:475–480, 2000.
- [34] P. G. Camici, R. J. Gropler, T. Jones, A. L'Abbate, A. Maseri, J. A. Melin, P. Merlet, O. Parodi, H. R. Schelbert, M. Schwaiger, and W. Wijns. The impact of myocardial blood flow quantitation with pet on the understanding of cardiac diseases. *Eur Heart J*, 17:25–34, 1996.
- [35] P. G. Camici and O. Rimoldi. Resting myocardial blood flow in patients with hibernating myocardium quantified by positron emission tomography. *Basic Res Cardiol*, 92:6–8, 1997.
- [36] P. G. Camici and O. E. Rimoldi. Myocardial blood flow in patients with hibernating myocardium. *Cardiovascular Research*, 57:302–311, 2003.
- [37] E. P. Canet, M. F. Janier, and D. Revel. Magnetic resonance perfusion imaging in ischemic heart disease. *The Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 10:423–433, 1999.
- [38] M. F. Di Carli. Assessment of myocardial viability after myocardial infarction. *The Journal of Nuclear Cardiology*, 9:229–235, 2002.

- [39] T. Carrel, R. Jenni, S. Haubold-Reuter, G. von Schulthess, M. Pasic, and M. Tu. Improvement of severely reduced left ventricular function after surgical revascularization in patients with preoperative myocardial infarction. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 6:479–484, 1992.
- [40] T. M. Casey and P. G. Arthur. Hibernation in noncontracting mammalian cardiomyocytes. *Circulation*, 102:3124–3129, 2000.
- [41] D. Castini, A. Bestetti, M. Garbin, C. Di Leo, R. Bigi, C. Sonzilli, G. Concardi, M. Gioventu, G. L. Tarolo, F. Lombardi, and C. Fiorenti. Myocardial viability assessment after acute myocardial infarction: Low-dose dobutamine echocardiography versus rest-redistribution thallium-201 spect. *Cardiologia*, 44:817–823, 1999.
- [42] F. A. Chaudhry, J. T. Tauke, R. S. Alessandrini, G. Vardi, M. A. Parker, and R. O. Bonow. Prognostic implications of myocardial contractile reserve in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 34:730–738, 1999.
- [43] T. Chikamori, K. Hirose, T. Hamada, N. Hitomi, H. Kitaoka, T. Yabe, T. Furono, H. Seo, T. Yamashiro, and Y. Doi. Functional recovery after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular dysfunction and preserved myocardial viability in the left descending arterial territory as assessed by thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Japanese Circulatory Journal*, 63:752–758, 1999.
- [44] A. Conversano, J. F. Walsh, E. M. Geltman, J. E. Perez, S. R. Bergmann, and R. J. Gropler. Delineation of myocardial stunning and hibernation by positron emission tomography in advanced coronary artery disease. *Am Heart J*, 131:440–50, 1996.
- [45] J. H. Cornel, J. J. Bax, A. Elhendy, and et al. Biphasic response to dobutamine predicts improvement of global left ventricular function after surgical revascularization in patients with stable coronary artery disease: implications of time course of recovery on diagnostic accuracy. *Journal of the American College of Cardiology*, 31:1002–1010, 1998.
- [46] A. Cuocolo, L. Pace, B. Ricciardelli, M. Chiariello, B. Trimarco, and M. Salvatore. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease: Comparison of thallium-201 scintigraphy with reinjection and technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile. *Journal of Nuclear Medicine*, 33:505–511, 1992.
- [47] A. Cuocolo, M. Petretta, E. Nicolai, and et al. Successful coronary revascularization improves prognosis in patients with previous myocardial infarction and evidence of viable myocardium at thallium-201 imaging. *The European Journal of Nuclear Medicine*, 25:60–68, 1998.

- [48] A. de Roos, N. A. Matheijssen, J. Doornbos, P. R. van Dijkman, A. E. van Voorthuisen, and E. E. van der Wall. Myocardial infarct size after reperfusion therapy: Assessment with gd-dtpa-enhanced mr imaging. *Radiology*, 176:517–521, 1990.
- [49] C. Depre, J.-L. J. Vanoverschelde, B. Gerber, M. Borgers, J. A. Melin, and R. Dion. Correlation of functional recovery with myocardial blood flow, glucose uptake, and morphologic features in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*, 113:379–389, 1997.
- [50] C. Depre, J.-L. J. Vanoverschelde, and H. Taegtmeyer. Glucose for the heart. *Circulation*, 99:578–588, 1999.
- [51] M. F. Di Carli, M. Davidson, R. Little, S. Khanna, F.V. Mody, R. C. Brunken, J. Czernin, S. Rokhsar, L. W. Stevenson, H. Laks, and et al. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *The American Journal of Cardiology*, 73:527–533, 1994.
- [52] M. F. Di Carli, J. Maddahi, S. Rokhsar, H. R. Schelbert, D. Bianco-Batlles, R. C. Brunken, and B. Fromm. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: Implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 116:997–1004, 1998.
- [53] M.F. Di Carli, F. Asgarzadie, H.R. Schelbert, and et al. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation*, 92:3436–3444, 1995.
- [54] G. A. Diamond, J. S. Forrester, P. L. deLuz, H. L. Wyatt, and H. J. Swan. Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *American Heart Journal*, 95:204–209, 1978.
- [55] L. D. Diesbourg, F. S. Prato, G. Wisenberg, D. J. Drost, T. P. Marshall and S. E. Carroll, and B. O’Neill. Quantification of myocardial blood flow and extracellular volumes using a bolus injection of gd-dtpa: Kinetic modeling in canine ischemic heart disease. *Magnetic Resonance Medicine*, 23:239–253, 1992.
- [56] V. Dilsizian, J. A. Arrighi, J. G. Diodati, A. A. Quyyumi, K. Alavi, S. L. Bacharach, J. A. Marin-Neto, P. T. Katsiyiannis, and R. O. Bonow. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease: Comparison of 99m-tc-sestamibi with thallium reinjection and [18f]-flourodeoxyglucose. *Circulation*, 89:578–587, 1994.

- [57] V. Dilsizian and R. O. Bonow. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in hibernating and stunned myocardium. *Circulation*, 87:1–20, 1993.
- [58] M. H. Dubnow, H. B. Burchell, and J. L. Titus. Postinfarction ventricular aneurysm. a clinomorphologic and electrocardiographic study of 80 cases. *Am Heart J*, 70:753–60, 1965.
- [59] D. Eitzman, Z. Al-Aouar, H. L. Kanter, J. vom Dahl, M. Kirsh, G. M. Deeb, and M. Schwaiger. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 20:559–565, 1992.
- [60] J. A. Elefteriades, G. Tolis, E. Levi, and et al. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: Excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *Journal of the American College of Cardiology*, 22:1411–1417, 1993.
- [61] A. Elsässer, M. Schlepper, W. Klövekorn, W. Cai, R. Zimmermann, Kl Müller, R. Strasser, S. Kostin, C. Gagel, B. Münkel, W. Schaper, and J. Schaper. Hibernating myocardium. an incomplete adaptation to ischemia. *Circulation*, 96:2920–2931, 1997.
- [62] M. Emond, M. B. Mock, K. B. Davis, and et al. Long-term survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (cass) registry. *Circulation*, 90:2645–2657, 1994.
- [63] Fieno et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of myocardium at risk: Distinction between reversible and irreversible injury throughout infarct healing. *Journal of the American College of Cardiology*, 36:1985–1991, 2000.
- [64] H. Mahrholdt et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation*, 106:2322–2327, 2002.
- [65] J. A. Fallavollita. Spatial heterogeneity in fasting insulin-stimulated 18f-2-deoxyglucose uptake in pigs with hibernating myocardium. *Circulation*, 102:908–914, 2000.
- [66] F. Fath-Ordoubadi, D. Pagano, N. V. Marinho, B. E. Keogh, R. S. Bonser, and P. G. Camici. Coronary revascularization in the treatment of moderate and severe postischemic left ventricular dysfunction. *American Journal of Cardiology*, 82:26–31, 1998.
- [67] G. M. Felker, R. E. Thompson, J. M. Hare, and et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*, 342:1077–1084, 2000.

- [68] M. C. Fishbein, D. Maclean, and P. R. Maroleo. The histopathologic evolution of myocardial infarction. *Chest*, 73:843–9, 1978.
- [69] K. P. Gallagher, M. Matsuzaki, J. A. Koziol, W. S. Kemper, and J. Ross. Regional myocardial perfusion and wall thickening during ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol*, 247:H727–H738, 1984.
- [70] B. L. Gerber, J. J. Vanoverschelde, A. Bol, C. Michel, D. Labar, W. Wijns, and J. A. Melin. Myocardial blood flow, glucose uptake, and recruitment of inotropic reserve in chronic left ventricular ischemic dysfunction. implications for the pathophysiology of chronic myocardial hibernation. *Circulation*, 94:651–659, 1996.
- [71] M. Gheorghiade and R. O. Bonow. Heart failure in the united states: A manifestation of coronary artery disease. *Circulation*, 97:282–289, 1998.
- [72] R. S. Gibson, D. D. Watson, and G. J. Taylor. Prospective assessment of regional myocardial perfusion before and after coronary revascularization surgery by quantitative thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*, 1:804–815, 1983.
- [73] G. Gioia, J. Powers, J. Heo, and A. S. Iskandrian. Prognostic value of rest-redistribution tomographic thallium-201 imaging in ischemic cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*, 75:759–762, 1995.
- [74] R. J. Gropler, E. M. Geltman, K. Sampathkumaran, J. E. Perez, K. B. Schechtman, A. Conversano, S. R. Bergmann, and B. A. Siegel. Comparison of carbon-11-acetate with flourine-18-fluorodeoxyglucose for delineating viable myocardium by positron emission tomography. *Journal of American College of Cardiology*, 22:1587–1597, 1993.
- [75] M. G. Gunning, C. Angnostopoulos, G. Davies, C. J. Knight, D. J. Pennell, K. M. Fox, J. Pepper, and S. R. Underwood. Simultaneous assessment of myocardial viability and function for the detection of hibernating myocardium using ecg-gated 99mtc-tetrofosmin emission tomography: A comparison with 201-tl emission tomography combined with cine magnetic resonance imaging. *Nuclear Medicine Communication*, 20:209–214, 1999.
- [76] F. Haas, N. Augustin, K. Holper, M. Wottke, C. Haehnel, S. Nekolla, H. Meisner, R. Lange, and M. Schwaiger. Time course of extent of improvement of dysfunctioning myocardium in patients with coronary artery disease and severely depressed left ventricular function after revascularization: Correlation with positron emission tomographic findings. *Journal of American College of Cardiology*, 36:1927–1934, 2000.
- [77] F. Haas, C.J. Haehnel, W. Picker, and et al. Preoperative positron tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 30:1693–1700, 1997.

- [78] K. E. Hammermeister, T. A. DeRouen, and H. T. Dodge. Variables predictive of survival in patients with coronary disease: Selection by univariate and multivariate analysis from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation*, 59:421–430, 1979.
- [79] T. Haque, T. Furukawa, M. Takahashi, and M. Kinoshita. Identification of hibernating myocardium by dobutamine stress echocardiography: comparison with thallium-201 reinjection imaging. *American Heart Journal*, 130:553–563, 1995.
- [80] P. J. Harris, F. E. Harrel, K. L. Lee, and et al. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation*, 60:1259–1269, 1979.
- [81] N. Hattori, F. M. Bengel, J. Mehilli, K. Odaka, I. Kazunari, M. Schwaiger, and S. G. Nekolla. Global and regional functional measurements with gated fdg pet in comparison with left ventriculography. *European Journal of Nuclear Medicine*, 28:221–229, 2001.
- [82] G. R. Heyndrickx, R. W. Millard, R. J. McRitchie, P. R. Maroko, and S. F. Vatner. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *Journal of Clinical Investigation*, 56:978–985, 1975.
- [83] C. B. Higgins. Prediction of myocardial viability by mri. *Circulation*, 727:727–729, 1999.
- [84] C. B. Higgins, R. Herfkens, M. J. Lipton, R. Sievers, P. Sheldon, L. Kaufman, and L. E. Crooks. Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: Alterations in magnetic relaxation times. *The American Journal of Cardiology*, 52:184–188, 1983.
- [85] R. Hoffman, H. Lethen, T. Marwick, M. Arnese, P. Fioretti, A. Pingitore, E. Picano, T. Buck, R. Erbel, F. A. Flachskampf, and P. Hanrath. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *The Journal of the American College of Cardiology*, 27:330–336, 1996.
- [86] E. R. Holman, V. G. M. Buller, A. de Roos, and et al. Detection and quantification of dysfunctional myocardium by magnetic resonance imaging. a new three-dimensional method for quantitative wall-thickening analysis. *Circulation*, 95:924–931, 1997.
- [87] W. G. Hundley, C. A. Hamilton, M. S. Thomas, D. M. Herrington, T. B. Salido, D. W. Kitzman, W. C. Little, and K. M. Link. Utility of fast cine magnetic resonance imaging and display for the detection of myocardial ischemia in patients not well suited for second harmonic stress echocardiography. *Circulation*, 100:1697–1702, 1999.

- [88] G. D. Hutchins, J. M. Caraher, and R. R. Raylman. A region of interest strategy for minimizing resolution distortions in quantitative myocardial pet studies. *J Nucl Med*, 33:1243–1250, 1992.
- [89] P. B. Jacklin, S. F. Barrington, J. C. Roxburgh, G. Jackson, D. Sariklis, P. A. West, and M. N. Maisey. Cost-effectiveness of preoperative positron emission tomography in ischemic heart disease. *Ann. Thorac. Surg.*, 73:1403–1409, 2002.
- [90] G. J. Kaufmann, T. S. Boyne, D. D. Watson, W.H. Smith, and G. A. Beller. Comparison of rest thallium-201 and rest technetium-99m sestamibi imaging for assessment of myocardial viability in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. *The Journal of the American College of Cardiology*, 27:1592–1597, 1996.
- [91] S. Kaul. There may be more to myocardial viability than meets the eye. *Circulation*, 92:2790–2793, 1995.
- [92] R. J. Kim, E. Chen, J. A. C. Lima, and R. M. Judd. Myocardial gad-dtpa kinetics determine mri contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury following acute reperfused infarction. *Circulation*, 94:3318–3326, 1996.
- [93] R. J. Kim, E. Wu, A. Rafael, E. Chen, M. A. Parker, O. Simonetti, F. J. Klocke, R. O. Bonow, and R. M. Judd. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *New England Journal of Medicine*, 343(20):1445–1453, 2000.
- [94] A. N. Kitsiou, S. L. Bacharach, M. L. Bartlett, G. Srinivasan, R. M. Summers, A. A. Quyyumi, and V. Dilsizian. ¹³n-ammonia myocardial blood flow and uptake: Relation to functional outcome of asynergic regions after revascularization. *The Journal of the American College of Cardiology*, 33:678–686, 1999.
- [95] C. Klein, S.G. Nekolla, F.M. Bengel, M. Momose, A. Sammer, F. Haas, B. Schnackenburg, W. Delius, H. Mudra, D. Wolfram, and M. Schwaiger. Assessment of myocardial viability with contrast-enhanced magnetic resonance imaging coparison with positron emission tomography. *Circulation*, 105:162–167, 2002.
- [96] R. A. Kloner, K. Przyklenk, and B. Patel. Altered myocardial states. the stunned and hibernating myocardium. *American Journal of Medicine*, 86 (Suppl 1A):14–22, 1989.
- [97] J. Knuuti, H. R. Schelbert, and J. J. Bax. The need for standardisation of cardiac fdg pet imaging in the evaluation of myocardial viability in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *European Journal of Nuclear Medicine*, 29:1257–1266, 2002.

- [98] M. J. Knuuti, M. Saraste, P. Nuutila, R. Härkönen, U. Wegelius, A. Haapanen, J. Berman, M. Haaparanta, T. Savunen, and L. Voipio-Pulkki. Myocardial viability: Flourine-18-deoxyglucose positron emission tomography in prediction of wall motion recovery after revascularization. *American Heart Journal*, 127:785–796, 1994.
- [99] C. Laubenbacher, J. Rothley, J. Sitomer, and et al. An automated analysis program for the evaluation of cardiac pet studies: Initial results in the detection and localization of coronary artery disease using n-13 ammonia. *J Nucl Med*, 34:968–978, 1993.
- [100] T. Laubenberger. *Magnetresonanzverfahren*. Deutscher Ärzteverlag, Köln, 1990.
- [101] K. Lauerma, P. Niemi, H. Hänninen, T. Janatuinen, L. Voipio-Pulkki, J. Knuuti, L. Toivonen, T. Mäkelä, M. A. Mäkijärvi, and H. J. Aronen. Multimodality mr imaging assessment of myocardial viability: Combination of first-pass and late contrast enhancement to wall motion dynamics and comparison with fdg pet–initial experience. *Radiology*, 217:729–736, 2000.
- [102] K. Lauerma, M. Saeed, M. F. Wendland, and et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to define ischemic injury after reperfusion: Comparison in normal and hypertrophied hearts. *Invest Radiol*, 29:527–535, 1994.
- [103] K. S. Lee, T. H. Marwick, S. A. Cook, R. T. Go, J. S. Fix, K. B. James, S. K. Sapp, W. J. MacIntyre, and J. D. Thomas. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation*, 90:2687–2694, 1994.
- [104] J. A. Lima, R. M. Judd, A. Bazille, and et al. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast-enhanced mri: potential mechanisms. *Circulation*, 92:1117–1125, 1995.
- [105] M. Lissner and M. Seider. *Klinische Kernspintomographie*. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 2 edition, 1990.
- [106] G. D. Lopaschuk and W. C. Stanley. Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation*, 95:313–315, 1997.
- [107] G. Lucignani, G. Paolini, C. Landoni, M. Zuccari, G. Paganelli, L. Galli, G. Credico, G. Vanoli, C. Rossetti, and M. A. Mariani et al. Presurgical identification of hibernating myocardium by combined use of technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile single photon emission tomography and flourine-18 flouro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in patients with coronary artery disease. *European Journal of Nuclear Medicine*, 19:874–881, 1992.

- [108] Baer F. M., P. Theissen, and J. Crnac et al. Head to head comparison of dobutamine-transoesophageal echocardiography and dobutamine-magnetic resonance imaging for the prediction of left ventricular functional recovery in patients with chronic coronary artery disease. *European Heart Journal*, 21:981–991, 2000.
- [109] A. Maes, W. Flameng, J. Nuyts, m. Borgers, B. Shivalkar, J. Ausma, G. Bormans, C. Schiepers, M. De Roo, and L. Mortelmans. Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium. correlation with pet finding. *Circulation*, 90:735–745, 1994.
- [110] A. F. Maes, M. Borgers, W. Flameng, J. L. Nuyts, F. van de Werf, Ausma, P. Sergeant, and L. A. Mortelmans. Assessment of myocardial viability in chronic coronary artery disease using technetium-99m sestamibi spect. correlation with histologic and positron emission tomographic studies and functional follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*, 29:62–68, 1997.
- [111] J. J. Mahmarian, C. M. Pratt, S. Nishimura, A. Abreu, and M. S. Verani. Quantitative adenosine 201-tl single-photon emission computed tomography for the early assessment of patients surviving acute myocardial infarction. *Circulation*, 87:1197–1210, 1993.
- [112] G. K. Mallory, P. D. White, and J. Salgado-Galger. The speed of healing of myocardial infarction: A study of pathologic anatomy in 72 cases. *Am Heart J*, 18:647–671, 1939.
- [113] N. V. S. Marinho, B. E. Keogh, D. C. Costa, A. A. Lammerstma, P. J. Ell, and P. G. Camici. Pathophysiology of chronic left ventricular dysfunction. new insights from the measurement of absolute myocardial blood flow and glucose utilization. *Circulation*, 93:734–744, 1996.
- [114] R. C. Marshall, J. H. Tillisch, M. E. Phelps, and et al. Identification and differentiation of resting myocardial ischemia and infarction in man with positron computed tomography, 18f-labeled fluorodeoxyglucose and n-13 ammonia. *Circulation*, 67:766–778, 1983.
- [115] T. H. Marwick, W. J. MacIntyre, A. Lafont, J. J. Nemec, and E. E. Salcedo. Metabolic responses of hibernating and infarcted myocardium after revascularization. a follow-up study of regional perfusion, function, and metabolism. *Circulation*, 85:1347–1353, 1992.
- [116] T. H. Marwick, C. Zuchowski, M. S. Lauer, M. Secknus, M. J. Williams, and B. W. Lytle. Functional status and quality of live in patients with heart failure undergoing coronary bypass surgery after assessment of myocardial viability. *Journal of the American College of Cardiology*, 33:750–758, 1999.

- [117] M. T. McNamara, C. B. Higgins, N. Schechtmann, E. Botvinick, E. G. Amparo, and K. Chatterjee. Detection and characterization of acute myocardial infarctions in man using gated magnetic resonance imaging. *Circulation*, 71:717–724, 1985.
- [118] M. T. McNamara, D. Tscholakoff, D. Revel, R. Soulen, H. Schechtmann, and E. Botvinick. Differentiation of reversible and irreversible myocardial injury by mr imaging with and without gd-dtpa. *Radiology*, 158:765–769, 1986.
- [119] P. H. McNulty, D. Jagasia, G. W. Cline, C. K. Ng, J. M. Whiting, P. Garg, G. I. Shulman, and R. Soufer. Persistent changes in myocardial glucose metabolism in vivo during reperfusion of a limited-duration coronary occlusion. *Circulation*, 101:917–922, 2000.
- [120] J. Meluzin, J. Cerny, M. Frelich, F. Stetka, L. Spinarova, J. Popelova, and R. Stipal. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 32:912–920, 1998.
- [121] L. L. Mickleborough, H. Maruyama, Y. Takagi, and et al. Results of revascularization in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation*, 92 Suppl II:II-73–79, 1995.
- [122] M. B. Mock, I. Ringqvist, L. D. Fisher, and et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (cass) registry. *Circulation*, 66:562–568, 1982.
- [123] R. W. Morse, S. Noe, J. Carvalho, A. Balingit, and A. J.. Taylor. Rest-redistribution 201ti single-photon emission ct imaging for determination of myocardial viability. *Chest*, 115:1621–1626, 1999.
- [124] O. Muzik, R. S. Beanland, G. D. Hutchins, T. J. Mangner, N. Nguyen, and M. Schwaiger. Validation of nitrogen-13-ammonia tracer kinetic model for quantification of myocardial blood flow using pet. *J Nucl Med*, 34:83–91, 1993.
- [125] S. F. Nagueh, I. Mikati, D. Weilbaecher, M. J. Reardon, G. J Al-Zaghrini, D. Cacela, Z. He, G. Letsou, G. Noon, J. F. Howell, R. Espada, M. S. Verani, and W. A. Zoghbi. Relation of the contractile reserve of hibernating myocardium to myocardial structure in humans. *Circulation*, 100:460–496, 1999.
- [126] S. G. Nekolla, K. Odaka, S. I. Ziegler, and M. SchwaigerA. A new approach to quantitative cardiac flow assessment with n-13 ammonia pet. *Journal of Nuclear Cardiology*, (part 2):588, January/February 1999.
- [127] H. Ostertag. Grundlagen der positronenemissionstomographie. *Radiologie*, 29:315–317, 1989.

- [128] D. Pagano, R. S. Bonser, J. N. Townend, f. Ordoubadi, R. Lorenzoni, and P. G. Camici. Predictive value of dobutamine echocardiography and positron emission tomography in identifying hibernating myocardium in patients with postischemic heart failure. *Heart*, 79:281–288, 1998.
- [129] D. Pagano, J. N. Townend, W. A. Littler, R. Horton, P. G. Camici, and R. S. Bonser. Coronary artery bypass surgery as treatment for ischemic heart failure: The predictive value of viability assessment with quantitative positron emission tomography for symptomatic and functional outcome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 115:791–799, 1998.
- [130] P. R. Pagley, G. A. Beller, D. D. Watson, L. W. Gimple, and M. Ragosta. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation*, 96:793–800, 1997.
- [131] G. Paolini, G. Lucignani, M. Zuccari, C. Landoni, G. Vanoli, G. Di Credico, C. Rossetti, M. A. Mariani, F. Fazio, and A. Grossi. Identification and revascularization of hibernating myocardium in angina-free patients with left ventricular dysfunction. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 8:139–144, 1994.
- [132] A. Pasquet, A. Robert, A. DHondt, R. Dion, J. a. Melin, and J. J. Vanoverschelde. Prognostic value of myocardial ischemia and viability in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. *Circulation*, 100:141–148, 1999.
- [133] E. Passamani, D.B. Davis, P.G. Camici, and et al. A randomized trial of coronary artery bypass surgery: survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med*, 312:1665–1671, 1985.
- [134] P. Perrone-Filardi, S. L. Bacharach, and V. Dilsizian. Metabolic evidence of viable myocardium in regions with reduced wall thickness and absent wall thickening in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 20:161–8, 1992.
- [135] P. Perrone-Filardi, M. Chiarello, and R. Underwood. The assessment of myocardial viability and hibernation using resting thallium imaging. *Clinical Cardiology*, 23:719–722, 2000.
- [136] P. Perrone-Filardi, L. Pace, M. Prastaro, F. Piscione, S. Betocchi, F. Squame, and et al. Dobutamine echocardiography predicts improvement of hypoperfused dysfunctional myocardium after revascularization in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 91:2556–2565, 1995.
- [137] M. Petretta, A. Cuocolo, D. Bonaduce, E. Nicolai, M. L. Vicario, and M. Salvatore. Prognostic value of coronary angiography in patients with chronic ischemic left

- ventricular dysfunction and evidence of viable myocardium on thallium reinjection imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*, 4:387–395, 1997.
- [138] R. I. Pettigrew, J. N. Oshinski, G. Chatzimavroudis, and W. T. Dixon. Mri techniques for cardiovascular imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 10:590–601, 1999.
- [139] M. E. Phelps, J. C. Mazziola, and H. R. Schelbert. *Positron emission tomography and autoradiography. Principles and applications for the brain and the heart*. Raven Press, New York, 1986.
- [140] D. Piwnica-Worms, J. F. Kronauge, L. Delmon, B. L. Holman, J. D. Marsh, and A. G. Jones. Effect of metabolic inhibition on technetium-99m-mibi kinetics in cultured chick myocardial cells. *Journal of Nuclear Medicine*, 31:464–472, 1990.
- [141] G. M. Pohost, N. R. Goldman, I. L. Pykett, T. J. Brady and R. A. Foak, F. S. Buanno, R. E. Dinsmore, S. W. Miller, A. E. Weyman, J. P. Kistler, and W. S. Hinshaw. Gated nmr imaging in canine myocardial infarction. *Circulation*, 66 (Suppl II):II–30, 1982.
- [142] M. Ragosta, G. A. Beller, D. D. Watson, S. Kaul, and L. W. Gimple. Quantitative planar rest-redistribution 201ti imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation*, 87:1630–41, 1993.
- [143] S. H. Rahimtoola. Coronary bypass surgery for chronic angina - 1981. a retrospective. *Circulation*, 65:225–241, 1982.
- [144] S. H. Rahimtoola. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary artery bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation*, 72 (Suppl V):V123–V135, 1982.
- [145] S. H. Rahimtoola. The hibernating myocardium. *Am Heart J*, 117:211–221, 1989.
- [146] S. H. Rahimtoola. From coronary artery disease to heart failure: Role of hibernating myocardium. *The American Journal of Cardiology*, 75:16E–22E, 1995.
- [147] S. H. Rahimtoola. Hibernating myocardium has reduced blood flow at rest that increases with low-dose dobutamine. *Circulation*, 94:3055–3061, 1996.
- [148] M. J. Ricciardi, E. Wu, C. J. Davidson, K. M. Choi, F. J. Klocke, and R. O. Bonow. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-mb elevation. *Circulation*, 103:2780–2783, 2001.

- [149] C. S. Roberts, D. Maclean, P. Maroko, and R. A. Kloner. Early and late remodeling of the left ventricle after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 54:407–410, 1984.
- [150] R. Rohatgi, S. Epstein, J. Henriquenz, A. A. Ababneh, K. T. Hickey, D. Pinsky, O. Akinboboye, and S. R. Bergmann. Utility of positron emission tomography in predicting cardiac events and survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. *The American Journal of Cardiology*, 87:1096–1099, 2001.
- [151] J Ross. Myocardial perfusion-contraction matching: Implications for coronary artery disease and hibernation. *Circulation*, 83(1076–1083), 1991.
- [152] A. Rozanski, D. Beranrd, R. Gray, and et al. Preoperative prediction of reversible myocardial asynergy by postexercise radionuclide ventriculography. *New England Journal of Medicine*, 307:212–213, 1982.
- [153] Hornby A. S. *Oxford Advanced Learners Dictionary*. Oxford University Press, 1995.
- [154] H. R. Schelbert. *Principles of positron emission tomography. In cardiac imaging*. Saunders, 1991.
- [155] H. R. Schelbert, M. E. Phelps, S. C. Huang, N. S. MacDonald, H. Hansen, C. Selin, and D. E. Kuhl. N-13 ammonia as an indicator of myocardial blood flow. *Circulation*, 63:1259–1272, 1981.
- [156] N. B. Schiller, P. M. Shah, M. Crawford, A. DeMaria, R. Devereux, H. Feigenbaum, H. Gutgesell, N. Reichek, D. Sahn, I. Schnittger, N. H. Silverman, and A. J. Tajik. American society of echocardiography committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. recommendations for quantitation of the left ventricle by tow-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 2:358–367, 1989.
- [157] H. Schoder, R. Campisi, T. Ohtake, C. K. Hoh, D. H. Moon, J. Czernin, and H. R. Schelbert. Blood flow-metabolism imaging with positron emission tomography in patients with diabetes mellitus for the assessment of reversible left ventricular contractile dysfunction. *Journal of American College of Cardiology*, 33:1328–1337, 1999.
- [158] M. Schwaiger, R. Brunken, M. Grover-Mckay, and et al. Regional myocardial metabolism in patients with acute myocardial infarction assessed by positron emission tomography. *Journal of the American College of Cardiology*, 8:800–808, 1986.
- [159] E. R. Schwarz, J. Schaper, J. vom Dahl, C. Althoefer, B. Grohmann, F. Schoendube, F. H Sheehan, R. Uebis, U. Buell, B. J. Messmer, W. Schaper, and

- P. Hanrath. Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*, 27:1577–1585, 1996.
- [160] U. Sechtem, B. A. Sommerhoff, W. Markiewicz, R. D. White, M. D. Cheitlin, and C. B. Higgins. Magnetic resonance imaging: evaluation of normal persons and patients with global and regional dysfunction. *Am J Cardiol*, 59:145–51, 1987.
- [161] U. Sechtem, B. A. Sommerhoff, W. Markiewicz, R. D. White, M. D. Cheitlin, and C. B. Higgins. Regional left ventricular wall thickening by magnetic resonance imaging: Evaluation in normal persons and patients with global and regional dysfunction. *The American Journal of Cardiology*, 59:145–151, 1987.
- [162] R. C. Semelka, E. Tomei, S. Wagner, and et al. Interstudy reproducibility of dimensional and functional measurements between cine magnetic resonance studies in morphologically abnormal left ventricle. *American Heart Journal*, 119:1367–1373, 1990.
- [163] E. P. Shapiro, W. J. Rogers, R. Beyar, and et al. Determination of left ventricular mass by magnetic resonance imaging in hearts deformed by acute infarction. *Circulation*, 79:706–711, 1989.
- [164] B. Shivalkar, A. Maes, M. Borgers, J. Ausma, I. Scheys, J. Nuyts, L. Mortelmans, and W. Flameng. Only hibernating myocardium invariably shows early recovery after coronary revascularization. *Circulation*, 94:308–315, 1996.
- [165] R. Soufer, H. M. Dey, C. K. Ng, and B. L. Zaret. Comparison of sestamibi single photon emission computed tomography to positron emission tomography for estimation left ventricular myocardial viability. *The American Journal of Cardiology*, 75:1214–1219, 1995.
- [166] K. T. Sun, J. Czernin, J. Krivokapich, Y.-K. Lau, M. Böttcher, G. Maurer, M. E. Phelps, and H. R. Schelbert. Effects of dobutamine stimulation on myocardial blood flow, glucose metabolism, and wall motion in normal and dysfunctional myocardium. *Circulation*, 94:3146–3154, 1996.
- [167] N. Tamaki, M. Kawamoto, E. Tadamura, Y. Magata, Y. Yonekura R. Nohara, S. Sasyama, K. Nishimura, T. Ban, and J. Konishi. Prediction of reversible ischemia after revascularization. perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation*, 91:1697–1705, 1995.
- [168] N. Tamaki, H. Ohtani, K. Yamashita, Y. Magata, Y. Yonekura, Nohara, H. Kambara, C. Kawai, K. Hirata, T. Ban, and et al. Metabolic activity in the areas of new fill-in after thallium-20 reinjection: Comparison with positron emission tomography using fluorine-18-deoxyglucose. *Journal of Nuclear Medicine*, 32:673–678, 1991.

- [169] N. Tamaki, Y. Yonekura, K. Yamashita, and et al. Pet using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. *American Journal of Cardiology*, 64:860–865, 1989.
- [170] N. Tamaki, Y. Yonekura, K. Yamashita, H. Saji, Y. Magata, M. Senda, Y. Konishi, K. Hirata, T. Ban, and J. Konishi. Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. *The American Journal of Cardiology*, 64:860–865, 1989.
- [171] N. Tamaki, Y. Yonekura, K. Yamashita, M. Senda, H. Saji, T. Hashimoto, T. Fudo, H. Kambara, C. Kawai, T. Ban, and et al. Relation of left ventricular perfusion and wall motion with metabolic activity in persistent defects on thallium-201 tomography in healed myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 62:202–208, 1988.
- [172] R. E. Thornhill, F. S. Prato, and G. Wisenberg. The assessment of myocardial viability: A review of current diagnostic imaging approaches. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 4:381–410, 2002.
- [173] J. Tillisch, R. Brunken, R. Marschall, M. Schwaiger, M. Mandelkern, M. Phelps, and H. Schelbert. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *New England Journal of Medicine*, 314:884–888, 1986.
- [174] J. E. Udelson, P. S. Coleman, J. Metherall, N. G. Pandian, A. R. Gomez, J. L. Griffith, N. L. shea, E. Oates, and M. A. Konstam. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction. comparison of resting scintigraphy with 201-thallium and 99mTc-sestamibi. *Circulation*, 89:2552–2561, 1994.
- [175] S. R. Underwood, J. J. Bax, J. vom Dahl, M. Y. Henein, A. C. vom Rossum, E. R. Scherz, J. J. Vanoverschelde, E. E. van der Wall, and W. Wijn. Imaging techniques for assessment of myocardial hibernation. report of study group of the european society of cardiology. *European Heart Journal*, 25:815–836, 2004.
- [176] v. Kalff, M. Schwaiger, N. Nguyen, T. B. McClanahan, and K. P. Gallagher. The relationship between myocardial blood flow and glucose uptake in ischemic canine myocardium determined with fluorine-18-deoxyglucose. *J Nucl Med*, 33:1346–1354, 1992.
- [177] E. E. van der Wall, F. P. van Ruge, H. W. Vliegen, J. H. Reiber, A. de Roos, and A. V. Brusckhe. Ischemic heart disease: Value of mr techniques. *International Journal of Cardiac Imaging*, 13:179–189, 1997.
- [178] F. P. van Ruge, E. E. van der Wall, S. J. Spanjersberg, A. de Roos, N. A. Matheijssen, A. H. Zwinderman, P. R. van Dijkman, J. H. Reiber, and A. V. Brusckhe. Magnetic resonance imaging during dobutamine stress for detection and

- localization of coronary artery disease. quantitative wall motion analysis using a modification of the centerline method. *Circulation*, 90:127–138, 1994.
- [179] J. J. Vanoverschelde, A. DeHondt, and T. Marwick et al. Head-to-head comparison of exercise-redistribution-reinjection thallium single photon emission computed tomography and low dose dobutamine echocardiography for prediction of reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 28:432–442, 1996.
- [180] J. J. Vanoverschelde and J. A. Melin. The pathophysiology of myocardial hibernation: Current controversies and future directions. *Progr Cardiovasc Dis*, 43:387–398, 2001.
- [181] J. J. Vanoverschelde, W. Wijns, C. Depre, B. Essamri, G. R. Heyndrickx, M. Borgers, A. Bol, and J. A. Melin. Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans. new insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation*, 87:1513–1523, 1993.
- [182] J. L. Vanoverschelde, C. Depre, B. L. Gerber, and et al. Time course of functional recovery after coronary artery bypass graft surgery in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. *American Journal of Cardiology*, 85:1432–1439, 2000.
- [183] J. L. Vanoverschelde, J. A. Melin, C. Depre, M. Borgers, R. Dion, and W. Wijns. Time-course of functional recovery of hibernating myocardium after coronary revascularization. *Circulation*, 90 Suppl I:I–378, 1994.
- [184] J. vom Dahl, C. Althoefer, F. H. Sheehan, P. Buechin, G. Schulz, E. R. Schwarz, K. Koch, R. Uebis, B. J. Messmer, U. Buell, and P. Hanrath. Effect of myocardial viability assessed by technetium-99m-sestamibi spect and flourine-18-fdg pet on clinical outcome in coronary artery disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 38:742–748, 1997.
- [185] J. vom Dahl, C. Althoefer, F. H. Sheehan, P. Buechin, R. Uebis, B. J. Messmer, U. Buell, and P. Hanrath. Recovery of regional left ventricular dysfunction after coronary revascularization. impact of myocardial viability assessed by nuclear imaging and vessel patency at follow-up angiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 28:948–958, 1996.
- [186] J. vom Dahl, D. T. Eitzman, Z. R. al Aouar, H. L. Kanter, R. J. Hicks, Deeb, M. M. Kirsh, and M. Schwaiger. Relation of regional function, perfusion, and metabolism in patients with advanced coronary artery disease undergoing surgical revascularization. *Circulation*, 90:2356–2366, 1994.

- [187] J. vom Dahl, W. H. Herman, R. J. Hicks, and et al. Myocardial glucose uptake in patients with insulin-dependent diabetes mellitus assessed quantitatively by dynamic positron emission tomography. *Circulation*, 88:395–404, 1993.
- [188] G. K. von Schulthess. Nichtinvasive funktionsdiagnostik des herzens mittels magnetresonanztomographie (mri) und positronenemissionstomographie (pet). *Schweizer Medizinische Wochenschrift*, 125:65–73, 1995.
- [189] H. D. White, R. M. Norris, M. A. Brown, and et al. Left ventricular end–systolic volume as a major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*, 76:44–51, 1987.
- [190] K. Wienhard, R. Wagner, and W. D. Heiss. *PET, Grundlagen und Anwendungen der Positronenemissions-Tomographie*. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 1989.
- [191] H. Wiggers, T.T. Nielsen, M. Bottcher, H. Egeblad, and H. E. Botker. Positron emission tomography and low-dose dobutamine echocardiography in the prediction of postrevascularization improvement in left ventricular function and exercise parameters. *The American Heart Journal*, 140:928–936, 2000.
- [192] N. Wilke, M. Jerosch-Herold, A. Zenovich, and A. E. Stillman. Magnetic resonance first-pass myocardial perfusion imaging: Clinical validation and future applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 10:676–685, 1999.
- [193] M. J. Williams, J. Odabashian and M. S. Lauer, J. D. Thomas, and T. H. Marwick. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, 27:132–139, 1996.
- [194] H. G. Wolpers, W. Burchert, J. van den Hoff, R. Weinhardt, G. J. Meyer, and P. R. Lichtlen. Assessment of myocardial viability by use of 11c-acetate and positron emission tomography. threshold criteria of reversible dysfunction. *Circulation*, 95:1417–1424, 1997.
- [195] E. Wu, R. M. Judd, J. D. Vargas, F. J. Klocke, R. O. Bonow, and R. J. Kim. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed q-wave and non-q-wave infarction. *Lancet*, 357:21–28, 2001.
- [196] A. Yamaguchi, T. Ino, H. Adachi, S. Murata, H. Kamio, M. Okada, and J. Tsuboi. Left ventricular volume predicts postoperative course in patients with ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*, 65:434–438, 1998.
- [197] M. J. Zellweger, H. C. Lewin, S. Lai, E. A. Dubois, J. D. Friedman, G. Germano, X. Kang, T. Sharir, and D. S. Berman. When to stress patients after coronary artery bypass surgery? risk stratification in patients early and late post-cabg using stress myocardial perfusion spect: Implications of appropriate clinical outcome strategies. *The Journal of the American College of Cardiology*, 37:144–152, 2001.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. S. Nekolla für die Überlassung des Themas und dessen intensive Betreuung. Ohne die steten Anregungen aus vielen Diskussionen wäre diese Arbeit nicht denkbar gewesen. Insbesondere bei den wohl unvermeidlichen *Krisen* im Laufe einer solchen Arbeit konnte ich mich stets auf seine motivierende und verständnisvolle Unterstützung verlassen.

Herrn Prof. Dr. M. Schwaiger danke ich für sein wohlwollendes Interesse an dieser Arbeit. Den Herren Dr. H von Bülow, Dr. F. Haas, Dr. C. Klein und PD F. Bengel sei für die freundliche Überlassung der von ihnen erhobenen Patientendaten gedankt. Bei Ihnen bedanke ich mich für die enge Zusammenarbeit.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Frau R. Busch für die Lösung statistischer Fragen und die Zeit, die sie sich dabei nahm, bedanken.

Außerdem bin ich meinem Bruder Dr. Andreas Spiegl für die tatkräftige Unterstützung bei der Textverarbeitung dieser Arbeit sehr dankbar. Zusätzlich möchte ich meiner Freundin Frau C. Stanglmair sowie Herrn D Meyer für die Hilfe bei der Korrekturlesung bedanken.

Allen übrigen Personen, die an diesem Projekt mitgewirkt haben, den MTAs, meinen Kollegen und Freunden möchte ich für die intensive Zusammenarbeit herzlich danken.