

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik C – Kardiologie und Angiologie  
– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. G. Breithardt –

**EKG-Verfahren zur Vitalitätsdiagnostik  
bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms Universität Münster

vorgelegt von Stolz, Philipp Johannes  
aus Salzkotten (Kreis Paderborn)

**2005**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Wichter
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. M. Schäfers

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Medizinische Klinik und Poliklinik C – Kardiologie und Angiologie  
- Direktor Univ.-Prof. Dr. med. G. Breithardt -  
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. T. Wichter  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. M. Schäfers

## **ZUSAMMENFASSUNG**

### **EKG-Verfahren zur Vitalitätsdiagnostik bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit**

von

Philipp Johannes Stolz

Die vorliegende Arbeit untersucht EKG-basierte Verfahren zur Vitalitätsdiagnostik bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die sich einer Bypass-Operation unterzogen.

Zum einen modifizierten wir einen bekannten Hibernation Score, mit dem, durch Differenzbildung von elektrokardiographisch berechneter Ejektionsfraktion (Selvester Score) und der nuklearkardiographisch respektive lävokardiographisch bestimmter Ejektionsfraktion, Erholung vorhergesagt wird. Wir bildeten die Differenz von elektrokardiographisch berechneten Ejektionsfraktion und echokardiographisch bestimmter Ejektionfraktion. Der so modifizierte Hibernation Index wurde an der echokardiographisch gemessenen Erholung nach Bypassoperation validiert.

Zum anderen untersuchten wir Korrelationen von QRS-Parametern der Körperoberfläche (BSPM) mit QRS-Parametern der Herzoberfläche (Epikardiales Mapping) in den einzelnen Stromgebieten der drei Hauptkoronararterien beim Vorhandensein avitaler Myokardareale.

BSPM ist zumindest in dieser retrospektiven Analyse in der Lage, nicht vitale Myokardregionen zu detektieren.

<b>Fragestellung der Arbeit</b> .....	<b>3</b>
<b>Grundlagen</b> .....	<b>5</b>
<i>Das Echokardiogramm</i> .....	5
<i>Das Elektrokardiogramm</i> .....	5
<i>Pathophysiologie der Myokardischämie</i> .....	6
Akute Ischämie.....	8
Chronische Ischämie.....	9
Myokardinfarkt.....	10
<i>Vitalitäts- und Infarktdiagnostik der ischämischen Kardiomyopathie</i> .....	11
Echokardiographie der Vitalitäts- und Infarktdiagnostik.....	11
Nuklearmedizinische Vitalitäts- und Infarktdiagnostik.....	12
Magnetresonanztomographie der Vitalitäts- und Infarktdiagnostik.....	13
Elektrokardiographische Vitalitäts- und Infarktdiagnostik.....	15
Endokardiales Mapping.....	16
Epikardiales Mapping.....	16
Body Surface Potential Mapping.....	17
<b>Methoden</b> .....	<b>18</b>
<i>Das Projekt IZKF B1</i> .....	18
<i>Studienprotokoll</i> .....	18
<i>Echokardiographie</i> .....	20
Linksventrikuläre Erholung.....	23
Definition Narbe.....	23
<i>Elektrokardiographie – Durchführung und Signalanalysen</i> .....	23
12-Kanal-EKG und Selvester-Score.....	23
Hibernation-Index.....	24
Epikardiales Mapping.....	24
Das Mapping-System.....	24
Intraoperatives Vorgehen.....	25
Postoperative Datenanalyse.....	26
Messung von QRS-Amplituden und QRS-Dauern.....	26
Body Surface potential Mapping (BSPM).....	28
Das Mapping-System.....	28
Amplitudenmessung.....	29
Zeitbereichsanalysen.....	30
<i>Statistische Methoden</i> .....	30
Vergleich von Hibernation-Index und relativer Erholung.....	30
Stromgebietsbezogener Vergleich von BSPM und epikardialen Mapping.....	30
<b>Ergebnisse</b> .....	<b>32</b>
<i>Patientenkollektiv</i> .....	32

<i>Echokardiographie</i> .....	35
<i>Selvester Score</i> .....	35
<i>Korrelation von Hibernation-Index und linksventrikulärer Erholung</i> .....	36
<i>Stromgebietsbezogene Korrelationen von QRS-Parametern der Körperoberfläche (BSPM) mit der Herzoberfläche (epikardiales Mapping)</i> .....	39
RIVA-Stromgebiet .....	40
RCX-Stromgebiet .....	41
RCA-Stromgebiet .....	41
Vergleich der unterschiedlichen QRS-Parameter .....	42
<i>Korrelationen von BSPM-QRS-Parametern mit der Vorhersage von Narben im Stromgebiet</i> .....	44
RIVA-Stromgebiet .....	45
RCX-Stromgebiet .....	46
RCA-Stromgebiet .....	46
Selektivität der Voraussage von Narben in den Stromgebieten der einzelnen Koronararterien.....	47
<b>Tabelle 5: Selektivität der Voraussage von Narben</b> .....	<b>48</b>
<b>Diskussion</b> .....	<b>49</b>
<i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i> .....	49
<i>Modifizierter Hibernation-Index</i> .....	49
<i>Stromgebietsbezogene Vitalitätsdiagnostik mittels BSPM-QRS-Parametern</i> .....	50
Vergleich mit endokardialer Vitalitätsdiagnostik.....	51
Vergleich mit magnetresonanztomographischer Vitalitätsdiagnostik.....	52
Vergleich mit nuklearmedizinischer Vitalitätsdiagnostik .....	53
<i>Limitationen und Ausblick</i> .....	55
Limitationen .....	55
Ausblick.....	56
<b>Literatur</b> .....	<b>57</b>
<b>Lebenslauf</b> .....	<b>67</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>68</b>

## **Fragestellung der Arbeit**

Entscheidend bei der Therapieplanung für Patienten mit koronarer Herzkrankheit und hochgradig reduzierter LV-Funktion ist der Vitalitätsnachweis. Konventionelle Methoden erfordern zum Teil den Einsatz von Großgeräten (18F-FDG-Positronen-Emissions-Tomographie (PET), Kontrastmittel gestützte Magnetresonanztomographie mit Late-Enhancement-Sequenzen)(46;64;99) und sind zuweilen wegen Klaustrophobie, implantierter Schrittmachersysteme oder bei zu geringer Bildqualität (Low-dose Dobutamin Echokardiogramm)(18) nicht durchführbar. Die Entwicklung nicht invasiver, wenig aufwendiger Methoden ist daher erforderlich.

Während vitales und ischämisch kontraktionsgestörtes Myokard bei Schweinen erhaltene Elektrogramme aufwies (elektromechanisches endokardiales NOGA-Mapping)(30) waren Elektrogramme von infarzierten Arealen im Vergleich zu Kontrollarealen durch geringere Amplituden und längere Signaldauern charakterisiert (endokardiales elektroanatomisches CARTO-Mapping).(15) Auch bei Menschen mit koronarer Herzkrankheit und hochgradig reduzierter LV-Funktion hatten vitale Myokardregionen höhere Signalamplituden im Vergleich zu infarzierten Myokardregionen.(11) Viele Untersucher versuchten nuklearmedizinisch validiertes, vitales Myokard mit Hilfe von NOGA-Mapping nachzuweisen, es gab aber eine große „Grauzone“ bei Elektrogramm-Amplituden zwischen 5,4 mV und 12,3 mV.(47) Erst Perin und Mitarbeiter gelang es, subendokardiale und transmurale Infarkte mittels endokardialen Mapping nachzuweisen.(68) Die endokardial gemessene Spannungsamplitude weist jedoch im gesunden Myokard eine sehr hohe räumliche Heterogenität auf.(24)

Die Infarktentstehung beginnt endokardial, so dass Reste vitalen Myokards von epikardial eher zu detektieren sind. Durch direktes epikardiales Mapping gelang die Detektion vitaler Myokardsegmente und zwar nicht nur validiert mit 18F-FDG-PET,(14) sondern auch gemessen an der echokardiographisch dokumentierten segmentalen Erholung der Myokardfunktion.(95)

Endokardiale Mappingverfahren sind aufwendig, zeitraubend, strahlenbelastend und erhöhen das Risiko für den Patienten. Direktes epikardiales Mapping ist nur im Rahmen von Studien sinnvoll, setzt es doch die Thorakotomie und Perikardinzision voraus und

liefert Vitalitätsdaten erst zu einem Zeitpunkt, wenn die Entscheidung zur Bypass-Operation bereits gefallen ist.

Diese Arbeit widmet sich der Erforschung von Zusammenhängen zwischen epikardialen Elektrogrammen und Elektrogrammen von der Körperoberfläche (Body Surface Potential Mapping, BSPM). Es soll die Frage untersucht werden, ob eine stromgebietsbezogene Detektion sich erholender Myokardsegmente anhand von BSPM-QRS-Parametern möglich ist.

Die Patienten unserer Studie wurden vor einer Bypass-Operation einem Body Surface Potential Mapping (BSPM) unterzogen. Ebenfalls wurde eine Echokardiographie durchgeführt und ein Elektrokardiogramm (EKG) geschrieben. Intraoperativ wurden mittels epikardialem Mapping elektrische Potentiale direkt von der Herzoberfläche abgegriffen und aufgezeichnet. Postoperativ wurde ein EKG geschrieben und die segmentale Funktion mittels Echokardiographie beurteilt und die Ejektionsfraktion (EF) bestimmt.

Zunächst berechneten wir die Größe der chronisch ischämischen Areale im Myokard anhand des mittels präoperativem EKG ermittelten Selvester Score und verglichen sie zur Diagnostik chronisch ischämischen Myokards mit der Ejektionsfraktion der postoperativen Echokardiographie. Dann suchten wir durch Korrelation des präoperativen BSPM mit Daten des Epikardialen Mappings nach stromgebietsbezogenen Hinweisen auf das Vorhandensein sich erholender, chronisch ischämischer Myokardareale. Des Weiteren verglichen wir Veränderungen der Körperoberflächenpotentiale im BSPM mit dem durch postoperative Erholung gesicherten Vorhandensein von chronisch ischämischem Myokard in den einzelnen Stromgebieten der Koronararterien. Auf diese Weise konnten wir Veränderungen von Körperoberflächenpotentialen im BSPM auf das Vorhandensein avitaler Myokardsegmente in den Stromgebieten des Ramus interventrikularis anterior (RIVA), des Ramus circumflexus (RCX) oder der rechten Koronararterie (RCA) zurückführen.

## **Grundlagen**

### ***Das Echokardiogramm***

Die Echokardiographie hat sich in der Kardiologie als wertvolles Verfahren zur Beurteilung von kardialer Anatomie, Funktion und Hämodynamik etabliert. Es stellt das am weitesten verbreitete bildgebende Verfahren zur Diagnose von Herzerkrankungen dar.(23)

Die Echokardiographie beruht wie die anderen sonographischen Verfahren auf der Analyse der vom Schallkopf ausgesandten und von körpereigenen Strukturen reflektierten Ultraschallwellen, die vom selben Schallkopf wieder empfangen werden. Für die Abbildung morphologischer Strukturen mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung wird durch Bestimmung der Laufzeit reflektierter Ultraschallwellen der Abstand zwischen Schallkopf und Grenzflächen unterschiedlichen akustischen Widerstandes („Impedanz“), z. B. Blut/Gewebe berechnet (M-Mode, 2D-Verfahren).(26) Die globale und regionale myokardiale Funktion wird im Echokardiogramm nach den Leitlinien der Fachgesellschaft bestimmt.(23)

### ***Das Elektrokardiogramm***

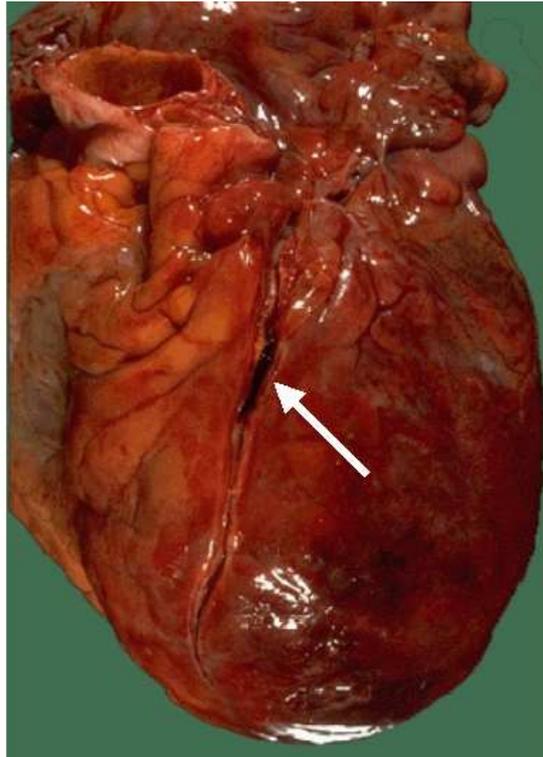
Der Kontraktion des Herzmuskels geht die elektrische Erregung der Arbeitszellen voraus. Zwischen erregten und noch nicht erregten Herzmuskelbereichen entstehen lokale elektrische Dipole, die in ihrer Gesamtheit einen elektrischen Gesamtdipol des Herzens erzeugen. Während sich die Depolarisation in wellenförmiger Weise über die ventrikuläre Muskelmasse ausbreitet, ändert sich die Richtung und Größe dieses Vektors. An der Körperoberfläche führt dies zu elektrischen Potentialen. Die Registrierung der zeitlichen Entwicklung dieser Oberflächenpotentiale ist als Elektrokardiogramm (EKG) bekannt. Erste EKG-Registrierungen der menschlichen Herzerregung von der Körperoberfläche gelangen Einthoven um die Jahrhundertwende. Es werden beim EKG die elektrischen Potentiale des Herzens an der Körperoberfläche abgegriffen und auf Papier geschrieben. Indikationen sind bei allen kardiologischen Krankheitsbildern gegeben, besonders bei Patienten mit Thoraxschmerzen und Rhythmusstörungen. Es ist pathognomonisch in der Diagnostik des akuten und des stattgehabten Myokardinfarktes.

Das Elektrokardiogramm erlaubt meist auch die Diagnostik der Infarktlokalisierung.(94)

### ***Pathophysiologie der Myokardischämie***

Der Energiebedarf des Herzmuskels wird zum Großteil für die mechanische Spannungsentwicklung, also der Kontraktion der Herzmuskelzellen eingesetzt; nur ca. 20 Prozent der Energie wird für den Zellerhalt aufgewandt. Da die Sauerstoffausschöpfung aus dem koronararteriellen Blut bereits in Ruhe relativ hoch ist, ist eine exakte Anpassung von Sauerstoffangebot nur durch Regulation der Koronardurchblutung an den Sauerstoffbedarf des Herzmuskels möglich. Als Myokardischämie bezeichnet man das unausgewogene Verhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf des Herzmuskels. Ein derartiges Missverhältnis entsteht durch den (aktiven) Verschluss oder die Einengung eines Koronargefäßes oder durch eine (passive) Beeinträchtigung des Regulationsmechanismus zur ausreichenden Blutversorgung des Herzmuskelgewebes.

Im Falle der Einengung oder des Verschlusses sind Einlagerungen von fibrotischem und Lipid-Material in die Gefäßwand der Koronararterien zu beobachten. Der koronaren Herzkrankheit (KHK) liegt meist eine sich langsam entwickelnde, das Gefäßlumen verengende atherosklerotische Plaque zugrunde. Es kann jedoch auch zu ausgeprägten atherosklerotischen Veränderungen der Herzkranzgefäße kommen, die diffus die Gefäßwände befallen und zu einem Herzinfarkt führen können, wenn die Oberfläche einer Plaque einreißt oder einen anderen Defekt aufweist, wodurch es zur lokalen Bildung eines Thrombus kommt, der zum Verschluss der Koronararterie führen kann (Abb. 1).



**Abb. 1:** Thrombotischer Verschluss eines Koronargefäßes nach Herzinfarkt; der weiße Pfeil zeigt den Thrombus.

Bereits innerhalb weniger Herzaktionen führt die Unterbrechung der arteriellen Myokardversorgung zum Kontraktionsverlust des betroffenen Herzmuskelareals. In der Folge kommt es zu einer ST-Streckenhebung im EKG und es treten retrosternal lokalisierte Ischämie- bzw. Infarktschmerzen auf (Angina pectoris). Der zeitliche Ablauf der ischämischen Ereignisse wird als „Ischämiekaskade“ bezeichnet.

Eine akute Ischämie tritt plötzlich auf. Ist die akute Ischämie vorübergehend, kann sie überstanden werden. Bleibt sie aber über die Wiederbelebungszeit des Herzmuskels hinaus bestehen, kommt es zum Infarkt. Ist eine Herzhälfte oder das gesamte Herz betroffen, kann dies in kritischen Fällen direkt zu einem tödlichen Herzversagen führen. Von einer chronischen Ischämie spricht man, wenn diese nur gering, mit dem Überleben der Herzmuskelzellen gerade noch vereinbar, aber langanhaltend ist, und von einer chronisch rezidivierenden Ischämie wenn Zustände von akuter Koronarischämie sich wiederholen oder gehäuft auftreten.(70)

### **Akute Ischämie**

Ischämie ist eine Kombination von Sauerstoffmangel und vermindertem Abtransport von Metaboliten als Folge einer reduzierten Gewebepfusion. Die Grenze für die Entwicklung einer Hypoxie oder Ischämie ist von Individuum zu Individuum verschieden und kann nicht in Form absoluter quantitativer Werte bestimmt werden. Unter Ruhebedingungen ist beim Menschen ein Blutfluß von 60-90 ml/min pro 100 g Myokard erforderlich. Wenn Funktion und Metabolismus gedrosselt werden, genügen jedoch deutlich geringere Blutflüsse, um die Herzmuskelzellen am Leben zu erhalten (z.B. im Rahmen der Hypothermie bei kardiochirurgischen Eingriffen). Bis zu einer Diameterreduktion von 50% bleibt der maximale Blutfluss bei Belastung weitgehend unverändert. Ist der Diameter eines epikardialen Koronargefäßes um mehr als 80% reduziert, können Stress-Faktoren (dynamische/isometrische Belastung, pharmakologische Belastung, Vorhofstimulation), die den myokardialen Sauerstoffverbrauch steigern, zu einer Myokardischämie führen. Ist der Diameter des epikardialen Koronargefäßes um mehr als 90-95% reduziert, kommt es zur Ruheischämie trotz maximaler Dilatation der Widerstandsgefäße.

In tierexperimentellen Studien wurde mittels Einsatz von Mikrosphären, die eine genaue Messung der myokardialen Perfusionsminderung erlauben, der Zusammenhang zwischen lokaler Perfusion und Kontraktion untersucht. Dabei konnte ein linearer Zusammenhang zwischen Perfusionsminderung und Kontraktionsverlust durch kontrollierten Koronararterienverschluss nachgewiesen werden.(32) Weiterhin wurde festgestellt, dass im Falle der akuten Ischämie die Kontraktion an den myokardialen Sauerstoffverbrauch gekoppelt ist. So konnte beobachtet werden, dass bei einer Reduktion der Sauerstoffzufuhr das Ausmaß der regionalen Kontraktionsstörung linear zunahm(33).

Die kurzzeitige ischämiebedingte Bilanzstörung zwischen Energiebedarf (Kontraktion) und Energieangebot (Sauerstoffversorgung) kann zu einer postischämischen Dysfunktion des betroffenen Myokardareals führen.(31) Bei diesem schockartigen Kontraktionsverlust („Stunning“)(38) besteht kein Zusammenhang zwischen der aktuellen Perfusion (postischämisch wieder normalisiert) und der myokardialen Kontraktion (persistierende Dysfunktion).

Der exakte Mechanismus der linksventrikulären Funktionsstörung bei akuter Myokardischämie ist nicht geklärt. Möglicherweise führt die Erhöhung der intrazellulären  $H^+$ -Konzentration bei Myokardischämie zu einer kompetitiven Hemmung mit  $Ca^{++}$  an den Rezeptoren des Troponin-Moleküls. Dies wiederum hat eine gestörte Interaktion von Myosin und Aktin zur Folge. Reduktion der Sensitivität des sarkoplasmatischen Retikulums für  $Ca^{++}$  in unterschiedlicher Konzentration und Konkurrenz zwischen  $H^+$  und  $Ca^{++}$  am Troponin-Rezeptor können so in Kombination zu einer reduzierten Kontraktion führen. Diese Vorstellung wird durch die Beobachtung unterstützt, dass die funktionellen Störungen der Funktion bei primärer Azidose und bei Ischämie ähnlich sind.

ST-Streckensenkungen- oder -hebungen im Elektrokardiogramm sind typische Zeichen einer Myokardischämie. Registrierungen des konventionellen EKG geben also wichtige Hinweise auf eine Ischämie und erlauben so eine zielgerechte Therapieplanung.

Liegt keine Ruhe-Ischämie vor, muss eine Belastungsuntersuchung durchgeführt werden, um eine Ischämie bei gesteigertem Sauerstoffverbrauch zu erkennen. Die einfachste Methode ist das Belastungs-EKG. Wichtig ist eine maximale, symptomlimitierte Belastung, da grenzwertige Stenosen nur unter kritischen Bedingungen symptomatisch werden. Erst wenn die altersentsprechende maximale Herzfrequenz erreicht wird und ST-T Veränderungen ausbleiben, kann von einem negativen Belastungs-EKG gesprochen werden. Die Sensitivität liegt bei 65-75%, die Spezifität ist hoch, allerdings bei Frauen deutlich niedriger als bei Männern.(34)

Die Belastungs-Echokardiographie und -Szintigraphie sind nur bei mittlerer Prävalenz der KHK sensitiver als das Belastungs-Elektrokardiogramm. Beide Verfahren erhöhen die Sensitivität zum Ischämienachweis um 20 % auf über 80%.(25) Die Anwendung beschränkt sich in der Regel auf Patienten, die bei verdächtiger Symptomatik ein negatives Belastungs-EKG zeigen und Patienten, bei denen das EKG zum Beispiel auf Grund eines Schenkelblocks oder Schrittmacherrhythmus nicht aussagekräftig ist.

### **Chronische Ischämie**

Auch im Falle einer chronischen Myokardischämie kommt es zu einem Kontraktionsverlust in der betroffenen Region des Herzmuskels. Die Gesetzmäßigkeit der linearen Beziehung zwischen Blutfluss und Funktion konnte jedoch im Tiermodell nicht auf die längerfristig anhaltende myokardiale Minderperfusion übertragen werden,

da sich nach Minderperfusion von über 90 Minuten eine Entkopplung der Fluss-Kontraktion Beziehung einstellte.(88) Dabei ist eine überproportionale Reduktion der lokalen Kontraktion gegenüber der lokalen Perfusion aufgetreten.

Im Falle einer minimalen Restperfusion nach chronischer Ischämie wurde beobachtet, dass die Kopplung des myokardialen Sauerstoffverbrauches an die lokale Kontraktion noch gewährleistet war. So ließ sich zeigen, dass bei Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauches und der damit verbundenen Reduktion der lokalen Kontraktion eine irreversible Schädigung des Herzmuskelgewebes durch strukturelle Umbauprozesse vollständig oder teilweise verhindert werden konnte. Insbesondere stellte sich nach verbesserter Versorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff eine Erholung der Kontraktionsstörung ein. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde der Begriff des „Hibernation“(74) (Myokard im Winterschlaf) geprägt, der die übermäßige Reduktion der Kontraktion als Schutzmechanismus des ischämischen Gewebes durch die anhaltende Minderversorgung interpretiert. Die diesen Beobachtungen zugrunde liegenden pathophysiologischen und molekularen Mechanismen sind zur Zeit noch weitgehend unklar.

Bei Patienten mit ausgeprägter und lange bestehender oder repetitiver Minderperfusion kann es zu einer Ischämie-induzierten Myokardnekrose mit nachfolgender Fibrose kommen. Da der Anteil an Bindegewebe nach Parenchymnekrosen umgekehrt proportional zur Regenerationsfähigkeit des Parenchyms ist, kann in diesen Fällen nur eine partielle Restitution der kontraktilen Funktion nach Revaskularisation des Myokards erwartet werden.

### **Myokardinfarkt**

Unter einem Myokardinfarkt versteht man den irreversiblen Untergang von Herzmuskelanteilen bei persistierender oder rezidivierender Ischämie aufgrund unzureichender Sauerstoffversorgung und Durchblutung.(63) Die Schädigung des Myokards bei einem Infarkt ist dauerhaft. Durch eine zügig eingeleitete Reperfusionstherapie durch Thrombolyse oder Akut-PTCA kann man das Infarktareal zwar minimieren, einmal abgestorbene Myozyten haben jedoch ihre Funktion für immer verloren. In den infarzierten Arealen des Herzmuskels kommt es zur Ausbildung einer permanenten fibrösen Narbe. Das avitale Myokard besitzt keinerlei Möglichkeit der Regeneration. Selbst nach einer Bypass-Operation kann keine Verbesserung ihrer

Funktion erwartet werden. Laborchemisch lassen sich schon wenige Stunden nach einem Myokardinfarkt erhöhte Serumenzym Spiegel von CK, CK-MB, GOT, LDH, HBDH, Myoglobin, des Troponin-T und des Troponin-I nachweisen.

Je nachdem, welche Koronararterie an welcher Stelle verschlossen ist, sind Lokalisation und Ausdehnung des avitalen Areals verschieden. Im EKG lassen sich oft schon Hinweise auf die Lokalisation und Ausdehnung eines abgelaufenen Infarktes finden.

### ***Vitalitäts- und Infarkt Diagnostik der ischämischen Kardiomyopathie***

Die Identifizierung von kontraktionsgestörtem chronisch ischämischen Myokard („Hibernation“) spielt in der myokardialen Vitalitätsdiagnostik eine entscheidende Rolle, da die betroffenen Myokardregionen nach Revaskularisation eine weitgehende Erholung ihrer kontraktile Funktion zeigen können. Die sichere Diagnose reversibel funktionsgestörten Myokards lässt sich in der Klinik nur anhand sich erholender systolischer Wandbewegung nach revaskularisierenden Maßnahmen stellen.

Zur Vorhersage der Erholung wurden andere Funktionsuntersuchungen entwickelt. Diese zumeist bildgebenden Verfahren ermöglichten neben der Ischämiediagnostik eine Vitalitätsdiagnostik in hoher räumlicher Auflösung. So entstanden neben den Methoden der Nuklearkardiologie die Stress-Echokardiographie und die kardiale Magnetresonanztomographie (MRT), welche auch unter Belastung durchgeführt werden können. Im Gegensatz zum Belastungs-EKG, das im Falle eines Ischämienachweises allenfalls sehr grobe Rückschlüsse auf die Lokalisation des betroffenen Myokardareals zulässt, ermöglichen die bildgebenden Methoden eine segmentale Perfusions-, Kontraktions- und Vitalitätsanalyse. Je nach Methode wird aus den verschiedenen Befundkonstellationen von Perfusion, Metabolismus und Wandbewegung in Ruhe und unter Belastung jeweils die Diagnose segmentaler Ischämien, reversibel geschädigten Myokards (Hibernation / Stunning) und schließlich irreversibel geschädigter Narbenareale gestellt.

### **Echokardiographie der Vitalitäts- und Infarkt Diagnostik**

Durch die niedrig-dosierte Dobutamin-Stress-Echokardiographie wird die Funktionsreserve des Myokards auf einen inotropen Reiz als Maß der Reversibilität von Kontraktionsstörungen bestimmt. Die Dobutamin-Dosis wird dabei langsam unter fortlaufender elektrokardiographischer und echokardiographischer Kontrolle erhöht bis

es bei hoher Dosierung ischämiebedingt zur Verschlechterung der Kontraktion kommt. So konnte mittels der transthorakalen bzw. transösophagealen Echokardiographie (Dobutamin-Streß-Echokardiographie) bei niedriger Dobutamin-Dosis vitales Myokard durch Verbesserung der Kontraktionen bzw. durch eine quantifizierbare Zunahme der Wandverdickung identifiziert werden(18;50), und mit hoher Sensitivität die Erholung dieser Wandabschnitte nach erfolgter Revaskularisation vorhergesagt werden(18). In vergleichenden Studien zeigte sich hinsichtlich der Sensitivität (75-95%) des Nachweises (partiell) vitaler Myokardareale eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Positronen-Emissions-Tomographie (18F-FDG PET), wobei diese eine leichte Überlegenheit aufwies. Bezüglich der Spezifität (78-100%) der Vorhersage myokardialer Erholung nach Revaskularisation zeigt die Stress-Echokardiographie dagegen Vorteile gegenüber der nuklearmedizinischen Diagnostik.(6;7;69)

### **Nuklearmedizinische Vitalitäts- und Infarkt Diagnostik**

Das Prinzip der nuklearmedizinischen Diagnostik beruht auf der Injektion eines Radiopharmakons in den Körper mit anschließender Darstellung von dessen Verteilung durch eine Gammakamera (konventionelle Nuklearmedizin) oder – im Falle von Positronen emittierenden Radiopharmaka – durch die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Die weitaus meisten Untersuchungen mit kardiologischen Fragestellungen erfolgen derzeit wegen der besseren Verfügbarkeit, der geringeren Kosten und des geringeren Aufwandes mit der konventionellen Technik der Gammakamera. Dabei findet insbesondere die SPECT-Technik (Single-Photon-Emissions-Computertomographie) Verwendung, bei der die Gammakamera um den Patienten rotiert und die im Gegensatz zur planaren Technik eine überlagerungsfreie dreidimensionale Darstellung der Aktivitätsverteilung erlaubt.

In den letzten Jahren ist die SPECT-Technik weiterentwickelt worden. Durch die Einführung von EKG-getriggelter SPECT („gated SPECT“), Bewegungskorrektur, Schwächungskorrektur und Streuzahlkorrektur konnte die diagnostische Genauigkeit deutlich gesteigert werden.(51) Bei der EKG-getriggerten SPECT werden die während der szintigraphischen Aufnahme registrierten Photonen einzelnen Abschnitten des Herzzyklus zugeordnet, wodurch eine Beurteilung der regionalen Wandkinetik und somit die Beurteilung von Funktion und Perfusion in einem Untersuchungsschritt möglich wird.

Die wichtigste Methode der nuklearmedizinischen Herzdiagnostik ist die Perfusionsszintigraphie, die Aussagen über die myokardiale Perfusion und Vitalität ermöglicht. Für die Messung der Myokardperfusion stehen unterschiedliche Radiopharmaka zur Verfügung. Diese werden entweder wie Thallium als  $K^+$ -Analogon über die  $Na^+/K^+$ -ATPase aktiv nach intrazellulär transportiert oder sie akkumulieren wie Sestamibi und Tetrofosmin aufgrund eines elektrochemischen Gradienten insbesondere in den Mitochondrien. Die intrazelluläre Aufnahme von Perfusionstracern hat zwei wichtige Konsequenzen. Zum einen ist der Nachweis des Radiopharmaka-Uptakes in einem Segment gleichbedeutend mit dem Nachweis der Myokardvitalität. Zum anderen stellt die Perfusionsszintigraphie die Myokardperfusion auf zellulärer Ebene dar, nicht auf der Ebene von Koronararterien oder Koronararteriolen. Wenn die zelluläre Versorgung z.B. über Kollateralen oder einen Bypass sichergestellt ist, wird die Perfusionsszintigraphie auch dann einen unauffälligen Befund ergeben, wenn die eigentlich zuführende Arterie eine relevante Stenose aufweist. Ein normales Myokardszintigramm kann also eine relevante Koronarstenose nicht ausschließen, wohl aber eine Minderperfusion auf zellulärer Ebene.

Mit der Ruhe SPECT gelingt der Nachweis von Vitalität, unter Belastung können auch ischämische Myokardareale detektiert werden. Die PET dient in erster Linie zur Diagnostik der Vitalität ( $^{18}F$ -FDG PET). Soll auch die Perfusion mit Hilfe der PET dargestellt werden, wird mit radioaktiv markiertem Wasser ( $H_2O$ ) oder Ammoniak ( $NH_3$ ) gearbeitet. Diese radioaktiv markierten Tracer besitzen kurze Halbwertszeiten und eignen sich daher nur bedingt für den Transport. Sie müssen in einem Cyclotron am Ort der Untersuchung hergestellt werden, was den Perfusionsnachweis mittels PET technisch und finanziell aufwendig macht.

### **Magnetresonanztomographie der Vitalitäts- und Infarkt Diagnostik**

In der Magnetresonanztomographie (MRT) haben sich durch die Entwicklung schnellerer Sequenzen (bevorzugt Gradientenechosequenzen) die Techniken zur Abbildung morphologischer und funktioneller Veränderungen des Herzens derart verbessert, dass es nun auch gelingt, komplexere klinische Fragestellungen, wie z.B. die Diagnose von ischämischen Herzerkrankungen, zu untersuchen. Hier steht nicht mehr die Erfassung der anatomischen Strukturen im Vordergrund, sondern die Beurteilung funktioneller Veränderungen.(5) Die Untersuchung des Kontraktionsverhaltens in

geschädigten Herzmuskelarealen kann sowohl unter Ruhebedingungen als auch im Rahmen einer pharmakologisch induzierten Stress-Situation (z.B. Dobutamin, Adenosin) erfolgen.(6;18;40;65;69) Daneben erlauben auch dreidimensional durchführbare „tagging“-Techniken die detaillierte Analyse der regionalen myokardialen Wandbewegung über den Herzzyklus.(1;60;73)

In verschiedenen Studien zur Myokardperfusion wurde nachgewiesen, dass sich Myokardinfarkte und akut ischämische Myokardareale nach intravenöser Kontrastmittel-Applikation vom gesunden Herzmuskel abgrenzen lassen. Das meist verwandte paramagnetische Kontrastmittel Gadolinium führt dabei zu einer Verkürzung der T1-Zeit mit erhöhter Signalintensität in T1-gewichteten Bildern. Eine Minderperfusion stellt sich somit als relativer Signalverlust dar. Mittels Gradientenechosequenzen ist die Möglichkeit sogenannter “first-pass” Studien gegeben,(57;76;92) mit denen das Perfusionsverhalten unterschiedlicher Gewebeabschnitte beurteilt werden kann. Dadurch kann der applizierte Kontrastmittelbolus in seinem Durchlauf durch das Herz mit einer zeitlichen Auflösung von ein bis zwei Bildern pro Sekunde verfolgt und quantifiziert werden. Hierbei ist derzeit bei einer Kontrastmittel-Applikation von 0,1 mmol Gadolinium-DTPA pro kg Körpergewicht die gleichzeitige Perfusionsmessung in mehreren Schichten des linksventrikulären Myokards möglich. Voraussetzung für alle quantitativen MRT-Perfusionsmessungen ist ein linearer Zusammenhang zwischen der Kontrastmittelkonzentration und der magnetresonanz-tomographisch gemessenen Signalintensität.(102) Die relativen Perfusionsunterschiede auf der Basis von Signalintensitätsänderungen erlauben eine Unterscheidung zwischen Infarktregionen mit verschlossenem Gefäß und reperfundierten Infarktregionen.(82)

Neuere Gradientenechosequenzen erlauben die Diagnose myokardialer Narben durch Nachweis einer „späten Anreicherung“ („late enhancement“) in Arealen, in denen das T1-Kontrastmittel Gadolinium-DTPA infolge eines reduzierten Metabolismus verlangsamt ausgewaschen wird. Wird neben einer späten Kontrastmittelanreicherung ein „first pass“ Perfusionsdefekt diagnostiziert, so kann mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer irreversiblen Myokardschädigung ausgegangen werden.(17;48;80)

## **Elektrokardiographische Vitalitäts- und Infarkt Diagnostik**

Das EKG gehört zu den elementaren Methoden in der Diagnostik und dem Management von Patienten mit chronisch ischämischer Herzkrankheit. Studien haben gezeigt, dass fast jeder Patient (99%)(72) mit QRS-Veränderungen auch signifikante Obstruktionen der Koronararterien aufweist. 1977 konnten Awan und Mitarbeiter bei 48 Patienten innerhalb von drei Monaten nach einem akuten Myokardinfarkt zeigen, dass ein von ihnen entwickelter Q-Wellen-Index (Anzahl der pathologischen Q-Wellen in 35 präkordialen Ableitungen) mit hämodynamischen Parametern und mit der Infarktgröße korrelierte.(3) Askenazi und Mitarbeiter(2) verdeutlichten den Zusammenhang zwischen der Summe von R- und S-Amplituden im 12-Kanal-EKG und der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei Patienten mit KHK. Ideker(43) wies eine inverse Korrelation von Ejektionsfraktion und der Größe eines alten fibrotischen Myokardinfarktes nach.

Selvester und Mitarbeiter folgten einem anderen Ansatz, die Infarktgröße anhand eines 12-Kanal-EKG-Scores zu bestimmen. Sie studierten den normalen Ablauf der ventrikulären Depolarisation an Hunden(85) und übertrugen diese Beobachtungen auf ein computergestütztes Modell des menschlichen Herzens. In dieser Computersimulation repräsentierten 20 Dipole die verschiedenen Segmente des menschlichen Herzens (7 Dipole für das Septum, 9 für den linken Ventrikel, 4 für den rechten).(89) Vier Elektroden wurden um das „Herz“ platziert und dienten der Aufzeichnung der kardialen Vektoren (Vectorcardiography, VCG). Bei der Simulation normaler kardialer Aktivität produzierte das Modell normale Vektoren; wurde die Stärke der links- oder rechtsventrikulären Dipole erhöht, zeigte auch das VCG Anzeichen für Links- oder Rechtsherzhypertrophie. Wurde die Stärke eines der 20 Dipole verringert oder dieser eliminiert, simulierte der Verlust elektrischer Aktivität einen alten Myokardinfarkt, so ähnelten die VCG im Modell denen von Infarktpatienten.(90) Selbst elektrische Ausfälle von 0,1% des linken Ventrikels verursachten Veränderungen im VCG.

Anhand dieses computergestützten Modells wurde der sogenannte Selvester-Score zur elektrokardiographischen Abschätzung der Infarktgröße entwickelt. Es werden Punkte für ein pathologisches Q, für die pathologische Verlängerung einer Q-Zacke, für die Verminderung der R-Amplitude, sowie für pathologische Veränderungen der R/Q und

R/S Amplitudenrelationen in den standardisierten Ableitungen eines 12-Kanal-EKG vergeben.(98) Postmortal konnte bei Patienten mit Vorderwandinfarkt,(43) Hinterwandinfarkt(79) und Posterolateralinfarkt(100) der Zusammenhang von Selvester-Score und Infarktgröße histopathologisch validiert werden. Jeder Punkt im Selvester-Score entspricht einer Minderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion von ca. 3%.(67)

### **Endokardiales Mapping**

Beim endokardialen Mapping (NOGA<sup>TM</sup>) wird ein Linksherzkatheter in den linken Ventrikel eingebracht, um mit der Katheterspitze das Endokard abzutasten. Die intrakardiale Position der Katheterspitze wird relativ zu einer Referenzelektrode durch ein schwaches elektromagnetisches Feld registriert und zeitgleich auf einem Display dargestellt. Gleichzeitig können mit einer unipolaren Elektrode elektrische Potentiale vom Endokard abgeleitet werden. Das System errechnet mit Hilfe dieser Daten dreidimensionale elektroanatomische Karten, die eine geometrische Repräsentation der Herzkammer darstellen und deren Farbgebung je nach Einstellung die Aktivierungszeit, die regionale Funktion oder die Dauer bzw. die Amplitude der elektrischen Erregung darstellen. Das NOGA<sup>TM</sup>-Mapping erlaubt es, globale und regionale Aussagen über Mechanik, Dynamik und Elektrik des linken Ventrikels zu treffen.

Im Tierversuch konnte bei Schweinen nach graduelltem Verschluss der Koronararterien erhaltene elektrische Aktivität in Arealen chronisch ischämischen Myokards nachgewiesen werden. Die Amplitude der QRS-Komplexe in chronisch ischämischen Arealen war unverändert,(30) die Elektrogramme kleiner infarzierter Areale zeigten hingegen kleinere Amplituden und längere Signaldauern als normale Vergleichsareale.(15)

### **Epikardiales Mapping**

Eine akute Myokardischämie führt zu Schädigungen im Stoffwechsel der Myokardzellen. Einhergehend mit den Stoffwechselalterationen der Zelle kann es im Verlauf einer Myokardischämie zum Zelluntergang kommen. Es ändern sich somit auch die elektrophysiologischen Eigenschaften der betroffenen Region des Herzmuskels. Beim Auftreten fibrotischer Veränderungen ist dies im Zellverband anhand von Änderungen der Charakteristika der Erregungsausbreitung und der Morphologie der

uni- und bipolaren lokalen Elektrogramme messbar.(29;35;58;58;81;91) Elektrische Signale beinhalten keine räumliche Information, daher sind Aussagen über die Lokalisation von pathologischen Veränderungen nur durch die multikanalige Registrierung von Elektrogrammen und das Erstellen von elektrophysiologischen „Landkarten“ (Maps) möglich.

Direktes epikardiales Mapping erlaubt die Detektion nuklearkardiologisch validierter myokardialer Vitalität anhand der bipolar angeleiteten Spannungsamplitude. Oberhalb einer gemessenen Spannung von 8,75 mV erkennt direktes epikardiales Mapping Vitalität mit einer Spezifität von 83% und einer Sensitivität von 94%.(96)

### **Body Surface Potential Mapping**

Elektrische Erregungsabläufe des Herzens können von der Körperoberfläche aus berechnet werden (“Body Surface Potential Mapping“; BSPM).(9;39;52-55;75;77) Regionale Veränderungen der ventrikulären Aktivierung im BSPM lassen direkte Rückschlüsse auf die Lokalisation des ischämischen Gewebes zu.(44) Darüber hinaus zeigen BSPM-Elektrogramme ischämisch bedingte Repolarisationsstörungen bereits an, wenn im Standard-EKG noch keine Veränderungen nachgewiesen werden können.(59) Direkte Hinweise auf noch vitales Gewebe in chronisch ischämischem Myokard fanden Boudik und Mitarbeiter(12) in BSPM-Elektrogrammen von Patienten mit KHK. Über ischämischen Myokardarealen konnte eine Reduktion positiver Potentiale festgestellt werden, die sich nach erfolgreicher Revaskularisierung wieder normalisierten. Dies wurde auf eine Abnahme von “hibernating myocardium” zurückgeführt.

## **Methoden**

### ***Das Projekt IZKF B1***

Im Rahmen eines bundesweiten Programms „Gesundheitsforschung 2000“ hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) seit 1996 acht Interdisziplinäre Zentren für Klinische Forschung (IZKF) gefördert. Das IZKF Münster befasst sich inhaltlich mit dem Themenkomplex „Die chronische Krankheit“ und bestand bei Gründung aus insgesamt 25 Forschungsprojekten. Gesamtziel des Projektes B1 („Chronisch ischämisches Myokard: Vergleich intraoperativer elektrophysiologischer und bioptischer Befunde mit nuklearkardiologischen und molekularbiologischen Veränderungen“) war eine verbesserte Identifizierung und Charakterisierung funktionsgeminderter Myokardareale bei chronischer Myokardischämie. Dazu wurden neue bildgebende, elektrophysiologische, biochemische und molekularbiologische Methoden zur Abgrenzung des chronisch ischämischen Myokards gegenüber avitalem (vernarbtem) Herzmuskelgewebe eingesetzt. Patienten mit chronisch ischämischem Myokard wurden in die Studie eingeschlossen, wenn eine operative Revaskularisation durch Bypass-Operation vorgesehen war. Durch Untersuchungen zur mechano-elektrischen Kopplung sollte der Zusammenhang zwischen kontraktile Dysfunktion und elektrophysiologischer Alteration untersucht werden. Die Gewinnung neuer Erkenntnisse zu den Phänomenen von „Hibernation“ und „Stunning“ stand dabei im Vordergrund. Aus den Ergebnissen sollte die Entwicklung und Validierung neuer (nicht-invasiver) diagnostischer Methoden und therapeutischer Ansatzpunkte erfolgen. Durch neue biochemische und molekularbiologische Untersuchungen an intraoperativ entnommenen Myokardbiopsien sollten Veränderungen auf Rezeptorebene bis hin zur Subrezeptorebene unter besonderer Berücksichtigung der adrenergen Signaltransduktion untersucht werden und mit nuklearkardiologischen und elektrophysiologischen Methoden korreliert werden.

### ***Studienprotokoll***

Ziel unserer Studie im Rahmen des IZKF B1 Projektes war die Analyse von Veränderungen der kardialen Körperoberflächenpotentiale und ihrer diagnostischen Wertigkeit zur Identifikation chronisch ischämischer und avitaler Myokardsegmente in den Stromgebieten der einzelnen Koronararterien. Zielgruppe dieser prospektiven

klinischen Studie waren Patienten mit chronischen Durchblutungsstörungen des Herzmuskels. Es wurden 24 Patienten ausgewählt, bei denen die Ischämie bereits zu einer regionalen Kontraktionsstörung der linksventrikulären Herzmuskulatur geführt hatte.

Einschlusskriterien:

- Koronare 1-bis 2-Gefäß-Erkrankung
- regionale linksventrikuläre Kontraktionsstörung
- normal kontrahierendes linksventrikuläres Referenzareal

Ausschlusskriterien:

- koronare 3-Gefäß-Erkrankung
- akuter Myokardinfarkt (< 4 Wochen)
- ventrikuläre Tachyarrhythmien
- kompletter Links- oder Rechtsschenkelblock
- anhaltendes Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern
- implantierter Herzschrittmacher
- vorausgegangene aortokoronare Bypass-Operation
- fehlendes Referenzareal

Organisation der Patientenuntersuchungen:

Die apparativen Untersuchungen gliederten sich zeitlich in prä- und intraoperative Verfahren sowie Untersuchungen in der postoperativen Nachbeobachtungsphase.

Präoperative Untersuchungen:

- klinische Untersuchung und Basisdiagnostik (EKG, Ergometrie, Linksherzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie)
- Echokardiographie
- Body-Surface-Potential-Mapping (BSPM)

Intraoperative Untersuchungen:

- multipolares epimyokardiales Mapping

Postoperative Untersuchungen (nach 3-6 Monaten):

- klinische Untersuchung und Basisdiagnostik (EKG, Ergometrie, Thorax-Röntgen)
- Echokardiographie

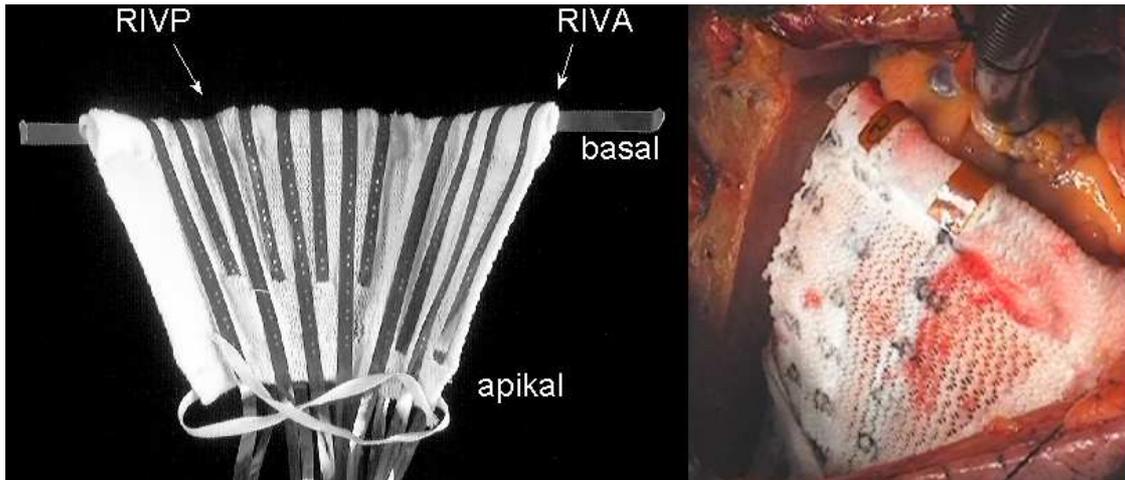
### ***Echokardiographie***

Alle Patienten wurden prä- und postoperativ einer transthorakalen Echokardiographie unterzogen.

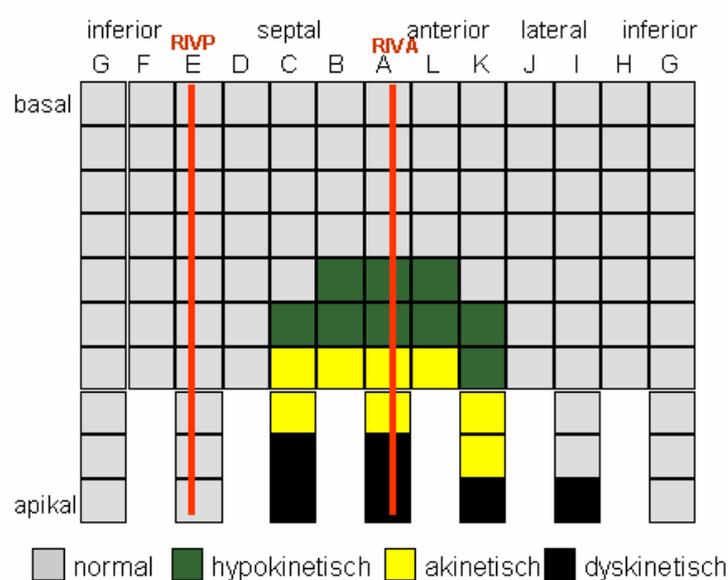
Für die Akquirierung und digitale Speicherung der parasternalen langen und kurzen Achsen, sowie der apikalen Vier-, Drei- und Zweikammerblicke wurde ein handelsübliches System verwendet (3,5-MHz Transducer, SONOS 5500, Agilent Technologies). Zur Beurteilung der globalen und segmentalen linksventrikulären Funktion wurden die digital gespeicherten Daten mit einer PC-gestützten Auswerteeinheit (EnConcert<sup>®</sup>, Agilent Technologies) durch zwei erfahrene Untersucher unabhängig voneinander analysiert. Die Befundung erfolgte in qualitativer Abstufung der lokalen systolischen Kontraktion mit Hilfe eines Wall-Motion-Scores, der Funktion in numerische Werte übersetzte. Segmente mit normaler Funktion erhielten einen Punkt, hypokinetische zwei, akinetische drei und dyskinetische vier Punkte. Segmentale Erholung wurde als eine Abnahme des Wall-Motion-Scores in der postoperativen Echokardiographie um mindesten einen Punkt definiert.

Um die mittels Echokardiographie quantifizierte Funktion des linken Ventrikels mit Daten des epikardialen Mappings vergleichen zu können, entwickelten wir zur Auswertung der echokardiographischen Daten eine Karte, deren Felder der Lage der epikardialen Elektroden der Sockenelektrode entsprach, die individuell, intraoperativ, epikardial angelegt wurde.

(Abb. 2 und Abb.3)



**Abb. 2:** links: Die Sockenelektrode mit 102 Messpunkten zur Registrierung bipolarer epimyokardialer Elektrogramme; rechts: intraoperative Lage während der Messung.



**Abb. 3:** Beispiel einer Karte zur Befundung der Echokardiographie, die als Projektion auf die intraoperative Lage der Sockenelektrode entstand.

Auf dieser Karte (Abb. 3) wurde jedem Messpunkt der Sockenelektrode des epikardialen Mappings ein qualitativer Kontraktionsbefund zugeordnet. Die Lage des Ramus interventrikularis anterior (RIVA) bzw. des Ramus interventrikularis posterior (RCX) dienten dabei als wichtige Orientierungspunkte und um jedem Messpunkt die ihn versorgende Koronararterie (RIVA, RCX oder RCA) zuzuordnen.

Die Ejektionsfraktion wurde nach Pombo(71) mit dem EnConcert<sup>®</sup>, Agilent Technologies System bestimmt.

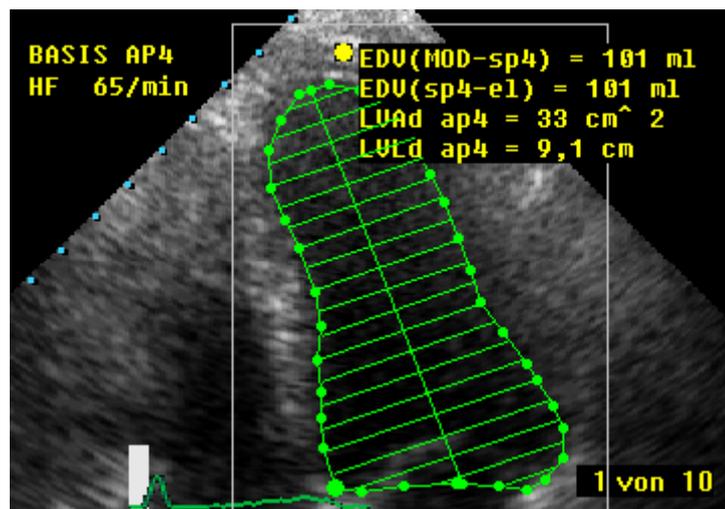
$$EF = \frac{(EDV - ESV)}{EDV}$$

Auf dem digitalisierten Vierkammerblick wurden zunächst Fläche und lange Achse des enddiastolischen (siehe Abb. 4) und des endsystolischen Bildes (siehe Abb. 5) bestimmt, um dann die jeweiligen Volumina nach der Single Plane Ellipse Formel zu berechnen.(28)

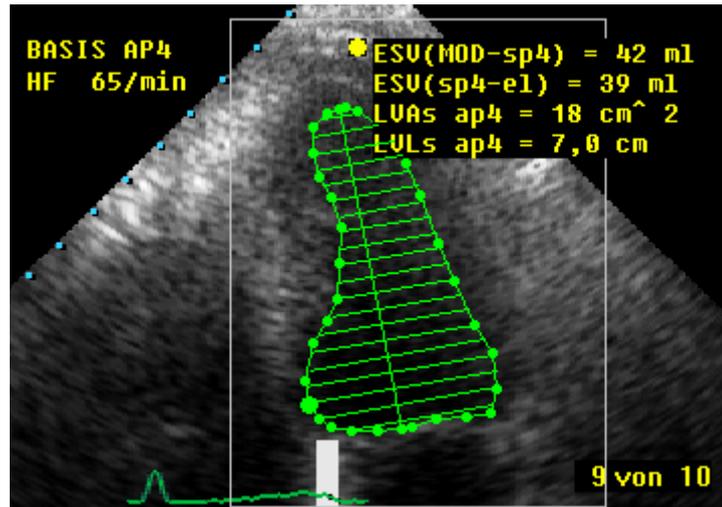
Single Plane Ellipse Formel:

$$ESV = \frac{8}{3\pi} \frac{(LVAs \text{ apical})^2}{(LVLs \text{ apical})} \times$$

$$EDV = \frac{8}{3\pi} \frac{(LVAd \text{ apical})^2}{(LVLd \text{ apical})} \times$$



**Abb. 4:** Länge und Fläche des enddiastolischen linken Ventrikels wurden markiert, Enddiastolische Fläche (LVAd) und Volumen (EDV) berechnet.



**Abb. 5:** Länge und Fläche des endsystolischen linken Ventrikels wurden markiert, Endsystolische Fläche (LVAs) und Volumen (ESV) berechnet.

### **Linksventrikuläre Erholung**

Die linksventrikuläre Erholung war definiert als Differenz der postoperativen linksventrikulären Ejektionsfraktion und der präoperativen linksventrikulären Ejektionsfraktion, die jeweils echokardiographisch bestimmt wurden. Sie stellt ein Maß für die postoperative Verbesserung der linksventrikulären Myokardfunktion dar.

### **Definition Narbe**

In der Echokardiographie galt jedes Segment mit normaler Funktion als vital. Genauso galten Segmente, deren Funktion sich postoperativ um mindestens einen Punkt des Wall Motion Scores verbesserte, und die zu einer Region gehörten, die mit einem Bypass versorgt worden war, als vital. Präoperativ dysfunktionelle Gebiete, die nach Revaskularisation keine Erholung zeigten, wurden als avital gewertet. Ein avitales Areal von mindestens fünf Segmenten Größe wurde als Narbe definiert.

## ***Elektrokardiographie – Durchführung und Signalanalysen***

### **12-Kanal-EKG und Selvester-Score**

Bei jedem Patienten wurde präoperativ, sowie mindestens drei Monate nach der Bypass-Operation, ein standardisiertes 12-Kanal-Elektrokardiogramm mit bipolaren Extremitätenableitungen nach Einthoven, unipolaren Extremitätenableitungen nach Goldberger, sowie unipolaren Brustwandableitungen nach Wilson abgeleitet und dokumentiert.

Jedes dieser Elektrokardiogramme wurde auf Millimeterpapier gedruckt und von zwei erfahrenen Untersuchern unabhängig voneinander vermessen. Aus den gemessenen Amplitudenhöhen, dem Vorhandensein von Q-Zacken, sowie der Dauer der Q- und R-Zacken wurde der 54-Kriterien/32-Punkte Selvester-Score (siehe Seite 15 und 16, Grundlagen) mit Hilfe einer computergestützten Datenbank berechnet. Der Selvester Score gibt Auskunft über die Größe avitaler Myokardareale nach abgelaufenem Infarkt. Je höher der Wert des Selvester Scores, um so geringer ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion des Herzens.

### **Hibernation-Index**

Der Hibernation-Index (auch Ischämie-Index) ist definiert als Differenz der durch Selvester Score berechneten und der nuklearkardiologisch(41) respektive lävokardiographisch(42) bestimmten linksventrikulären Ejektionsfraktionen. Der Hibernation-Index gibt einen Hinweis auf die nach einer Revaskularisation zu erwartende Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

In unserer Studie modifizierten wir diesen Hibernation-Index, indem wir als Referenzmethode der linksventrikulären Ejektionsfraktion die Echokardiographie verwendeten. Validiert wurde dieser modifizierte Hibernation-Index an der postoperativ echokardiographisch bestimmten Verbesserung der linksventrikulären Funktion.

### **Epikardiales Mapping**

#### **Das Mapping-System**

Das System zur intraoperativen Registrierung von epimyokardialen Elektrogrammen besteht aus einer Sockenelektrode, einer Verstärkereinheit und einem Computer zur Datenakquisition.

Die verwendete Sockenelektrode ermöglicht die simultane Registrierung von 102 bipolaren Elektrogrammen. Jede Elektrode hat einen Durchmesser von 1,5 mm. In vertikaler Richtung ist der Abstand der Signalelektrode zur jeweiligen Referenzelektrode 4 mm und zum benachbarten Elektrodenpaar 13 mm. In horizontaler Richtung sind auf der elastischen Socke 12 Streifen angebracht, 6 Streifen mit 7 Elektrodenpaaren und weitere 6 Streifen mit 10 Elektrodenpaaren (Abb. 2).

Die Sockenelektrode war während der Registrierung über ein doppelt elektrisch abgeschirmtes, multipolares Verbindungskabel mit einer Verstärker-Einheit verbunden.

Diese besteht aus separaten Untereinheiten, in denen jeweils ein bipolares Elektrogramm analog gefiltert, verstärkt und danach digitalisiert wird. Nach analoger Bandpass-Filterung (0,2-300 Hz) erfolgte die Verstärkung mit einem analogen Eingangsbereich von +/- 16 mV, der analoge Verstärkungs-Faktor war 63. Die A/D-Wandlung des Signals in 12 bit wurde mit einer Sampling-Rate von 1 kHz und einer Amplituden-Auflösung von 7,8 µV („least significant bit“) durchgeführt. In Multiplex-Technik wurden die digitalisierten Elektrogramme zu einem elektronischen Signal zusammengefasst und in ein optisches Signal gewandelt.

Über ein Glasfaser-Kabel wurden die Elektrogramm-Daten von der Verstärker-Einheit auf den Computer übertragen und auf der Festplatte des Messrechners gespeichert. Die weiteren Analysen erfolgten im Anschluss an die Operation auf speziellen PC-Systemen zur digitalen Biosignalanalyse.

### **Intraoperatives Vorgehen**

Die Registrierung der epimyokardialen Elektrogramme erfolgte zu Beginn des operativen Eingriffs sofort nach Freilegung des Herzens und Eröffnung des Perikardbeutels. Nach partieller Kreislaufunterstützung durch die Herz-Lungen-Maschine wurde die Sockenelektrode um das Herz gelegt. Hierzu wurde das Herz leicht angehoben und die aufgeklappte Socke bis zur Basis der Hinterwand unter das Herz geschoben. Über der Vorderwand wurde die Socke mittels eines Klettverschlusses geschlossen und an der Basis sowie an der Herzspitze mit jeweils einem Band leicht fixiert (Abb. 2, rechts).

Die Messungen erfolgten im Sinusrhythmus bei expiratorischem Atemstillstand und unter normothermischen Bedingungen. Der systolische Blutdruck wurde auf einem Wert von 100 mmHg gehalten. Unter diesen standardisierten Bedingungen erfolgten in Abstimmung mit dem Operateur 3-5 Registrierungen mit einer Dauer von jeweils ca. 10 Sekunden.

Die Lage der Sockenelektrode wurde exakt dokumentiert. Dazu wurde die Position des Sulcus atrioventricularis und der Herzspitze bzgl. der Sockenelektrode festgehalten. Weiterhin wurde die Lage der großen arteriellen Versorgungsgefäße des Herzens, des Ramus interventrikularis anterior (RIVA) und des Ramus interventrikularis posterior (RIVP), beschrieben. Diese Gefäße liegen epikardial auf der Grenze zwischen linkem und rechtem Ventrikel und beschreiben daher den Sulcus interventricularis anterior

bzw. den Sulcus interventricularis posterior. Die so resultierende räumliche Zuordnung der segmentalen Messpunkte wurde zur dreidimensionalen Datenfusion mit der Echokardiographie genutzt (siehe Abb.3).

### **Postoperative Datenanalyse**

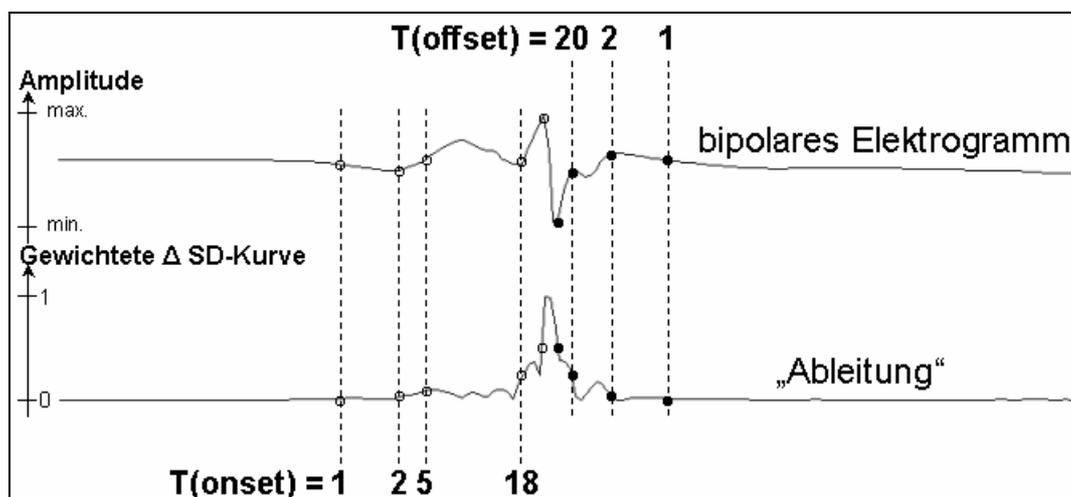
Jedem Kanal des direkten epikardialen Mappings wurde die segmentale Funktion zugeordnet, die im Echokardiogramm mit dem Wallmotion Score als vital oder avital beurteilt worden war. Weiterhin wurden die Segmente des epikardialen Mappings dem Versorgungsgebiet einer Koronararterie zugeordnet.

Zur Auswertung der epikardial aufgezeichneten Elektrogramme fassten wir alle vitalen und avitalen Segmente eines Stromgebietes zusammen und bestimmten die durchschnittliche Dauer und Amplitude der QRS-Komplexe aller Segmente eines Stromgebietes, der vitalen und avitalen Segmente eines jeden Stromgebietes, sowie die Dauer und Amplitude der QRS-Komplexe in dysfunktionalen Segmenten eines Stromgebietes, um sie mit Parametern der auf der Körperoberfläche mittels BSPM registrierten QRS-Komplexe zu korrelieren.

### **Messung von QRS-Amplituden und QRS-Dauern**

Zur Beurteilung der lokalen elektrischen Aktivierung in den mittels epimyokardialer Elektrokardiographie und Body Surface Potential Mapping aufgezeichneten Elektrogrammen wurde die bipolare Amplitude als „peak-to-peak“-Differenz des Elektrogramms gemessen. Die lokale Elektrogrammdauer (DUR) wurde mit Hilfe von im IZKF-Projekt B1 entwickelter Algorithmen als Differenz zwischen lokalem Aktivierungsende und –beginn berechnet. Der hierzu entwickelte Ansatz basiert auf der Methode von Simson(16) zur automatischen Berechnung der QRS-Dauer in den Extremitäten-Ableitungen des Oberflächen-EKGs. Dabei wurde in einem vor dem QRS-Komplex lokalisierten Referenzfenster von 20 ms Breite die Standardabweichung als Maß für das Rauschniveau ermittelt. Ein 5 ms breites Analysefenster wurde daraufhin mit einer Schrittweite von einer Millisekunde so lange in Richtung des QRS-Komplexes verschoben, bis die Standard-Abweichung im Analysefenster das dreifache der im Referenzfenster gemessenen Standardabweichung überschritt. War dies der Fall, so wurde der mittlere Wert des Analysefensters als QRS-Beginn definiert. Nach gleichem Prinzip erfolgte die Definition des QRS-Endes mittels Referenzfenster in der ST-Strecke.

Um eine möglichst rauschunabhängige Markierung der epimyokardialen Elektrogramme zu ermöglichen, wurden Modifikationen des Algorithmus vorgenommen. Statt der Analyse des „Original“-Signals wurden Aktivierungsbeginn und -ende aus einer leicht modifizierten Ableitung erster Ordnung des Elektrogramms berechnet. Diese Ableitung wurde unter Berücksichtigung der in dem Simson-Algorithmus geforderten Bedingung berechnet, die für den QRS-Beginn bzw. das QRS-Ende eine dreifache Überschreitung des Amplitudenwertes gegenüber der Standard-Abweichung im Referenzfensters verlangt. Zur Bestimmung des lokalen Aktivierungsbeginns bzw. -endes wurde zunächst die „Norm“ der so gewonnenen Ableitung gebildet, d.h. die Normierung bzgl. der absoluten Beträge der Ableitung. Ein Beispiel der Norm einer nach dieser Methode gebildeten Ableitung eines bipolaren epimyokardialen Elektrogramms ist in Abb. 6 dargestellt.



**Abb. 6:** Berechnung der lokalen Elektrogrammdauer, oben: bipolares epimyokardiales Elektrogramm (Original); unten: „Ableitung“ nach Formel (1.1 bzw. 1.2). Mit Erhöhung der Triggerschwelle T kann die Empfindlichkeit zur Markierung der lokalen Aktivierung variiert werden.

Das Analysefenster von 200 ms Breite wurde so gewählt, dass die ersten 20 ms dieses Fensters einem Zeitbereichssignal der PQ-Strecke des Extremitäten EKGs entsprachen, welches als Referenzfenster definiert wurde. Ausgehend von dem Ableitungsmaximum im Referenzfenster, das in der Regel bei 1-3 Prozent der maximal im Analysefenster gemessenen Signaländerung lag, wurde mittels sukzessiver Erhöhung einer Triggerschwelle T der zeitliche Beginn bzw. das Ende der lokalen Aktivierung detektiert. Die Empfindlichkeit der Methode bzgl. niederamplitudiger Elektrogrammausprägungen konnte somit durch Variation der Triggerschwelle T von 1 bis 50 Prozent der maximal detektierten Signaländerung untersucht werden.

Für die Definition von Elektrogrammbeginn (onset) und –ende (offset) resultierten daher folgende Bedingungen:

$$\left\| \left[ SD\left\{A(t_j)_{1 \leq j \leq 5}\right\}_i - 3\left( SD\left\{A(t_j)_{1 \leq j \leq 5}\right\}_{i+1} \right) \right]_{1 \leq i \leq 200} \right\| - (T + Max\|_{1 \leq i \leq 20}) \leq 0 \quad 1.1$$

für den lokalen Elektrogrammbeginn und

$$\left\| \left[ SD\left\{A(t_j)_{1 \leq j \leq 5}\right\}_{i-1} - 3\left( SD\left\{A(t_j)_{1 \leq j \leq 5}\right\}_i \right) \right]_{1 \leq i \leq 200} \right\| - (T + Max\|_{1 \leq i \leq 20}) \leq 0 \quad 1.2$$

für das Elektrogrammende mit

$A(t_j)_{1 \leq j \leq 5}$  : 5 ms breites Analysesegment, das mit einer Schrittweite von einer Millisekunde über das Elektrogramm verschoben wurde, und

$T$  : Triggerschwelle  $T$ , in Abb. 6 getestet für Werte von 1-50 Prozent.

$SD$  : Standard-Abweichung

Aus der exakten Bestimmung von Elektrogrammbeginn und –ende ergab sich für jede epimyokardiale Registrierung die Dauer der lokalen Aktivierung.

## Body Surface potential Mapping (BSPM)

### Das Mapping-System

Das BSPM ist eine elektrokardiographische Methode mit der Potentiale auf der Thoraxoberfläche flächendeckend entsprechend der unipolaren Ableitungen nach Wilson abgeleitet werden (Abb.: 7). Unser System bestand aus 128 Elektroden, von denen 123 elektrische Potentiale des Herzens aufzeichneten, eine Elektrode als Marker Channel diente und die anderen zur Aufzeichnung der Goldberger Ableitungen und von Signalen der Atmung gebraucht wurden. Die Messdaten wurden auf der Festplatte eines PC gespeichert, so dass die Analyse online oder offline erfolgen konnte.

Die Elektroden waren auf 18 vertikalen Streifen mit einem Abstand von jeweils 50 mm befestigt, so dass eine exakte und vergleichbare Anbringung der Elektroden bei allen Patienten gewährleistet war. Die genaue Position der einzelnen Elektroden ist auf der Abbildung 7 zu erkennen. Jede Elektrode (Foxmed, Idstein, Germany) hatte einen Ag/AgCl Sensor von 10 mm Durchmesser, der von ein Epoxy Gehäuse umschlossen war. Alle 123 Elektrogramme wurden gleichzeitig aufgezeichnet und stellten zentral terminale Ableitungen nach Wilson dar. Die EKG-Signale wurden verstärkt und

Bandpass gefiltert (0,16-400Hz). Mittels A/D-Wandlung wurden sie mit einer Sampling Rate von 1 KHz (Mark-6, Biosemi, Amsterdam, The Netherlands) in Stücke von 16-bit konvertiert („least significant bit“ 0,5 $\mu$ V). Ableitungen mit Messartefakten wurden von der weiteren Auswertung mittels Offline-Analyse ausgeschlossen.

Die Signalanalyse der aufgezeichneten Elektrogramme wurde offline durchgeführt. In einer ausgewählten Herzaktion mit gutem Verhältnis zwischen Signal und Geräuschen und ohne Offset Variationen durch die Atmung, wurde Onset und Offset des QRS-Komplexes mit den simultan aufgezeichneten Goldberger Ableitungen aVR, aVL und aVF visuell bestimmt.

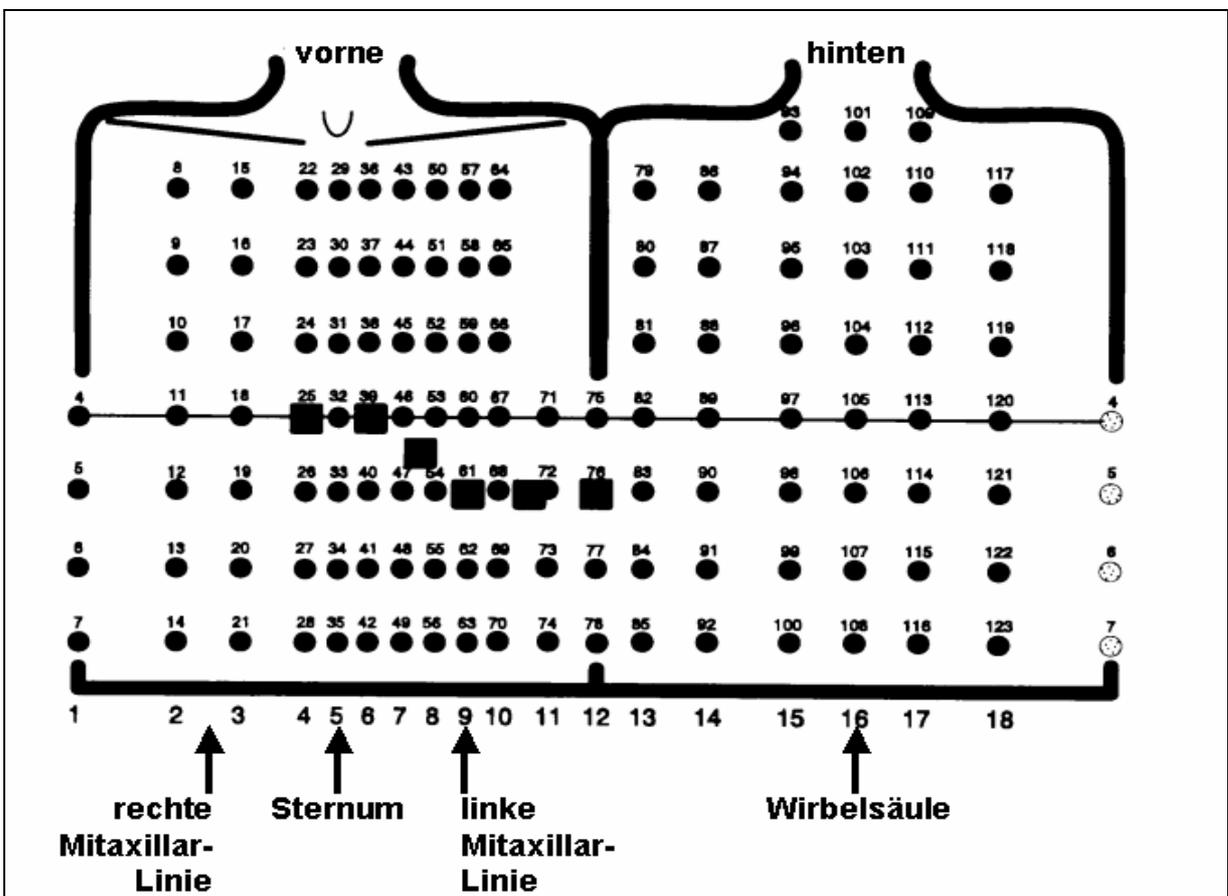


Abb. 7: Positionierung der Elektroden im BSPM

### Amplitudenmessung

Zur Messung der QRS-Amplituden und der QRS-Dauer benutzten wir die oben beschriebene Methoden. Wir bestimmten so die Amplitude zwischen isoelektrischer Linie und der Spitze der R-Zacke (R) [mV], sowie die Amplitude zwischen isoelektrischer Linie und dem minimalen Wert des QRS-Komplexes (Q) [mV]. Dies war die Q-Zacke falls der Wert der Q-Zacke kleiner war als der der S-Zacke, oder die

S-Zacke falls S-Zacke < Q-Zacke. Weiterhin bestimmten wir die Amplitude zwischen R und Q [mV].

### **Zeitbereichsanalysen**

Mithilfe der oben beschriebenen Software konnten auch Zeitbereichsanalysen durchgeführt werden. Wir berechneten die Zeit vom Onset bis zum Erreichen des maximalen Wertes R ( $t_R$ ) und des minimalen Wertes Q ( $t_Q$ ) des QRS-Komplexes.

Nachdem die maximale und minimale Amplitude des QRS-Komplexes, sowie die Zeit zum Erreichen des QRS-Maximums ( $t_R$ ) und des QRS-Minimums ( $t_Q$ ) bekannt waren, konnten wir die Steigung (S) [mV/ms] vom Onset des QRS-Komplexes zum R bzw. zum Q berechnen ( $S_R = R/t_R$  bzw.  $S_Q = Q/t_Q$ ).

### ***Statistische Methoden***

#### **Vergleich von Hibernation-Index und relativer Erholung**

Der klassische Hibernation-Index trifft eine Aussage bezüglich der zu erwartenden postoperativen, globalen, linksventrikulären Erholung durch Kalkulation der Differenz der durch Selvester Score und nuklearkardiologisch respektive lävokardiographisch bestimmten Ejektionsfraktionen.(41;42)

Wir modifizierten diesen Hibernation-Index, indem wir die Differenz der mittels Selvester Score berechneten Ejektionsfraktion mit der echokardiographisch bestimmten Ejektionsfraktion bestimmten.

Um diesen modifizierten Hibernation-Index an unserem Patientenkollektiv zu prüfen, verglichen wir unseren Hibernation-Index mit der echokardiographisch bestimmten linksventrikulären Erholung. Den Zusammenhang von Hibernation-Index und linksventrikulärer Erholung berechneten wir mit Hilfe der linearen Regression.

#### **Stromgebietsbezogener Vergleich von BSPM und epikardialem Mapping**

Die Beziehung der Amplituden-, Steigungs- und Zeitmesswerte im BSPM zu denen des epikardialen Elektrogramms untersuchten wir mit Hilfe der linearen Regression. Diese Analyse erfolgte getrennt für die einzelnen Versorgungsgebiete der Koronararterien.

Die dichotome Variable Vitalität im Versorgungsgebiet der Koronararterien wurde mit dem Modell der logistischen Regression mit Amplituden-, Steigungs- und Zeitmesswerten der BSPM-Elektrogramme in Bezug gesetzt. Das logistische Modell

dient insbesondere der Bestimmung von Schwellenwerten zur Vorhersage der Vitalität. Ein signifikanter Zusammenhang wurde bei einem  $P < 0,05$  angenommen.

Die Berechnung der Sensibilität und Spezifität erfolgte mit Hilfe von ROC Analysen.

Den Zusammenhang zwischen QRS-Parametern des BSPM und der Wahrscheinlichkeit, eine Narbe, das heißt ein avitales Areal von mindestens fünf Segmenten Größe, in dem Stromgebiet einer der drei großen Koronararterien vorherzusagen, untersuchten wir mit dem Model der logistischen Regression. Weiterhin kalkultierten wir Cut-Off-Werte bei deren Überschreiten die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Narbe im Stromgebiet einer der drei Koronararterien (RIVA, RCX und RCA) 90% überstieg.

Um zwischen chronisch ischämischem, vitalem Myokard und narbigem, avitalem Myokard differenzieren zu können, wurden bei der Berechnung der Wahrscheinlichkeit in dem Stromgebiet einer bestimmten Koronararterie eine Narbe von mindesten fünf Segmenten Größe vorherzusagen nur jene Patienten eingeschlossen, welche auf die das Stromgebiet versorgende Koronararterie einen Bypass erhalten hatten.

## Ergebnisse

### *Patientenkollektiv*

24 Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK), regionaler linksventrikulärer Dysfunktion und klinischer Indikation zur koronarchirurgischen Operation wurden in die Studie eingeschlossen. 23 Patienten erhielten einen Bypass auf den RIVA (sämtlich arterielle Grafts), 17 Patienten erhielten einen RCX- und 21 Patienten einen RCA-Bypass (jeweils venöse Grafts). 17 Patienten (70%) hatten vor Einschluss in die Studie bereits einen Myokardinfarkt erlitten, bei jeweils einem dieser Patienten lagen zwei, drei, bzw. vier vorangegangene Infarkte vor. Unter den ersten Infarkten waren 9 anteriore, zwei inferolaterale und sechs inferiore zu verzeichnen. 7 Patienten (28%) hatten zuvor keinen Herzinfarkt erlitten.

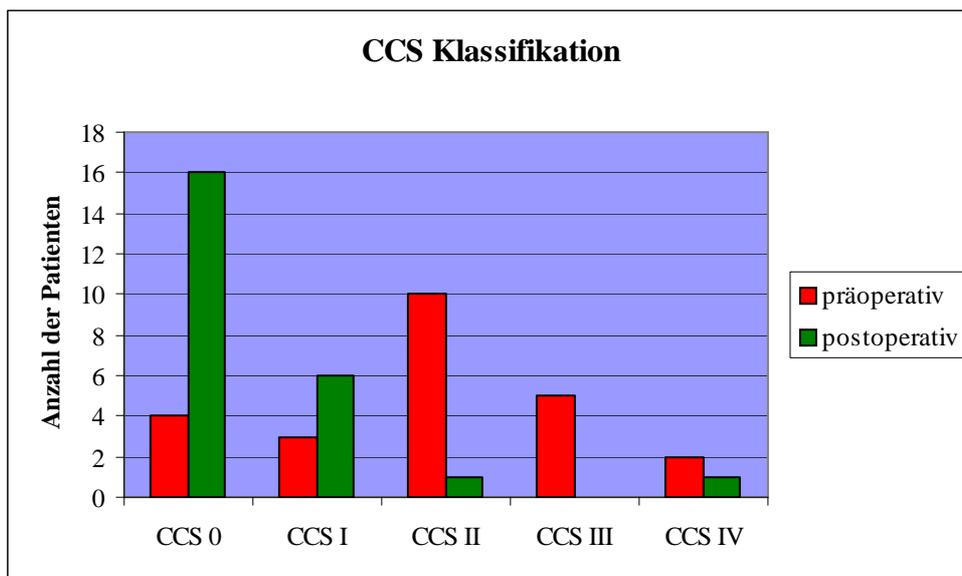
Das Durchschnittsalter der Patienten (22 Männer und 2 Frauen) mit Indikation zur koronarchirurgischen Revaskularisation betrug  $62,5 \pm 7,5$  Jahre. Der jüngste Patient war 47 Jahre, der älteste Patient 76 Jahre alt. Im Schnitt hatten die Patienten einen Body Mass Index von  $26,3 \pm 2,2$  kg/m<sup>2</sup>. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug im Mittel  $44,7 \pm 12,1\%$ .

Zwei Patienten erschienen nicht zur Nachuntersuchung. Deshalb liegen hier keine postoperative Echokardiographie und kein postoperatives Elektrokardiogramm vor. Das Befinden der Patienten wurde telefonisch erfragt und so CCS- und NYHA-Klassifizierungen vorgenommen. Ein Patient entwickelte postoperativ einen Linksschenkelblock, so dass kein postoperativer Selvester Score berechnet werden konnte.

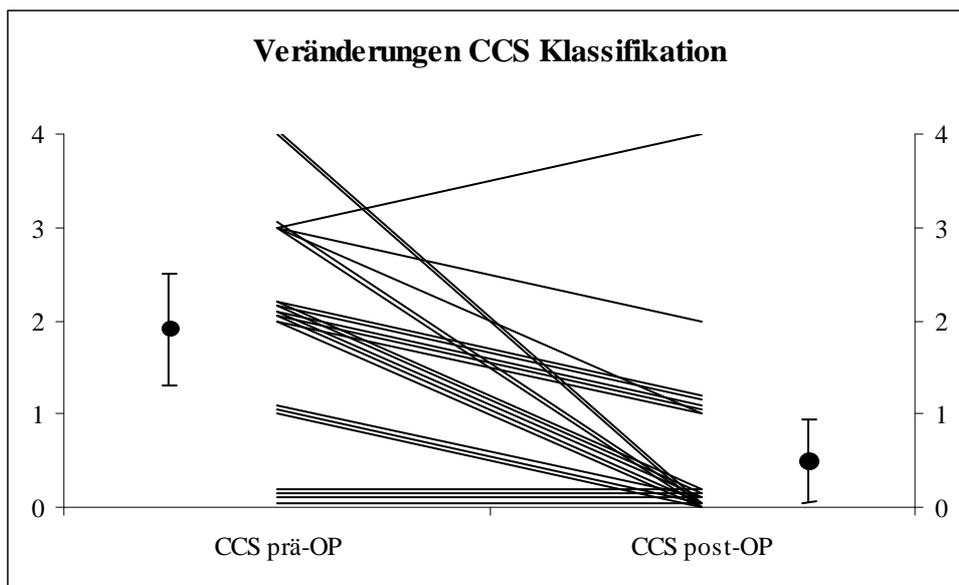
Die klinischen Beschwerden wurden entsprechend den Empfehlungen der Canadian Cardiovascular Society (CCS-Klassifizierung der belastungsinduzierten Angina) bzw. der New York Heart Association (NYHA-Klassifizierung der Herzinsuffizienz) beschrieben.

Präoperativ zeigten die Patienten eine deutliche belastungsinduzierte Angina pectoris. 2 Patienten zeigten bereits unter Ruhe Beschwerden (CCS IV), 5 bei leichter (CCS III), 10 bei mittlerer (CCS II) und 3 bei schwerer körperlicher Belastung (CCS I); nur 4 Patienten zeigten keine Angina-Symptomatik, hatten jedoch andere Zeichen der myokardialen Ischämie. Die durchschnittliche Zeit der Angina pectoris Symptomatik

vor Bypass-Operation betrug  $18 \pm 18$  Monate. Im postoperativen Verlauf konnte nach ca. 6 Monaten ein deutlicher Rückgang der Angina pectoris Beschwerden verzeichnet werden. 16 Patienten waren beschwerdefrei und bei 6 Patienten zeigten sich die Beschwerden erst unter starker Belastung (CCS I). Jeweils ein Patienten wies postoperativ Angina pectoris bei mittlerer Belastung (CCS II) bzw. in Ruhe (CCS IV) auf.

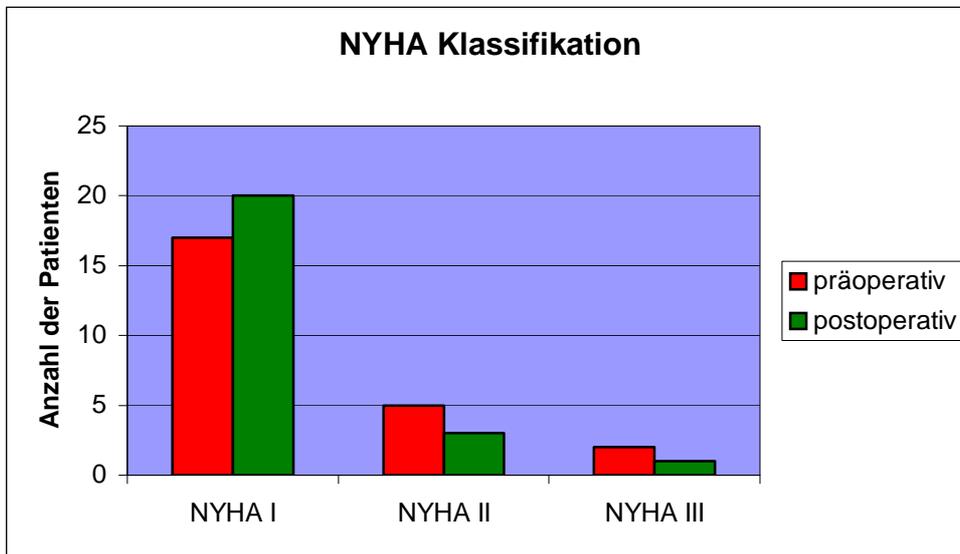


**Abb. 8:** CCS-Klassifikation präoperativ und mindestens drei Monate nach Bypass-OP

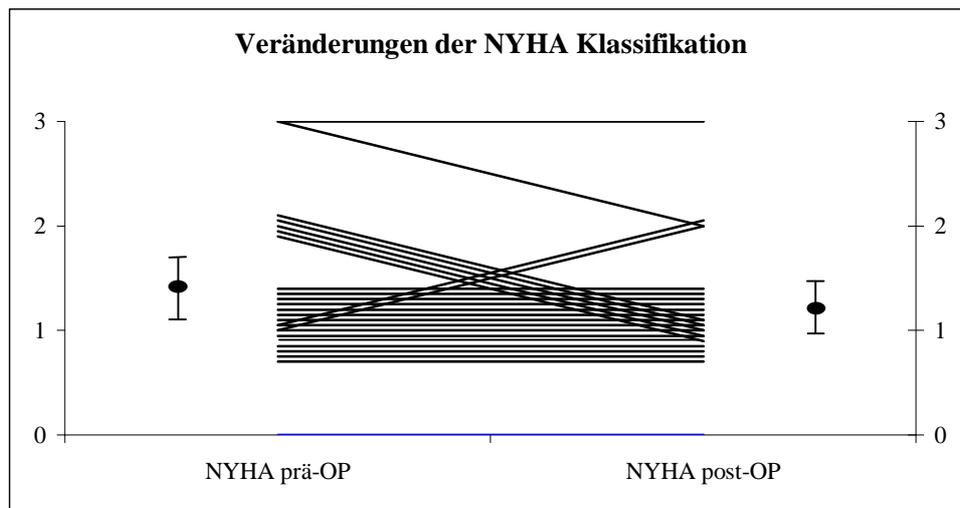


**Abb. 9:**Veränderungen der CCS Klassifikation bei den einzelnen Patienten

Für die NYHA-Klassifizierung der Herzinsuffizienz wurde ebenfalls ein postoperativer Rückgang der Dyspnoe-Symptomatik gegenüber dem präoperativen Status festgestellt. Präoperativ empfanden 2 Patienten bereits bei leichter körperlicher Belastung Luftnot (NYHA III), 5 Patienten bei schwerer körperlicher Belastung (NYHA II), 17 Patienten hatten keine Atembeschwerden (NYHA I). Die durchschnittliche Zeit der vorangegangenen Dyspnoe-Symptomatik betrug  $17 \pm 41$  Monate. Eine deutliche Verbesserung stellte sich 3-6 Monate nach der Bypass-Operation heraus: 20 Patienten zeigten keine Beschwerden (NYHA I) und bei 3 Patienten traten die Atembeschwerden nach schwerer Belastung auf (NYHA II); ein Patient berichtete von Dyspnoe-Symptomatik unter leichter Belastung (NYHA III).



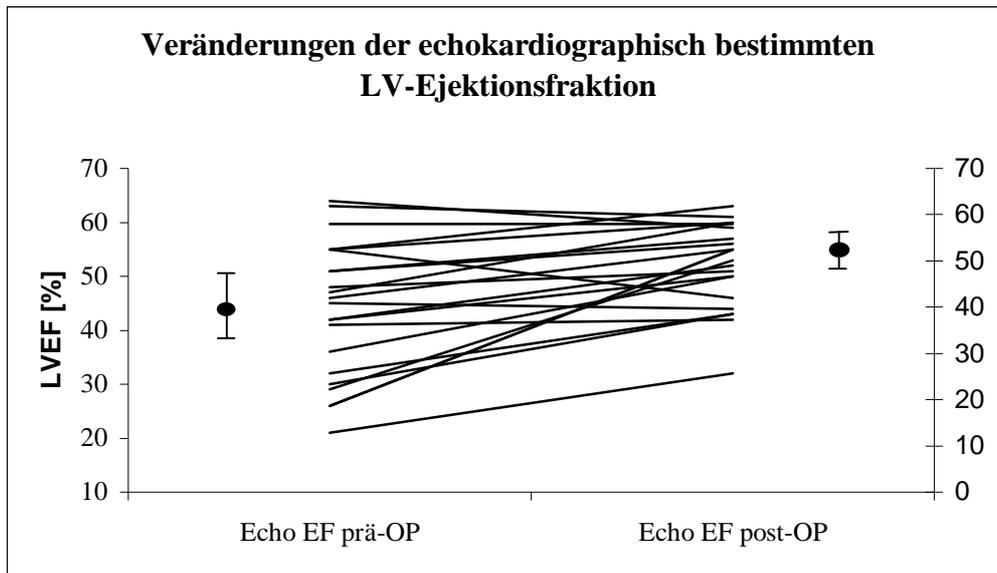
**Abb. 10:** NYHA-Klassifikation präoperativ und mindestens drei Monate nach Bypass-OP



**Abb. 11:** Veränderungen der NYHA Klassifikation der einzelnen Patienten

### ***Echokardiographie***

In unserem Patientenkollektiv lag die durchschnittliche präoperative Ejektionsfraktion bei  $44,7 \pm 12,1\%$ . Bei der postoperativen Nachuntersuchung zeigte sich eine durchschnittliche Verbesserung der Ejektionsfraktion um 7,3% auf  $52 \pm 7,6\%$ . Präoperativ lag die geringste Ejektionsfraktion bei 21%, postoperativ bei 32%. Die höchste Ejektionsfraktion wurde präoperativ mit 64%, postoperativ mit 63% gemessen. Die größte Verbesserung zeigten zwei Patienten, deren Ejektionsfraktionen um 29% zunahmen. Bei einem Patienten nahm die Ejektionsfraktion um 9% ab.



**Abb. 12:** Veränderungen der echokardiographisch bestimmten LV-Ejektionsfraktion

### ***Selvester Score***

Vor der Bypass-Operation lag der durchschnittliche Selvester Score bei  $3,5 \pm 2,9$ , postoperativ bei  $3,9 \pm 2,9$ . Das entspricht einer durchschnittlichen Ejektionsfraktion von  $49,4 \pm 8,6\%$ , bzw.  $48,3 \pm 8,6\%$ . Auch wenn nicht der Selvester Score eines jeden Patienten gleich blieb, so verbesserte bzw. verschlechterte sich der Selvester Score der Mehrzahl der Patienten nur um maximal einen Punkt. Bei einem Patienten war eine Zunahme des Score von 3 Punkten zu verzeichnen, bei einem anderen verminderte sich der Selvester Score um 4 Punkte.

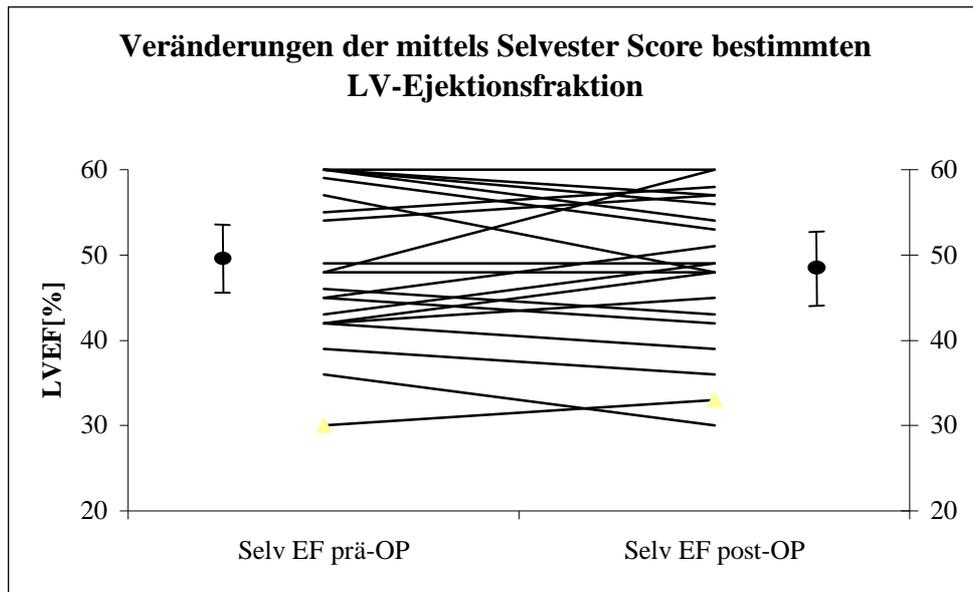


Abb. 13: Veränderungen der mittels Selvester Score bestimmten LV-Ejektionsfraktionen

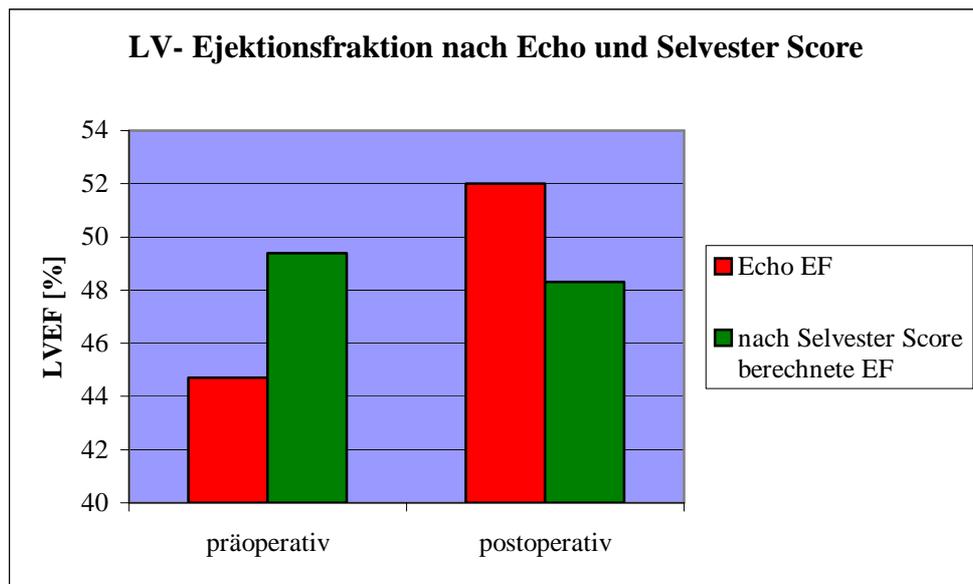
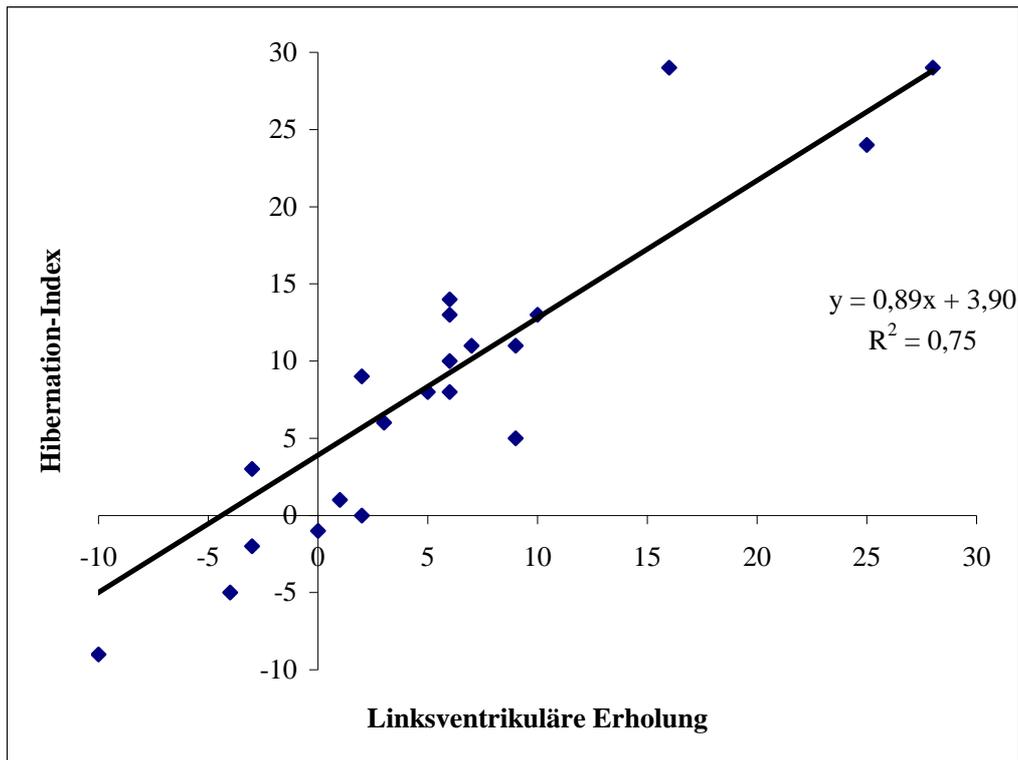


Abb.14: Prä- und Postoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktionen nach Echo und Selvester Score

### ***Korrelation von Hibernation-Index und linksventrikulärer Erholung***

Der von uns modifizierte Hibernation-Index und die linksventrikuläre Erholung korrelierten auf hohem Niveau ( $R^2 = 0,75$ ). Je höher der Hibernation-Index war, desto deutlicher zeigte sich eine Verbesserung der echokardiographisch bestimmten linksventrikulären Ejektionsfraktion im Anschluss an die Bypass-Operation.



**Abb. 15:** Korrelation von Hibernation-Index (Differenz der mittels Selvester Score und echokardiographisch ermittelten präoperativen LVEF) und der linksventrikulären Erholung (Zunahme der echokardiographisch bestimmten linksventrikulären Ejektionsfraktion)

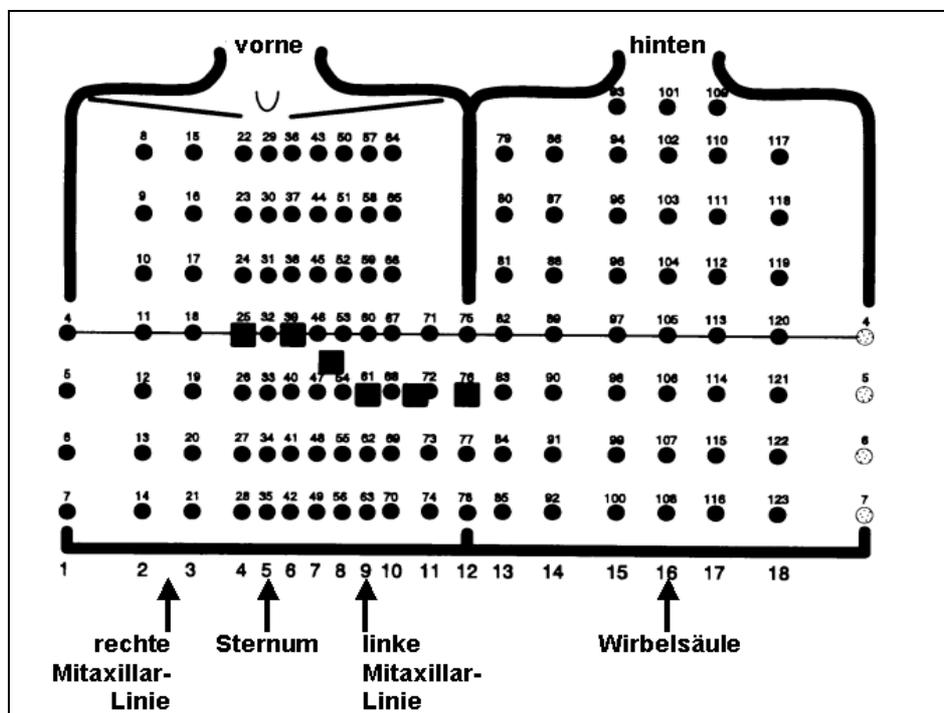
Auf der folgenden Seite sind die Originaldaten des Patientenkollektives in Tabelle 1 zusammengefasst. Für jeden Patienten sind Geschlecht, Alter, CCS- und NYHA-Klassifikation vor und nach der Bypass-Operation, prä- und post-operative echokardiographisch ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, sowie mittels Selvester Score berechnete linksventrikuläre EF und die dazugehörigen Selvester Scores aufgeführt. Des weiteren sind Hibernation-Index und linksventrikuläre Erholung eines jeden Patienten dargestellt.

Patienten	Geschlecht	Alter	CCS prä-OP	CCS post-OP	NYHA prä-OP	NYHA post-OP	Echo EF prä-OP	Echo EF post-OP	Selvester EF prä-OP	Selvester EF post-OP	Selvester Score prä-OP	Selvester Score post-OP	Hibernation-Index	Linksventrikuläre Erholung
1	M	60	3	2	1	2	32	43	39	36	7	8	7	11
2	M	58	3	0	1	1	63	61	60	54	0	2	-3	-2
3	M	74	0	0	1	1	48	51	45	51	5	3	-3	3
4	M	60	2	0	2	1	26	55	54	LSB	2	LSB	28	29
5	W	76	3	4	3	2	26	55	42	48	6	4	16	29
6	M	72	2	1	1	1	29	53	54	57	2	1	25	24
7	M	62	4	0	1	1	42	50	48	48	4	4	6	8
8	M	64	2	0	1	1	55	63	60	60	0	0	5	8
9	M	71	1	0	2	1	58	n. b.	60	n. b.	0	n. b.	2	n. b.
10	M	61	0	0	2	1	51	56	60	54	0	2	9	5
11	M	67	1	0	1	1	46	55	48	48	4	4	2	9
12	M	64	2	0	1	1	21	32	30	33	10	9	9	11
13	M	61	2	0	1	1	55	46	45	42	5	6	-10	-9
14	M	65	0	0	2	1	42	52	48	60	4	0	6	10
15	M	64	0	0	2	1	41	42	42	39	6	7	1	1
16	M	65	3	0	1	1	47	60	57	48	1	4	10	13
17	M	52	2	0	1	1	55	60	42	48	6	4	-13	5
18	M	53	4	0	3	3	36	50	42	45	6	5	6	14
19	M	47	2	1	1	1	64	59	60	57	0	1	-4	-5
20	M	57	1	0	1	1	30	43	36	30	8	10	6	13
21	W	50	2	1	1	2	51	57	54	57	2	1	3	6
22	M	63	2	1	1	1	52	n. b.	54	n. b.	2	n. b.	2	n. b.
23	M	60	2	1	1	1	58	58	60	57	0	1	2	0
24	M	73	3	1	1	1	45	44	45	42	5	6	0	-1
Mittelwert		62,5	1,9	0,5	1,4	1,2	44,7	52,0	49,4	48,3	3,5	3,9	4,7	8,3
Standardabweichung		7,4	1,2	0,9	0,6	0,5	12,1	7,6	8,6	8,6	2,9	2,9	9,0	9,6

**Tabelle 1:** Originaldaten des Patientenkollektivs

### ***Stromgebietsbezogene Korrelationen von QRS-Parametern der Körperoberfläche (BSPM) mit der Herzoberfläche (epikardiales Mapping)***

BSPM-Parameter waren häufig gleichzeitig mit Parametern des epikardialen Mappings aus verschiedenen Stromgebieten korreliert. Im folgenden wird nur über die Kanäle im BSPM berichtet, die selektiv signifikante Korrelationen mit Ableitungen des epikardialen Mappings aus avitalen Arealen eines Stromgebietes aufwiesen. Selektive und signifikante Korrelationen mit epikardialen Elektrogrammen aus vitalen oder dyskinetischen Arealen fanden sich nicht.



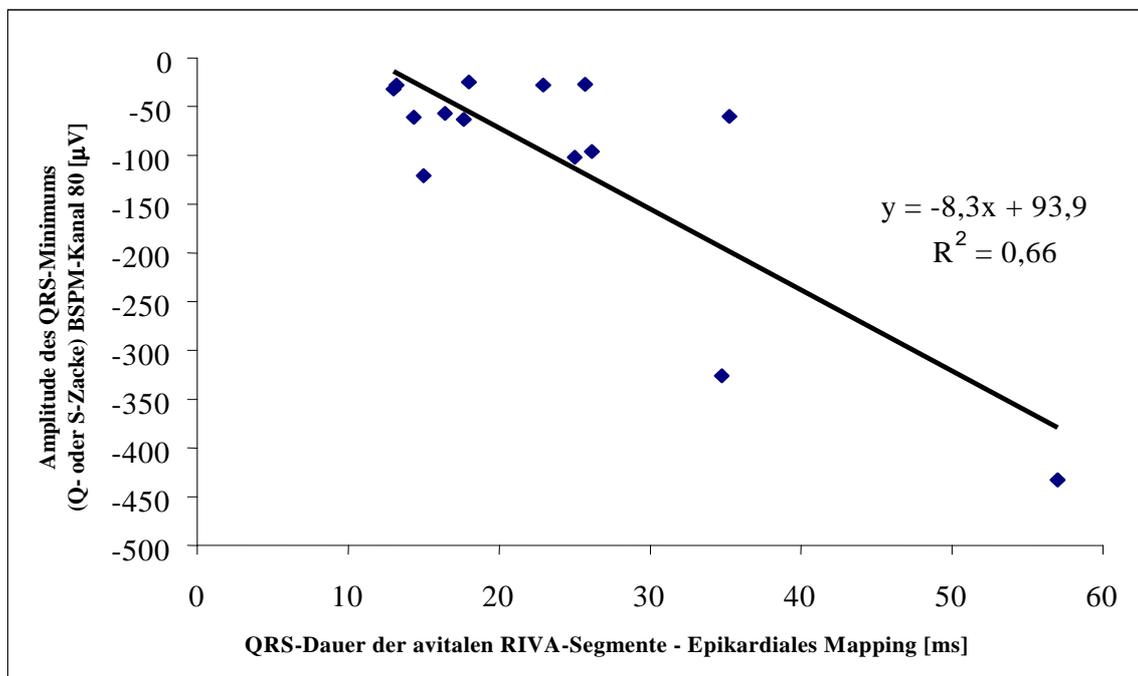
**Abb.16:** Verteilung der BSPM-Ableitungen, die selektiv und signifikant mit Parametern des epikardialen Mappings der einzelnen koronaren Stromgebiete RIVA (rot), RCX (blau) und RCA (grün) korrelierten.

### RIVA-Stromgebiet

Für das Versorgungsgebiet des RIVA fanden sich selektive Ableitungen am Rücken in den BSPM-Kanälen 79, 80, 86 und 87 (siehe Abb. 16). In diesen BSPM-Kanälen zeigte der absolute Wert des Minimums des BSPM-QRS-Komplexes (Q) eine signifikante Korrelation mit der Dauer der QRS-Komplexe in den avitalen Bereichen des RIVA-Stromgebietes im epikardialen Mapping. Je tiefer das Q in diesen BSPM-Ableitungen reichte, um so länger dauerte die epikardial gemessene Erregungsausbreitung (Dauer des QRS-Komplexes) in den avitalen Arealen des RIVA-Sromgebietes.

Die Korrelation dieser Parameter war für Kanal 79 mit einem  $R^2 = 0,62$  signifikant. Für Kanal 80 ergab sich ein  $R^2$  von 0,66, für die Kanäle 86 und 87 jeweils ein  $R^2$  von 0,46 bzw. 0,52. Für alle diese Korrelationen betrug die statistische Signifikanz P weniger als 0,004.

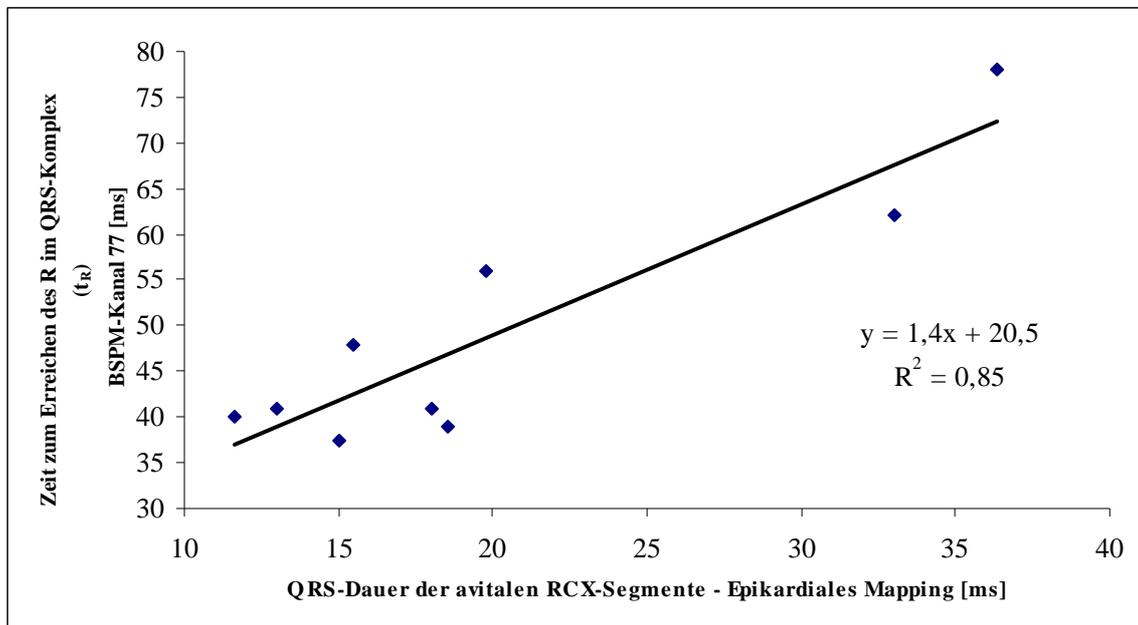
Es bestanden keine statistisch signifikante Korrelationen der QRS-Parameter der BSPM-Kanäle 79, 80, 86 und 87 mit QRS-Parametern des epikardialen Mappings aus vitalen, avitalen und dyskinetischen Bereichen anderer Stromgebiete. Für vitale und dyskinetische Areale des RIVA-Sromgebietes fanden sich ebenfalls keine statistisch signifikanten und selektiven Korrelationen.



**Abb. 17:** Regressiongerade der Amplitude der minimalen negativen Amplitude des QRS-Komplexes (Q- oder S-Zacke) [mV] des BSPM-Kanals 80 im Vergleich zur Dauer der epikardialen QRS-Komplexe der avitalen RIVA-Segmente [ms]

### RCX-Stromgebiet

Für das Stromgebiet des RCX ergaben sich in den BSPM-Ableitungen der linken Thoraxwand signifikante und selektive Korrelationen zwischen der Zeit vom Beginn des BSPM-QRS-Komplexes bis zum Erreichen des R ( $t_R$ ) mit der Dauer der epikardial gemessenen QRS-Komplexe in den Segmenten des RCX-Stromgebietes, die keine Erholung zeigten. Diese Korrelation galt für die Kanäle 77, 84 und 91. Je kürzer  $t_R$  in diesen Ableitungen, um so kürzer war die Dauer der epikardial gemessenen QRS-Komplexe in den avitalen Arealen des RCX-Stromgebietes. Bei einer Signifikanz von jeweils  $P < 0,003$  betrug für den Kanal 77 das  $R^2$  0,85, für den Kanal 84 galt  $R^2 = 0,78$  und für Kanal 91 ergab sich ein  $R^2$  von 0,80.

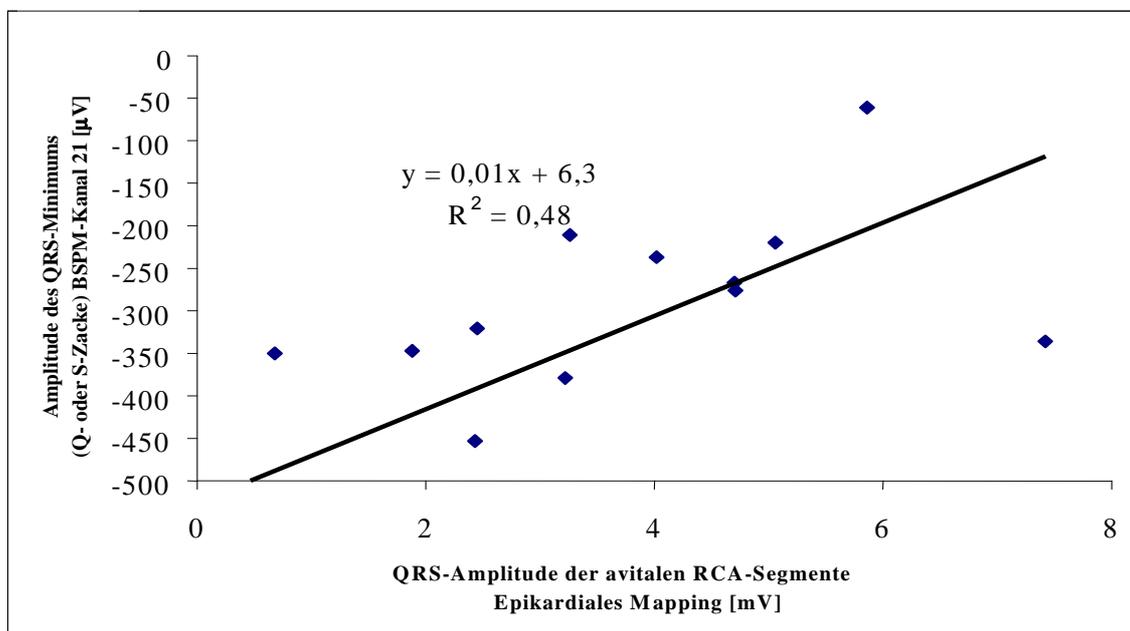


**Abb. 18:** Regressionsgerade der BSPM-QR-Zeit von Kanal 77 [ms] im Vergleich zur Dauer der epikardialen QRS-Komplexe der avitalen RCX-Segmente [ms]

### RCA-Stromgebiet

Auch für das Stromgebiet der RCA gab es Ableitungen, in denen es nicht nur signifikante Korrelationen gab, sondern in denen die Korrelationen selektiv nur eine Aussage zu diesem Stromgebiet zuließen. So konnte auf der rechten Brust eine Gegend ausgemacht werden, in der die Höhe des negativen Ausschlages des QRS-Komplexes (Q) mit der Höhe der Amplitude des epikardialen QRS-Komplexes in den avitalen Bereichen des RCA-Stromgebietes korrelierte. Je tiefer der QRS-Komplex in den Ableitungen 21, 27 und 28 reichte, um so kleiner war die Amplitude im epikardialen

Elektrogramm der narbigen Areale. Die  $R^2$  dieser Korrelationen lagen bei 0,48 (Kanal 21), 0,39 (Kanal 27) und 0,44 (Kanal 28) bei einer Signifikanz von P deutlich unter 0,02.



**Abb. 19:** Regressionsgerade der minimalen des QRS-Komplexes (Q- oder S-Zacke) [µV] des BSPM-Kanals 21 im Vergleich zur Amplitude der epikardialen QRS-Komplexe der avitalen RCA-Segmente [mV]

### Vergleich der unterschiedlichen QRS-Parameter

In den BSPM-Kanälen 79, 80, 86 und 87 bestanden hochsignifikante Korrelationen der Q-Amplitude (Q) mit der epikardial gemessenen Dauer der QRS-Komplexe, nicht jedoch mit der QRS-Amplitude der avitalen Segmente im Versorgungsgebiet des RIVA. Auch die Zeit zum Erreichen der R-Zacke ( $t_R$ ) dieser BSPM-Kanäle wies keine signifikanten Korrelationen mit der QRS-Dauer oder der QRS-Amplitude der epikardialen Elektrogramme aus dem RIVA-Stromgebiet auf.

Kanal		BSPM Q-Amplitude vs QRS-Dauer	BSPM Q-Amplitude vs QRS-Amplitude	BSPM $t_R$ vs QRS-Dauer	BSPM $t_R$ vs QRS-Amplitude
79	R	<b>-0,788</b>	0,079	0,215	-0,046
	P	<b>0,001</b>	0,788	0,48	0,877
80	R	<b>-0,817</b>	0,232	0,342	-0,117
	P	<b>0,00004</b>	0,426	0,232	0,691
86	R	<b>-0,676</b>	-0,112	0,119	0,078
	P	<b>0,008</b>	0,704	0,684	0,79
87	R	<b>-0,724</b>	-0,045	0,114	0,055
	P	<b>0,003</b>	0,88	0,699	0,851

**Tabelle 2:** Stromgebietsspezifische Korrelationen für das RIVA-Stromgebiet

Für die avitalen Segmente des RCX-Stromgebietes zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen der Dauer der epikardialen QRS-Komplexe und der zum Erreichen der R-Zacke nötigen Zeit ( $t_R$ ) in den BSPM-Kanälen 77, 84 und 91. Zwischen  $t_R$  im BSPM und der epikardialen QRS-Amplitude gab es genauso wie zwischen der Q-Amplitude im BSPM und der epikardialen QRS-Amplitude keine signifikanten Korrelationen. Im Vergleich der BSPM-Q-Amplitude dieser Kanäle und der Dauer der epikardialen QRS-Komplexe zeigte sich allein für Kanal 91 eine signifikante Korrelation.

Kanal		BSPM Q-Amplitude vs QRS Dauer	BSPM Q-Amplitude vs QRS Amplitude	BSPM $t_R$ vs QRS-Dauer	BSPM $t_R$ vs QRS-Amplitude
77	R	-0,478	0,335	<b>0,908</b>	-0,025
	P	0,162	0,313	<b>0,0026</b>	0,942
84	R	-0,554	0,312	<b>0,873</b>	-0,079
	P	0,097	0,35	<b>0,001</b>	0,818
91	R	<b>-0,673</b>	0,34	<b>0,887</b>	0,091
	P	<b>0,033</b>	0,306	<b>0,001</b>	0,79

**Tabelle 3:** Stromgebietsspezifische Korrelationen für das RCX-Stromgebiet

Für das Stromgebiet der rechten Koronararterie korrelierte die epikardiale QRS-Amplitude der avitalen Segmente mit der Q-Amplitude (Q) in den BSPM-Kanälen 21, 27 und 28 auf einem hohen Signifikanzniveau. Korrelationen der epikardial gemessenen QRS-Dauer und der BSPM-Q-Amplitude zeigten keine Signifikanz. Signifikante Korrelationen der epikardialen  $t_R$  und der BSPM-QRS-Amplitude oder BSPM-QRS-Dauer ergaben sich hier nicht.

Kanal		BSPM Q-Amplitude vs QRS Dauer	BSPM Q-Amplitude vs QRS Amplitude	BSPM $t_R$ vs QRS-Dauer	BSPM $t_R$ vs QRS-Amplitude
21	R	0,121	<b>0,692</b>	0,001	-0,162
	P	0,693	<b>0,006</b>	0,997	0,581
27	R	0,283	<b>0,624</b>	0,096	-0,253
	P	0,349	<b>0,017</b>	0,755	0,383
28	R	0,389	<b>0,662</b>	0,28	0,121
	P	0,189	<b>0,01</b>	0,405	0,679

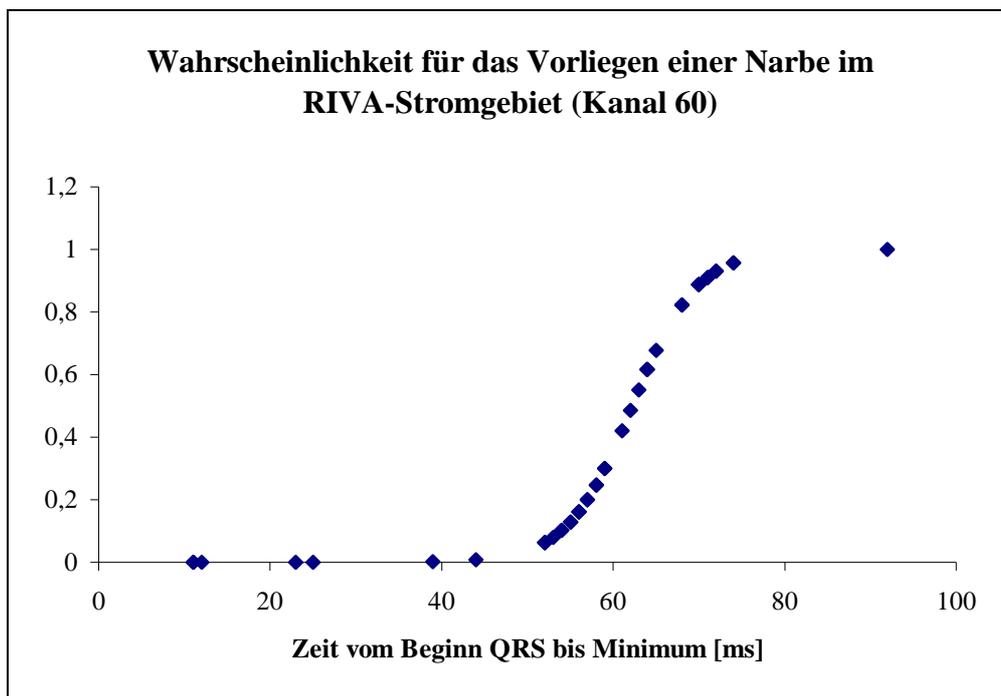
**Tabelle 4:** Stromgebietsspezifische Korrelationen für das RCA-Stromgebiet



### RIVA-Stromgebiet

Für das Stromgebiet der RIVA zeigte der Kanal 60 die signifikantesten und selektivsten Korrelationen zwischen der Zeit vom Onset bis zum Erreichen des Minimums des BSPM-QRS-Komplexes ( $t_Q$ ) und der Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins eines avitalen Bereiches im Gebiet der RIVA von fünf Segmenten oder mehr ( $P < 0,01$ ). Die Sensitivität von  $t_Q$  zur Detektion von avitalen Arealen, deren Funktion sich auch nach einer Bypass-Operation nicht erholten, betrug 83,3%, bei einer Spezifität von 92,3%.

Bei einer Zeit zum Erreichen des Minimums des QRS-Komplexes von 71 ms und mehr bestand eine Wahrscheinlichkeit von mehr als 90%, dass im Stromgebiet der RIVA ein avitales, narbiges Areal von mindestens fünf Segmenten Größe existierte. In Abbildung 21 ist die Kurvenanpassung dargestellt, die das Model der logistischen Regression ergab. Die Abbildungen 22 und 23 zeigen ähnliche Kurven für die Stromgebiete des RCX und der RCA.



**Abb. 21:** Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Narbe im RIVA-Stromgebiet für Kanal 60 im BSPM

### RCX-Stromgebiet

Signifikante und selektive Korrelationen für das Stromgebiet der RCX zeigten die BSPM-Kanäle 79, 80, 81 und 93, wobei die Zeit vom Onset des QRS-Komplexes bis zum Erreichen von R ( $t_R$ ) mit dem Vorhandensein von mindestens fünf avitalen Segmenten im Stromgebiet in Beziehung stand ( $P = 0,00002$ ). Je größer  $t_R$  in den oben genannten Ableitungen war, um so höher war die Wahrscheinlichkeit, ein avitales Gebiet von entsprechender Größe im Stromgebiet des RCX vorzufinden.

Die Vorhersage einer Narbe im RCX-Stromgebiet gelang mit einer Sensitivität von 80,4% und einer Spezifität von 87,5%.

Um mit einer Wahrscheinlichkeit von über 90% Narben im Stromgebiet der RCX voraussagen zu können, bedurfte es in den Kanälen 79, 80, 81 und 93 einer Zeit zum Erreichen des R von mindesten 52 ms.

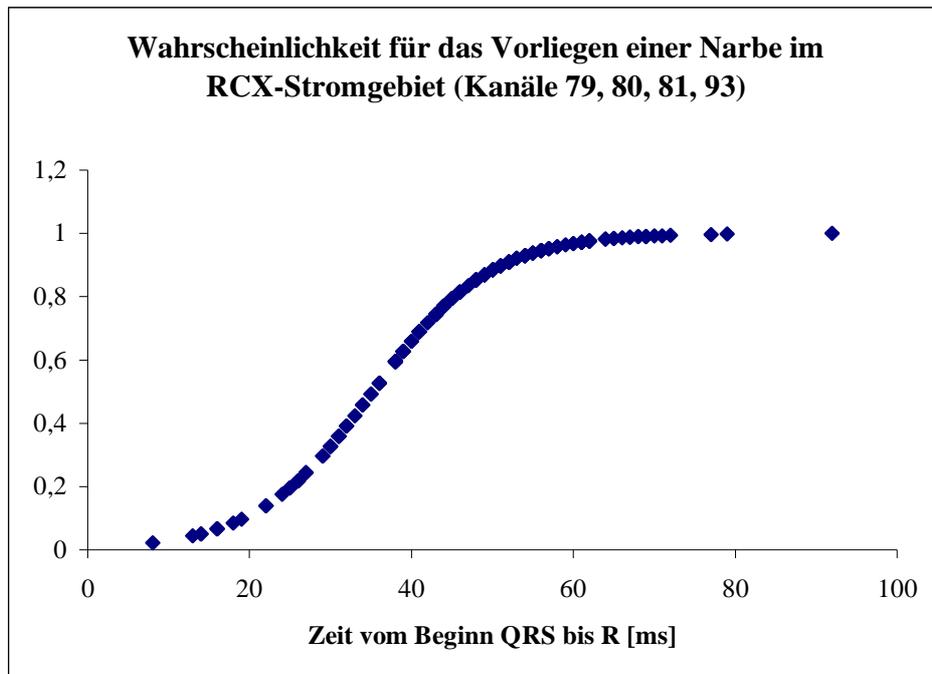


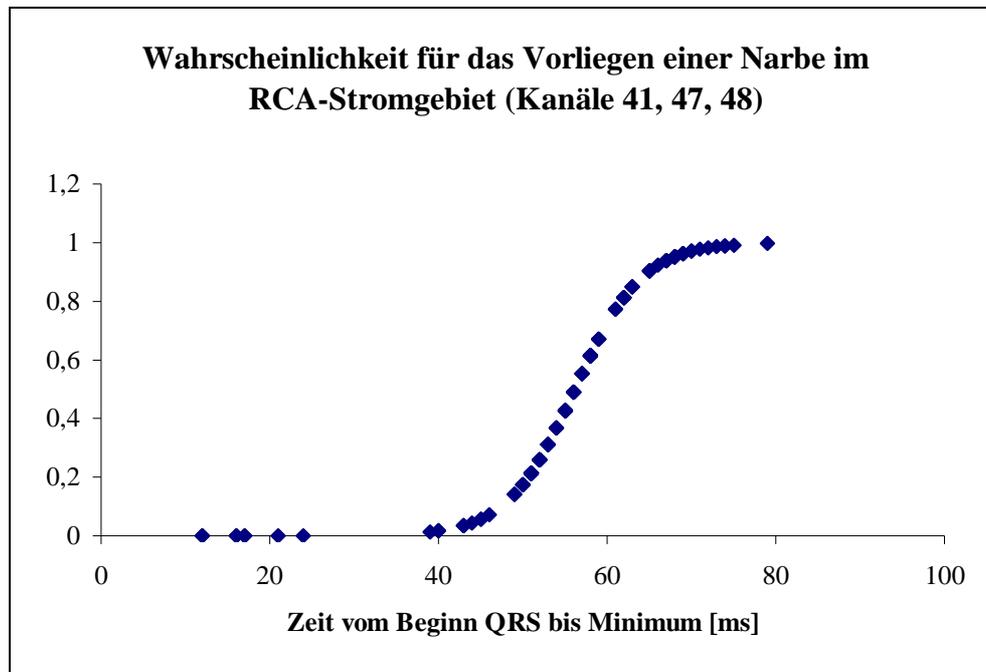
Abb. 22: Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Narbe im RCX-Stromgebiet in den BSPM-Kanälen 79, 80, 81 und 93

### RCA-Stromgebiet

Zur Detektion avitaler Bereiche im Stromgebiet der RCA erwiesen sich die Kanäle 41, 47 und 48 als signifikant ( $P = 0,0000001$ ) und möglichst selektiv. Je länger die Zeit vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Erreichen des Minimums ( $t_Q$ ) dauerte, um so wahrscheinlicher war das Vorhandensein einer Narbe, das heißt eines avitalen Bereiches von mindestens fünf Segmenten Größe im Stromgebiet der RCA.

Die Sensitivität dieser Ableitungen zur Detektion von Narben im Stromgebiet betrug 90,9% bei einer Spezifität von 73,3%.

Bei einer Zeit vom QRS-Onset bis zum Erreichen des Minimums ( $t_Q$ ) von 65 ms oder mehr in den oben genannten Ableitungen lag die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins einer Narbe bei über 90%.



**Abb. 23:** Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Narbe im RCA-Stromgebiet in den BSPM-Kanälen 41, 47 und 48

### **Selektivität der Voraussage von Narben in den Stromgebieten der einzelnen Koronararterien**

Vor allem für die Stromgebiete des RIVA und der RCA kam es zu Überlappungen. So zeigten auch die BSPM-Ableitungen 40, 46, 53 und 54 gute Korrelationen zwischen  $t_Q$  und der Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins einer Narbe im Stromgebiet des RIVA. Die selben Kanäle wiesen aber gleichzeitig signifikante Korrelationen zwischen  $t_Q$  und der Wahrscheinlichkeit einer Narbe im Versorgungsgebiet der RCA auf.

Kanal 60 bot die besten und am ehesten selektiven Korrelationen zur Detektion von Narben im RIVA-Stromgebiet. Die Kanäle 41, 47 und 48 zeigten bei adäquater Selektivität sehr hohe Signifikanzen bei der Voraussage von Narben im Stromgebiet der RCA. Für das Stromgebiet der RCX fanden sich in den BSPM-Kanälen 79, 80, 81 und 93 selektive Parameter zur Detektion von Narben.

Koronararterie		60(RIVA)		79, 80,81,83 (RCX)		41,47,48 (RCA)	
		t <sub>Q</sub>	t <sub>R</sub>	t <sub>Q</sub>	t <sub>R</sub>	t <sub>Q</sub>	t <sub>R</sub>
RIVA	Sensitivität	<b>83,3</b>	66,7	50	66,7	83,3	72,2
	Spezifität	<b>92,3</b>	76,9	33,7	75,4	85,6	33,2
	Mittelwert	<b>0,9</b>	0,6	0,4	0,7	0,9	0,4
	Standardfehler	<b>0,1</b>	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
	p	<b>0,01</b>	0,57	0,11	0,02	0,01	0,37
RCX	Sensitivität	78,6	71,4	39,3	<b>80,4</b>	81	42,9
	Spezifität	50	50	50	<b>87,5</b>	66,7	41,7
	Mittelwert	0,7	0,6	0,3	<b>0,9</b>	0,8	0,4
	Standardfehler	0,1	0,2	0,1	<b>0,1</b>	0,1	0,1
	p	0,18	0,71	0,03	<b>0,00002</b>	0,02	0,31
RCA	Sensitivität	81,8	72,7	45,5	70,5	<b>90,9</b>	63,6
	Spezifität	70	60	55	55	<b>73,3</b>	60
	Mittelwert	0,9	0,7	0,5	0,6	<b>0,9</b>	0,7
	Standardfehler	0,1	0,1	0,1	0,1	<b>0,04</b>	0,1
	p	0,003	0,11	0,75	0,12	<b>0,0000001</b>	0,01

**Tabelle 5:** Selektivität der Voraussage von Narben

## **Diskussion**

### ***Zusammenfassung der Ergebnisse***

In dieser Studie gelang es, den mit dem von uns modifizierten Hibernation-Index die linksventrikuläre Erholung vorherzusagen.

Für avitale Myokardareale konnten stromgebietspezifische Korrelationen von epikardialen QRS-Parametern mit Parametern der QRS-Komplexe der BSPM-Kanäle 77, 79, 80, 84, 86, 87 und 91 nachgewiesen werden.

Die Voraussage von myokardialen Narben in den einzelnen Stromgebieten der Koronararterien gelang mit hoher Selektivität bei Veränderungen der QRS-Komplexe der BSPM-Kanäle 40, 46, 54, 60, 79, 80, 81 und 93.

### ***Modifizierter Hibernation-Index***

Der Hibernation-Index (auch Ischämie-Index) ist als Differenz der mittels Selvester Score berechneten und der nuklearkardiologisch(41) respektive lävokardiographisch(42) bestimmten linksventrikulären Ejektionsfraktionen definiert. Dieser Index ermöglicht bei Patienten mit chronisch ischämischem Myokard die Abschätzung des Erholungspotentials nach Revaskularisierung. Er stellt ein einfaches und preiswertes Hilfsmittel bei der Indikationsstellung zur koronaren Revaskularisation durch Bypass-Operation oder Katheterintervention dar.

Lävokardiographische und nuklearkardiologische Verfahren sind aufwendiger, strahlenbelastender und vergleichsweise kostenintensiver als die Echokardiographie. Deshalb modifizierten wir den Hibernation-Index dahingehend, dass wir die Echokardiographie als Referenzmethode einsetzten.

Die Echokardiographie ist ein in der Kardiologie etabliertes und weit verbreitetes Verfahren, das nicht invasiv ist, nicht strahlenbelastend ist und als relativ preiswert gilt. Wenn auch die nuklearkardiologische Methode etwas genauer ist als die echokardiographisch bestimmte Ejektionsfraktion,(19) konnten wir zeigen, dass der modifizierte Hibernation-Index (Selvester Ejektionsfraktion – Echo Ejektionsfraktion) eine ausreichend genaue Abschätzung der Ausdehnung der Myokardareale erlaubt, die sich nach Revaskularisation erholten ( $R^2 = 0,75$ ).

Mit dem modifizierten Hibernation-Index steht ein einfacher, weder den Patienten noch das Budget belastender Test zur Verfügung. Genauso wie der klassische

Hibernation-Index gibt er einen Anhalt für die Ausdehnung der noch vorhandenen Vitalität in kontraktionsgestörten Arealen des linken Ventrikels und hilft so, das Ausmaß der myokardialen Erholung nach einer Revaskularisation, z. B. durch aortokoronare Bypass-Operation, vorauszusagen und somit die Indikation zur Revaskularisation zu stellen.

### ***Stromgebietsbezogene Vitalitätsdiagnostik mittels BSPM-QRS-Parametern***

2001 gelang es Hänninen und Mitarbeitern,(37) ST-Strecken- und T-Wellen-Veränderungen im BSPM auf das Auftreten akuter, belastungsinduzierter, myokardialer Ischämien in den Stromgebieten der einzelnen Herzkranzarterien zurückzuführen. Jedem der drei Stromgebiete RIVA, RCX und RCA konnten Areale der Körperoberfläche zugeordnet werden, in denen es signifikant und selektiv beim Auftreten akuter myokardialer Ischämien in den einzelnen Stromgebieten zu ST-Strecken-Hebungen oder Senkungen kam. Die Vorhersage akuter myokardialer Ischämien durch ST-Strecken-Hebungen gelang für die Stromgebiete des RIVA und der RCA jeweils mit einer Signifikanz von  $p < 0,01$ . Für das Stromgebiet der RCX zeigten sich keine signifikanten Korrelationen mit ST-Strecken-Hebungen im BSPM. Signifikanzen für ST-Strecken-Senkungen betragen  $p < 0,005$  (RIVA und RCX), sowie  $p < 0,01$  (RCA).

Veränderungen der T-Welle (Hebungen oder Senkungen) konnten selektiv auf das Vorhandensein akuter myokardialer Ischämien in den einzelnen Stromgebieten der RIVA, RCX und RCA zurückgeführt werden. Für die Stromgebiete der RIVA, RCX und der RCA betragen die Signifikanzen dieser Ergebnisse bei einer T-Wellen Elevation  $p < 0,001$  (RIVA),  $p < 0,05$  (RCX) und  $p < 0,005$  (RCA), bei einer T-Wellen Depression  $p < 0,01$  (RIVA),  $p < 0,05$  (RCX) und  $p < 0,005$  (RCA).

In der hier vorgelegten Studie geht es um den Vitalitätsnachweis in kontraktionsgestörten, chronisch ischämischen Myokardarealen. Der Vitalitätsnachweis ist in der Indikationsstellung zur operativen Perfusionsverbesserung mittels koronarchirurgischer Intervention von großer Bedeutung, da nur vitale Myokardregionen von einer Perfusionsverbesserung profitieren.

Hänninen und Mitarbeiter wiesen stromgebietsbezogene Korrelationen von ST-Strecken- und T-Wellen-Veränderungen und dem Vorhandensein ischämischer Areale nach. Die BSPM-Kanäle, in denen ST-Strecken-Veränderungen mit dem Auftreten von akuten Ischämien in den Stromgebieten von RIVA, RCX und RCA korrelierten entsprachen nicht den BSPM-Kanälen, die mit stromgebietsbezogenen Ischämien mit T-Wellen-Veränderungen einhergingen. Die hier vorgestellten Korrelationen von BSPM-QRS-Parametern mit stromgebietsbezogenen Parametern des epikardialen Mappings und dem durch ausbleibende Erholung validierten Vorhandensein von Narben in den einzelnen Stromgebieten zeigten Korrelationen in wiederum anderen BSPM-Kanälen.

Die in unserer Studie vorgelegten Ergebnisse lassen keinen Zusammenhang von Veränderungen der auf der Körperoberfläche abgeleiteten QRS-Komplexe und dem Vorhandensein chronischer myokardialer Ischämien in den einzelnen Stromgebieten zu. Jedoch ließen sich stromgebietsbezogen Korrelationen mit hoher Signifikanz für BSPM-QRS-Parameter mit stromgebietsbezogenen Parametern des epikardialen Mappings ( $p < 0,004$  für RIVA,  $p < 0,003$  für RCX und  $p < 0,002$  für RCA) und dem Vorhandensein narbiger Areale ( $p < 0,01$  für RIVA,  $p = 0,00002$  für RCX und  $p = 0,0000001$  für RCA), in denen eine postoperative Erholung der Kontraktionsfähigkeit ausblieb, nachweisen.

Speziell der Nachweis avitaler, narbiger Areale hat eine hohe klinische Relevanz, da für das betroffene Areal keine Verbesserung durch revaskularisierende Maßnahmen erwartet werden kann.

### **Vergleich mit endokardialer Vitalitätsdiagnostik**

Die endokardiale Vitalitätsdiagnostik chronisch ischämischen Myokards mittels elektroanatomischer Mappingverfahren hat sicherlich ihr volles Potential noch lange nicht erreicht. Da die endokardiale Vitalitätsdiagnostik mit Hilfe eines Linksherzkatheters durchgeführt wird, lässt sie sich mit einer transluminalen Darstellung der Koronararterien (Koronarangiographie) oder einer perkutanen Katheterintervention verbinden. Ein chronisch ischämisches Myokardareal, das durch die Stenose einer Koronararterie und damit einhergehender Perfusionsminderung verursacht ist, kann oftmals in gleicher Sitzung durch eine erfolgreiche Aufweitung des stenotischen Gefäßes (Ballonieren oder Implantation eines Stents) therapiert werden.

Durch den Einsatz der endokardialen Vitalitätsdiagnostik und PTCA lassen sich also Diagnostik und Therapie in einem Eingriff miteinander verbinden.

Die Diagnostik myokardialer Funktion und Vitalität mittels elektromechanischer Mappingverfahren (NOGA) zeigte gute Korrelationen mit dem Goldstandard der Vitalitätsdiagnostik (FDG-PET),(45) den Ergebnissen der Echokardiographie,(45) sowie der Vitalitätsdiagnostik durch die Magnetresonanztomographie.(36)

### **Vergleich mit magnetresonanztomographischer Vitalitätsdiagnostik**

Seit längerem bietet sich die MRT als nichtinvasives Verfahren für die Herzdiagnostik an. [1676, 41] Vorteile dieser Methode sind der hohe Bildkontrast, die dreidimensionale Datenaquisition und die fehlende Strahlenexposition. Nachteile sind im Vergleich zum CT die geringere Aquisitions geschwindigkeit und der Ausschluss von Patienten mit Herzschrittmacher und implantiertem Defibrillatoren. In nur einem Untersuchungsgang können mit Hilfe der MRT mehrere Modalitäten der KHK-Diagnostik durchgeführt werden. Zum einen können die Wanddicke, die systolische Wanddickenzunahme und die Wandbewegung, sowie die Perfusion des Herzens in Ruhe und unter pharmakologischer Belastung beurteilt werden. Zum anderen kann die myokardiale Vitalität beurteilt werden, zum Teil lassen sich sogar Koronararterienstenosen darstellen.

Nagel und Mitarbeiter zeigten in einer ersten Studie, die MRT und Echokardiographie bei der Beurteilung der Wandbewegung in Ruhe und unter Belastung in einer Patientenpopulation verglichen, eine signifikant bessere Vorhersagegenauigkeit der MRT bezüglich des Vorliegens einer KHK (86% vs. 80%).(61) Die Endokardgrenzen lassen sich mit der MRT deutlich besser darstellen und somit lässt sich eine Kinetikstörung besser als mit der Echokardiographie beurteilen.(62) Die Beurteilung der Perfusion gelingt mit der MRT vergleichbar gut wie mit der Belastungsszintigraphie (Vorhersagegenauigkeiten von 87% vs. 85%).(20)

Für die Entscheidung zu einer revaskularisierenden Therapie besitzt die eindeutige Unterscheidung zwischen vitalem und avitalem Myokard große Bedeutung. Die späte Anreicherung von MR-Kontrastmittel in Myokardnarben („late enhancement“) kann avitales Gewebe identifizieren.(56) Nur mit Hilfe der MRT kann die transmurale Ausdehnung des Infarktes exakt visualisiert werden. Es hat sich weiterhin gezeigt, dass Patienten mit fehlender, bzw. geringer Kontrastmittelanreicherung eine signifikant

größere Zunahme der myokardialen Funktion nach Revaskularisierung aufweisen.(46) Bei der Visualisierung subendokardialer Infarkte zeigt eine Studie einen deutlichen Vorteil der MRT gegenüber der SPECT.(97) Durch Injektion intravenöser Kontrastmittel lässt sich die Perfusion des Myokards darstellen und akut ischämische Regionen lassen sich von gesundem Myokard abgrenzen.(93) Es kann also mit Hilfe der MRT eine prognostische Identifikation der Patienten erfolgen, die am meisten von einer Bypass-Operation profitieren. Andererseits kann Patienten, bei denen dies nicht zu erwarten ist, die Belastung und das Risiko einer aufwendigen Operation erspart bleiben. Nachteile der Herzdiagnostik mittels MRT bestehen in dem noch hohen Untersuchungsaufwand und dem nicht zu vernachlässigenden Kostenfaktor. Deshalb kommt wohl die MRT (noch) nicht flächendeckend bei der KHK-Diagnostik zum Einsatz. Die nichtinvasive Koronarangiographie mittels MRT ist mit größeren Problemen behaftet. Die diagnostischen Resultate streuen relativ breit.(20) Die Entwicklung auf dem Gebiet neuer, selektiv intravasaler MR-Kontrastmittel und der Bildgebung bei höheren Feldstärken sind vielversprechend.(21) Der Versuch den koronaren Blutfluss zu messen und die MR-Spektroskopie zur Beurteilung des myokardialen Stoffwechsels bei KHK befinden sich noch im Stadium der klinischen Forschung und Entwicklung.(83;101)

### **Vergleich mit nuklearmedizinischer Vitalitätsdiagnostik**

Die diagnostische Genauigkeit der Belastungsszintigraphie (SPECT) im Rahmen der KHK-Primärdiagnostik wurde in einer Metaanalyse mit 88% für die Sensitivität und 77% für die Spezifität angegeben.(20) Die Stressechokardiographie erreicht eine vergleichbare Genauigkeit wie die Perfusionsszintigraphie, relevante Unterschiede zwischen beiden Methoden konnten bislang nicht belegt werden,(27;49) wobei die Sensitivität der Szintigraphie und die Spezifität der Echokardiographie jeweils höher als beim anderen Verfahren sind.

Erwartungsgemäß ist die diagnostische Genauigkeit der PET im Vergleich zur konventionellen Perfusionsszintigraphie höher, aber auch aufgrund des vor Ort erforderlichen Zyklotrons zur Tracerherstellung deutlich aufwendiger und teurer. Die höhere diagnostische Genauigkeit resultiert aus der besseren Auflösung und an der Möglichkeit der absoluten Quantifizierung mit der PET. So können im Gegensatz dazu mit der Myokard-SPECT nur relative Perfusionsinhomogenitäten erfasst werden. Somit

entstehen Schwierigkeiten beim Nachweis globaler oder diffuser Perfusionsminderungen (Dreigefäßerkrankung). Der Goldstandard für den Nachweis myokardialer Vitalität und damit für die diagnostische Abgrenzung zwischen reversibel funktionsgestörtem, jedoch vitalem Myokard und irreversibel geschädigtem Myokard ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)(13;66;87). Die Unterscheidung erfolgt anhand von Parametern, die hinsichtlich ihrer pathophysiologischen und biochemischen Bezüge am Menschen bislang nicht vollständig charakterisiert sind. Dennoch gilt die Messung des Desoxyglukose-Stoffwechsels mittels PET (18F-FDG) am Menschen als Goldstandard für den Nachweis myokardialer Vitalität und damit für die Vorhersage der Reversibilität linksventrikulärer Kontraktionsstörungen(69;86). Gemessen an der individuellen maximalen linksventrikulären Tracer-Aufnahme in gesunden Myokardarealen werden zur Abgrenzung von vitalen gegenüber avitalen Myokardarealen in der Literatur Grenzwerte von 50-60 Prozent für die Aufnahme von 18F-FDG angegeben(4;8;10;22;84).

Kontraktionsgestörte Areale im Sinne eines Stunning sind durch eine normale Ruheperfusion mit erhaltenem Glukose-Stoffwechsel charakterisiert. Im Gegensatz dazu ist der metabolische Zustand eines im Sinne eines Hibernation geschädigten Myokardareals durch eine erniedrigte Ruheperfusion mit normalem Glukosestoffwechsel („Mismatch“) charakterisiert. Eine Narbe ist hingegen durch eine verminderte Ruheperfusion und einen gestörten Glukosestoffwechsel („Match“) gekennzeichnet.

### ***Limitationen und Ausblick***

Diese Arbeit ist eine retrospektive Analyse, in der wir untersuchten, inwieweit sich stromgebietsbezogene Korrelationen von dysfunktionellen, chronisch ischämischen Arealen mit und ohne Verbesserung der Funktion nach einer Bypass-Operation durch Alterationen der QRS-Komplexe der Körperoberfläche nachweisen lassen. Es fanden sich keine BSPM-Kanäle, die selektive und spezifische QRS-Veränderungen zeigten, die mit dem Vorhandensein chronisch ischämischer Areale mit postoperativer Verbesserung der Funktion in den drei Stromgebieten einhergingen. Allein die irreversible Schädigung eines Myokardareals schien eine solche Veränderung der QRS-Komplexe auf der Körperoberfläche zu verursachen.

Ob die Detektion chronisch ischämischen und vitalen Myokards mittels elektrischer Körperoberflächenpotentiale (BSPM) ähnlich präzise Ergebnisse liefert wie die nuklearmedizinische Methode der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die kontrastmittelverstärkte kardiale Magnetresonanztomographie oder elektromechanische Katheter-Mappingverfahren (NOGA) werden zukünftige Studien zeigen müssen.

### **Limitationen**

Bei der Auswahl verwertbarer epimyokardialer Elektrogramme wurden Regionen mit ausgeprägten Auflagerungen von Fettgewebe ausgeschlossen. Dennoch musste berücksichtigt werden, dass Regionen mit geringeren Fettauflagerungen des linksventrikulären Myokards die dargestellten Analysen artifiziell beeinflussten. Dies galt insbesondere für die bipolaren Amplituden, die hierdurch reduziert werden können. Elektrogramme des Ventrikelseptums können mit Hilfe des epimyokardialen Mappings nicht aufgezeichnet werden und wurden somit nicht berücksichtigt.

Sämtliche Signalanalysen erfolgten bzgl. eines Einzelschlages des Herzens, welcher aus den aufgezeichneten Registrierungen in der Nachbearbeitung ausgewählt wurde. Ausgeprägte „Schlag-zu-Schlag“ Variationen der Signalcharakteristika wie Amplitude oder Elektrogrammdauer wurden zwar nicht beobachtet, können aber nicht ausgeschlossen werden.

Die exakte regionale Zuordnung der echokardiographisch bestimmten Funktion auf das durch die intraoperative Lage der Sockenelektrode definierte Gitterschema war nur bedingt zu gewährleisten. Die individuelle Koronaranatomie wurde berücksichtigt. Es

bedurfte jedoch einer großen Sorgfalt des auswertenden Kardiologen, den einzelnen Segmenten die versorgende Koronararterie zuzuordnen.

### **Ausblick**

Die Ergebnisse dieser Studie stellen die Basis für die Entwicklung nicht-invasiver elektrischer Mapping-Verfahren zur Identifikation vitalen Myokards dar. Sie ermöglichen eine für den Patienten kaum belastende, nicht invasive, elektrokardiographische Vitalitätsdiagnostik. So ist die Berechnung lokaler, myokardialer Elektrogramme durch „inverse Lösungen“ vorstellbar. Dabei kann aus MRT-Datensätzen des Torso eine Rekonstruktion des epikardialen Elektrogramms gewonnen werden.(78) Auf dieser Grundlage werden, von den BSPM-Registrierungen ausgehend, virtuelle lokale Elektrogramme berechnet, die räumlich einzelnen Myokardsegmenten zugeordnet werden können. Durch eine derartige Technik kann eine leistungsfähige elektrische, nicht invasive, nicht strahlenbelastende Vitalitätsdiagnostik entstehen. Da zur räumlichen Rekonstruktion eine MRT erforderlich ist, wird dieses Verfahren mit der „late enhancement“ MRT konkurrieren müssen.

Zur Weiterentwicklung inverser Lösungen ist es unerlässlich, die epikardialen Elektrogramme mit dem Goldstandard in der Vitalitätsdiagnostik, der Positronen-Emissions-Tomographie, zu validieren(96) und zusätzlich mit der tatsächlich gemessenen Erholung zu korrelieren.(95) Nur wenn direkte epikardiale Elektrogramme eine präzise Vitalitätserkennung erlauben, können auch über inverse Lösungen berechnete virtuelle epikardiale Elektrogramme, registriert mittels BSPM von der Körperoberfläche, Vitalität erkennen.

## Literatur

1. Aelen FW, Arts T, Sanders DG, Thelissen GR, Prinzen FW, Reneman RS (1999) Kinematic analysis of left ventricular deformation in myocardial infarction using magnetic resonance cardiac tagging. *Int J Card Imaging* 15: 241-51
2. Askenazi J, Parisi AF, Cohn PF, Freedman WB, Braunwald E (1978) Value of the QRS complex in assessing left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 41: 494-9
3. Awan NA, Miller RR, Vera Z, Janzen DA, Amsterdam EA, Mason DT (1977) Noninvasive assessment of cardiac function and ventricular dyssynergy by precordial Q wave mapping in anterior myocardial infarction. *Circulation* 55: 833-8
4. Baer FM, Smolarz K, Jungehulsing M, Beckwilm J, Theissen P, Sechtem U, Schicha H, Hilger HH (1992) Chronic myocardial infarction: assessment of morphology, function, and perfusion by gradient echo magnetic resonance imaging and <sup>99m</sup>Tc- methoxyisobutyl-isonitrile SPECT. *Am Heart J* 123: 636-45
5. Baer FM, Theissen P, Schneider CA, Voth E, Sechtem U, Schicha H, Erdmann E (1998) Dobutamine magnetic resonance imaging predicts contractile recovery of chronically dysfunctional myocardium after successful revascularization. *J Am Coll Cardiol* 31: 1040-8
6. Baer FM, Voth E, Deutsch HJ, Schneider CA, Schicha H, Sechtem U (1994) Assessment of viable myocardium by dobutamine transesophageal echocardiography and comparison with fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 24: 343-53
7. Baer FM, Voth E, LaRosee K, Schneider CA, Theissen P, Deutsch HJ, Schicha H, Erdmann E, Sechtem U (1996) Comparison of dobutamine transesophageal echocardiography and dobutamine magnetic resonance imaging for detection of residual myocardial viability. *Am J Cardiol* 78: 415-9
8. Baer FM, Voth E, Schneider CA, Theissen P, Schicha H, Sechtem U (1995) Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. *Circulation* 91: 1006-15
9. Baumgart D, Heusch G (1995) Neuronal control of coronary blood flow. *Basic Res Cardiol* 90: 142-59

10. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL (1991) Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F- fluorodeoxyglucose [see comments]. *Circulation* 83: 26-37
11. Botker HE, Lassen JF, Hermansen F, Wiggers H, Sogaard P, Kim WY, Bottcher M, Thuesen L, Pedersen AK (2001) Electromechanical mapping for detection of myocardial viability in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 103: 1631-7
12. Boudik F, Stojan M, Anger Z, Aschermann M, Vojacek J, Stovicek P (1996) Evaluation of body surface potential mapping changes after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Can J Cardiol* 12: 745-9
13. Brunken RC, Mody FV, Hawkins RA, Nienaber C, Phelps ME, Schelbert HR (1992) Positron emission tomography detects metabolic viability in myocardium with persistent 24-hour single-photon emission computed tomography 201Tl defects. *Circulation* 86: 1357-69
14. Califf RM, Lincoff AM, Tcheng JE, Topol EJ (1995) An overview of the results of the EPIC trial. *Eur Heart J* 16 Suppl L: 43-9
15. Callans DJ, Ren JF, Michele J, Marchlinski FE, Dillon SM (1999) Electroanatomic left ventricular mapping in the porcine model of healed anterior myocardial infarction: correlation with intracardiac echocardiography and pathological analysis. *Circulation* 100: 1744-50
16. Chandraratna PA, Nimalasuriya A, Kawanishi D, Duncan P, Rosin B, Rahimtoola SH (1984) Identification of the increased frequency of cardiovascular abnormalities associated with mitral valve prolapse by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 54: 1283-5
17. Chandraratna PA, Ulene R, Nimalasuriya A, Reid CL, Kawanishi D, Rahimtoola SH (1985) Differentiation between acute and healed myocardial infarction by signal averaging and color encoding two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 56: 381-4
18. Cigarroa CG, deFilippi CR, Brickner ME, Alvarez LG, Wait MA, Grayburn PA (1993) Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization. *Circulation* 88: 430-6
19. Cwajg E, Cwajg J, Keng F, He ZX, Nagueh S, Verani MS (2000) Comparison of global and regional left ventricular function assessed by gated-SPECT and 2-D echocardiography. *Rev Port Cardiol* 19 Suppl 1: I39-I46
20. Dewey M, Richter WS, Lembcke A, Hamm B, Borges AC (2004) Nicht-invasive Diagnostik der koronaren Herzkrankheit. *Med Klin* 99: 57-64

21. Dewey M, Taupitz M (2003) Koronarangiographie mittels Magnetresonanz- und Computertomographie. *Dtsch Med Wochenschr* 128: 33-5
22. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, Quyyumi AA, Alavi K, Bacharach SL, Marin-Neto JA, Katsiyiannis PT, Bonow RO (1994) Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Comparison of <sup>99m</sup>Tc-sestamibi with thallium reinjection and [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose. *Circulation* 89: 578-87
23. Ehler D, Carney DK, Dempsey AL, Rigling R, Kraft C, Witt SA, Kimball TR, Sisk EJ, Geiser EA, Gresser CD, Waggoner A (2001) Guidelines for cardiac sonographer education: recommendations of the American Society of Echocardiography Sonographer Training and Education Committee. *J Am Soc Echocardiogr* 14: 77-84
24. Fallavollita JA, Valeti U, Oza S, Canty JM, Jr. (2004) Spatial heterogeneity of endocardial voltage amplitude in viable, chronically dysfunctional myocardium. *Basic Res Cardiol* 99: 212-22
25. Fioretti PM, Pozzoli MM, Ilmer B, Salustri A, Cornel JH, Reijs AE, Krenning EP, Reiber JH, de Feyter PJ, Roelandt JR (1992) Exercise echocardiography versus thallium-201 SPECT for assessing patients before and after PTCA. *Eur Heart J* 13: 213-9
26. Flachskampf FA, Mugge A, Daniel W (2001) Echokardiographie: Indikationen und Aussagen. *Internist* 42: 252-9
27. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS (1998) Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 280: 913-20
28. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE (1979) Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation* 60: 760-6
29. Franz MR, Flaherty JT, Platia EV, Bulkley BH, Weisfeldt ML (1984) Localization of regional myocardial ischemia by recording of monophasic action potentials. *Circulation* 69: 593-604
30. Fuchs S, Kornowski R, Shiran A, Pierre A, Ellahham S, Leon MB (1999) Electromechanical characterization of myocardial hibernation in a pig model. *Coron Artery Dis* 10: 195-8
31. Gallagher KP, Kumada T, Koziol JA, McKown MD, Kemper WS, Ross J, Jr. (1980) Significance of regional wall thickening abnormalities relative to transmural myocardial perfusion in anesthetized dogs. *Circulation* 62: 1266-74

32. Gallagher KP, Matsuzaki M, Koziol JA, Kemper WS, Ross J, Jr. (1984) Regional myocardial perfusion and wall thickening during ischemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 247: H727-H738
33. Gallagher KP, Matsuzaki M, Osakada G, Kemper WS, Ross J, Jr. (1983) Effect of exercise on the relationship between myocardial blood flow and systolic wall thickening in dogs with acute coronary stenosis. *Circ Res* 52: 716-29
34. Gerber TC, Erbel R, Gorge G, Ge J, Rupprecht HJ, Meyer J (1992) Classification of morphologic effects of percutaneous transluminal coronary angioplasty assessed by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 70: 1546-54
35. Guth BD, Heusch G, Seitelberger R, Matsuzaki M, Ross J, Jr. (1987) Role of heart rate reduction in the treatment of exercise-induced myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 8 Suppl L: 61-8
36. Gyongyosi M, Sochor H, Khorsand A, Gepstein L, Glogar D (2001) Online myocardial viability assessment in the catheterization laboratory via NOGA electroanatomic mapping: Quantitative comparison with thallium-201 uptake. *Circulation* 104: 1005-11
37. Hanninen H, Takala P, Makijarvi M, Montonen J, Korhonen P, Oikarinen L, Simelius K, Nenonen J, Katila T, Toivonen L (2001) Recording locations in multichannel magnetocardiography and body surface potential mapping sensitive for regional exercise-induced myocardial ischemia. *Basic Res Cardiol* 96: 405-14
38. Heusch G (1998) Stunning - great paradigmatic, but little clinical importance. *Basic Res Cardiol* 93: 164-6
39. Heusch G, Neumann T (1998) Calcium responsiveness in canine pacing-induced heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 30: 1605-13
40. Heusch G, Yoshimoto N, Muller-Ruchholtz ER (1982) Effects of heart rate on hemodynamic severity of coronary artery stenosis in the dog. *Basic Res Cardiol* 77: 562-73
41. Hinohara T, Wagner NB, Cobb FR, Coleman RE, Pope JE, Haisty WK, Wagner GS (1988) An ischemic index from the electrocardiogram to select patients with low left ventricular ejection fraction for coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 61: 288-91
42. Holmvang L, Lyck F, Clemmensen P, Behar V, Maynard C, Grande P, Wagner GS (1997) Serial prognostic capabilities of electrocardiographic indices of infarcted and hibernating myocardium in predicting s. *Cardiology* 88: 333-9
43. Ideker RE, Wagner GS, Ruth WK, Alonso DR, Bishop SP, Bloor CM, Fallon JT, Gottlieb GJ, Hackel DB, Phillips HR, Reimer KA, Roark SF, Rogers WJ,

- Savage RM, White RD, Selvester RH (1982) Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. II. Correlation with quantitative anatomic findings for anterior infarcts. *Am J Cardiol* 49: 1604-14
44. Igarashi H, Yamaki M, Kubota I, Ikeda K, Matsui M, Tsuiki K, Yasui S (1990) Relation between localization of coronary artery disease and local abnormalities in ventricular activation during exercise tests. *Circulation* 81: 461-9
  45. Keck A, Hertting K, Schwartz Y, Kitzing R, Weber M, Leisner B, Franke C, Bahlmann E, Schneider C, Twisselmann T, Weisbach M, Kuchler R, Kuck K (2002) Electromechanical mapping for determination of myocardial contractility and viability. A comparison with echocardiography, myocardial single-photon emission computed tomography, and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 40: 1067
  46. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM (2000) The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 343: 1445-53
  47. Kornowski R (2002) Left ventricular electromechanical mapping for determination of myocardial function and viability. *J Am Coll Cardiol* 40: 1075
  48. Kramer CM, Rogers WJ, Jr., Mankad S, Theobald TM, Pakstis DL, Hu YL (2000) Contractile reserve and contrast uptake pattern by magnetic resonance imaging and functional recovery after reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36: 1835-40
  49. Kymes SM, Bruns DE, Shaw LJ, Gillespie KN, Fletcher JW (2000) Anatomy of a meta-analysis: a critical review of "exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance". *J Nucl Cardiol* 7: 599-615
  50. La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O (1994) Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversibly dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 23: 617-26
  51. Links JM, DePuey EG, Taillefer R, Becker LC (2002) Attenuation correction and gating synergistically improve the diagnostic accuracy of myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 9: 183-7
  52. Lux RL, MacLeod RS, Fuller M, Green LS, Kornreich F (1995) Estimating ECG distributions from small numbers of leads. *J Electrocardiol* 28 Suppl: 92-8

53. MacLeod RS, Brooks DH, On H, Krim H, Lux RL, Kornreich F (1994) Analysis of PTCA-induced ischemia using an ECG inverse solution or the wavelet transform. *J Electrocardiol* 27 Suppl: 93-100
54. MacLeod RS, Gardner M, Miller RM, Horacek BM (1995) Application of an electrocardiographic inverse solution to localize ischemia during coronary angioplasty. *J Cardiovasc Electrophysiol* 6: 2-18
55. MacLeod RS, Lux RL, Taccardi B (1998) A possible mechanism for electrocardiographically silent changes in cardiac repolarization. *J Electrocardiol* 30 Suppl: 114-21
56. Mahrholdt H, Wagner A, Geissler A, Sechtem U (2002) Infarkt- und Vitalitätsdiagnostik mittels kontrastverstärkter Magnetresonanztomographie. *Dtsch Med Wochenschr* 127: 1264-71
57. Manning WJ, Atkinson DJ, Grossman W, Paulin S, Edelman RR (1991) First-pass nuclear magnetic resonance imaging studies using gadolinium- DTPA in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 18: 959-65
58. Mirvis DM (1984) Electrocardiographic effects of myocardial ischemia induced by atrial pacing in dogs with coronary stenosis. II. Comparison of S-T segment and QRS changes in dogs with left circumflex arterial narrowing. *J Electrocardiol* 17: 33-42
59. Montague TJ, Johnstone DE, Spencer CA, Miller RM, Mackenzie BR, Gardner MJ, Horacek BM (1988) Body surface potential maps with low-level exercise in isolated left anterior descending coronary artery disease. *Am J Cardiol* 61: 273-82
60. Moore CC, Lugo-Olivieri CH, McVeigh ER, Zerhouni EA (2000) Three-dimensional systolic strain patterns in the normal human left ventricle: Characterization with tagged MR imaging. *Radiology* 214: 453-66
61. Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, Ellmer A, Dreyse S, Fleck E (1999) Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: Comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 99: 763-70
62. Nagel E, Lehmkuhl HB, Klein C, Schneider U, Frantz E, Ellmer A, Bocksch W, Dreyse S, Fleck E (1999) Einfluß der Bildqualität auf die Genauigkeit der nichtinvasiven Ischämiediagnostik mit der Dobutamin-Streßmagnetresonanztomographie im Vergleich zur Dobutamin-Streßechokardiographie. *Z Kardiol* 88: 622-30
63. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ,

- Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W, Jr., Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT (2003) From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 108: 1772-8
64. Narula J, Dawson MS, Singh BK, Amanullah A, Acio ER, Chaudhry FA, Arani RB, Iskandrian AE (2000) Noninvasive characterization of stunned, hibernating, remodeled and nonviable myocardium in ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 36: 1913-9
65. Neus H, von Eiff AW, Friedrich G, Heusch G, Schulte W (1981) Methodische Probleme in der Hochdruckforschung. *Dtsch Med Wochenschr* 106: 622-4
66. Nienaber CA (1994) PET in cardiology: Current status and clinical expectations. *Clin Physiol* 14: 337-48
67. Palmeri ST, Harrison DG, Cobb FR, Morris KG, Harrell FE, Ideker RE, Selvester RH, Wagner GS (1982) A QRS scoring system for assessing left ventricular function after myocardial infarction. *N Engl J Med* 306: 4-9
68. Perin EC, Silva GV, Sarmiento-Leite R, Sousa ALS, Howell M, Muthupillai R, Lambert B, Vaughn WK, Flamm SD (2002) Assessing myocardial viability and infarct transmural extent with left ventricular electromechanical mapping in Patients With Stable Coronary Artery Disease: Validation by delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *Circulation* 106: 957-61
69. Pierard LA, de Landsheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE (1990) Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 15: 1021-31
70. Poche, R.; Poche-de Vos, F; Hauptmann, S. Pathologische Anatomie der Koronarinsuffizienz und des Herzinfarktes. Roskamm, H. and Reindell, H. *Herzkrankheiten*. 4 ed. Springer; 2005. pp.585-90.
71. Pombo JF, Troy BL, Russell RO, Jr. (1971) Left ventricular volumes and ejection fraction by echocardiography. *Circulation* 43: 480-90
72. Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM, Jr. (1966) Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients. *Circulation* 33: 901-10

73. Rahimtoola SH (1985) Are the findings from the randomized Coronary Artery Surgery Study (CASS) of value in the management of patients soon after acute myocardial infarction? *Am J Cardiol* 56: 179-81
74. Rahimtoola SH (1988) Lessons learned about the determinants of the results of valve surgery. *Circulation* 78: 1503-7
75. Rahimtoola SH (1997) Coronary bypass graft surgery and patient outcome. *J Am Coll Cardiol* 29: 706-7
76. Rahimtoola SH (1997) Hibernating myocardium is hypoperfused. *Basic Res Cardiol* 92 Suppl 2: 9-11
77. Rahimtoola SH (1997) Late mortality after CABG. *Eur Heart J* 18: 699
78. Ramanathan C, Ghanem RN, Jia P, Ryu K, Rudy Y (2004) Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia. *Nat Med* 10: 422-8
79. Roark SF, Ideker RE, Wagner GS, Alonso DR, Bishop SP, Bloor CM, Bramlet DA, Edwards JE, Fallon JT, Gottlieb GJ, Hackel DB, Phillips HR, Reimer KA, Rogers WJ, Ruth WK, Savage RM, White RD, Selvester RH (1983) Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. III. Correlation with quantitative anatomic findings for inferior infarcts. *Am J Cardiol* 51: 382-9
80. Rogers WJ, Jr., Kramer CM, Geskin G, Hu YL, Theobald TM, Vido DA, Petruolo S, Reichek N (1999) Early contrast-enhanced MRI predicts late functional recovery after reperfused myocardial infarction. *Circulation* 99: 744-50
81. Roth DM, White FC, Mathieu-Costello O, Guth BD, Heusch G, Bloor CM, Longhurst JC (1987) Effects of left circumflex Ameroid constrictor placement on adrenergic innervation of myocardium. *Am J Physiol* 253: H1425-H1434
82. Saeed M, Wendland MF, Yu KK, Lauerma K, Li HT, Derugin N, Cavagna FM, Higgins CB (1994) Identification of myocardial reperfusion with echo planar magnetic resonance imaging. Discrimination between occlusive and reperfused infarctions. *Circulation* 90: 1492-501
83. Sandstede JJ, Pabst T, Beer M, Lipke C, Baurle K, Butter F, Harre K, Kenn W, Voelker W, Neubauer S, Hahn D (2001) Assessment of myocardial infarction in humans with <sup>23</sup>Na MR imaging: comparison with cine MR imaging and delayed contrast enhancement. *Radiology* 221: 222-8
84. Sawada SG, Allman KC, Muzik O, Beanlands RS, Wolfe ER, Jr., Gross M, Fig L, Schwaiger M (1994) Positron emission tomography detects evidence of viability in rest technetium-99m sestamibi defects. *J Am Coll Cardiol* 23: 92-8

85. Scher AM, Young AC (1956) The pathway of ventricular depolarization in the dog. *Circ Res* 4: 461-9
86. Schneider CA, Voth E, Theissen P, Wienhard K, Wagner R, Baer FM, Sechtem U, Schicha H (1994) [Assessing myocardial viability in chronic myocardial infarct with 18F- fluoro-D-glucose positron emission tomography and 99mTc-MIBI SPECT]. *Z Kardiol* 83: 124-31
87. Schober O, Moser E (1994) Transfer from PET to SPET in cardiology, but the unit of reference is still the patient. *Eur J Nucl Med* 21: 477-80
88. Schulz R, Rose J, Vahlhaus C, Post H, Backenkohler U, Heusch G (1997) No maintenance of perfusioncontraction matching during 24 hours sustained moderate myocardial ischemia in pigs. *Faseb* 11: A431
89. Selvester RH, Collier CR, Pearson RB (1965) Analog computer model of the vectorcardiogram. *Circulation* 31: 45-53
90. Selvester RH, Kalaba R, COLLIER CR, Bellman R, Kagiwada H (1967) A digital computer model of the vectorcardiogram with distance and boundary effects: simulated myocardial infarction. *Am Heart J* 74: 792-808
91. Smith GT, Geary G, Ruf W, Roelofs TH, McNamara JJ (1979) Epicardial mapping and electrocardiographic models of myocardial ischemic injury. *Circulation* 60: 930-8
92. Teoh LK, Grant R, Hulf JA, Pugsley WB, Yellon DM (2002) The effect of preconditioning (ischemic and pharmacological) on myocardial necrosis following coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc Res* 53: 175-80
93. Thomson LE, Kim RJ, Judd RM (2004) Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial viability. *J.Magn Reson.Imaging* 19: 771-88
94. Treese N, Erbel R, Pop T, Meyer J (1992) Elektrokardiographische Infarktlokalisierung. *Dtsch Med Wochenschr* 117: 789-94
95. Vahlhaus C, Bruns HJ, Stypmann J, Tjan DT, Janssen F, Schäfers M, Scheld HH, Schober O, Breithardt G, Wichter T (2004) Direct epicardial mapping predicts the recovery of left ventricular dysfunction in chronic ischaemic myocardium. *Eur Heart J* 25: 151-7
96. Vahlhaus C, Schäfers M, Bruns HJ, Janssen F, Stypmann J, Hammel D, Scheld HH, Schober O, Breithardt G, Wichter T (2002) Direct epicardial mapping can differentiate hibernating from scarred myocardium - a validation study with 18F-FDG-PET. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 7: 349-56
97. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliott MD, Regenfus M, Parker M, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ, Judd RM (2003) Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT)

perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet* 361: 374-9

98. Wagner GS, Freye CJ, Palmeri ST, Roark SF, Stack NC, Ideker RE, Harrell FE, Jr., Selvester RH (1982) Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. I. Specificity and observer agreement. *Circulation* 65: 342-7
99. Walton S (1999) Radionuclide techniques for myocardial viability and hibernation. *Heart* 81: 6-7
100. Ward RM, White RD, Ideker RE, Hindman NB, Alonso DR, Bishop SP, Bloor CM, Fallon JT, Gottlieb GJ, Hackel DB, Hutchins G, Phillips HR, Reimer KA, Roark SF, Rochlani SP, Rogers WJ, Ruth WK, Savage RM, Weiss JL, Selvester RH, Wagner GS (1984) Evaluation of a QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. IV. Correlation with quantitative anatomic findings for posterolateral infarcts. *Am J Cardiol* 53: 706-14
101. Wittlinger T, Voigtlander T, Meyer J, Kreitner KF, Kalden P, Thelen M (2002) Kernspintomographische Flussquantifizierung in Koronargefäßen zur Evaluierung hochgradiger Koronarstenosen Korrelation des mittleren intrakoronaren Blutflusses zum Aortenfluss. *Med Klin* 97: 595-600
102. Wu ZK, Tarkka MR, Eloranta J, Pehkonen E, Laurikka J, Kaukinen L, Honkonen EL, Vuolle M, Kaukinen S (2001) Effect of ischaemic preconditioning, cardiopulmonary bypass and myocardial ischaemic/reperfusion on free radical generation in CABG patients. *Cardiovasc Surg* 9: 362-8

## Lebenslauf

Eltern: Dr. med. Luise Stolz (geborene Hecker) und Dr. med. Werner R. med. Stolz

Geschwister: Dr. med. Gregor M. Stolz, Dr. med. Christian B. Stolz und Dorothea E. Stolz

- |               |   |
|---------------|---|
| 30.08.1975    | Geburt in Salzkotten bei Paderborn  |
| 1981-1985     | Besuch der Dionysius Grundschule in Paderborn-Elsen   |
| 1985-1994     | Gymnasium Theodorianum in Paderborn   |
| 1991-1992     | Schüleraustausch an der North Kingstown High School, RI, USA  |
| 1994-1995     | Anderer Dienst im Ausland in Guaratinguetá, São Paulo, Brasilien und Coroaatá, Maranhão, Brasilien  |
| 1996-2002     | Studium der Medizin an der Westfälischen-Wilhelms-Universität in Münster, zwei PJ-Tertiale (Orthopädie und Chirurgie) am Bir Hospital, Kathmandu, Nepal |
| 2.2003-7.2004 | Anstellung als Arzt im Praktikum in der chirurgischen Abteilung des St.-Josefs-Krankenhaus, Salzkotten  |
| 8.2004-9.2005 | Assistenzarzt der Chirurgischen Abteilung des St.-Josefs-Krankenhaus, Salzkotten  |
| ab 1.9.2005   | Assistenzarzt der Orthopädischen Abteilung des Dreifaltigkeits-Hospitals, Lippstadt   |

Paderborn, den 23.12.2005

Philipp Johannes Stolz

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei allen bedanken, die zum guten Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle sei meinen Eltern für ihre unermessliche Liebe gedankt. Sie haben mir eine wunderbare Kindheit geschenkt und mir eine Ausbildung ermöglicht, die mich ausgezeichnet auf die Herausforderungen des Lebens vorbereitet hat. Meinen Geschwistern sei Dank für die tiefe Verbundenheit, Freundschaft und viele schöne Stunden. Ebenso möchte ich meiner Großmutter, meiner Oma und meiner Tante danken, sie seien stellvertretend für alle Verwandten erwähnt, die mit unzähligen Gebeten zu einem glücklichen Schicksal beigetragen hat.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. med. Christian Vahlhaus, ohne den ich diese Dissertation wohl nie fertiggestellt hätte. Mit viel Geduld und Toleranz hat er mir über die Jahre zur Seite gestanden. In vielen Gesprächen konnte ich von seiner fachlichen Kompetenz profitieren und diese Dissertation in die richtigen Bahnen lenken. Großer Dank gilt Dr. rer. medic. Hans-Jürgen Bruns, der mich in das IZKF eingeführt hat und mir kompetent und freundschaftlich bei dieser Arbeit zur Seite stand.

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Wichter möchte ich für die interessante Aufgabenstellung und die große Freiheit bei der Ausarbeitung dieser Dissertation danken.

Zum Schluss sei all jenen Menschen gedankt, die mich auf der Reise meines Leben ein Stück begleiteten. Freunde, Bekannte und Kollegen, die mir Freude bereiteten, mich inspirierten und mich mit neuen Einsichten beschenkten.