

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Diagnostische Wertigkeit der nativen und der kontrastmittelverstärkten
Dobutamin-Stressechokardiographie und der
Gewebedoppleruntersuchung
bei Patienten mit angiographisch mittelgradigen Koronarstenosen**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Caroline Hoyer

aus Feldafing

Würzburg, November 2005

Referentin : Prof. Dr. Christiane E. Angermann
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. Frank Weidemann
Dekan: Prof. Dr. Georg Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 19.01.2006

Die Promovendin ist Ärztin.

Meiner Familie

Inhalt

EINLEITUNG	1
1. Koronare Herzkrankheit.....	1
2. Kardiale Bildgebung und Ischämietestung	3
2.1. Echokardiographie	3
2.1.1. Physikalische Grundlagen	4
2.1.2. Fundamentale und harmonische Bildgebung	4
2.1.3. Kontrastmittelverstärkte Echokardiographie	5
2.1.4. Stressechokardiographie	5
2.1.5. Gewebedoppler	7
2.2. Myokard-Perfusions-Szintigraphie.....	8
2.3. Koronarangiographie.....	8
2.3.1. Grundlagen.....	8
2.3.2. Laevokardiographie	9
2.3.3. Druckdrahtmessung.....	10
3. Fragestellung.....	12
METHODIK	13
1. Patientenkollektiv: Ein- und Ausschlusskriterien	13
2. Dobutamin-Stressechokardiographie	13
2.1. Geräte	13
2.2. 2-D-Echokardiographie	14
2.3. 16-Segment-Modell.....	14
2.4. Wandbewegungsanalyse	15
2.5. Protokoll der Stressechokardiographie, Abbruchkriterien.....	16
3. Kontrastmittelverstärkte Echokardiographie	18
3.1. Kontrastmittel	18
3.2. Applikation.....	18
3.3. Sicherheit	18
3.4. Bestimmung der linksventrikulären Auswurfraction	19
4. Gewebedoppler	20
4.1. Technik und Registrierung	20
4.2. Auswertung	20
5. Myokard-Perfusions-Szintigraphie.....	22
5.1. Durchführung	22
5.2. Analyse mittels e-soft 3.0732 (Siemens).....	22
5.3. Bestimmung der linksventrikulären Auswurfraction	23
6. Herzkatheteruntersuchung	23
6.1. Koronarangiographie.....	23
6.1.1. Durchführung.....	23
6.1.2. Quantitative Koronarangiographie	24
6.1.3. Laevokardiographische Bestimmung der Auswurfraction	25

6.2. Druckdrahtmessung	25
6.2.2. Druckdrahtcharakteristika	27
6.2.3. Kriterien zur Bestimmung der hämodynamischen Relevanz einer Stenose.....	27
7. Statistische Analyse	27
ERGEBNISSE.....	29
1. Patientencharakteristika	29
2. Sicherheit der Untersuchungen	30
3. Quantitative Koronarangiographie (QCA).....	30
4. Wandbewegungsanalyse	31
4.1. Analyse der nativen und der kontrastverstärkten Dobutamin- Stressechokardiographie.....	31
4.2. Vergleich der nativen und der KM -verstärkten DSE mit den Ergebnissen der Druckdrahtuntersuchung	33
4.3. Abhängigkeit der Befundung der Dobutamin-Stressechokardiographie von der LV-Darstellbarkeit und dem Erreichen maximalen Herzfrequenz .	40
4.4. Diagnostische Wertigkeit der Myokard-Perfusions-Szintigraphie	41
5. Endokarddelineation.....	42
5.1. Beurteilung nach der Gefäßversorgung	43
5.2 Beurteilung nach der Lokalisation	43
5.3. Prozentsatz nicht beurteilbarer Segmente	44
6. Gewebedoppleruntersuchung	45
6.1. Patientencharakteristika und echokardiographische Standard-	45
6.2. <i>Strain rate imaging</i> in der Zielregion und der <i>remote region</i>	46
7. Bestimmung der linksventrikulären Auswurffraktion	49
7.1. Vergleich der Methoden	50
DISKUSSION.....	57
1. Wandbewegungsanalyse	57
2. Beurteilung der Endokarddelineation	62
3. Myokard-Perfusions-Szintigraphie.....	63
4. Gewebedoppler	64
5. Bestimmung der Auswurffraktion.....	65
6. Schlußfolgerungen	66
ZUSAMMENFASSUNG	68
LITERATURVERZEICHNIS.....	73
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	80
DANKSAGUNGEN	
LEBENS LAUF	

EINLEITUNG

1. Koronare Herzkrankheit

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist gekennzeichnet durch eine primäre Koronarinsuffizienz, ein Missverhältnis zwischen dem Bedarf des Herzmuskels an Energie liefernden Substanzen bzw. Sauerstoff und dem tatsächlichen Angebot, verursacht durch stenosierende Prozesse an extra- und intramuralen Koronargefäßen. Ursachen der KHK sind Koronarsklerose, -spasmen und -angiitis sowie diffuse Fibrosierung oder Verfettung des Herzmuskels. Als Angina pectoris (AP) bezeichnet man Symptome der akuten Koronarinsuffizienz mit plötzlich einsetzenden, Sekunden bis Minuten anhaltenden (meist retrosternal lokalisierten) Schmerzen im Brustkorb mit Ausstrahlung in die linke (seltener rechte) Schulter-Arm-Hand-Region, die Hals-Unterkiefer-Region oder den Rücken. Häufig bestehen ein thorakales Engegefühl und Atemnot bis hin zur Todesangst. Die AP ist prinzipiell als Vorboten des Myokardinfarktes anzusehen.¹ Laut WHO starben im Jahr 2002 weltweit 16,7 Mio. Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Das entspricht ca. einem Drittel aller Todesfälle weltweit. 7,22 Mio. dieser Todesfälle waren durch eine KHK verursacht.² Für 2020 werden ca. 20 Mio., für 2030 ca. 24 Mio. Todesfälle pro Jahr erwartet, die durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursacht sind.² Vorhersagen für die nächsten zwei Jahrzehnte beinhalten eine Verdreifachung der Mortalität für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schlaganfälle in Lateinamerika, dem mittleren Osten und sogar dem südlich der Sahara gelegenen Afrika.³ In Europa sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit über 1,5 Mio. (42%) Todesfällen pro Jahr die führende Todesursache, wovon ein Drittel bis die Hälfte auf eine KHK zurück zu führen sind.⁴ In Deutschland betrug 2003 die Anzahl der Menschen, die einer Erkrankung des Kreislaufsystems erlagen, knapp 400.000, das entspricht bei einer Gesamtanzahl von etwa 850.000 Verstorbenen mit 46% fast der Hälfte.⁵ Eine genauere Differenzierung zeigt, dass 11% aller Todesfälle durch chronisch ischämische Herzkrankheit, 8% durch akuten Myokardinfarkt und 7% durch Herzinsuffizienz hervorgerufen wurden. Diese drei Ursachen nehmen in der

Todesursachenstatistik die Spitzenplätze ein.⁶ Bei den Ursachen für einen stationären Aufenthalt steht 2003 in Deutschland die chronisch ischämische Herzkrankheit bei Männern mit Abstand an erster Stelle, gefolgt von Angina Pectoris auf Platz 4, Herzinsuffizienz auf Platz 8 und dem akuten Myokardinfarkt auf Platz 10. Bei den Frauen findet sich die Herzinsuffizienz auf Platz 3, die chronisch ischämische Herzkrankheit auf Platz 5 und die AP auf Platz 12.⁷ Um die Mortalitätsrate an KHK, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz möglichst gering zu halten, ist es wichtig, eine chronisch ischämische Herzkrankheit möglichst frühzeitig zu diagnostizieren, ihren Schweregrad richtig einzuschätzen und entsprechend früh zu therapieren. Die Diagnostik sollte deshalb möglichst frühzeitig, effektiv und kostengünstig für den Patienten erfolgen.

2. Kardiale Bildgebung und Ischämietestung

Erst am Ende der myokardialen Ischämiekaskade (Abb.1) steht die typische Klinik mit Belastungs- und gegebenenfalls auch Ruhe-AP, die den Patienten auf seine KHK aufmerksam machen und zum Arzt führen. Dann ist die Erkrankung meist schon relativ weit fortgeschritten. Bei einem Teil der Patienten manifestiert sich die KHK erstmals durch einen Myokardinfarkt. Es ist daher wichtig, durch eine sensitive, möglichst flächendeckend verfügbare und kostengünstige Methode eine KHK frühzeitig zu erkennen, um effektiv behandeln und kardiovaskuläre Ereignisse vermeiden zu können. Zur Ischämiediagnostik stehen verschiedene Untersuchungsmethoden zur Verfügung, die in Abb. 1 wiedergegeben sind.

Ein weit verbreiteter Ischämietest ist die Fahrrad- oder Laufband-Ergometrie verbunden mit einem in Ruhe und unter ansteigender Belastung aufgezeichneten Elektrokardiogramm (EKG), wobei belastungsinduzierte Veränderungen der ST-Strecke sowie Rhythmusstörungen oder auftretende Blockbilder auf eine signifikante KHK hindeuten. Allerdings lässt sich mangels Kondition, Compliance oder aufgrund von Muskel- und Gelenkerkrankungen nur bei ca. 40% der Patienten eine diagnostisch verwertbare Ergometrie durchführen.⁸ Zusätzlich kann das Auftreten eines Hauptparameters für eine

Myokardischämie, die horizontale oder deszendierende ST-Strecken-Senkung, auch durch andere Faktoren bedingt sein, was gehäuft zu falsch positiven Ergebnissen führt. Da zudem Veränderungen der ST-Strecke in der Ischämiekaskade erst relativ spät auftreten, ist die Ergometrie nur ein mäßig guter Test zur genauen Diagnostik und Beobachtung einer KHK.^{8,9}

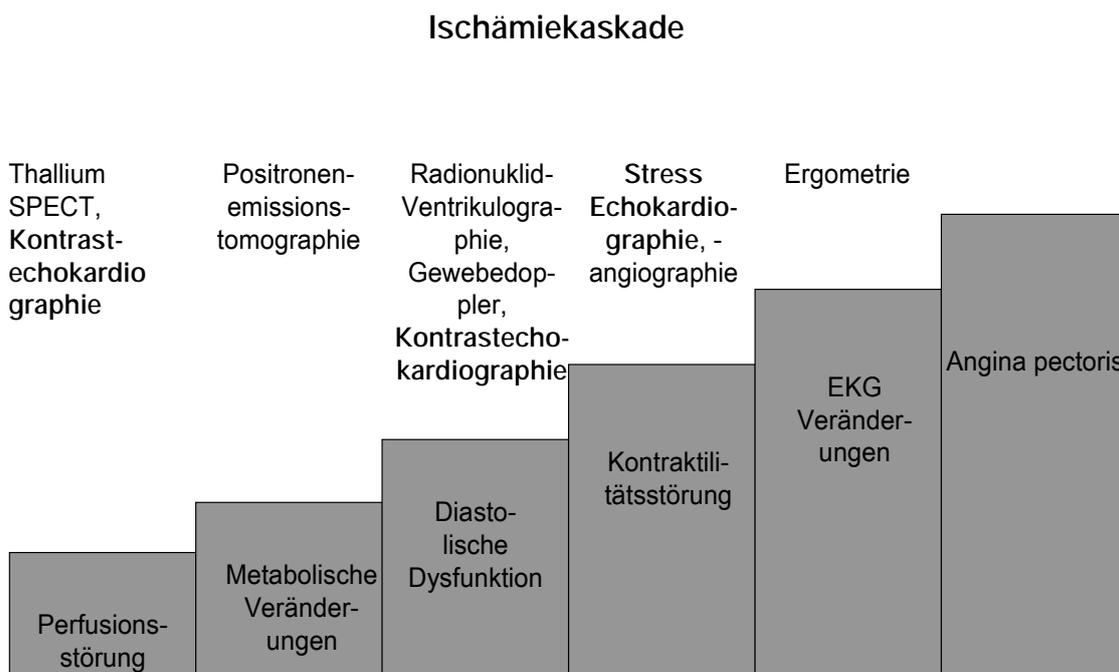


Abb.1: Die Stufen der Ischämiekaskade und die jeweiligen Möglichkeiten diagnostischer Untersuchungen

Als weitere Tests stehen die Echokardiographie nativ und mit Kontrastmittel, in Ruhe und unter Belastung, die Perfusionsszintigraphie, die Radionuklid-Ventrikulographie und die Herzkatheteruntersuchung zur Verfügung. Relativ neu sind die direkte Darstellung der Koronargefäße mittels CT und MRT, die wegen des noch wissenschaftlichen Charakters der Methoden hier nicht weiter dargestellt werden.

2.1. Echokardiographie

1945 setzte Firestone erstmals Ultraschall für medizintechnische Zwecke ein, 1953 untersuchten Edler und Hertz damit erstmals das Herz.¹⁰ In den frühen 80er Jahren konnten in der M-mode-Echokardiographie Veränderungen der

linksventrikulären Funktion auch unter Belastung nachgewiesen werden, die jedoch auf das mitt-anteriore Septum und die mitt-posteriore Wand beschränkt waren.¹¹ Im Verlauf von ca. 30 Jahren und parallel zur Entwicklung verschiedener Ultraschall-basierter diagnostischer Techniken (insbesondere zweidimensionale Echokardiographie und Myokarddoppler) entwickelte sich die Stressechokardiographie zu einer verlässlichen und kosteneffektiven Methode zur Diagnose und Risikoeinschätzung bei Patienten mit vermuteter oder bekannter KHK.^{12,13}

2.1.1. Physikalische Grundlagen

Bei der Echokardiographie dient ein Schallkopf gleichzeitig als Sender und Empfänger. Wesentliche Bestandteile sind zwei Plattenkondensatoren sowie ein piezoelektrischer Kristall, der durch Kompression und Dekompression Ultraschallwellen erzeugt. Diese treffen auf das Herz, werden dort reflektiert und treffen erneut auf den Kristall, wo sie in elektrische Spannung umgewandelt werden. Mit Hilfe eines Oszillographen können sie dargestellt werden.¹⁰ Ultraschall hat eine Frequenz von über 20 000 Schwingungen pro Sekunde (Hz). Je höher die Schallfrequenz, desto kürzer ist die Wellenlänge und umso höher ist das Auflösungsvermögen, desto geringer ist jedoch die Eindringtiefe. Die üblicherweise verwendeten Frequenzen in der transthorakalen Echokardiographie liegen bei 1,5–3,5 MHz. Dies erlaubt die Unterscheidung von Grenzflächen, die ca. 1 mm voneinander entfernt liegen.¹⁰ Die beste Darstellung erreicht man für Strukturen, die senkrecht von der Schallwelle getroffen werden sowie für Grenzflächen mit großen Impedanzunterschieden.

2.1.2. Fundamentale und harmonische Bildgebung

In der konventionellen Ultraschalldiagnostik mit fundamentaler Bildgebung werden nur die vom Schallkopf ausgesendeten Frequenzen empfangen und weiter verarbeitet. Eine wesentliche Verbesserung der Bildqualität erlangte man durch die Entdeckung der harmonischen Bildgebung.^{14,15} Besonders Mikrobläschen und in geringerem Maß auch Myokard emittieren beim Auftreffen der Ultraschallwellen zusätzlich zu den reflektierten Wellen der Grundfrequenz

(1,5 und 3 MHz) weitere Ultraschallwellen, deren Frequenz ein Vielfaches der Grundfrequenz beträgt. Die erste harmonische Frequenz, das heißt gerade die doppelte Sendefrequenz (3 und 6 MHz), wird beim sog. *second harmonic imaging* erfasst.¹⁶ Dadurch erhält man ein intensiveres Signal des Myokards bzw. des Kontrastmittels und weniger Störartefakte umliegender Gewebe.¹⁷⁻¹⁹

2.1.3. Kontrastmittelverstärkte Echokardiographie

Die Echokardiographie hängt in ihrer Aussagekraft wesentlich von der Erfahrung des Untersuchers ab. Speziell bei der Beurteilung von WBST stellt die Delineation des Endokards eine wichtige Voraussetzung dar. Diese gestaltet sich jedoch bei Patienten mit Adipositas, engen Zwischenrippenabständen oder anderweitig bedingten schlechten Schallbedingungen häufig schwierig. Die Applikation transpulmonaler Ultraschallkontrastmittel der zweiten und dritten Generation, die das Lungenkapillarbett passieren können und den linken Ventrikel kontrastieren führt zu einer maßgeblichen Verbesserung der Qualität der Ultraschallbilder und erleichtert wesentlich die Abgrenzbarkeit des Endokards.²⁰

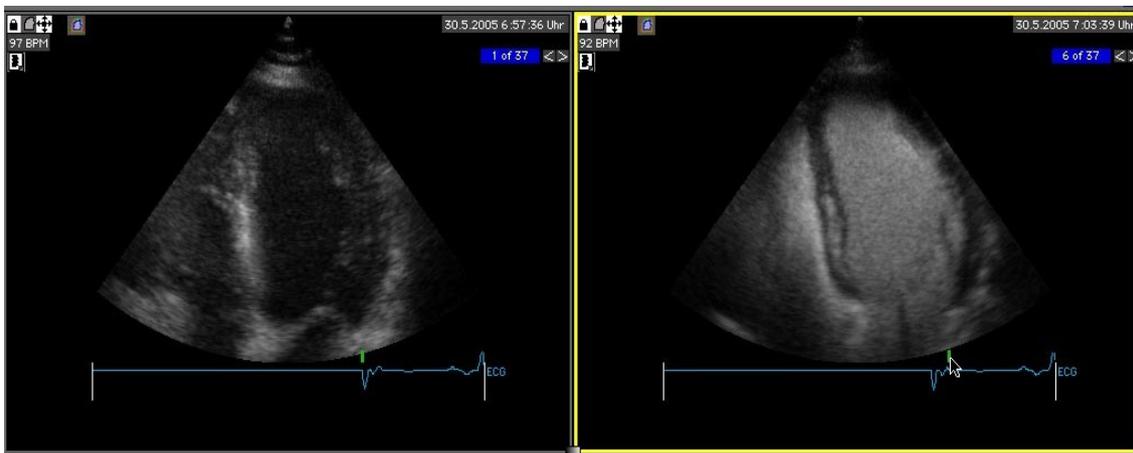


Abb. 2: Vierkammerblick nativ und nach KM-Applikation

2.1.4. Stressechokardiographie

In der Stressechokardiographie untersucht man die Veränderung der Wandbewegung des linken Ventrikels unter Belastung.²¹ Als normale Antwort eines gesunden Herzens auf Belastung erwartet man im Vergleich zur

Ruheuntersuchung eine Abnahme der linksventrikulären Größe bei unveränderter Form sowie eine Zunahme der endokardialen Wandinwärtsbewegung und der myokardialen Wanddicke.²² Bei reduzierter Myokardperfusion (z.B. aufgrund einer Koronarstenose) treten im Perfusionbett des betroffenen Herzkranzgefäßes Wandbewegungsstörungen (WBST) unterschiedlicher Ausprägung auf.²³ Als Möglichkeiten der Bildgebung stehen das transthorakale sowie das in dieser Indikation eher selten verwendete transoesophageale Echokardiogramm zur Verfügung.²¹ Mögliche Stressoren sind einerseits aktive körperliche Belastung auf dem Laufband oder Fahrradergometer, andererseits passive pharmakologisch induzierte Belastung durch Dobutamin oder Adenosin.²¹ Da die aktive körperliche Belastung stark von der Kondition und der Compliance des Patienten sowie von der schmerzfreien Beweglichkeit der Knie- und Hüftgelenke abhängt, bevorzugen wir die pharmakologisch induzierte Stresstestung mit Dobutamin. Das Sympathomimetikum erhöht durch positive Inotropie und Chronotropie den Sauerstoffbedarf des Myokards und führt bei einem durch eine Stenose limitierten Blutfluss zu einer Ischämie im poststenotisch versorgten Myokard. Die WBST ist das echokardiographische Korrelat dieser Ischämie.²⁴

Typischerweise wird die Indikation für eine Stressechokardiographie gestellt, wenn das Belastungs-EKG pathologisch oder nicht beurteilbar ist bzw. im Widerspruch zur Klinik steht.²⁵ Selten stellt die Stressechokardiographie auch das primäre Screeningverfahren dar, wenn eine Ergometrie aus z.B. orthopädischen Gründen nicht möglich ist. Ein großer Vorteil der Echokardiographie ist die Möglichkeit, neben EKG und Klinik auch die regionale und globale Pumpfunktion sowie nach Kontrastmittel-Applikation zusätzlich die myokardiale Perfusion zu beurteilen.²² Die Sensitivität der Stressechokardiographie liegt, gemessen in einem Kollektiv mit mittlerer bis hoher Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer KHK, bei 85%, die Spezifität bei 77%.²⁶ Des Weiteren zeigt die Echokardiographie eine sehr gute räumliche Auflösung (ca. 1 mm) und macht es möglich, WBST für jedes Gefäßversorgungsgebiet unabhängig zu bestimmen.^{10,22}

Zu den Kontraindikationen für eine Stressechokardiographie zählen einerseits sehr schlechte Schallbedingungen, die die Aussagekraft des Ergebnisses stark beeinträchtigen und die Untersuchung somit überflüssig machen. Andererseits sind Erregungsleitungsstörungen, die durch Adenosin und Dipyridamol verstärkt werden können, und schwere, xanthinabhängige Lungenerkrankungen als Kontraindikationen zu bedenken. Wird zusätzlich Atropin zum Erreichen der Zielfrequenz eingesetzt, sollte ein Engwinkelglaukom sowie schwere Prostataerkrankungen ausgeschlossen sein.²⁵

2.1.5. Gewebedoppler

Der Gewebedoppler stellt eine Möglichkeit dar, die regionale Wandbewegung, zu quantifizieren. Mittels Gewebedoppler können durch Weiterverarbeitung der Daten die Deformationseigenschaften des Myokards ermittelt werden. Dabei misst die *strain rate* die Geschwindigkeit, mit der das Myokard sich verkürzt und verlängert. Sie wird berechnet aus zwei an verschiedenen Punkten im Myokard gemessenen Dopplergeschwindigkeiten V1 und V2 und deren Abstand zueinander (REF). Die dimensionslose Größe *strain*, das Ausmaß der Deformation, wird aus dem Zeitintegral über der *strain rate* berechnet. Klinisch betrachtet entspricht der *strain*, gemessen in der langen Achse des linken Ventrikels, dem Teilbetrag der regionalen Längenveränderung des Myokards. Gemessen in der kurzen Achse entspricht der *strain* der regionalen Dickenveränderung des Myokards.²⁷

Der Gewebedoppler hat eine sehr gute zeitliche Auflösung und eignet sich zur Quantifizierung der myokardialen Funktion.^{28,29} Minderdurchblutete Regionen sind gekennzeichnet durch eine reduzierte regionale systolische Deformation.^{30,31} Ebenfalls wurden eine signifikant verminderte Zunahme der *strain rate* und des *strain*, sowie eine Zunahme der longitudinalen post-systolischen Verkürzung als Zeichen einer stressinduzierten Myokard-ischämie beobachtet.³² In tierexperimentellen Ischämie-Studien konnte mit Hilfe des Gradienten zwischen endokardialer und epikardialer Geschwindigkeit und der maximalen *strain rate* eine systolische Dysfunktion identifiziert werden, bevor eine Veränderung der EF auftrat.³³ Nachteile des Gewebedopplers sind zum

Teil begrenzte Verfügbarkeit in den verschiedenen Echogeräten sowie der relativ hohe Aufwand der Datenanalyse.

2.2. Myokard-Perfusions-Szintigraphie

In der nuklearmedizinischen Diagnostik kommen so genannte *Tracer* zum Einsatz, bei denen im Austausch gegen stabile Atome radioaktive Nuklide chemisch an eine am Stoffwechsel teilnehmende Substanz gebunden sind.³⁴

Als Radiopharmakon werden in der Untersuchung des Herzens TI-201 oder an eine myokardaffine Substanz wie Methoxyisobutylisonitril (MIBI) gebundenes Tc-99m verwendet. Das lipophile MIBI reichert sich durchblutungsabhängig in den Mitochondrien der Herzmuskelzellen an. Mittels Gammakamera kann dann die durch den radioaktiven Zerfall des Tc-99m emittierte Gammastrahlung gemessen werden.³⁴ Da das MIBI einige Stunden in den Herzmuskelzellen verbleibt, wird die Untersuchung ein bis zwei Stunden nach der Injektion durchgeführt. Aus dem Vergleich zwischen Belastungs- und Ruheuntersuchung ergeben sich Hinweise auf myokardiale Narben oder belastungsabhängige Perfusionsausfälle, die auf das Vorliegen einer hämodynamisch bedeutsamen Stenose hindeuten. Die Indikationen für die unter Belastung durchgeführte Myokardszintigraphie sind ähnlich denen der DSE. Die Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose einer KHK sowie die Einschätzung deren hämodynamischer Relevanz und das Erkennen vitaler Zonen dysfunktionalen Myokards, des so genannten *hibernating myocardium*.³⁴ Der Vorteil der Myokard-Perfusions-Szintigraphie liegt in ihrer geringen Abhängigkeit von äußeren Gegebenheiten (wie z.B. der Schallbarkeit im Echo) oder der Erfahrung des Untersuchers. Entscheidende Nachteile sind hingegen die begrenzte Verfügbarkeit, die relativ hohen Kosten und die Strahlenbelastung.

2.3. Koronarangiographie

2.3.1. Grundlagen

Die Koronarangiographie ist derzeit der Goldstandard in der Diagnostik der KHK. Die Morphologie der Koronargefäße lässt sich sehr gut darstellen, eine Stenose lässt sich in ihrer vollen Länge und genauen Lokalisation erkennen und

der Stenosegrad lässt sich visuell abschätzen. Anhand dieser Informationen wird die Entscheidung über die Durchführung einer gefäßerweiternden Intervention getroffen. Da sowohl die Koronarangiographie an sich, als auch Interventionen nicht ganz ohne Risiko und zudem mit einer Strahlenbelastung verbunden sind, ist die Indikation streng zu stellen. Periinterventionell kann selten eine Gefäßläsion, -dissektion oder -okklusion der Koronararterien oder die Provokation einer Myokardischämie auftreten. Dazu kommt noch die Gefahr der Restenosierung eines bereits interventionell behandelten Gefäßes. Bei Patienten mit hochgradigen Koronarstenosen ist der Benefit einer Intervention und damit die Indikation unumstritten. Schwieriger wird es bei den Patienten mit mittelgradigen Stenosen (50-75%) bei denen sich die hämodynamische Relevanz für die myokardiale Perfusion aus dem angiographischen Befund schwer abschätzen lässt.^{35,36} Deshalb fordern die aktuellen Leitlinien der großen kardiologischen Gesellschaften vor einer Koronarintervention bei mittelgradigen Verengungen den Ischämienachweis.³⁷

2.3.2. Laevokardiographie

Bei der Laevokardiographie wird der linke Ventrikel über den Herzkatheter mit röntgendichtem nichtionischem Kontrastmittel befüllt.

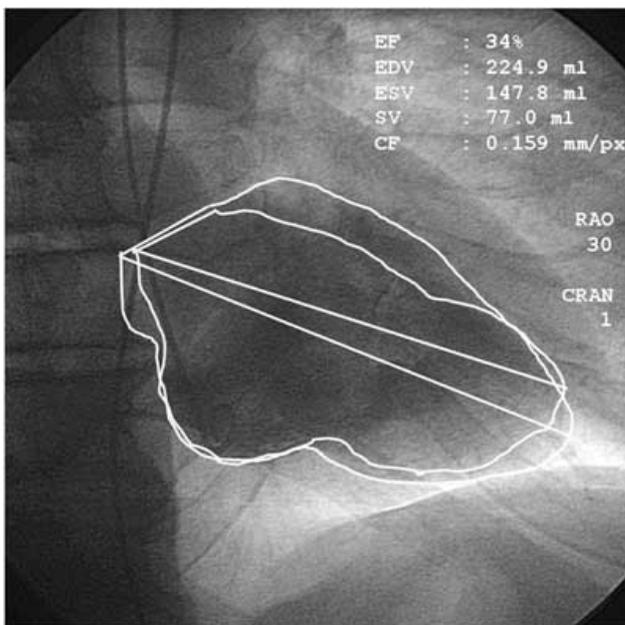


Abb. 3: Laevokardiographie in RAO-Projektion

Aus verschiedenen Projektionen werden Herzzyklen digital aufgezeichnet und die endsystolischen (Vol_{es}) und enddiastolischen Volumina (Vol_{ed}) bestimmt. Mit Hilfe der Formel

$$\left(\frac{Vol_{ed} - Vol_{es}}{Vol_{ed}} \right) \times 100 \text{ in \%}$$

kann die linksventrikuläre Auswurffraktion (EF) genau bestimmt werden.

2.3.3. Druckdrahtmessung

Als fraktionelle Flussreserve (FFR) bezeichnet man den Quotienten aus dem maximal möglichen Blutfluß bei Vorliegen einer Koronarstenose (poststenotischer Druck) und dem potentiell maximal möglichen Blutfluß ohne Vorhandensein einer Stenose (prästenotischer Druck). Die FFR entspricht somit dem Anteil des maximal möglichen Blutflusses, der bei Vorliegen der Stenose noch möglich ist.³⁸ Sie berechnet sich nach folgender Formel:

$$FFR = \frac{[(Pd - Pv) / R_{min}]}{[(Pa - Pv) / R_{min}]}$$

Pd = Druck distal der Stenose, Pa = Druck in der Aorta, Pv = venöser Druck, R_{min} = Gefäßwiderstand

Zur Messung des Druckes distal der Stenose (Pd) nimmt man einen Druckdraht zu Hilfe.^{39,46} Dieser spezielle Draht entspricht in Länge und Durchmesser einem normalen Führungsdraht, hat jedoch an seinem Ende ein Mikromanometer, mit dem er den intrakoronaren Blutdruck misst. Bei maximaler Gefäßdilatation, induziert durch Adenosin oder Papaverin, ist der Gefäßwiderstand (R_{min}) minimal. Der Druck in der Koronararterie entspricht somit dem mit dem Führungskatheter gemessenen Druck in der Aorta (Pa).

Damit kann man die Formel in folgender Weise vereinfachen:

$$FFR = \frac{Pd - Pv}{Pa - Pv}$$

Ist der venöse Druck nicht erhöht, was normalerweise der Fall ist, setzt man Pv gleich Null und erhält als endgültige Berechnungsformel für die FFR:

$$FFR = Pd / Pa$$

Zur Veranschaulichung der Druckdrahtmessung dient Abb. 4:

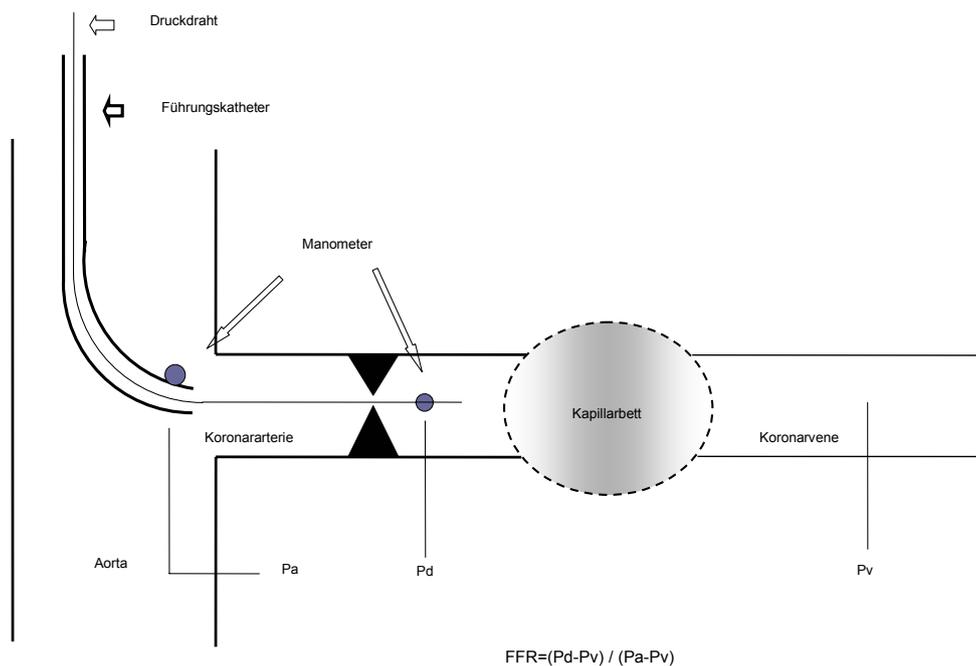


Abb. 4: Schematische Darstellung der Druckdrahtmessung; FFR = fraktionelle Flussreserve, Pa = Druck in der Aorta, Pd = Druck distal der Stenose, Pv = venöser Druck

Am gesunden Koronargefäß beträgt die FFR 1,0 oder 100%, das heißt, der Druck ist im gesamten Koronargefäß gleich. Als sicher hämodynamisch relevant gilt eine Stenose ab einer FFR von weniger als 0,75 oder 75%. Als sicher nicht relevant gilt eine FFR von über 0,8.⁴⁰ Dazwischen liegt ein gewisser Graubereich. In retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass ab einer FFR über 0,75 auf eine Intervention verzichtet werden kann.⁴¹ Die FFR ist unabhängig von Blutdruckschwankungen, wenig anfällig für Störartefakte und in nahezu allen Fällen problemlos während einer Herzkatheteruntersuchung zu erheben.⁴² Allerdings hat auch die Druckdrahtmessung ihre Grenzen. Bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie wachsen die Herzkranzgefäße nicht entsprechend der Muskelmasse mit, so dass teilweise schon ohne Koronarstenose eine Minderversorgung des Myokards vorliegen kann. Eine FFR größer 0,75 kann deshalb bei diesen Patienten nicht als sicher nicht pathologisch angesehen werden. Ein weiteres Problem tritt bei Patienten mit Mikrovaskulopathie auf, deren Minderung der FFR durch verminderten Blutfluß in den kleinen Gefäßen mit bedingt sein kann, so dass in diesem Fall die FFR

überbewertet wird.⁴³ Ein Hauptgrund für den begrenzten Einsatz der Druckdrahtmessung ist in den sehr hohen Kosten der Druckdrähte (z.B. PressureWire®, Radi, Uppsala, Schweden) zu sehen.

3. Fragestellung

Die vorliegende Studie prüft die diagnostische Wertigkeit der nativen und der kontrastmittelverstärkten Echokardiographie sowie der Gewebedoppleruntersuchung bei Patienten mit angiographisch mittelgradigen Koronarstenosen. Referenzstandard ist die angiographische Druckdrahtmessung mit Bestimmung der FFR.

Primäre Fragestellung:

Erhöht bei Patienten mit angiographisch mittelgradigen Koronarstenosen die Applikation von Ultraschallkontrastmittel die diagnostische Aussagekraft der Dobutamin-Stressechokardiographie? Als Referenzmethode dient die koronarangiographische Druckdrahtmessung.

Nachgeordnete Fragestellungen:

1. Führt die Applikation eines Kontrastmittels während der Dobutamin-Stressechokardiographie zu einer verbesserten Delineation des Endokards und damit zu einer verbesserten Beurteilbarkeit der Wandbewegung?
2. Lassen sich mit Hilfe der Gewebedopplertechnik funktionelle Auswirkungen im Gefäßbett einer hämodynamisch wirksamen Stenose quantifizieren und damit untersucherunabhängige, objektive Aussagen treffen?
3. Verbessert die Applikation des Kontrastmittels die Korrelation zwischen echokardiographisch bestimmter und myokardszintigraphisch bzw. laevokardiographisch bestimmter EF?

METHODIK

1. Patientenkollektiv: Ein- und Ausschlusskriterien

In die vorliegende Studie aufgenommen wurden Patienten, bei denen wegen Brustschmerzen und Verdacht auf KHK eine Koronarangiographie durchgeführt und dabei visuell eine mittelgradige Koronarstenose (50-75%) bei Eingefäßerkrankung festgestellt worden war. Bestanden initial zusätzlich höhergradige Stenosen, so wurden diese in gleicher Sitzung interventionell angegangen, so dass anschließend eine funktionelle Eingefäßerkrankung vorlag. Die Patienten mussten über 18 Jahre alt sein und ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme gegeben haben.

Ausgeschlossen waren Patienten mit funktionellen Mehrgefäßerkrankungen, bekannter Anaphylaxie oder Albuminallergie, Patienten mit stattgehabtem Apoplex im vorangegangenen Monat oder Myokardinfarkt in der vorangegangenen Woche. Ebenfalls ausgeschlossen waren Patienten mit instabiler AP oder schwerer Linksherzinsuffizienz (NYHA IV), sowie Patienten, denen eine Belastungsuntersuchung aus anderen gesundheitlichen Gründen nicht zuzumuten war.

2. Dobutamin-Stressechokardiographie

2.1. Geräte

Die Untersuchungen wurden mit einem Ultraschallgerät vom Typ Vingmed System V bzw VII (GE Vingmed Ultrasound, Horton, Norway) mit einem 1,7 / 3,4 MHz Schallkopf durchgeführt. Die echokardiographischen Schnittbilder wurden digital auf magneto-optischen Platten (MOD) gespeichert und mit einem S-VHS-Videorekorder auf handelsüblichen Videokassetten aufgenommen. Die Auswertung der WBST sowie die biplane Bestimmung der EF erfolgten mit dem Programm Echopac (GE Vingmed Ultrasound, Horton, Norway).

2.2. 2-D-Echokardiographie

Während der DSE wurden in Ruhe und unter Belastung folgende Aufnahmen in den üblichen standardisierten Schnittebenen jeweils nativ und mit Kontrastmittel aufgenommen:

- apikaler 4-Kammer- (4K), 2-Kammer- (2K) und 3-Kammerblick (3K)
- lange Achse links parasternal, kurze Achse links parasternal

4K, 2K und 3K wurden zusätzlich mit Gewebedopplertechnik aufgezeichnet.

Für die Offline-Auswertung wurden lediglich 4K, 2K und 3K verwendet, da in diesen Schnitten alle 16 für die Wandbewegungsanalyse benötigten Segmente zu sehen sind und für die biplane Bestimmung der EF nach Simpson nur 4K und 2K benötigt werden.

2.3. 16-Segment-Modell

Für die Wandbewegungsanalyse wurden die Segmente des linken Ventrikels, wie in Abb. 5 und Tab 1 dargestellt, mit einer Nummerierung von 1-16 im standardisierten 16-Segment-Modell.⁴⁴ belegt.

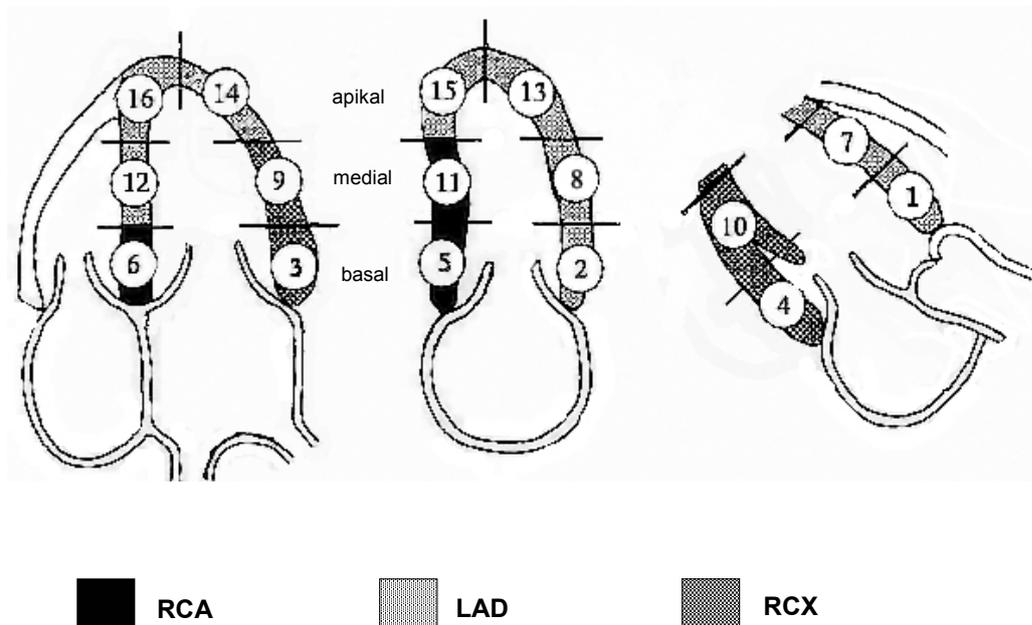


Abb. 5: standardisiertes 16-Segment-Modell.²¹

Segment	Lokalisation	Ultraschallebene
1	basal anteroseptal	3K
2	basal anterior	2K
3	basal lateral	4K
4	basal posterior	3K
5	basal inferior	2K
6	basal septal	4K
7	mid anteroseptal	3K
8	mid anterior	2K
9	mid lateral	4K
10	mid posterior	2K
11	mid inferior	3K
12	mid septal	4K
13	apikal anterior	2K
14	apikal lateral	4K
15	apikal inferior	2K
16	apikal septal	4K

Tab. 1: Die 16 Segmente des linken Ventrikels und die Ultraschallebene, in der jedes Segment dargestellt werden kann (K= Kammerblick). „Lokalisation“ bezeichnet das dem jeweiligen Segment zugeordnete Areal des linken Ventrikels.

2.4. Wandbewegungsanalyse

Die Wandbewegungsanalyse wurde anhand der EKG-getriggerten, digital aufgezeichneten und synchronisierten DSE-Sequenzen unter Verwendung des Programms Echopac™ durchgeführt. Die nativen und kontrastmittelangereicherten Bilder der Ruhe- und der Belastungsuntersuchung wurden anhand des 16-Segmentmodells nach folgendem Schema bewertet:

1 = **Normokinesie:** gleichmäßige zentripetale Bewegungen der Wand

2 = **Hypokinesie:** verminderte Wanddickenzunahme mit verminderter Wandbewegung

3 = **Akinesie:** fehlende Einwärtsbewegung der Wand

4 = **Dyskinesie:** systolische Verdünnung und zentrifugale Bewegung der Wand

9 = **Nicht beurteilbar:** wegen zu schlechter Endokarddelineation keine Interpretation möglich

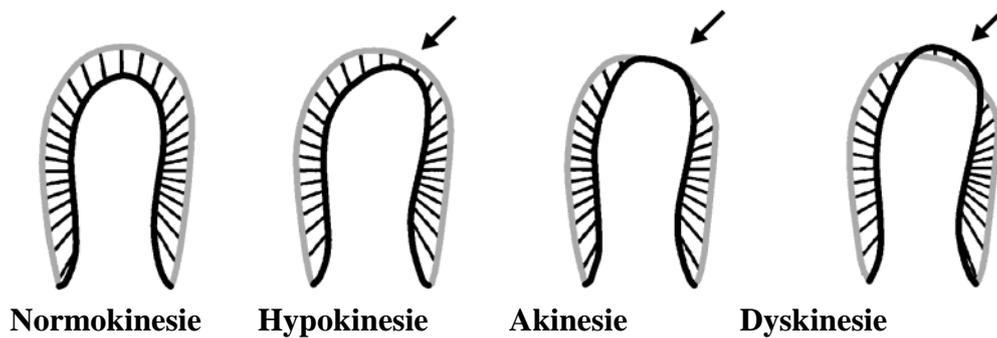


Abb. 6: Formen der Wandbewegungsstörungen

2.5. Protokoll der Stressechokardiographie, Abbruchkriterien

Die letzte Betablocker-Einnahme lag mindestens 36 Stunden zurück. An eine 20G Venenverweilkanüle in eine Cubital oder Unterarmvene wurde über einen Dreiweghahn eine Spritzenpumpenleitung angeschlossen, die mit der mit 50 ml Dobutamin Solvay® 250 mg/50 ml befüllten Original-Perfusor®-Spritze OPS 50 ml von Braun verbunden war. Der Patient lag in Linksseitenlage auf einer Ultraschallliege. Erst wurden in Ruhe die oben genannten Standardschnitte im *second harmonic imaging* Modus mit dem Vingmed System V bzw. VII (GE Vingmed Ultrasound, Horton, Norway) Ultraschallgerät aufgezeichnet: nativ, mit Gewebedopplertechnik und nach Applikation eines 1ml Bolus des Kontrastmittels Sonovue® oder Optison® mit anschließender Nachspülung mit 0,9% NaCl. Anschließend wurde die Dauerinfusion mit Dobutamin über den Perfusor (Asena TM GS, Alaris) mit $10\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ KG gestartet. Nach jeweils drei Minuten wurde die Dosis um $10\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ KG gesteigert. Vor jeder Dosissteigerung wurde der Blutdruck des Patienten nach Riva-Rocci sowie der Puls durch Auszählen des Radialispulses über 15 Sekunden gemessen und dokumentiert. Auf jeder Belastungsstufe wurden Schnittbilder als Bildschleifen im *second harmonic maging* Modus sowohl digital als auch auf Videoband dokumentiert. Beendet wurde die Belastung entweder bei Erreichen der maximalen Dobutamindosis von $40\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ KG und bis zu vier Mal 0,25 mg Atropin oder bei Erreichen der altersabhängigen submaximalen Herzfrequenz, definiert als $(220 - \text{Lebensalter in Jahren}) \times 0,85$.

Weitere Abbruchkriterien waren:

- belastungsinduzierte WBST
- typische AP Beschwerden
- Blutdruckanstieg auf über 250/115 mmHg
- systolischer Blutdruckabfall über 20 mmHg
- Abfall oder fehlender adäquater Anstieg der Herzfrequenz
- schwere Herzrhythmusstörungen

Nach Beendigung der Dobutamininfusion wurden Blutdruck und Puls weiter alle drei Minuten kontrolliert bis der Patient seine Ruheherzfrequenz wieder erreicht hatte. In stabilem körperlichem Zustand wurde der Patient wieder entlassen.

Zur Übersicht dient die schematische Darstellung der DSE in Abb. 7

	Ruhephase		<i>Dobutamin-Belastung</i>					Erholungsphase	
Dobutamin-Infusion			4x0,25 mg						
			Atropin ↓↓↓↓↓						
µg/kg KG/min	0		5	10	20	30	40		
Zeit (min)	0		3	6	9	12	15	18	28
Kontrastmittel Applikation		KM						KM	
Blutdruck	RR		RR	RR	RR	RR	RR	RR	RR
Herzfrequenz	Puls		Puls	Puls	Puls	Puls	Puls	Puls	Puls
1-Kanal-EKG Monitoring	kontinuierlich								
Videodokumentation	kontinuierlich								
Digitale Speicherung		DS			DS		DS	DS	

Abb. 7: Schematisierter Ablauf einer Dobutamin-Stressechokardiographie

3. Kontrastmittelverstärkte Echokardiographie

3.1. Kontrastmittel

Es wurden zwei im Handel erhältliche, lungengängige Ultraschallkontrastmittel der zweiten Generation verwendet. Einerseits nutzten wir Optison® (Amersham Health, Princeton, NJ, USA), ein aus octafluorpropanhaltigen Humanalbumin-Mikrosphären in der Konzentration $5-8 \times 10^8$ Mikrosphären/ml bestehendes Kontrastmittel der zweiten Generation. Durch Sonikation (Hochfrequenzschallbehandlung von 1%iger Humanalbuminlösung) entstehen stabile Mikrobläschen mit einer Größe zwischen 2 und 4,5 μm . Aufgrund des gegenüber Luft höheren Molekulargewichtes von 188 g/mol des enthaltenen Gases ist Optison® im Blut schlecht löslich und bewirkt einen lang anhaltenden Kontrasteffekt. Andererseits verwendeten wir SonoVue® (Bracco Diagnostics Inc., Princeton, NJ, USA), das Mikrobläschen aus in eine Phospholipidhülle eingekapseltem Schwefelhexafluorid mit einem Durchmesser von 2,5 μm in einer Konzentration von 8 $\mu\text{l/ml}$ enthält.

3.2. Applikation

Ein 0,5-1 ml Bolus an frisch aufgeschütteltem Kontrastmittel wurde über die periphere Veneverweilkanüle jeweils in Ruhe und bei maximaler Belastung nach Aufzeichnung der nativen Bilder und der Bilder in Gewebedopplertechnik appliziert. Anschließend wurde mit 5-10 ml 0,9%iger NaCl Lösung nachgespült. Die Ultraschallbilder wurden zum Zeitpunkt optimaler Kontrastierung des LV aufgezeichnet.

3.3. Sicherheit

Die Sicherheit von Optison® wurde an 279 Patienten geprüft. 16,8% der Patienten berichteten über geringes Unwohlsein, schwere Nebenwirkungen traten nicht auf.⁴⁵ Das in Optison® verwendete hochaufgereinigte Humanalbumin findet seit über 50 Jahren Einsatz in Diagnostik und Therapie. Bisher gibt es in der Literatur keinen Hinweis auf Infektionen, die nachweislich durch Humanalbuminprodukte übertragen wurden.⁴⁶ In vier Jahren wurde an insgesamt 1.486 Patienten die Sicherheit der DSE mit Kontrastmittel getestet,

wobei bei 65% der Patienten Optison® verwendet wurde. Nebenwirkungen, wie ventrikuläre Tachykardie, Hypo- und Hypertonie sowie Dyspnoe und AP wurden nur selten und insgesamt nicht häufiger als in der Kontrollgruppe beobachtet.⁴⁷ SonoVue® wurde in insgesamt 20 Studien an 1419 Patienten getestet, wo es sich als sicheres und gut verträgliches Mittel zur Ultraschalldiagnostik erwies. Insgesamt lag das Auftreten von zum größten Teil sehr milden Nebenwirkungen bei 18,8%.⁴⁸ Darüber hinaus enthält SonoVue® keinerlei menschliche Blutbestandteile, wie etwa Humanalbumin, und birgt somit kein Risiko der Übertragung von Krankheiten oder der Auslösung von anaphylaktischen Reaktionen auf Albumin.

3.4. Bestimmung der linksventrikulären Auswurfraction

Zur Bestimmung der linksventrikulären Auswurfraction (EF) wurde das Programm Echopac™ verwendet. Im nativen 4K und 2K in Ruhe wurde, auf Mitralklappenebene beginnend, die Grenze zwischen Endokard und linksventrikulärem Cavum nachgezeichnet. Mit Hilfe der biplanen Methode nach Simpson wurden anschließend das endsystolische (Vol_{es}) und das enddiastolische Volumen (Vol_{ed}) sowie die EF ($[(Vol_{ed} - Vol_{es}) / Vol_{ed}] \times 100$ in %) berechnet.

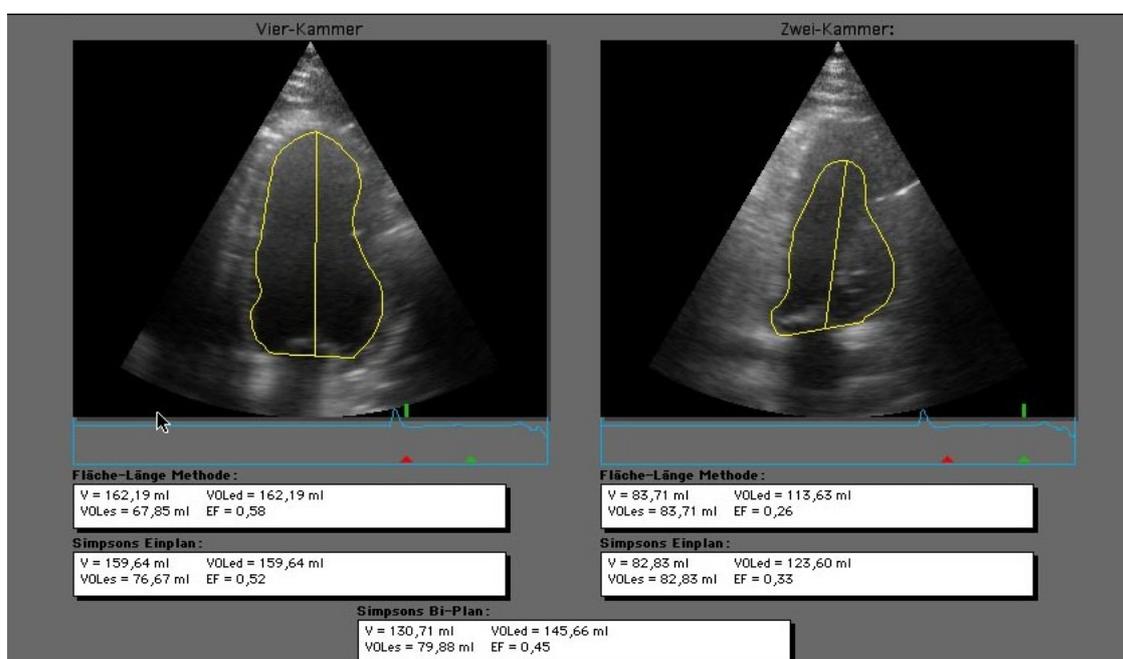


Abb. 8: Bestimmung der linksventrikulären Auswurfraction in der nativen DSE

Nach der gleichen Methode wurden endsystolische und enddiastolische Volumina und die EF der Belastungs- und der kontrastmittelangereicherten Untersuchungen bestimmt.

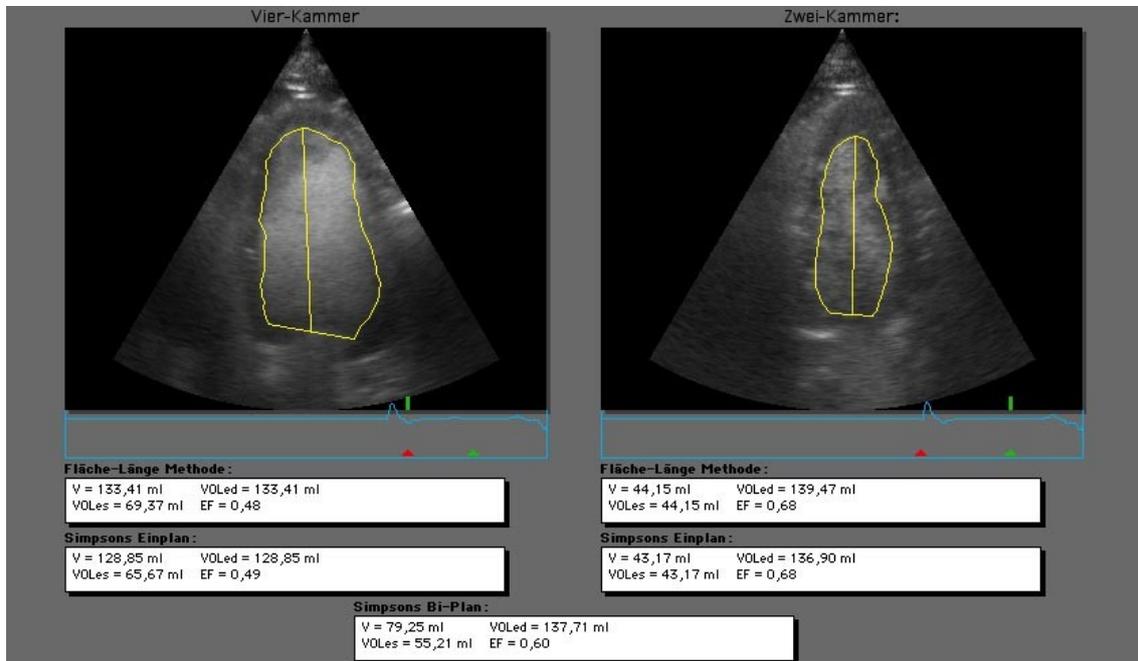


Abb. 9: Bestimmung der LV-EF in der kontrastverstärkten DSE

4. Gewebedoppler

4.1. Technik und Registrierung

Bei 30 unserer 70 Patienten wurden während der DSE zusätzlich Bilder in Gewebedopplertechnik aufgenommen und digital abgespeichert. Im 4K, 2K und 3K wurden drei Herzzyklen sowohl in Ruhe wie unter maximaler Belastung aufgezeichnet. Die Bildfrequenz lag bei 140 Bildern pro Sekunde.

4.2. Auswertung

Die digital gespeicherten Echoschleifen wurden mit spezieller Software (TVI®, GE Ultrasound) von einem erfahrenen Untersucher ausgewertet. Die Auswertung erfolgte verblindet, das heißt, dem Auswerter war ausschließlich die Lokalisation des betroffenen Gefäßes bekannt, nicht jedoch das Ergebnis der DSE oder der Druckdrahtmessung. Die longitudinale *strain rate* wurde als regionaler Geschwindigkeitsgradient im basalen, medialen und apikalen Segment jeder Wand bestimmt. Um während eines Herzzyklus stets an der

gleichen Stelle und immer in der Mitte der jeweiligen Wand zu messen, wurde die Stelle für die Messung der *strain rate* in jedem Einzelbild des jeweiligen Loops per Hand nachkorrigiert. Die *strain rate* Kurven wurden in den drei aufeinander folgenden Herzzyklen bestimmt und anschließend gemittelt. Daraus wurden als Integral über die Zeit die natürlichen *strain* Profile abgeleitet. Aus der Information über *strain* und *strain rate* wurden schließlich die maximale systolische *strain rate* (SR) (s. Abb. 10), der systolische *strain* (ϵ_{SYS}) und der maximale *strain* (ϵ_{max}) bestimmt.

ϵ_{SYS} = Betrag der myokardialen Verkürzung zwischen Enddiastole und Endsystole, ϵ_{max} = Betrag der myokardialen Verkürzung zwischen Enddiastole und der maximalen Kontraktion.

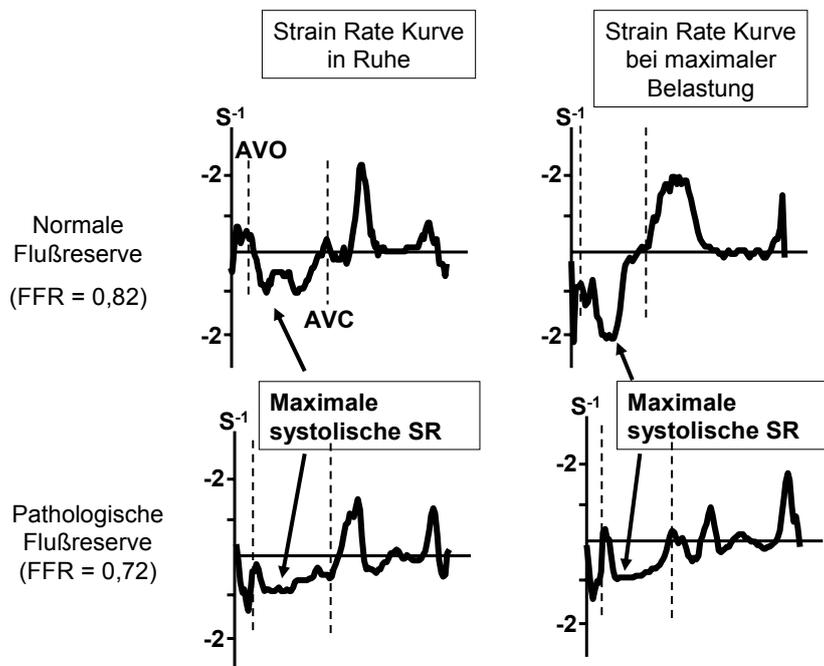


Abb. 10: *Strain rate* Kurven in Ruhe und unter maximaler Dobutaminbelastung bei einem Patienten mit einer hämodynamisch nicht relevanten Koronarstenose (oben) sowie einem Patienten mit hämodynamisch relevanter Koronarstenose (unten)

Der Grad der Verkürzung des Herzmuskels nach Schluss der Aortenklappe (post systolic shortening, ϵ_{pps}) wurde durch folgende Formel berechnet:

$$\epsilon_{\text{PSS}} = \epsilon_{\text{max}} - \epsilon_{\text{SYS}}$$

Alle Parameter wurden in den Segmenten der Zielregion sowie in den Segmenten der gegenüberliegenden Region des Myokards, der so genannten *remote region*, bestimmt.

5. Myokard-Perfusions-Szintigraphie

5.1. Durchführung

Die Myokard-Perfusions-Szintigraphie wurde in einer Sitzung mit der DSE durchgeführt. Die Patienten waren nüchtern und hatten mindestens 36 Stunden zuvor ihren Betablocker abgesetzt. Auf dem Höhepunkt der Dobutaminbelastung wurden, nach Aufnahme aller Ultraschallbilder 250 Mbq des Radiopharmakons Tc99m MIBI über die periphere Venenverweilkanüle injiziert und mit 10ml 0,9% NaCl nachgespült. Bei 21 Patienten wurde eine so genannte Firstpass-Untersuchung durchgeführt, d.h. bei maximaler Belastung unter noch laufender Dobutamininfusion mittels Gammakamera eine Messung der intraventrikulären Aktivität im LV sowie RV vorgenommen. Bei 65 Patienten wurde ca. 1 Stunde nach Beendigung der Dobutamininfusion und nach Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit mittels Doppelkopfkamera (E.CAM, Siemens) ein Szintigramm erstellt. Bei 7 Patienten musste aus Kapazitätsgründen auf eine Myokard-Perfusions-Szintigraphie verzichtet werden. Die Ruheuntersuchung wurde mit mindestens vier Stunden Distanz zur Stressuntersuchung durchgeführt. Die Patienten waren ebenfalls nüchtern, hatten jedoch ihre Medikamente nach Plan eingenommen. Es wurden 350 Mbq Tc99m MIBI über eine periphere Venenverweilkanüle injiziert. Eineinhalb Stunden nach Injektion des Radiopharmakons und nach einer fettreichen Mahlzeit wurde mittels Doppelkopfkamera (E.CAM, Siemens) ein Szintigramm aufgezeichnet.

5.2. Analyse mittels e-soft 3.0732 (Siemens)

Mit Hilfe des e-soft 3.0732 (Siemens) Computerprogramms wurden transversale, Lang- und Kurzachsen-Schnitte analysiert und quantitativ ausgewertet. Alle unter Belastung neu aufgetretenen und zunehmenden Perfusionsdefekte galten als

pathologisch. Persistierende Perfusionsdefekte als Korrelat für eine myokardiale Narbe und Inhomogenitäten wurden als nicht pathologisch gewertet.

5.3. Bestimmung der linksventrikulären Auswurffraktion

Bei den 21 Patienten, deren Belastungsuntersuchung in der Nuklearmedizinischen Klinik stattfinden konnte, wurde die linksventrikuläre Auswurf-fraktion bei maximaler Belastung ähnlich der Technik der Radionuklid-ventrikulographie bestimmt. Die Belastungs-EF der übrigen 22 Patienten wurde als so genannte Post Stress-EF eine Stunde nach der Maximalbelastung bestimmt. Die Ruhe EF wurde während der Ruheuntersuchung mindestens vier Stunden nach Belastung bei 40 Patienten bestimmt. Die Herzzyklen wurden R-Zacken-getriggert in sechs Abschnitte gegliedert. Halbautomatisch, nach Kennzeichnung verschiedener Schnittebenen, wurde das endsystolische (Vol_{es}) und das enddiastolische (Vol_{ed}) Volumen bestimmt und daraus die EF ($[(Vol_{ed} - Vol_{es}) / Vol_{ed}] \times 100$ in %) berechnet.

6. Herzkatheteruntersuchung

6.1. Koronarangiographie

Die Patienten, bei denen in einer ersten Koronarangiographie eine mittelgradige Stenose nachgewiesen worden war, unterzogen sich einer Dobutamin-Stress-echokardiographie sowie einer Myokard-Perfusions-Szintigraphie in Ruhe und unter Belastung. Zeitnah zu diesen beiden nicht invasiven Ischämieuntersuchungen erhielten die Patienten eine erneute Koronarangiographie zur Messung der FFR und gegebenenfalls zur PTCA.

6.1.1. Durchführung

Nach Punktion der Arteria femoralis rechts und Applikation von 4.000-8.000 IE Heparin wurde über eine 5 French (F) Schleuse ein Führungsdraht bis vor den linken Ventrikel geschoben. Mit einem 5F Pigtailkatheter wurde dieser anschließend sondiert. Nach der biplanen Ventrikulographie wurde eine selektive Koronarangiographie nach der Judkinstechnik durchgeführt. Nach Beendigung der konventionellen Diagnostik wurde die 5F gegen eine 6F Schleuse

ausgetauscht und die Druckdrahtmessung durchgeführt. Bei hämodynamischer Relevanz der Koronarstenose fand anschließend eine Intervention statt.

6.1.2. Quantitative Koronarangiographie

Die digital aufgezeichneten Bilder der Koronarangiographie wurden mit dem DICOM VIEWER (Heartlab, Inc., Westerly, Rhode Island) analysiert. Das Bild auf dem die Koronarstenose am besten zu erkennen war wurde in QUAZAR (Quazar Softwareentwicklungsgesellschaft mbH; D-20253 Hamburg) transferiert. Das aufgerufene Bild erschien nun im Programm QCA (Heartlab, Inc., Westerly, Rhode Island). Nach Eingabe der Kathetergröße (1) wurde zur Kalibrierung ein Stück des Katheters im Bild nachgezeichnet (2). Anschließend wurde zur Markierung der Stenose das Gefäßlumen 2 cm vor bis 2 cm nach der Gefäßverengung im Verlauf nachgezeichnet (3). Das Programm QCA gibt nun den kleinsten Durchmesser des markierten Gefäßes als Stenose in Prozent an (4). Ebenso wurde mit einem zweiten Bild der gleichen Stenose in einer anderen Projektion verfahren. Der reale Stenosegrad wurde als Mittelwert beider Ergebnisse berechnet.

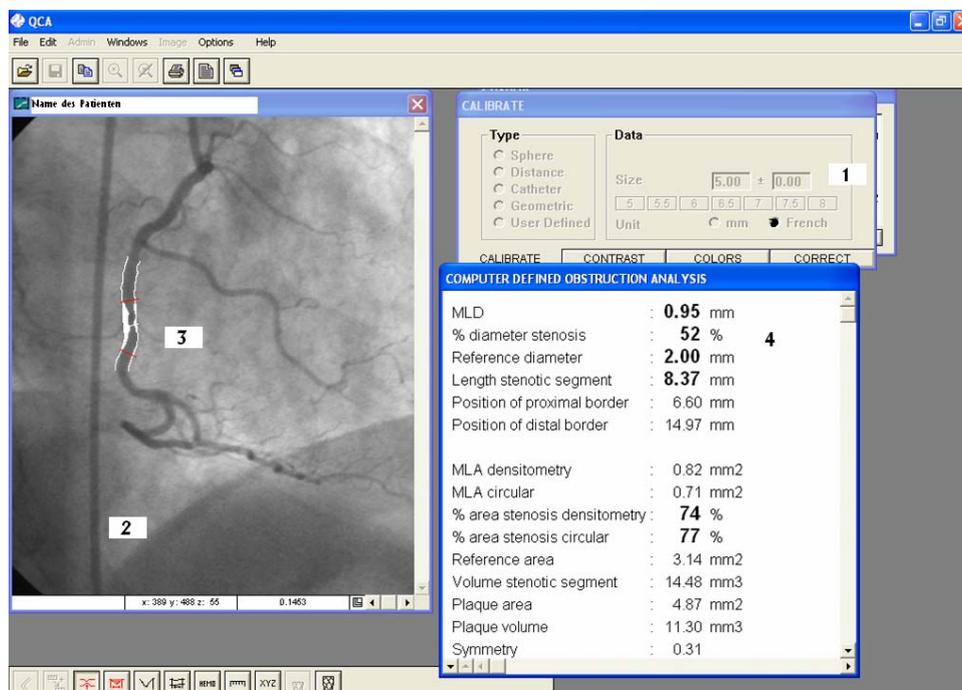


Abb. 11: QCA Auswertung anhand eines digitalen Bildes der Koronarangiographie

6.1.3. Laevokardiographische Bestimmung der Auswurffraktion

Über den Pigtailkatheter wurde der linke Ventrikel retrograd sondiert und mit nichtionischem Kontrastmittel befüllt. Bilder verschiedener Projektionen wurden aufgenommen und digital gespeichert. Mit Hilfe des Computerprogrammes DICOM VIEW (Koninklijke Philips Electronics) wurden das endsystolische (Vol_{es}) und das enddiastolische Volumen (Vol_{ed}) bestimmt und die EF ($[(V_{ed} - Vol_{es}) / Vol_{ed}] \times 100$ in %) berechnet.

6.2. Druckdrahtmessung

Über die 6F Schleuse in der rechten A.femoralis wird über den liegenden Führungskatheter das mittelgradig stenosierte Gefäß mit einem 0.014 inch *Pressure wire* (RADI, Uppsala, Schweden) sondiert.



Abb. 12: Spitze des *Pressure wire*, RADI, Uppsala, Schweden

Der prästenotische Druck (P_a) wird über den Führungskatheter in der Aorta gemessen. Die Kalibrierung des Druckdrahtes erfolgt, wenn der Sensor an der Spitze des Druckdrahtes auf Höhe des terminalen Endes des Führungskatheters liegt. Der vom Katheter und der vom Druckdraht gemessene Druck müssen gleich hoch sein. Anschließend wird die Spitze des Druckdrahtes über die Stenose vorgeschoben, der poststenotische Druck (P_d) in Ruhe gemessen und der Druckgradient ($P_a - P_d$) sowie die FFR (P_d / P_a) berechnet.



Abb. 13: Spitze des *Pressure wire*, RADI, Uppsala, Schweden

Nach Applikation von bis zu 120 µg Adenosin intrakoronar werden erneut jeweils die prä- und poststenotischen Drücke gemessen und die FFR bestimmt. Liegt die FFR bei einer dieser Messungen unter 75%, so ist bei symptomatischen Patienten die Indikation zu einer Koronarintervention gegeben. Liegt die FFR bei keiner der Messungen unter 75%, so wird die Stenose als nicht hämodynamisch relevant angesehen und die Herzkatheteruntersuchung wird ohne Durchführung einer Intervention beendet.

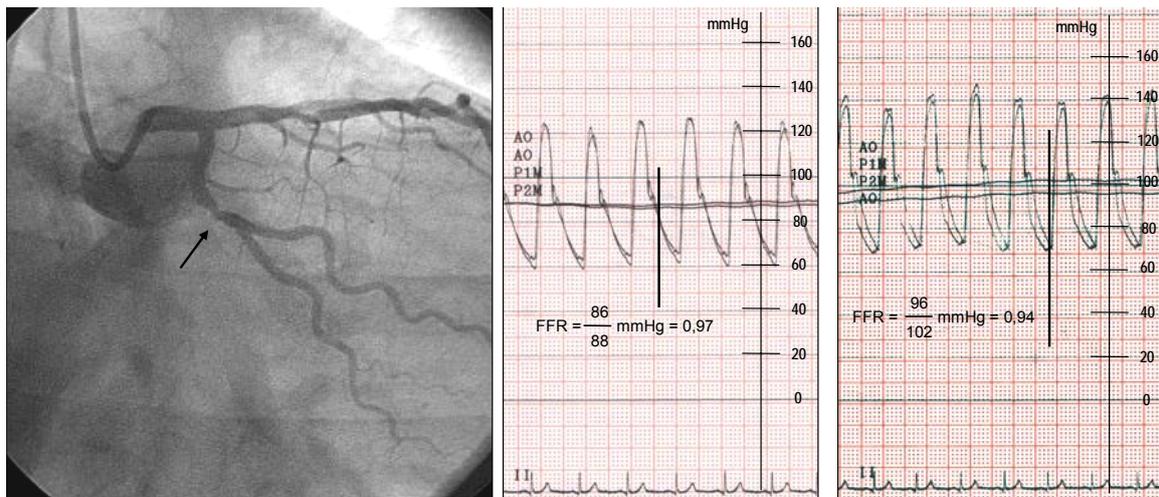


Abb. 14: Druckdrahtmessung einer hämodynamisch nicht relevanten Stenose; angiographisches Bild und dazugehörige Druckdrahtkurven vor und nach Applikation von bis zu 120µg Adenosin

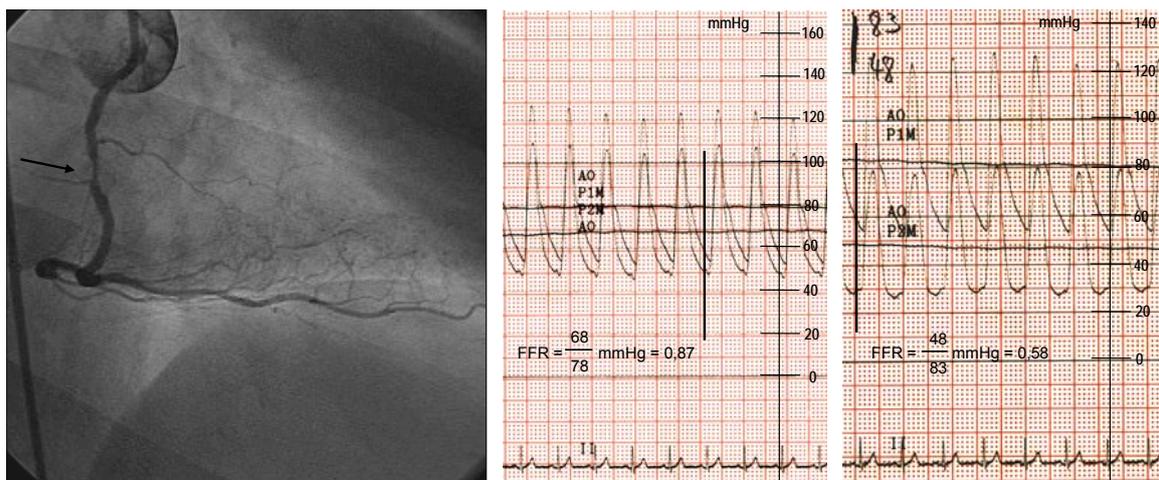


Abb. 15: Druckdrahtmessung einer hämodynamisch relevanten Stenose; angiographisches Bild und dazugehörige Druckdrahtkurven vor und nach Applikation von bis zu 120µg Adenosin

6.2.2. Druckdrahtcharakteristika

Zur Messung des poststenotischen Druckes benutzen wir den *Pressure wire*® 4 Sensor von RADI. Dieser Druckdraht ist 175 cm lang, hat einen Durchmesser von 0,014'' und ist mit Polytetrafluorethylen beschichtet. Dieser auch unter dem Namen Teflon bekannte Kunststoff bietet eine glatte und gleitfähige Oberfläche, an der keine Fremdsubstanz haften bleibt. Das proximale Ende wird mit dem Messgerät verbunden. Am distalen Ende befindet sich eine 31 cm lange Spitze aus kontrastgebendem flexiblem Material. 3 cm vom distalen Ende des Drahtes entfernt sitzt der 18 mm lange Sensor, der sowohl den Druck als auch die Temperatur messen kann.

6.2.3. Kriterien zur Bestimmung der hämodynamischen Relevanz einer Stenose

Bei maximaler Gefäßdilatation, induziert durch Adenosin, ist der Gefäßwiderstand (R) minimal und der Druck in der Koronararterie entspricht dem mit dem Führungskatheter gemessenen Druck in der Aorta (Pa). Durch Dividieren des mit dem Sensor des Druckdrahtes distal der Stenose gemessenen Druckes (Pd) durch Pa erhält man die FFR. Lag die FFR über 75%, galt die Stenose als nicht hämodynamisch relevant und die Patienten erhielten keine Koronarintervention. Lag die FFR unter 75%, so wurde eine perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) durchgeführt und gegebenenfalls zusätzlich ein Stent implantiert.

7. Statistische Analyse

Als Datenbank diente das Programm Excel™ von Microsoft. Alle statistischen Analysen wurden mit dem Programm SPSS 13.0 durchgeführt. Häufigkeiten wurden als n (%) angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung beschrieben. Gruppenvergleiche von binären Daten wurden mit dem McNemar-Test und von kontinuierlichen Variablen mit dem *t*-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Die Sensitivität (=Testpositive von allen Positiven), Spezifität (=Testnegative von allen Negativen) und die diagnostische Treffgenauigkeit (=richtig Positive + richtig Negative geteilt durch

alle Untersuchten) der DSE wurden mit den Referenzwerten der FFR nach den Standarddefinitionen berechnet. Die Daten der Gewebedopplerauswertungen werden angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung. Aufgrund der kleineren Fallzahl wurden die Unterschiede zwischen den einzelnen Regionen mit Hilfe des Mann-Whitney *U*-Testes statistisch verglichen. Zum Vergleich der unterschiedlichen Patientengruppen (pathologisch in der Druckdraht-Messung vs. nicht-pathologisch in der Druckdraht-Messung) verwendeten wir ANOVA mit Duncan's *post-hoc* Test. Die Korrelation verschiedener EF-Bestimmungsmethoden wurde mit dem Korrelationskoeffizienten rho (*r*) nach Spearman untersucht. Ein Wert von 1 bedeutet vollständige Übereinstimmung, ein Wert von 0 dagegen das Fehlen jeglicher Korrelation. Zusätzlich wurde für jeden Vergleich ein Bland-Altman-Plot erstellt. Der Bland-Altman-Plot zeigt graphisch systematische Abweichung der Vergleichsmethode von der Referenzmethode auf.⁴⁹ Zum Vergleich der diagnostischen Wertigkeit verschiedener Untersuchungs-modi wurden die Flächen unter den entsprechenden Receiver operating characteristics-Kurven verglichen.⁵⁰ Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Ein *P*-Wert kleiner oder gleich 0,05 wurde als signifikant gewertet.

ERGEBNISSE

1. Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 70 Patienten zwischen Mai 1999 und Mai 2005 untersucht.

Patientencharakteristika	
Anzahl der Patienten	70
Frauen	25 (35,7%)
Männer	45 (64,3%)
Alter	65 ±10Jahre
Komorbiditäten:	
Diametes mellitus	14 (20,0%)
Arterielle Hypertonie	53 (75,7%)
Hyperlipoproteinämie	32 (45,7%)
Ehemalige Raucher	19 (27,1%)
Raucher	9 (12,9%)
Mittleres Gewicht	76±14kg
Antianginöse Therapie:	
Betablocker	52 (74,3%)
Nitrate	34 (48,6%)
Calciumantagonisten	14 (20%)
Gefäß mit mittelgradiger Stenose:	
LAD	34 (48,6%)
RCX	20 (28,6%)
RCA	16 (22,9%)
DSE:	
Herzfrequenz in Ruhe	74±17 /min
Herzfrequenz unter max. Belastung	133±19/min
Patienten, die die Zielfrequenz erreichten	41 (58,6%)
Blutdruck in Ruhe	35±20/72±16
Blutdruck unter max. Belastung	153±30/60±13
Maximale Dobutamindosis	29±10 µg/kg KG

Tab 2: Patientencharakteristika; LAD = linke Herzkranzarterie, Ramus interventricularis anterior, RCX = Ramus circumflexus, RCA = rechte Herzkranzarterie;

2. Sicherheit der Untersuchungen

Unerwünschte Wirkungen und Abbruchkriterien der DSE	
Unerwünschte Wirkungen: Patienten	Prozentsatz der
Kopfschmerzen	1,4%
Schwere Übelkeit	1,4%
Einzelne VES	1,4%
Keine	95,8%
Abbruchkriterien der DSE:	
Ausbelastung nach der Herzfrequenz	67%
Erreichen der max. Dobutamindosis mit Applikation von Atropin	8,3%
Ausgeprägte WBST	2,8%
Blutdruckanstieg auf über 250/115 mmHg	1,4%
Blutdruckabfall von über 20 mmHg	2,8%
Höhergradige Rhythmusstörungen	1,4%
Abfall/fehlender Anstieg der Herzfrequenz	1,4%
Ausgeprägte AP Symptomatik	9,7%
Nicht näher definierte Gründe	5,6%

Tab 3: Sicherheit der DSE; VES = ventrikuläre Extrasystolen, DSE = Dobutamin-Stressechokardiographie, WBST = Wandbewegungsstörungen, AP= Angina pectoris

3. Quantitative Koronarangiographie (QCA)

Der angiographische Stenosegrad wurde bei 70 Patienten (97%) offline anhand der digital aufgezeichneten Bilder quantitativ bestimmt. Im Mittel lag er bei 56,6%. Die Mittelwerte des mit QCA bestimmten Stenosegrades bei Patienten mit pathologischer und nicht pathologischer Druckdrahtmessung, pathologischer KM-verstärkter und nativer DSE gibt Abb. 16 wider. Die Unterschiede waren nicht signifikant.

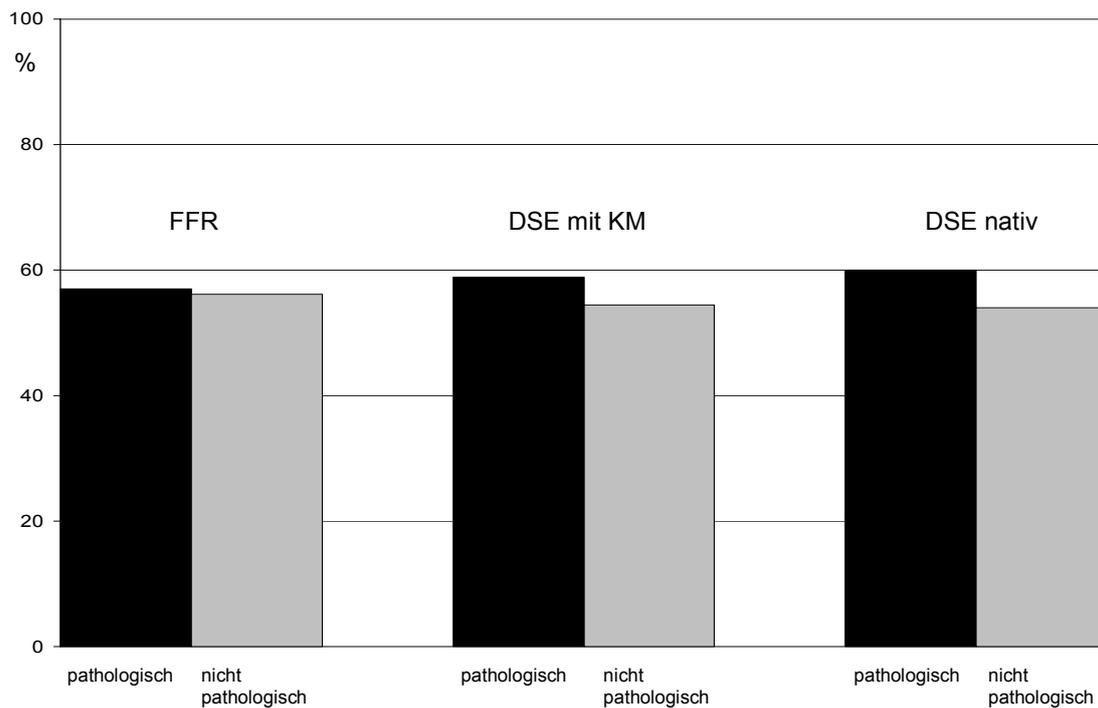


Abb. 16: Mittlerer mit QCA bestimmter Stenosegrade bei Patienten mit pathologischer und nicht pathologischer Druckdrahtmessung, pathologischer KM-verstärkter und nativer DSE

4. Wandbewegungsanalyse

Die Analyse der Wandbewegung wurde an Hand der digital aufgezeichneten Ultraschallbilder durchgeführt. Als pathologisch galten unter Belastung neu auftretende oder zunehmende Störungen in der Wandbewegung. Gleich bleibende oder unter Belastung abnehmende WBST wurden nicht als pathologisch gewertet. Abb. 17 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse in Abhängigkeit von der FFR.

4.1. Analyse der nativen und der kontrastverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie

Es gibt unterschiedliche Möglichkeiten, auftretende WBST je nach ihrer Lokalisation und ihrer Beziehung zum mittelgradig stenosierten Gefäß in die Wandbewegungsanalyse aufzunehmen. Eine Übersicht darüber sowie die daraus resultierende Anzahl der als pathologisch gewerteten DSE-Untersuchungen gibt Tab 4.

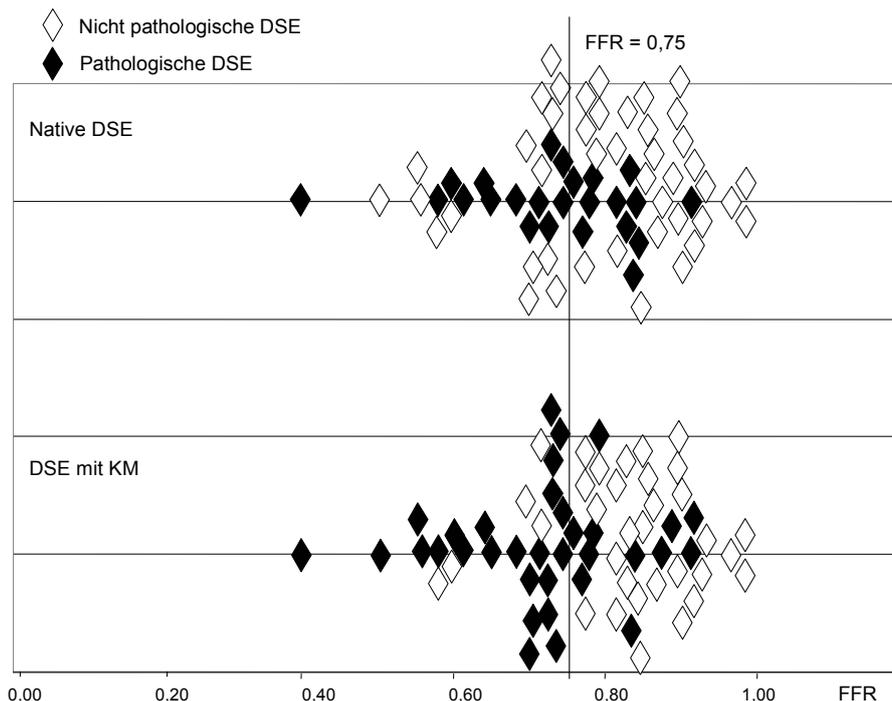


Abb. 17: Ergebnisse aller nativen und KM-verstärkten DSE aufgetragen gegen die FFR; DSE, KM, FFR s. Abkürzungsverzeichnis

Analyse der Dobutamin-Stressechokardiographie		
WBST, die in die Analyse eingehen	Anzahl pathologischer DSE	
	Nativ	KM verstärkt
Alle	31 (45%)	36 (52%)
In vom stenosierten Gefäß versorgten und daran angrenzenden LV-Segmenten	25 (37%)	35 (51%)
In vom stenosierten Gefäß versorgten LV-Segmenten	17 (25%)	24 (35%)
Alle, außer lediglich in einem einzelnen basalen LV-Segment auftretende	25 (36%)	34 (50%)
alle, die in zwei aneinandergrenz LV-Segmenten auftreten	19 (28%)	27 (39%)

Tab 4: Verschiedene Möglichkeiten der Wandbewegungsanalyse; WBST, DSE, LV s. Abkürzungsverzeichnis

4.2. Vergleich der nativen und der KM -verstärkten DSE mit den Ergebnissen der Druckdrahtuntersuchung

Bei allen 70 Patienten fand innerhalb der folgenden drei Wochen eine Herzkatheteruntersuchung statt, wo unter Adenosin die FFR bestimmt wurde. Sie lag im Mittel bei 0,78 (0,44-0,98). Nimmt man eine FFR von 0,75 als Grenze zwischen hämodynamisch relevanter und nicht relevanter Stenose, so lassen sich richtig und falsch positive und negative DSE-Untersuchungen erkennen und daraus Sensitivität, Spezifität und Treffgenauigkeit der DSE bestimmen. Sensitivität, Spezifität und Treffgenauigkeit der oben genannten Interpretations- und Untersuchungsmodalitäten sind in Abbildung Abb. 18 zusammengefasst.

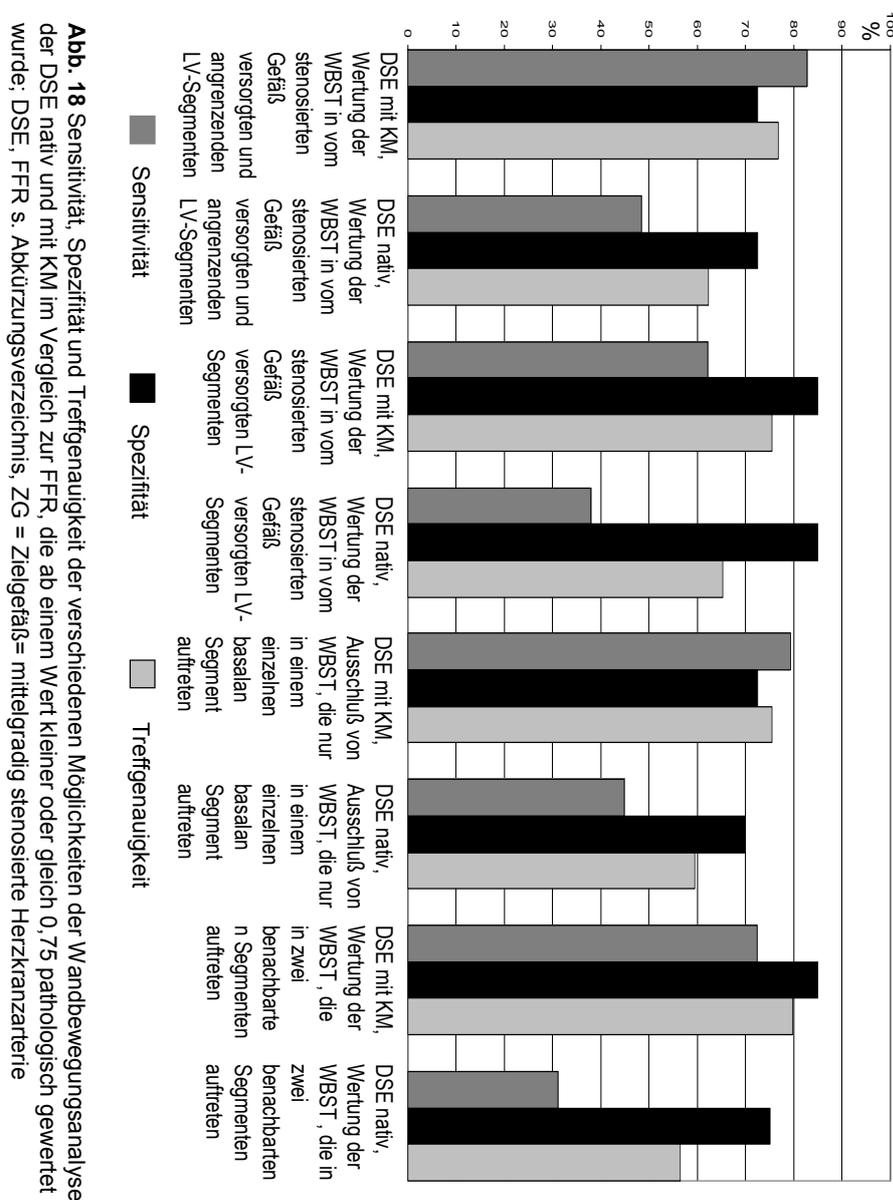


Abb. 18 Sensitivität, Spezifität und Treffgenauigkeit der verschiedenen Möglichkeiten der Wandbewegungsanalyse der DSE nativ und mit KM im Vergleich zur FFR, die ab einem Wert kleiner oder gleich 0,75 pathologisch gewertet wurde; DSE, FFR s. Abkürzungsverzeichnis, ZG = Zielgefäß= mittelgradig stenosierte Herzkranzarterie

Um die diagnostische Wertigkeit der nativen und der KM-verstärkten DSE in den verschiedenen Auswertemechanismen zu vergleichen wurden ROC Kurven angefertigt. Je weiter der Scheitelpunkt der Kurve sich von der Bezugslinie entfernt, umso größer ist die diagnostische Wertigkeit der Methode

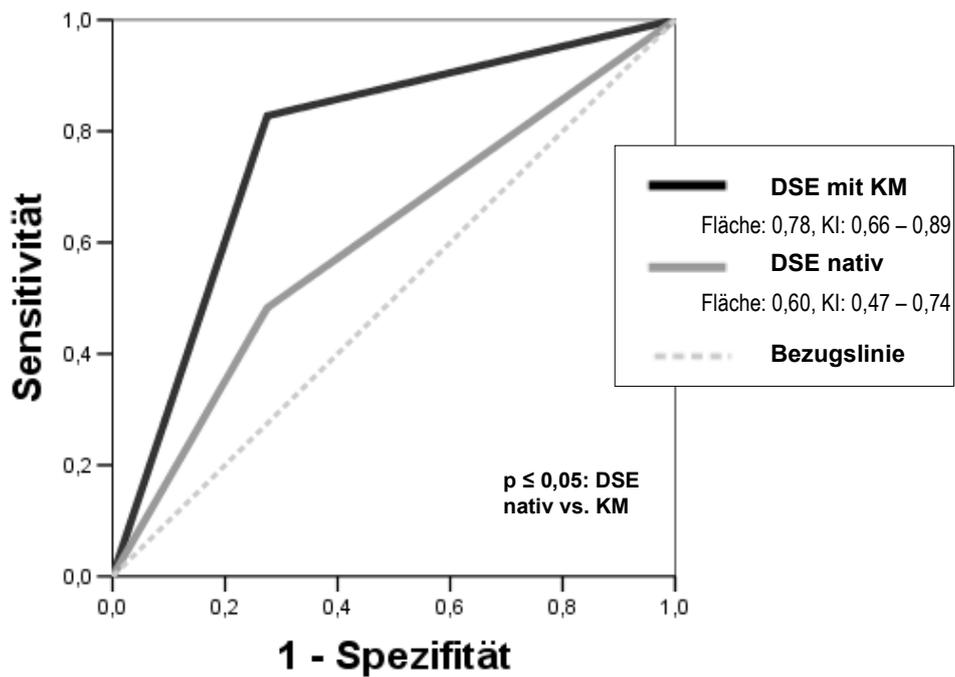


Abb. 19: Prädiktiver Wert der DSE nativ und mit KM bei Wertung aller WBST in vom mittelgradig stenosierte Gefäß versorgten und daran angrenzenden LV-Segmenten

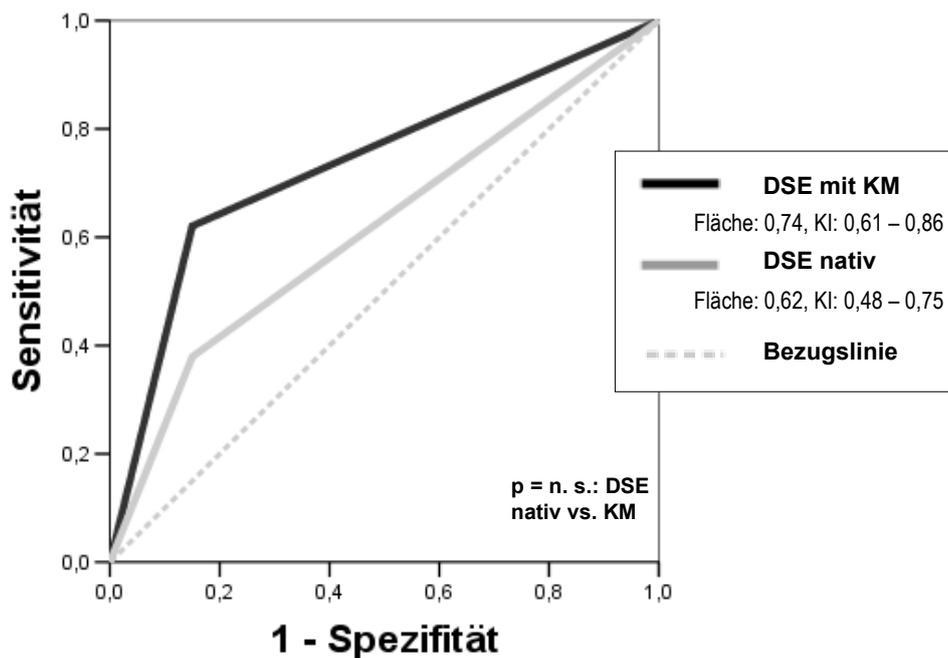


Abb. 20: Prädiktiver Wert der DSE nativ und mit KM bei Wertung aller WBST in vom mittelgradig stenosierten Gefäß versorgten LV-Segmenten

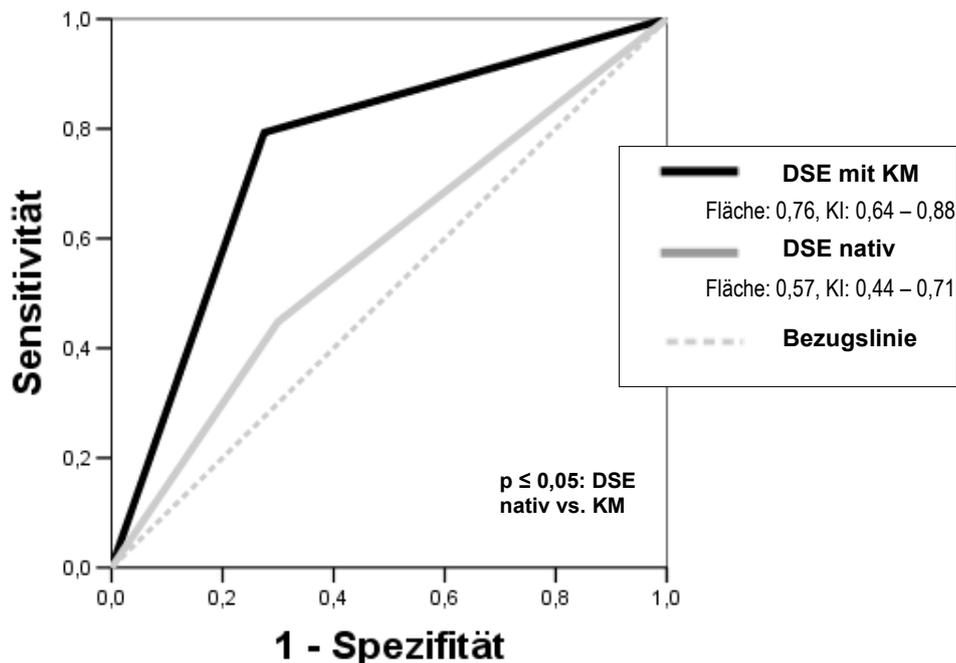


Abb. 21: Prädiktiver Wert der DSE nativ und mit KM bei Ausschluß von WBST, die nur in einem einzigen basalen Segment auftreten

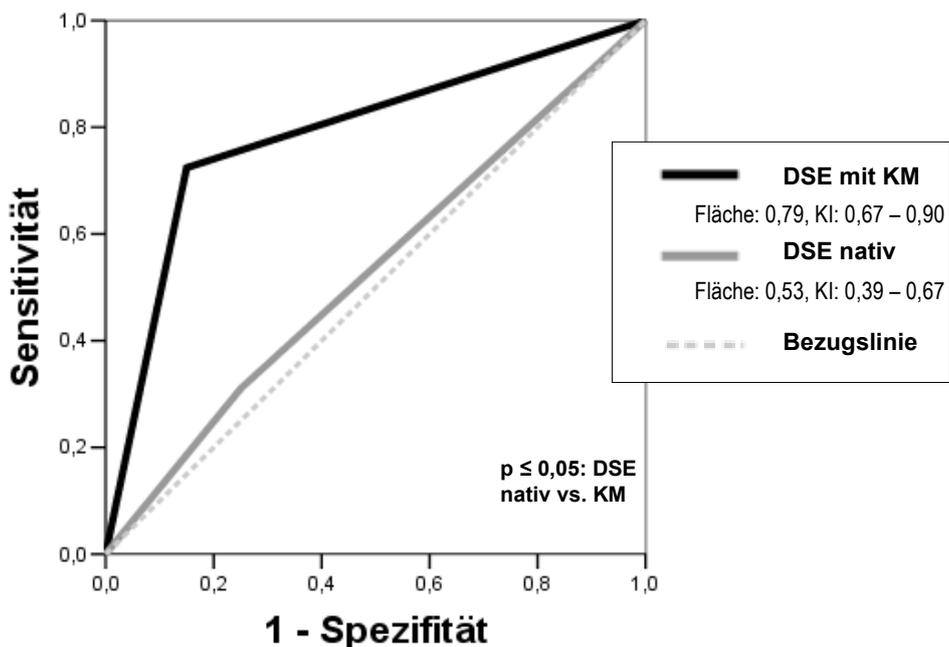


Abb. 22: Prädiktiver Wert der DSE nativ und mit KM bei Wertung aller WBST die in zwei aneinandergrenzenden LV-Segmenten auftreten

Im Folgenden wurde die Wandbewegungsanalyse mit WBST in vom mittelgradig stenosierte Gefäß versorgten und daran angrenzenden LV-Segmenten durchgeführt. Die Sensitivität liegt bei 83%, die Spezifität bei 73% und die Treffgenauigkeit bei 77% für die KM verstärkte DSE. Für die native DSE liegt die Sensitivität bei 48%, die Spezifität bei 73% und die Treffgenauigkeit bei 62%.

Mittelgradig stenosierte Gefäß	native DSE			KM verstärkte DSE		
	Se %	Sp %	Tr %	Se %	Sp %	Tr %
RCA	63	63	63	75	75	75
RCX	29	77	60	86	62	70
LAD	64	75	71	86	79	82

Tab. 5: Sensitivität (Se), Spezifität (Sp) und Treffgenauigkeit (Tr) der nativen und der KM-verstärkten DSE unterteilt nach dem jeweils mittelgradig stenosierte Gefäß

Um die diagnostische Wertigkeit der nativen und der KM-verstärkten DSE in jedem der drei Gefäßversorgungsgebiete vergleichen zu können, wurden ROC-Kurven angefertigt. Je weiter der Scheitelpunkt der Kurve sich von der Bezugslinie entfernt, umso größer ist die diagnostische Wertigkeit der Methode.

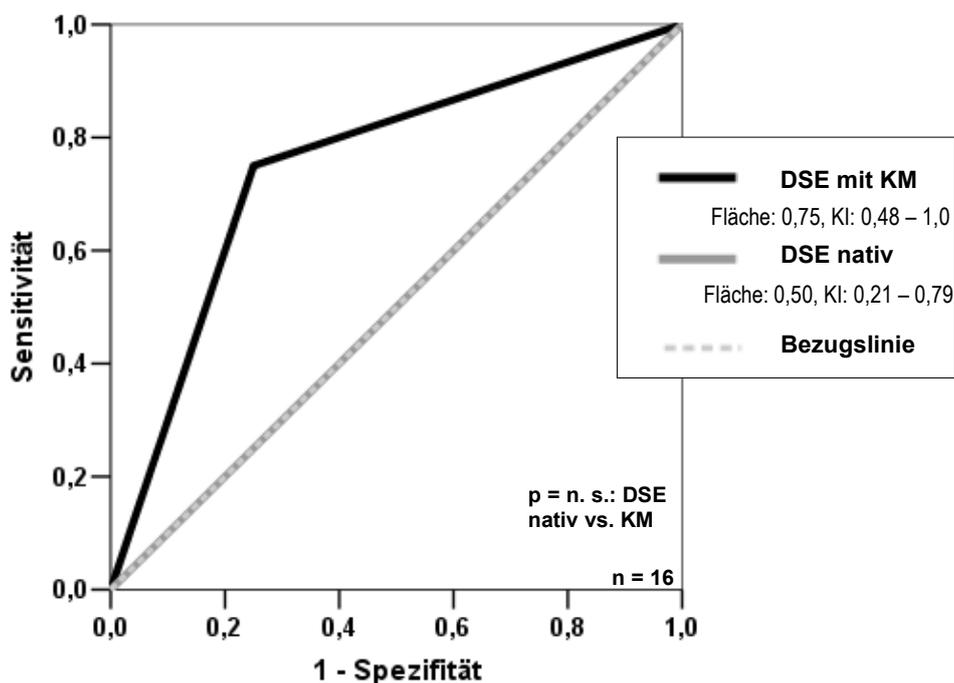


Abb. 23: prädiktiver Wert der DSE nativ und mit KM bei Patienten mit mittelgradiger Stenose der RCA.

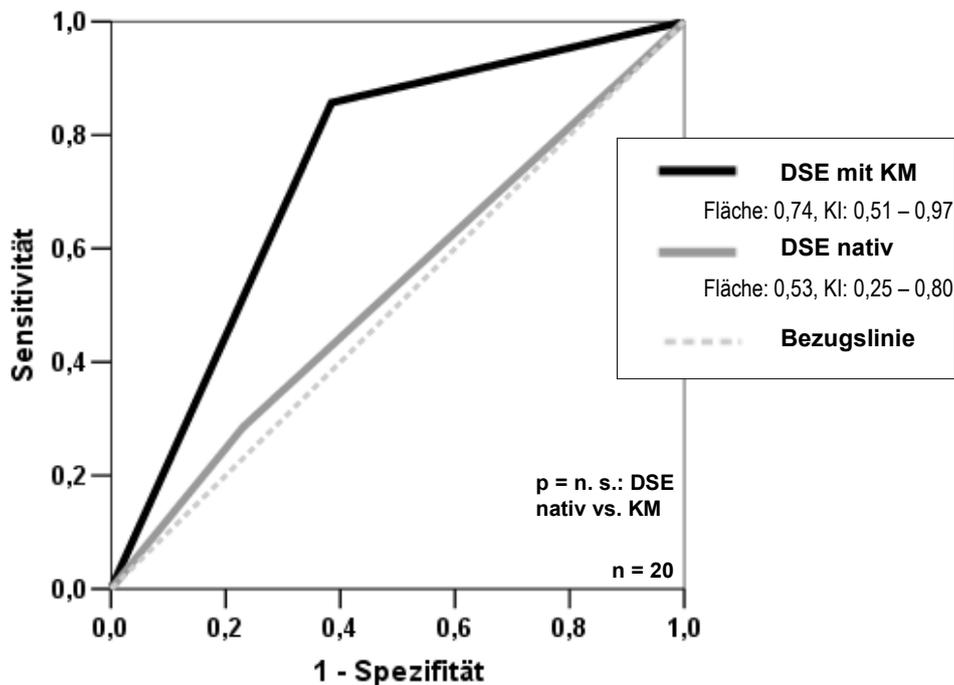


Abb. 24: prädiktiver Wert der DSE nativ und mit KM bei Patienten mit mittelgradiger Stenose der RCX.

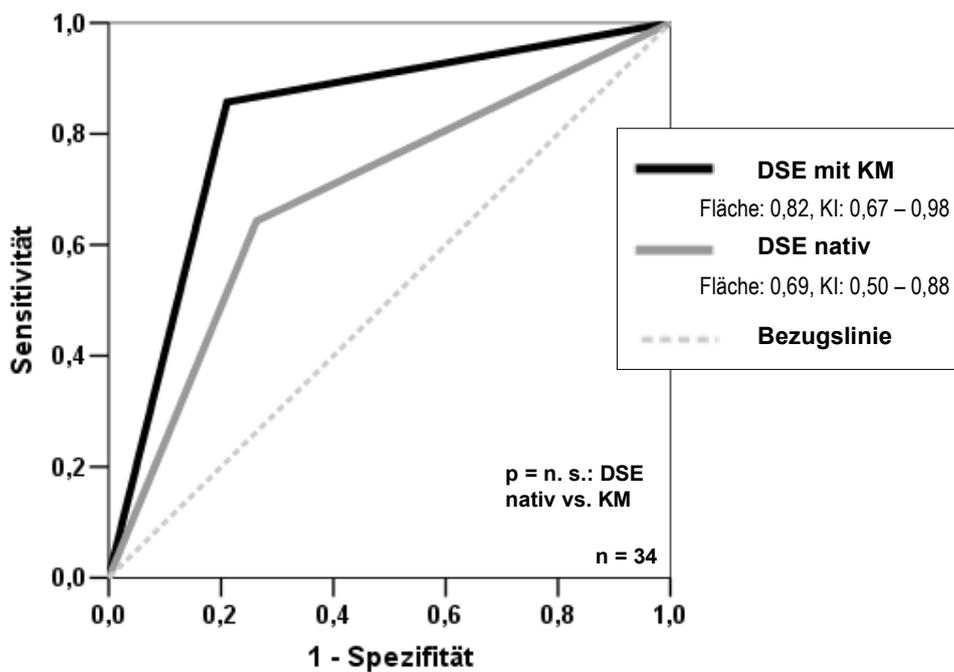


Abb. 25: prädiktiver Wert der DSE nativ und mit KM bei Patienten mit mittelgradiger Stenose der LAD.

Die Trennschärfe der FFR unterliegt im Bereich zwischen 0,75 und 0,80 insbesondere bei Patienten mit Störungen der Mikrozirkulation einem gewissen Graubereich. Im Folgenden wurde daher untersucht, ob und in welchem Ausmaß sich die diagnostische Wertigkeit der DSE ändert, wenn statt 0,75 ein anderer Grenzwert zur Identifikation hämodynamisch relevanter Stenosen angenommen wird. Eine Übersicht geben Tab. 5 sowie Abb. 26.

Patienten, bei denen eine FFR \leq 80% pathologisch gewertet wurde	native DSE			KM verstärkte DSE		
	Se	Sp	Tr	Se	Sp	Tr
	%	%	%	%	%	%
Alle	46	77	60	74	80	77
Hypertoniker	48	74	63	81	74	77
Diabetiker	47	73	60	80	74	78
Hypertoniker und Diabetiker	47	74	60	80	76	78

Tab. 6: Sensitivität (Se), Spezifität (Sp) und Treffgenauigkeit (Tr) der nativen und KM verstärkten DSE bei Verschiebung der FFR-Grenze, ab der eine Stenose als hämodynamisch relevant betrachtet wird, bei verschiedenen Patientengruppen; für die übrigen Patienten gilt weiterhin eine FFR \leq 75% als Grenze; FFR, DSE, KM s. Abkürzungsverzeichnis

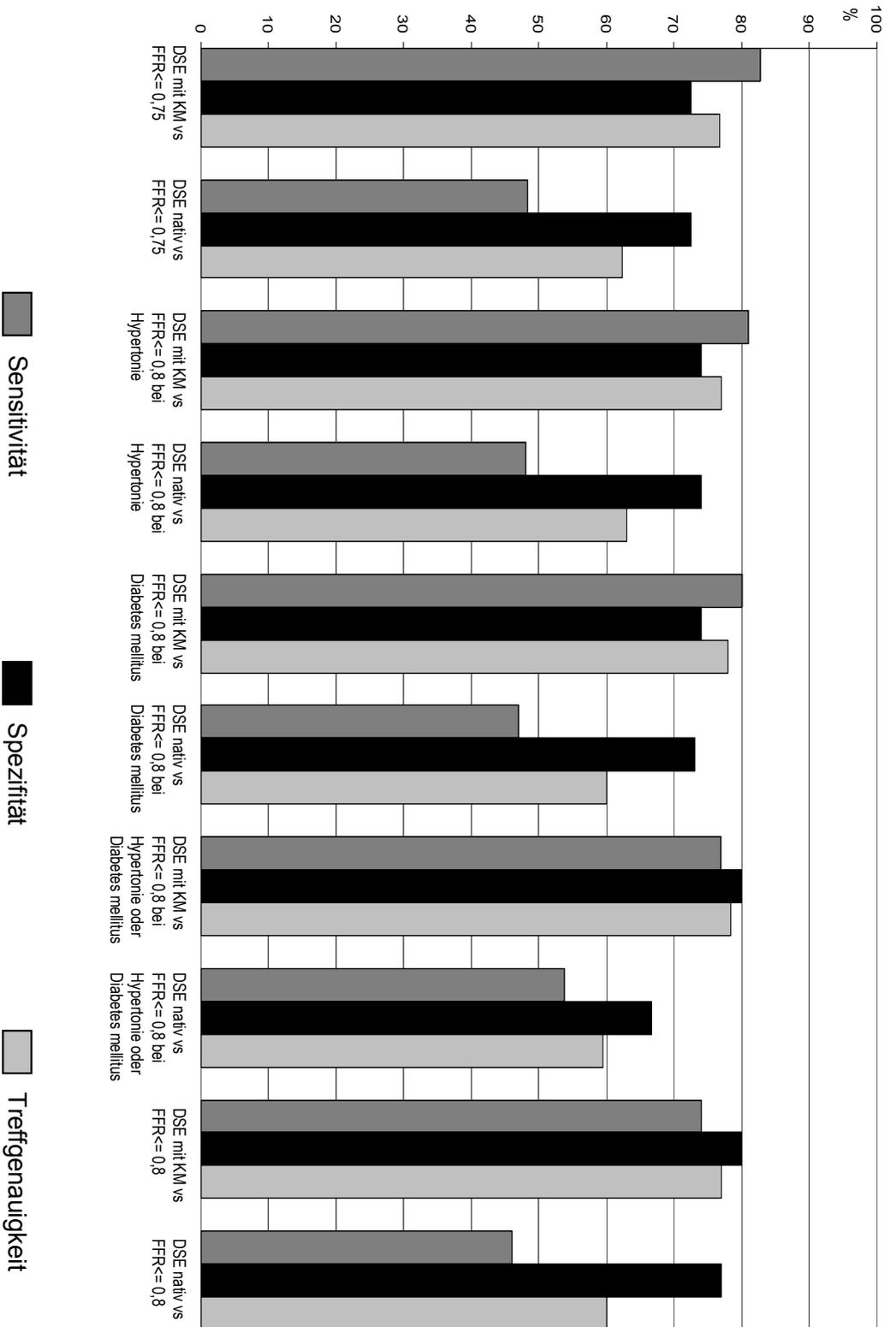


Abb.26: Sensitivität, Spezifität und Treffgenauigkeit der DSE nativ und mit KM bei verschiedenen FFR-Grenzen als Referenz für die hämodynamische Relevanz der mittelgradigen Koronarstenose

4.3. Abhängigkeit der Befundung der Dobutamin-Stressechokardiographie von der LV-Darstellbarkeit und dem Erreichen maximalen Herzfrequenz

In den falsch bewerteten DSE-Untersuchungen waren im Trend mehr LV-Segmente nicht beurteilbar als in den richtig befundenen DSE-Untersuchungen (Abb. 27).

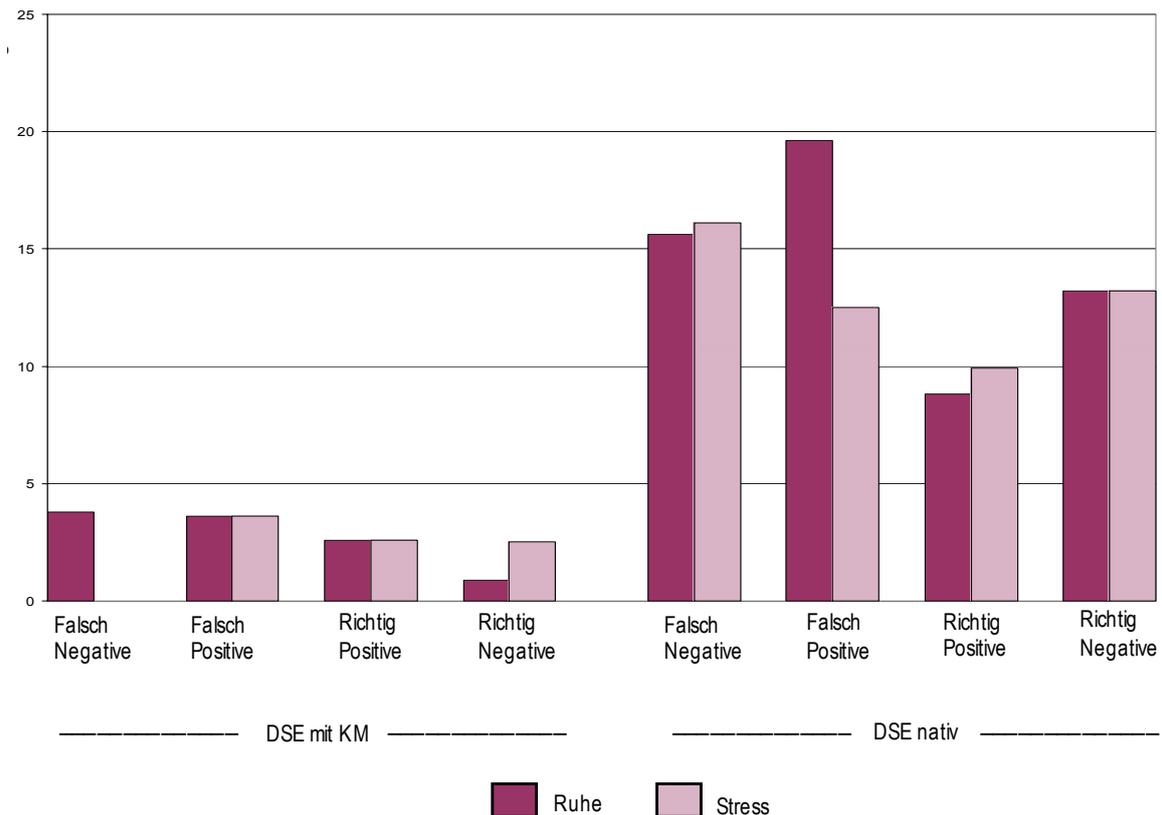


Abb. 27: Prozentsatz der nicht beurteilbaren LV-Segmente bei falsch negativ, falsch positiv, richtig positiv und richtig negativ beurteilten Dobutamin-Stressechokardiographien, nativ und nach Kontrastmittelapplikation.

Die Zielherzfrequenz erreichten von den falsch negativ bewerteten Patienten gleich viele oder mehr Patienten als in den übrigen Untersuchungen (Abb. 28).

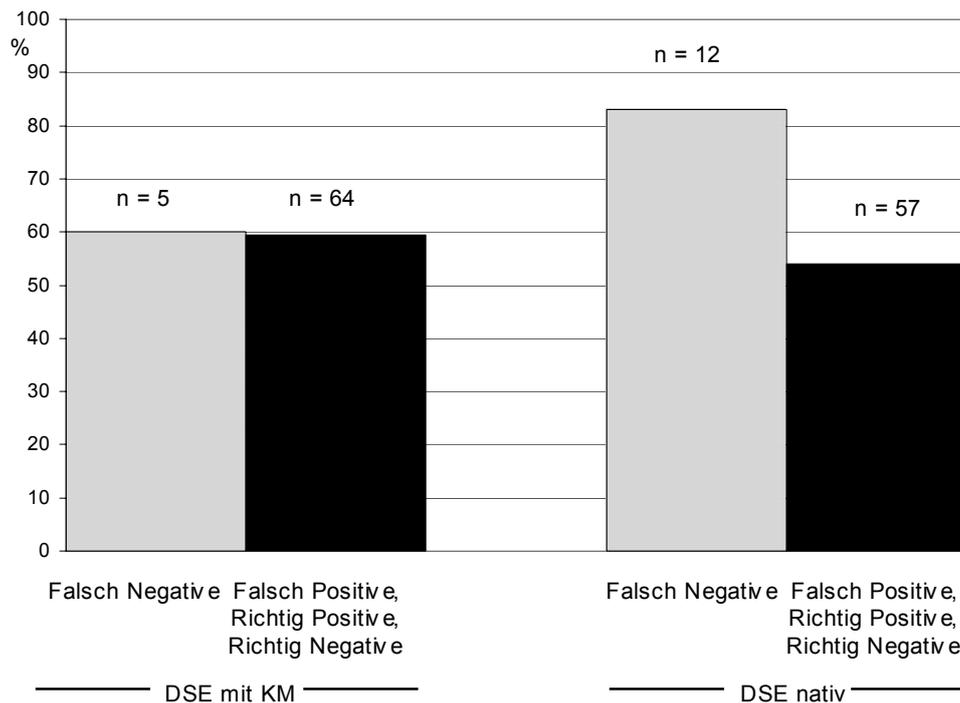


Abb. 28: Prozentsatz der Patienten aus der Gruppe der richtig und falsch positiv bzw. negativ befundenen Patienten, die die Zielherzfrequenz von $(220 - \text{Lebensalter}) \times 0,85$ erreicht haben; n = Anzahl der Patienten der jeweiligen Gruppe.

4.4. Diagnostische Wertigkeit der Myokard-Perfusions-Szintigraphie

Im Vergleich zur Druckdrahtmessung mit einer FFR kleiner oder gleich 0,75 als Grenze zur hämodynamischen Relevanz der mittelgradigen Koronarstenose liegt die Sensitivität der Myokard-Perfusions-Szintigraphie bei 75,9%, die Spezifität bei 63,9% und die Treffgenauigkeit bei 69,2%.

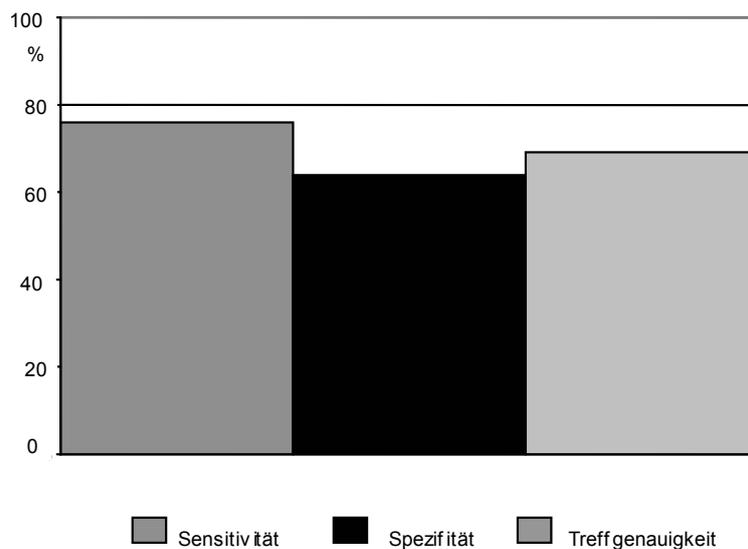


Abb. 29: Sensitivität, Spezifität und Treffgenauigkeit der Szintigraphie

5. Endokarddelineation

Bei 3 der 70 Patienten konnte wegen technischer Probleme keine bzw. nur die Wandbewegungsanalyse der nativen Bilder stattfinden. Eine Gesamtübersicht zur Veränderung der Endokarddelineation durch KM-Applikation bietet Abb. 30.

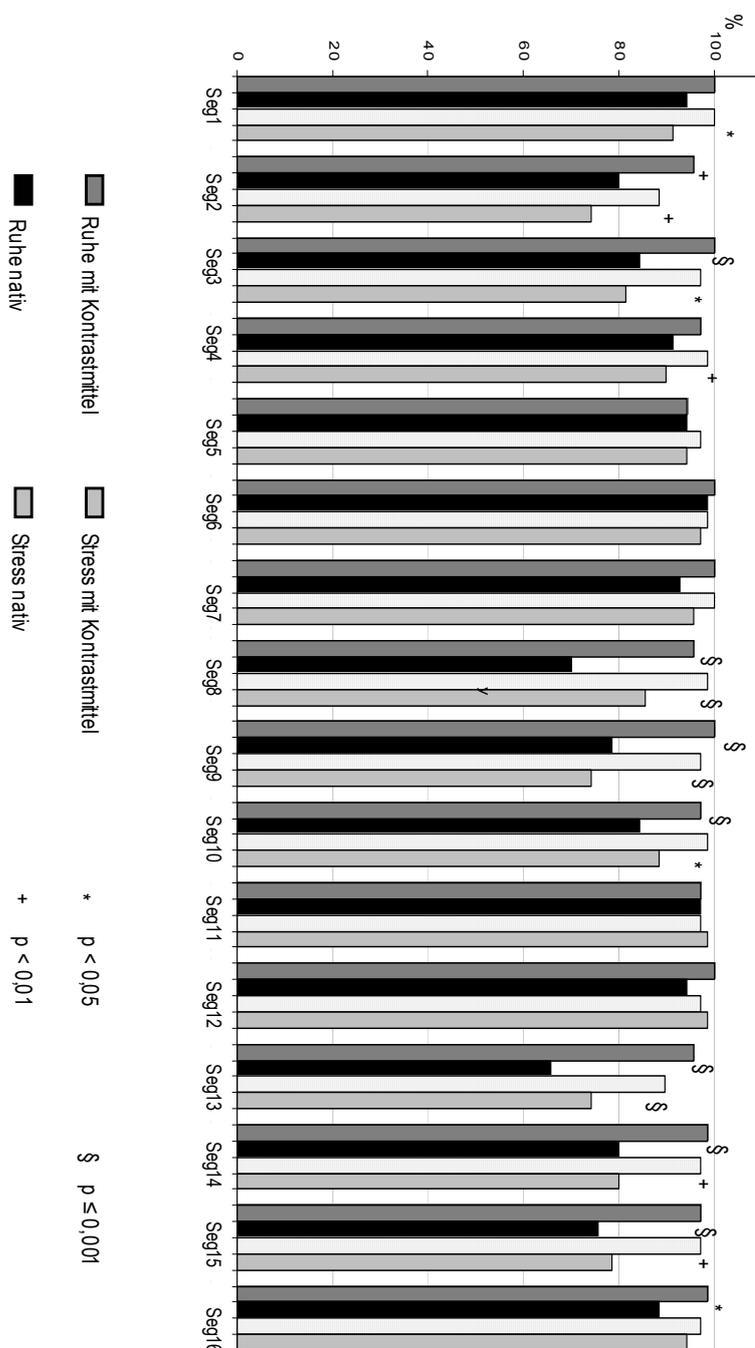


Abb. 30: Beurteilbarkeit der einzelnen LV-Segmente als Maß der Qualität der Endokarddelineation; Signifikanz der Verbesserung der Endokarddelineation durch Applikation des Kontrastmittels berechnet mit dem McNemar Test

Eine signifikante Verbesserung der Endokarddelineation durch Applikation von Kontrastmittel konnte in Ruhe für neun Segmente sowie unter Belastung für 10

Segmente beobachtet werden. Für weitere fünf Segmente in Ruhe sowie für vier Segmente unter Belastung erbrachte die KM-Gabe keinen Zugewinn.

5.1. Beurteilung nach der Gefäßversorgung

Das Signifikanzniveau (McNemar) für die Verbesserung der Endokarddelineation in Ruhe und unter Belastung durch KM Applikation lag für die von RCX und LAD versorgten Gebiete des Myokards bei $p < 0,001$. Keine Änderung hingegen ergab sich für die durch die RCA versorgten Gebiete, da hier bereits nativ eine Beurteilbarkeit von über 95% gegeben war.

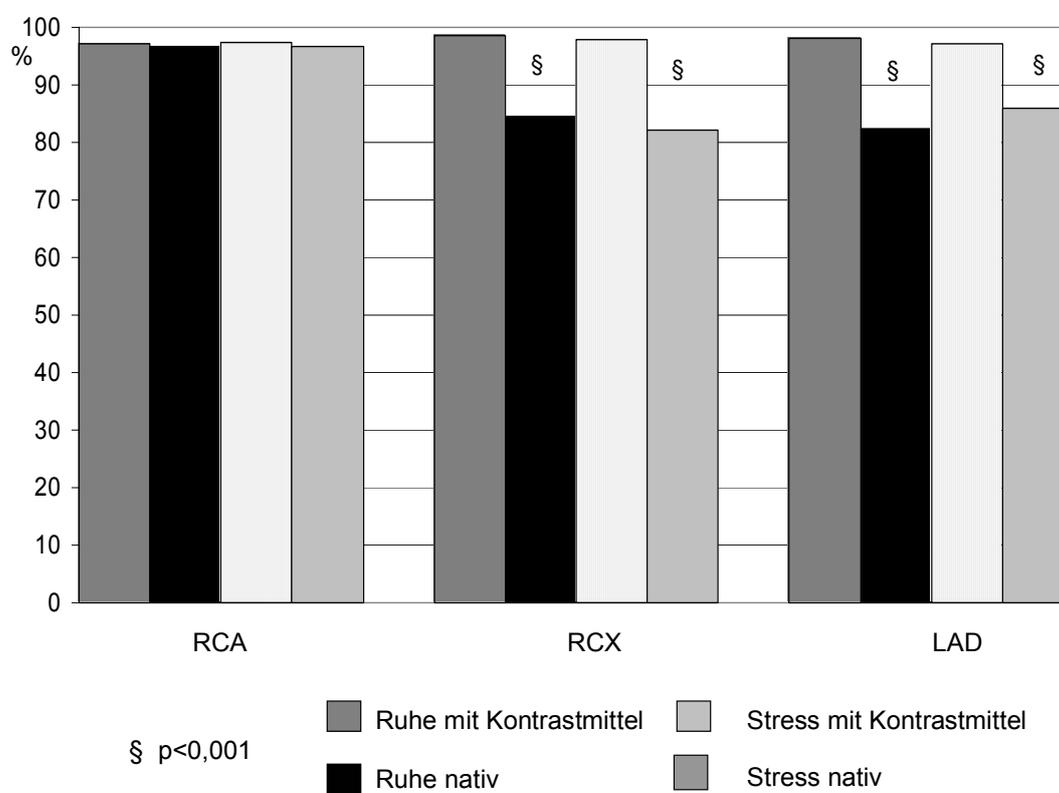


Abb. 31: Beurteilbarkeit der LV-Segmente in den Versorgungsgebieten der Koronararterien (vgl. Abb. 5) in Ruhe und unter Belastung; Signifikanzen berechnet mit dem McNemar Test

5.2 Beurteilung nach der Lokalisation

In der nativen Bildgebung sind sowohl in Ruhe als auch unter Belastung die apikalen LV-Segmente am wenigsten gut zu beurteilen. Durch Applikation des

KM erreicht man hingegen in allen Bereichen des linken Ventrikels eine über 95%ige Delineation des Endokards.

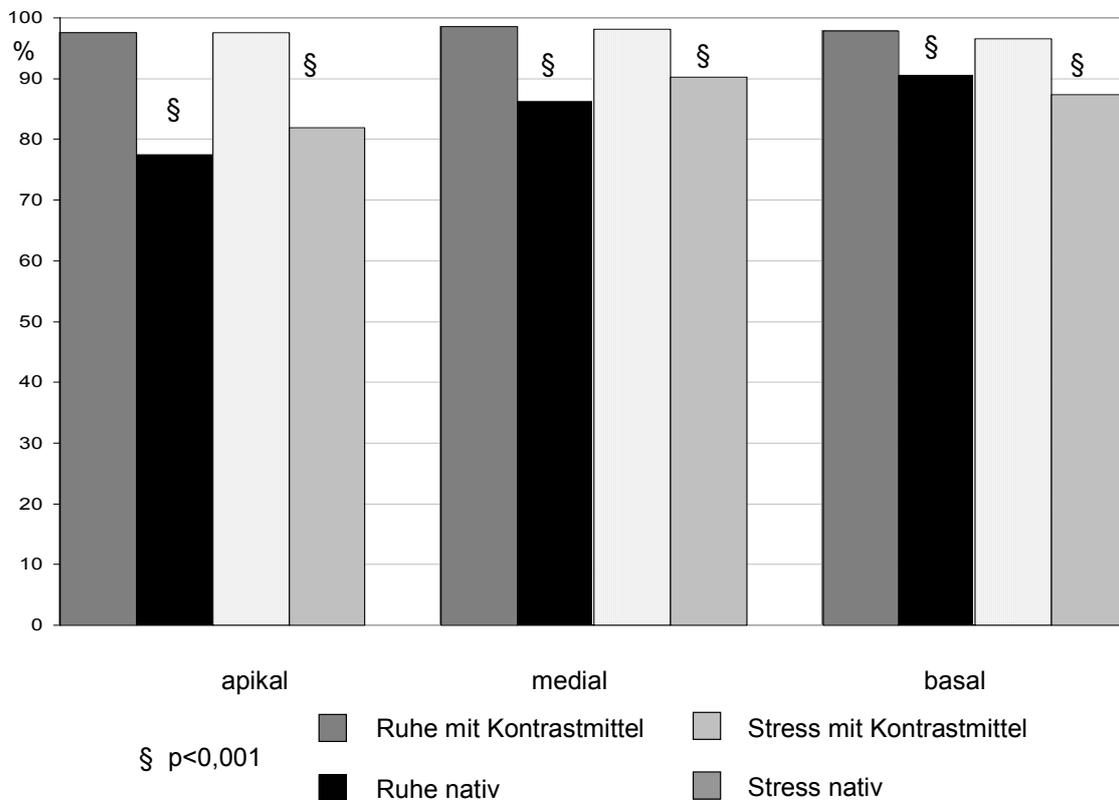


Abb. 32: Beurteilbarkeit LV-Segmente nach der Lokalisation (vgl. Abb. 5) in Ruhe; Signifikanzen berechnet mit dem McNemar Test.

5.3. Prozentsatz nicht beurteilbarer Segmente

Aus Abb. 33 ist deutlich zu erkennen, dass die verschiedenen LV-Segmente unterschiedlich stark von der KM-Applikation profitieren. Die größte Verbesserung der Endokarddelineation fand sich bei den Segmenten, deren Endokard nativ nicht gut abgrenzbar war.

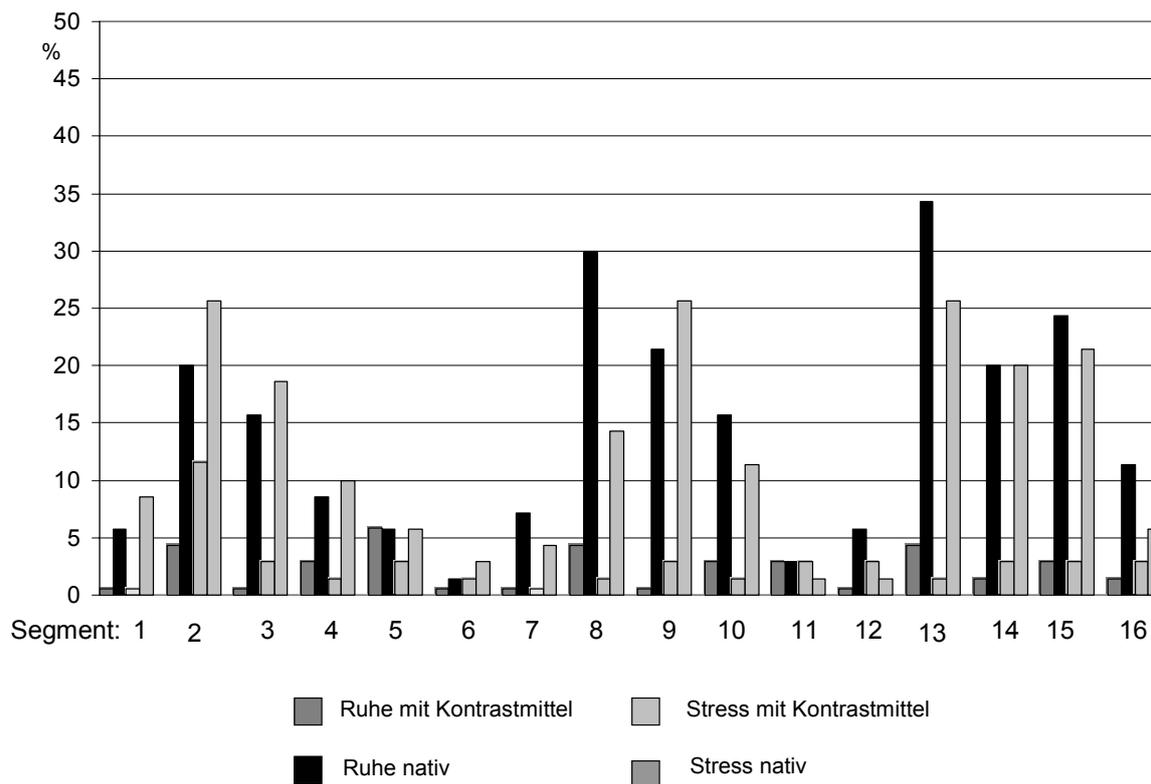


Abb. 33: Prozentsatz nicht beurteilbarer LV-Segmente

6. Gewebedoppleruntersuchung

6.1. Patientencharakteristika und echokardiographische Standardmessungen

Die 30 Patienten, bei denen während der DSE Bilder in Gewebedopplertechnik aufgenommen worden waren, unterteilten wir entsprechend der anschließend gemessenen FFR in zwei Gruppen (pathologische FFR, n=17, und normale FFR, n=13). NYHA-Klasse, Blutdruck und koronare Risikofaktoren waren in beiden Gruppen gleich verteilt. Die Diameter des linken Ventrikels und des linken Atriums waren im Normbereich und es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In keiner der Gruppen bestand eine Myokardhypertrophie. Weitere Patientencharakteristika sind in Tab 7 dargestellt.

	Patienten mit pathologischer FFR (n=17)	Patienten mit nicht- pathologischer FFR (n=13)
	Mittelwert \pm SD	Mittelwert \pm SD
max. FFR	0,69 \pm 0,05	0,84 \pm 0,06
Ruheherzfrequenz	74 \pm 19 /min	71 \pm 11 /min
Max. Herzfrequenz	132 \pm 18 /min	134 \pm 26/min
Inferolaterale Wand	7,4 \pm 1,4 mm	7,0 \pm 0,9 mm
Auswurfraction	57 \pm 14%	62 \pm 12%

Tab. 7: Patientencharakteristika und echokardiographische Standardmessungen der mittels Gewedopplertechnik untersuchten 30 Patienten

6.2. *Strain rate imaging* in der Zielregion und der *remote region*

In der Zielregion war die maximale systolische *strain rate* (SR) als Parameter für die Deformationsgeschwindigkeit, das Ausmaß der systolischen Myokardverkürzung (= systolischer *strain* (ϵ_{SYS})) und das Ausmaß der Myokardverkürzung nach Aortenklappenschluß (*post-systolic strain*) nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Auf dem Höhepunkt der Belastung nahm nur die Spitzen-*strain rate* der Normalgruppe zu, nicht jedoch die der pathologischen Gruppe. Im Gegensatz dazu blieb in der Normalgruppe ϵ_{SYS} unverändert und nahm in der pathologische Gruppe ab. Zusätzlich nahm das ϵ_{PSS} in der pathologischen Gruppe im Vergleich zur Normalgruppe signifikant mehr zu.

In der *remote region* (Myokardregion gegenüber der Zielregion) waren SR, ϵ_{SYS} und ϵ_{PSS} in Ruhe in beiden Gruppen gleich. Unter maximaler Belastung nahm die SR in beiden Gruppen signifikant zu. Zusätzlich blieb ϵ_{SYS} in beiden Gruppen stabil und ϵ_{PSS} nahm etwas ab. Die Zusammenhänge sind in Tab 8 dargestellt.

	Patienten mit pathologischer FFR (n=17)	Patienten mit nicht pathologischer FFR (n=13)
<u>Zielregion</u>		
Ruhe		
SR	-1,3 ± 0,4 s ⁻¹	-1,2 ± 0,3 s ⁻¹
ε _{SYS}	-15,3 ± 9,0 %	-18,7 ± 7,5 %
ε _{PSS}	-1,4 ± 1,5 %	-1,0 ± 0,9 %
Max. Belastung		
SR	-1,3 ± 0,9 s ⁻¹	-2,5 ± 1,1 s ⁻¹
ε _{SYS}	-10,4 ± 8,9 %	-17,5 ± 7,8 %
ε _{PSS}	-4,9 ± 4,0 %	-2,6 ± 3,0 %
<u>remote region</u>		
Ruhe		
SR	-1.3 ± 0.4 s ⁻¹	-1.4 ± 0.4 s ⁻¹
ε _{SYS}	-20.8 ± 6.9	-21.7 ± 8.7 %
ε _{PSS}	-1.3 ± 1.8 %	-1.1 ± 1.5 %
Max. Belastung		
SR	-2.6 ± 0.7 s ⁻¹	-2.7 ± 0.9 s ⁻¹
ε _{SYS}	-19.2 ± 5.7 %	-20.6 ± 7.3 %
ε _{PSS}	-2.6 ± 2.9 %	-2.9 ± 3.5 %

Tab 8: Auswertung der Gewebedoppleruntersuchung; FFR = fraktionelle Flussreserve, SR = *strain rate*, ε_{SYS} = systolischer *strain*, ε_{PSS} = *post-systolic strain*

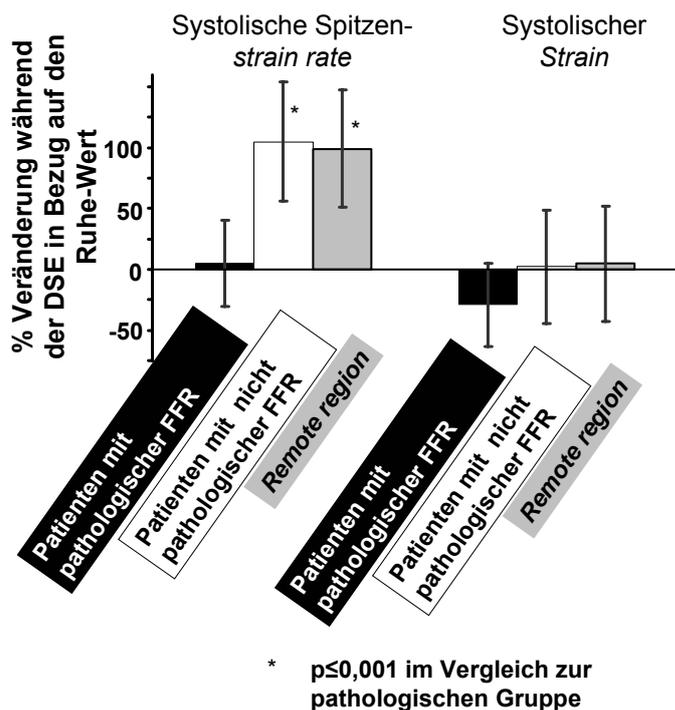


Abb. 34: Veränderung von systolischer Spitzen-strain rate und systolischem strain unter Belastung in der Zielregion der Patienten mit pathologischer bzw. nicht pathologischer FFR sowie in der remote region aller Patienten

Den besten prädiktiven Wert erreicht man mit Hilfe der strain rate. Setzt man den cut-off-Wert für einen Anstieg der strain rate unter 0.6 /Sekunde, so erreicht man eine Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von 86%.

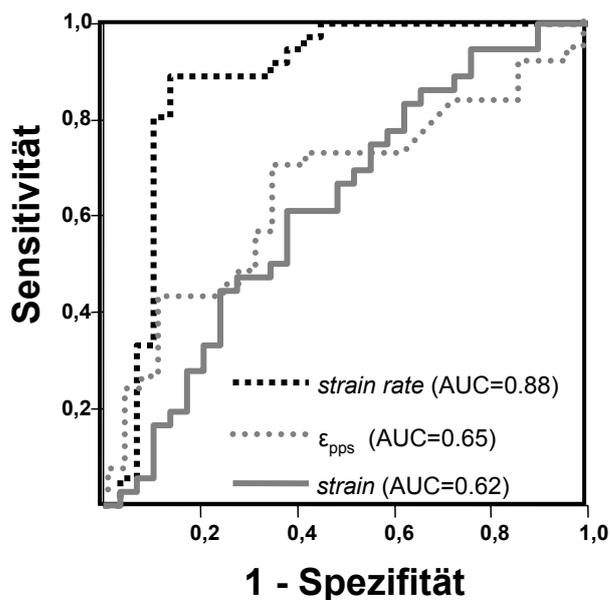


Abb. 35: Prädiktiver Wert der einzelnen Gewebedoppler-Parameter

7. Bestimmung der linksventrikulären Auswurffraktion

Anhand der digital aufgezeichneten Bilder der DSE nativ und mit KM wurde offline mittels biplaner Methode nach Simpson bei 57 Patienten die echokardiographische EF bestimmt. Szintigraphisch wurde in Ruhe bei 40 Patienten, bei maximaler Belastung mittels First-pass-Messung bei 16 Patienten und als sog. Post-Stress-EF ca. eine Stunde nach der Dobutaminbelastung bei 22 Patienten die linksventrikuläre Auswurffraktion bestimmt. 68 Patienten hatten in der ersten Herzkatheteruntersuchung auch eine Bestimmung der EF mittels Laevokardiographie erhalten. Eine Übersicht über Mittelwerte und Volumina dieser Methoden bietet Tab. 9.

Mittelwerte	Ruhe		Stress	
	Auswurffraktion	endd. Vol.	Auswurffraktion	endd.Vol.
DSE nativ (n= 63)	61 %	87,6 ml	62 %	63 ml
DSE mit KM (n=63)	65 %	86,4 ml	78 %	72 ml
Szintigraphie (n= 40)	56 %			
Szintigraphie (n=21)			55%	
Szintigraphie post Stress (n=22)			63%	
Laevokardiographie (n=68)	65%			

Tab. 9: Mittelwerte der mit den unterschiedlichen Methoden bestimmten linksventrikulären Auswurffraktion sowie der echokardiographisch bestimmten enddiastolischen Volumina; endd.Vol. = enddiastolisches Volumen

7.1. Vergleich der Methoden

Methoden	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau
Ruhe		
Laevokardiographie und native DSE	0,26	0,05
Laevokardiographie und DSE mit KM	0,48	0,01
Laevokardiographie und Szintigraphie	0,59	0,01
Szintigraphie und native DSE	0,12	n.s.
Szintigraphie und DSE mit KM	0,43	0,05
Belastung		
Szintigraphie (First-Pass-EF) und native DS	0,16	n.s.
Szintigraphie (First-Pass-EF) und DSE mit KM	0,48	0,05
Szintigraphie (Post-Stress-EF) und native DSE	0,51	0,05
Szintigraphie (Post-Stress-EF) und DSE mit KM	0,61	0,01

Tab. 10: Korrelation der mit den unterschiedlichen Methoden bestimmten EF-Werte; r= Korrelationskoeffizient nach Spearman, n.s.= nicht signifikant, DSE, EF, KM s. Abkürzungsverzeichnis

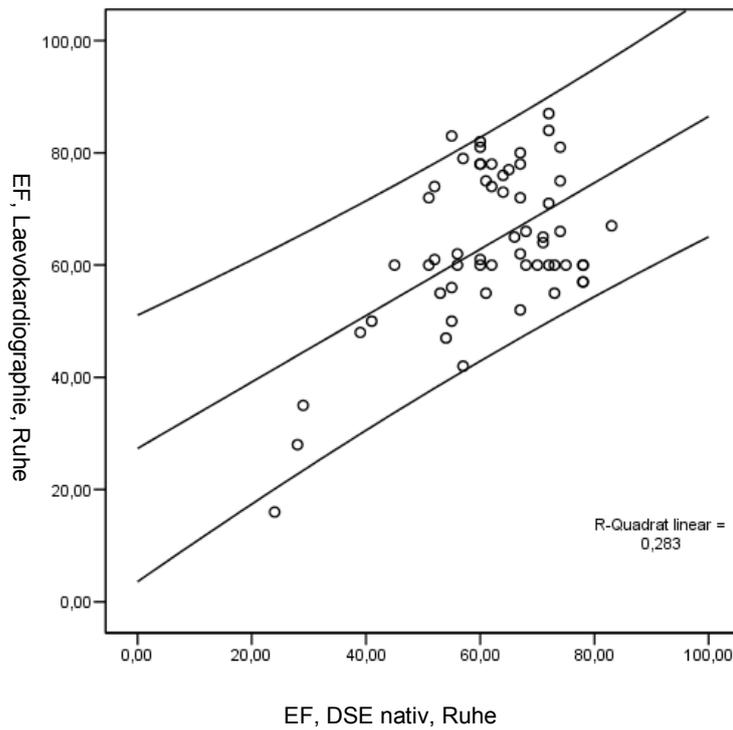


Abb. 36: Korrelation der EF-Bestimmung in der nativen DSE in Ruhe mittels biplaner Methode nach Simpson im Vergleich zur EF-Bestimmung in der Laevokardiographie in Ruhe, n=56

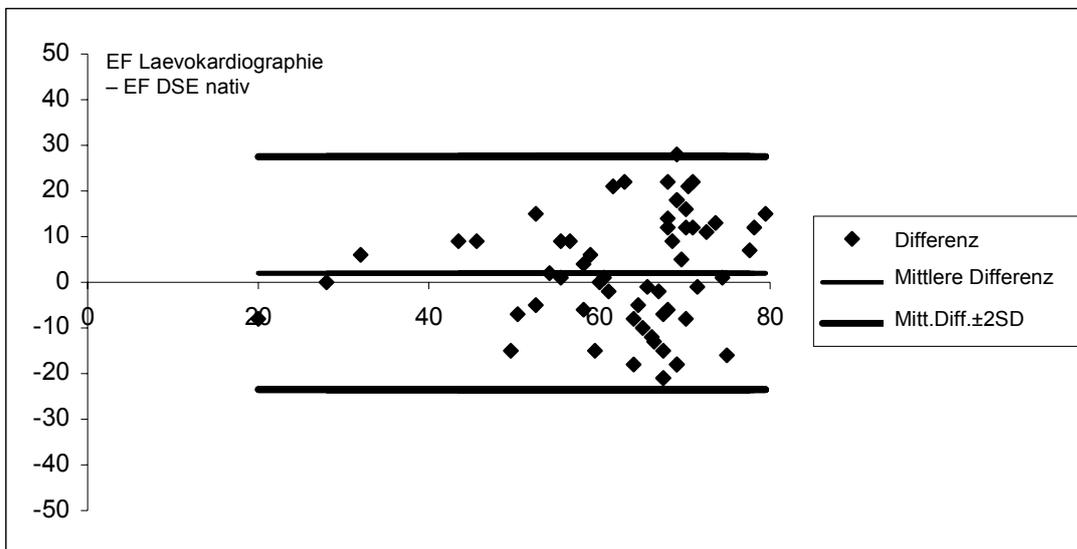


Abb. 37: Bland-Altman-Plot; EF der nativen DSE in Ruhe mittels biplaner Methode nach Simpson im Vergleich zur EF-Bestimmung in der Laevokardiographie in Ruhe, n=56

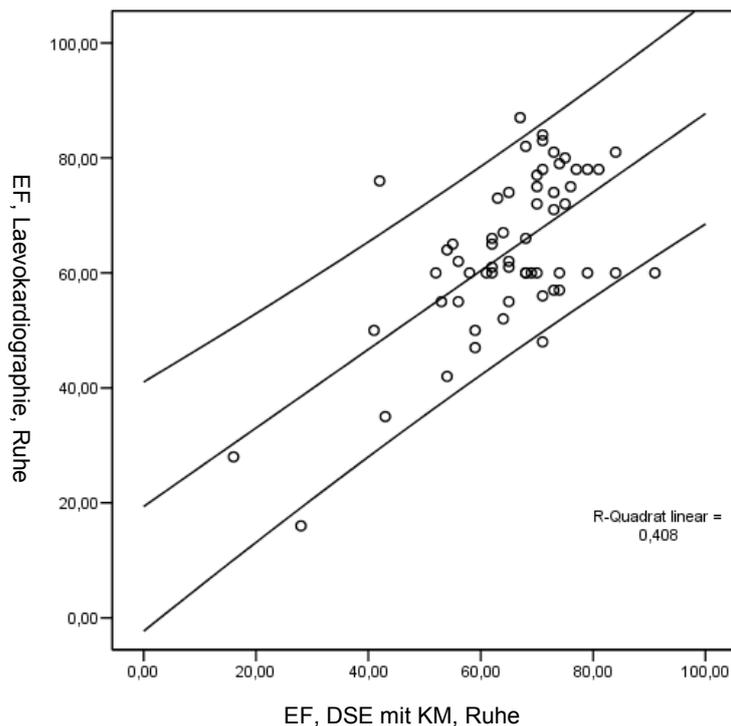


Abb. 38: Korrelation der EF-Bestimmung in der KM verstärkten DSE in Ruhe mittels biplaner Methode nach Simpson im Vergleich zur EF-Bestimmung in der Laevokardiographie in Ruhe, n=57

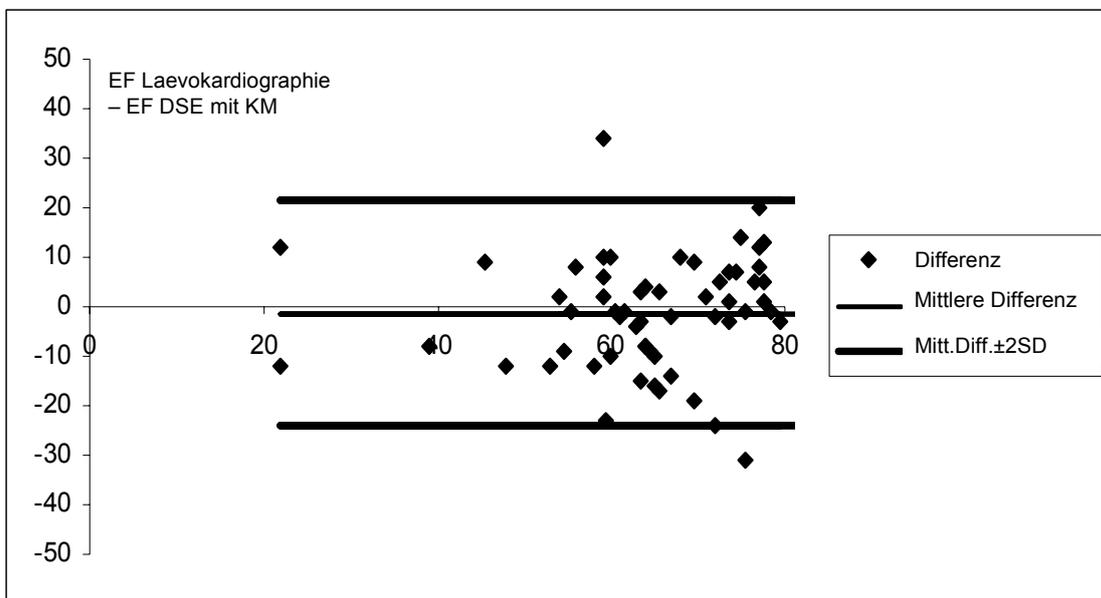


Abb. 39: Bland-Altman-Plot; EF der DSE mit KM in Ruhe mittels biplaner Methode nach Simpson im Vergleich zur EF-Bestimmung in der Laevokardiographie, n=57

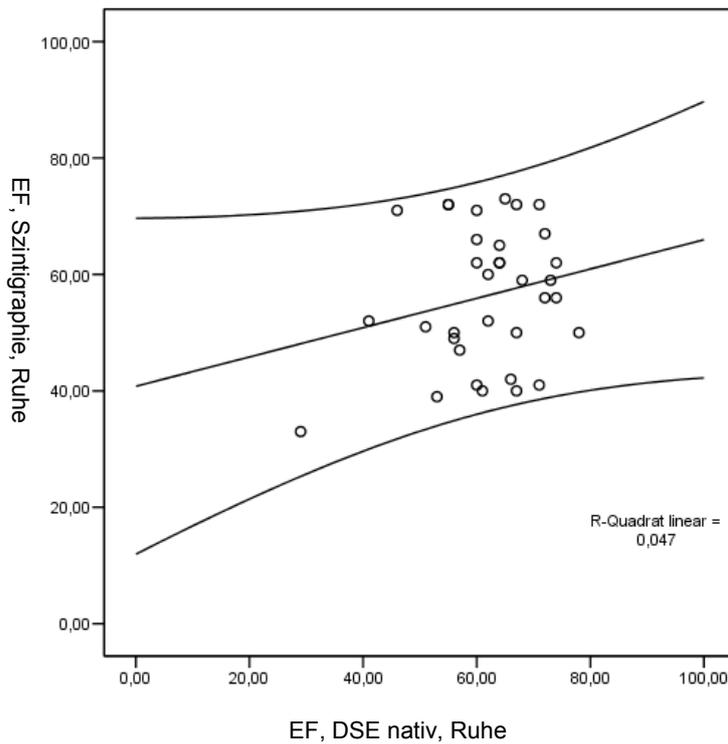


Abb. 40: Korrelation der EF-Bestimmung in der nativen DSE in Ruhe im Vergleich zur EF-Bestimmung in der Szintigraphie in Ruhe, n= 31

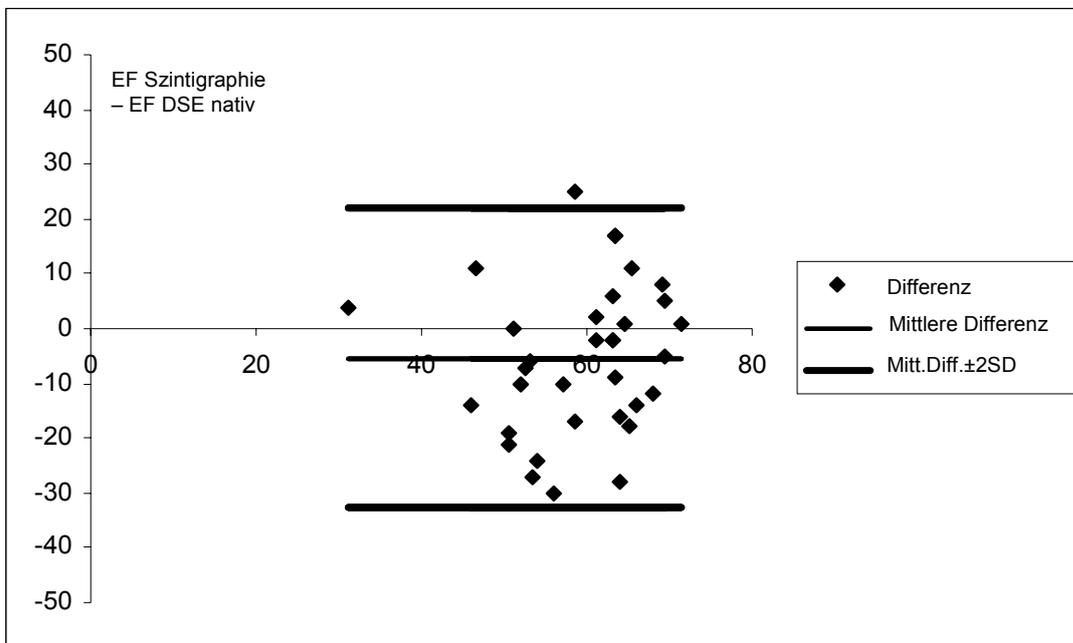


Abb. 41: Bland-Altman-Plot; EF der nativen DSE in Ruhe mittels biplaner Methode nach Simpson im Vergleich zur EF-Bestimmung in der Szintigraphie; n= 31

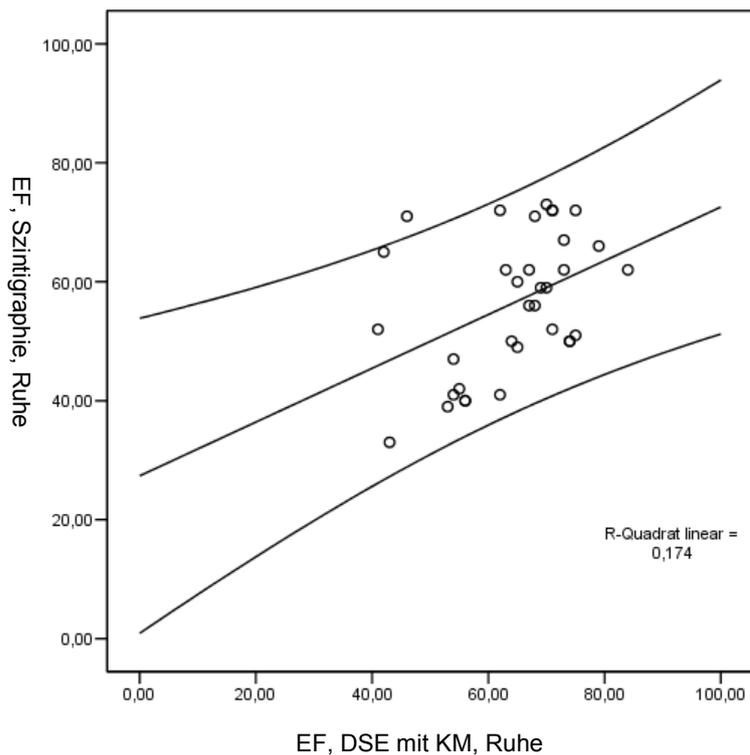


Abb. 42: Korrelation der EF-Bestimmung in der DSE mit KM in Ruhe im Vergleich zur EF-Bestimmung in der Szintigraphie in Ruhe, n= 31

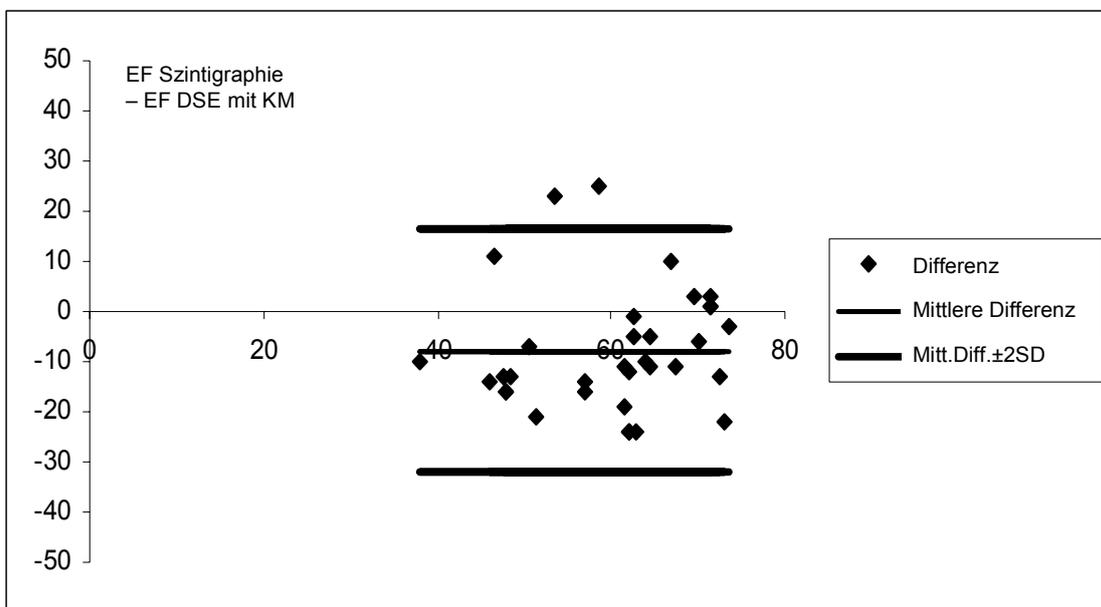


Abb. 43: Bland-Altman-Plot; EF der DSE mit KM in Ruhe mittels biplaner Methode nach Simpson im Vergleich zur EF-Bestimmung in der Szintigraphie; n= 31

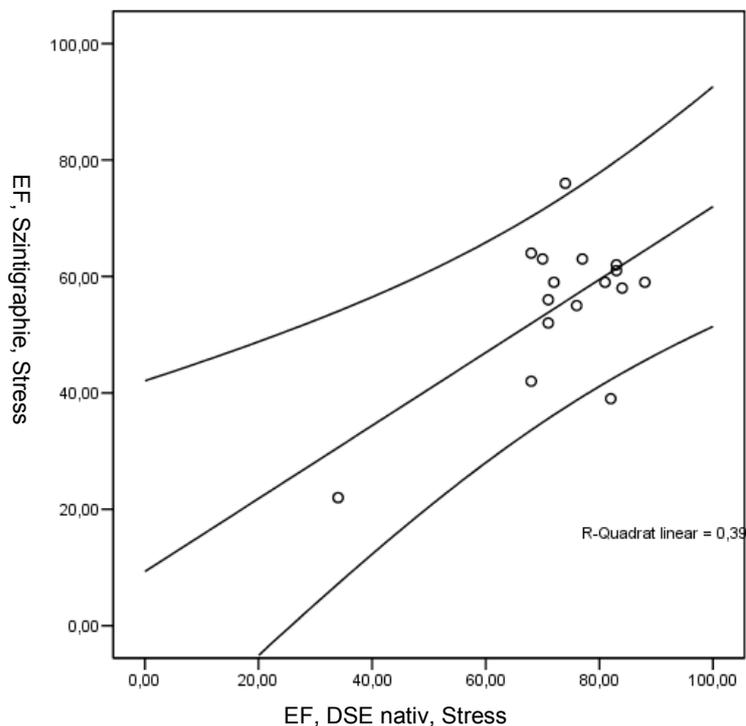


Abb. 44: Korrelation der EF-Bestimmung in der nativen DSE unter Belastung mittels biplaner Methode nach Simpson im Vergleich zur EF-Bestimmung mittels first pass Messung in der Szintigraphie unter Belastung, n=16

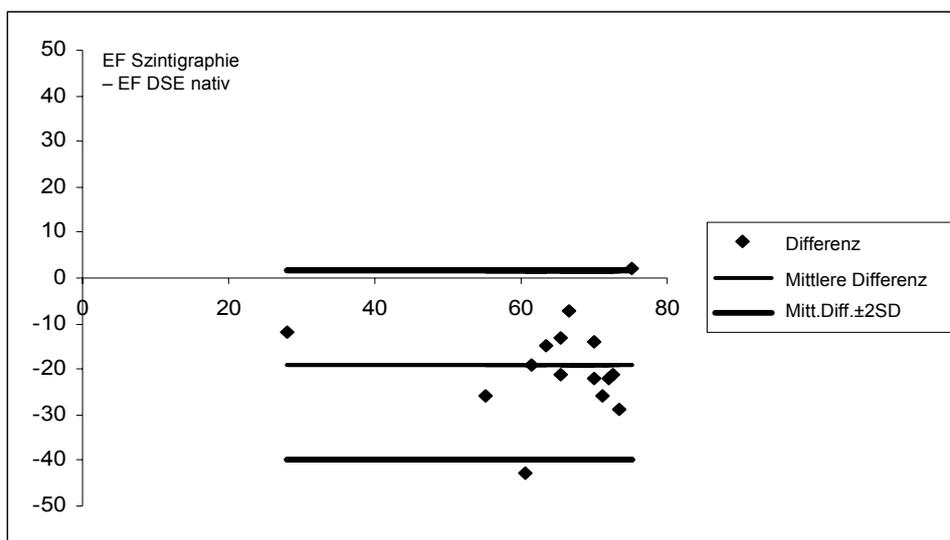


Abb. 45: Bland-Altman-Plot; EF der nativen DSE unter Belastung im Vergleich zur EF-Bestimmung mittels first pass Messung in der Szintigraphie unter Belastung, n=16

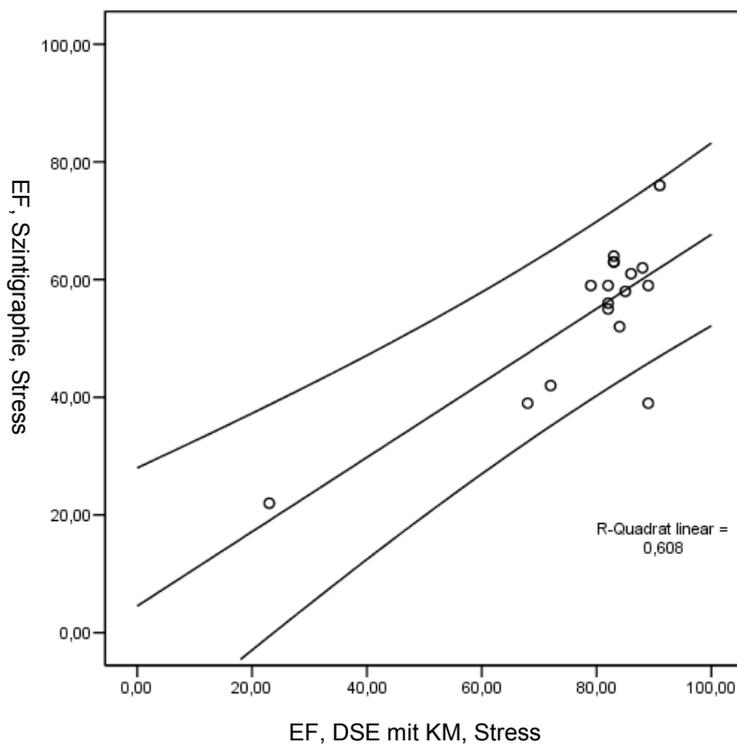


Abb. 46: Korrelation der EF-Bestimmung in der KM verstärkten DSE unter Belastung mittels biplaner Methode nach Simpson im Vergleich zur EF-Bestimmung mittels first pass Messung in der Szintigraphie unter Belastung, n=16

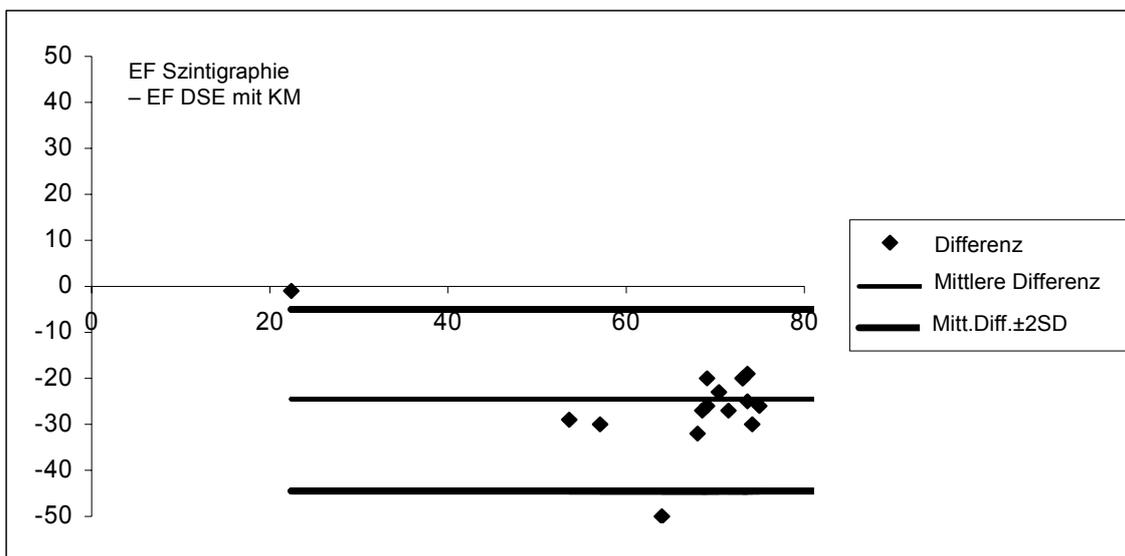


Abb. 47: Bland-Altman-Plot; EF der DSE mit KM unter Belastung im Vergleich zur EF-Bestimmung mittels first pass Messung in der Szintigraphie unter Belastung, n=16

DISKUSSION

Die vorliegende Studie prüft die diagnostische Aussagekraft der nativen und der kontrastmittelverstärkten Echokardiographie sowie der Gewebedoppleruntersuchung bei Patienten mit angiographisch mittelgradigen Koronastenosen. Unsere Daten zeigen eine deutliche Überlegenheit der kontrastmittelverstärkten gegenüber der nativen DSE. In nahezu allen LV-Segmenten kommt es zu einer, in vielen Segmenten signifikanten, Verbesserung der Endokarddelineation durch die Applikation von Kontrastmittel. Jedoch auch in den LV-Segmenten, die in der nativen Bildgebung gut zu sehen sind und deshalb von der Kontrastmittelgabe nicht signifikant profitieren, kommt es zu einer Zunahme von Sensitivität und Spezifität durch die Applikation von KM. Die echokardiographisch bestimmte LV-EF korreliert besser mit der laevokardiographisch bzw. szintigraphisch bestimmten EF nach KM-Gabe. Der Gewebedoppler zeigte sich als untersucherunabhängige Methode, belastungsinduzierte Myokardischämien zu quantifizieren.

1. Wandbewegungsanalyse

Patienten mit einer mittelgradigen Koronarstenose stellen in der Diagnostik ein besonders schwieriges Patientengut dar, insbesondere, wenn die klinischen Beschwerden nicht typisch sind. Es ist für einen angiographisch erfahrenen Kardiologen verhältnismäßig einfach, gering- oder hochgradige Koronarstenosen visuell zu diagnostizieren und eine Entscheidung über das weitere therapeutische Vorgehen zu treffen. Bei mittelgradigen Koronarstenosen (50-75%) ist eine eindeutige Aussage über deren hämodynamische Relevanz visuell jedoch nicht möglich. Fischer et al. zeigten, dass das visuelle Urteil dreier erfahrener Untersucher bezüglich der hämodynamischen Relevanz mittelgradiger Koronarstenosen nur in der Hälfte der Fälle dem tatsächlichen Befund, ermittelt durch eine Druckdrahtuntersuchung, entspricht.⁵¹ Die Untersucher neigten dazu, die Stenosen überzubewerten, was die Zahl unnötig durchgeführter Interventionen und damit unnötiger Risiken und Kosten erhöhte.⁵¹ Zur

Objektivierung der visuellen Bestimmung des Stenosegrades wurde die quantitative Koronarangiographie (QCA) entwickelt. Auch diese Methode hat das Problem, aus einem zweidimensionalen Luminogramm auf die dreidimensionale Anatomie einer Koronarstenose zurück zu schließen. Die QCA ist nicht in der Lage, eine zutreffende Aussage in einer akzeptablen Anzahl der untersuchten Patienten zu treffen.⁵¹ Bei Fischer et al. war der mittels QCA bestimmte Stenosegrad der 15 Stenosen mit einer pathologischen FFR kleiner als der Stenosegrad der 68 nicht pathologischen Gefäßverengungen. Die QCA war nicht in der Lage, die Signifikanz von Stenosen kleiner 60% adäquat zu beurteilen.⁵¹ Auch unsere Ergebnisse zeigen, dass der Mittelwert des Stenosegrades der hämodynamisch relevanten Koronarstenosen mit einer $FFR \leq 75\%$ mit 56% nur unwesentlich unter dem mittleren Stenosegrad der hämodynamisch nicht relevanten Koronarstenosen mit 57% liegt. Der mittlere Stenosegrad der Patienten mit einer pathologischen KM-verstärkten oder nativen DSE liegt ebenfalls nicht signifikant höher, als bei den Patienten mit einer negativen DSE (s. Abb. 16). Die visuelle Einschätzung der hämodynamischen Relevanz mittelgradiger Koronarstenosen ist koronarangiographisch somit nicht verlässlich möglich. Die hämodynamische Relevanz der Stenose muß deshalb anderweitig bestimmt werden. Dazu kommt eine Ischämiediagnostik mittels DSE oder Myokard-Perfusions-Szintigraphie in Frage oder die Bestimmung der FFR mittels Druckdraht in der Herzkatheteruntersuchung.

Abb. 17 zeigt eine Übersicht der positiven und negativen Ergebnisse der nativen sowie der KM-verstärkten DSE aufgetragen gegen die bei dem jeweiligen Patienten gemessene FFR. Die Anzahl richtig beurteilter Stressechokardiographien nimmt durch die Applikation des KM sichtbar zu. Vor allem bei Patienten, deren FFR nahe den 75% gemessen wurde, differenziert die KM-angereicherte DSE besser zwischen hämodynamisch relevant und nicht relevant. Allerdings ist in Einzelfällen auch die native DSE zutreffender.

Die Sensitivität der nativen DSE bezüglich einer relevanten KHK wurde in verschiedenen Studien untersucht⁵²⁻⁵⁷ und lag zwischen 70 und 97%, abhängig vom Stenosegrad und der Ausprägung der KHK. Porter et al.⁵⁸ fanden für die KM-verstärkte DSE eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 84%. In

einer Meta-Analyse von 82 Studien bezüglich pharmakologischer Belastung zur Diagnostik der KHK gelangten Kim et al. zu dem Schluss, dass die höchste Sensitivität durch eine Kombination aus Vasodilatator und Szintigraphie, die höchste Spezifität durch eine Kombination aus Vasodilatator und Echokardiographie und die höchste Kombination aus Sensitivität und Spezifität durch eine Dobutamin-Stressechokardiographie erzielt werden kann.⁵⁵ Wir fanden für die native DSE eine Sensitivität von 48% und eine Spezifität 73%. In der KM-verstärkten DSE sind die von uns erzielte Sensitivität von 83% und Spezifität 73% vergleichbar mit den Ergebnissen oben genannter Studien, wobei man hinzufügen muss, dass es sich bei den von uns untersuchten Patienten um ein zwar in Alter, Geschlecht und kardialen Risikofaktoren das übliche kardiologische Patientengut repräsentierende^{47,59-62}, jedoch durch die erste Koronarangiographie selektioniertes, besonders schwierig zu beurteilendes Patientenkollektiv handelt. In unselektionierten Kollektiven hat man immer einen gewissen Anteil leichter zu diagnostizierender Patienten mit hoch- oder geringgradig ausgeprägten oder gar nicht vorhandenen Stenosen, die die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung erhöhen. Diese Patienten wurden bei uns durch die voran-gegangene Koronarangiographie herausgefiltert.

In Abb. 18-22 sind die unterschiedlichen Auswertelgorithmen der WBST sowie deren diagnostische Wertigkeit dargestellt. Im Einzelnen sind dies die Wertung aller auftretenden WBST, die Wertung von WBST in vom stenosierte Gefäß versorgten LV-Segmenten bzw. zusätzlich in daran angrenzenden LV-Segmenten, die Wertung von WBST in zwei benachbarten Segmenten oder den Ausschluss von WBST, die nur in einem einzigen basalen Segment auftreten. Letztere haben eine Erhöhung der Spezifität der DSE zum Ziel. Dieses Ziel wird auch erreicht, allerdings zu Lasten der Sensitivität. Um keine relevante Stenose zu übersehen, ist eine möglichst sensitive Methode wünschenswert. Man nimmt in Kauf, einen Gesunden einer überflüssigen Herzkatheteruntersuchung zu unterziehen, um nicht einen Kranken zu übersehen und ihm die nötige Therapie vorzuenthalten.

Unsere Analysen zeigen, dass die Wertung aller auftretenden WBST zu unspezifisch ist, da beispielsweise WBST in den Segmenten 1, 2, 3 sowie 7, 8

und 9 nicht durch eine Stenose in der RCA bedingt sein können. Treten bei bekannter RCA-Stenose unter Belastung WBST in diesen Segmenten auf, so sollte man eher an eine relevante Zweigefäßerkrankung denken.

Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung, dass uns der genaue Gefäßversorgungstyp (Rechts-/Linksversorger) nicht bekannt war, erscheint uns die Wertung aller unter Belastung zunehmenden oder neu auftretenden WBST in vom stenosierten Gefäß versorgten und daran angrenzenden LV-Segmenten die beste Methode der Wandbewegungsanalyse mit der höchsten diagnostischen Wertigkeit (Abb. 19).

Die **Analyse der Endokarddelineation** zeigte, dass die Applikation eines Ultraschallkontrastmittels die Beurteilbarkeit der von der RCA versorgten LV-Segmente im Gegensatz zu den von RCX und LAD versorgten LV-Segmenten, nicht signifikant verbessert. Wertet man nun bei Patienten mit bekannter RCA-Stenose die native DSE und bei Patienten mit bekannter RCX- oder LAD-Stenose die KM-verstärkte DSE, so erlangt man eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 70%. Das entspricht in etwa der Sensitivität und Spezifität der KM-verstärkten DSE. Abb. 23-25 zeigen, dass die Zunahme der diagnostischen Wertigkeit der DSE durch KM-Applikation bei den Patienten mit RCX-Stenose am größten zu sein scheint. Sie ist jedoch bei allen Patientengruppen nicht signifikant, vermutlich aufgrund der zu geringen Fallzahl. Betrachtet man hingegen Sensitivität, Spezifität und Treffgenauigkeit der DSE in Abhängigkeit vom mittelgradig stenosierten Gefäß, so ergibt sich durch die KM-Applikation eine Verbesserung für alle drei Gefäßregionen. Am deutlichsten ist die Verbesserung der Sensitivität für die RCX-Gefäßregion bei geringem Verlust an Spezifität. Gleichzeitig wird klar, dass – obwohl die Endokarddelineation in den von der RCA versorgten Segmenten 5, 6, und 11 durch die KM-Applikation nicht signifikant zunimmt – die diagnostische Wertigkeit in der KM-verstärkten DSE deutlich höher ist (63% vs 75%). Möglicherweise sind auch in Segmenten, die nativ bereits gut abzugrenzen sind, WBST nach KM-Applikation besser zu sehen.

Auch die Druckdrahtmessung hat ihre Grenzen. Bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie oder Mikrovaskulopathie, wie sie oft bei

Hypertonie oder Diabetes mellitus auftritt, kann die $FFR \leq 75\%$ als Normgrenze zu niedrig gewählt sein.⁴³ Es ist möglich, dass bei Patienten mit Hypertonie oder Diabetes mellitus eine Koronarstenose mit einer FFR über 75% als hämodynamisch nicht relevant gewertet wird, obwohl das poststenotisch versorgte Myokard minderperfundiert ist.^{36,41,63-65} Um diesem Problem zu begegnen, haben wir bei Patienten mit Hypertonie oder/und Diabetes mellitus die Grenze der FFR zur Pathologie auf 80% heraufgesetzt (s. Abb. 26, Tab. 6). Setzt man die Grenze der FFR nur bei Patienten mit Hypertonie und/oder Diabetes mellitus auf 80%, führt das zu einer geringen Erhöhung der Spezifität bei einem geringen Abfall der Sensitivität. Lediglich in der Gruppe der Hypertoniker zeichnet sich ein Trend hin zu einer gering verbesserten Treffgenauigkeit ab. Diese geringen Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant. Das kann einerseits daran liegen, dass die von uns untersuchte Anzahl an Patienten zu gering ist, um in solchen Unterschieden eine Signifikanz zu erreichen. Ein anderer Grund kann jedoch auch sein, dass die Anzahl der Patienten mit ausgeprägter und für die FFR relevanter Mikrovaskulopathie unter den Hypertonikern und Diabetikern relativ gering ist. Um die Bedeutung der Anpassung der Grenze der FFR zur Pathologie an linksventrikuläre Hypertrophie und Mikrovaskulopathie genauer zu ermitteln, müsste ein größeres Patientenkollektiv untersucht werden, mit genauerem Augenmerk auch auf andere Manifestationen einer diabetischen oder hypertensiven Mikrovaskulopathie.

Betrachtet man Abb. 27, so erkennt man, dass in der nativen DSE mehr LV Segmente nicht beurteilbar waren, als in der KM-verstärkten DSE. Ebenso sieht man, dass in den richtig bewerteten Untersuchungen (richtig Positive und richtig Negative) die Anzahl der nicht beurteilbaren Segmente geringer ist als in den falsch bewerteten (falsch Negative und falsch Positive). Abb. 28 zeigt, dass der Prozentsatz an Patienten, die durch die Dobutamininfusion die Zielherzfrequenz von $[(220 - \text{Lebensalter}) \times 0,85]$ erreichten bei den falsch negativ befundenen Patienten gleich hoch oder höher war als bei den übrigen Patienten. Diese Zusammenhänge belegen einerseits, dass eine DSE nicht deshalb als falsch negativ gewertet wurde, weil der Patient die Zielherzfrequenz nicht erreicht hat

und damit etwaige, bei weiterer Belastung auftretende WBST übersehen wurden und andererseits die deutliche Abhängigkeit der Treffgenauigkeit der DSE von der Beurteilbarkeit der Segmente, von der Endokarddelineation.

Zusammenfassend zeigen unsere Daten, dass die KM-verstärkte DSE der nativen DSE in allen Auswertelgorithmen und in fast allen Gefäßversorgungsgebieten überlegen ist. Auch in allen zitierten Studien zeigt sich eine deutliche Überlegenheit der kontrastverstärkten DSE. Die verfügbare Datenlage rechtfertigt deshalb zur Verbesserung der diagnostischen Wertigkeit bei einer DSE die routinemäßige KM-Applikation. Die endgültige Therapieentscheidung muss dann zusätzlich zum Befund der DSE noch das individuelle klinische Beschwerdebild des Patienten berücksichtigen.

2. Beurteilung der Endokarddelineation

In zahlreichen Studien^{60,61,66-69} anderer Autoren wie auch in unserer Arbeitsgruppe^{70,71} wurde gezeigt, dass die Applikation lungengängiger Ultraschallkontrastmittel zu einer Verbesserung der Endokarddelineation und dadurch zu einer bessern Beurteilbarkeit der DSE führt. Wie man in Abb. 30 sehen kann, führt die Applikation des Kontrastmittels in nahezu allen LV-Segmenten zu einer, in vielen Segmenten signifikanten, Verbesserung der Abgrenzbarkeit des Endokards. Die Tatsache, dass diese Verbesserung in einigen Segmenten nicht signifikant ist, ist wohl darin begründet, dass diese basalen und septalen Segmente schon in der nativen Echokardiographie wesentlich besser zu sehen sind als zum Beispiel die anterioren und apikalen Segmente. Der zu erwartende Nutzen der Kontrastmittelgabe ist somit größer in den LV-Segmenten, die in der nativen Bildgebung schlechter zu sehen sind. Aufgrund der Verbesserungen der nativen Bildgebung mittels Harmonic Imaging, neuartigen Schallköpfen und optimierter Nachverarbeitung der Ultraschallrohdaten, wie sie in der vorliegenden Studie zur Anwendung kamen, ist der positive Effekt des KM auf die Darstellbarkeit in unserer Studie etwas schwächer ausgeprägt als in Studien, bei denen lediglich fundamentale Bildgebung zum Einsatz kam. In den basalen Segmenten 5 und 11 wird die Endokarddelineation durch KM-Applikation nicht verbessert, in den Segmenten

11 und 12 nimmt die Endokarddelineation unter Belastung ab. Bei diesen Segmenten, die in der nativen Bildgebung bereits sehr gut zu sehen sind, bringt die Applikation des KM keinen Benefit, sondern führt möglicherweise durch Verwirbelungen und Überstrahlungsphänomene zu einer Verschlechterung der Abgrenzbarkeit des Endokards.

Beurteilt man die Endokarddelineation in den drei Abschnitten des linken Ventrikels, so erkennt man, dass in der nativen DSE die apikalen Segmente am schlechtesten abgrenzbar sind, dass durch die Applikation des KM jedoch in allen drei Abschnitten des LV eine signifikante Verbesserung der Endokarddelineation auf über 95% erreicht wird (s. Abb. 32). Betrachtet man die Versorgungsgebiete der drei Koronararterien, so ergibt sich sowohl in Ruhe als auch unter Belastung für die Versorgungsgebiete der RCX und der LAD eine signifikante Verbesserung der Endokarddelineation durch KM-Applikation, nicht jedoch für das Versorgungsgebiet der RCA. Das ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Segmente 5, 6 und 11, die in der Regel von der RCA versorgt werden, schon in der nativen Bildgebung sehr gut zu beurteilen sind und es bei diesen Segmenten durch Applikation des KM sogar zu einer geringen Verschlechterung der Endokarddelineation kommen kann. Die Applikation des KM führt in nativ mäßig bis schlecht abgrenzbaren LV-Segmenten, die vor allem apikal und im Versorgungsgebiet von RCX und LAD liegen, zu einer meist signifikanten Verbesserung der Endokarddelineation, kann jedoch in nativ bereits gut abgrenzbaren LV-Segmenten in wenigen Fällen auch zu einer Verschlechterung der Abgrenzbarkeit führen.

3. Myokard-Perfusions-Szintigraphie

In diversen Studien über die diagnostische Wertigkeit der Myokard-Perfusions-Szintigraphie liegt die Sensitivität in der Diagnosestellung einer relevanten KHK zwischen 85% und 98% und die Spezifität zwischen 79% und 92%.⁷²⁻⁷⁵ Das Problem bei all diesen Studien ist allerdings, dass Szintigraphie mit Angiographie verglichen wurde. Die Angiographie ist jedoch, wie oben ausgeführt, nicht in der Lage, die hämodynamische Relevanz mittelgradiger Koronarstenosen sicher zu beurteilen, so dass man die Werte für Sensitivität und Spezifität dieser Studien in

Frage stellen muss. Bisher liegen noch keine Studien zur diagnostischen Wertigkeit der Myokard-Perfusions-Szintigraphie im Vergleich zur Druckdrahtmessung vor. Bei unseren Patienten konnte in der Szintigraphie die hämodynamische Relevanz einer mittelgradigen Koronarstenose mit einer Sensitivität von 76% und einer Spezifität von 64% bestimmt werden (Abb. 29). Die Treffgenauigkeit dieser Untersuchungsmethode liegt damit höher als die native DSE, jedoch deutlich niedriger als die Treffgenauigkeit der kontrastverstärkten DSE. Da die DSE mit KM wesentlich leichter durchzuführen ist, der Patient keiner Radioaktivität ausgesetzt wird und auch die Kosten für eine DSE wesentlich geringer ausfallen, sollte die Ischämiediagnostik, bei gegebener technischer Möglichkeit und erfahrenem Untersucher, vorzugsweise mittels Ultraschall durchgeführt werden.

4. Gewebedoppler

Der Gewebedoppler erlaubt es, Veränderungen der myokardialen Funktion frühzeitig zu erkennen und zu quantifizieren.⁷⁶⁻⁷⁸ Die regionale kontraktile Funktion des Myokards kann mittels *strain*(ϵ) und SR quantifiziert werden, wobei letztere für die DSE besser geeignet ist, da sie herzfrequenzunabhängig ist.^{77,79} Bei an Schweineherzen durchgeführten DSE-Untersuchungen fand man als normale Antwort auf eine Dobutaminbelastung eine lineare Zunahme der SR entsprechend der Dobutamindosis sowie eine Zunahme des ϵ_{SYS} bei niedrig dosiertem Dobutamin. Bei höherer Dosierung des Dobutamins kam es zu einer Abnahme des ϵ_{SYS} .⁸⁰

In der vorliegenden Studie waren SR, ϵ_{SYS} und ϵ_{PSS} in Ruhe in beiden Gruppen in Ziel- und *remote region* nicht signifikant unterschiedlich. Die SR nahm unter Belastung in der Zielregion der Normalgruppe sowie in der *remote region* aller Patienten zu. Einzig in der Zielregion der Patienten mit pathologischer FFR blieb die SR gleich. Da die SR herzfrequenzunabhängig⁷⁷ und eine fehlende Zunahme der SR unter Belastung für eine Myokardischämie typisch³² ist, können wir mit Hilfe der SR untersucherunabhängig objektiv die hämodynamische Relevanz einer Koronarstenose korrekt diagnostizieren. Ebenso verhält es sich mit dem *strain*. ϵ_{SYS} bleibt in der Zielregion der Normalgruppe sowie in der *remote region*

beider Gruppen unter Belastung gleich und nimmt einzig in der Zielregion der Patienten mit pathologischer FFR ab. *Post systolic shortening* (ε_{PSS}) fand sich bei all unseren Patienten in Ziel- und *remote region*, was eine typische Reaktion auf die Applikation von Dobutamin ist.⁸¹ ε_{PSS} nahm jedoch in der Zielregion der Patienten mit pathologischer FFR im Vergleich zur Normalgruppe signifikant mehr zu. Die fehlende Zunahme der SR, die Abnahme des ε_{SYS} und die signifikant größere Zunahme des ε_{PSS} bei Patienten mit pathologischer FFR sind objektive Parameter für eine belastungsinduzierte Myokardischämie während einer DSE. So kann in der Stressechokardiographie untersucherunabhängig die hämodynamische Relevanz einer mittelgradigen Koronarstenose anhand quantifizierbarer Parameter objektiv nachgewiesen werden. Allerdings fehlt zum Einsatz dieser Methode im klinischen Alltag ein validierter *cut-off* Wert für die einzelnen Werte. Auch sind die durch die zusätzlich benötigte Software und die zeitaufwändige Auswertung der echokardiographisch aquirierten Bilder entstehenden Kosten zu bedenken. Wir erzielten bei einem *cut-off* Wert von 0,6 / Sekunde eine Sensitivität von 90% bei einer Spezifität von 86%. Das zeigt, dass der Gewebedoppler eine Methode mit hohem prädiktiven Wert ist und durch Weiterentwicklung der Software und Vereinfachung der Auswertung sowie durch Validierung von *cut-off* Werten an größeren Patientenkollektiven eine zukunftsfähige Methode zur nicht invasiven Ischämiediagnostik darstellt.

5. Bestimmung der Auswurfraction

Um die Pumpleistung des Herzens beurteilen zu können bestimmt man die linksventrikuläre Auswurfraction (EF) in Prozent durch Division des endsystolischen durch das enddiastolische LV-Volumen und Multiplikation des Ergebnisses mit 100 ($[\text{Vol}_{es}/\text{Vol}_{ed}] \times 100\%$). Die LV-EF ist zwar von Vor- und Nachlast abhängig und kann durch sekundäre Parameter wie zum Beispiel eine Aortenstenose oder einen erhöhten peripheren Widerstand gesenkt oder durch eine Mitralinsuffizienz erhöht und damit moduliert werden, ist jedoch im Großen und Ganzen ein reliabler Parameter zur Beurteilung der Herz-funktion.⁸² Als Referenzmethode zur Bestimmung der linksventrikulären EF gilt die Equilibrium Radionuklidventrikulographie.⁸³ Sowohl die mittels *gated*SPECT als auch die

mittels Echokardiographie bestimmte EF korrelieren mit der GoldStandard-EF in für die Routinediagnostik ausreichendem Maße.^{83,84} auch wenn mit *gated*SPECT methodenbedingt niedrigere Werte gemessen werden. Auch korreliert die echokardiographisch gemessene EF mit der mit *gated*SPECT gemessenen EF.^{32,85} Die Verlässlichkeit der *gated*SPECT wird in der Literatur kontrovers diskutiert.⁸⁶⁻⁸⁹, scheint abschließend jedoch eine gute Referenz-methode zur Bestimmung der linksventrikulären Auswurffraktion zu sein. Wir bestimmten die Auswurffraktion des linken Ventrikels mit vier Methoden. In der Szintigraphie mittels *gated*SPECT, mit der nativen und der KM-verstärkten DSE und in der Herzkatheteruntersuchung mittels Laevokardiographie. Wir erzielten zwischen der mittels *gated*SPECT und in der nativen Echokardiographie bestimmten EF keine signifikante Korrelation. Erst unter Zuhilfenahme von Kontrastmittel erzielten wir eine signifikante Korrelation mit einem Korrelations-koeffizienten $r=0,43$ in Ruhe und $r=0,48$ bzw. $r=0,61$ unter bzw. kurz nach Belastung. Ähnlich verhält es sich auch mit der Korrelation zwischen echokardiographisch und laevokardiographisch bestimmter EF. Der Korrelationskoeffizient stieg nach Applikation von KM von $r=0,26$ auf $r=0,49$ an.

Im Bland-Altman-Plot sieht man zudem eine Abnahme der Streuung sowie eine Verringerung der zweifachen Standardabweichung nach Applikation des KM. So führen auch diese Ergebnisse zu dem Schluß, dass die KM-verstärkte Echokardiographie der nativen DSE überlegen ist.

6. Schlußfolgerungen

Unsere Daten zeigen, dass durch die Applikation eines Ultraschallkontrastmittels während einer Dobutamin-Stressechokardiographie die Endokarddelineation in nahezu allen LV-Segmenten zunimmt. Am meisten profitieren Segmente, die nativ schlecht abgrenzbar sind. Die höchste diagnostische Wertigkeit in der Wandbewegungsanalyse erreicht man durch die Wertung aller unter Belastung neu auftretenden oder zunehmenden WBST in den Segmenten, die vom mittelgradig stenosierten Gefäß versorgt werden, sowie in den direkt angrenzenden LV-Segmenten. Die Treffgenauigkeit dieser Methode bezüglich der hämodynamischen Relevanz einer mittelgradigen Koronarstenose nimmt

durch KM-Applikation signifikant zu. Auch im Versorgungsgebiet der RCA, das in der Endokarddelineation nicht signifikant von der KM-Applikation profitiert, nehmen Sensitivität und Spezifität durch die Kontrastierung des linken Ventrikels deutlich zu. Ähnlich verhält es sich mit der Bestimmung der EF: durch Applikation eines KM nimmt die Korrelation zwischen echokardiographisch und laevokardiographisch bzw. szintigraphisch bestimmter EF signifikant zu und die Streuung nimmt ab.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass die Applikation eines Ultraschallkontrastmittels während DSE eine umfassendere und genauere diagnostische Aussage erlaubt. Unsere Ergebnisse stützen somit die routinemäßige Anwendung von Kontrastmittel während DSE. Die Gewebedoppler-Methode erlaubt in der DSE untersucherunabhängig die hämodynamische Relevanz einer mittelgradigen Koronarstenose anhand objektiv quantifizierbarer Parameter nachzuweisen. Allerdings müssen vor einem Einsatz im klinischen Alltag valide Grenzwerte festgelegt und die Auswertung vereinfacht und beschleunigt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Herz-Kreislaufkrankungen sind weltweit die führende Ursache für Tod oder Hospitalisation.^{4,6,7} Um die Mortalitätsrate an KHK, Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz möglichst gering zu halten, ist es wichtig, eine chronisch ischämische Herzkrankheit möglichst frühzeitig zu diagnostizieren, ihren Schweregrad richtig einzuschätzen und entsprechend früh zu therapieren. In der vorliegenden Studie untersuchten wir 70 Patienten (64,6 Jahre, 45 Männer) mit einer in der Koronarangiographie visuell diagnostizierten mittelgradigen Koronarstenose (50-75%). In der Koronarangiographie kann eine Aussage über die hämodynamische Relevanz einer mittelgradigen Koronarstenose rein visuell nicht eindeutig getroffen werden.^{35,36,51,90} Deshalb muss gemäß den Leitlinien der großen kardiologischen Gesellschaften.³⁷ vor einer Koronarintervention mittels Ischämietest die hämodynamische Relevanz dieser Stenose nachgewiesen werden. Die vorliegende Studie prüft die diagnostische Wertigkeit der nativen und der kontrastmittelverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie sowie der Gewebedoppleruntersuchung bei Patienten mit angiographisch mittelgradigen Koronarstenosen. Als Referenzmethoden dienen die Myokard-Perfusions-Szintigraphie für die EF-Bestimmung sowie die angiographische Druckdrahtmessung mit Bestimmung der FFR für den Nachweis der hämodynamische Relevanz einer mittelgradigen Koronarstenose.

Bei 70 Patienten wurde eine Dobutamin-Stressechokardiographie nach dem Standardprotokoll durchgeführt. In Ruhe und unter maximaler Belastung (bei Erreichen der altersabhängigen submaximalen Herzfrequenz von $[(220 - \text{Lebensalter in Jahren}) \times 0,85]$ oder Auftreten eines anderen Abbruchkriteriums) wurden jeweils nativ und nach Applikation eines 1ml Bolus eines lungengängigen Ultraschallkontrastmittels (Optison® oder SonoVue®) Aufnahmen in den üblichen standardisierten Schnittebenen (apikaler 4-Kammer- (4K), 2-Kammer- (2K) und 3-Kammerblick (3K), lange Achse links parasternal und kurze Achse links parasternal) aufgenommen und digital abgespeichert. 4K, 2K und 3K wurden bei 30 Patienten zusätzlich in Gewebedopplertechnik

aufgezeichnet. Mit Hilfe spezieller Software wurde daraus die maximale systolische strain rate (SR), der systolische strain (ϵ_{SYS}) und der maximale strain (ϵ_{max}) in den Segmenten der Zielregion (=vom stenosierte Gefäß versorgte Myokardregion) sowie in der gegenüberliegenden, so genannten *remote region* bestimmt. Die Wandbewegungsanalyse wurde anhand der EKG-getriggerten, digital aufgezeichneten und synchronisierten DSE-Sequenzen mit Hilfe des standardisierten 16-Segment Modells.²¹ durchgeführt (s. Abb. 5). Unter Belastung neu auftretende oder zunehmende WBST wurden als pathologisch gewertet. Persistierende oder unter Belastung abnehmende WBST wurden als nicht pathologisch gewertet. Anhand der nativen und kontrastverstärkten 4K und 2K in Ruhe und unter maximaler Belastung wurde die biplane EF nach Simpson bestimmt. Bei maximaler Dobutaminbelastung wurden dem Patienten, nach Aufnahme aller Ultraschallbilder, 250 Mbq des Radiopharmakons Tc99m MIBI appliziert. Bei 21 Patienten wurde eine so genannte Firstpass-Untersuchung durchgeführt, bei 40 Patienten wurde ca. 1 Stunde nach der Injektion des Radiopharmakons in der Nuklearmedizinischen Klinik mittels Doppelkopfkamera ein Szintigramm erstellt und die LV-EF bestimmt. Frühestens 4 Stunden nach der Belastungsuntersuchung wurden den Patienten 350 Mbq Tc99m MIBI injiziert und nach ca. eineinhalb Stunden ein Ruhe-Myokard-Szintigramm aufgezeichnet und die Ruhe-EF bestimmt.

In der ersten Herzkatheteruntersuchung, in der die mittelgradige Koronarstenose diagnostiziert wurde, war bei 68 Patienten laevokardiographisch die Ruhe-EF bestimmt worden. Zeitnah zu den beiden nicht-invasiven Ischämietests wurde eine erneute Herzkatheteruntersuchung mit selektiver Koronarangiographie nach der Judkintechnik durchgeführt. Über die Koronarstenose wurde nach Abgleichen mit dem an der Katheterspitze gemessenen Aortendruck ein 0.014 inch *pressure wire* vorgeschoben, an dessen Ende sich ein Manometer zur Messung des poststenotischen Druckes befindet. Liegt die aus dem Quotienten des poststenotisch gemessenen Druckes und dem in der Aorta gemessenen systemischen Blutdruck errechnete fraktionelle Flussreserve (FFR) in Ruhe und bei maximaler Gefäßdilatation nach Applikation von bis zu 120 µg Adenosin über 75%, so ist die Koronarstenose hämodynamisch nicht relevant. Diese Methode

gilt als Referenzstandard für die Beurteilung der hämodynamischen Relevanz mittelgradiger Koronarstenosen.^{40-42,91}

Unser Patientenkollektiv entspricht in der Verteilung des Lebensalters (65 ± 10 Jahre), Geschlecht (45% Männer), kardialen Risikofaktoren und kardialen Vorerkrankungen dem Kollektiv vergleichbarer Studien ebenso wie einem Querschnitt des kardiologischen Patientengutes. Auch das Nebenwirkungsprofil der von uns durchgeführten DSE nativ und mit KM ist dem ähnlicher Studien vergleichbar. Durch Applikation eines Ultraschallkontrastmittels lässt sich die Endokarddelineation bei allen Patienten verbessern. Diese Verbesserung ist für 8 Segmente in Ruhe und für weitere 2 Segmente unter Belastung signifikant. Für 5 Segmente, die schon in der nativen Bildgebung sehr gut abzugrenzen sind, führt die KM-Applikation zu einer Verbesserung der Endokarddelineation. Es profitieren bis auf zwei Segmente alle LV-Segmente von einer Kontrastierung des Cavums, der Nutzen ist jedoch größer bei den Segmenten, die in der nativen Bildgebung nicht so gut darstellbar sind. Insgesamt führt die Applikation von Kontrastmittel zu einer deutlichen Zunahme beurteilbarer LV-Segmente. Diese Zunahme ist unter Belastung noch deutlicher ausgeprägt als in Ruhe.

Betrachtet man die Endokarddelineation in Abhängigkeit von der Lokalisation, so erkennt man sowohl in den apikalen wie auch in den medialen und den basalen Segmenten eine hochsignifikante ($p < 0,001$) Verbesserung auf über 95%. Betrachtet man die Endokarddelineation in Abhängigkeit von der Gefäßversorgung, so ergibt sich für die von RCX und LAD versorgten Segmente ebenfalls eine hochsignifikante Verbesserung durch die KM-Applikation in Ruhe wie unter Belastung. Hingegen kann für die von der RCA versorgten Segmente 5, 6 und 11, die schon in der nativen Bildgebung gut abgrenzbar sind, keine signifikante Verbesserung der Abgrenzbarkeit des Endokards festgestellt werden.

Anhand der digital aufgezeichneten Bilder wurde mit dem Programm QCA (Heartlab, Inc., Westerly, Rhode Island) der Stenosegrad in zwei verschiedenen Projektionen quantifiziert. Als Mittelwert beider Ergebnisse wurde der Stenosegrad berechnet. Dieser lag im Mittel bei 56,6% (Bereich, 29 bis 89%).

Bei den Patienten mit einer FFR über 0,75 lag er bei 57% und bei den Patienten mit einer FFR \leq 0,75 bei 56% ($p=0,588$). Bei den Patienten mit einer pathologischen nativen oder KM-verstärkten DSE war der mittlere Stenosegrad ebenfalls nicht signifikant niedriger, als bei den Patienten mit nicht pathologischer FFR. Wie White et al.⁹⁰ und Fischer et al.⁵¹ gelangen auch wir zu der eindeutigen Aussage, dass eine rein auf visuelle Techniken gestützte Aussage über die hämodynamische Relevanz einer mittelgradigen Koronarstenose nicht zu treffen ist. Entsprechend den ACC/AHA Guidelines muss die hämodynamische Relevanz deshalb durch einen Ischämienachweis oder eine Bestimmung der FFR belegt werden.

Die DSE ist ein weit verbreiteter, leicht durchzuführender und strahlungsfreier Ischämietest. In der nativen Bildgebung erzielten wir eine Sensitivität von 48% bei einer Spezifität von 73%. Durch die Applikation des KM lässt sich die Sensitivität auf 83% bei einer Spezifität von 73% erhöhen. In Abb. 23-27 sind die unterschiedlichen Auswertelgorithmen der WBST sowie deren diagnostische Wertigkeit dargestellt. Als bester Algorithmus mit der höchsten diagnostischen Wertigkeit hat sich das Werten aller WBST, die in vom Zielgefäß versorgten und daran direkt angrenzenden LV-Segmenten auftreten herausgestellt. Unterteilt man die Patienten in drei Gruppen je nach betroffenem Gefäß, so ergibt sich eine Verbesserung der diagnostischen Wertigkeit für alle drei Gefäße. Am deutlichsten ist die Verbesserung der Sensitivität für die RCX von 27% nativ auf 86% mit KM bei geringem Verlust an Spezifität. Jedoch auch bei den Patienten mit RCA-Stenose, deren betroffene LV-Segmente durch KM-Applikation nicht signifikant besser abgrenzbar waren, erreichte man eine deutliche Verbesserung von Sensitivität und Spezifität in der KM-verstärkten DSE.

Die diagnostische Aussagekraft der DSE bei angiographisch mittelgradigen Stenosen steigt nach der Applikation von KM signifikant an und gelangt erst dadurch in diagnostisch sinnvolle Bereiche. Auch Patienten deren vom mittelgradig stenosierten Gefäß perfundierte LV-Segmente nativ gut zu sehen sind, profitieren diagnostisch von einer KM-Applikation. Deshalb ist es empfehlenswert, bei jeder Routine DSE ein Ultraschallkontrastmittel zu verwenden.

Ähnlich verhält es sich mit der Bestimmung der LV-EF. Zwischen der mittels *gated*SPECT bestimmten und der in der nativen Echokardiographie bestimmten EF bestand keine signifikante Korrelation. Erst unter Zuhilfenahme von Kontrastmittel erzielten wir eine auf dem 0,05 Niveau signifikante Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten $r=0,43$ in Ruhe und $r=0,48$ bzw. $r=0,61$ unter bzw. kurz nach Belastung. Ähnlich verhält es sich auch mit der Korrelation zwischen echokardiographisch und laevokardiographisch bestimmter EF. Der Korrelationskoeffizient steigt nach Applikation von KM von $r=0,260$ auf $r=0,485$ an. Im Bland-Altman-Plot sieht man ebenfalls eine Abnahme der Streuung sowie eine Verringerung der zweifachen Standardabweichung nach Applikation des KM. Wir folgern daraus, dass die verbesserte Endokarddelineation nach KM-Applikation zu einer reliableren EF-Messung führt.

Mittels Gewebedopplermethode konnte durch die fehlende Zunahme der SR, die Abnahme des ε_{SYS} und die signifikant größere Zunahme des ε_{PPS} bei Patienten mit pathologischer FFR untersucherunabhängig objektiv die hämodynamische Relevanz einer Koronarstenose korrekt diagnostiziert werden. Der Gewebedoppler ist eine Methode mit hohem prädiktiven Wert und stellt durch Weiterentwicklung der Software und Vereinfachung der Auswertung sowie durch Validierung von *cut-off* Werten an größeren Patientenkollektiven eine zukunftsfähige Methode zur nicht invasiven Ischämiediagnostik dar.

Für das praktische Vorgehen bei der Ischämiediagnostik bedeuten die hier vorgelegten Ergebnisse, dass die Applikation von Ultraschallkontrastmittel in der Echokardiographie sicher ist und zu einer besseren Endokarddelineation, besseren Beurteilbarkeit der Wandbewegung und verlässlicheren Bestimmung der LV-EF führt. Die Kontrastmittelapplikation resultiert in einer diagnostisch wertvolleren Aussage und sollte daher besonders bei angiographisch schwer beurteilbaren mittelgradigen Stenosen routinemäßig angewendet werden. Eine Ergänzung der Untersuchung durch Myokarddoppler-Messungen kann möglicherweise die Diagnose weiter absichern.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation*. 2001;104:2855-64.
2. WHO. Atlas of Heart Disease and Stroke, Sept 2004. 2004.
3. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104:2746-53.
4. British-Heart-Foundation. European Cardiovascular Diseases Statistics, 2000 Edition. In; 2000.
5. Statistisches-Bundesamt-Deutschland. Anzahl der Gestorbenen nach Kapiteln der ICD-10. In; 2005.
6. Statistisches-Bundesamt-Deutschland. Strebefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen. In; 2005.
7. Statistisches-Bundesamt-Deutschland. Aus dem Krankenhaus entlassenen vollstationäre Patienten. In; 2005.
8. Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989;32:173-206.
9. Marwick TH. Current status of non-invasive techniques for the diagnosis of myocardial ischemia. *Acta Clin Belg*. 1992;47:1-5.
10. Heni H. *Echokardiographische Methoden in der Praxis*. Stuttgart: Hippokrates Verlag; 1991.
11. Corya BC, Rasmussen S, Knoebel SB, Feigenbaum H. M-mode echocardiography in evaluating left ventricular function and surgical risk in patients with coronary artery disease. *Chest*. 1977;72:181-5.
12. Feigenbaum HA, W. *Feigenbaum's Echocardiography*: Lippincott Williams&Wilkins; 2004.
13. Weyman AE. *Echocardiography*. 2 ed: Lea&Febiger; 1994.
14. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Arnesi M, Fioretti P, Pingitore A, Picano E, Buck T, Erbel R, Flachskampf FA, Hanrath P. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:330-6.
15. Belohlavek M, Tanabe K, Mulvagh SL, Foley DA, Greenleaf JF, Seward JB. Image enhancement by noncontrast harmonic echocardiography. Part II. Quantitative assessment with use of contrast-to-speckle ratio. *Mayo Clin Proc*. 1998;73:1066-70.
16. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol*. 1968;3:356-66.
17. Burns PN. Harmonic imaging with ultrasound contrast agents. *Clin Radiol*. 1996;51 Suppl 1:50-5.
18. Amyot R, Morales MA, Rovai D. Contrast echocardiography for myocardial perfusion imaging using intravenous agents: progress and promises. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1:233-43.

19. Van Camp G, Franken RR, Schoors D, Hagers Y, Koole M, Demoor D, Melis P, Block P. Impact of second harmonic imaging on the determination of the global and regional left ventricular function by 2D echocardiography: a comparison with MIBI gated SPECT. *Eur J Echocardiogr.* 2000;1:122-9.
20. Jung P, Angermann CE. Clinical benefits of using second generation ultrasound contrast agents in stress-echocardiography. *Echocardiography.* 2003.
21. Gottdiener JS. Overview of stress echocardiography: uses, advantages, and limitations. *Curr Probl Cardiol.* 2003;28:485-516.
22. Senior R, Monaghan M, Becher H, Mayet J, Nihoyannopoulos P. Stress echocardiography for the diagnosis and risk stratification of patients with suspected or known coronary artery disease: a critical appraisal. Supported by the British Society of Echocardiography. *Heart.* 2005;91:427-36.
23. Kerber RE, Marcus ML, Ehrhardt J, Wilson R, Abboud FM. Correlation between echocardiographically demonstrated segmental dyskinesia and regional myocardial perfusion. *Circulation.* 1975;52:1097-1104.
24. Senior R, Lahiri A. Enhanced detection of myocardial ischemia by stress dobutamine echocardiography utilizing the "biphasic" response of wall thickening during low and high dose dobutamine infusion. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:26-32.
25. Picano E. Stress echocardiography. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2004;2:77-88.
26. Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *Jama.* 1998;280:913-20.
27. Smiseth OA, Stoylen A, Ihlen H. Tissue Doppler imaging for the diagnosis of coronary artery disease. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19:421-9.
28. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, Riemersma RA, Fenn LN, Fox KA, McDicken WN. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1994;7:441-58.
29. Gorcsan J, 3rd, Strum DP, Mandarino WA, Gulati VK, Pinsky MR. Quantitative assessment of alterations in regional left ventricular contractility with color-coded tissue Doppler echocardiography. Comparison with sonomicrometry and pressure-volume relations. *Circulation.* 1997;95:2423-33.
30. Bach DS, Armstrong WF, Donovan CL, Muller DW. Quantitative Doppler tissue imaging for assessment of regional myocardial velocities during transient ischemia and reperfusion. *Am Heart J.* 1996;132:721-5.
31. Derumeaux G, Ovize M, Loufoua J, Andre-Fouet X, Minaire Y, Cribier A, Letac B. Doppler tissue imaging quantitates regional wall motion during myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation.* 1998;97:1970-7.
32. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, Platsch G, Kuwert T, Daniel WG, Flachskampf FA. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation.* 2003;107:2120-6.

33. Sebag IA, Handschumacher MD, Ichinose F, Morgan JG, Hataishi R, Rodrigues AC, Guerrero JL, Steudel W, Raheer MJ, Halpern EF, Derumeaux G, Bloch KD, Picard MH, Scherrer-Crosbie M. Quantitative assessment of regional myocardial function in mice by tissue Doppler imaging: comparison with hemodynamics and sonomicrometry. *Circulation*. 2005;111:2611-6.
34. Hänscheid HW, E; Laßmann, M; Reiners, Chr. Kursus der Nuklearmedizin. In. Würzburg; 1999:18.
35. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995;92:2333-42.
36. Kern MJ, de Bruyne B, Pijls NH. From research to clinical practice: current role of intracoronary physiologically based decision making in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:613-20.
37. Jugdutt BI, Khan MI. Impact of increased infarct transmuralty on remodeling and function during healing after anterior myocardial infarction in the dog. *Can J Physiol Pharmacol*. 1992;70:949-58.
38. Pijls NH, van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1993;87:1354-67.
39. Pijls NH, Kern MJ, Yock PG, De Bruyne B. Practice and potential pitfalls of coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2000;49:1-16.
40. Pijls NH. Is it time to measure fractional flow reserve in all patients? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1122-4.
41. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, el Gamal MI. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995;92:3183-93.
42. de Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrickx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation*. 1996;94:1842-9.
43. Pijls NH, De Bruyne B. Coronary pressure measurement and fractional flow reserve. *Heart*. 1998;80:539-42.
44. ASE/SCA. Guidelines for Performing a Comprehensive Intraoperative Multiplane Transoesophageal Echocardiography Examination: Recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echo-cardiography and the Society of Cardiovascular Anaesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transoesophageal Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1999;12:884-900.
45. GE-Healthcare. Optison- Safety and Tolerability-Summary of clinical safety studies. 2005.

46. GE-Healthcare. Optison-Safety and Tolerability-Safety of albumin and albumin-based products. In; 2005.
47. Tsutsui JM, Elhendy A, Xie F, O'Leary EL, McGrain AC, Porter TR. Safety of dobutamine stress real-time myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1235-42.
48. ASTRA-Tech. SonoVue safety. 2005.
49. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1:307-10.
50. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143:29-36.
51. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, Sarembock IJ, Powers ER, Gimple LW, Ragosta M. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. *Am J Cardiol*. 2002;90:210-5.
52. Armstrong WF, Pellikka PA, Ryan T, Crouse L, Zoghbi WA. Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. Stress Echocardiography Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11:97-104.
53. Marwick TH, Brunken R, Meland N, Brochet E, Baer FM, Binder T, Flachskampf F, Kamp O, Nienaber C, Nihoyannopoulos P, Pierard L, Vanoverschelde JL, van der Wouw P, Lindvall K. Accuracy and feasibility of contrast echocardiography for detection of perfusion defects in routine practice: comparison with wall motion and technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography. The Nycomed NC100100 Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:1260-9.
54. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohan AM, Williams R, Fineberg NS, Armstrong WF, Feigenbaum H. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation*. 1991;83:1605-14.
55. Kim C, Kwok YS, Heagerty P, Redberg R. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. *Am Heart J*. 2001;142:934-44.
56. Marwick T, D'Hondt AM, Baudhuin T, Willemart B, Wijns W, Detry JM, Melin J. Optimal use of dobutamine stress for the detection and evaluation of coronary artery disease: combination with echocardiography or scintigraphy, or both? *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:159-67.
57. Imran MB, Palinkas A, Picano E. Head-to-head comparison of dipyridamole echocardiography and stress perfusion scintigraphy for the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. Comparison between stress echo and scintigraphy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2003;19:23-8.
58. Porter TR, Li S, Kricsfeld D, Armbruster RW. Detection of myocardial perfusion in multiple echocardiographic windows with one intravenous injection of microbubbles using transient response second harmonic imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:791-9.

59. Secknus MA, Marwick TH. Evolution of dobutamine echocardiography protocols and indications: safety and side effects in 3,011 studies over 5 years. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1234-40.
60. Cohen JL, Cheirif J, Segar DS, Gillam LD, Gottdiener JS, Hausnerova E, Bruns DE. Improved left ventricular endocardial border delineation and opacification with OPTISON (FS069), a new echocardiographic contrast agent. Results of a phase III Multicenter Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:746-52.
61. Grayburn PA, Weiss JL, Hack TC, Klodas E, Raichlen JS, Vannan MA, Klein AL, Kitzman DW, Chrysant SG, Cohen JL, Abrahamson D, Foster E, Perez JE, Aurigemma GP, Panza JA, Picard MH, Byrd BF, 3rd, Segar DS, Jacobson SA, Sahn DJ, DeMaria AN. Phase III multicenter trial comparing the efficacy of 2% dodecafluoropentane emulsion (EchoGen) and sonicated 5% human albumin (Albunex) as ultrasound contrast agents in patients with suboptimal echocardiograms. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:230-6.
62. Shimoni S, Frangogiannis NG, Aggeli CJ, Shan K, Verani MS, Quinones MA, Espada R, Letsou GV, Lawrie GM, Winters WL, Reardon MJ, Zoghbi WA. Identification of hibernating myocardium with quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography: comparison with dobutamine echocardiography and thallium-201 scintigraphy. *Circulation.* 2003;107:538-44.
63. MacCarthy P, Berger A, Manoharan G, Bartunek J, Barbato E, Wijns W, Heyndrickx GR, Pijls NH, De Bruyne B. Pressure-derived measurement of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:216-20.
64. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation.* 1995;92:39-46.
65. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, Paulus WJ, Heyndrickx GR, Wijns W. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation.* 1994;89:1013-22.
66. Mathias W, Jr., Arruda AL, Andrade JL, Filho OC, Porter TR. Endocardial border delineation during dobutamine infusion using contrast echocardiography. *Echocardiography.* 2002;19:109-14.
67. Galasko GI, Basu S, Lahiri A, Senior R. Is echocardiography a valid tool to screen for left ventricular systolic dysfunction in chronic survivors of acute myocardial infarction? A comparison with radionuclide ventriculography. *Heart.* 2004;90:1422-6.
68. Shaw LJ, Gillam L, Feinstein S, Dent J, Plotnick G. Use of an intravenous contrast agent (Optison) to enhance echocardiography: efficacy and cost implications. Optison Multicenter Study Group. *Am J Manag Care.* 1998;4 Spec No:SP169-76.
69. Malhotra V, Nwogu J, Bondmass MD, Bean M, Bieniarz T, Tertell M, Conliss M, Devries S. Is the technically limited echocardiographic study an endangered species? endocardial border definition with native tissue

- harmonic imaging and Optison contrast: a review of 200 cases. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13:771-3.
70. Schnaack SD, Siegmund P, Spes CH, Tammen AR, Theisen K, Angermann CE. Transpulmonary contrast echocardiography: effects on delineation of endocardial border, assessment of wall motion and interobserver variability in stress echocardiograms of limited image quality. *Coron Artery Dis.* 2000;11:549-54.
71. Schnaack SD, Mudra H, Spes CH, Bremicker S, Regar E, Theisen K, Angermann CE. [Dobutamine stress echocardiography for assessment of intracoronary stent implantation]. *Z Kardiol.* 1999;88:615-21.
72. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation.* 2001;104:642-7.
73. Shelley S, Sathyamurthy I, Madhavan, Subramanyan K, Najeeb OM, Ramachandran P. Adenosine myocardial SPECT--its efficacy and safety and correlation with coronary angiogram. *J Assoc Physicians India.* 2003;51:557-60.
74. Hammami H, Ben Brahim H, Mhiri A, Letaief B, Kraeim T, Ben Slimene MF. [Myocardial perfusion scintigraphy]. *Tunis Med.* 2003;81:368-76.
75. Onbasili OA, Erdogan S, Tekten T, Ceyhan C, Yurekli Y. Dipyridamole stress echocardiography and ultrasonic myocardial tissue characterization in predicting myocardial ischemia, in comparison with dipyridamole stress Tc-99m MIBI SPECT myocardial imaging. *Jpn Heart J.* 2004;45:937-48.
76. Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2003;107:2446-52.
77. Weidemann F, Jamal F, Kowalski M, Kukulski T, D'Hooge J, Bijnens B, Hatle L, De Scheerder I, Sutherland GR. Can strain rate and strain quantify changes in regional systolic function during dobutamine infusion, B-blockade, and atrial pacing--implications for quantitative stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002;15:416-24.
78. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation.* 2000;102:1158-64.
79. Greenberg NL, Firstenberg MS, Castro PL, Main M, Travaglini A, Odabashian JA, Drinko JK, Rodriguez LL, Thomas JD, Garcia MJ. Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. *Circulation.* 2002;105:99-105.
80. Weidemann F, Dommke C, Bijnens B, Claus P, D'Hooge J, Mertens P, Verbeken E, Maes A, Van de Werf F, De Scheerder I, Sutherland GR. Defining the transmuralty of a chronic myocardial infarction by ultrasonic strain-rate imaging: implications for identifying intramural viability: an experimental study. *Circulation.* 2003;107:883-8.
81. Jamal F, Kukulski T, Strotmann J, Szilard M, D'Hooge J, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, De Scheerder I, Sutherland GR. Quantification

- of the spectrum of changes in regional myocardial function during acute ischemia in closed chest pigs: an ultrasonic strain rate and strain study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14:874-84.
82. Carabello BA. Evolution of the study of left ventricular function: everything old is new again. *Circulation.* 2002;105:2701-3.
83. Mohan HK, Livieratos L, Gallagher S, Bailey DL, Chambers J, Fogelman I. Comparison of myocardial gated single photon emission computerised tomography, planar radionuclide ventriculography and echocardiography in evaluating left ventricular ejection fraction, wall thickening and wall motion. *Int J Clin Pract.* 2004;58:1120-6.
84. Shih T, Lichtenberg R, Jacobs W. Ejection fraction: subjective visual echocardiographic estimation versus radionuclide angiography. *Echocardiography.* 2003;20:225-30.
85. Berk F, Isgoren S, Demir H, Kozdag G, Sahin T, Ural D, Kahraman G. Assessment of left ventricular function and volumes for patients with dilated cardiomyopathy using gated myocardial perfusion SPECT and comparison with echocardiography. *Nucl Med Commun.* 2005;26:701-10.
86. Djaballah W, Muller MA, Bertrand AC, Marie PY, Chalon B, Djaballah K, Olivier P, Codreanu A, Karcher G, Bertrand A. Gated SPECT assessment of left ventricular function is sensitive to small patient motions and to low rates of triggering errors: a comparison with equilibrium radionuclide angiography. *J Nucl Cardiol.* 2005;12:78-85.
87. Liu YH, Sinusas AJ, Khaimov D, Gebuza BI, Wackers FJ. New hybrid count- and geometry-based method for quantification of left ventricular volumes and ejection fraction from ECG-gated SPECT: methodology and validation. *J Nucl Cardiol.* 2005;12:55-65.
88. Alexanderson E, Gomez-Martin D, Fermon S, Meave A. [Correlation between left ventricular ejection fraction assessed by gated SPECT and radionuclide ventriculography in patients with ischemic cardiomyopathy.]. *Arch Cardiol Mex.* 2004;74:25-30.
89. Stollfuss JC, Haas F, Matsunari I, Neverve J, Nekolla S, Schneider-Eicke J, Schricke U, Ziegler S, Schwaiger M. Regional myocardial wall thickening and global ejection fraction in patients with low angiographic left ventricular ejection fraction assessed by visual and quantitative resting ECG-gated ^{99m}Tc-tetrofosmin single-photon emission tomography and magnetic resonance imaging. *Eur J Nucl Med.* 1998;25:522-30.
90. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, Marcus ML. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med.* 1984;310:819-24.
91. Bech GJ, De Bruyne B, Bonnier HJ, Bartunek J, Wijns W, Peels K, Heyndrickx GR, Koolen JJ, Pijls NH. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:841-7.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

2K	Zweikammerblick
3K	Dreikammerblick
4K	Vierkammerblick
Abb.	Abbildung
AP	Angina pectoris
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
DSE	Dobutamin-Stressechokardiographie
EF	Auswurfraction (linksventrikulär)
EKG	Elektrokardiogramm
ϵ_{\max}	maximaler strain
ϵ_{pps}	post systolic shortening
ϵ_{SYS}	systolischer strain
FFR	fraktionelle Flussreserve
Hz	Herz
IE	internationale Einheiten
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LAD	linke Koronararterie
LV	linker Ventrikel
Mbq	Megabequerel
MHz	Megahertz
MIBI	Methoxyisobutylisonitrit
Mio.	Million
MOD	magnetooptische Platte
NaCl	Natrium-Chlorid
NYHA	New York Heart Association (Score für die Herzinsuffizienz)

Pa	Druck in der Aorta
Pd	Druck distal der untersuchten Stenose
Pv	venöser Druck
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
QCA	quantitative Koronarangiographie
R	Widerstand
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
RCX	Ramus circumflexus der linken Koronararterie
RCA	rechte Koronararterie
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RV	rechter Ventrikel
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SR	strain rate
Tab.	Tabelle
TVI	Gewebedoppler (tissue doppler imaging)
Vol _{ed}	enddiastolisches Volumen des linken Ventrikels
Vol _{es}	endsystolisches Volumen des linken Ventrikels
WBST	Wandbewegungsstörungen

DANKSAGUNGEN

Ich möchte mich sehr herzlich bedanken bei Frau Professor Dr. Christiane E. Angermann für die Überlassung des Themas, die fördernde und anregende Betreuung sowie für die Gewährung eines Forschungs- und Promotionsstipendiums, die zur Vollendung dieser Arbeit geführt haben.

Des Weiteren bedanke ich mich sehr herzlich bei Dr. Philip Jung für die anschauliche Einführung in die Thematik, die harmonische Zusammenarbeit sowie für die gute Betreuung und Unterstützung.

Mein weiterer Dank gilt Prof. Dr. W. Voelker für die Zuweisung der Patienten sowie die Durchführung der Druckdrahtuntersuchungen, ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Auch bei Priv.-Doz. Dr. Frank Weidemann möchte ich mich sehr herzlich bedanken für die Unterstützung bei der Auswertung der Gewebedoppler-Aufnahmen sowie die umfassende Betreuung dieses Teiles der Dissertation.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Dr. Stefan Störk bedanken für die Hilfe bei diffiziler Statistik sowie für stetig gute Zusammenarbeit.

Den ärztlichen Direktoren der Medizinischen Klinik und Poliklinik I und II, Prof. Dr. G. Ertl und Prof. Dr. H. Einsele sowie dem emeritierten ärztlichen Direktor der medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg, Prof. Dr. K. Wilms danke ich sehr herzlich für die Arbeitsmöglichkeit an ihren Kliniken.

Mein besonderer Dank schließlich gilt den Mitarbeitern der kardiologischen Ambulanz, des echokardiographischen Labors sowie des Herzkatheterlabors der Medizinischen Kliniken der Universität Würzburg für die fortwährende Unterstützung und die freundliche Atmosphäre in der Abteilung.

LEBENS LAUF

Name Caroline Hoyer
Geburtsdatum 04. März 1979
Geburtsort München

Schulbildung

1985-1989 Grundschule Oberhaching
1989-1998 Gymnasium Oberhaching
26.Juni 1998 Allgemeine Hochschulreife

Studium

1999-2005 Studium der Humanmedizin an der
Julius- Maximilians- Universität Würzburg
27.03.2001 Ärztliche Vorprüfung
21.03.2002 I. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
30.03.2004 II. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03.05.2005 III. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09.05.2005 Approbation als Ärztin

09.05.2005 – 31.10.2005 Promotionsstudium an der Julius-Maximilians-
Universität Würzburg,
Forschungsstipendium im Rahmen der INH-
GS-Studie

Seit 01.11.2005 wissenschaftliche Assistentin, Medizinische
Klinik I der Universität Würzburg