

Aus der Medizinischen Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. K. Wilms

**Diagnostische und prognostische Wertigkeit der  
kontrastmittelverstärkten Dobutamin-  
Stressechokardiographie bei herztransplantierten  
Patienten**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Margret Kung  
aus Weisenheim am Berg

Würzburg, Juni 2004

**Referentin:** Prof. Dr. med. C. E. Angermann  
**Korreferent:** Priv.-Doz. Dr. med. J. Strotmann  
**Dekan:** Prof. Dr. med. S. Silbernagl

**Tag der mündlichen Prüfung:** 21.07.2004

**Die Promovendin ist Ärztin im Praktikum**

**Für meine Familie**

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Herztransplantation .....	2
1.2. Transplantatvaskulopathie .....	3
1.3. Stressechokardiographie .....	5
1.4. Kontrastmittelverstärkte Echokardiographie.....	5
1.5. Fragestellung und Ziele.....	6
1.5.1. Methodische Auswertung der kontrastmittelverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie.....	6
1.5.2. Evaluation der diagnostischen und prognostischen Wertigkeit .....	6
<b>2. Methodik .....</b>	<b>8</b>
2.1. Patientenkollektiv .....	8
2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien .....	8
2.1.2. Medikamente.....	8
2.2. Ruhe-/Stressechokardiographie.....	9
2.2.1. Geräte und Versuchsaufbau .....	9
2.2.1.1. Zweidimensionale Echokardiographie .....	9
2.2.1.2. Schnittebenen.....	10
2.2.1.3. Segmentmodell.....	10
2.3. Kontrastmittelverstärkte Stressechokardiographie.....	11
2.3.1. Harmonische Bildgebung .....	11
2.3.2. Ultraschallkontrastmittel .....	12
2.3.2.1. Optison® .....	12
2.3.2.2. SonoVue® .....	12
2.4. Dobutamin und seine pharmakologische Wirkung auf das kardiovaskuläre System.....	13
2.5. Protokoll der Dobutamin-Stressechokardiographie .....	14
2.6. Wandbewegungsanalyse .....	16
2.7. Methodischer Ansatz.....	17
2.7.1. Anzahl der auswertbaren Segmente: native vs. kontrastmittelverstärkte Dobutamin-Stressechokardiographie .....	18
2.7.2. Prozentanteil nicht beurteilbarer Segmente und Interobserver- Variabilität .....	18

2.8. Evaluation der diagnostischen und prognostischen Wertigkeit .....	19
2.9. Ereignisse im Intervall.....	19
2.10. Datenanalyse .....	20
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>22</b>
3.1. Patientencharakteristika.....	22
3.1.1. Empfängergrunderkrankung.....	23
3.1.2. Medikamentöse Therapie.....	24
3.1.3. Nebendiagnosen .....	24
3.2. Verträglichkeit der Dobutamin-Stressechokardiographie .....	24
3.3. Methodische Auswertung der Dobutamin-Stressechokardiographie.....	25
3.3.1. Gesamtauswertung aller Segmente in Ruhe und unter Belastung mit und ohne Kontrastmittelapplikation .....	25
3.3.2. Alle Segmente in Ruhe und unter Belastung in nativer Bildgebung .....	26
3.3.3. Alle Segmente in Ruhe und unter Belastung in kontrastmittelverstärkter Bildgebung .....	27
3.3.4. Analyse der auswertbaren Segmente: apikal vs. medial. vs. basal.....	28
3.3.4.1. Apikale Segmente in Ruhe und unter Belastung mit und ohne Kontrastmittelapplikation .....	29
3.3.4.2. Apikale Segmente in Ruhe und unter Belastung in nativer Bildgebung .....	30
3.3.4.3. Apikale Segmente in Ruhe und unter Belastung in kontrastmittelverstärkter Bildgebung .....	30
3.3.4.4. Basale Segmente in Ruhe und unter Belastung mit und ohne Kontrastmittelapplikation .....	31
3.3.4.5. Basale Segmente in Ruhe und unter Belastung in nativer Bildgebung .....	32
3.3.4.6. Basale Segmente in Ruhe und unter Belastung in kontrastmittelverstärkter Bildgebung .....	33
3.3.4.7. Alle medialen Segmente in Ruhe und unter Belastung mit und ohne Kontrastmittelapplikation .....	34
3.3.4.8. Mediale Segmente in Ruhe und unter Belastung in nativer Bildgebung .....	35

3.3.4.9. Mediale Segmente in Ruhe und unter Belastung in kontrastmittelverstärkter Bildgebung .....	36
3.3.5. Prozentanteil nicht beurteilbarer Segmente und Interobserver- Variabilität .....	38
3.3.5.1. Korrelation der Wandbewegungsanalysen zwischen unerfahrenem und erfahrenem Observer .....	38
3.3.5.2. Nicht auswertbare Segmente: Observer 1 vs. Observer 2, Ruhe vs. Belastung, KM vs. nativ .....	39
3.4. Diagnostische Wertigkeit der Dobutamin-Stressechokardiographie .....	43
3.4.1. Auswertbarkeit der Dobutamin-Stressechokardiographie .....	43
3.4.2. Pathologische Befunde: Typ 1-3 .....	44
3.4.3. Befundkorrelation zwischen den beiden Observern .....	45
3.5. Prognostische Auswertung .....	46
3.5.1. Auswertungsmodelle: Typ 1-3.....	46
3.5.1.1 Typ 1 .....	46
3.5.1.2 Typ 2 .....	47
3.5.1.3 Typ 3 .....	47
3.5.1.4 Typ 1: Nativ in Kombination mit Kontrastmittel .....	48
3.5.1.5 Typ 2: Nativ in Kombination mit Kontrastmittel .....	48
3.5.1.6 Typ 3: Nativ in Kombination mit Kontrastmittel .....	49
3.5.2. Univariate Prädiktoren.....	50
3.5.3. Multivariate Prädiktoren.....	51
3.5.4. Inkrementeller Wert der Dobutamin-Stressechokardiographie .....	52
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>54</b>
4.1. Endokarddelineation .....	54
4.2. Prozentualer Anteil der nicht beurteilbaren Segmente und Interobserver- Variabilität.....	56
4.3. Auswertbarkeit der Dobutamin-Stressechokardiographie .....	57
4.4. Pathologische Befunde: Typ 1-3 .....	58
4.5. Befundkorrelation zwischen beiden Observern.....	59
4.6. Prognostische Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Dobutamin- Stressechokardiographie .....	59

**5. Zusammenfassung ..... 62**

**6. Literaturverzeichnis..... 66**

**Danksagung**

**Lebenslauf**

# 1. Einleitung

Für Patienten im terminalen Stadium der Herzinsuffizienz bleibt häufig als letzte Alternative die orthotope Herztransplantation.<sup>1</sup> Weltweit wurden bis heute 63.000 Herztransplantationen durchgeführt.<sup>2</sup> Postoperativ sind lebenslang engmaschige Kontrolluntersuchungen notwendig, um typische Komplikationen wie Transplantatvaskulopathie, akute Transplantatabstoßung, Myokardfibrose<sup>3</sup> und andere Begleiterkrankungen frühzeitig diagnostizieren und therapieren zu können.<sup>4</sup> Trotz der Notwendigkeit regelmäßiger Überwachung bedeutet die Herztransplantation für viele Patienten eine deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität.<sup>5, 6</sup> Die Komponenten der Nachsorge von herztransplantierten Patienten sind komplex, so dass diese vorwiegend an spezialisierten Einrichtungen erfolgt.<sup>7</sup> Aufgrund der verbesserten immunsuppressiven Therapie und der dadurch bedingten längeren Überlebenszeiten nach Herztransplantation gewinnt die Transplantatvaskulopathie in der Langzeitprognose immer mehr an Bedeutung. Die Echokardiographie in Ruhe und unter Belastung ist die wichtigste nicht-invasive Methode, um mit der Transplantatvaskulopathie einhergehende Wandbewegungsstörungen rasch und kostengünstig zu diagnostizieren. Voraussetzung für eine aussagekräftige Beurteilung von Wandbewegungsstörungen ist die gute Abgrenzbarkeit von Cavum und Endokard. Die Verwendung von lungengängigen Kontrastmitteln erlaubt eine bessere ventrikuläre Kontrastierung und Endokarddelineation.<sup>8-12</sup> Durch vergleichende Untersuchungen der eigenen Arbeitsgruppe zwischen nativen Dobutamin-Stressechokardiographien (DSE) mit intravaskulärem Ultraschall und der Koronarangiographie wurde die DSE als sensitive Methode zur Detektion der Transplantatvaskulopathie etabliert.<sup>82</sup> Es ist jedoch ungeklärt, ob eine bessere Kontrastierung des Cavums nach Kontrastmittelapplikation eine präzisere Detektion von Wandbewegungsstörungen bei herztransplantierten Patienten und damit eine zuverlässigere Aussage zur Langzeitprognose erlaubt. Akosah et al. konnten bereits zeigen, dass der nativen Dobutamin-Stressechokardiographie eine prognostische Aussagekraft bezüglich kardialer Ereignisse zukommt.<sup>85</sup> Zur prognostischen Aussagekraft der kontrastmittelverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie liegen bislang keine veröffentlichten Daten vor. Ebenso ist unklar, ob und welche im klini-

schen Alltag routinemäßig erhobenen Patientencharakteristika und Verlaufsparemeter zur Prognoseabschätzung beitragen.

Die vorliegende Arbeit untersucht an einem konsekutiv rekrutierten Kollektiv herztransplantierte Patienten die diagnostische und prognostische Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie.

## 1.1. Herztransplantation

Die ersten konzeptionellen und technischen Grundsteine der experimentellen Herztransplantation legten 1905 A. Carrel und C. C. Guthrie mit an Hunden durchgeführten Versuchen.<sup>13, 14</sup> Die in den späten 50er-Jahren weiter verbesserten Operationstechniken ermöglichten im Jahre 1976 die erste primär erfolgreiche Herztransplantation am Menschen durch Christian Barnard.<sup>15</sup> Bis 2003 wurden ca. 63.000 Herztransplantationen durchgeführt.<sup>2</sup> Die Methode stellt heute eine etablierte Therapieform der terminalen, therapierefraktären Herzinsuffizienz dar.<sup>16-19</sup> Die Mortalität liegt derzeit bei etwa 15-20% im ersten Jahr nach Transplantation, in den darauffolgenden 18 Jahren sterben jährlich ca. 4% der Patienten. Nach 10 Jahren leben noch etwa 50-60% aller Patienten, nach 20 Jahren sind es noch ca. 15%.<sup>1, 20, 21</sup> Für den Langzeitverlauf typische Probleme sind die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie<sup>7, 22</sup>, Myokardfibrose<sup>3</sup>, Osteoporose<sup>23-27</sup> und einer Niereninsuffizienz.<sup>28</sup> Die Transplantatvaskulopathie stellt ein weiteres zentrales Problem im Langzeitverlauf nach Herztransplantation dar. Mit 60% ist sie die häufigste Ursache für eine Retransplantation.<sup>2</sup> Die Diagnose ist schwierig. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass beim transplantierten Herzen zum einen der Verlauf einer Transplantatvaskulopathie im Einzelfall sehr rasch progredient sein kann, zum anderen typische pektanginöse Beschwerden durch die Denervierung des transplantierten Organs als wichtiges Leitsymptom in der Regel fehlen.<sup>29</sup> Mit zunehmender Beherrschung perioperativer Komplikationen, verbesserten immunsuppressiven Strategien und erfolgreicher Infektionsprophylaxe<sup>1, 30, 31</sup> wird die Transplantatvaskulopathie zu einem immer bedeutsameren limitierenden Faktor für die Langzeitprognose.<sup>29, 32-35</sup>

Viele herztransplantierte Patienten zeigen im EKG ein Schenkelblockbild (überwiegend Rechtsschenkelblock bei Rechtsherzbelastung oder unspezifische Erregungsrückbildungsstörungen), die die Möglichkeit einer sinnvollen Durchführung und Interpretation einer Fahrradergometrie beschränken. Ebenfalls häufig besteht

bei diesen Patienten eine reduzierte körperliche Belastbarkeit, nicht zuletzt bedingt durch die lange präoperative Dekonditionierung oder die häufig angewandte Langzeittherapie mit Steroiden im Rahmen der Grunderkrankung. Dies schränkt die Zahl der diagnostisch anwendbaren Belastungsmethoden deutlich ein. Das transplantierte Herz zeigt unter physiologischen Bedingungen ein anderes Reaktionsmuster als ein nicht transplantiertes Herz. So steigt unter Belastung die Herzfrequenz vergleichsweise verzögert an, und es wird häufig keine hohe Frequenz erreicht, da diese aufgrund der kardialen Denervierung ausschließlich über Plasmakatecholamine gesteuert wird. Es ist deshalb typisch, dass die Ischämieschwelle bei den meisten Patienten nicht zuverlässig erreicht wird.<sup>36</sup>

## **1.2. Transplantatvaskulopathie**

Die Transplantatvaskulopathie wurde 1970 erstmals durch Bieber et al. beschrieben<sup>37</sup> und wird als eine besonders schnelle und progrediente Form der Arteriosklerose der Koronarien aufgefasst. Immunologische und nicht-immunologische Faktoren spielen in der Pathogenese eine Rolle.<sup>32</sup> Die Transplantatvaskulopathie des transplantierten Herzens ist von besonderer Bedeutung, da von ihr nicht nur das Transplantat bedroht wird, sondern auch das Überleben des Patienten unmittelbar abhängen kann. Nach der akuten Abstoßungsreaktion und opportunistischen Infektionen<sup>30, 38-41</sup> ist die Transplantatvaskulopathie die dritthäufigste Ursache eines Transplantatversagens.<sup>29, 32, 33</sup> Für den Tod des Transplantatempfängers im ersten Jahr nach Herztransplantation ist die Transplantatvaskulopathie nach der akuten Abstoßungsreaktion heute sogar der zweithäufigste die Prognose limitierende Faktor im klinischen Langzeitverlauf.<sup>42</sup> Die Inzidenz liegt hier bei 15–20%, man kann also davon ausgehen, dass 5 Jahre nach Transplantation die meisten Patienten eine Transplantatvaskulopathie entwickelt haben.

Die genaue Pathogenese ist nicht endgültig geklärt. Ein Zusammenhang zwischen Cytomegalie-Virus-Infektionen und der Entwicklung einer Transplantatvaskulopathie wurde postuliert, war in entsprechenden Untersuchungen jedoch nicht konsistent nachweisbar.<sup>43, 44</sup> Eine Kombination aus immunologischer und nicht-immunologischer Schädigung der Endothelzellen mit konsekutiver myointimaler Proliferation ist die wahrscheinlichste Hypothese.<sup>45</sup> Johnson et al. konnten lichtmikroskopisch folgende Gefäßveränderungen im Rahmen der Transplantatvaskulopathie abgrenzen:<sup>46</sup>

- a) Fibröse Intimaverdickung mit konzentrischer Einengung der Intima durch Akkumulation von Kollagen und Nachweis von glatten Muskelzellen.
- b) Atheromatöse Plaque, morphologisch vergleichbar der atherosklerotischen Plaque mit fibröser Kappe, unter der sich lipidbeladene Makrophagen, Cholesterinkristalle und Zelldetritus ansammeln; die Läsion kann verkalken.
- c) Intermediäre Läsionen, die sowohl Kennzeichen der fibrösen Intimaverdickung als auch der atheromatösen Plaque aufweisen; die Intima ist fibrosiert und enthält fettbeladene Makrophagen (Schaumzellen); extrazelluläre Lipide, typisch für atheromatöse Plaques, sind nicht vorhanden; die Lamina elastica interna ist meist intakt.
- d) Diffuse konzentrische Läsionen, die sich über den gesamten Verlauf der betroffenen Gefäße erstrecken können, scheinen für das Vorliegen einer Transplantatvaskulopathie besonders charakteristisch zu sein.<sup>47</sup>

Andere Faktoren wie Dyslipidämie, oxidativer Stress, Zusammensetzung und Dosierung der immunsuppressiven Therapie tragen nachgewiesenermaßen ebenfalls zur Entwicklung der Transplantatvaskulopathie bei.<sup>32</sup> Die Intima der Koronargefäße zeigt insbesondere in den ersten zwei Jahren nach Herztransplantation eine deutliche Dickenzunahme. Dieser Prozess verlangsamt sich in den folgenden Jahren. Ab dem fünften Jahr nach der Herztransplantation wird häufig eine zunehmende Kalzifizierung der Plaques beobachtet.<sup>48</sup> Eine koronararterielle Intimadicke von 0,3 mm oder mehr ist assoziiert mit einem höheren Risiko für Retransplantation und kardialen Tod in den folgenden 2 Jahren.<sup>48</sup> Die Symptome der Transplantatvaskulopathie reichen von synkopalen Insulten bis hin zum plötzlichen Herztod, meist bedingt durch Infarktereignisse, Arrhythmien oder kardiale Dekompensation.<sup>34</sup> Da das Transplantat operationstechnisch denerviert ist, fehlt bei bestehender Transplantatvaskulopathie die Angina pectoris in der Regel als Leitsymptom. Zwar haben 10 bis 30% aller Patienten spät nach Herztransplantation eine partielle Reinnervation und könnten somit pektanginöse Beschwerden bekommen, jedoch präsentiert sich die Transplantatvaskulopathie nur in den seltensten Fällen mit einer solchen Symptomatik.<sup>29</sup> Daher wurde lange Zeit eine regelmäßige Kontrolle der Koronargefäße als unabdingbar angesehen.<sup>49</sup> Der intravaskuläre Ultraschall stellt derzeit die Referenzmethode dar, um frühe Stufen der Transplantatvaskulopathie zu er-

fassen. Die konventionelle Koronarangiographie hingegen besitzt eine nur geringe Spezifität zur Früherkennung, da aufgrund der meist konzentrischen und diffusen Intimaverdickung oft nur eine Rarefizierung der peripheren Gefäße zu erkennen ist.<sup>7</sup> In histopathologischen Studien und im intrakoronaren Ultraschall wurde gezeigt, dass in der Koronarangiographie die TVP unterschätzt wird.<sup>50</sup> Beim Vorliegen einer schweren Transplantatvaskulopathie bleibt in den meisten Fällen als therapeutische Strategie nur die Retransplantation, die im Vergleich zur Primärtransplantation mit einer deutlich schlechteren Lebenserwartung vergesellschaftet ist.<sup>51, 52</sup>

### **1.3. Stressechokardiographie**

Neben dem intravaskulären Ultraschall als invasive Referenzmethode zur Bestätigung der Transplantatvaskulopathie ist die DSE das zuverlässigste nicht-invasive Verfahren.<sup>53</sup> Im Vergleich zu anderen nicht-invasiven Untersuchungsmethoden bietet die Dobutamin-Stressechokardiographie eine bessere Sensitivität und Spezifität in der Früherkennung der Transplantatvaskulopathie.<sup>54</sup> Grundsätzlich unterscheidet man zwischen aktiver (ergometrischer) und passiver (pharmakologischer) Belastung.

Viele Patienten können aus unterschiedlichsten Gründen, seien es degenerative Gelenkerkrankungen, körperliche Dekonditionierung, neurologische Erkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen oder periphere arterielle Verschluss-erkrankung, eine aktive körperliche Ausbelastung nicht erreichen. Aus diesen Gründen wird für wissenschaftliche Fragestellungen oft die pharmakologische Belastung bevorzugt.

### **1.4. Kontrastmittelverstärkte Echokardiographie**

Die Echokardiographie ist eine Untersuchungsmethode, die in ihrer Aussagekraft wesentlich von der Erfahrung des Untersuchers und des Auswerters abhängt. Speziell bei der Beurteilung von Wandbewegungsstörungen stellt die Abgrenzung des Endokards eine wichtige Voraussetzung dar. Kontrastmittelverstärkte Ultraschalldiagnostik wurde 1986 erstmals von Gramiak und Shah beschrieben. Diese Autoren beobachteten, dass geschüttelte grüne Indocyaninlösung einen intensiven Kontrasteffekt zwischen Cavum und Myokard hervorruft.<sup>55</sup> McKay und Rubis-

sow zeigten, dass die Injektion einer Flüssigkeit mit suspendierten Gasbläschen, die als Ultraschallreflektoren wirken, einen Kontrast im Ultraschallbild hervorruft.<sup>56</sup>  
<sup>57</sup> Die ersten Kontrastmittel, basierend auf luftgefüllten Mikroblasen, konnten das pulmonale Kapillarbett nicht passieren. Die Anwendung derartiger Kontrastmittel war deshalb auf die Rechtsherzdiagnostik beschränkt.<sup>58</sup> 1983 entwickelten Feinstein et al. Luftbläschen mit einem Durchmesser von weniger als 10 µm, die, eingeschlossen in eine Hülle aus humanem Albumin, stabil genug waren, um das pulmonalkapilläre System zu passieren.<sup>59</sup> Damit war eine erstmals effektive Kontrastierung des linken Ventrikels nach intravenöser Kontrastmittelapplikation möglich.<sup>60</sup> Heute ermöglichen transpulmonale Kontrastmittel der zweiten und dritten Generation und die technische Weiterentwicklung moderner Ultraschallgeräte eine Qualitätsverbesserung von Echokardiographien mit nur unbefriedigender Endokarddelineation.<sup>81</sup>

## **1.5. Fragestellung und Ziele**

Die vorliegende Studie prüft die Anwendbarkeit der kontrastmittelverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie bei orthotop herztransplantierten Patienten in einem methodischen und einem prognostischen Ansatz.

### **1.5.1. Methodische Auswertung der kontrastmittelverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie**

Im methodischen Ansatz dieser Studie wird untersucht, ob die Kontrastmittelapplikation während der Dobutamin-Stressechokardiographie zu einer verbesserten Delineation des Endokards, damit zu einer verbesserten Beurteilbarkeit und letztlich zu einer verbesserten diagnostischen Aussagekraft, speziell bei Patienten nach Herztransplantation, führt.

### **1.5.2. Evaluation der diagnostischen und prognostischen Wertigkeit**

Es wird untersucht, ob bei Patienten nach Herztransplantation die routinemäßig im klinischen Alltag erhobenen Patientencharakteristika und Verlaufparameter sowie die in der Dobutamin-Stressechokardiographie erhobenen Befunde eine prognostische Abschätzung hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zulassen. Nachfolgend soll geklärt werden, ob die Dobutamin-Stressechokardiographie die durch die

Routineparameter vorgegebene prognostische Wertigkeit verbessert und welche Rolle dabei der Verwendung eines Kontrastmittels zukommt.

## **2. Methodik**

Ziel der Studie war es, zu prüfen, ob mit Hilfe kontrastmittelunterstützter Ultraschallverfahren die Nachsorge von herztransplantierten Patienten verbessert werden kann. Bei positivem Studienergebnis könnten die Intervalle der Herzkatheteruntersuchungen und Myokardszintigramme evtl. verlängert werden. Dies hätte für die Patienten eine geringere Strahlenexposition und Vermeidung toxischer Kontrastmittel-Nebenwirkungen an der Niere zur Folge, würde stationäre Aufenthalte und dadurch Kosten einsparen.

### **2.1. Patientenkollektiv**

Es wurden 83 Patienten der Herztransplantationsambulanz der Medizinischen Klinik des Klinikums Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München in die Studie aufgenommen. Es handelte sich bei ihnen um ausschließlich orthotop herztransplantierte Patienten, die routinemässig in der Transplantations-Ambulanz betreut und konsekutiv in die Studie eingeschlossen wurden. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

#### **2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien**

Es wurden nur Patienten untersucht, die keine Kontraindikation zur Kontrastmittelgabe während des Stressechos aufwiesen. Die einzelnen Untersuchungen fanden jeweils in Unkenntnis aller anderen Untersuchungsergebnisse statt. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung volljährig und hatten, nach vorangegangener Aufklärung über den Ablauf der Untersuchung sowie etwaige Risiken, ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme erklärt.

#### **2.1.2. Medikamente**

Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden morgens am nüchternen Patienten durchgeführt. Die letzte Einnahme von Beta-Blockern lag mindestens 36 Stunden zurück, da diese die inotrope und chronotrope Reaktion auf Dobutamin reduzieren<sup>61</sup> und damit die Sensitivität der Dobutamin-Stressechokardiographie erniedrigen.<sup>62</sup> Alle übrigen antihypertensive Medikamente wurden wie gewohnt am

Untersuchungstag eingenommen. Alle Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine immunsuppressive Therapie und zeigten keinerlei Zeichen einer akuten Abstoßungsreaktion. Die meisten Studienteilnehmer wurden medikamentös mit Antihypertensiva und/oder Diuretika behandelt. Alle Patienten erhielten eine individuelle suffiziente immunsuppressive Therapie.

## **2.2. Ruhe-/Stressechokardiographie**

Alle Dobutamin-Stressechokardiographie-Untersuchungen wurden von Ärzten mit langjähriger praktischer Erfahrung in dieser Technik durchgeführt. Einer dieser Ärzte fungierte bei der Auswertung der Untersuchungen als der erfahrene Observer 2. Der unerfahrenere Observer 1 war die Doktorandin selbst; sie verfügte zum Zeitpunkt der Analyse über keine praktische Erfahrung in der Durchführung einer Stressechokardiographie. Es war jedoch zuvor eine intensive Unterweisung in der Auswertung der Stressechokardiographien erfolgt.

### **2.2.1. Geräte und Versuchsaufbau**

Alle Untersuchungen wurden in Linksseitenlage mit einem Ultraschallgerät Typ Vingmed System V (GE Vingmed Ultrasound, Horton, Norwegen) mit einem 1,7/3,4MHz Schallkopf durchgeführt. Die echokardiographischen Schnittbilder wurden mit einem S-VHS-Videorekorder auf handelsüblichen Videokassetten gespeichert. Die auszuwertenden zweidimensionalen Sequenzen der EKG-getriggerten Herzzyklen wurden zudem für die *Offline*-Analyse auf magneto-optischen Platten digital gespeichert. Alle Patienten hatten während der Untersuchung einen intravenösen Zugang mittels eines 20G-Venenverweilkatheters in einer Cubitalvene am rechten Arm, der mit einem Dreivegehahn konnektiert war. Zusätzlich zur 3-Kanal-EKG-Ableitung an der Ultraschallmaschine wurde ein 12-Kanal-EKG mit je 6 Brustwand- und Extremitätenableitungen abgeleitet.

#### **2.2.1.1. *Zweidimensionale Echokardiographie***

In der zweidimensionalen Echokardiographie wurden Aufnahmen in den üblichen, standardisierten, Schnittebenen gemacht.

### 2.2.1.2. Schnittebenen

Bei jeder Untersuchung wurden in Ruhe und unter Belastung, mit und ohne Kontrastmittelapplikation, folgende 2D-Ableitungen aufgezeichnet:

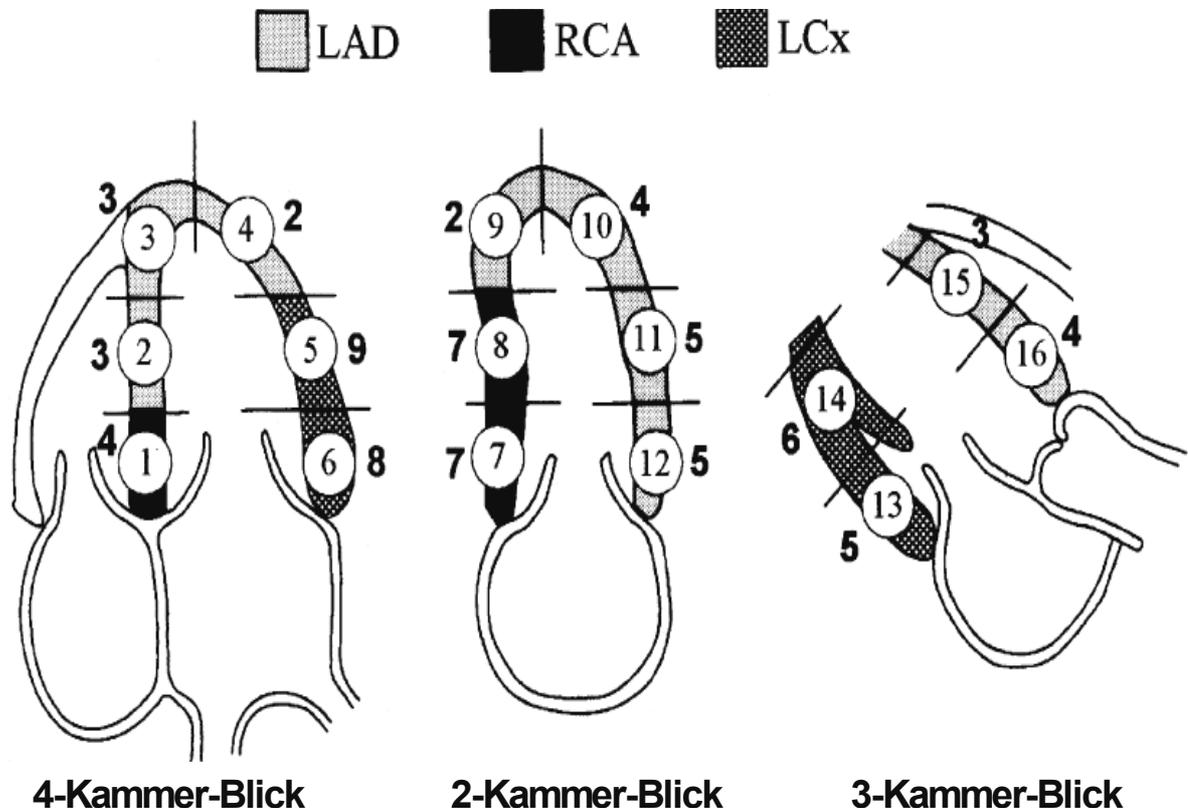
- Apikaler 4-Kammerblick (4K), 2-Kammerblick (2K), 3-Kammerblick (3K)
- Lange Achse links parasternal, kurze Achse links parasternal

Für die Wandbewegungsanalysen wurden nur die digitalen Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen des apikalen 4-, 3- und 2-Kammerblickes verwendet, da in diesen Schnittebenen alle 16 zu analysierenden Segmente zur Abbildung kommen.

### 2.2.1.3. Segmentmodell

Die Segmente des linken Ventrikels wurden wie in Abb.1 dargestellt und in Tab. 1 aufgelistet mit einer Nummerierung von 1-16 im standardisierten 16-Segment-Modell<sup>63</sup> belegt. Die Wandbewegungsanalysen erfolgten ebenfalls in diesem Segmentmodell.

Abb.1: 16-Segment-Modell



**Tab.1: Segmente und Darstellung im UKG**

<b>Segment</b>	<b>Lokalisation</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Ultraschall- ebenen</b>
1	basal septal	bs	4K
2	mid-septal	ms	4K
3	apikal septal	as	4K
4	apikal lateral	al	4K
5	mid-lateral	ml	4K
6	basal lateral	bl	4K
7	basal inferior	bi	2K
8	mid-inferior	mi	2K
9	apikal inferior	ai	2K
10	apikal anterior	aa	2K
11	mid-anterior	ma	2K
12	basal anterior	ba	2K
13	basal posterior	bp	3K
14	mid-posterior	mp	3K
15	mid-anteroseptal	mas	3K
16	basal anteroseptal	bas	3K

4K = 4-Kammer-Blick, 3K = 3-Kammer-Blick, 2K = 2-Kammer-Blick

## **2.3. Kontrastmittelverstärkte Stressechokardiographie**

Alle Untersuchungen erfolgten während der so genannten harmonischen Bildgebung (s. 2.3.1.). Über einen intravenösen Zugang wurde sowohl in Ruhe als auch bei maximaler Belastung ein lungengängiges Ultraschallkontrastmittel im Bolus appliziert. Es kamen dabei zwei Kontrastmittel der zweiten Generation von zwei verschiedenen Herstellern zum Einsatz.

### **2.3.1. Harmonische Bildgebung**

Durch die Einführung von harmonischer Bildgebung verbesserte sich die Bildqualität deutlich im Vergleich zur konventionellen Ultraschalldiagnostik, die nur Frequenzen weiterverarbeitet, die auch gesendet werden.<sup>77-78</sup> Myokardiales Gewebe

oder Kontrastmittel emittieren zusätzliche Frequenzen, die das Doppelte oder ein Vielfaches der Grundfrequenz erreichen und mit Second-Harmonic-Imaging erfasst werden können.<sup>79</sup> Die echokardiographische Untersuchung wird mit den üblichen Frequenzen und Sendeleistungen durchgeführt, es werden vom Schallkopf aber nur Frequenzen mit doppelter Signalintensität weiterverarbeitet, was einen wesentlichen Fortschritt in der Bildqualität bedeutet.<sup>80</sup> Normalerweise liegen die gesendeten Frequenzen zwischen 1,5 MHz und 3 MHz und die vom Schallkopf empfangenen Frequenzen zwischen 3 MHz und 6 MHz.

### **2.3.2. Ultraschallkontrastmittel**

Es wurden bei je etwa der Hälfte der Patienten zwei kommerziell erhältliche Ultraschallkontrastmittel der zweiten Generation verwendet. Beide Kontrastmittel sind lungengängig und resultieren nach Bolusapplikation in eine mehrere Minuten anhaltende Signalverstärkung im Cavum, wenn eine geeignete Geräteeinstellung mit einem niedrigen mechanischen Index (<1) vorausgesetzt werden kann (s. Abb. 2).

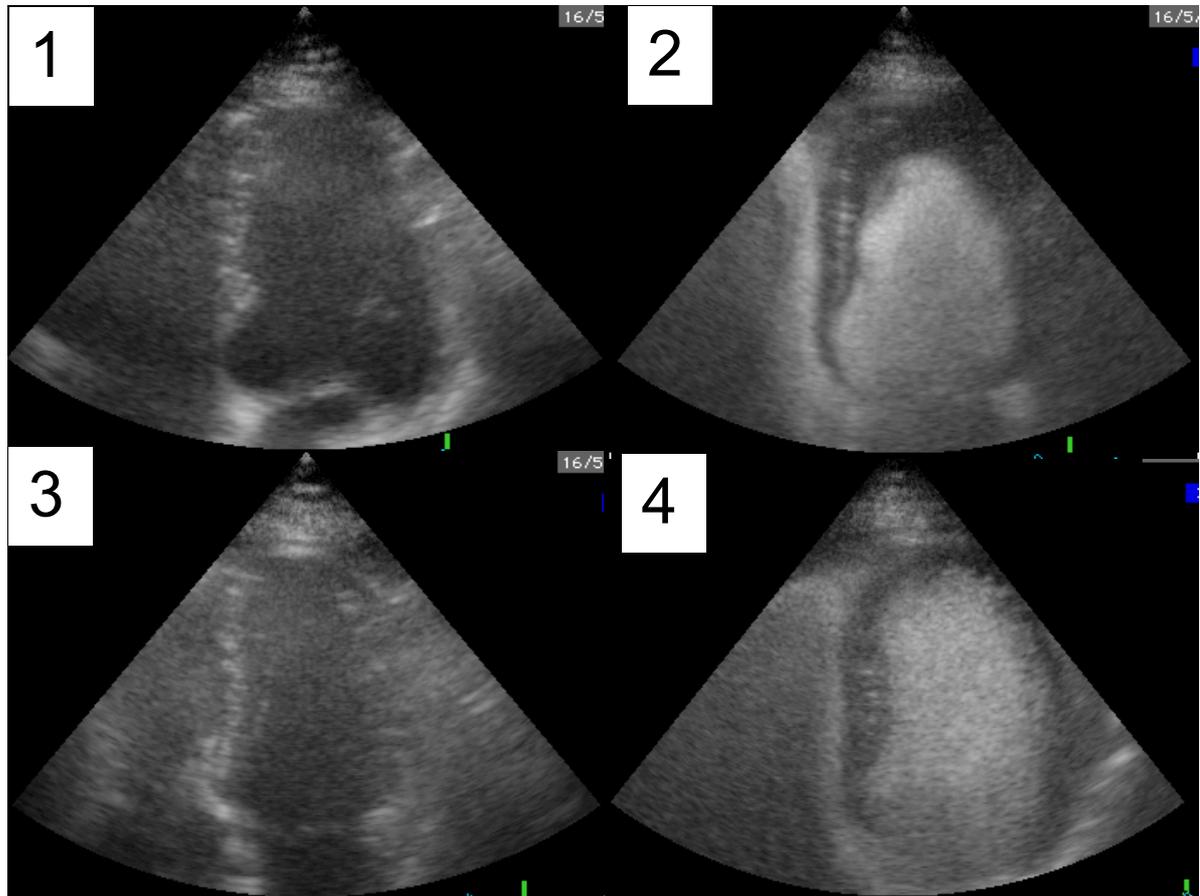
#### **2.3.2.1. Optison®**

Optison® (Amersham Health, UK) ist ein aus octafluorpropanhaltigen Humanalbumin-Mikrosphären in der Konzentration von  $5-8 \times 10^8$  Mikrosphären/ml bestehendes Kontrastmittel der zweiten Generation, das durch Sonikation aus einer Albuminlösung hergestellt wird. Hierbei wird eine 1%ige Humanalbuminlösung mit Hochfrequenzschall behandelt. So entstehen stabile Mikrobläschen mit einer Größe zwischen 2 und 4,5 µm. Durch das gegenüber Luft höhere Molekulargewicht von 188 g/mol des enthaltenden Gases besteht eine schlechte Löslichkeit im Blut, die einen lang andauernden Kontrasteffekt begünstigt. Die pro Bolus applizierte Dosis betrug 0,5-1ml.

#### **2.3.2.2. SonoVue®**

SonoVue® ist ebenfalls ein Vertreter der zweiten Kontrastmittelgeneration. Es besteht aus durch eine Phospholipidhülle eingekapseltes Schwefelhexafluorid, das in Form von Mikrobläschen mit einem mittleren Durchmesser von 2,5 µm zum Einsatz kommt. Die Konzentration beträgt 8 µl Mikrobläschen/ml SonoVue®. Die pro Injektion im Bolus verabreichte Dosis betrug 0,5-2ml.

**Abb. 2: Nativer vs. kontrastmittelverstärkter 4-Kammer-Blick, Darstellung im Second Harmonic Imaging- Modus**



1 = Ruhe nativ, 2 = Ruhe kontrastmittelunterstützt, 3 = Belastung nativ,  
4 = Belastung kontrastmittelunterstützt

#### **2.4. Dobutamin und seine pharmakologische Wirkung auf das kardiovaskuläre System**

Dobutamin ist ein synthetisches Katecholamin, das stark agonistisch am  $\beta_1$ -Rezeptor angreift und zusätzlich eine geringe  $\alpha_1$ - und  $\beta_2$ -agonistische Wirkung zeigt. Nach intravenöser Applikation unterliegt es einer schnellen Metabolisierung in der Leber, was die relativ kurze Halbwertszeit von ca. 2 Minuten begründet. Die Wirkung von Dobutamin ist jedoch dosisabhängig verschieden. In niedrigeren Dosen von 2,5–10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  verabreicht wirkt es vorwiegend inotropiesteigernd und wird zur Therapie von Patienten mit Herzinsuffizienz und systolischer Funktionsstörung eingesetzt. Höhere Dosen bewirken zusätzlich einen deutlichen Anstieg

der Herzfrequenz. Die positiv chronotrope und inotrope Wirkung erhöht die kardi-ale Auswurfraction. Die zusätzliche Stimulation an  $\beta_2$ -Rezeptoren reduziert den peripheren Widerstand und erklärt somit den insgesamt nur mäßigen Anstieg des systemischen Blutdrucks während der Dobutamin-Stressechokardiographie. Die gesteigerte Herzfrequenz und Kontraktilität des Myokards bedingt einen höheren Sauerstoffbedarf des Herzmuskels. Dies hat zur Folge, dass die Koronarien in gesundem Myokard sekundär dilatieren und sich der Blutfluss im gesamten Herzen erhöht. Zusätzlich hat Dobutamin selbst auch eine geringe direkt vasodilatierende Wirkung, die diesen Effekt verstärkt. In Arealen, die von Arterien mit signifikanter Stenose versorgt werden, kann dem erhöhten Sauerstoffbedarf nicht durch die entsprechende höhere Perfusion entsprochen werden, was zu einem *steal* Effekt führt, der eine Umverteilung des Blutflusses zu Ungunsten der von stenosierten Arealen versorgten Myokardabschnitte zur Folge hat. Durch die relative Minder-versorgung kommt es schließlich in den betroffenen Myokardbereichen zu echo-kardiographisch erfassbaren Wandbewegungsstörungen als Folge minderperfusi-onsbedingter Ischämie. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Dobutamin-Stressechokardiographie eine bereits vorbestehende Flussheterogenität zu Un-gunsten von Myokardarealen, die durch stenosierte Gefäße versorgt werden, ver-stärkt und die Identifizierung von unter Belastung minder perfundierten Arealen ermöglicht.<sup>64</sup>

## **2.5. Protokoll der Dobutamin-Stressechokardiographie**

Die Belastung erfolgte über die periphere intravenöse Applikation von Dobutamin. Zur Steuerung der Infusionsgeschwindigkeit wurde ein Perfusor vom Typ 081702/8 der Firma B. Braun Melsungen AG verwendet. Die Startdosis betrug 5  $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$  Körpergewicht und wurde nach jeweils 5 min. um weitere 5  $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$  erhöht. Die Untersuchung wurde im *Second Harmonic Imaging* Modus durchge-führt. Nach jeder Kontrastmittelapplikation wurde mit 5-10 ml 0,9%iger Kochsalzlö-sung nachgespült. Genauso wurde auch unter maximaler Belastung verfahren. In der letzten Minute jeder Belastungsstufe wurde jeweils ein 12-Kanal EKG abgelei-tet, eine Blutdruckmessung nach Riva-Rocci durchgeführt und die Herzfrequenz durch Auszählen des Radialispulses über 30 s ermittelt. Auf jeder Belastungsstufe wurden jeweils die Schnittbilder als Bildschleifen im *Second Harmonic Imaging* Modus sowohl digital als auch auf Videobändern aufgezeichnet. Die Belastung

wurde beendet, sobald entweder die Maximaldosis von 40 µg/min/kg Körpergewicht erreicht war und bis zu 4x 0,25mg Atropin intravenös verabreicht worden waren oder die altersabhängige submaximale Belastungsfrequenz, die sich folgendermaßen nach der Formel errechnet, erreicht war:

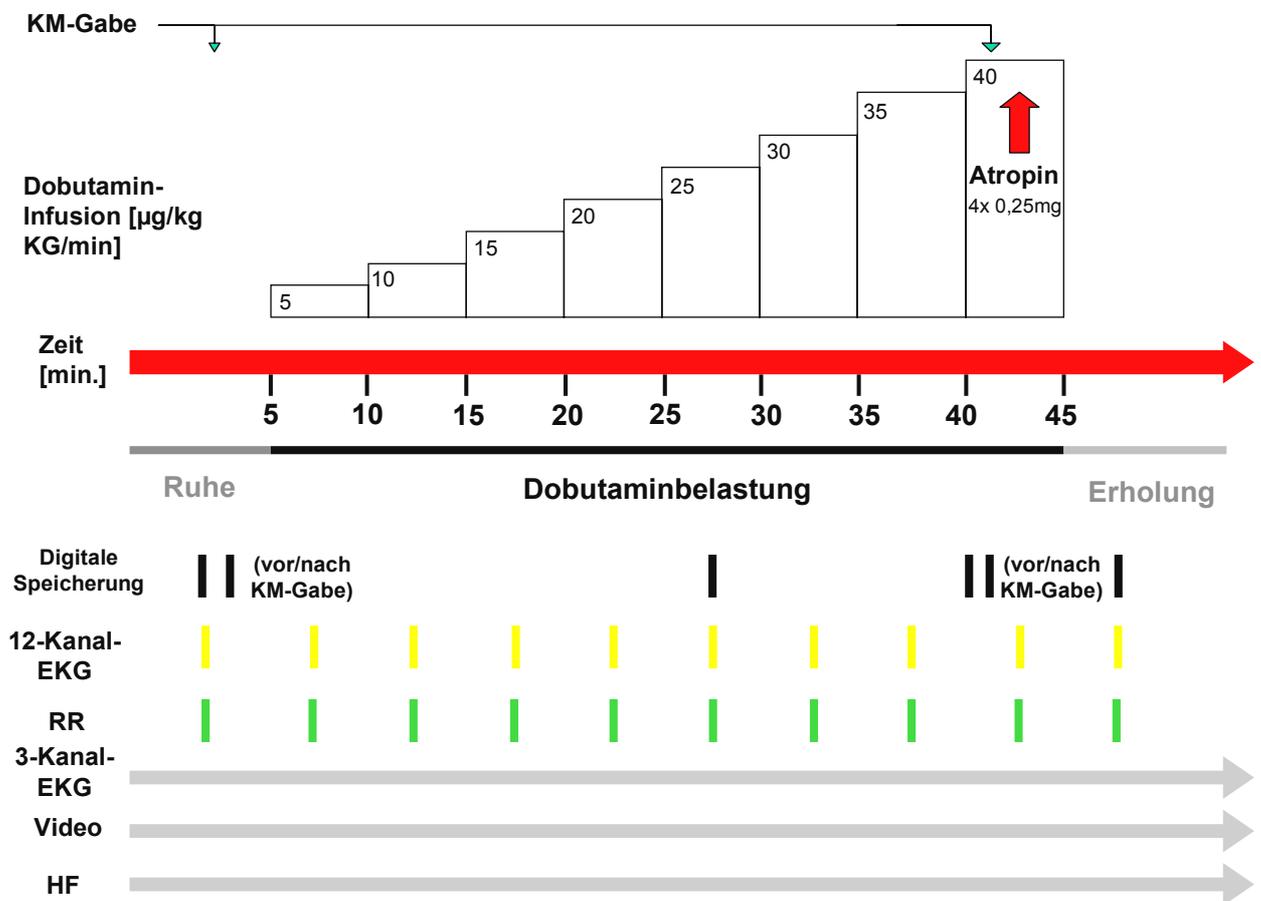
$$(220 - \text{Lebensjahre}) \times 0,85$$

Folgende Abbruchkriterien wurden angewendet:

- Ausbelastung nach Herzfrequenz (submaximale Belastungsfrequenz)
- Maximale Dobutamindosis (40 µg/kg/min)
- Neu aufgetretene Wandbewegungsstörungen (WBST)
- RR-Anstieg > 250/115 mmHg
- Systolischer RR-Abfall > 20 mmHg
- HF-Abfall/ kein weiterer HF-Anstieg
- Höhergradige Herzrhythmusstörungen

Nach Beendigung der Belastung wurden nochmals Herzfrequenz, Blutdruck und EKG sofort und nach einer Erholungsphase von ca. 5-10 Minuten in Ruhe dokumentiert. Die Untersuchung wurde beendet, sobald die Ruhe-Herzfrequenz wieder erreicht war (s. Abb. 3).

**Abb. 3: Schematischer Ablauf der Dobutamin-Stressechokardiographie-Untersuchung**



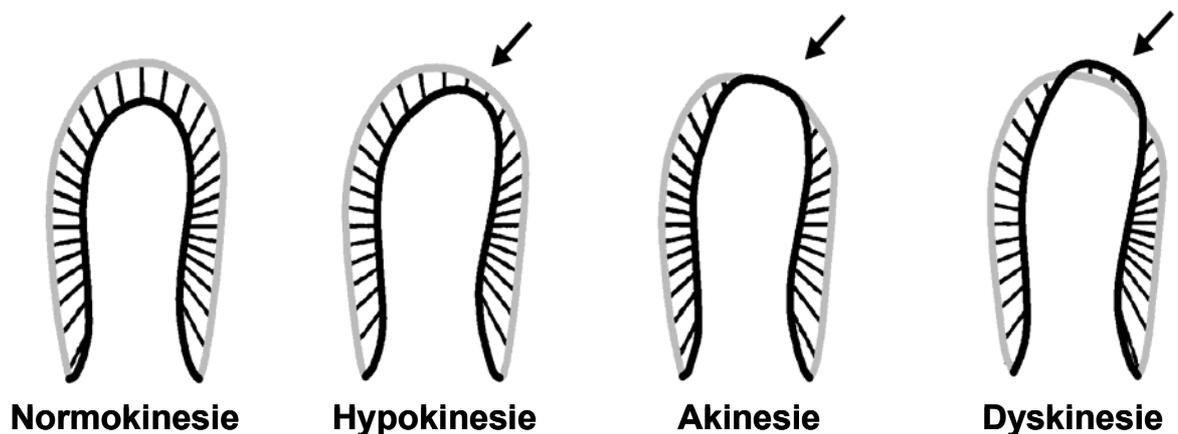
## 2.6. Wandbewegungsanalyse

Die Wandbewegungsanalysen wurden von zwei unabhängigen Untersuchern anhand der EKG-getriggerten, digital aufgezeichneten und synchronisierten Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen unter Verwendung des in das Ultraschallgerät Vingmed System V integrierten Programms Echopac™ durchgeführt. Observer 1 war echokardiographisch unerfahren und verfügte lediglich über Kenntnis der Schnittebenen und der Pathophysiologie der Transplantatvaskulopathie. Der Observer 2 verfügte über langjährige praktische Erfahrung auf dem Gebiet der Echo- und Stressechokardiographie sowie der Verwendung von Ultraschall-Kontrastmitteln. Die Wandbewegungsstörungen wurden im 16-

Segmentmodell jeweils in Ruhe und unter Belastung mit und ohne Kontrastmittelapplikation nach folgendem Schema bewertet (s. Abb. 4):

- 1 = Normokinesie: gleichmäßige zentripetale Bewegung der Wand
- 2 = Hypokinesie: verminderte Dickenzunahme der Wand mit verminderter Bewegung der Wand
- 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.4: Wandbewegungsstörungen**



Die Ziffer „7“ wurde gesondert den Dobutamin-Stressechokardiographie-Segmenten zugeordnet, bei denen aus technischen oder patientenindividuellen Ursachen die betreffenden Aufzeichnungen nicht durchgeführt wurden, oder das Bildmaterial nicht digital verfügbar war.

## **2.7. Methodischer Ansatz**

Der methodische Teil dieser Arbeit beschäftigt sich zunächst mit der Anzahl der Segmente, die durch eine gute Endokarddelineation erst eine Beurteilung der Wandbewegung ermöglichen. Es soll geklärt werden, ob und in welchem Ausmaß

die Anzahl der beurteilbaren Segmente durch Applikation eines lungengängigen Echo-Kontrastmittels der 2. Generation bei geeigneter Einstellung des Ultraschallgerätes erhöht werden kann und ob es diesbezüglich quantitative Unterschiede zwischen einem unerfahrenen und einem erfahrenen Observer gibt. Außerdem wird die Frage beantwortet, ob es zwischen im apikalen, medialen und basalen Drittel des linken Ventrikels lokalisierten Segmenten Unterschiede gibt.

### **2.7.1. Anzahl der auswertbaren Segmente: native vs. kontrastmittelverstärkte Dobutamin-Stressechokardiographie**

Die Anzahl der mit Kontrastmittelapplikation insgesamt auswertbaren Segmente im 4-, 3- und 2-Kammerblick wurde sowohl in Ruhe als auch unter Belastung direkt den korrespondierenden nativen Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen gegenübergestellt. Es wurde ausgezählt, wie sich die Anzahl der auswertbaren Segmente durch Hinzunahme des Kontrastmittels verändert und ob hinsichtlich der Segmentlokalisierung Unterschiede bestehen. Zudem wurde beantwortet, ob bezüglich dieser beobachteten Veränderung eine Diskrepanz zwischen einem unerfahrenen und einem erfahrenen Observer besteht.

### **2.7.2. Prozentanteil nicht beurteilbarer Segmente und Interobserver-Variabilität**

Die digital aufgezeichneten Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen (4-, 3-, 2-Kammerblick) wurden von einem unerfahrenen und einem erfahrenen Observer unabhängig und verblindet hinsichtlich aller Patientendaten und -untersuchungsergebnisse ausgewertet. Die Analyse erfolgte im herkömmlichen 16-Segment-Modell (s. Abb. 1), wobei zur Beurteilung die entsprechenden Schnittebenen in Ruhe und unter Belastung in den entsprechenden Modi EKG getriggert synchron nebeneinander auf den Bildschirm projiziert wurden. Die Korrelationen zwischen den beiden Observern wurden jeweils in Ruhe und unter Belastung im Nativbild und mit Kontrastmittelunterstützung bezüglich des Urteils „regionale Wandbewegungsstörung“ „normokinetisches Wandsegment“ berechnet. Es wurde ermittelt, in wieweit die Anzahl der auswertbaren Segmente in Ruhe und unter maximaler Belastung in den nativen versus kontrastmittelverstärkten Bildschleifen zwischen dem unerfahrenen und dem erfahrenen Observer

variiert (Interobserver-Variabilität).

## **2.8. Evaluation der diagnostischen und prognostischen Wertigkeit**

Wandbewegungsstörungen wurden in der Reihenfolge Normokinesie < Hypokinesie < Akinesie < Dyskinesie in ordinaler aufsteigender Rangfolge angegeben. Untersuchungen, bei denen nicht mindestens 50 Prozent aller Segmente in jeweils einer Belastungsstufe und einem Bildgebungsmodus (nativ oder kontrastmittelverstärkt), bewertbar waren, wurden als nicht analysierbar gewertet. Drei Definitionen (**Typ 1-3**) einer **pathologischen** Dobutamin-Stressechokardiographie wurden angewandt:

- **Typ 1:** mindestens ein Segment zeigt eine neue oder progrediente Wandbewegungsstörung unter Belastung
- **Typ 2:** mindestens ein Segment zeigt eine bereits in Ruhe bestehende oder eine unter Belastung neu hinzukommende oder progrediente Wandbewegungsstörung
- **Typ 3:** wie in Typ 1, es sind jedoch mindestens 2 pathologische Segmente in kontrastmittelunterstützten Modi nachweisbar

Typ 1 entspricht dabei dem standardmässig empfohlenen Interpretationsmodell für echokardiographische Untersuchungen. Hinweise, dass hiervon abweichende Auswertungskriterien bei herztransplantierten Patienten und kontrastmittelverstärkten Untersuchungen sinnvoll sind, ergeben sich aus bereits publizierten Arbeiten.<sup>53,81</sup>

## **2.9. Ereignisse im Beobachtungszeitraum**

Von Beginn der Studie bis zum Zeitpunkt des Studienendes wurde der klinische Verlauf der Patienten sowohl im Rahmen der halbjährlichen Routineuntersuchungen als auch durch telefonische Kontaktaufnahme im ca. 3-monatigen Intervall erfragt. Beginn der klinischen Beobachtung war jeweils der Zeitpunkt der ersten analysierten Dobutamin-Stressechokardiographie. Die klinische Beobachtung en-

dete mit dem Eintritt des ersten kardiovaskulären Ereignisses oder dem Ende der Studie (31.03.2003). Ereignisse folgender Kategorien wurden dokumentiert:

1. Koronarangiographische Intervention mit PTCA (Perkutane Transluminale Coronarangioplastie) oder Stentimplantation
2. Tod kardialer Ursache
3. Tod nicht kardialer Ursache.

## 2.10. Datenanalyse

Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung aufgeführt und wurden mit einem Mann-Whitney *U*-Test auf statistisch signifikante Unterschiede getestet. Nominale Variablen erscheinen in Tabellen als n (%) und wurden mit  $\chi^2$ -Test auf Unterschiede zwischen den Gruppen getestet. Die Interobserver-Variabilität wurde mit dem gewichteten *Kappa* berechnet, wenn die Variable ordinal, und mit *Phi*, wenn die Variable dichotom war. Sowohl *Kappa* wie *Phi* können Werte von  $-1$  bis  $+1$  annehmen. Ein Wert von  $0$  bezeichnet die schlechtest mögliche Korrelation. Ein Wert von  $-1$  bezeichnet eine 100%ig sich widersprechende Korrelation. Ein Wert von  $+1$  bezeichnet eine perfekte Korrelation im Sinne einer 100%igen positiven Übereinstimmung. Im Gegensatz zu den üblichen Korrelationskoeffizienten (*Spearman*, *Pearson*), gehen in *Kappa* und *Phi* auch die Marginalen ein<sup>65</sup>. Die Güte eines *Kappa/Phi*-Wertes kann in etwa folgendermaßen eingeteilt werden<sup>65</sup> (s. Tab. 2):

**Tab. 2: Interpretation von Kappa und Phi ( $\kappa$ ,  $\phi$ ):**

Wert für $\kappa$ , $\phi$	Stärke der Übereinstimmung
< 0.20	sehr schlecht
0.21-0.40	schlecht
0.41-0.60	mäßig
0.61-0.80	gut
0.81-1.00	sehr gut

Für die prognostische Analyse wurde eine *Cox Proportional Hazards* Regressionsanalyse durchgeführt. Zunächst wurden univariate Prädiktoren für die abhängige Variable „Kardiovaskuläres Ereignis: ja/nein“ aus der Liste der Baseline-Charakteristika gesucht (vgl. Tabelle 2). Alle Variablen mit einem liberalen *P*-Wert  $<0,15$

wurden in die multivariate Analyse zugelassen. In der multivariaten Analyse kam das *Change-in-estimate* Kriterium nach Empfehlung von Hosmer und Lemeshow<sup>66</sup> zur Anwendung: nur Variablen, die den Betakoeffizienten um mindestens 20% beeinflussten, verblieben in der Analyse. Alle Variablen, die zuvor wegen einer zu schwachen Veränderung des Betakoeffizienten aus der Analyse gefallen waren, wurden dann Schritt für Schritt erneut in die Analyse eingegeben, und das *Change-in-estimate* Kriterium wurde erneut überprüft. Dieses Verfahren wird insbesondere für kleinere Datensätze empfohlen, da es einerseits „schwachen“ Variablen erlaubt, in eine multivariate Analyse einzutreten, andererseits aber weitgehend die Gefahr einschränkt, Artefakte zu amplifizieren. Das Signifikanzniveau für die multivariate Analyse wurde auf 0,05 gesetzt. Hazard Ratios (Relatives Risiko) und 95% Konfidenz-Intervalle wurden berechnet. Der zusätzliche diagnostische und prognostische Wert (*incremental value*), der durch Hinzunahme von Kontrastmittel zu erzielen ist, wurde durch Vergleich von Flächen unter *receiver operating characteristic* (ROC)-Kurven ermittelt.<sup>67</sup> Neben der Fläche wurde stets auch das 95% Konfidenz-Intervall errechnet. Beim statistischen Vergleich dieser Kurven wurde berücksichtigt, dass sie jeweils aus dem gleichen Datensatz stammen. Ein *P*-Wert von <0,05 wurde als statistisch signifikant erachtet. Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Programm SPSS 11.5.1 und MedCalc.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Patientencharakteristika

Das Studienkollektiv bestand aus 83 Patienten im mittleren Alter von 55 Jahren. Davon waren 15 (18%) weiblich. Die Patienten waren im Mittel normalgewichtig (*Body Mass Index* 25,6), normotensiv (systolischer Blutdruck 126 mm Hg) und zeigten die typische Ruhetachykardie nach Herztransplantation. Diese lag zum Untersuchungsdatum im Mittel 6,8 Jahre zurück, das mittlere Spenderalter betrug zum Zeitpunkt der Herztransplantation 47 Jahre, und das Alter des Spenderorgans lag zum Untersuchungszeitpunkt bei 53 Jahren (s. Tab. 3).

**Tab. 3: Patientencharakteristika**

<b>Patientencharakteristika</b>	<b>Alle Patienten, n= 83</b>
Alter, Jahre	55,3 ± 10,4
Weiblich, n (%)	15 (18,1)
<i>Body mass Index</i> , kg/m <sup>2</sup>	25,6 ± 3,4
Dilatative Kardiomyopathie, n (%)	51 (61,4)
Ischämische Herzerkrankung, n(%)	25 (30,1)
Diabetes mellitus, n (%)	63 (75,9)
Hyperlipoproteinämie, n (%)	50 (60,2)
Arterielle Hypertonie, n (%)	43 (51,8)
Dialyse, n (%)	7 (8,4)
Jahre seit Transplantation	6,8 ± 4,0
Spenderalter, Jahre	46,5 ± 10,1
Alter des Spenderorgans, Jahre	53,4 ± 11,4
Blutdruck in Ruhe systolisch, mmHg	126 ± 17
Blutdruck in Ruhe diastolisch, mmHg	78 ± 117
Blutdruck unter maximaler Belastung systolisch, mmHg	156 ± 30
Blutdruck unter maximaler Belastung diastolisch, mmHg	69 ± 16
Herzfrequenz in Ruhe, 1/min	84 ± 13
Herzfrequenz unter maximaler Belastung, 1/min	140 ± 122

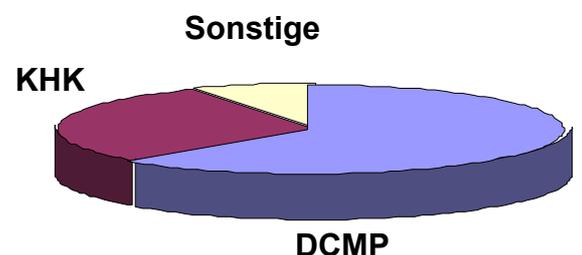
Kreatininwert, mg/dl	1,9 ± 1,0
ACE-Hemmer, n (%)	57 (68,7)
AT1-Blocker, n (%)	1 (1,2)
Beta-Blocker, n(%)	9 (10,8)
Calcium-Antagonist, n (%)	48 (57,8)
Thiaziddiuretikum, n (%)	7 (8,4)
Schleifendiuretikum, n (%)	45 (54,2)
Azathioprin, n (%)	29 (34,9)
Ciclosporin A, n (%)	58 (69,9)
Mycophenolat Mofetil, n (%)	24 (28,9)
Prednisolon, n (%)	58 (69,9)
Tacrolimus, n (%)	21 (25,3)
Acetylsalicylsäure, n (%)	22 (26,5)
Marcumar, n (%)	4 (4,8)

### 3.1.1. Empfängergrunderkrankung

Die Patientengruppe, die wegen einer dilatativen Kardiomyopathie transplantiert worden war, stellte mit einem Anteil von 61% die größte Gruppe. Dem folgten die ischämische Kardiomyopathie mit 30% und sonstige kardiale Erkrankungen mit 9% (s. Tab. 4).

**Tab. 4: Ätiologie**

	n	%
<b>KHK</b>	25	30,1
<b>DCM</b>	51	61,4
<b>Sonstige</b>	7	8,5
<b>Gesamt</b>	83	100



Der Beobachtungszeitraum betrug bis einschließlich März 2003 im Mittel 3,6 ± 0,4 Jahre (für Überlebende). 27 Patienten (35%) hatten Folgeuntersuchungen mit kontrastverstärkter Dobutamin-Stressechokardiographie. Hierbei wurde von 60 Pati-

enten (72,3%) nur die Baseline-Untersuchung durchgeführt , 25 (30,1%) hatten eine Follow-up-Untersuchung, und 2 (2,4%) Patienten hatten 2 Follow-up-Untersuchungen.

### **3.1.2. Medikamentöse Therapie**

Von den 83 Patienten der Studie wurden 88% medikamentös antihypertensiv mit entweder Betarezeptoren-Blocker, Angiotensin-Converting-Enzymhemmer, Angiotensinrezeptorblocker1-Antagonist, Calcium-Antagonist, Thiazid- oder Schleifendiuretikum, oder einer Kombination aus diesen Medikamenten behandelt (s. Tab. 2). Zu Studienbeginn standen alle 83 Patienten unter immunsuppressiver Therapie mit einer Kombination aus Azathioprin, Cyclosporin A, Mycophenolatmofetil, Tacrolimus, Steroiden (s. Tab. 2). Eine routinemäßige Antikoagulation ist bei herztransplantierten Patienten nicht erforderlich. Von den 83 Patienten nahmen 27% Acetylsalicylsäure ein, 5% standen unter einer Antikoagulation mit Marcumar. (s. Tab. 2).

### **3.1.3. Nebendiagnosen**

Bei 8% der Patienten lag eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz vor, 76% hatten einen Diabetes mellitus, eine therapiebedürftige Hyperlipoproteinämie lag bei 60% vor, und bei 52 der Patienten bestand eine arterielle Hypertonie. Der mittlere Kreatininwert im Serum lag bei  $1,9 \pm 1,0$  mg/dl (s. Tab. 2): der Großteil der Patienten hatte somit eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz.

## **3.2. Verträglichkeit der Dobutamin-Stressechokardiographie**

In den meisten Fällen war die kontrastmittelverstärkte Dobutamin-Stressechokardiographie gut verträglich. In einzelnen Fällen wurde je einmalig aus folgenden Gründen die Untersuchung vorzeitig abgebrochen:

- Übelkeit
- Schwellungsgefühl im Hals
- Untersuchung von Patient nicht weiter toleriert

- gehäuftes Auftreten von Bigemini und Kopfschmerzen
- Erbrechen und Schweißausbruch.

### **3.3. Methodische Auswertung der Dobutamin-Stressechokardiographie**

Aus methodischer Sicht führte die Kontrastmittelapplikation zu einer verbesserten Darstellbarkeit und damit ergiebigeren Auswertbarkeit der Dobutamin-Stressechokardiographie in praktisch allen untersuchten Aspekten. Die in nativer Bildgebung durch einen unerfahrenen und einen erfahrenen Observer auswertbaren Wandsegmente wurden quantitativ miteinander verglichen und werden im Folgenden einander gegenübergestellt.

#### **3.3.1. Gesamtauswertung aller Segmente in Ruhe und unter Belastung mit und ohne Kontrastmittelapplikation**

Insgesamt standen 116 Dobutamin-Stressuntersuchungen für die Auswertung zur Verfügung: von 60 Patienten nur Baseline, von 25 Patienten Baseline plus eine Follow-up-Untersuchung, von zwei Patienten Baseline plus zwei Follow-up-Untersuchungen. Somit konnten insgesamt maximal 14.848 Wandsegmente beurteilt werden. In jedem der vier Bildgebungsmodi, nativ und kontrastmittelverstärkt in Ruhe und unter Belastung, wurden jeweils 3.712 Segmenten analysiert. Beide Observer beurteilten die jeweiligen Segmente hinsichtlich der beobachtbaren Wandbewegungsstörungen, d.h., ob sie normo-, hypo-, a- oder dyskinetisch waren. Die nicht beurteilbaren sowie die aus verschiedenen technischen und untersuchungsbedingten Gründen nicht aufgezeichneten und damit nicht vorhandenen Segmente wurden separat gewertet

Von beiden Observern wurden insgesamt 11.611 (78%) Wandsegmente als normokinetisch beurteilt, 753 (5%) hypokinetisch, 74 (1%) akinetisch, 53 (1%) dyskinetisch, und 1.704 (12%) wurden wegen schlechter Endokarddelineation als nicht beurteilbar gewertet. Von 653 Segmenten (4%) lagen keine auswertbaren Bildschleifen vor. Tabelle 5 zeigt zusätzlich die Zahlen (%) für die beiden Observer getrennt.

**Tab. 5: Alle Segmente in Ruhe und unter Belastung mit und ohne Kontrastmittelapplikation**

Observer		Segment						
		1	2	3	4	7	9	gesamt
<b>O1</b>	n	5.727	263	28	40	330	1.036	7.424
	%	77,1	3,5	0,4	0,5	4,4	14,0	100
<b>O2</b>	n	5.884	490	46	13	323	668	7.424
	%	79,3	6,6	0,6	0,3	4,4	9,0	100

O1 = Observer 1, O2 = Observer 2; 1 = normokinetisch, 2 = hypokinetisch, 3 = akinetisch, 4 = dyskinetisch, 7 = aus technischen/ individuellen Gründen nicht durchgeführte oder nicht aufgezeichnete Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen, 9= nicht beurteilbar wegen schlechter Endokarddelineation

Es fällt auf, dass in allen Bewertungskategorien der unerfahrene Observer 1 weniger sowohl normale als auch pathologische Urteile fällt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der unerfahrene Observer weitaus mehr Segmente wegen schlechter Endokarddelineation als nicht beurteilbar einstuft.

### **3.3.2. Alle Segmente in Ruhe und unter Belastung in nativer Bildgebung**

In den ausschließlich in nativer Bildgebung in Ruhe und unter Belastung analysierten Bildschleifen bewerteten Observer 1 und Observer 2 jeweils 2.414 (65%) und 2.629 (71%) der Segmente als normokinetisch, 132 (4%) und 157 (7%) als hypokinetisch, 14 (<1%) und 26 (<1%) als akinetisch, 19(1%) und 6 (<1%) der Segmente als dyskinetisch. Wegen nicht ausreichender Endokarddelineation waren 967 (26%) und 631 (17%) der Segmente nicht auswertbar. Von 329 Segmenten insgesamt lagen keine Bildschleifen vor (s. Tab. 6).

**Tab. 6: Alle Segmente in Ruhe und unter Belastung in nativer Bildgebung**

Observer		Segment						gesamt
		1	2	3	4	7	9	
<b>O1</b>	n	2.414	132	14	19	166	967	3.712
	%	65.0	3.6	0.4	0.5	4.5	26.1	100.0
<b>O2</b>	n	2.629	257	26	6	163	631	3.712
	%	70.8	6.9	0.7	0.2	4.4	17.0	100.0

O1 = Observer 1, O2 = Observer 2; 1 = normokinetisch, 2 = hypokinetisch, 3 = akinetisch, 4 = dyskinetisch, 7 = aus technischen/ individuellen Gründen nicht durchgeführte oder nicht aufgezeichnete Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen, 9= nicht beurteilbar wegen schlechter Endokarddelineation

Es fällt auf, dass in der nativen Bildgebung die Anzahl der nicht beurteilbaren Segmente des unerfahrenen Observers um etwa das 1,5-fache höher als beim erfahrenen Observer liegt.

### **3.3.3. Alle Segmente in Ruhe und unter Belastung in kontrastmittelverstärkter Bildgebung**

In den in kontrastmittelverstärkter Bildgebung analysierten Bildschleifen bewerteten die Observer 1 und Observer 2 3.313 (90%) und 3.255 (88%) der Segmente als normokinetisch, 131 (4%) und 233 (6%) als hypokinetisch, 14 (<1%) und 20 (1%) als akinetisch und 21 (1%) und 7 (<1%) der Segmente als dyskinetisch. Wegen nicht ausreichender Endokarddelineation waren 69 (26%) und 37 (17%) der Segmente nicht auswertbar. Von insgesamt 106 Segmenten lagen keine Bildschleifen vor (s. Tab. 7).

**Tab. 7: Alle Segmente in Ruhe und unter Belastung in kontrastmittelverstärkter Bildgebung**

Observer		Segment						
		1	2	3	4	7	9	gesamt
<b>O1</b>	n	3.313	131	14	21	164	69	3.712
	%	89,3	3,5	0,4	0,6	4,4	1,9	100
<b>O2</b>	n	3.255	233	20	7	160	37	3.712
	%	87,7	6,3	0,5	0,2	4,3	1,0	100

O1 = Observer 1, O2 = Observer 2; 1 = normokinetisch, 2 = hypokinetisch, 3 = akinetisch, 4 = dyskinetisch, 7 = aus technischen/ individuellen Gründen nicht durchgeführte oder nicht aufgezeichnete Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen, 9= nicht beurteilbar wegen schlechter Endokarddelineation

Dies bedeutet, dass die Anzahl der wegen schlechter Endokarddelineation nicht verwertbaren Segmente für den unerfahrenen Observer von 967 im nativen Modus auf 69 Segmente im kontrastmittelunterstützten Modus, somit um 92%, und für den erfahrenen Observer von 631 auf 37, also um 94%, gesenkt wurden (s. Tab. 6/7).

### **3.3.4. Analyse der auswertbaren Segmente: apikal vs. medial. vs. basal**

Es wurde untersucht, ob quantitative Unterschiede bezüglich der Auswertbarkeit in den apikalen, medialen und basalen Segmentanteilen in allen Schnittebenen bestehen. Den apikalen Segmenten entsprechen, wie in Tab.1/Abb.1 aufgeführt, die Segmente mit den Nummern 3,4,9 und 10. Den medialen Segmenten sind dementsprechend die Nummern 2,5,8,11,14 und 15, den basalen Segmenten die Nummern 1,6,7,12,13 und 16 zuzuordnen.

### 3.3.4.1. Apikale Segmente in Ruhe und unter Belastung mit und ohne Kontrastmittelapplikation

Zunächst wurde die Summe aller verwertbaren apikalen Segmente aus allen Schnittebenen in Ruhe und unter Belastung ermittelt. Anschließend wurde differenziert, wie sich die Anzahl der verwertbaren Segmente auf die beiden Bildgebungsmodi (nativ/kontrastmittelverstärkt) verteilt.

**Tab. 8: Apikale Segmente in Ruhe und unter Belastung mit und ohne Kontrastmittelapplikation**

Observer		Segment						gesamt
		1	2	3	4	7	9	
O1	n	1.373	44	5	13	78	343	1.856
	%	74.0	2.4	0.3	0.7	4.2	18.5	100
O2	n	1.379	128	15	7	78	249	1.856
	%	74.3	6.9	0.8	0.4	4.2	13.4	100

O1 = Observer 1, O2 = Observer 2; 1 = normokinetisch, 2 = hypokinetisch, 3 = akinetisch, 4 = dyskinetisch, 7 = aus technischen/ individuellen Gründen nicht durchgeführte oder nicht aufgezeichnete Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen, 9= nicht beurteilbar wegen schlechter Endokarddelineation

In den insgesamt 3.712 bewerteten apikalen Wandabschnitten (in Ruhe und unter Belastung) bewerteten Observer 1 und Observer 2 jeweils 1.373 (74 %) und 1.379 (74 %) der Segmente als normokinetisch, 44 (32%) und 128 (7%) als hypokinetisch, 5 (<1%) und 15 (1%) als akinetisch und 13 (1%) und 7 (<1%) der Segmente als dyskinetisch. Wegen nicht ausreichender Endokarddelineation waren 343 (19%) und 249 (13%) der Segmente nicht auswertbar. Von 156 (4%) Segmenten insgesamt lagen keine Bildschleifen vor (s.Tab.8).

### 3.3.4.2. Apikale Segmente in Ruhe und unter Belastung in nativer Bildgebung

**Tab. 9: Apikale Segmente in Ruhe und unter Belastung in nativer Bildgebung**

Observer		Segment						gesamt
		1	2	3	4	7	9	
O1	n	535	29	3	5	38	318	928
	%	57,7	3,1	0,3	0,5	4,1	34,3	100
O2	n	577	67	8	2	38	236	928
	%	62,2	7,2	0,9	0,2	4,1	25,4	100

O1 = Observer 1, O2 = Observer 2; 1 = normokinetisch, 2 = hypokinetisch, 3 = akinetisch, 4 = dyskinetisch, 7 = aus technischen/ individuellen Gründen nicht durchgeführte oder nicht aufgezeichnete Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen, 9= nicht beurteilbar wegen schlechter Endokarddelineation

In den insgesamt 1856 in nativer Bildgebung bewerteten apikalen Wandabschnitten ( in Ruhe und unter Belastung) bewerteten Observer 1 und Observer 2 jeweils 535 (58%) und 577 (62%) der Segmente als normokinetisch, 29 (3%) und 67 (7%) als hypokinetisch, 3 (<1%) und 8 (1%) als akinetisch und 5 (1%) bzw. 2 (<1%) der Segmente als dyskinetisch.

Wegen nicht ausreichender Endokarddelineation waren 318 (34%) und 236 (25%) der Segmente nicht auswertbar. Von 76 (4%) Segmenten insgesamt lagen keine Bildschleifen vor (s.Tab.9).

### 3.3.4.3. Apikale Segmente in Ruhe und unter Belastung in kontrastmittelverstärkter Bildgebung

In den insgesamt 1.856 in kontrastmittelverstärkter Bildgebung bewerteten apikalen Wandabschnitten in Ruhe und unter Belastung beurteilten Observer 1 und Observer 2 jeweils 838 (<1%) und 802 (86%) der Segmente als normokinetisch, 15 (2%) und 61 (7%) als hypokinetisch, 2 (<1%) und 7 (1%) als akinetisch und 8 (1%) und 5 (1%) der Segmente als dyskinetisch. Wegen nicht ausreichender Endokarddelineation waren 25 (3%) und 13 (1%) der Segmente nicht auswertbar. Von 80 (4%) Segmenten insgesamt lagen keine Bildschleifen vor (s.Tab.10).

Dies bedeutet dass unter Kontrastmittelverstärkung die Anzahl der nicht beurteilbaren apikalen Segmente insgesamt von 554 (30%) auf 38 (2%) sank. Somit konnte die Anzahl der im nativen Bild nicht bewertbaren apikalen Segmente durch Hinzunahme von Kontrastmittel um 93% gesenkt werden.

Für den unerfahrenen Observer 1 zeigte sich eine Verminderung dieser nicht beurteilbaren Segmente von 318 (34%) (s. Tab. 9) auf 25 (3%) (s. Tab. 11), hier also eine Reduktion um 92%. Beim Observer 2 waren nach Kontrastmittelapplikation alle bis auf 13 (1%) der apikalen Segmente auswertbar (s. Tab. 10), während er im Nativbild das Endokard in 236 (25%) Fällen nicht abgrenzen konnte (s.Tab.9). Er konnte somit die Menge der nicht verwertbaren Segmente um 95% reduzieren.

**Tab. 10: Apikale Segmente in Ruhe und unter Belastung in kontrastmittelverstärkter Bildgebung**

Observer		Segment						gesamt
		1	2	3	4	7	9	
<b>O1</b>	n	838	15	2	8	40	25	928
	%	90,3	1,6	0,2	0,9	4,3	2,7	100
<b>O2</b>	n	802	61	7	5	40	13	928
	%	86,4	6,6	0,8	0,5	4,3	1,4	100

O1 = Observer 1, O2 = Observer 2; 1 = normokinetisch, 2 = hypokinetisch, 3 = akinetisch, 4 = dyskinetisch, 7 = aus technischen/ individuellen Gründen nicht durchgeführte oder nicht aufgezeichnete Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen, 9= nicht beurteilbar wegen schlechter Endokarddelineation

#### **3.3.4.4. Basale Segmente in Ruhe und unter Belastung mit und ohne Kontrastmittelapplikation**

Analog wurde ermittelt, wie viele der basalen Segmente in allen Schnittebenen insgesamt in Ruhe und unter Belastung verwertbar waren. Auch hier wurde anschließend separat berechnet, wie sich diese verwertbaren Segmente auf die native bzw. kontrastmittelverstärkte Bildgebung verteilten. In den insgesamt 5.568 analysierten basalen Wandabschnitten bewerteten Observer 1 und Observer 2 jeweils 2.172 (78%) und 2.283 (82%) der Segmente als normokinetisch, 116 (4%) und 163 (6%) als hypokinetisch, 13 (1%) und 12 (<1%) als akinetisch und 17 (1%) und 4 (<1%) der Segmente als dyskinetisch. Wegen nicht ausreichender Endo-

karddelineation waren 338 (12%) und 199 (7%) der Segmente nicht auswertbar. Von 251 (5%) Segmenten insgesamt lagen keine Bildschleifen vor (s. Tab. 11).

**Tab. 11: Basale Segmente in Ruhe und unter Belastung mit und ohne Kontrastmittelapplikation**

Observer		Segment						gesamt
		1	2	3	4	7	9	
<b>O1</b>	n	2.172	116	13	17	128	338	2.784
	%	78,0	4,2	0,5	0,6	4,6	12,1	100
<b>O2</b>	n	2.283	163	12	4	123	199	2.784
	%	82,0	5,9	0,4	0,1	4,4	7,1	100

O1 = Observer 1, O2 = Observer 2; 1 = normokinetisch, 2 = hypokinetisch, 3 = akinetisch, 4 = dyskinetisch, 7 = aus technischen/ individuellen Gründen nicht durchgeführte oder nicht aufgezeichnete Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen, 9= nicht beurteilbar wegen schlechter Endokarddelineation

### **3.3.4.5. Basale Segmente in Ruhe und unter Belastung in nativer Bildgebung**

In den insgesamt 2.784 in nativer Bildgebung analysierten basalen Wandabschnitten bewerteten Observer 1 und Observer 2 jeweils 947 (68%) und 1.053 (76%) der Segmente als normokinetisch, 56 (4%) und 82 (6%) als hypokinetisch, 5 (<1%) und 7 (1%) als akinetisch und 8 (1%) und 2 (<1%) der Segmente als dyskinetisch. Wegen nicht ausreichender Endokarddelineation waren 311 (22%) und 185 (13%) der Segmente nicht auswertbar. Von 128 (4%) Segmenten insgesamt lagen keine Bildschleifen vor (s. Tab. 12).

**Tab. 12: Basale Segmente in Ruhe und unter Belastung in nativer Bildgebung**

Observer		Segment						gesamt
		1	2	3	4	7	9	
<b>O1</b>	n	947	56	5	8	65	311	1.392
	%	68,0	4,0	0,4	0,6	4,7	22,3	100
<b>O2</b>	n	1.053	82	7	2	63	185	1.392
	%	75,6	5,9	0,5	0,1	4,5	13,3	100

O1 = Observer 1, O2 = Observer 2; 1 = normokinetisch, 2 = hypokinetisch, 3 = akinetisch, 4 = dyskinetisch, 7 = aus technischen/ individuellen Gründen nicht durchgeführte oder nicht aufgezeichnete Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen, 9= nicht beurteilbar wegen schlechter Endokarddelineation

#### **3.3.4.6. Basale Segmente in Ruhe und unter Belastung in kontrastmittelverstärkter Bildgebung**

In den insgesamt 2.784 in kontrastmittelverstärkter Bildgebung bewerteten basalen Wandabschnitten in Ruhe und unter Belastung bewerteten Observer 1 und Observer 2 jeweils 1.225 (88%) und 1.230 (88%) der Segmente als normokinetisch, 60 (4%) und 81 (6%) als hypokinetisch, 8 (1%) und 5(<1%) als akinetisch und 9 (1%) und 2 (<1%) der Segmente als dyskinetisch. Wegen nicht ausreichender Endokarddelineation waren 27 (2%) und 14 (1%) der Segmente waren nicht auswertbar. Von 123 (4%) Segmenten insgesamt lagen keine Bildschleifen vor (s. Tab. 13).

Dies bedeutet, dass unter Kontrastmittelverstärkung die Anzahl der nicht beurteilbaren apikalen Segmente insgesamt von 496 (18%) auf 41 (2%) sank. Dadurch sank die Anzahl der im nativen Bild nicht bewertbaren apikalen Segmente um 92%. Für den Observer 1 zeigte sich eine Verminderung dieser nicht beurteilbaren Segmente von 311 (22%) auf 27 (2%), hier also eine Reduktion um 91%. Für den erfahrenen Observer 2 waren nach Hinzunahme des Kontrastmittels nur noch 14 (1%) der apikalen Segmente nicht erkennbar (s. Tab. 13), während es im Nativbild hingegen 185 (13%) Segmente gewesen waren. Dies entspricht einer Senkung der Anzahl nicht auswertbarer Segmente um 93% (s. Tab.12/13).

**Tab. 13: Basale Segmente in Ruhe und unter Belastung kontrastmittelverstärkter Bildgebung**

Observer		Segmentcode						gesamt
		1	2	3	4	7	9	
<b>O1</b>	n	1.225	60	8	9	63	27	1392
	%	88,0	4,3	0,6	0,6	4,5	1,9	100
<b>O2</b>	n	1.230	81	5	2	60	14	1392
	%	88,4	5,8	0,4	0,1	4,3	1,0	100

O1 = Observer 1, O2 = Observer 2; 1 = normokinetisch, 2 = hypokinetisch, 3 = akinetisch, 4 = dyskinetisch, 7 = aus technischen/ individuellen Gründen nicht durchgeführte oder nicht aufgezeichnete Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen, 9= nicht beurteilbar wegen schlechter Endokarddelineation

### **3.3.4.7. Alle medialen Segmente in Ruhe und unter Belastung mit und ohne Kontrastmittelapplikation**

Es wurde ermittelt, wie viele der medialen Segmente in allen Schnittebenen insgesamt verwertbar waren. Anschließend wurde analysiert, wie viele davon in der nativen und in der kontrastmittelverstärkten Bildgebung zu finden waren.

**Tab. 14: Mediale Segmente in Ruhe und unter Belastung mit und ohne Kontrastmittelapplikation**

Observer		Segmentcode						gesamt
		1	2	3	4	7	9	
<b>O1</b>	n	2182	103	10	10	124	355	2.784
	%	78,4	3,7	0,4	0,4	4,5	12,8	100
<b>O2</b>	n	2.222	199	19	2	122	220	2.784
	%	79,8	7,1	0,7	0,1	4,4	7,9	100

O1 = Observer 1, O2 = Observer 2; 1 = normokinetisch, 2 = hypokinetisch, 3 = akinetisch, 4 = dyskinetisch, 7 = aus technischen/ individuellen Gründen nicht durchgeführte oder nicht aufgezeichnete Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen, 9= nicht beurteilbar wegen schlechter Endokarddelineation

In den insgesamt 5.568 analysierten medialen Segmenten in Ruhe und unter Belastung beurteilten Observer 1 und Observer 2 jeweils 2.182 (78%) und 2.222 (80%) der Segmente als normokinetisch, 103 (4%) und 199 (7%) als hypokinetisch, 10 (<1%) und 19 (1%) als akinetisch und 10 (<1%) bzw. 2 (<1%) der Segmente als dyskinetisch. Wegen nicht ausreichender Endokarddelineation waren 355 (13%) und 220 (8%) der Segmente nicht auswertbar. Von 246 (4%) Segmenten insgesamt lagen keine Bildschleifen vor (s. Tab. 14).

### **3.3.4.8. Mediale Segmente in Ruhe und unter Belastung in nativer Bildgebung**

In den insgesamt 2.784 in nativer Bildgebung in Ruhe und unter Belastung analysierten medialen Wandabschnitten bewerteten Observer 1 und Observer 2 jeweils 932 (67%) und 999 (72%) der Segmente als normokinetisch, 47 (3,4%) und 108 (8%) als hypokinetisch, 6 (<1%) und 11 (1%) als akinetisch und 6 (<1%) und 2 (<1%) der Segmente als dyskinetisch. Wegen nicht ausreichender Endokarddelineation waren 338 (24%) und 210 (15%) der Segmente nicht auswertbar. Von 125 (5%) Segmenten insgesamt lagen keine Bildschleifen vor (s. Tab. 15).

**Tab. 15: Mediale Segmente in Ruhe und unter Belastung in der nativen Bildgebung**

Observer		Segmentcode						gesamt
		1	2	3	4	7	9	
<b>O1</b>	n	932	47	6	6	63	338	1.392
	%	67,0	3,4	0,4	0,4	4,5	24,3	100
<b>O2</b>	n	999	108	11	2	62	210	1.392
	%	71,8	7,8	0,8	0,1	4,5	15,1	100

O1 = Observer 1, O2 = Observer 2; 1 = normokinetisch, 2 = hypokinetisch, 3 = akinetisch, 4 = dyskinetisch, 7 = aus technischen/ individuellen Gründen nicht durchgeführte oder nicht aufgezeichnete Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen, 9= nicht beurteilbar wegen schlechter Endokarddelineation

### 3.3.4.9. Mediale Segmente in Ruhe und unter Belastung in Kontrastmittelverstärkter Bildgebung

In den insgesamt 2.784 in Kontrastmittelverstärkter Bildgebung analysierten medialen Wandabschnitten in Ruhe und unter Belastung bewerteten Observer 1 und Observer 2 jeweils 1.250 (90%) und 1.223 (88%) der Segmente als normokinetisch, 56 (4%) und 91 (7%) als hypokinetisch, 4 (<1%) und 8 (1%) als akinetisch und 4 (<1%) und 0 (0%) der Segmente als dyskinetisch. Wegen nicht ausreichender Endokarddelineation waren 17 (1%) und 10 (1%) der Segmente nicht auswertbar. Von 121 (4%) Segmenten insgesamt lagen keine Bildschleifen vor (s. Tab. 16).

Dies bedeutet, dass unter Kontrastmittelverstärkung die Anzahl der nicht beurteilbaren medialen Segmente von insgesamt 548 (20%) auf 27 (1%) sank. Somit konnte die Gesamtanzahl der im nativen Bild nicht bewertbaren apikalen Segmente um 95% gesenkt werden. Für den Observer 1 zeigte sich eine Verminderung dieser nicht beurteilbaren Segmente von 338 (24%) auf 17 (1%), entsprechend einer Reduktion um 95%. Für den Observer 2 zeigte sich eine Verminderung dieser nicht beurteilbaren Segmente von 210 (15%) auf 10 (1%), entsprechend einer Reduktion um 95% (s. Tab.15/16).

**Tab. 16: Mediale Segmente in Ruhe und unter Belastung in Kontrastmittelverstärkter Bildgebung**

Observer		Segmentcode						gesamt
		1	2	3	4	7	9	
<b>O1</b>	n	1.250	56	4	4	61	17	1.392
	%	89,8	4,0	0,3	0,3	4,4	1,2	100
<b>O2</b>	n	1.223	91	8	0	60	10	1.392
	%	87,9	6,5	0,6	0,0	4,3	0,7	100

O1 = Observer 1, O2 = Observer 2; 1 = normokinetisch, 2 = hypokinetisch, 3 = akinetisch, 4 = dyskinetisch, 7 = aus technischen/ individuellen Gründen nicht durchgeführte oder nicht aufgezeichnete Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen, 9= nicht beurteilbar wegen schlechter Endokarddelineation

In der Gesamtauswertung war die Anzahl der aufgrund schlechter Endokarddelimitation nicht beurteilbaren Segmente in den apikalen Abschnitten in beiden Belastungsstufen und in beiden Bildgebungsmodi prozentual mit 16% am höchsten. Innerhalb der nativen Bildgebung machte dieser Anteil 30% aus. Der unerfahrene Observer 1 stufte 34 % der von ihm in der nativen Bildgebung gesehenen apikalen Segmente als nicht bewertbar ein, wohingegen der erfahrene Observer 25% der apikalen Segmente für nicht auswertbar hielt. Diese Werte reduzierten sich unter Kontrastmittelapplikation auf 2% (insgesamt) bzw. 3% (Observer 1) und 1% (Observer 2). Für den unerfahrenen Observer 1 hatte die Kontrastmittelgabe eine Reduktion der nicht bewertbaren apikalen Abschnitte um 93% zur Folge, beim erfahrenen Observer 2 waren es 95%.

In den basalen Segmenten machte der mangels schlechter Bildqualität bedingte Ausfall insgesamt 10% aus, in ausschließlich nativer Bildgebung entsprach dieser Anteil 18%. Unter Kontrastmittelgabe reduzierten sich die insgesamt im Nativbild nicht verwertbaren 18% der basalen Segmente auf 2%. Der unerfahrene Observer reduzierte mit Hilfe des Kontrastmittels die Anzahl der nicht verwertbaren basalen Segmente von 22% auf 2% (= Reduktion um 92%), der erfahrene Observer von 13% auf 1% (entspricht einer Reduktion um 93%).

Von den medialen Segmentabschnitten waren insgesamt (nativ und mit Kontrastmittel) 10% nicht ausreichend verwertbar. In der Nativbildgebung allein waren 20% der medialen Segmente nicht beurteilbar, unter Kontrastmittelapplikation reduzierte sich diese Zahl auf 1%. Der unerfahrene Observer konnte 24% der von ihm beurteilten medialen Abschnitte nicht verwerten, beim erfahrenen Observer waren es 15%. Unter Kontrastmittel-Gabe sanken diese Anteile auf 1% bzw. 1%. Der unerfahrene Leser konnte die Zahl der nicht auswertbaren medialen Segmente um 95% senken, beim Erfahrenen waren es ebenfalls 95%.

Zusammenfassend bedeutet dies, dass die Verminderung der nicht verwertbaren Segmente nach Kontrastmittelapplikation sowohl in den apikalen, medialen und basalen Abschnitten über 90% beträgt. Dieser Effekt kommt in den apikalen Segmenten am stärksten zum Tragen, da hier in der nativen Bildgebung mit 30% der höchste Anteil nicht verwertbarer Wandabschnitte zu finden war.

### **3.3.5. Prozentanteil nicht beurteilbarer Segmente und Interobserver-Variabilität**

Es wurden die Korrelationen (Interobserver-Variabilität) zwischen dem unerfahrenen und dem erfahrenen Observer untersucht. Zunächst wurde getestet, in welchem Ausmaß die beiden Observer bezüglich der Diagnose „pathologische Wandbewegung/ nicht pathologische Wandbewegung“ (s. Abschnitt 2.7.2.) prozentual übereinstimmten. Des Weiteren wurde die Anzahl der vom jeweiligen Observer als „nicht beurteilbar“ gewerteten Segmente denen des anderen Observers gegenüber gestellt.

#### ***3.3.5.1. Korrelation der Wandbewegungsanalysen zwischen unerfahrenem und erfahrenem Observer***

In den Ruheaufnahmen nahm nach Kontrastmittelapplikation die Korrelation zwischen beiden Observern in allen Segmenten zu (s. Tab. 17). Ausnahmen bildeten das mid-laterale, basal anteriore und mid-posteriore Segment. Die Korrelation ( $\kappa$ ) war in Ruhe in nur zwei Segmenten „gut“ ( $\kappa > 0,61$ ; vgl. Punkt 2.11. und Tab. 2), in allen anderen Segmenten „mäßig“ oder „schlecht“. Nach Kontrastmittelapplikation fand sich in 8 Segmenten eine „gute“ Korrelation. Unter Belastungsbedingungen war die Korrelation in Ruhe gleichfalls in nur 2 Segmenten „gut“, in allen anderen Segmenten „mäßig“ bis „sehr schlecht“. Kontrastmittelapplikation verbesserte die Korrelation in allen Segmenten. In 4 Segmenten zeigte sich eine „sehr gute“ ( $\kappa > 0,81$ ), in allen anderen Segmenten eine „gute“ Korrelation. Tab. 2 (Abschnitt 2.11. zeigt die  $\kappa$ -Werte im Detail für alle Segmente.

Dies bedeutet, dass die Applikation von Kontrastmittel zu einer besseren Übereinstimmung von erfahrenem und unerfahrenem Observer führt. Der Effekt ist besonders eindrücklich in den Belastungsuntersuchungen. Für fast alle Dobutamin-Stressechokardiographie-Segmente kann dann eine gute bis sehr gute Übereinstimmung beobachtet werden.

**Tab. 17: Interobserver-Variabilität (gewichtete Kappa-Werte) im 16-Segment-Modell in Ruhe und unter maximaler Dobutaminbelastung, native und kontrastmittelverstärkte Untersuchung**

Segment	Ruheuntersuchung		Belastungsuntersuchung	
	nativ	kontrastmittel- verstärkt	nativ	kontrastmittel- verstärkt
1	0,33	0,58	0,42	<b>0,84</b>
2	0,30	<b>0,76</b>	0,57	<b>0,90</b>
3	0,39	0,51	0,55	<b>0,73</b>
4	0,35	0,48	0,51	<b>0,66</b>
5	0,62	<b>0,62</b>	0,37	<b>0,72</b>
6	0,44	<b>0,69</b>	0,38	<b>0,61</b>
7	0,62	<b>0,66</b>	0,35	<b>0,69</b>
8	0,45	<b>0,75</b>	0,32	<b>0,84</b>
9	0,54	<b>0,68</b>	<b>0,61</b>	<b>0,70</b>
10	0,57	<b>0,77</b>	<b>0,63</b>	<b>0,81</b>
11	0,49	<b>0,68</b>	0,41	<b>0,70</b>
12	0,61	0,61	0,22	0,58
13	0,50	0,53	0,53	<b>0,74</b>
14	0,47	0,47	0,18	<b>0,68</b>
15	0,35	0,50	0,53	<b>0,70</b>
16	0,45	0,52	0,50	<b>0,61</b>

$\kappa$ -Werte >0,61 („gute“ Interobserver-Variabilität) sind **fett** markiert

### **3.3.5.2. Nicht auswertbare Segmente: Observer 1 vs. Observer 2; Ruhe vs. Belastung, KM vs. nativ**

Die Bewertbarkeit der einzelnen Segmente in den verschiedenen Belastungsstufen und Modi (nativ/ kontrastmittelverstärkt) wurde miteinander verglichen (s. Tab. 18). Insgesamt konnten wir zeigen, dass bereits im nativen Bildgebungsmodus mit Belastung die Anzahl der nicht beurteilbaren Segmente mit einer Ausnahme (mid-inferior/Segment 8; fett gedruckt in Tab. 18) bei beiden Observern weniger wurde. Mit Kontrastmittelapplikation reduzierte sich diese Zahl noch deutlich bereits in Ruhe, mit zusätzlicher Belastung konnte keine wesentliche zusätzliche Verbesse-

rung erzielt werden. Wir konnten ausserdem zeigen, dass die Verbesserungen der Endokarddelineation in den apikalen, mittleren und basalen Dritteln des linken Ventrikels unterschiedlich stark ausgeprägt waren:

#### Segmente im apikalen Drittel des linken Ventrikels (Segmente Nr 3,4,9,10):

Im apikalen Drittel des linken Ventrikels waren in den betreffenden Schnittebenen bei beiden Observern die Anzahl der wegen mangelhafter Endokarddelineation nicht beurteilbaren Segmente verglichen mit den medialen und basalen Segmenten am höchsten. Vor allem in der lateralen Wand waren die apikalen Anteile häufig schlecht abgrenzbar, zusammen mit den mittleren Segmenten der lateralen Wand (Segment 5) machten sie im Nativbild das Gros der nicht beurteilbaren Abschnitte aus. Im nativen Ruhebild konnte der unerfahrene Untersucher 41%, der erfahrene 29% der apikalen Segmente der lateralen Wand nicht beurteilen. Unter maximaler Belastung reduzierte sich diese Zahl beim unerfahrenen Observer auf 33% während sie beim Erfahrenen konstant bei 29% blieb.

Insgesamt bewegte sich der prozentuale Anteil der nicht beurteilbaren apikalen Segmentabschnitte in jedem Bildgebungsmodus und in beiden Belastungsstufen beim Observer 1 zwischen 21% (apikal septal unter Belastung/ Segment 3) und 47%(apikal anterior in Ruhe/Segment 10), beim Observer 2 etwas niedriger zwischen 15% (apikal anterior in Ruhe/Segment10) und 34%(apikal septal in Ruhe/ Segment 3).

Was besonders auffällt, ist, dass nach Kontrastmittelapplikation der Anteil der apikal lateral nicht beurteilbaren Segmente bereits in der Ruheaufnahme für Observer 1 und 2 auf übereinstimmend 1% sinkt.

#### Mittlere Segmente des linken Ventrikels (Segmente 2,5,8,11,14,15):

Im mid-lateralen Segment Nr. 5 waren im nativen Ruhebild auch mangels ausreichender Endokarddelineation ein großer Anteil der Segmente bei beiden Observern nicht beurteilbar. Unter Belastung reduzierte sich dieser Anteil beim unerfahrenen Observer 1 von 40 auf 36% nur geringfügig, ebenso beim Observer 2 von 32 auf 28%.

Mit Kontrastmittelapplikation sank der Anteil nicht beurteilbarer mid-lateraler Segmente bei beiden Observern bereits in den Ruheaufnahmen auf übereinstimmende 2%.

Basale Segmente des linken Ventrikels (Segmente 1,6,7,12,13,16):

Wie auch im mid-lateralen Segment (Segment Nr. 5) war in den basal lateralen Segmenten (Nr. 6) bei beiden Observern im Nativbild in Ruhe mitunter die höchste Zahl nicht beurteilbarer Segmente zu verzeichnen. Mit Belastung reduzierten sich diese beim Observer 1 in nativer Bildgebung von 36 auf 35%. Bemerkenswerterweise zeigte sich in diesem Segment beim erfahrenen Observer keine Verminderung der nicht beurteilbaren Segmente unter Belastung, hier erhöhte sich der Prozentsatz von 24 auf 28%.

Zusammenfassend kann man sagen, dass unter maximaler Belastung keine einheitliche Verbesserung oder Verschlechterung in der kontrastmittelverstärkten Bildgebung zur Ruheuntersuchung zu erkennen war. Bei beiden Observern nahm in beiden Belastungsstufen die Anzahl der auswertbaren Segmente im kontrastmittelverstärkten Bild im Vergleich zum Nativbild zu. Eine Ausnahme bildete lediglich das mid-inferiore Segment beim erfahrenen Observer, wo sowohl in Ruhe als auch unter Belastung mit Kontrastmittelgabe die Anzahl der nicht auswertbaren Segmente von 4% auf 6% in Ruhe bzw. auf 7% unter Belastung anstieg (**fett** in Tab. 18).

Bemerkenswert ist, dass in der lateralen Wand, wo sich in nativer Bildgebung mitunter die höchste Anzahl nicht beurteilbarer Segmente bei beiden Observern fand, sich diese unter Kontrastmittelgabe in Ruhe sogar bei beiden Observern übereinstimmend auf 1% apikolateral, 2% mid lateral und 2% basal lateral reduzierte. (**fett und kursiv** in Tab. 18).

**Tab. 18: Nicht beurteilbare Segmente in Ruhe und unter maximaler Dobutaminbelastung, nativ und kontrastmittelverstärkt (%)**

Segment	Lokalisation	Nativ				KM			
		Ruhe		Belastung		Ruhe		Belastung	
		O1	O2	O1	O2	O1	O2	O1	O2
1	basal septal	7,8	0,9	6,9	3,4	0,9	1,7	0	3,4
2	mid-septal	7,8	1,7	6,0	1,7	1,7	1,7	0	3,4
3	apikal septal	24,1	15,5	20,7	17,2	2,6	1,7	0	0,9
4	apikal lateral	40,5	29,3	32,8	29,3	<b>0,9</b>	<b>0,9</b>	2,6	1,7
5	mid-lateral	39,7	31,9	36,2	28,4	<b>1,7</b>	<b>1,7</b>	0,9	1,7
6	basal lateral	36,2	24,1	34,5	27,6	<b>1,7</b>	<b>1,7</b>	0,9	0,9
7	basal inferior	14,7	6,9	15,5	9,5	2,6	0,9	1,7	0,9
8	mid-inferior	13,8	<b>4,3</b>	16,4	<b>4,3</b>	1,7	<b>6,0</b>	0,9	<b>6,9</b>
9	apikal inferior	37,1	24,1	36,2	27,6	6,0	3,4	5,2	0,9
10	apikal anterior	46,6	33,6	36,2	26,7	1,7	2,6	2,6	0,9
11	mid anterior	37,9	23,3	31,9	19,8	6,0	0,9	2,6	2,6
12	basal anterior	26,7	22,4	31,0	12,9	1,7	2,6	4,3	3,4
13	basal posterior	25,9	12,1	23,2	16,4	2,6	0,9	1,7	6,0
14	mid-posterior	27,6	19,0	31,9	14,7	2,6	1,7	1,7	0,9
15	mid-anteroseptal	22,4	17,2	19,8	14,7	2,6	0,9	1,7	6,0
16	basal anteroseptal	22,4	11,2	23,3	12,1	4,3	2,6	2,6	6,0

O1 = Observer 1, O2 = Observer 2, KM = kontrastmittelverstärkt

Werte sind Prozent

**Fett** gedruckt sind Segmente, in denen sich in nativer und KM-verstärkter Bildgebung unter Belastung keine Verbesserung der Endokarddilatation zeigte. **Fett und kursiv** gedruckt sind die Segmente, in denen unter KM-Gabe in Ruhe der Anteil der nicht beurteilbaren Segmente bei beiden Observern auf dieselben Werte reduziert werden konnten.

### 3.4. Diagnostische Wertigkeit der Dobutaminstressechokardiographie

#### 3.4.1. Auswertbarkeit der Dobutamin Stressechokardiographie

Unter der Voraussetzung, dass mindestens 50% aller Segmente in der jeweiligen Belastungsstufe (Ruhe/maximale Belastung) und jedem Modus (nativ/ kontrastmittelverstärkt) verwertbar sein müssen, um eine diagnostische Aussage zu ermöglichen, waren von den 116 durchgeführten Dobutamin-Stressechokardiographien folgende verwertbar (s. Tab.19):

**Tab. 19: Auswertbare Dobutamin-Stressechokardiographie-Untersuchungen in Prozent (100% = 116 Untersuchungen)**

	Nativ				KM			
	O1		O2		O1		O2	
	Ruhe	Bel.	Ruhe	Bel.	Ruhe	Bel.	Ruhe	Bel.
<b>Wertbar</b>	81	73	95	86	97	94	97	94
<b>Nicht wertbar</b>	19	27	5	14	3	6	3	6

O1 = Observer 1, O2 = Observer 2; Bel. = Belastung, KM =Kontrastmittel

In nativer Bildgebung nahm bei beiden Observern der Prozentsatz der wertbaren Untersuchungsabschnitte unter Belastung ab; dementsprechend stieg der Anteil der nicht verwertbaren Untersuchungsabschnitte an. Beim unerfahrenen Observer sank der Anteil der im Nativbild wertbaren Untersuchungen von 81% in Ruhe auf 73% unter Belastung, beim erfahrenen Observer von 95% auf 86%.

In den kontrastmittelverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie-Sequenzen war ebenfalls bei beiden Observern der Anteil der unter Belastung verwertbaren Untersuchungsabschnitte kleiner als in Ruhe. Hier war jedoch eine geringere Differenz zwischen den beiden Belastungsstufen zu registrieren: Beim Observer 1 stieg der Anteil der nicht verwertbaren Untersuchungen mit der Belastungsstufe von 2% auf 6%, ebenso bei Observer 2.

Dies bedeutet, dass Kontrastmittelapplikation die Anzahl der wertbaren Untersuchungen bei beiden Observern entscheidend erhöht, auf Prozentwerte nahe 100%.

### **3.4.2. Pathologische Befunde: Typ 1-3**

Gemäß der drei Definitionen für Auswertungstyp 1-3 wurden von den auswertbaren Dobutamin-Stressechokardiographie-Untersuchungen folgende als pathologisch bewertet (s. Tab. 20):

**Tab. 20: Prozentualer Anteil normaler, pathologischer und nicht wertbarer Dobutamin-Stressechokardiographie-Untersuchungen (100% = 116), in Abhängigkeit von Observer, Bildgebungsmodus und Auswertungsmodell**

	Typ 1				Typ 2				Typ 3			
	Nativ		KM		Nativ		KM		Nativ		KM	
	O1	O2	O1	O2	O1	O2	O1	O2	O1	O2	O1	O2
<b>Pathologisch</b>	19,0	30,2	15,5	17,2	52,6	68,1	47,4	50,0	19	30,2	6,9	10,3
<b>Normal</b>	48,3	56,0	76,7	75,9	28,4	27,6	46,6	44,0	48,3	56,0	62,1	74,1
<b>Nicht wertbar</b>	32,8	13,8	7,8	6,9	19,0	4,3	6,0	6,0	32,8	13,8	31,0	15,5

Typ 1-3 = vgl. Definition lt. Punkt 2.8.; KM = Kontrastmittel, O1 = Observer 1, O2 = Observer 2

Nach den Auswertungen gemäß Typ 2 (jede unter Belastung bestehende und neu hinzukommende Wandbewegungsstörung wird als pathologisch gewertet) ergaben sich die meisten pathologischen Befunde bei beiden Observern. Der als Goldstandard fungierende erfahrene Leser interpretierte so im Nativbild 68% der Dobutamin-Stressechokardiographie-Untersuchungen als pathologisch, wobei sich diese Zahl unter Kontrastmittelverstärkung auf 50% reduzierte. Beim unerfahrenen Observer reduzierte sich diese Zahl entsprechend von 53% auf 47%. In den Auswertungsmodellen Typ 1 und Typ 3 waren die pathologischen Fälle beim erfahrenen Observer niedriger mit 30% im Nativbild und unter Kontrastmittelgabe 17% bzw. 19% und 16% beim unerfahrenen Observer. Im Auswertungstyp 3, der mindestens zwei pathologische Segmente fordert, waren dementsprechend die Anzahl patho-

logischer Segmente mit Kontrastmittelverstärkung geringer (10% beim erfahrenen, 7% beim unerfahrenen Observer).

### **3.4.3. Befundkorrelation zwischen den beiden Observern**

Bei der Berechnung der Korrelation bezüglich des diagnostischen Urteils „pathologisches DSE / nicht pathologisches DSE“ ergaben sich in den verschiedenen Modellalgorithmen für die Übereinstimmung zwischen dem unerfahrenen und dem erfahrenen Leser folgende Kappa- bzw. Phi-Werte:

**Tab. 21: Interrater-Agreement zwischen Observer 1 und 2: Kappa und Phi für Auswertungen Typ 1-3**

	<b>Kappa</b>	<b>Phi</b>
<b>Typ 1 nativ</b>	0,31	0,21
<b>Typ 3 nativ</b>	0,31	0,21
<b>Typ 2 nativ</b>	0,35	0,44
<b>Typ 1 Kontrastmittelverstärkt</b>	0,46	0,25
<b>Typ 2 Kontrastmittelverstärkt</b>	0,30	0,20
<b>Typ 3 Kontrastmittelverstärkt</b>	0,48	0,54

In nativer Bildgebung berechnete sich für die Typ 1- bzw. Typ 3-Auswertung (identisch im Nativbild) ein Kappa von 0,31, für Typ 1 mit Kontrastmittel 0,46, für Typ 2 nativ 0,35, für Typ 2 mit Kontrastmittel 0,30 und für Typ 3 mit Kontrastmittel 0,48. Die Werte für Phi betragen entsprechend 0,21, 0,25, 0,44, 0,20 und 0,54. Beide Korrelationsparameter zeigten für die Auswertung „Typ 2 Kontrastmittel“ die schlechteste Korrelation, dem folgten der Typ 1 und Typ 3 in nativer Bildgebung. Bessere Korrelation wurden für den Typ 1 mit Kontrastmittel beobachtet, gefolgt von Typ 2 nativ. Die besten Korrelationen fanden sich (Kappa und Phi) in der Auswertung nach Typ 3 mit Kontrastmittelverstärkung (s. Tab. 21).

### **3.5. Prognostische Auswertung**

In der prognostischen Auswertung wurde nach den drei Auswertungsmodellen (Typ 1-3, s. Abschnitt 2.8.) die Anzahl der pathologischen, nicht-pathologischen und nicht auswertbaren Dobutamin-Stressuntersuchungen berechnet. Dann wurde geprüft, in welchem Zusammenhang diese Untersuchungsergebnisse mit dem klinischen Verlauf hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse standen und ob für die echokardiographische Diagnose „pathologisch: ja/nein“ eine prädiktive Wertigkeit besteht. Im Beobachtungszeitraum bis einschließlich März 2003, der im Mittel für Überlebende 3,6 Jahre betrug, traten 19 kardiovaskuläre Ereignisse auf (10x PTCA/Stent (53%) , 4x kardialer Tod (21%) und 5x nicht kardialer Tod (26%)). Im Verlauf der Studie starben insgesamt 13 Patienten, davon 8 (62%) mit kardialer Ursache und 5 (38%) mit nicht kardialer Ursache.

#### **3.5.1. Auswertungsmodelle Typ 1-3**

Für alle drei Auswertemodelle (Typ 1-3) wurde die anhand der Dobutamin-Stressuntersuchungen gewonnene Diagnose durch den erfahrenen Observer mit den im weiteren klinischen Verlauf beobachteten kardiovaskulären Ereignissen (PTCA/Stent, kardialer Tod) assoziiert. Die Analyse erfolgte im ersten Schritt für jeden Typ sowohl für die native als auch die kontrastmittelverstärkte Bildgebung getrennt. In einem zweiten Schritt wurden die Informationen aus nativer und kontrastmittelverstärkter Bildgebung pro Patient kombiniert, um zu einer Diagnose („pathologisch: ja/nein“) zu gelangen (s. Tab. 22).

##### **3.5.1.1. Typ 1**

Im Auswertemodell Typ 1 in nativer Bildgebung (wird pathologisch gewertet, falls mindestens ein Segment eine neue oder progrediente Wandbewegungsstörung unter Belastung zeigt) fielen von 83 Untersuchungen 47 (57%) normal aus, 25 (30%) waren pathologisch und 11 (13%) nicht verwertbar. Von den 19 (68%) Patienten, die im weiteren Verlauf ein kardiovaskuläres Ereignis hatten, hatten nach diesem Auswertungsmuster 68% eine normale Dobutamin-Stressuntersuchung, bei 21% war sie pathologisch gewesen, 11% der Fälle nicht verwertbar. Die ereignisfreien Patienten hatten in 53% Untersuchungen eine normale Dobutamin-Stressechokardiographie, in 33% ein pathologisches und in 14% eine nicht verwertbare Untersuchung.

Unter Hinzunahme von Kontrastmittel fielen von 83 Untersuchungen 74% normal aus, 17% waren pathologisch und 8% nicht verwertbar. Von den 19 Patienten (68%), die im weiteren Verlauf ein kardiovaskuläres Ereignis hatten, hatten nach diesem Auswertungsmuster 58% eine normale Dobutamin-Stressechokardiographie, 42% eine pathologische, in 0% war die Aufnahme nicht verwertbar. Die ereignisfreien Patienten hatten in 80% Untersuchungen eine normale Dobutamin-Stressechokardiographie, in 9% Fällen ein pathologisches und in 11% eine nicht verwertbare Untersuchung.

### **3.5.1.2. Typ 2**

Im Auswertemodell Typ 2 in nativer Bildgebung (wird pathologisch gewertet, falls mindestens ein Segment in Ruhe eine Wandbewegungsstörung aufweist oder sich unter Belastung eine neue oder progrediente Wandbewegungsstörung zeigt) fielen von 83 Untersuchungen 27% normal aus, 70% waren pathologisch und 4% nicht verwertbar. Von den 19 Patienten (68%), die im weiteren Verlauf ein kardiovaskuläres Ereignis hatten, hatten nach diesem Auswertungsmuster 26% eine normale Dobutamin-Stressechokardiographie, bei 68% Patienten war sie pathologisch gewesen, in 5% nicht verwertbar. Die ereignisfreien Patienten hatten in 27% der Untersuchungen eine normale Dobutamin-Stressechokardiographie, in 70% ein pathologisches und in 3% eine nicht verwertbare Untersuchung.

Unter Hinzunahme von Kontrastmittel fielen von 83 Untersuchungen 38 (46%) normal aus, 47% waren pathologisch und 7% nicht verwertbar. Von den 68% der Patienten, die im weiteren Verlauf ein kardiovaskuläres Ereignis hatten, hatten nach diesem Auswertungsmuster 42% eine normale Dobutamin-Stressechokardiographie, bei 11 58% Patienten war sie pathologisch gewesen, und in 0%) Fällen nicht verwertbar. Die ereignisfreien Patienten hatten in 47% Untersuchungen eine normale Dobutamin-Stressechokardiographie, in 44% Fällen eine pathologische und in 9% eine nicht verwertbare Untersuchung.

### **3.5.1.3. Typ 3**

Im Auswertemodell Typ 3 in nativer Bildgebung (wird pathologisch gewertet, falls mindestens zwei Segmente eine neue oder progrediente Wandbewegungsstörung unter Belastung zeigen) fielen von 83 Untersuchungen 47 (57%) normal aus, 30% waren pathologisch und 11 (13%) nicht verwertbar. Von den 19 (68%) Patienten,

die im weiteren Verlauf ein kardiovaskuläres Ereignis hatten, hatten nach diesem Auswertungsmuster 68% eine normale Dobutamin-Stressechokardiographie, bei 21% Patienten war sie pathologisch gewesen, in 0% Fällen nicht verwertbar. Die ereignisfreien Patienten hatten in 53% der Untersuchungen eine normale Dobutamin-Stressechokardiographie, in 33% Fällen ein pathologisches und in 14% eine nicht verwertbare Untersuchung.

Unter Hinzunahme von Kontrastmittel fielen von 83 Untersuchungen 62 (75%) normal aus, 11% waren pathologisch und 15% nicht verwertbar. Von den 19 (68%) Patienten, die im weiteren Verlauf ein kardiovaskuläres Ereignis hatten, hatten nach diesem Auswertungsmuster 63% eine normale Dobutamin-Stressechokardiographie, bei 32% der Patienten war es pathologisch gewesen, in 5% der Fälle nicht verwertbar. Die ereignisfreien Patienten hatten in 78% der Untersuchungen eine normale Dobutamin-Stressechokardiographie, in 4% Fällen ein pathologisches und in 11 Fällen (17%) eine nicht verwertbare Untersuchung.

#### **3.5.1.4. Typ 1: Nativ in Kombination mit Kontrastmittel**

Im Auswertemodell Typ 1 unter Einbeziehung sowohl der nativen als auch der kontrastmittelverstärkten Bildgebung fielen von 83 Untersuchungen 45 (54%) normal aus, 41% waren pathologisch und 5% nicht verwertbar. Von den 19 (68%) Patienten, die im weiteren Verlauf ein kardiovaskuläres Ereignis hatten, hatten nach diesem Auswertungsmuster 47% eine normale Dobutamin-Stressechokardiographie, bei 53% Patienten war es pathologisch gewesen, in 0% Fällen nicht verwertbar. Die ereignisfreien Patienten hatten in 36 (56%) Untersuchungen eine normale Dobutamin-Stressechokardiographie, in 24 (38%) Fällen ein pathologisches und in 4 Fällen (6%) eine nicht verwertbare Untersuchung.

#### **3.5.1.5. Typ 2: Nativ in Kombination mit Kontrastmittel**

Im Auswertemodell Typ 2 unter Einbeziehung sowohl der nativen als auch der kontrastmittelverstärkten Bildgebung fielen von 83 Untersuchungen 17 (21%) normal aus, 64 (77%) waren pathologisch und 2 (2%) nicht verwertbar. Von den 68% der Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis im Follow-up hatten nach diesem Auswertungsmuster 16% eine normale Dobutamin-Stressechokardiographie, bei 84% der Patienten war es pathologisch gewesen, in 0% Fällen nicht verwertbar. Die ereignisfreien Patienten hatten in 22% Untersuchungen eine normale Dobu-

tamin-Stressechokardiographie, in 75% Fällen ein pathologisches und in 2 Fällen 3% eine nicht verwertbare Untersuchung.

### 3.5.1.6. Typ 3: Nativ in Kombination mit Kontrastmittel

Im Auswertemodell Typ 3 unter Einbeziehung sowohl der nativen als auch der kontrastmittelverstärkten Bildgebung fielen von 83 Untersuchungen 43 (52%) normal aus, 30 (36%) waren pathologisch und 10 (12%) nicht verwertbar. Von den 19 (68%) Patienten, die im weiteren Verlauf ein kardiovaskuläres Ereignis hatten, hatten nach diesem Auswertungsmuster 10 (53%) ein normales Dobutamin-Stressechokardiographie, bei 8 (42%) Patienten war es pathologisch gewesen, in 1 (5%) Fall nicht verwertbar. Die ereignisfreien Patienten hatten in 33 (52%) Untersuchungen eine normale Dobutamin-Stressechokardiographie, in 22 (34%) Fällen eine pathologische und in 9 Fällen (14%) eine nicht verwertbare Untersuchung.

**Tab. 22: Vergleich dobutaminstressechokardiographischer Diagnosen und kardiovaskulärer Ereignisse gemäß Auswertetyp 1-3**

Auswertetyp		Alle Patienten n=83	Kardiovaskuläres Ereignis ja (n=19)    nein (n=64)	
<b>Typ 1 Nativ</b>	normal	47 (56,6)	13 (68,4)	34 (53,1)
	pathologisch	25 (30,1)	4 (21,1)	21 (32,8)
	nicht wertbar	11 (13,3)	2 (10,5)	9 (14,1)
<b>Typ 1 KM</b>	normal	62 (74,7)	11 (57,9)	51(79,7)
	pathologisch	14 (16,9)	8 (42,1)	6 (9,4)
	nicht wertbar	7 (8,4)	0 (0)	7 (10,9)
<b>Typ 2 Nativ</b>	normal	22 (26,5)	5 (26,3)	17 (26,6)
	pathologisch	58 (69,9)	13 (68,4)	45 (70,3)
	nicht wertbar	3 (3,6)	1 (5,3)	2 (3,1)
<b>Typ 2 KM</b>	normal	38 (45,8)	8 (42,1)	30 (46,9)
	pathologisch	39 (47,0)	11 (57,9)	28 (43,8)
	nicht wertbar	6 (7,2)	0 (0)	6 (9,4)
<b>Typ 3 Nativ</b>	normal	47 (56,6)	13 (68,4)	34 (53,1)
	pathologisch	25 (30,1)	4 (21,1)	21 (32,8)
	nicht wertbar	11 (13,3)	2 (10,5)	9 (14,1)
<b>Typ 3</b>	normal	62 (74,7)	12 (63,2)	50 (78,1)

<b>KM</b>	pathologisch	9 (10,8)	6 (31,6)	3 (4,7)
	nicht wertbar	12 (14,5)	1 (5,3)	11 (17,2)
<hr/>				
<b>Typ 1</b>	normal	45 (54,2)	9 (47,4)	36 (56,3)
<b>Nativ + KM</b>	pathologisch	34 (41,0)	10 (52,6)	24 (37,5)
	nicht wertbar	4 (4,8)	0 (0)	4 (6,3)
<b>Typ 2</b>	normal	17 (20,5)	3 (15,8)	14 (21,9)
<b>Nativ + KM</b>	pathologisch	64 (77,1)	16 (84,2)	48 (75,0)
	nicht wertbar	2 (2,4)	0 (0)	2 (3,1)
<b>Typ 3</b>	normal	43 (51,8)	10 (52,6)	33 (51,6)
<b>Nativ + KM</b>	pathologisch	30 (36,1)	8 (42,1)	22 (34,4)
	nicht wertbar	10 (12,0)	1 (5,3)	9 (14,1)

Werte sind n (%); KM = Kontrastmittel

### **3.5.2. Univariate Prädiktoren**

Aus den Variablen der Baseline-Charakteristika und der Dobutamin-Stressuntersuchungen wurden Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse im Follow-up gesucht (Cox Regression). Auswertemodell Typ 1 und Typ 3, jeweils in kontrastmittelunterstützter Bildgebung, sowie die Information über die Dialysepflichtigkeit des Patienten, Geschlecht und therapiebedürftige Hyperlipoproteinämie wurden als univariate Prädiktoren ( $P < 0,15$ ) selektiert (Tab. 23).

**Tab. 23: Univariate Prädiktoren für Kardiovaskuläres Ereignis (Cox Regression)**

<b>Prädiktor</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b><i>P</i></b>
<b>Typ 1, KM</b>	0,20	0,08–0,50	0,001
<b>Typ 3, KM</b>	0,15	0,06–0,40	0,000
<b>Geschlecht</b>	4,41	0,59–33,07	0,148
<b>Dialyse</b>	4,38	1,44–13,29	0,009
<b>Hyperlipoproteinämie</b>	2,82	0,94–08,51	0,065

### **3.5.3. Multivariate Prädiktoren**

Die univariaten Prädiktoren wurden in einer multivariaten Regressionsanalyse getestet. Hier zeigte sich, dass "Geschlecht" nicht mehr prädiktiv war (s. Tab. 24).

Für den „Typ 1, kontrastmittelunterstützt“ fand sich in der multivariaten Analyse ein relatives Risiko (Hazard Ratio) von 0,29 (95% Konfidenzintervall, 0,11–0,76). Dies bedeutet, dass ein Normalbefund in der Dobutamin-Stressechokardiographie mit einer 71%igen Risikoreduktion assoziiert war, ein kardiovaskuläres Ereignis im Follow-up zu erleiden im Vergleich zu einem Patienten, der einen pathologischen Befund aufwies. Dialysepflichtigkeit und Hyperlipoproteinämie waren weiterhin multivariat signifikante Prädiktoren. Für den „Typ 3, kontrastmittelunterstützt“ fand sich ebenso in der multivariaten Analyse ein relatives Risiko (Hazard Ratio) von 0,20 (95% Konfidenzintervall, 0,07–0,56). Dies bedeutet, dass ein Normalbefund in der Dobutamin-Stressechokardiographie nach dem Auswertemodell Typ 3 mit einer 80%igen Risikoreduktion assoziiert war, ein kardiovaskuläres Ereignis im Follow-up zu erleiden. Dialysepflichtigkeit und Hyperlipoproteinämie waren weiterhin multivariat signifikante Prädiktoren.

**Tab.24: Multivariate Prädiktoren für kardiovaskuläres Ereignis**

<b>Modell</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95% Konfidenzintervall</b>	<b>P</b>	
<b>A</b>	<b>Typ 1, KM</b>	0,29	0,11–0,76	0,012
	<b>Dialyse</b>	3,75	1,06–13,24	0,040
	<b>Hyperlipoproteinämie</b>	3,76	1,18–12,00	0,025
-----				
<b>B</b>	<b>Typ 3, KM</b>	0,20	0,07–0,56	0,002
	<b>Hyperlipoproteinämie</b>	3,31	1,01–10,78	0,047
	<b>Dialyse</b>	4,29	1,09–16,83	0,037

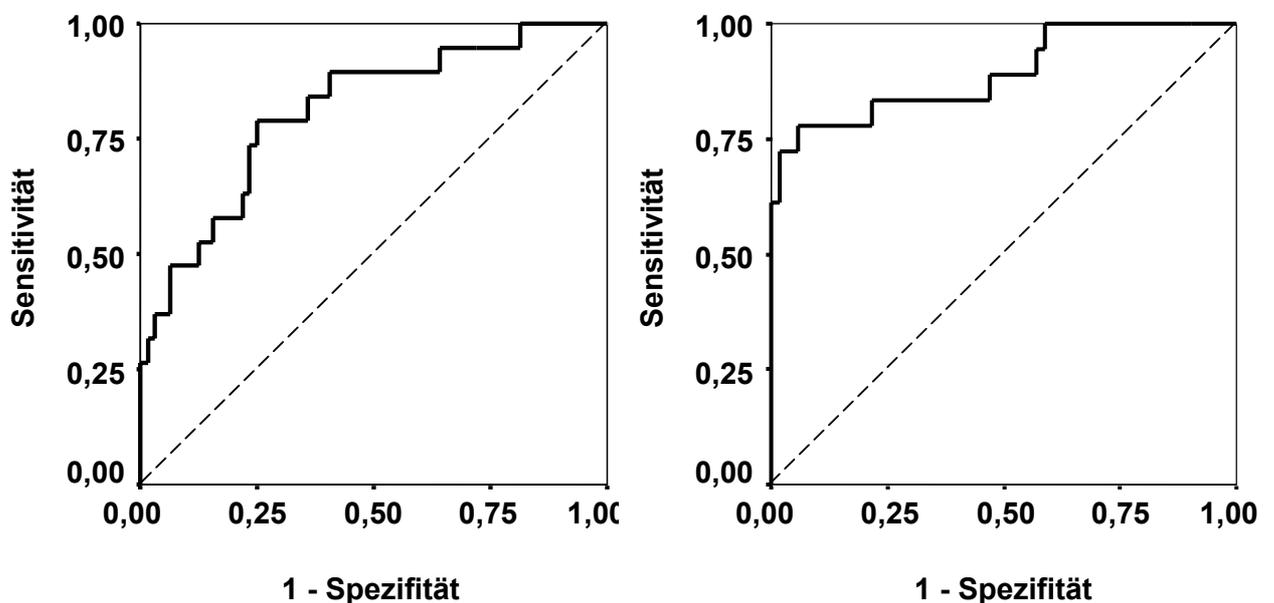
Typ 1 und Typ 3 = vgl. Definition 2.8.; KM = Kontrastmittel

### **3.5.4. Inkrementeller Wert der Dobutamin-Stressechokardiographie**

Unter Einschluss aller in Tabelle 2 gelisteten Baseline-Charakteristika errechnete sich die Fläche unterhalb der ROC-Kurve mit 0,81 (s. Abb. 4). Durch Hinzunahme der Information, die aus der Analyse der kontrastmittelverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie gewonnen wurde (Typ 1 oder Typ 3), ergab sich mit 0,92 eine signifikant größere Fläche unter der ROC-Kurve ( $P < 0,05$ ).

Dies bedeutet, dass die Durchführung der kontrastmittelverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie einen inkrementellen, d.h. zusätzlichen, prognostisch relevanten Informationsgehalt besitzt (s. Abb. 4).

**Abb. 4: Fläche unter der receiver operating characteristic Kurve als Indikator für den inkrementellen prognostischen Zugewinn der kontrastmittelverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie in der Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse**



Prädiktoren	Fläche unter der ROC- Kurve	Standard- fehler	95% Konfi- denz- intervall	<i>P</i>	<i>P</i> *
Klinische Daten	0,81	0,05	0,70–0,91	<0,0001	
Klinische Daten plus Dobutaminstress- echokardiographie	0,92	0,05	0,79–0,99	<0,0001	<0,05

ROC = *receiver operating characteristic*

Klinische Daten = gesammelte Information aus Tab. 2

Dobutamin-Stressechokardiographie = Auswertung „pathologisch: ja/nein“ gemäß Auswertungstyp 1 oder Typ 3

*P* für Wahrheitsgehalt = 0,5 (die Fläche unter der Diagonalen entspricht der Wahrscheinlichkeit von 50% für die richtige Prognose, entsprechend einem Münzwurf)

*P*\* für Vergleich mit vorangegangenem Prädiktorenset

## 4. Diskussion

### 4.1. Endokarddelineation

Ausschlaggebend für die Bewertbarkeit der Dobutamin-Stressechokardiographie ist neben der Erfahrung des Auswerters die Endokarddelineation. Durch harmonische Bildgebung (*Second Harmonic Imaging*)<sup>68</sup> (s. Abschnitt 2.3.1.) und Kontrastmittelapplikation ist eine optisch bessere Darstellbarkeit zu erzielen. Harmonische Bildgebung gehört mittlerweile zum Standard in der Echokardiographie und ist in modernen Geräten bereits vorinstalliert. Dagegen erfordert die Kontrastmittelapplikation immer die intravenöse Gabe eines Pharmakons und somit die vorherige Aufklärung des Patienten und eine Venenpunktion. Es muß deshalb gezeigt werden, dass eine verbesserte Darstellbarkeit tatsächlich eine verbesserte diagnostische Aussagekraft besitzt und nicht nur ein optisch beeindruckendes, aber diagnostisch und klinisch irrelevantes Epiphänomen darstellt. Die gleiche Forderung gilt hinsichtlich der verbesserten prognostischen Wertigkeit nach Kontrastmittelapplikation, die bislang nicht untersucht ist. Vor allem beim denervierten transplantierten Herzen ist die Detektion von Wandbewegungsstörungen, die einziger Ausdruck einer fortschreitenden Transplantatvaskulopathie sein können, von essentieller Bedeutung. Für dieses Patientenkollektiv lagen diesbezüglich keine Daten vor. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen eindeutig und überzeugend, dass durch Kontrastmittelapplikation eine verbesserte Endokarddelineation sowohl in der Ruhephase als auch unter maximaler Belastung während einer Dobutamin-stressechokardiographie<sup>8-12</sup> in praktisch allen Segmenten erzielt werden kann. Wie andere Studien bereits zeigten, besteht eine wichtige Abhängigkeit der Ultraschallbildqualität von der apikalen, medialen oder basalen Lokalisierung der Segmente. Vor allem in apikalen Abschnitten ist es in nativer Bildgebung oft technisch schwierig, eine gute Endokarddelineation zu erreichen.<sup>10, 12, 69, 70</sup> In der parasternalen Achse war unter Hinzunahme in anderen Studien oft keine verbesserte Wandbewegungsanalyse möglich<sup>10, 68</sup>, was u.U. mit einer Signalverzögerung erklärt werden kann. Im Vergleich mit oben genannten Untersuchungen war in der vorliegenden Studie, sowohl in der Gesamtbewertung als auch einzeln bei beiden Observern, die höchste Verbesserung der Bildqualität unter Kontrastmittelgabe nachweisbar. In unserem Kollektiv erlaubte die Kontrastmittelapplikation unabhän-

gig, ob die Segmente apikal, medial oder basal im linken Ventrikel lokalisiert waren, eine bessere Endokarddelineation, während frühere Studien über eine Abnahme der Verwertbarkeit basaler Segmente mit Kontrastmittelgabe berichten.<sup>11</sup> Ob es sich dabei um ein für Herztransplantierte spezifisches Phänomen handelt, ist derzeit noch unklar. Bisher vorliegende Berichte waren inkonsistent in dem Punkt, ob die größte Verbesserung der Endokarddelineation in Ruhe<sup>69</sup> oder unter maximaler Belastung zu beobachten ist.<sup>68, 71, 72, 73</sup> Die vorliegende Untersuchung weist sowohl für Ruhemessung als auch unter Belastung eine deutliche Abnahme der nicht auswertbaren Segmente nach. Interessanterweise war die Zunahme des Übereinstimmungs-grades zwischen erfahrenem und unerfahrenem Observer in der Belastungsuntersuchung noch stärker ausgeprägt. Im Gegensatz zu anderen Studien, die nur Patienten mit besonders schlechten Schallbedingungen untersuchten<sup>9-11, 71, 73</sup>, konnten wir an einem nicht vorselektierten Kollektiv konsekutiv zeigen, dass durch die intravenöse Gabe eines Kontrastmittels der zweiten Generation die Anzahl auswertbarer Segmente einer Dobutamin-Stressechokardiographie deutlich zunimmt. Durch die Präsenz sowohl gut als auch schlecht schallbarer Subjekte sind unsere Ergebnisse generalisierbar für die Anwendung von kontrastmittelgestützter Dobutamin-Stressechokardiographie im klinischen Alltag wie auch insbesondere in der Nachsorge herztransplantierte Patienten.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis der methodischen Untersuchungen war, dass sowohl erfahrener wie unerfahrener Observer von der Kontrastmittelapplikation profitieren, der unerfahrene Observer jedoch noch vergleichsweise mehr. Aus bisherigen Studien zeichneten sich bereits Hinweise ab, dass Kontrastmittelverstärkung für unerfahrene Stressechokardiographie-Auswerter einen positiven Effekt auf die Genauigkeit der Auswertung wie auch auf die Zeit zum Erlernen der Auswerttechnik besitzen könnte.<sup>74</sup> In der vorliegenden Studie waren beim unerfahrenen Observer im Nativbild 9,1% (s.Tab.6) mehr Segmente nicht interpretierbar als beim erfahrenen Observer. Dennoch nahm nach Kontrastmittelapplikation die Gesamtzahl der auswertbaren Segmente sowohl beim unerfahrenen wie auch beim erfahrenen Beurteiler zu, d.h. die Anzahl der wegen schlechter Endokarddelineation nicht auswertbaren Segmente wurde in beiden Fällen um mehr als 90% reduziert. Ebenso nahm die prozentuale Differenz zwischen den beiden Observern hinsichtlich der nicht interpretierbaren Segmente unter Kontrastmittelapplikation

auf 0,9% ab. Wir interpretieren unsere Ergebnisse dahingehend, dass der Stress-echokardiographie-Unerfahrene mit Hilfe der Kontrastmittelunterstützung sein Erfahrungsdefizit durch verbesserte Endokarddelineation gegenüber dem erfahrenen Observer in einem relevanten Ausmaß kompensieren kann. Er fühlte sich durch die verbesserte Endokarddelineation subjektiv sicherer in der Bewertung der Segmente.

## **4.2. Prozentualer Anteil der nicht beurteilbaren Segmente und Interobserver-Variabilität**

Die Subjektivität in der Beurteilung des echo- und stressechokardiographischen Bildmaterials ist ein allgemeiner Kritikpunkt. Selbst unter erfahrenen Stressechokardiographie-Anwendern lassen sich Diskrepanzen in der Bewertung von Wandbewegungsstörungen nicht vermeiden. Dies erschwert die Reproduzierbarkeit von stressechokardiographischen Befunden. Durch intensiviertes Training kann kurzfristig eine Verbesserung der Korrelation innerhalb der teilnehmenden Auswertern erreicht werden<sup>89</sup>, jedoch gibt es derzeit kein standardisiertes Trainingsprogramm, das eine allgemein höhere Übereinstimmung der im klinischen Alltag gefällten Diagnosen zwischen verschiedenen Untersuchern nach Stressechokardiographie verspricht. Stark variierende Erfahrungswerte der praktizierenden Echokardiographen lassen sich im klinischen Alltag nicht vermeiden. Somit bleibt die sogenannte Interobserver-Variabilität weiterhin ein Problem. Es existieren bereits Vorberichte, dass durch Kontrastmittelapplikation die Interobserver-Variabilität zu reduzieren ist.<sup>10, 12, 75</sup> Wir führten zu diesem Punkt eine systematische Untersuchung durch.

Durch die Wahl eines echokardiographisch unerfahrenen Observers, den wir einem sehr erfahrenen und langjährig schon praktizierende Echokardiographen gegenüberstellten, konnten wir zeigen, dass nach Kontrastmittelapplikation die Korrelation zwischen beiden Observern sowohl in Ruhe wie unter Belastung hinsichtlich der Differenzierung zwischen normaler und pathologischer Wandbewegung deutlich zunahm. So konnte durch die Kontrastmittelapplikation in Ruhe eine Verbesserung der Korrelation von „mässig“ oder „schlecht“ auf „gut“ in 8 Segmenten und unter Belastung bei 15 von 16 Segmenten erzielt werden (s. Tab. 17). Dies ergänzt frühere Fallberichte, in denen nur unter maximaler Belastung die Interobserver-Variabilität, allerdings unter gleichermaßen erfahrenen Observern,

zugenommen hatte<sup>70</sup>. Ursächlich für diesen Unterschied könnte sein, dass die Diskrepanz unter zwei erfahrenen Observern auch im Nativbild nicht so groß ist wie zwischen einem unerfahrenen und einem erfahrenen Betrachter. Andererseits kann daraus auch gefolgert werden, dass mit Hilfe der Kontrastmittelapplikation vor allem unter maximaler Belastung die Überlegenheit des erfahrenen Observers nicht mehr so stark zum Tragen kommt.

Durch die Kontrastmittelapplikation wird es dem menschlichen Auge lediglich erleichtert, zwischen Cavum und Endokard zu diskriminieren. Die aus diesen Informationen abgeleitete Diagnose („pathologisch: ja/nein“) wird aus einem Erfahrungskontext heraus gestellt, der weitere, teils echokardiographisch nicht fassbare Informationen, mit einbezieht. Dies dürfte der Grund dafür sein, dass die aus der Stressechokardiographie resultierende Diagnose zwischen erfahrenem und unerfahrenem Observer auch unter Kontrastmittel keine optimale Übereinstimmung zeigt. Daraus kann gefolgert werden, dass durch Kontrastmittelapplikation bei jedem Observer, ob erfahren oder unerfahren, die Anzahl der Segmente steigt, in denen eine zuverlässige Abgrenzung des Endokards vom Cavum möglich ist. Dies alleine ist jedoch häufig noch nicht hinreichend, um das Erfahrungsdefizit des unerfahrenen Observers bezüglich der Diagnosestellung auszugleichen.

### **4.3. Auswertbarkeit der Dobutamin-Stressechokardiographie**

Unter der Voraussetzung, dass mindestens 50% aller Segmente in jeder Belastungsstufe im jeweiligen Bildgebungsmodus bewertbar sein müssen, um eine dobutaminstressechokardiographische Untersuchung insgesamt als auswertbar zu definieren, zeigte sich in der vorliegenden Studie, dass die Anzahl der nicht auswertbaren Untersuchungen in Ruhe unter Belastungsbedingungen noch zunahm. In Ruhe waren zwischen 5 (Observer 2) und 19% (Observer 1), unter Belastung zwischen 14 (Observer 2) und 27% (Observer 1) der nativen Dobutamin-Stressuntersuchungen nicht bewertbar. Die Applikation des Kontrastmittels verringerte für beide Observer die Anzahl der nicht auswertbaren Untersuchungen deutlich auf 3 (Ruhe) bzw. 6% (Belastung).

#### 4.4. Pathologische Befunde: Typ 1-3

Aus bereits publizierten Studien ergaben sich Hinweise, dass bei herztransplantierten Patienten und Kontrastmittelverstärkten Untersuchungen von der standardisierten Interpretation, d.h. Auswertungstyp 1, abweichende Interpretationskriterien sinnvoll sind.<sup>53,81</sup> Dabei berücksichtigt die Auswertung Typ 2, dass bereits in Ruhe bestehende Wandbewegungsstörungen auf eine bestehende Transplantatvaskulopathie im Sinne eines durchgemachten ischämischen Ereignisses hinweisen. Dementsprechend wird beim Auswertungstyp 2 jede neue und progrediente, aber auch jede schon in Ruhe gefundene Wandbewegungsstörung als pathologisch definiert. Demgegenüber werden beim Auswertungstyp 3 während der Kontrastuntersuchung mindestens 2 pathologische Segmente gefordert, eine Änderung, die in einer anderen Studie bei nicht transplantierten Patienten die Spezifität erhöhen konnte.<sup>53</sup> Korrespondierend hierzu wurden von beiden Observern beim Auswertungstyp 2 die meisten, im Auswertungstyp 3 die wenigsten pathologischen Befunde diagnostiziert. Der erfahrene Untersucher identifizierte bei allen Bildgebungs- und Auswertungsmodi mehr pathologische Stressechokardiogramme als der Anfänger. Nach Kontrastmittelgabe reduzierte sich die Anzahl pathologischer Befunde in allen 3 Interpretationsmodi bei beiden Observern. Dies ist am ehesten darauf zurück zu führen, dass in nativer Bildgebung typischerweise schlecht abgrenzbare apikale Segmente, deren Bewegung oft fälschlicherweise durch Interpretation des epikardialen Echos als pathologisch bewertet wird, fehlinterpretiert werden. Die Signalverstärkung durch Kontrastmittelgabe verhindert dies offensichtlich in einigen Fällen. Der Unterschied zwischen beiden Observern hinsichtlich Anzahl pathologisch befundeter Stressechokardiogramme war bei Typ 2 mit 15,5% (nativ) am höchsten, gefolgt von Typ 3 mit 11,2% (nativ). Durch die Verwendung des Kontrastmittels reduzierte sich diese Differenz deutlich auf 1,7 (Typ 1) bis max. 3,4% (Typ 3). Die gefundenen Ergebnisse belegen, dass ein unerfahrener Observer im Vergleich zum Erfahrenen eher dazu neigt, Segmente als normokinetisch zu bewerten, wobei dieser Unterschied bei Verwendung eines Kontrastmittels stark abnimmt.

#### **4.5. Befundkorrelation zwischen beiden Observern**

Die Korrelation der beiden Observer bezüglich der Aussage „pathologisches Dobutamin-Stressechokardiographie/nicht pathologisches Dobutamin-Stressechokardiographie“ nahm nach Kontrastmittelapplikation und Interpretation nach Typ 1 und 3 zu. Der Korrelationsparameter Kappa stieg von 0,31 (Typ 1, nativ) auf 0,46 (KM) bzw. von 0,35 (Typ 3, nativ) auf 0,48 (KM). Die insgesamt beste Korrelation ergab sich somit für die Auswertung nach Typ 3, d.h. während der kontrastverstärkten Untersuchung mussten mindestens zwei Segmente als pathologisch bewertet werden. Unter der Annahme, dass der erfahrene Observer die jeweils richtige Diagnose stellte und somit als Referenz dient, nimmt die diagnostische Wertigkeit beim unerfahrenen Untersucher durch die Verwendung des Kontrastmittels zu. Diese Zunahme kann noch unterstützt werden, wenn ein spezielles Interpretationsschema (Typ 3) herangezogen wird.

#### **4.6. Prognostische Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie**

Bei Patienten nach orthotoper Herztransplantation spielt der Langzeitverlauf eine immer wichtigere Rolle, da durch ein optimiertes Patientenmanagement und verbesserte immunsuppressive Therapiemöglichkeiten die mittlere Überlebenszeit weiter zugenommen hat. Den größten Einfluss auf die Langzeitprognose hat noch immer die im Vergleich zur herkömmlichen koronaren Herzerkrankung atypisch diffus und rasch progredient fortschreitende Transplantatvaskulopathie, die beim denervierten Herzen mit nicht-invasiven Untersuchungsmethoden schwierig zu diagnostizieren ist. Frühere Studien konnten zeigen, dass die Dobutamin-Stressechokardiographie in nativer Bildgebung bei herztransplantierten Patienten bereits eine gute diagnostische und prognostische Wertigkeit besitzt, Spes et al<sup>53, 76</sup> zeigten bereits, dass ein normales DSE ohne Kontrastmittelapplikation mit einer guten prädiktiven Wertigkeit einen ereignisfreien Verlauf voraussagen kann.<sup>53, 76</sup> Für Patienten mit schlechten Schallbedingungen war diese Methode jedoch wenig sinnvoll, da eine mangelhafte Endokarddelineation zuverlässige Wandbewegungsanalysen unmöglich macht. Die vorliegende Studie ist die erste, die die prognostische und diagnostische Wertigkeit der kontrastmittelverstärkten Dobuta-

min-Stressechokardiographie im nicht vorselektierten Kollektiv herztransplantierte Patienten unter verblindeten Auswertebedingungen im Rahmen einer offline-Bewertung untersucht. Das Kollektiv bildete den klinischen Alltag ab und bestand aus konsekutiven Patienten mit guten und schlechten Schallbedingungen. Die Ergebnisse der Studie sind deshalb uneingeschränkt auf den klinischen Alltag übertragbar.

Das wichtigste Ergebnis der prognostischen Analyse der vorliegenden Studie mittels Cox Regressionsanalyse besteht darin, dass die kontrastmittelverstärkte Dobutamin-Stressechokardiographie ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse ist. Nachdem im nativen Bildgebungsmodus dieser Zusammenhang nicht nachweisbar war, bietet die Kontrastmittelapplikation bei Stressuntersuchungen zwei entscheidende Vorteile: Erstens erleichtert sie die zuverlässige Abgrenzung von Wandbewegungsstörungen sowohl beim erfahrenen sowie nicht erfahrenen Auswerter. Zweitens waren die im kontrastmittelunterstützten Stressechokardiogramm gefundenen Wandbewegungsstörungen ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse im Langzeitverlauf der herztransplantierten Patienten (s. Tab. 2). Außer diesem konnten noch die klinischen, nicht-invasiv und routinemäßig erhobenen Parameter Geschlecht, Hyperlipoproteinämie und Dialysepflichtigkeit als weitere Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse identifiziert werden. Durch die Kombination der klinischen Parameter mit dem Ergebnis des Stressechokardiogramms lässt sich ein guter prognostischer Marker für den Langzeitverlauf hinsichtlich TVP definieren. Sowohl Sensitivität als auch Spezifität des kombinierten prognostischen Wertes steigen, was sich in der Zunahme der AUC (area under the curve) der ROC-Kurve von 0,81 auf 0,92 zeigt. Dies traf sowohl für das Auswertemodell Typ 1 zu, das die Dobutamin-Stressechokardiographie als pathologisch definiert, wenn mindestens ein Segment pathologisch gewertet wird, als auch für Typ 3, in dem zur Diagnose einer pathologischen Untersuchung mindestens 2 Segmente mit Wandbewegungsstörungen gefordert werden. Insgesamt konnte eine sehr gute prognostische Wertigkeit (Diskrimination) durch den kombinierten Parameter (Klinik und Stressechokardiogramm) erreicht werden. Wir interpretieren dieses Ergebnis dahingehend, dass der Dobutamin-Stressechokardiographie in der Prognosestellung von Langzeitüberlebenden nach Herztransplantation ein hoher Stellenwert zukommt. Gleichzeitig veranschaulichen

diese Ergebnisse, dass bei der Nachsorge von herztransplantierten Patienten Nebendiagnosen und Begleiterkrankungen (vgl. Tab. 2) eine wichtige Rolle spielen.

## 5. Zusammenfassung

Mit zunehmender Beherrschung perioperativer Komplikationen, verbesserten immunsuppressiven Strategien und erfolgreicher Infektionsprophylaxe gewinnt die Transplantatvaskulopathie als limitierender Faktor in der Langzeitprognose für Patienten nach Herztransplantation immer mehr an Bedeutung. Die operativ bedingte Denervierung des Transplantats verhindert in den meisten Fällen das Auftreten typischer pektanginöser Beschwerden, so dass die Transplantatvaskulopathie und damit verbundene Komplikationen wie Myokardischämien anfangs häufig unerkannt bleiben. Die Dobutamin-Stressechokardiographie ist das zuverlässigste nicht-invasive Verfahren zur Früherkennung der Transplantatvaskulopathie, jedoch ist eine gute Abgrenzbarkeit des Cavums vom Endokard essentiell für eine zuverlässige Beurteilung von Wandbewegungsstörungen. U. a. aufgrund veränderter anatomischer Bedingungen nach Sternotomie liegt bei herztransplantierte Patienten jedoch häufig eine ungünstige Schallbarkeit vor.

Die vorliegende Arbeit prüfte die Anwendbarkeit der kontrastmittelverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie bei herztransplantierten Patienten in einem methodischen und einem prognostischen Ansatz. Im methodischen Ansatz wurde die Frage bearbeitet, ob durch die Verwendung von Ultraschallkontrastmitteln eine verbesserte Endokarddelineation und dadurch eine verbesserte diagnostische Aussagekraft und Reliabilität der Dobutamin-Stressechokardiographie bei Patienten nach Herztransplantation zu erzielen ist. Dabei wurde auch geprüft, ob sich die Interpretation des Stressechokardiogramms durch einen unerfahrenen Untersucher nach Applikation des Kontrastmittels verbessert und wie weit sie sich der eines erfahrenen Untersuchers annähert. Im prognostischen Ansatz wurde dann geprüft, ob bei diesem Patientengut die im Rahmen der Dobutamin-Stressechokardiographie erhobenen Befunde eine prognostische Abschätzung hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zulassen und ob sich diese Abschätzung mit Kontrastmittelapplikation verbessern lässt.

Im methodischen Teil wurden 14.848 Segmente aus 116 nativen und kontrastmittelverstärkten Dobutamin-Stressechokardiographie-Untersuchungen von insgesamt 83 Patienten nach Herztransplantation ausgewertet. Wandbewegungsstö-

rungen in Ruhe und unter Belastung sowohl mit als auch ohne Kontrastmittelverstärkung wurden jeweils von einem erfahrenen und einem unerfahrenen Observer beurteilt. Korrelationen (Interobserver-Agreement,  $\kappa$ ,  $\phi$ ), zwischen beiden Observern wurden für die Endokarddelineation und die aus der Analyse resultierenden Diagnosen berechnet. In einer Cox Regressionsanalyse wurde der unabhängige prädiktive Wert verschiedener Auswertemodi der Dobutamin-Stressechokardiographie (mit und ohne Kontrastmittel) im Hinblick auf die Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse berechnet. Mittels Vergleich von ROC-Kurven wurde geprüft, ob die Dobutamin-Stressechokardiographie zusätzlich zu den ohnehin bekannten Patientencharakteristika additive prognostische Aussagekraft besitzt.

Die der Promotionsschrift zugrundeliegende Studie zeigte, dass in der Dobutamin-Stressechokardiographie bei Patienten nach Herztransplantation durch Kontrastmittelapplikation sowohl in Ruhe als auch unter maximaler Belastung die Endokarddelineation in praktisch allen Wandsegmenten verbessert wird. Diese Verbesserung war besonders eindrucksvoll in den apikalen Segmenten, wo die Anzahl nicht beurteilbarer Segmente für den unerfahrenen Observer von 34 auf 3% und für den erfahrenen Observer von 25 auf 1% sank. Dies stimmte mit der Erkenntnis überein, dass speziell die apikalen Segmente unter nativen Schallbedingungen häufig nur schlecht darstellbar sind. Insgesamt war die Verbesserung in allen Segmentlokalisationen nachweisbar, also auch in basalen Segmenten, die in früheren Studien<sup>11</sup> weniger oder gar nicht von der Kontrastmittelgabe profitiert hatten. Dies dürfte in der vorliegenden Studie am ehesten darauf zurückzuführen sein, dass durch verbesserte Voreinstellungen des Ultraschallgerätes und optimiertes Timing der Bildaquisition Abschattungsartefakte weitgehend vermieden werden konnten.

Der unerfahrene Observer profitierte von der Kontrastmittelgabe subjektiv deutlich mehr als der erfahrene Observer hinsichtlich der Abnahme nicht beurteilbarer Wandsegmente. Bezüglich der Diagnose einer pathologischen oder nicht-pathologischen Dobutamin-Stressechokardiographie zeigte sich, dass durch Kontrastmittelapplikation ein echokardiographisches Erfahrungsdefizit zu einem gewissen Grad ausgeglichen werden kann. Jedoch erreichte die Diagnose des unerfahrenen Untersucher in der vorliegenden Studie keine für kardiovaskuläre Ereig-

nisse unabhängige prädiktive Wertigkeit. In der prognostischen Analyse wurden daher lediglich die Auswertungen des erfahrenen Observers verwendet. Wir entwickelten ein kontrastspezifisches Stressechokardiographie-Auswertemodell, in dem mindestens zwei statt einem pathologischen Segment wie bei der konventionellen Auswertung eines Stressechokardiogramms üblich gefordert werden. Dies führt zu einer niedrigeren Rate falsch positiver Diagnosen. Im Beobachtungszeitraum traten 19 kardiovaskuläre Ereignisse auf. Die kontrastmittelverstärkte, nicht aber die native Dobutamin-Stressechokardiographie, war ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Hinzunahme der Information aus der Dobutamin-Stressechokardiographie führte vor dem Hintergrund einer vorbestehenden umfassenden klinischen Charakterisierung zu einem Zuwachs der Fläche unter der ROC Kurve von 0,81 auf 0,92, entsprechend 14 relativen Prozent. Damit besitzt die kontrastmittelverstärkte Dobutamin-Stressechokardiographie auch einen klinisch relevanten, inkrementellen prognostischen Wert.

Durch Kontrastmittelapplikation kann die Zahl nicht beurteilbarer Segmente in der Dobutamin-Stressechokardiographie bei Herztransplantierten deutlich gesenkt werden. So kann sich die Auswertung der Stressechokardiographie auf mehr und qualitativ besser dargestellte Segmente stützen. Die verbesserte Bildqualität erlaubt dem auswertenden Arzt eine sicherere Detektion von regionalen Wandbewegungsstörungen, die auf eine Transplantatvaskulopathie hinweisen können. Die stressechokardiographische Diagnose „pathologisch: ja/nein“ wirkt sich naturgemäß unmittelbar auf weitere Diagnostik und ggf. auch Therapieentscheidungen aus. Der Einsatz von Ultraschallkontrastmittel kann so das Patientenmanagement und den Ressourcenverbrauch verbessern. Einfach und kosten-günstig erhebbare klinische Charakteristika zeigen eine gute prognostische Wertigkeit bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse. Durch Kontrastmittelapplikation wird dieser prädiktive Wert noch signifikant verbessert.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass durch einen unerheblichen Mehraufwand, nämlich die systematische Berücksichtigung klinischer Patientencharakteristika und den Einsatz eines transpulmonalen Kontrastmittels bei der Dobutamin-Stressechokardiographie, die Nachsorge herztransplantierten Patienten unter zwei Aspekten verbessert wird. Zum einen trägt die kontrastmittelgestützte Segmentanalyse zur zuverlässigeren Diagnostik von Wandbewegungsstörungen

bei. Zum anderen wird durch Einsatz von Kontrastmittel bei der Dobutamin-Stressechokardiographie die Prognoseabschätzung bei Langzeitüberlebenden nach Herztransplantation hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse optimiert.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Ellman PI, Ronson RS, Kron IL. Modern concepts in heart transplantation. J Long Term Eff Med Implants 2003; 13:465-83.
2. Taylor DO, Edwards LB, Mohacsi PJ, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult heart transplant report--2003. J Heart Lung Transplant 2003; 22:616-24.
3. Armstrong AT, Binkley PF, Baker PB, Myerowitz PD, Leier CV. Quantitative investigation of cardiomyocyte hypertrophy and myocardial fibrosis over 6 years after cardiac transplantation. J Am Coll Cardiol 1998; 32:704-10.
4. Reichle F. Dobutaminbelastungsechokardiographie in der Diagnostik der Koronarvaskulopathie nach orthotoper Herztransplantation. Dissertationsschrift, 1998.
5. Angermann CE, Bullinger M, Spes CH, Zellner M, Kemkes BM, Theisen K. Quality of life in long-term survivors of orthotopic heart transplantation. Z Kardiol 1992; 81:411-7.
6. Riedmayr MI, Tammen AR, Behr TM, et al. Perspectives of patients with terminal renal failure: quality of life and psychological adjustment before and in the first year after heart transplantation. Z Kardiol 1998; 87:808-16.
7. Hosenpud JD. Immune mechanisms of cardiac allograft vasculopathy: an update. Transpl Immunol 1993; 1:237-49.
8. 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.
9. Bokor D. Diagnostic efficacy of SonoVue. Am J Cardiol 2000; 86:19G-24G.
10. Schnaack SD, Siegmund P, Spes CH, Tammen AR, Theisen K, Angermann CE. Transpulmonary contrast echocardiography: effects on delineation of endo-cardial border, assessment of wall motion and interobserver variability in stress echocardiograms of limited image quality. Coron Artery Dis 2000; 11:549-54.
11. Ten Cate FJ. Usefulness of ultrasound contrast for image enhancement during stress echocardiography. Echocardiography 2002; 19:621-5.

12. Frieske R, Kuhl H, Yuan D, Lepper W, Franke A, Hoffmann R. [Improved endocardial border delineation during dobutamine stress echocardiography using the left heart contrast medium BY 963]. *Z Kardiol* 2000; 89:186-94.
13. Carrel A. The transplantation of veins and organs. *Am Med* 1905:1101-11.
14. Shumway NE, Lower RR, Stofer RC. Transplantation of the heart. *Adv Surg* 1966; 2:265-84.
15. Barnard CN. The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *S Afr Med J* 1967; 41:1271-4.
16. Angermann CE RB. *Innere Medizin in Praxis und Klinik*, 1992.
17. Meiser BM, von Scheidt W, Weis M, et al. [Heart transplantation--state of the art today]. *Herz* 1997; 22:237-52.
18. Hummel M, Warnecke H, Schuler S, Hempel B, Spiegelsberger S, Hetzer R. [Therapy of terminal heart failure using heart transplantation]. *Klin Wochenschr* 1991; 69:495-505.
19. O'Connell JB, Bourge RC, Costanzo-Nordin MR, et al. Cardiac transplantation: recipient selection, donor procurement, and medical follow-up. A statement for health professionals from the Committee on Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1992; 86:1061-79.
20. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: nineteenth official report-2002. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21:950-70.
21. Anyanwu A, Treasure T. Prognosis after heart transplantation: transplants alone cannot be the solution for end stage heart failure. *Bmj* 2003; 326:509-10.
22. Tatou E, Charve P, Jazayeri S, et al. [Ten-year experience with heart transplantation (1987-1997)]. *Presse Med* 1999; 28:1409-13.
23. Zerbe TR, Arena VC, Kormos RL, Griffith BP, Hardesty RL, Duquesnoy RJ. Histocompatibility and other risk factors for histological rejection of human cardiac allografts during the first three months following transplantation. *Transplantation* 1991; 52:485-90.
24. Pisani B, Mullen GM. Prevention of osteoporosis in cardiac transplant recipients. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17:160-4.

25. Epstein S, Shane E, Bilezikian JP. Organ transplantation and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7:255-61.
26. Shane E, Rivas MC, Silverberg SJ, Kim TS, Staron RB, Bilezikian JP. Osteoporosis after cardiac transplantation. *Am J Med* 1993; 94:257-64.
27. Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med* 1998; 104:459-69.
28. Chung G, Walker S, Vadher B, Murphy F, Leaver N, Banner N. Effect of Sandimmune cyclosporine on renal blood flow and function in heart transplant recipients. *Transplant Proc* 1998; 30:1147-8.
29. Aranda JM et al. Cardiac transplant vasculopathy. *Chest* 2000; 118:1792-800.
30. Baas LS, Bell B, Giesting R, McGuire N, Wagoner LE. Infections in the heart transplant recipient. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2003; 15:97-108.
31. Conrad SA, Chhabra A, Vay D. Long-term follow-up and complications after cardiac transplantation. *J La State Med Soc* 1993; 145:217-20, 223-5.
32. Behrendt D, Ganz P, Fang JC. Cardiac allograft vasculopathy. *Curr Opin Cardiol* 2000; 15:422-9.
33. Rhodes LR. Cardiac allograft vasculopathy. *Crit Care Nurs Q* 2004; 27:10-6.
34. Hosenpud JD, Shipley GD, Wagner CR. Cardiac allograft vasculopathy: current concepts, recent developments, and future directions. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11:9-23.
35. Klauss V, Rieber J, Uberfuhr P, Theisen K, Mudra H. Qualitative and quantitative assessment of cardiac allograft vasculopathy by intravascular ultrasound. *Transplant Proc* 1995; 27:1975-6.
36. Haug Gea. *Stressechokardiographie*, 1998.
37. Bieber CP, Stinson EB, Shumway NE, Payne R, Kosek J. Cardiac transplantation in man. VII. Cardiac allograft pathology. *Circulation* 1970; 41:753-72.
38. Vaska PL. Common infections in heart transplant patients. *Am J Crit Care* 1993; 2:145-54; quiz 155-6.
39. Fakih MG, Barden GE, Oakes CA, Berenson CS. First reported case of *Aspergillus granulosis* infection in a cardiac transplant patient. *J Clin Microbiol* 1995; 33:471-3.

40. Vargo RL, Whitman GR. Complications after cardiac transplantation. The role of immunosuppression. *Crit Care Nurs Clin North Am* 1989; 1:741-52.
41. Keating MR, Wilhelm MP, Walker RC. Strategies for prevention of infection after cardiac transplantation. *Mayo Clin Proc* 1992; 67:676-84.
42. Jamieson SW. Investigation of heart transplant coronary atherosclerosis. *Circulation* 1992; 85:1211-3.
43. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *Jama* 1989; 261:3561-6.
44. Gulizia JM, Kandolf R, Kendall TJ, et al. Infrequency of cytomegalovirus genome in coronary arteriopathy of human heart allografts. *Am J Pathol* 1995; 147:461-75.
45. Ventura HO, Mehra MR, Smart FW, Stapleton DD. Cardiac allograft vasculopathy: current concepts. *Am Heart J* 1995; 129:791-9.
46. Johnson DE, Alderman EL, Schroeder JS, et al. Transplant coronary artery disease: histopathologic correlations with angiographic morphology. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:449-57.
47. Billingham ME. Cardiac transplant atherosclerosis. *Transplant Proc* 1987; 19:19-25.
48. Rickenbacher PR, Pinto FJ, Chenzbraun A, et al. Incidence and severity of transplant coronary artery disease early and up to 15 years after transplantation as detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:171-7.
49. Schroeder JS, Gao SZ, Hunt SA, Stinson EB. Accelerated graft coronary artery disease: diagnosis and prevention. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11:S258-65.
50. St Goar FG, Pinto FJ, Alderman EL, et al. Intracoronary ultrasound in cardiac transplant recipients. In vivo evidence of "angiographically silent" intimal thickening. *Circulation* 1992; 85:979-87.
51. Ensley RD, Hunt S, Taylor DO, et al. Predictors of survival after repeat heart transplantation. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation, and Contributing Investigators. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11:S142-58.

52. Gao HZ, Schroeder JS, Hunt S, Stinson EB. Retransplantation for severe accelerated coronary artery disease in heart transplant recipients. *Am J Cardiol* 1988; 62:876-81.
53. Spes CH, Klauss V, Mudra H, et al. Diagnostic and prognostic value of serial dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment of cardiac allograft vasculopathy: a comparison with coronary angiography and intravascular ultrasound. *Circulation* 1999; 100:509-15.
54. Lewis JF, Selman SB et al. Dobutamine echocardiography for prediction of ischemic events in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16:390-3.
55. Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. *Invest Radiol* 1968; 3:356-66.
56. Mackay RS, Rubissow G, Jr. Decompression studies using ultrasonic imaging of bubbles. *IEEE Trans Biomed Eng* 1978; 25:537-44.
57. Kremkau FW, Gramiak R, Carstensen EL, Shah PM, Kramer DH. Ultrasonic detection of cavitation at catheter tips. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1970; 110:177-83.
58. Lange PE, Seiffert PA, Pries F, et al. Value of image enhancement and injection of contrast medium for right ventricular volume determination by two-dimensional echocardiography in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1985; 55:152-7.
59. Feinstein SB, Ten Cate FJ, Zwehl W, et al. Two-dimensional contrast echocardiography. I. In vitro development and quantitative analysis of echo contrast agents. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:14-20.
60. Feinstein SB, Shah PM, Bing RJ, et al. Microbubble dynamics visualized in the intact capillary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:595-600.
61. Borow KM, Neumann A, Arensman FW, Yacoub MH. Cardiac and peripheral vascular responses to adrenoceptor stimulation and blockade after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1229-38.
62. Weissman NJ, Levangie MW, Newell JB, Guerrero JL, Weyman AE, Picard MH. Effect of beta-adrenergic receptor blockade on the physiologic response to dobutamine stress echocardiography. *Am Heart J* 1995; 130:248-53.

63. ASE/SCA Guidelines for Performing a Comprehensive Intraoperative Multiplane Transesophageal Echocardiography Examination: Recommendations of the American Society of Echocardiography Council for Intraoperative Echo-cardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Task Force for Certification in Perioperative Transesophageal Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* 1999; 12:884-900.
64. Elhendy A, Bax JJ, Poldermans D. Dobutamine stress myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. *J Nucl Med* 2002; 43:1634-46.
65. Altman D. Practical statistics for medical research. In: Hall Ca, ed. London, 1991.
66. Hosmer DL LS. Applied Logistic Regression. In: Wiley, ed. New York, 1989.
67. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240:1285-93.
68. Kasprzak JD, Paelinck B, Ten Cate FJ, et al. Comparison of native and contrast-enhanced harmonic echocardiography for visualization of left ventricular endocardial border. *Am J Cardiol* 1999; 83:211-7.
69. Sakakura K et al. Improvement of endocardial border delineation during dobutamine stress echocardiography with Levovist. *J Cardiol* 2003; 41:277-83.
70. Fontana A, Lucca E, Brambilla N, Lanzarini L, Klersy C, Previtali M. [Usefulness and limitations of contrast echocardiography during dobutamine stress test]. *Ital Heart J* 2003; 4:119-24.
71. Dolan MS, Riad K, El-Shafei A, et al. Effect of intravenous contrast for left ventricular opacification and border definition on sensitivity and specificity of dobutamine stress echocardiography compared with coronary angiography in technically difficult patients. *Am Heart J* 2001; 142:908-15.
72. Uehara H, Yamamoto T, Hirano Y, et al. [Contrast agent improves diagnostic value of dobutamine stress echocardiography]. *J Cardiol* 2001; 37:135-41.
73. Spencer KT, Bednarz J, Mor-Avi V, et al. The role of echocardiographic harmonic imaging and contrast enhancement for improvement of endocardial border delineation. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13:131-8.

74. Vlassak I, Rubin DN, Odabashian JA, et al. Contrast and harmonic imaging improves accuracy and efficiency of novice readers for dobutamine stress echocardiography. *Echocardiography* 2002; 19:483-8.
75. Malhotra V, Nwogu J, Bondmass MD, et al. 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.
76. Akosah KO, McDaniel S, Hanrahan JS, Mohanty PK. Dobutamine stress echocardiography early after heart transplantation predicts development of allograft coronary artery disease and outcome. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1607-14.
77. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Arnese 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.
78. 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.
79. Averkiou MA, Hamilton MF. Measurements of harmonic generation in a focused finite-amplitude sound beam. *J Acoust Soc Am* 1995;98:3439-42.
80. Burns PP, JE. Simpson, DH. Uhlendorf, V.Fritsch, T. Harmonic imaging with ultrasound contrast agents. *Clin Radiol* 51 (Suppl 1): 50-55 1996.
81. Jung, P.Angermann, C. E. Clinical Benefits of Using Second Generation Ultrasound Contrast Agents in Stress Echocardiography. *Echocardiography* (Suppl 1):20:11-18 2003
82. Spes C, Angermann Ce. Stress echocardiography for assessment of cardiac allograft vasculopathy. *Z Kardiol.* 2000;Suppl 9:IX/50-3

## Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. Christiane E. Angermann für die Überlassung des Themas bedanken. Sie stand mir stets mit tatkräftiger Unterstützung und klugem Rat zur Seite und vermittelte durch ihre intensive und engagierte Betreuung immer ein hohes Maß an Motivation und Freude an der Forschung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Karl Theisen, Medizinische Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Möglichkeit, in seiner Abteilung diese Arbeit zu beginnen.

Herzlichen Dank an Herrn Dr. Philip Jung für seine kontinuierliche Betreuung, mit der er mich von Beginn bis zur Fertigstellung der Arbeit stets hilfsbereit und mit viel Mühe begleitet hat.

Ein großes Dankeschön gebührt Herrn Dr. Stefan Störk, der mir tatkräftig und mit viel Engagement und Kollegialität nicht nur bei statistischen Fragestellungen geduldig zur Seite stehend eine tragende Stütze war und einen großen Beitrag zur Fertigstellung dieser Arbeit geleistet hat.

Weiterhin bedanke ich mich ganz herzlich bei Frau Daniela Oehring für ihre tatkräftige Unterstützung.

Ich danke der Arbeitsgruppe von PD Dr. Jörg Strotmann und Dr. Frank Weidemann für die gute und harmonische Zusammenarbeit, in der die Gewebedoppler-Studie entstehen und fertiggestellt werden konnte.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn PD Dr. Christoph Spes, der mit seinen kenntnisreichen Anregungen die Arbeit gefördert hat.

Ein besonderes Dankeschön gilt Sr. Marlies Westphal aus der Herzinsuffizienz-Ambulanz der Medizinischen Klinik, Innenstadt /München, mit deren Hilfe die Weiterführung meiner Arbeit von Würzburg aus erst möglich war.

Schließlich möchte ich Herrn Prof. Dr. Klaus Wilms danken, der mir in seiner Funktion als Klinikdirektor schon seit Beginn meines Praktischen Jahres die Möglichkeit geboten hat, eine hochwertige klinische Ausbildung auf dem Gebiet der Inneren Medizin zu genießen, und an dessen Klinik ich die Arbeit fertig stellen durfte.

Ich bedanke mich bei meiner Familie und meinen engsten Freunden, deren Rückhalt und Unterstützung mir teuer und wertvoll sind.

## **Lebenslauf**

Name	Margret Kung
Geburtsdatum	24. August 1975
Geburtsort	Frankfurt/ Main
Eltern	Veling Kung, geb. Chu Priv.-Doz. Dr. med. dent. Yin-Sheng Kung

## **Schulbildung**

1982-1986	Albert-Schweitzer-Grundschule, Weisenheim am Berg
1986- 1995	Leininger-Gymnasium, Grünstadt/Weinstraße

## **Studium**

1995- 1997	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität, Jena
1997- 2003	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians- Universität, München
2002	Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität, Würzburg (1. und 2. Tertial des Praktischen Jahres)
1997	Ärztliche Vorprüfung
1999	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2001	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2003	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

## **Weiterbildung**

Seit 04/2003	Ärztin im Praktikum an der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg
--------------	--